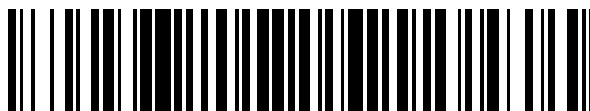


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 548 256**

51 Int. Cl.:

**C07D 241/24** (2006.01)

**C07F 5/04** (2006.01)

**C07F 5/02** (2006.01)

**C07F 9/38** (2006.01)

**C07F 9/6571** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.10.2010 E 10766045 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.09.2015 EP 2627636**

54 Título: **Proceso para la preparación de bortezomib y los intermedios para el proceso**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**15.10.2015**

73 Titular/es:

**SYNTHON BV (100.0%)  
Microweg 22  
6545 CM Nijmegen, NL**

72 Inventor/es:

**CASTULÍK, JAKUB y  
ZABADAL, MIROSLAV**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 548 256 T3**

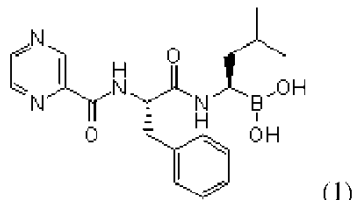
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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**

Proceso para la preparación de bortezomib y los intermedios para el proceso

**5 Antecedentes de la invención**

Bortezomib, químicamente ácido 3-metil-1(R)-[N-(pirazin-2-ilcarbonil)-L-fenilalanil-amino]-butilborónico de la fórmula (1)



10 es un compuesto farmacéuticamente activo utilizado en el tratamiento de diversos tumores. Bortezomib es un inhibidor del proteasoma. La inhibición del proteasoma por bortezomib evita la degradación de las proteínas intracelulares, lo que afecta a múltiples cascadas de señalización dentro de las células que conduce a la muerte celular y a la inhibición del crecimiento tumoral.

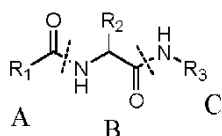
15 Estructuralmente, bortezomib es un compuesto dipeptídico borado que comprende restos L-leucina y L-fenilalanina. Por lo tanto, comprende dos carbonos quirales y la molécula tiene orientación espacial rígida, siendo así un diastereómero individual. Este puede formar sales de adición de ácido.

20 En estado sólido, bortezomib está presente en forma de boroxina trimérica. En la literatura se han descrito varios polimorfos cristalinos de bortezomib.

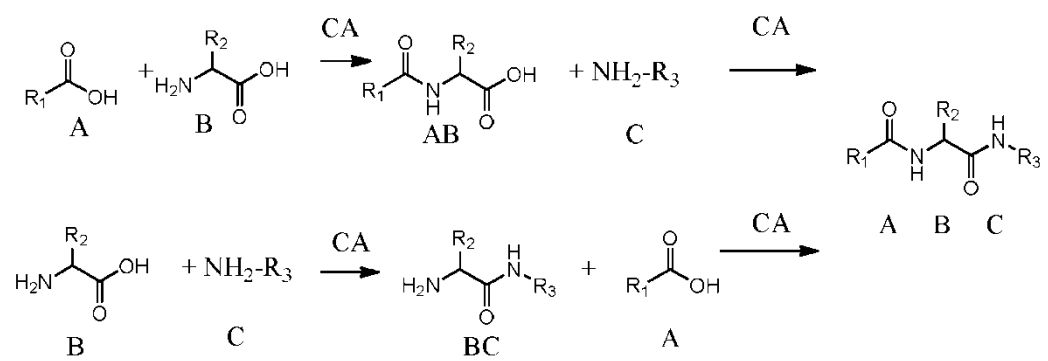
25 Las composiciones farmacéuticas actualmente en uso médico y vendidas, por ejemplo, con el nombre comercial de Velcade comprenden una mezcla liofilizada estéril de bortezomib con manitol, excipiente que también reacciona con bortezomib durante el proceso de liofilización después de la formación de un éster borónico de manitol.

30 Bortezomib ha sido divulgado por primera vez en el documento WO 96/13266. Los ésteres de manitol de bortezomib se han divulgado en el documento WO 2002/059130, la forma trimérica de bortezomib se ha divulgado en el documento WO 2002/059131.

Como bortezomib es un compuesto dipéptido que consiste en el ácido pirazin-2-il-carboxílico (A), L-fenilalanina (B) y restos ácido (R)-1-amino-3-metilbutilborónico (C), su estructura se indica generalmente como



35 y su síntesis sigue enfoques básicos en la preparación de péptidos. Los péptidos se preparan comúnmente mediante el acoplamiento de las partes ácidas y amínicas de los correspondientes aminoácidos usando un agente de acoplamiento. En caso de dipéptidos, son principalmente aplicables dos rutas posibles que se muestran abajo (enfoques AB + C y A + BC, resp.) (excluida la protección necesaria de NH-u OH-):



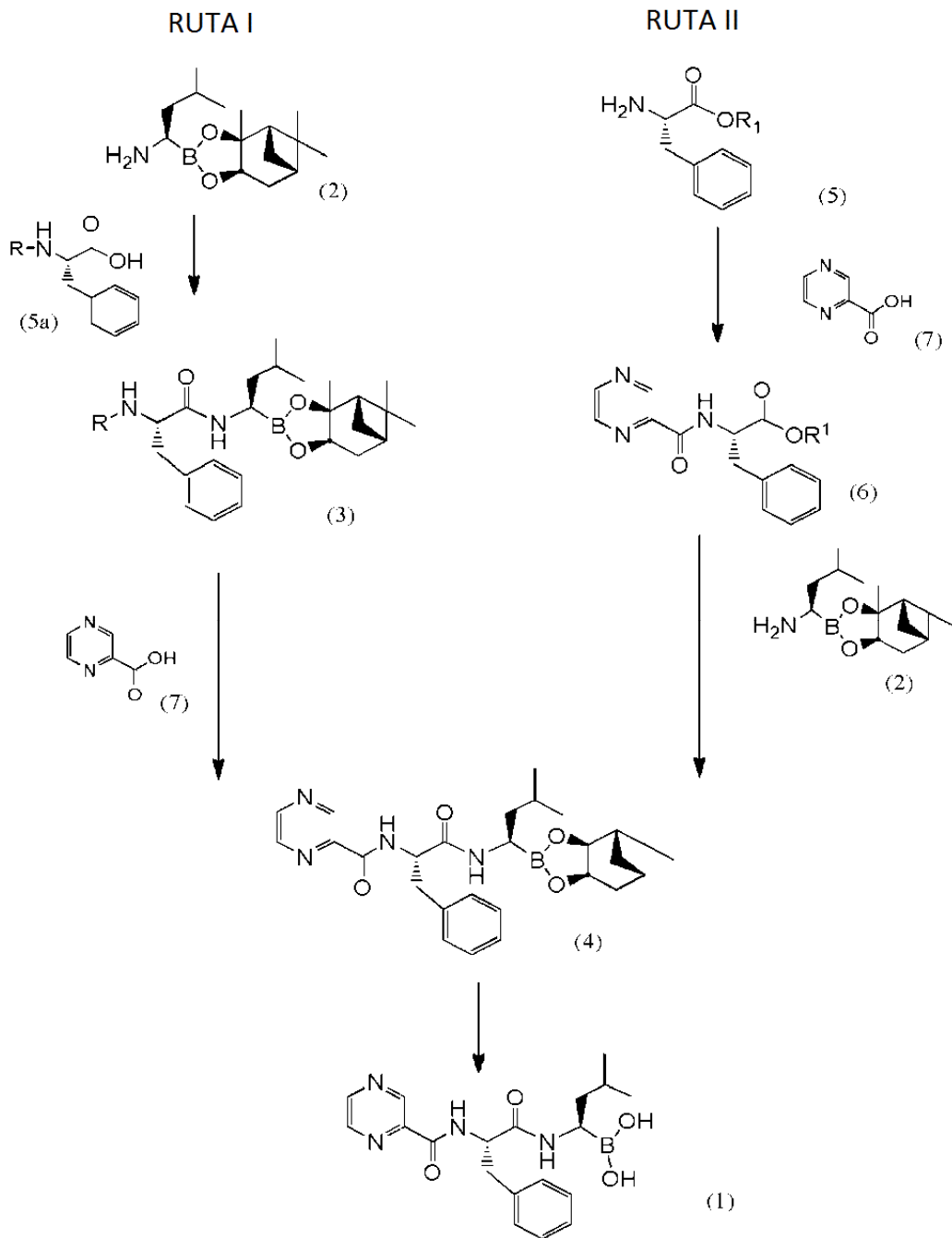
En cada una de las cuatro etapas anteriores indicadas por una flecha, es necesario un agente de acoplamiento ("AC") para realizar la reacción de formación de péptidos.

5 En la familia de patentes básica (documentos WO 96/13266, EP 788360, US 5780454 y otros), no se ilustra explícitamente ningún proceso de preparación de bortezomib (indicado allí como MG-341). Como se desprende de la descripción, bortezomib se puede preparar probablemente usando un proceso que se inicia con el acoplamiento del (1*R*)-(S)-pinandiol-1-amino-3-metilbutano-1-boronato de fórmula (2) con el compuesto de fenilalanina con la protección adecuada del N (pref. con el grupo Boc) de fórmula (3) (véase el enfoque anterior A + BC y "Ruta I" del esquema 1). El autor ha presentado una solicitud de patente posterior WO 2005/097809 que divulga mejoras de esta  
10 ruta básica. Esta solicitud es de hecho la primera divulgación específica del proceso de la Ruta I.

El proceso de acuerdo con la Ruta II del Esquema 1 siguiente, es decir, la conversión del compuesto de fórmula (2) directamente en un compuesto de fórmula (4) usando un sintón de péptido de fórmula (6) (véase lo anterior enfoque AB + C), ha sido divulgado en las solicitudes recientes WO 2009/004350 (Pliva/Teva) y WO 2009/036281 (Dr. Reddy).  
15

Ambas rutas producen bortezomib a través de su precursor protegido B-OH de fórmula (4). Los grupos OH del compuesto (4) están generalmente protegidos por un grupo protector (S)-pinandiol quirale y la eliminación de este grupo (por una reacción de transesterificación con ácido 2-metilpropano-borónico en medio ácido, como se divulga en el documento WO 2005/097809) representa la última etapa común en la preparación de bortezomib (1).  
20

Como se ha indicado anteriormente, los agentes de acoplamiento son necesarios para el acoplamiento de ácidos carboxílicos con aminas en ambas rutas básicas que conducen a bortezomib. En la actualidad, los agentes de acoplamiento clásicos, tales como TBTU (tetrafluoroborato de (O-benzotriazol-1-il)-N,N',N'-tetrametiluronio) y DCC (N,N'-diclohexilcarbodiimida) en combinación con 1-hidroxibenzotriazol, se utilizan en los procesos de la técnica anterior para la preparación de bortezomib. TBTU se usó para la síntesis de compuestos de éster borónico en el documento US 2006/189806. No obstante, estos agentes de acoplamiento presentan muchas desventajas en el proceso de acoplamiento y la mejora en este sentido es por lo tanto deseable.  
25



Esquema 1 Principales rutas sintéticas en la preparación de bortezomib (se han omitido las reacciones de desprotección)

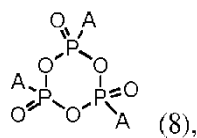
5

**Sumario de la invención**

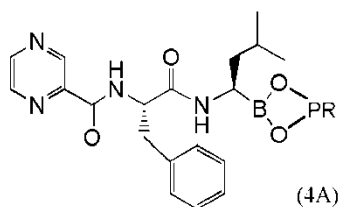
La presente invención se basa en el descubrimiento de un proceso mejorado para la preparación de bortezomib caracterizado por el uso de un agente de acoplamiento específico, el cual es más barato, menos tóxico y más eficaz.

10

El primero y más general aspecto de la presente invención se refiere a la utilización de anhídrido alquiltrifosfato cíclico de fórmula (8)

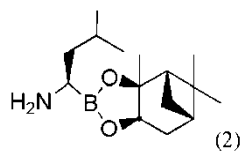
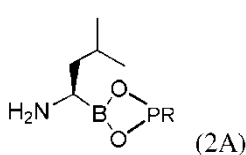


5 en la que A es un grupo alquilo C1-C6, preferiblemente un grupo n-propilo, como un agente de acoplamiento en los procesos para la preparación de bortezomib, sus enantiómeros y productos intermedios, en particular en los procesos para la preparación de un bortezomib intermedio protegido de fórmula general (4A),

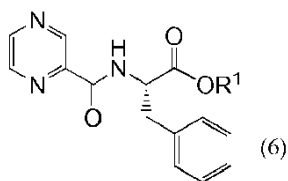


10 en la que PR es un grupo protector quiral, preferiblemente un grupo (S)-pinandiol protector.

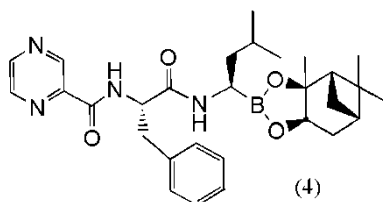
En el segundo aspecto, la invención proporciona un proceso de acoplamiento del ácido (R)-1-amino-3-metilbutilborónico protegido de fórmula general (2A), en particular el compuesto de fórmula (2) y/o una sal de adición de ácido del mismo, preferiblemente la sal trifluoroacetato



15 con un compuesto de fórmula (6)

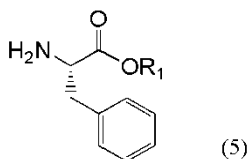


20 en la que R1 es hidrógeno, tras la formación del compuesto de la fórmula (4A) anterior y preferiblemente, de fórmula (4)

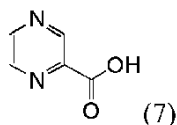


25 caracterizado por que la reacción de acoplamiento se lleva a cabo en presencia del compuesto de la fórmula (8) anterior, en la que A es un grupo alquilo C1-C6, preferiblemente en la que A es un grupo n-propilo.

30 En un aspecto específico, el compuesto de la fórmula (6) anterior, en la que R1 es hidrógeno, se prepara mediante un proceso, en el cual el compuesto de fórmula (5)

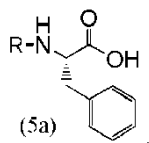


35 en la que R1 es un grupo alquilo C1-C4 y es preferiblemente un grupo metilo, se acopla con el compuesto de fórmula (7)

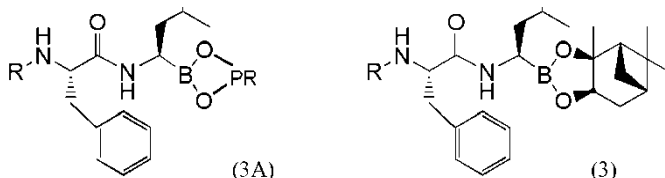


en presencia de un compuesto de la fórmula (8) anterior,  
y el compuesto intermedio de fórmula (6) así formado, en la que R1 es un grupo alquilo C1-C4, se hidroliza para  
5 producir un compuesto de fórmula (6), en la que R1 es hidrógeno.

En un tercer aspecto, la invención proporciona un proceso de acoplamiento del ácido 1-amino-3-metilbutilborónico  
protegido de fórmula general (2A), en particular el compuesto de fórmula (2) y/o una sal de adición de ácido del  
10 mismo, preferiblemente la sal trifluoroacetato, con un compuesto de fórmula (5a)



en la que R es un grupo protector de N, preferiblemente un grupo terc-butiloxycarbonilo,  
tras la formación del compuesto de fórmula general (3A) y en particular de fórmula (3)



caracterizado por que la reacción de acoplamiento se lleva a cabo en presencia de un compuesto de la fórmula (8)  
anterior, en la que A es un grupo alquilo C1-C6, preferiblemente en la que A es un grupo n-propilo,  
20 seguido de una o más etapas de convertir el compuesto de la fórmula anterior (3A), en particular de la fórmula  
anterior (3), en bortezomib.

En un aspecto específico, la etapa de conversión comprende la desprotección del grupo protector de N en el  
compuesto de las fórmulas definidas anteriormente (3A) y/o (3) para proporcionar un compuesto de fórmula (3A) y/o,  
25 (3) en la que R es hidrógeno.

En un aspecto siguiente, la etapa de conversión comprende además acoplar el compuesto de fórmula (3A) y/o (3),  
en la que R es hidrógeno, con un compuesto de la fórmula (7) anterior, caracterizado por que la reacción de  
30 acoplamiento tiene lugar en presencia del compuesto de la fórmula (8) anterior.

### Descripción detallada de la invención

La presente invención se centra en un proceso mejorado para la preparación de bortezomib de fórmula (1). Más  
específicamente, se centra en producir el penúltimo intermedio de bortezomib de fórmula general (4A), que se  
35 caracteriza por que el futuro resto de ácido borónico de bortezomib sigue estando protegido por un grupo protector  
B-OH de la estructura quiral y conformación rígida. Se prefiere la estructura quiral del grupo protector, ya que  
bortezomib es un solo enantiómero de un compuesto quiral con dos centros estereogénicos y es ventajoso para  
retener la configuración adecuada en estos centros durante la síntesis. En los procesos conocidos en la actualidad,  
el grupo protector útil es un grupo (S)-pinandiol quiral (S), de modo que el penúltimo intermedio bortezomib tiene la  
40 estructura correspondiente a la fórmula (4).

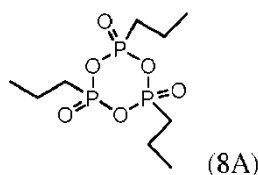
Los procesos de la presente invención se ilustrarán adicionalmente y se ejemplificarán en compuestos que llevan el  
grupo protector (S)-pinandiol quiral, sin embargo, se pueden usar, sin limitación, para fabricar también cualesquiera  
45 otros intermedios B-OH protegidos de bortezomib de una fórmula general (4A), en la que PR es un grupo protector  
quiral. Dicho grupo protector quiral comprende esencialmente un diol vecinal que comprende al menos un carbono  
quiral. En un ejemplo, los otros grupos protectores quirales pueden ser, por ejemplo, 1,2-diciclohexiletano-1,2-diol  
(DICHED) quiral, 1,2-diisopropiletano-1,2-diol (DIPED) quiral etc., incluyendo aquellos como se divulgan en el  
documento WO 2005/097809.

Los procesos de la presente invención pueden ser también utilizados en la preparación de enantiómeros de  
bortezomib, es decir, compuestos de la misma fórmula química pero con diferente orientación espacial de los  
átomos. Los "enantiómeros" también comprenden mezclas de estos enantiómeros.

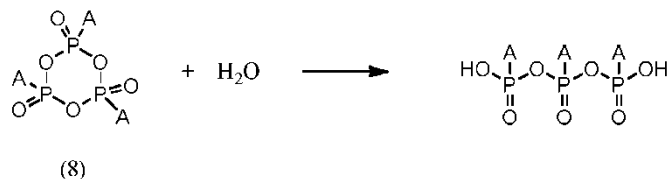
Como bortezomib es un compuesto dipeptídico formado por tres bloques estructurales unidos por dos enlaces peptídicos, existen dos posibles rutas sintéticas diferentes que varían por el orden de construcción de los bloques entre sí. En particular, cada una de estas dos rutas comprende dos etapas de reacción, las cuales se pueden caracterizar como etapas de acoplamiento entre un grupo carboxilo y un grupo amino que forman un grupo amido.

Las parejas de reacción que llevan ambos grupos reactivos tienen orientación espacial rígida y el producto de acoplamiento debe mantener esta orientación sin racemización o epimerización; por lo tanto, la reacción de acoplamiento se debe realizar en condiciones, en las que se minimiza la racemización/epimerización. En general, tal reacción de acoplamiento entre el ácido y la amina debe llevarse a cabo en una presencia de un agente de acoplamiento adecuado. En los documentos de la técnica anterior que se ocupan de la química de bortezomib, se utilizaron varios agentes de acoplamiento, en particular, TBTU (tetrafluoroborato de (*O*-benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio) y DCC (*N,N'*-diclohexilcarbodiimida), generalmente en combinación con 1-hidroxibenzotriazol.

Los procesos de la presente invención se basan en el uso de un agente de acoplamiento de una fórmula general (8) en la que A es un grupo alquilo C1-C6. Preferiblemente, A es un grupo *n*-propilo y el agente de acoplamiento tiene así una estructura de la fórmula (8a).



El compuesto de fórmula (8) es un anhídrido de ácido fosfónico cíclico que reacciona con el agua liberada durante la reacción de amidación con formación de un trifosfato lineal:



Tanto los trifosfatos cíclicos como lineales del esquema anterior son muy solubles en agua y en diversos disolventes orgánicos y, por lo tanto, se pueden eliminar fácilmente del producto de reacción. Son compuestos no tóxicos, que pueden ser manejados por medios convencionales. La reacción de amidación procede generalmente a temperatura ambiente y/o inferior a la temperatura ambiente, con una conversión casi cuantitativa.

Los compuestos de fórmula (8) se han divulgado, por ejemplo, en el documento WO 2005/014604.

El compuesto de fórmula (8), en la que A = propilo se utilizó para la síntesis del éster metílico de la *N*-(2-ftalimidometilbifenil-2-carbonil)valina en V. BRANDMEIER ET. AL.: "2'-Aminomethylbiphenyl-2-carboxylic Acid as a Component of a Cyclopeptide; Crystal Structure and Conformation in Solution", ANGEWANDTE CHEMIE INTERNATIONAL EDITION, vol. 28, 1989, N° 4, páginas 486-488, XP002637224.

Sin limitación, los detalles y ventajas de la presente invención se explicarán adicionalmente sobre el uso del anhídrido tris-*n*-propil trifosfonato cíclico (2,4,6-tri-*n*-prop-1-il-1,3,5-trioxa-2,4,6-trifosfinan-2,4,6-trióxido) de fórmula (8A) [a veces abreviado en este documento como T3P] como el agente de acoplamiento preferido, ya que este compuesto está disponible comercialmente, por ejemplo, con el nombre comercial de Allesan CAP.

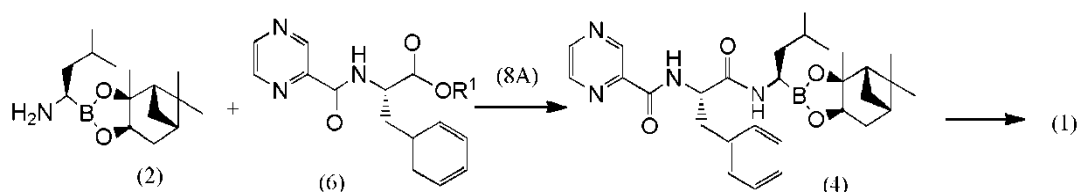
Se observó que el compuesto de fórmula (8A) tiene varias ventajas notables en comparación con otros reactivos de acoplamiento usados en la química de bortezomib:

1. Exhibe una tasa mínima de epimerización durante el acoplamiento; se mantiene la configuración en los centros estereogénicos;
2. Tiene muy baja toxicidad y bajo potencial de sensibilización; tanto TBTU como DCC son compuestos muy tóxicos;
3. Se puede eliminar después de la reacción de acoplamiento por simple lavado con agua. Los agentes de acoplamiento conocidos y sus productos de reacción a menudo contaminan el producto de acoplamiento durante los procesos de aislamiento y son necesarios procesos de purificación complicados;
4. Reacciona en condiciones muy suaves con alto rendimiento;
5. Tiene un precio asequible;
6. Es un producto estable con un fácil manejo y es muy soluble en disolventes orgánicos comunes, por ejemplo, en acetato de etilo y/o en acetonitrilo.

Para ilustrar las ventajas del agente de acoplamiento (8A) en un proceso de preparación de bortezomib, los presentes inventores realizaron un estudio comparativo entre los agentes de acoplamiento conocidos. Los resultados de los rendimientos, pureza y condiciones de reacción se resumen en el Ejemplo 1 a continuación.

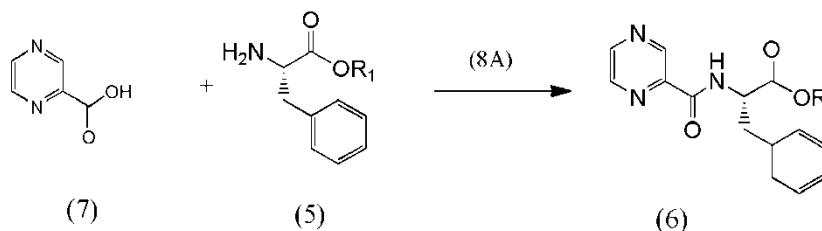
5 La presente invención trata de dos procesos de preparación de bortezomib a partir de un compuesto de fórmula general (2A), en la que PR es un grupo protector quiral. Como se indicó anteriormente, el grupo protector útil es un grupo (S)-pinandioli quiral y el correspondiente ácido borónico protegido de partida tiene, por lo tanto, preferiblemente la estructura que corresponde a la fórmula (2). Aunque los procesos de la presente invención se ilustrarán adicionalmente y se ejemplificarán en los compuestos que llevan el grupo protector (S)-pinandioli quiral, la  
 10 invención no está limitada a los mismos. En un ejemplo, los otros grupos protectores quirales en los compuestos de la fórmula general (2A) pueden ser, por ejemplo, 1,2-diciclohexiletano-1,2-diol (DICLED), 1,2-diisopropiletano-1,2-diol (DIPED) quiral etc.

15 En un ejemplo ilustrativo del primer proceso de la presente invención, el compuesto de fórmula (2) reacciona con el compuesto de fórmula (6), en la que R1 es hidrógeno, en presencia del agente de acoplamiento de fórmula (8A). El compuesto B-OH protegido formado (4) se desprotege a continuación en bortezomib.



20 El compuesto de fórmula (2) es un compuesto conocido. Se puede preparar por procesos conocidos en la técnica, los cuales generalmente se inician a partir del (S)-pinandioli y ácido 2-metilpropano borónico. Los procesos se divulgan, por ejemplo, en el documento WO 2005/097809, WO 2009/004350 y WO 2009/036281. El compuesto (2) puede usarse per se o, preferiblemente, como una sal de adición de ácido. La sal de adición de ácido más preferida es una sal trifluoroacetato ya que es fácilmente preparable y es cristalina.

25 La segunda pareja de reacción, el compuesto de fórmula (6), se prepara ventajosamente mediante un proceso, en el cual el éster alquílico de L-fenilalanina y/o su sal de adición de ácido que tiene la fórmula (5)



30 en la que R1 es un grupo alquilo C1-C4 y es preferiblemente un grupo metilo, se acopla en un disolvente inerte con ácido pirazin-2-carboxílico de fórmula (7) en presencia de una base. De acuerdo con un aspecto de la presente invención, la reacción de acoplamiento procede en presencia de un agente de acoplamiento de la fórmula (8) anterior, generalmente con el anhídrido n-propilfosfónico de la fórmula (8A). En una realización ventajosa, el disolvente inerte puede ser un hidrocarburo C5-C10 alifático, cíclico o aromático o un hidrocarburo C1-C4 alifático halogenado. La base es ventajosamente una amina terciaria, por ejemplo, N-metilmorfolina. La temperatura de reacción es normalmente de -20 a 0 °C, temperatura a la cual el tiempo de reacción es alrededor de 2-4 horas. La cantidad del agente de acoplamiento de fórmula (8) es ventajosamente de 1 a 2 equivalentes molares con respecto  
 35 al compuesto (5). El progreso de la reacción puede monitorizarse mediante una técnica analítica adecuada, por ejemplo, por HPLC o CG. Después de terminada la reacción, la mezcla de reacción se procesa mediante extracción con agua, de modo que queda el agente de acoplamiento y la base se elimina. El producto de reacción se puede aislar de la fase orgánica por medios comunes, por ejemplo, por evaporación, o la fase orgánica se puede usar en la siguiente etapa directamente.

45 En la siguiente etapa, el compuesto intermedio de fórmula (6) así formado, en la que R1 es un grupo alquilo C1-C4, y es preferiblemente un grupo metilo, se hidroliza por el agua en el compuesto de fórmula (6), en la que R1 es hidrógeno. Preferiblemente, la hidrólisis se lleva a cabo en un disolvente miscible en agua en presencia de una base, por ejemplo, una base de amina. Es importante asegurarse que esencialmente no se produce epimerización durante la hidrólisis. Por lo tanto, las condiciones de hidrólisis deben ser muy leves. En un modo ventajoso, la hidrólisis básica en condiciones suaves se puede realizar en presencia en sales de litio, por ejemplo, cloruro de litio, bromuro de litio, nitrato de litio, trifluoroacetato de litio, tetrafluoroborato de litio etc.  
 50



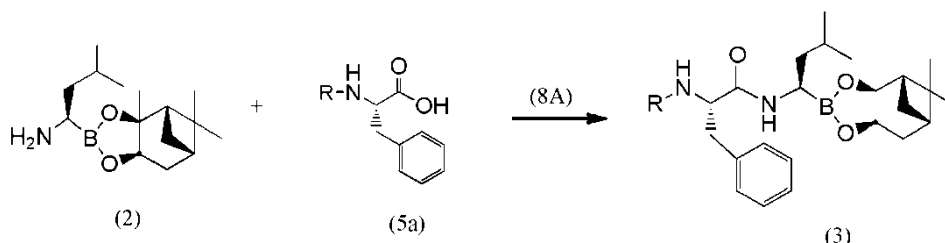
El compuesto hidrolizado se aísla ventajosamente a partir de la mezcla de reacción después de la neutralización de la misma, preferiblemente mediante una extracción. El producto en bruto se puede precipitar en forma sólida del extracto, por ejemplo, mediante el uso de anti-disolvente, que generalmente es un hidrocarburo alifático tal como hexano o heptanos. El sólido bruto se puede aislar por filtración y opcionalmente recrystalizar en un disolvente adecuado o en una mezcla de disolvente/antisolvente.

Una vez que se dispone del compuesto (2) y el compuesto (6), la etapa clave en la preparación de bortezomib de acuerdo con el proceso de la presente invención comprende el acoplamiento, en presencia de una base, del compuesto (6), en el que R1 es hidrógeno, con el compuesto (2), que se carga preferiblemente en forma de una sal de adición de ácido y más preferiblemente como sal trifluoroacetato, en un disolvente inerte, mediante el cual el agente de acoplamiento necesario para la reacción mutua es el compuesto de fórmula (8), preferiblemente de fórmula (8A). En una realización ventajosa, el disolvente inerte puede ser un hidrocarburo C5-C10 alifático, cíclico o aromático o un hidrocarburo alifático C1-C4 halogenado. La base es ventajosamente una amina terciaria, por ejemplo, N-metilmorfolina. La temperatura de reacción es normalmente de -30 a 0 °C, preferiblemente de -20 a -10 °C, temperatura a la cual el tiempo de reacción es alrededor de 1-2 horas. La cantidad del agente de acoplamiento de fórmula (8) es ventajosamente de 1 a 2 equivalentes molares con respecto al compuesto (2). El progreso de la reacción puede monitorizarse mediante una técnica analítica adecuada, por ejemplo, por HPLC o CG. Después de terminada la reacción, la mezcla de reacción se procesa mediante extracción con agua, de modo que queda el agente de acoplamiento y la base se elimina. El producto de reacción se puede aislar de la fase orgánica mediante medios comunes, por ejemplo, por evaporación y se puede purificar opcionalmente, por ejemplo, por cromatografía en columna.

Siempre que sea útil, los productos de reacción de cualquiera de las etapas del proceso pueden utilizarse en la siguiente etapa sin aislamiento de la mezcla de reacción.

En la última etapa, el intermedio bortezomib protegido así formado de la fórmula (4) se desprotege dando bortezomib de fórmula (1). Se puede usar cualquiera de los procesos de desprotección conocidos en la técnica. En particular, la etapa de transesterificación divulgada en el documento WO 2005/097809, en la que bortezomib reacciona con un aceptor de ácido borónico orgánico en condiciones ácidas, representa un proceso de desprotección útil.

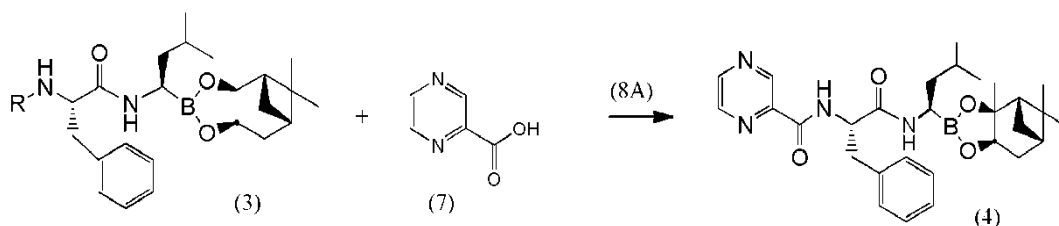
En un ejemplo ilustrativo del segundo proceso de la presente invención, el compuesto de fórmula (2) reacciona en la primera etapa con el compuesto de L-fenilalanina de fórmula (5a), en la que R es un grupo protector de nitrógeno. El grupo protector de nitrógeno útil es un grupo terc-butiloxicarbonilo (tBOC), pero se debe entender que se pueden usar también otros grupos protectores de nitrógeno.



Del mismo modo que en el primer proceso de la presente invención, el compuesto de fórmula (2) puede estar cargado en la reacción como una sal de adición de ácido, preferiblemente la sal trifluoroacetato. La reacción de acoplamiento con el compuesto protegido con tBOC (5a) tiene lugar generalmente en un disolvente inerte, en presencia de base y está, de acuerdo con la presente invención, mediada por la acción del agente de acoplamiento de la fórmula (8), preferiblemente (8A). El disolvente inerte es ventajosamente un hidrocarburo C1-C4 clorado o un hidrocarburo C5-C10 alifático, cíclico o aromático, la base es preferiblemente una amina terciaria. Las condiciones de reacción y procesamiento de la mezcla de reacción son esencialmente las mismas como se divulga en el primer proceso de la presente invención.

En una etapa siguiente, el grupo protector R en el compuesto así formado (3) se elimina para dar un compuesto de fórmula (3), en la que R es hidrógeno. En el caso del grupo protector tBOC, la desprotección se realiza generalmente por tratamiento del sustrato con HCl en acetato de etilo. Después de la terminación de la reacción, el producto puede ser aislado de la mezcla de reacción mediante dilución con un hidrocarburo, por ejemplo, con heptanos, y precipitando el producto como una sal clorhidrato.

En la segunda etapa de acoplamiento, el compuesto (3), en la cual R es hidrógeno, reacciona con el ácido 2-pirazincarboxílico de fórmula (7) en presencia del agente de acoplamiento de la fórmula (8), preferiblemente (8a), en un disolvente inerte y en presencia de una base.



El disolvente inerte es ventajosamente un hidrocarburo C1-C4 alifático clorado o un hidrocarburo C5-C10 alifático, cíclico o aromático, la base es preferiblemente una amina terciaria. Las condiciones de reacción y el procesamiento de la mezcla de reacción son esencialmente las mismas que las divulgadas en el primer proceso de la presente invención.

Siempre que sea útil, los productos de reacción de cualquiera de las etapas del proceso pueden utilizarse en la siguiente etapa sin aislamiento de la mezcla de reacción.

En la última etapa, el bortezomib protegido así formado de la fórmula (4) se desprotege proporcionando bortezomib de fórmula (1). Puede utilizarse cualquiera de los procesos de desprotección conocidos en la técnica. En particular, la etapa de transesterificación divulgada en el documento WO 2005/097809, en la cual el bortezomib protegido reacciona con un aceptor de ácido borónico orgánico en condiciones ácidas, representa un proceso de desprotección útil.

El bortezomib preparado por cualquiera de los procesos de la presente invención y/o por alternativas obvias de los mismos, pueden aislarse en estado sólido en la forma trimérica boroxina mediante un proceso de precipitación adecuado conocido en la técnica y se purifica si es deseable en el grado de pureza farmacéutico.

La presente invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos no limitantes.

### Ejemplos

**Ejemplo 1: 3-fenil-2-(pirazin-2-carboxamido)propanoato de (S)-metilo = compuesto de fórmula (6) [R<sup>1</sup> es un grupo metilo]:**

Disolver 2,4,6-triisopropil-1-il-1,3,5-trioxo-2,4,6-trifosfinan-2,4,6-trióxido (compuesto de fórmula (8A)) (192 g de solución al 50 % en acetonitrilo, 301 mmol) en 282 ml de diclorometano a 20-25 °C y añadir ácido pirazin 2-carboxílico (compuesto de fórmula (7)) (25 g, 201 mmol). Añadir clorhidrato de éster metílico de L-fenilalanina (43,7 g, 201 mmol) y enfriar la suspensión resultante con agitación a -10 a -15 °C. Añadir una solución de N-metilmorfolina (101 ml, 903 mmol) en 90 ml de diclorometano a la mezcla pre-enfriada durante 1 hora mientras que se mantiene la temperatura de reacción en el intervalo de -10 a -15 °C. Agitar la mezcla de reacción a -10 a -15 °C durante 4 horas. A continuación, verter la mezcla de reacción en 200 ml de agua. Separar las capas y extraer la capa acuosa con 2 x 40 ml de diclorometano. Secar el extracto orgánico combinado sobre sulfato de magnesio anhidro. Evaporar los compuestos volátiles (20 mbar, 45 °C). Se obtiene un producto oleoso amarillo (65,87 g)

Comparación de la efectividad del compuesto de fórmula (8A) [en lo sucesivo indicado como T3P] con reactivos de acoplamiento frecuentemente usados en la síntesis del compuesto de fórmula (6) [R<sup>1</sup> es un grupo metilo]:

Reactivo de acoplamiento	Compuesto (6) bruto			Rendimiento (%)
	Pureza (HPLC, IN (%))		Tiempo de reacción (h)/temperatura (°C)	
	Química	Quiral*		
DCC	61,83	99,9	0,9/0	76
TBTU	97,50	99,9	2,3/0	40
DCC/HOBT	72,63	99,0	3,5/0	cuant
T3P	99,05	99,0	3,75/-10	cuant

\* Pureza quiral determinada como una relación entre los dos enantiómeros

**Ejemplo 2: Ácido (S)-3-fenil-2-(pirazin-2-carboxamido)propanoico = Compuesto de fórmula (6) [R<sup>1</sup> es hidrógeno]**

Disolver 3-fenil-2-(pirazin-2-carboxamido)propanoato de (S)-metilo (57,65 g) en 572 ml de acetonitrilo y añadir 11,7 ml de agua y 84 ml de trietilamina. Enfriar la mezcla de reacción a 0 °C en un baño de hielo y añadir 175,0 g de

LiBr en varias porciones con agitación vigorosa. Después de 10 minutos de agitación, aumentar la temperatura hasta temperatura ambiente. (NB. Una muestra de HPLC mostró 99,97 % de conversión con un contenido del 98,78 % del producto deseado).

5 Después de 5 horas de agitación, diluir la mezcla de reacción con 572 ml de agua y ajustar el pH de la solución a 3-4 (papel de pH) a 0-2 °C con aprox. 56 ml de HCl al 36 %. Extraer la solución con 3x250 ml de acetato de etilo. Secar las capas orgánicas combinadas con MgSO<sub>4</sub> y concentrarlas a 50 °C a un volumen de 170 ml. Enfriar la suspensión formada hasta la temperatura ambiente y diluir con 170 ml de n-heptano. Dejar reposar durante la noche a -10 °C. Aislar el producto bruto mediante filtración y lavar con 2x40 ml de una mezcla de acetato de etilo-n-heptano 1:1 (v/v).

10 Rendimiento: 56,85 g del producto del título como cristales blanquecinos. HPLC: pureza química 98,98 % (IN), pureza quiral 99,51 % (IN)

### 15 **Ejemplo 3: Compuesto de fórmula (4)**

15 Mezclar el ácido (S)-3-fenil-2-(pirazin-2-carboxamido)propanoico (10,85 g, 40,0 mmol) con la sal de trifluoroacetato del compuesto de fórmula (2) (16,27 g, 40,0 mmol) en 215 ml de diclorometano anhidro a 20-25 °C. Enfriar la suspensión blanca formada con agitación a -15 °C y añadir N-metilmorfolina (17,7 ml, 160 mmol) manteniendo la temperatura interna a -10 °C. Añadir el reactivo T3P (2,4,6-triisopropil-1,3,5-trioxo-2,4,6-trifosfinan-2,4,6-trióxido, 20 38,2 g de solución al 50 % en acetonitrilo, 60 mmol) a la misma temperatura. Agitar la mezcla de reacción a -10 a -15 °C durante 1,5 horas.

25 Calentar la mezcla de reacción a 20-25 °C y añadir 215 ml de agua. Separar las capas y lavar la capa orgánica con 210 ml de salmuera. Secar el extracto orgánico con sulfato sódico anhidro y evaporar los compuestos volátiles (5 mbar, 40 °C) hasta un residuo oleoso. Transferir el residuo a la almohadilla de gel de sílice (54,3 g, gel de sílice Merck 60, 40-63 µm, malla 230-400) y eluir el producto en bruto con una mezcla de n-heptano/MTBE (460 ml). Evaporar los compuestos volátiles (5 mbar, 40 °C), con un rendimiento de 18,12 g de un residuo amarillo (86 %).

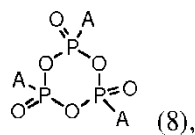
30 HPLC: pureza química 98,69 % (IN), pureza quiral 99,7 %.

35 Habiendo descrito la invención, será fácilmente evidente para los expertos en la técnica que se pueden hacer cambios adicionales y modificaciones en la implementación actual de los conceptos y realizaciones descritas en la presente memoria o pueden hacerse fácilmente o pueden aprenderse mediante la práctica de la invención, sin apartarse del alcance de la invención como se define por las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

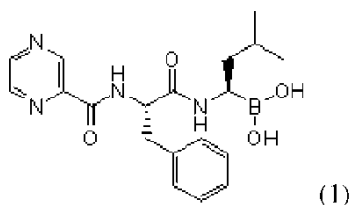
1. Uso de anhídrido de alquiltrifosfonato cíclico de fórmula (8)

5



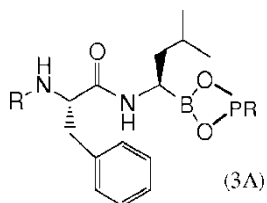
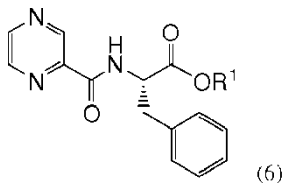
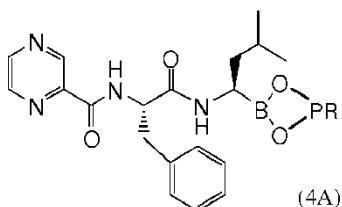
en la que A es un grupo alquilo C1-C6, preferiblemente un grupo n-propilo, como un agente de acoplamiento en un proceso para la preparación de bortezomib de fórmula (1),

10



enantiómeros del mismo y/o intermedios de los mismos, donde los intermedios tienen la fórmulas 4A, 6 y 3A.

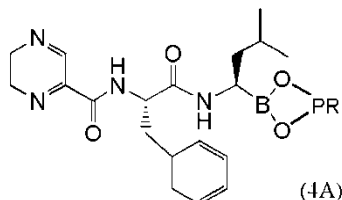
15



en las que PR es un grupo protector quiral, R<sup>1</sup> es hidrógeno, R es un grupo protector de N.

20

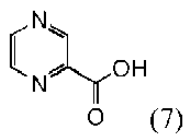
2. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el intermedio es un compuesto de fórmula general (4A),



en la que PR es un grupo protector quiral, preferiblemente el grupo protector (S)-pinandiol.

25

3. Un proceso de preparación del compuesto de fórmula (4A), en la que PR es un grupo protector quiral, que comprende acoplar un compuesto de fórmula (3A), en la que R es hidrógeno, a un compuesto de fórmula (7),



**caracterizado por que** la reacción de acoplamiento transcurre en presencia del compuesto de la fórmula (8), en la que A es un grupo alquilo C1-C6, preferiblemente en la que A es un grupo n-propilo.