

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 555 233**

51 Int. Cl.:

C07D 213/16 (2006.01)

C07D 213/18 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.09.2010 E 10760917 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.11.2015 EP 2477967**

54 Título: **Proceso para preparar metil éster de ácido 3-[(4S)-8-bromo-1-metil-6-(2-piridinil)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepina-4-il] propiónico o la sal del sulfato de benceno del mismo, y compuestos útiles en ese proceso**

30 Prioridad:

18.09.2009 EP 09011914

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

29.12.2015

73 Titular/es:

**PAION UK LIMITED (100.0%)
Compass House Vision Park Chivers way
Cambridge, Cambridgeshire CB4 9ZR, GB**

72 Inventor/es:

**TILBROOK, STUART GARY;
SCHUMACHER, ANDREAS y
EMMENEGGER, RENÉ**

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 555 233 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).

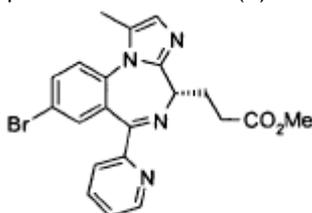
DESCRIPCIÓN

Proceso para preparar metil éster de ácido 3-[(4S)-8-bromo-1-metil-6-(2-piridinil)-4-H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepina-4-il] propiónico o la sal del sulfato de benceno del mismo, y compuestos útiles en ese proceso

La presente invención se relaciona con un proceso para preparar metil éster de ácido 3-[(4S)-8-bromo-1-metil-6-(2-piridinil)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepina-4-il]- propiónico y la sal del sulfato de benceno del mismo, partiendo de metil éster de ácido 3-[(S)-7-bromo-2-((R y/o S)-2-hidroxi-propilamino)- 5-piridin-2-il-3H-benzo[e] [1,4]diazepin-3-il]- propiónico o metil éster de ácido 3- [(S)-7-Bromo-2-((R)-2-hidroxi-propilamino)-5-piridin-2-il-3H-benzo[e] [1,4]diazepin-3-il]- propiónico, y nuevos compuestos útiles como material de partida o intermedio en ese proceso.

El documento WO 00/69836 describe benzodiazepinas de efecto de corta duración que incluyen una unidad estructural de éster carboxílico y que son inactivadas por esteratasas de tejido no específico. Se predice un mecanismo de eliminación independiente de órgano que es característico de estas benzodiazepinas, que proporciona un perfil farmacodinámico más predecible y reproducible. Los compuestos son adecuados para propósitos terapéuticos, incluyendo propósitos de sedación-hipnóticos, ansiolíticos, relajantes musculares y anticonvulsivos. Los compuestos son depresivos del SNC de efecto de corta duración que son útiles para ser administrados intravenosamente en los siguientes ámbitos clínicos: sedación preoperatoria, ansiólisis y uso amnésico para eventos perioperatorios; sedación consciente durante procedimientos de diagnóstico cortos, de operación o de endoscopia; como un componente para la inducción y el mantenimiento de anestesia general, previa y/o concomitante a la administración de otros agentes anestésicos o analgésicos; sedación ICU.

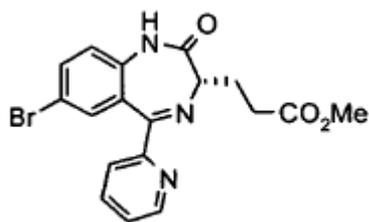
Uno de los compuestos descritos en ese documento es metil éster de ácido 3-[(4S)-8-bromo-1-metil-6-(2- piridinil)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepina-4-il]- propiónico de la fórmula (F) adelante



(F).

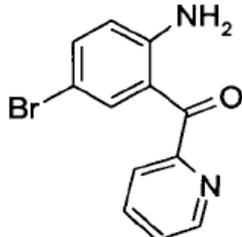
El documento WO 00/69836 enseña un proceso para preparar el compuesto de la fórmula anterior (F), que comprende:

- (a) preparar metil éster de ácido 3-[(S)-7-bromo-2-oxo-5-piridin-2-il-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il]- propiónico de la fórmula (D)



(D)

al hacer reaccionar (2-amino-5-bromo-fenil)-piridin-2-il-metanona de la fórmula (A)



(A)

en cloroformo con un cloruro de aminoácido protegido con Fmoc alfa (obtenido al hacer reaccionar Fmoc-Glu(OMe)-OH y oxalilcloruro en diclorometano), tratar la amida obtenida con trietilamina en diclorometano, luego con ácido acético en 1,2-dicloroetano, aislar el compuesto de la fórmula (D), y

- (b) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (D) con una suspensión de hidruro de sodio en THF, tratar la mezcla de reacción con bis-morfolinofosfoclorhidrato (BPMC) en THF, filtrar la mezcla de reacción, hacer reaccionar el filtrado

con DL-1-amino-propanol, purificar el aducto alcohólico obtenido, tratar ese aducto alcohólico purificado con una mezcla de DMSO y cloruro de oxalilo en diclorometano, tratar la mezcla de reacción con trietilamina, diluir con acetato de etilo, lavar con soluciones acuosas y concentrar para dar una espuma, tratar esa espuma con una cantidad catalítica de ácido p-toluenosulfónico, neutralizar la solución con hidrógeno carbonato de sodio y aislar el compuesto de la fórmula (F).

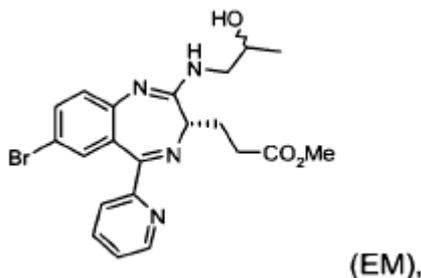
El documento WO 2008/007071 describe un método para preparar la sal de besilato (P) del compuesto de la fórmula (F) anterior al agregar ácido benceno sulfónico a una solución de ese compuesto en tolueno o acetato de etilo, agitar, filtrar, lavar con tolueno o acetato de etilo y secar bajo vacío. Ese método produce sulfonato de benceno de metil éster de ácido 3-[(4S)-8-Bromo-1- metil-6-(2-piridinil)-4H-imidazo[1,2-a] [1,4]benzodiazepina- 4-il] propiónico (P) que se considera que es un ingrediente farmacéutico particularmente activo interesante (API).

El proceso para preparar el precursor directo de ese API, a saber, metil éster de ácido 3-[(4s)-8-bromo-1- metil-6-(2-piridinil)-4H-imidazo[1,2-a] [1,4]benzodiazepina- 4-illpropiónico de la fórmula (F), o ese API, sulfonato de benceno de metil éster de ácido 3- [(4s) -8-Bromo-1-metil-6- (2- piridinil)-4H-imidazo[1,2-a] [1,4]benzodiazepina-4- il] propiónico (P), partiendo del compuesto de la fórmula (A) descrito en el documento WO 00/69836, no es satisfactorio para una preparación industrial, principalmente debido al gran número de etapas, la baja producción general y la insuficiente pureza óptica de los compuestos obtenidos en las diferentes etapas.

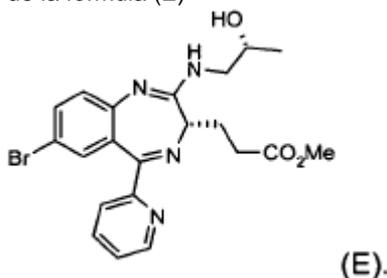
El objetivo de la invención es encontrar un proceso para preparar el compuesto (P) y los precursores del mismo que no tengan los inconvenientes mencionados anteriormente.

Ese objetivo se logra por la invención como se define en las reivindicaciones adjuntas.

Por lo tanto el proceso de la invención se relaciona con un nuevo método para preparar el compuesto de la fórmula (F) o su sal de besilato (P), que comprende oxidar el metil éster de ácido 3- [(S) -7-Bromo-2- ((R) y/o benzo[e] [1, 4] diacepin-3-il] -propiónico de la fórmula (EM)



o en una realización preferida oxidar el metil éster de ácido 3-[(S)-7-bromo-2-((R)-2-hidroxi-propilamino)-5- piridin-2-il-3H-benzo[e] [1,4]diazepin-3-il]- propiónico de la fórmula (E)



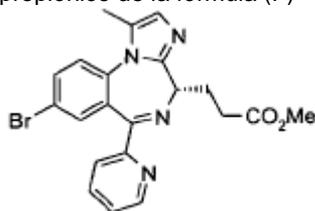
Ese método permite obtener metil éster de ácido 3-[(4S)-8-bromo-1-metil-6-(2-piridinil)-4H-imidazo[1,2- a] [1,4]benzodiazepina-4-il] propiónico de la fórmula (F) o su sal de besilato (P), a saber sulfonato de benceno de metil éster de ácido 3-[(4S)-8-Bromo-1 -metil-6-(2-piridinil)-4H-imidazo[1,2-a] [1,4]benzodiazepina-4-il] propiónico, con muy altas purzas químicas y quirales.

El proceso de la invención puede incluir las etapas para preparar metil éster de ácido 3-[(S)-7-bromo-2-((R) y/o S)- 2- hidroxi-propilamino)-5-piridin-2-il-3H-benzo[e] [1,4]diazepin-3-il]- propiónico de la fórmula (EM) partiendo de uno de los precursores del compuesto de la fórmula (F) descrito en el documento WO 00/69836, a saber metil éster de ácido 3-[(S)-7-bromo-2-oxo-5-piridin-2-il-2,3-dihidro-1H-1,4- benzodiazepin-3-il]- propiónico de la fórmula (D) o (2-amino-5-bromo-fenil)- piridin-2-il-metanona de la fórmula (A).

Luego se proporciona un proceso para preparar metil éster de ácido 3-[(4S)-8-bromo-1-metil-6-(2-piridinil)-4H-imidazo[1,2-a] [1,4]benzodiazepina-4-il] propiónico de la fórmula (F) o sulfonato de benceno de metil éster de ácido 3- [(4S)- 8-Bromo-1 -metil-6-(2-piridinil)-4H-imidazo[1,2-a] [1,4]benzodiazepina-4-il] propiónico (P), con muy altas purzas química y quiral, que tiene menos etapas, una mejor capacidad de reproducción y una mejor producción general con

respecto del compuesto de la fórmula (D) o del compuesto de la fórmula (A), que el proceso descrito en el documento WO 00/69836.

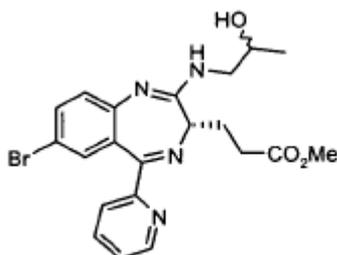
La invención concierne a un proceso para preparar metil éster de ácido 3-[(4S)-8-bromo-1-metil-6-(2-piridinil)-4Himidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepina-4-il] propiónico de la fórmula (F)



(F),

10

que comprende hacer reaccionar metil éster de ácido 3-[(S)-7-bromo-2-((R y/o S)-2-hidroxi-propilamino)-5-piridin-2-il-3H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il]- propiónico de la fórmula (EM)

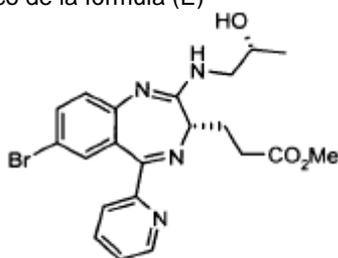


(EM)

15

con un agente de oxidación y opcionalmente tratar el producto de reacción bajo condiciones ácidas, tal como para producir el compuesto de la fórmula (F).

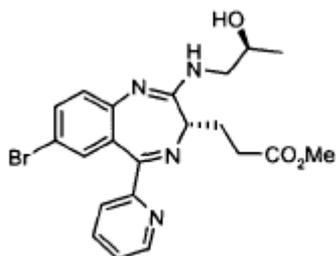
El compuesto de la fórmula (EM) puede ser metil éster de ácido 3-[(S)-7-bromo-2-((R)-2-hidroxi-propilamino)-5- piridin-2-il-3H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il]- propiónico de la fórmula (E)



(E),

20

metil éster de ácido 3-[(S)-7-bromo-2-((R)-2-hidroxi-propilamino)-5- piridin-2-il-3H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il]- propiónico de la fórmula (E')



(E'),

o una mezcla de los compuestos de la fórmula (E) y (E').

25

Preferiblemente el compuesto de la fórmula (EM) es un compuesto de la fórmula (E).

Se puede obtener el compuesto de la fórmula (EM) al hacer reaccionar en un solvente aprótico el compuesto de la fórmula (E1) con (R)-1-amino-2-propanol o (S)-1-amino-2-propanol, ambos compuestos están disponibles comercialmente.

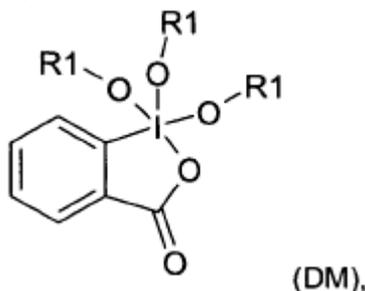
En una realización en la etapa (b) el compuesto de la fórmula (E1) se puede hacer reaccionar con (S)-1-amino-2-propanol, produciendo metil éster de ácido 3-[(S)-7-bromo-2-((S)-2-hidroxi-propilamino)-5-piridin-2-il-3H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il]-propiónico de la fórmula (E').

5 Preferiblemente en la etapa (b) el compuesto de la fórmula (E1) se hace reaccionar con (R)-1-amino-2-propanol, produciendo el metiléster de ácido 3-[(S)-7-bromo-2-((R)-2-hidroxi-propilamino)-5-piridin-2-il-3H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il]-propiónico preferido de la fórmula (E).

10 La pureza óptica de los compuestos de la fórmula (E) y (E') depende de la pureza del 1-amino-2-propanol utilizado en la síntesis. Para los propósitos de la presente invención se prefiere obtener el compuesto de la fórmula (E) en una pureza óptica de $\geq 95\%$, preferiblemente $\geq 99\%$, y más preferiblemente $\geq 99.5\%$, utilizando (R)-1-amino-2-propanol.

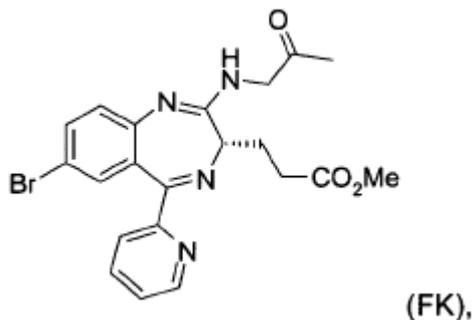
15 El agente de oxidación es un agente apto para oxidar un alcohol secundario a una cetona sin hacerlo reaccionar con los otros grupos reactivos del compuesto de la fórmula (EM).

20 Ejemplos de agentes de oxidación adecuados son piridina sulfonatada en dimetilsulfóxido (DMSO) en presencia de una base tal como diisopropiletilamina (DIEA), cloruro de oxalilo en DMSO en la presencia de una base tal como trietilamina, reactivo de oxidación de Albright-Goldman (anhídrido de ácido acético/ DMSO), reactivo de oxidación S-IBX (1-Hidroxi-(1H)-benzo-1,2-yodoxol-3-ona-1-óxido), una combinación de hipoclorito y una cantidad catalítica de tetrametilpiperidina-1-oxilo (TEMPO), y un compuesto de yodo hipervalente de la fórmula (DM)



25 en donde R1 es acilo, preferiblemente acilo C2-C10, más preferiblemente acilo C2-C4, tal como 1, 1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3(1H)-ona (periyodinano de Dess-Martin).

El agente de oxidación puede convertir el compuesto de la fórmula (EM) directamente al compuesto de la fórmula (F), o a la cetona intermedia de la fórmula

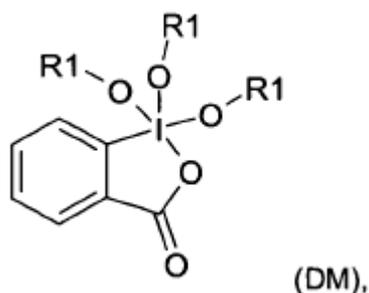


30 que luego se puede ciclizar bajo condiciones ácidas en el compuesto de la fórmula (F).

35 El compuesto de la fórmula (F) se puede aislar mediante métodos que se utilizan de rutina en la técnica de química orgánica sintética, que pueden incluir por ejemplo evaporar el solvente bajo vacío, disolver el residuo en un solvente adecuado, filtrar, lavar con diferentes soluciones acuosas y volver a extraer las soluciones acuosas combinadas con un solvente adecuado.

Para los propósitos de la presente invención se prefiere obtener el compuesto de la fórmula (F) en una pureza óptica de $\geq 95\%$, preferiblemente $\geq 99\%$, más preferiblemente $\geq 99.5\%$, y aún más preferiblemente $> 99.9\%$.

40 Un agente de oxidación preferido es un compuesto de yodo hipervalente de la fórmula (DM)



en donde R1 es acilo, preferiblemente acilo C2-C10, en particular acilo C2-C4.

5 Aún más preferiblemente R1 es acetilo, el compuesto de la fórmula (DM) entonces es 1,1, 1 -triacetoxi-1,1- dihidro-1,2- benzoyodioxol-3(1 H)-ona (periyodinano de Dess-Martin).

10 Cuando el agente de oxidación es periyodinano de Dess-Martin, la reacción se realiza por lo general al tratar el compuesto de la fórmula (EM) con un exceso estequiométrico, usualmente desde 1.0 hasta 2.0, preferiblemente 1.2 a 1.8, particularmente de 1.4 a 1.6 equivalentes de periyodinano de Dess-Martin, en un solvente aprótico tal como por ejemplo diclorometano, cloroformo, acetonitrilo, tetrahidrofurano o butanona. Se han obtenido resultados particularmente buenos con la butanona.

15 El periyodinano de Dess-Martin se agrega de manera conveniente en forma sólida y en porciones a una solución del compuesto de la fórmula (EM) en un solvente aprótico.

Cuando el solvente aprótico es butanona, la reacción preferiblemente se lleva a cabo a una temperatura de entre 30 y 45° C.

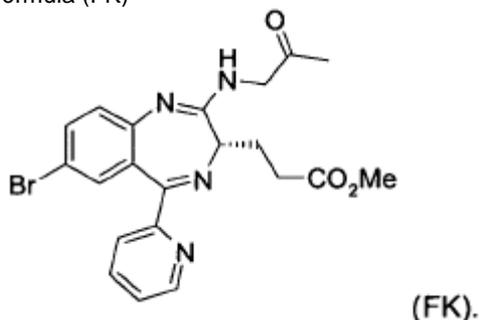
20 Cuando el agente de oxidación es periyodinano de Dess- Martin, el producto de reacción contiene principalmente el compuesto de la fórmula (F) y por lo general no se realiza reacción ácida adicional.

25 El compuesto de la fórmula (F) se puede aislar mediante métodos de rutina utilizados en la técnica de la química orgánica sintética, que pueden incluir por ejemplo evaporar el solvente bajo vacío, disolver el residuo en un solvente adecuado, filtrar, lavar con diferentes soluciones acuosas y volver a extraer soluciones acuosas combinadas con un solvente adecuado.

30 Otro agente de oxidación interesante es una combinación de una cantidad catalítica de tetrametilpiperidina-1-oxilo (TEMPO) e hipoclorito.

El compuesto de la fórmula (EM) se trata por lo general en solución con una cantidad catalítica de TEMPO, por ejemplo de 0.005 a 0.03 equivalentes de TEMPO, y de 1.0 a 1.8 equivalentes de hipoclorito, usualmente en un solvente o una mezcla de solventes que contiene agua, que tiene un pH de 6.0 a 8.0, donde el pH se ajusta si es necesario al agregar aditivos tales como por ejemplo hidrógeno carbonato o ácido acético, y una sal tal como bromuro de sodio o potasio. Una mezcla de solventes adecuada es por ejemplo acetato de etilo/tolueno/agua o diclorometano/agua.

35 Cuando el agente de oxidación es una combinación de una cantidad catalítica de TEMPO e hipoclorito, el producto de reacción principalmente contiene metil éster de ácido 3-[(S)-7-bromo-2-(2-oxo-propilamino)-5- piridin-2-il-3H-1,4- benzodiazepin-3-il]- propiónico de la fórmula (FK)



40 Ese compuesto se puede ciclizar en el compuesto de la fórmula (F) bajo condiciones ácidas.

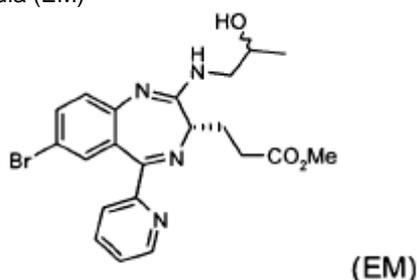
45 Las condiciones ácidas adecuadas son por lo general un ácido orgánico en un solvente orgánico.

Ejemplos de condiciones ácidas adecuadas son ácido p-toluenosulfónico en cloroformo o una mezcla de ácido bencenosulfónico en una cantidad sustancialmente menor a la estequiométrica (preferiblemente menor a un quinto de la cantidad estequiométrica, más preferiblemente aproximadamente un décimo de la cantidad estequiométrica) y tamiz molecular MS3A en diclorometano.

El compuesto de la fórmula (F) se puede aislar mediante métodos de rutina utilizados en la técnica de la química orgánica sintética, que por ejemplo pueden incluir evaporar el solvente bajo vacío, disolver el residuo en un solvente adecuado, filtrar, lavar con diferentes soluciones acuosas y volver a extraer las soluciones acuosas combinadas con un solvente adecuado.

La invención también concierne a un proceso para preparar la sal de besilato sulfonato de benceno de metil éster de ácido 3-[(4S)-8-bromo-1- metil-6-(2-piridinil)-4H-imidazo[1,2-a] [1,4]benzodiazepina-4-il] propiónico (P) que comprende

(a) hacer reaccionar metil éster de ácido 3-[(S)-7-bromo-2-((R y/o S)-2-hidroxi-propilamino)-5-piridin-2-il-3H- benzo[e] [1,4]diazepin-3-il]- propiónico de la fórmula (EM)



con un agente de oxidación, y

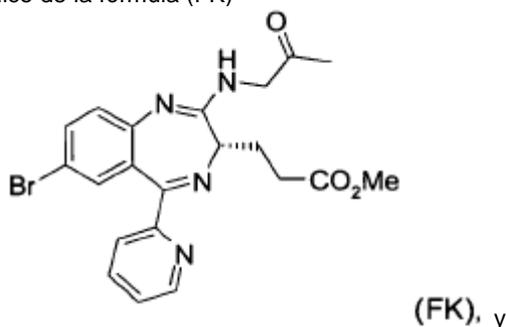
(b) tratar el producto de reacción obtenido en la etapa (a) con benceno sulfónico en un solvente orgánico o una mezcla de solventes orgánicos, tal como para producir el compuesto (P).

El compuesto (P) se puede aislar mediante métodos de rutina utilizados en la técnica de química orgánica sintética, que por ejemplo pueden incluir la cristalización de la sal de besilato.

Para los propósitos de la presente invención se prefiere obtener el compuesto de la fórmula (P) en una pureza óptica de $\geq 95\%$, preferiblemente $\geq 99\%$, más preferiblemente $\geq 99.5\%$, y aún más preferiblemente $> 99.9\%$.

Preferiblemente el compuesto de la fórmula (EM) es un compuesto de la fórmula (E).

En una realización preferida el agente de oxidación es una combinación de hipoclorito y una cantidad catalítica de TEMPO, por lo que el compuesto de la fórmula (EM) se trata en solución con 0.005 a 0.03 equivalentes de TEMPO y 1.0 a 1.8 equivalentes de hipoclorito, tal como para dar metil éster de ácido 3-[(S)-7-bromo-2-(2-oxo-propilamino)-5-piridin-2-il-3H-1,4-benzodiazepin-3-il]- propiónico de la fórmula (FK)



(b) tratar el compuesto de la fórmula (FK) con ácido benceno sulfónico en un solvente orgánico o una mezcla de solventes orgánicos, tal como para producir el compuesto (P).

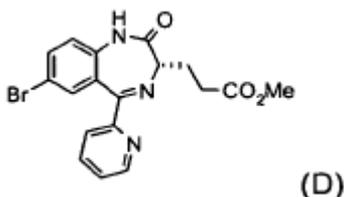
El solvente orgánico o la mezcla de solventes orgánicos que se utiliza en la etapa (b) es un solvente orgánico capaz de favorecer, en presencia de ácido bencenosulfónico, la ciclación del metil éster de ácido 3-[(S)-7-bromo-2-(2-oxo-propilamino)-5-piridin-2-il-3H-1,4-benzodiazepin-3-il]- propiónico de la fórmula (FK), la formación de la sal de sulfonato de benceno, y opcionalmente la cristalización de esa sal.

Ejemplos de mezclas adecuadas de solventes orgánicos son acetato de etilo y etanol, acetato de etilo y 2- propanol, y acetato de etilo y metanol

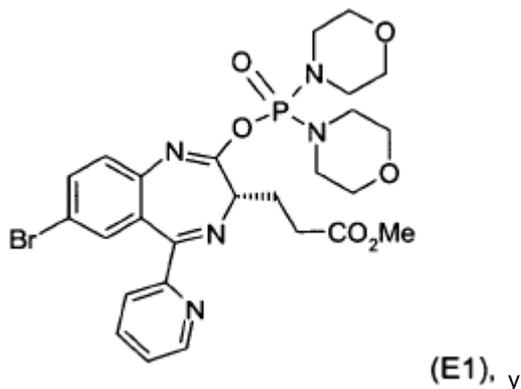
Una mezcla de solventes orgánicos preferida es acetato de etilo y etanol.

El metil éster de ácido 3-[(S)-7-bromo-2-((R y/o S)-2-hidroxi-propilamino)-5-piridin-2-il-3H- benzo[e] [1,4]diazepin-3-il]-propiónico de la fórmula (EM) utilizado como material de partida en proceso definido anteriormente para preparar metil éster de ácido 3-[(4S)-8-bromo-1-metil-6-(2-piridinil)- 4H-imidazo[1,2-a] [1,4]benzodiazepina-4-il] propiónico de la fórmula (F) o sulfonato de benceno de metil éster de ácido 3- [(4S)-8-bromo-1 -metil-6-(2-piridinil)-4H-imidazo[1,2-a] [1,4]benzodiazepina-4-il] propiónico (P), se puede preparar mediante un método que comprende

(a) hacer reaccionar metil éster de ácido 3-[(S)-7-bromo-2-oxo-5-piridin-2-il-2,3-dihidro-1 H-1,4-benzodiazepin-3-il]-propiónico de la fórmula (D)



con diisopropilamida de litio (LDA) y bis-morfolinofosforilclorhidrato (BMPC), tal como para dar el compuesto de la fórmula (E1),



(b) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (E1) con (R)-1-amino-2-propanol o (S)-1-amino-2- propanol.

La etapa (a) se realiza por lo general al disolver el compuesto de la fórmula (D) en un solvente aprótico y agregar LDA y BMPC. Usualmente el LDA se agrega antes del BMPC. El experto también consideraría agregar el BMPC antes del LDA como una alternativa adecuada.

Un solvente aprótico adecuado es por ejemplo tetrahidrofurano (THF), una mezcla de THF con un solvente de alcano (por ejemplo heptano) y un solvente de aralcano (por ejemplo etilbenceno), o un éter, por ejemplo éter de dietilo.

Por lo general se utilizan de 1.0 a 1.5 equivalentes de LDA y por lo menos 1.5 equivalentes de BMPC.

Preferiblemente se utilizan de 1.0 a 1.2, en particular 1.0 a 1.1, equivalentes de LDA y por lo menos 2.0 equivalentes de BMPC.

La etapa (b) por lo general se realiza al hacer reaccionar en un solvente aprótico el compuesto de la fórmula (E1) con (R) -1-amino-2-propano1 o (S) -1-amino-2- propano1 para producir el compuesto de la fórmula (EM).

En una realización en la etapa (b) el compuesto de la fórmula (E1) se puede hacer reaccionar con (S)-1- amino-2- propanol, produciendo metil éster de ácido 3-[(S)-7-bromo-2-((S)-2-hidroxi-propilamino)-5-piridin-2-il-3H- benzo[e] [1,4]diazepin-3-il]- propiónico de la fórmula (E').

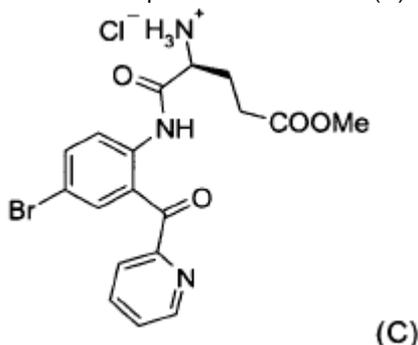
Preferiblemente en la etapa (b) el compuesto de la fórmula (E1) se hace reaccionar con metil éster de ácido (R)-1- amino-2-propanol, produciendo el 3-[(S)-7-bromo-2-((R)-2-hidroxi-propilamino)-5-piridin-2-il-3H- benzo[e] [1,4]diazepin-3-il]- propiónico preferido de la fórmula (E).

Un ejemplo de un solvente adecuado aprótico es THF, una mezcla de THF con un solvente alcano (por ejemplo heptano) y un solvente aralcano (por ejemplo etilbenceno), o un éter, por ejemplo éter de etilo.

El metil éster de ácido 3-[(S)-7-bromo-2-((R)-2-hidroxi-propilamino)-5-piridin-2-il-3H-benzo[e] [1,4]diazepin-3-il]-propiónico de la fórmula (EM) usualmente se aísla y se purifica mediante recristalización a partir de un solvente

adecuado, preferiblemente uno seleccionado del grupo de acetato de etilo, isobutilacetato, 2-propanol, tolueno, o acetato de etilo/heptano.

5 El metil éster de ácido 3-[(S)-7-bromo-2-oxo-5-piridin-2-il-2,3-dihidro-1 H-1,4-benzodiazepin-3-il]- propiónico de la fórmula (D) utilizado anteriormente como material de partida para preparar metil éster de ácido 3-[(S)-7-bromo-2- ((R)-2-hidroxi-propilamino)-5-piridin-2-il-3H-benzo[e] [1,4]diazepin-3-il]- propiónico de la fórmula (EM), se puede preparar mediante un método que comprende el ciclado del compuesto de la fórmula (C)



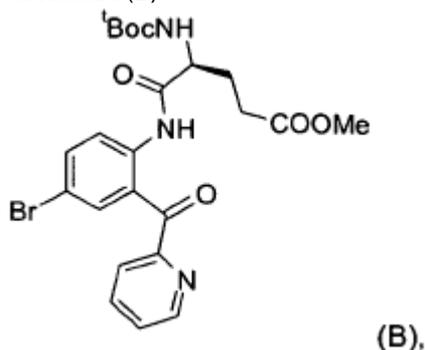
10 mediante tratamiento con una base en un solvente orgánico o mezcla de solventes orgánicos.

Un solvente orgánico adecuado es por ejemplo THF, DMF, acetonitrilo o metanol.

15 Una base adecuada es por ejemplo un hidrógeno carbonato de metal alcalino, por ejemplo hidrógeno carbonato de sodio, o una amina terciaria, por ejemplo por ejemplo trietilamina, diisopropiltilamina, N,N-dimetilanilina y piridina.

20 El metil éster de ácido 3-[(S)-7-bromo-2-oxo-5-piridin-2-il-2,3-dihidro-1 H-1,4-benzodiazepin-3-il]- propiónico de la fórmula (D) se puede purificar mediante recristalización a partir de u solvente alcohólico secundario, por ejemplo isopropanol o isobutanol, preferiblemente isopropanol, o un mezcla de solventes tales como por ejemplo acetato de etilo/heptano.

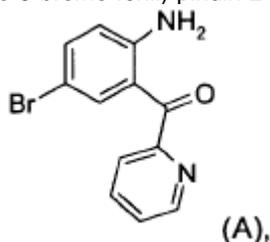
El compuesto de la fórmula (C) utilizado anteriormente como material de partida para preparar metil éster de ácido 3-[(S)-7-bromo- 2-Ox0-5-piridin-2-il,2,3-dihidro-1H -1,4-benzodiazepin-3-il]- propiónico de la fórmula (D), se puede preparar al dividir el grupo tBoc del compuesto de la fórmula (B)



25 mediante tratamiento con cloruro de hidrógeno.

30 La reacción se puede realizar al disolver el compuesto de la fórmula (B) en un solvente polar tal como etanol o metanol, agregar cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano y preferiblemente enfriar la mezcla de reacción.

El compuesto de la fórmula (B) utilizado anteriormente como material de partida para preparar el compuesto de la fórmula (C) se puede preparar al tratar (2-amino-5-bromo-fenil)-piridin-2-il-metanona de la fórmula (A)



con tBoc-Glu(OMe)-OH en un solvente orgánico en la presencia de un agente de acoplamiento.

Un solvente orgánico adecuado es por ejemplo THF, DMF, diclorometano o acetato de etilo.

5

Los agentes de acoplamiento adecuados incluyen aquellos seleccionados del grupo que consiste de Diciclohexilcarbodiimida (DCC), hexafluorofosfato de N,N,N',N'-Tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (HATU), hexafluorofosfato de 2-(1H-Benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HBTU), 1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (EDC), anhídrido de ácido propano fosfónico T3P, hexafluorofosfato de Benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio PyBOP, isobutilclorofornato, carbonildiimidazol (CDI), clorenamina, o N,N'-diisopropilcarbodiimida (DIC).

10

Dependiendo del agente de acoplamiento, se puede utilizar una base tal como por ejemplo diisopropiletilamina (DIEA), trietilamina (TEA) o N-metilmorfolina (NMM), u otro aditivo.

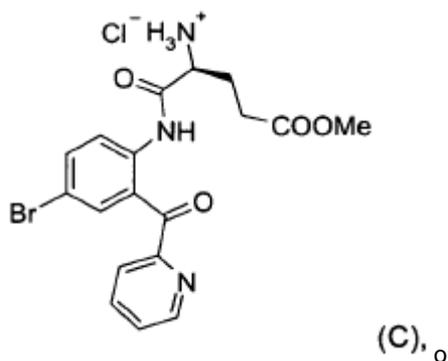
15

Un agente de acoplamiento preferido es DCC, por ejemplo en diclorometano o dimetilformamida (DMF).

La invención también concierne a un nuevo compuesto útil como material de partida o intermedio para realizar el proceso definido anteriormente para preparar metil éster de ácido 3-[(4S)-8-bromo-1-metil-6-(2-piridinil)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepina-4-il] propiónico de la fórmula (F) o sulfonato de benceno de metil éster de ácido 3-[(4S)-8-bromo-1-metil-6-(2-piridinil)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepina-4-il] propiónico (P), que se selecciona del grupo que consiste de

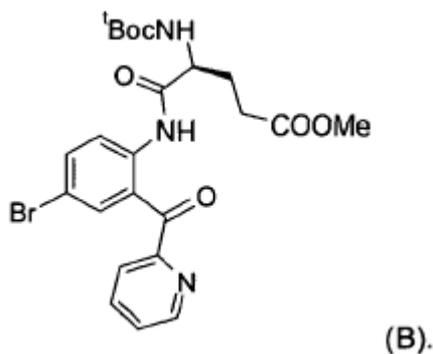
20

a) el compuesto de la fórmula (C)



25

b) el compuesto de la fórmula (B)



30

La invención también se relaciona con el uso de los compuestos de la fórmula (C), (B) en la preparación definida anteriormente de un compuesto de la fórmula (F) o su sal de besilato (P), y también el uso del proceso definido anteriormente para preparar metil éster de ácido 3-[(4S)-8-bromo-1-metil-6-(2-piridinil)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepina-4-il] propiónico de la fórmula (F), en la preparación de sulfonato de benceno de metil éster de ácido 3-[(4S)-8-bromo-1-metil-6-(2-piridinil)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepina-4-il] propiónico (P), por lo que el metil éster de ácido 3-[(4S)-8-bromo-1-metil-6-(2-piridinil)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepina-4-il] propiónico de la fórmula (F) se trata con ácido benceno sulfónico en un solvente o un mezcla de solventes, preferiblemente seleccionados del grupo que consiste de etanol, 2-propanol, etanol/acetato de etilo, 2-propanol/acetato de etilo y metanol/acetato de etilo. La sal de besilato (P) formada luego se cristaliza opcionalmente a partir de ese solvente o mezcla de solventes.

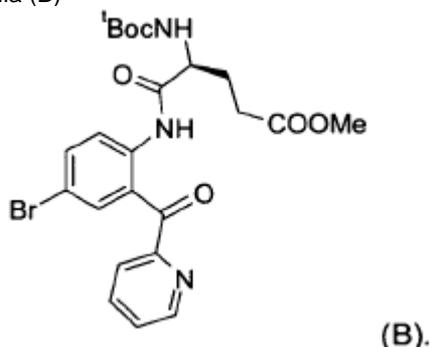
35

40

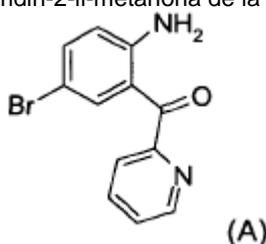
Los siguientes Ejemplos ilustran la invención.

Ejemplo A1 :

Preparación del compuesto de la fórmula (B)

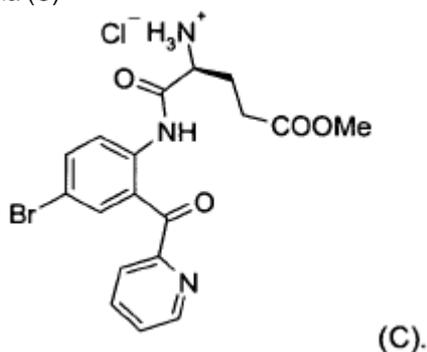


5 222 g (801 mmol) de (2-amino-5-bromo-fenil)-piridin-2-il-metanona de la fórmula (A)



10 (preparada como se describe en European Journal of Organic Chemistry, 2006, 13, 2987- 2990) y 230 g (881 mmol) de tBoc-Glu(OMe)-OH se mezclan como sólidos y se disuelven en 1200 ml de diclorometano y la solución se enfría a una temperatura de -10° C. Una solución del reactivo de acoplamiento diclohexilcarbodiimida DCC (165 g, 801 mmol) en 400 ml de diclorometano se agrega en forma de gotas durante un periodo de 1 hora mientras que la temperatura interna se mantiene a una temperatura desde - 10° C hasta - 5° C, luego la solución se agita durante 40 horas a una temperatura de - 5° C a 0° C. La suspensión se filtra, la torta de filtro se lava con 1000 ml de diclorometano y el filtrado se evapora hasta un residuo amarillo, que muestra para el producto principal los siguientes datos de RMN: 1H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) 11.29 (brs, 1 H); 8.65 (dt, 1 H, J= 4.8, 1.4); 8.50 (d, 1 H, J= 9.0); 7.91(d, 1H, J= 2.3); 7.86 (m, 2H); 7.59 (dd, 1H, J= 9.0, 2.3) 7.45 (ddd, 1H, J= 6.4, 4.0, 2.3); 5.27 (brd, 1 H, J=6.4); 4.27 (brm, 1 H); 3.60 (S, 3H); 2.52-2.1 4 (m, 2H); 2.04-1.82 (m, 2H); 1.36 (S, 9H), que corresponden al compuesto de la fórmula (B).

20 Ejemplo A2:
Preparación del compuesto de la fórmula (C)

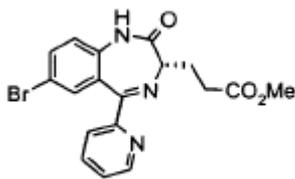


25 El compuesto de la fórmula (B) (1833 g, 2642 mmol) se disuelve en 2200 ml de metanol a temperatura ambiente. La solución se transfiere en un reactor de 10 l y se enfría a una temperatura por debajo de 20° C. A esta solución se agrega cloruro de hidrógeno (11200 mmol) en 2800 ml de 1,4-dioxano durante un periodo de 15 minutos mientras que se mantiene la mezcla de reacción a una temperatura de 15 a 10° C. La mezcla se agita durante 3 horas a una temperatura de 15 a 10° C. La solución obtenida se utiliza directamente en el Ejemplo A3 adelante. Esa solución muestra para el producto principal los siguientes datos de RMN:

30 1H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) 11.23 (brs, 1 H); 8.63(dt, 1 H, J= 4.6, 1.3); 8.36 (brd, 2H, J= 4.3); 8.06 (d, 1H, J= 1.3); 8.0 (m, 1H); 7.78 (dd, 1H, J= 8.6, 2.4) 7.64 (m, 2H) 7.46 (d, 1H, 8.6); 4.00 (brm, 1 H); 3.62 (S, 3H); 2.41-2.23 (m, 2H); 1.83-1.56 (m, 2H), que corresponden al compuesto de la fórmula (C).

Ejemplo A3:

Preparación de metil éster de ácido 3-[(S)-7-bromo-2-oxo-5-piridin-2-il-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il]-propiónico de la fórmula (D)

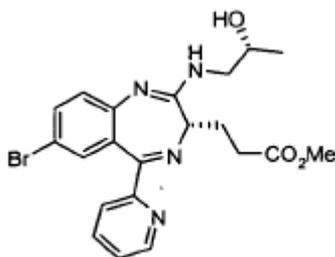


(D).

- 5 449 g (5343 mmol) de hidrógeno carbonato de sodio se suspenden en 2000 ml de acetonitrilo bajo agitación vigorosa. La solución del compuesto de la fórmula (C) obtenido en el Ejemplo A2 anterior (1743 g, 763 mmol) se agrega a esa suspensión en 4 porciones iguales a temperatura ambiente durante un periodo de 30 minutos (relación de solvente real metanol/1,4-dioxano/acetonitrilo: 3/4/10). La temperatura se reduce a 15° C, con un desarrollo de gas intenso y un ligero espumado después de la adición de cada porción. El color cambia después de cada adición, de anaranjado (color de la solución clorhídrica) a amarillo-verde. La solución amarillo-verde se agita a una temperatura de aproximadamente 15° C durante 3 horas 40 minutos. La mezcla de reacción se filtra sobre una capa fina de celita, se lava con acetonitrilo y se evapora en vacío a 50° C de temperatura de baño, produciendo 424 g de resina viscosa, La resina se disuelve en 1500 ml de 2-propanol a 85° C. Después de enfriamiento el sólido precipitado se aísla mediante filtración y se lava con 2-propanol y se seca a una temperatura de 35° C en vacío para dar el producto como un sólido cristalino amarillo (215.8 g, 528 mmol) que tiene los siguientes datos de RMN:
- 10 1H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) 8.69 (s, 1 H); 8.52 (dq, 1 H, J= 4.8, 1.6, 0.8); 7.99 (dt, 1H, J= 8.0, 1.0); 7.73 (td, 1H J= 7.8, 1.8); 7.54-7.43(m, 2H) 7.28 (qd, 1H, J= 7.6, 4.8, 1.0); 6.93(d, 1H, J=8.6); 3.67 (dd, 1H J= 7.6, 6.1); 3.60 (s, 3H) 2.66-2.34 (m, 4H), que corresponden al compuesto de la fórmula (D).

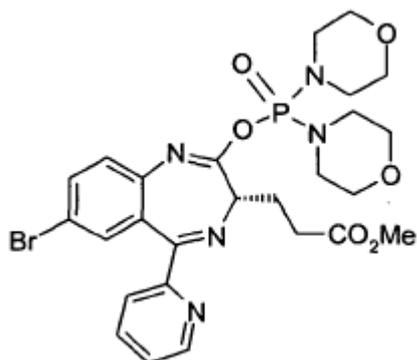
- 20 Para el proceso descrito en los Ejemplos A1 a A3, el rendimiento total de (2-amino-5- bromo-fenil)-piridin-2-il-metanona de la fórmula (A) a metil éster de ácido 3-[(S)-7-bromo-2-oxo-5-piridin-2-il-2,3-dihidro-1 H-1,4-benzodiazepin-3-il]-propiónico de la fórmula (D) es aproximadamente 67%. La pureza química del sólido aislado según se determina por HPLC (a 230 nm) es 98.35% y su pureza óptica (quiral) determinada por HPLC (a 290 nm) es 100%.

- 25 Ejemplo A4:
Preparación de metil éster de ácido 3-[(S)-7-bromo-2-oxo-5-piridin-2-il-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il]- propiónico de la fórmula (E)



(E).

- 30 1.36 kg (3.39 mol) del compuesto de la fórmula (D) se suspende en 3500 ml de tetrahidrofurano seco (THF) bajo argón y se enfría por debajo de -18° C. Una solución 2 M de diisopropilamida de litio LDA (3.4 mol) en 1700 ml de THF/heptano/etilbenceno se agrega durante un periodo de 90 minutos. La adición es exotérmica y la temperatura se controla para estar entre -10 y -5° C. La mezcla luego se agita durante 105 minutos a 0° C, seguida por la adición en forma de porción de bis-morfolinofosforilclorhidrato BMPC (1.74 kg; 6.78 mol) durante 15 minutos. La suspensión marrón se agita durante 150 minutos y la temperatura se mantiene entre -5 y 0° C. Se encuentra que una cantidad analítica del producto principal aislado por cromatografía tiene los siguientes datos de RMN:
- 35 1H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) 8.68 (ddd, 1 H, J= 4.8, 1.7, 0.9); 7.96 (dt, 1 H, J= 7.9, 1.0); 7.8 (td, 1H, J= 7.7, 1.8); 7.67 (dd, 1H, J= 8.6, 2.3); 7.57 (d, 1H, J= 2.0); 7.41 (ddd, 1H, J= 7.5, 4.8, 1.2); 7.36 (d, 1H, J= 8.6); 7.2 (m, 1H); 3.85- 3.65 (m, 8H + 3H)3.33-3.19 (m, 8H); 2.76-2.45 (m, 4H), que corresponden al compuesto de la fórmula (E1)



(E1).

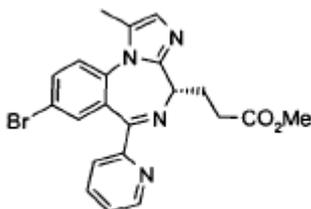
Una solución de (R)-1-amino-2-propanol (519 g; 6.91 mol) en THF seco (1500 ml) se agrega dentro de 105 minutos y la temperatura se mantiene entre +4 y -2° C. La mezcla se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. Una segunda adición del (R)-1- amino-2-propanol (102 g; 1.36 mol) en THF seco (150 ml) se lleva a cabo dentro de 5 minutos. Se agita durante otras 25 horas, luego se evapora ampliamente.

Al residuo pastoso se le agrega diclorometano (5 l) y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (5 l). Las capas se separan. La capa orgánica se lava con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (2.5 l) y agua (2 l). Cada capa acuosa se extrae de nuevo con diclorometano (200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se evaporan. El producto crudo se recrystaliza a partir de tolueno caliente a 95° C después de enfriamiento lento y filtración, como un sólido amarillento en 56% de rendimiento (876 g) con los siguientes datos de RMN:

¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz) 8,6 (ddd, 1 H, J=4.8, 1.6, 1.0); 7.87 (dm, 1 H, J=7.8); 7.79 (td, 1H, J= 7.5, 1.7); 7.51(dd, 1H, J=8.7, 2.3); 7.39 (d, 1H, J=2.3); 7.36 (ddd, 1H, J= 7.4, 2.5, 1.4); 7.13 (d, 1H, J=8.8); 5.76 (tb, 1H) 5.19 (b, 1H); 3.98 (m, 1H) 3.71 (S, 3H); 3.5-3.2 (m, 3H) 2.9-2.3 (m, 4H); 1.17 (d, 3H, J= 6.3), que corresponden al compuesto de la fórmula (E). La pureza química según se determina por HPLC (254 nm) es 98.77%. La pureza óptica según se determina por HPLC (290nm) es 99.54%

Ejemplo A5:

Preparación de metil éster de ácido 3-[(4S)-8-bromo-1 -metil-6-(2-piridinil)-4H-imidazo[1,2- a] [1,4]benzodiazepina-4-il] propiónico de la fórmula (F) utilizando peryodinano de Dess- Martin como agente de oxidación



(F)

El compuesto de la fórmula (E) (874 g, 1.9 mol) se disuelve en butanona (7.8 l) y se calienta hasta 3° C. Se agrega peryodinano de Dess Martin (968 g; 2.28 mol) en porciones. Un corto tiempo después de la adición de las primeras cantidades se forma un sólido que es el subproducto insoluble del reactivo. La temperatura de la mezcla de reacción ha aumentado a 43° C con la adición completa. Esta temperatura se mantiene durante 45 minutos. De nuevo se agrega peryodinano de Dess Martin (242 g; 0.58 mol). Se continúa la agitación durante 40 minutos. Luego los volátiles se eliminan ampliamente en vacío y el residuo se diluye con acetato de etilo (10 l). Los sólidos se eliminan mediante filtración y se lavan con acetato de etilo (0.5 l). Los filtrados combinados de ambas series se lavan con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (7 l) y solución acuosa saturada de cloruro de amonio (7 l). Las capas acuosas combinadas se vuelven a extraer con acetato de etilo (0.5 l). Las capas orgánicas combinadas se extraen tres veces con ácido clorhídrico 1 N (4 l, 2 x 2 l). Las capas acuosas combinadas se lavan con acetato de etilo (100 ml). Se agrega acetato de etilo (7 l) a la capa acuosa, seguido por adición lenta de solución 1 N de hidróxido de sodio (8 l) bajo agitación vigorosa. A un pH entre 4 a 5 el producto se incorpora en la capa orgánica como lo indica el cambio de color de las capas. Después de adición completa, el valor del pH de es 9. Las capas se separan y la acuosa se extrae con acetato de etilo (1 l). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se evaporan. El producto crudo se obtiene como una resina de color marrón (783 g, pureza química mediante HPLC a 230 nm = 93.91%, la pureza quiral mediante HPLC (250 nm) es = 98.47%) que contiene aún 13% en peso de acetato de etilo, que tiene los siguientes datos de RMN:

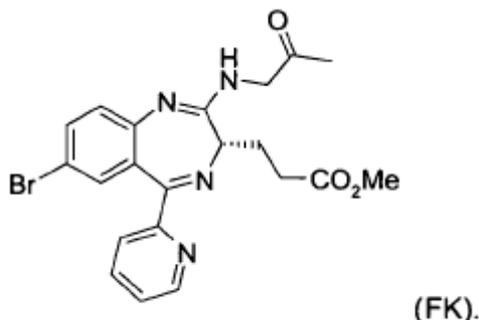
¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) 8.58 (ddd, 1 H, J= 4.8, 1.7, 0.9); 8.1 9 (dt, 1 H, J= 7.9, 1.0); 7.8 (td, 1H, J= 7.7, 1.8); 7.72 (dd, 1H, J= 8.6, 2.3); 7.66 (d, 1H, J= 2.3); 7.34 (ddd, 1H, J= 7.6, 4.8, 1.2); 7.31 (d, 1H, J= 8.6); 6.87 (dm, 1H, j=1.0) 4.09-

4.02 (m, 1H); 3.68 (s, 3H); 2.9-2.7 (m, 4H); 2.35 (d, 3H, J= 1.0), que corresponde al compuesto de la fórmula (F). El peso molecular calculado es 640 g/mol que corresponde a un rendimiento del 76%.

Ejemplo A6:

5 Preparación de metil éster de ácido 3-[(4S)-8-bromo-1 -metil-6-(2-piridinil)-4H-imidazo[1,2- a] [1,4]benzodiazepina-4-il] propiónico de la fórmula (F) utilizando una combinación de una cantidad catalítica de TEMPO e hipoclorito como agente de oxidación seguido por ciclización ácida

10 a) Formación de metil éster de ácido 3-[(S)-7-bromo-2-(2-oxo-propilamino)-5-piridin-2-il-3H-1,4- benzodiazepin-3-il]- propiónico de la fórmula (FK) en acetato de etilo/ tolueno



15 230 mg (0.5 mmol) del compuesto de la fórmula (E) se disuelven en 1 ml de diclorometano y se enfría a menos de 0° C (en un baño de hielo/ etanol) dando una solución amarillenta. Se agregan 4.2 mg de hidrógeno carbonato de sodio (0.05 mmol) y 2.6 mg de bromuro de sodio (0.025 mmol). Se agrega 0.78 mg (0.005 mmol) de TEMPO, seguido inmediatamente por 0.33 ml de una solución de NaOCl 2.1 mol/l (0.7 mmol). Las capas orgánicas son incoloras y la capa acuosa amarillenta. La mezcla de reacción se agita vigorosamente durante la noche. El HPLC muestra como producto principal una cetona y sin presencia del compuesto de la fórmula (E). El producto principal aislado muestra los siguientes datos de RMN:

20 1H-RMN (CDCl3, 300 MHz) 8.65 (ddd, 1 H, J= 4.8, 1.8, 0.8); 7.93 (dt, 1 H, J= 7.9, 1.0); 7.8 (td, 1H, J= 7.7, 1.8); 7.52(dd, 1H, J= 8.6, 2.3); 7.41 (d, 1H, J= 2.3); 7.36 (ddd, 1H, J= 7.5, 4.8, 1.2); 7.2 (d, 1 H, J= 8.8); 4.25 (dd, 2H, J= 90, 20); 3.71 (s, 3H) 3.36 (m, 1 H); 2.85-2.40 (m, 4H); 2.21 (s 3H), que corresponden al compuesto de la fórmula (FK).

25 b) Ciclización en el compuesto de la fórmula (F)

1.83 g (4 mmol) del compuesto de la fórmula (FK) se disuelve en 15 ml de cloroformo. Se agrega 76 mg (0.4 mmol) de ácido p-tolueno sulfónico y la mezcla se somete a reflujo durante 3 días. La mezcla de reacción se diluye con diclorometano se lava con solución de hidrógeno carbonato de sodio, se seca con sulfato de magnesio y se evapora. El producto principal aislado muestra los siguientes datos de RMN:

30 1H-RMN (CDCl3, 300 MHz) 8.58 (ddd, 1 H, J= 4.8, 1.7, 0.9); 8.19 (dt, 1 H, J= 7.9, 1.0); 7.8 (td, 1H, J= 7.7, 1.8); 7.72 (dd, 1H, J= 8.6, 2.3); 7.66 (d, 1H, J= 2.3); 7.34 (ddd, 1H, J= 7.6, 4.8, 1.2); 7.31 (d, 1H, J= 8.6); 6.87 (dm, 1H, J=1.0) 4.09-4.02 (m, 1H); 3.68 (s, 3H); 2.9-2.7 (m, 4H); 2.35 (d 3H, J= 1.0), que corresponden al compuesto de la fórmula (F).

Ejemplo A7:

35 Preparación de sulfonato de benceno de metil éster de ácido 3-[(4S)-8-bromo-1 -metil-6-(2-piridinil)-4H-imidazo[1,2- a] [1,4]benzodiazepina-4-il] propiónico (P) mediante ciclización un solo recipiente del compuesto de la fórmula (FK) y formación de sal

2 g (3.63 mmol) del compuesto de la fórmula (FK) se disuelven en 12 ml de acetato de etilo a temperatura ambiente. 0.563 g (3.56 mmol) de ácido benceno sulfónico se disuelve en 5.6 ml de etanol y se agrega en forma de gotas durante 5 minutos a la mezcla de reacción. Precipitación. Después de 1 hora el sólido se aísla mediante filtración, se lava con acetato de etilo para dar 1.0 g del sólido blancuzco, con los siguientes datos de RMN:

40 1H-RMN (CDCl3, 300 MHz) 8.60 (ddd, 1 H, J= 4.8, 1.7, 0.9); 8.20 (dt, 1 H, J= 7.9, 1.0); 7.9 (m, 2H); 7.8 (m, 2H); 7.53 (d, 1 H, J= 1.2); 7.47 (d, 1 H, J= 8.8); 7.44-7.36 (m, 4H); 4.46-4.39(m, 1H); 3.62 (s, 3H); 3.0-2.6 (m, 4H); 2.43 (s, 3H, J= 1.0), que corresponden al compuesto (P). La pureza química según se determina por HPLC (230 nm) es 99.07% y la pureza óptica según se determina por HPLC (290 nm) es 99.98%.

45

Ejemplo A8:

50 Preparación de sulfonato de benceno de metil éster de ácido 3-[(4S)-8-bromo-1 -metil-6-(2-piridinil)-4H-imidazo[1,2- a] [1,4]benzodiazepina-4-il] propiónico (P) a partir de metil éster de ácido 3- [(4S)-8-bromo-1 -metil-6-(2-piridinil)-4H-imidazo[1,2-a] [1,4]benzodiazepina-4-il] propiónico de la fórmula (F)

El compuesto crudo de la fórmula (F) (783 g de residuo del Ejemplo A5) se disuelve en acetato de etilo (3.8 l). Una solución de ácido bencenosulfónico (228 g, 1.44 mol) en etanol (1.8 l) se agrega dentro de 50 minutos bajo agitación. La suspensión amarilla pegajosa resultante se agita durante otros 50 minutos. El sólido se aísla mediante filtración, se lava

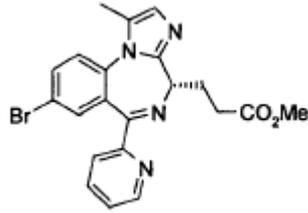
ES 2 555 233 T3

con acetato de etilo (0.6 l), luego se seca durante la noche a 45° C y 125 mbar en un horno de secado. El rendimiento es 702 g (81 %) de un sólido blanco con una pureza química según se determina por HPLC (230 nm) de 99.35% y la pureza óptica según se determina por HPLC (250nm) es 99.91%, con los siguientes datos de RMN:

5 ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) 8.60 (ddd, 1H, J= 4.8, 1.7, 0.9); 8.20 (dt, 1H, J= 7.9, 1.0); 7.9 (m, 2H); 7.8 (m, 2H); 7.53 (d, 1 H, J= 1.2); 7.47 (d, 1 H, J= 8.8); 7.44-7.36 (m, 4H); 4.46-4.39(m, 1 H); 3.62 (S, 3H); 3.0-2.6 (m, 4H); 2.43 (s, 3H, J= 1.0), que corresponden al compuesto (P).

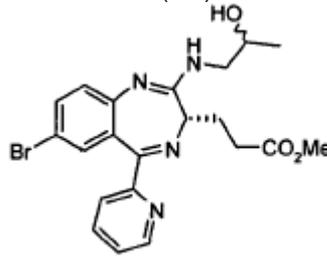
Reivindicaciones

1. Proceso para preparar metil éster de ácido 3-[(4S)-8-bromo-1-metil-6-(2-piridinil)-4H-imidazo[1,2- a] [1,4] benzodiazepina-4-il] propiónico de la fórmula (F)



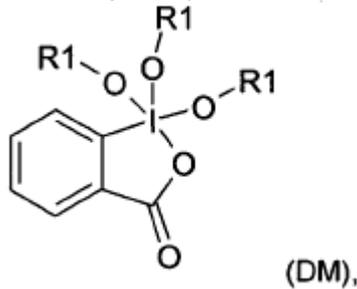
5

que comprende hacer reaccionar metil éster de ácido 3-[(S)-7-bromo-2-((R y/o S)-2-hidroxi-propilamino)-5-piridin- 2-il- 3H-benzo[e] [1,4]diazepin-3-il]- propiónico de la fórmula (EM)



10

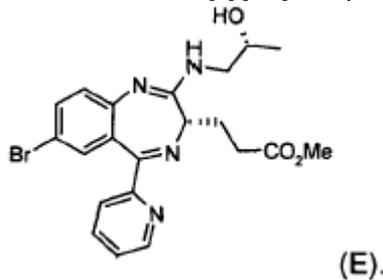
con un agente de oxidación que es un compuesto de yodo hipervalente de la fórmula (DM)



15

en donde R1 es acilo, tal como 1,1,1-triacetoxi-1, 1-dihidro-1,2-benzoiodoxol-3(1H)-ona (periyodinano de Dess- Martin).

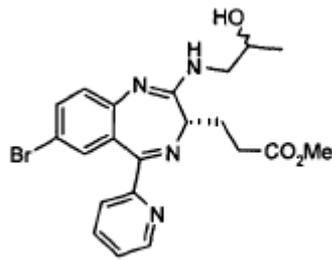
2. El proceso de la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto de la fórmula (EM) es metil éster de ácido 3-[(S)- 7- bromo-2-((R)-2-hidroxi-propilamino)-5-piridin-2-il-3H-benzo[e] [1,4]diazepin-3-il]- propiónico de la fórmula (E)



20

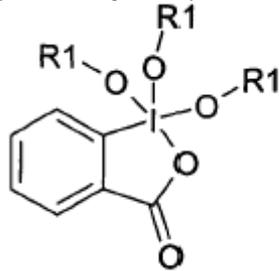
3. Proceso para preparar sulfonato de benceno de metil éster de ácido 3-[(4S)-8-bromo-1 -metil-6-(2-piridinil)-4H- imidazo[1,2- a] [1,4]benzodiazepina-4-il] propiónico (P) que comprende

(a) hacer reaccionar metil éster de ácido 3-[(S)-7-bromo-2-((R o S)-2-hidroxi-propilamino)-5-piridin-2-il-3H- benzo[e] [1,4]diazepin-3-il]- propiónico de la fórmula (EM)



(EM)

con un agente de oxidación que es un compuesto de yodo hipervalente de la fórmula (DM)



(DM),

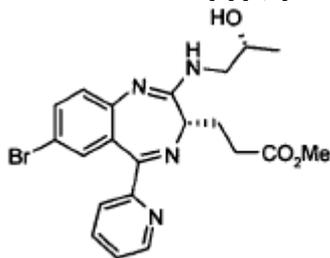
5

en donde R1 es acilo, tal como 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benzoiodoxol-3(1 H)-ona (peryodinano de Dess-Martin), y

10 (b) tratar el producto de reacción obtenido en la etapa (a) con ácido benceno sulfónico en un solvente orgánico o una mezcla de solventes orgánicos, tal como para producir el compuesto (P), y opcionalmente

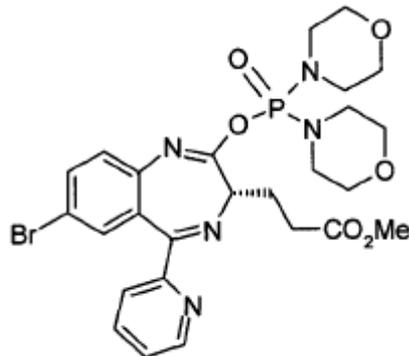
(c) aislar el compuesto (P) mediante métodos de rutina utilizados en la química orgánica sintética.

15 4. El proceso de la reivindicación 3, caracterizado porque el compuesto de la fórmula (EM) es metil éster de ácido 3-[(S)-7-bromo-2-((R)-2-hidroxi-propilamino)-5-piridin-2-il-3H-benzo[e] [1,4]diazepin-3-il]- propiónico de la fórmula (E)



(E).

20 5. Proceso de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque comprende adicionalmente preparar metil éster de ácido 3-[(S)-7-bromo-2-((R y/o S)-2-hidroxi-propilamino)-5-piridin-2-il-3H-benzo[e] [1,4]diazepin-3-il]- propiónico de la fórmula (EM) mediante un método que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (E1)



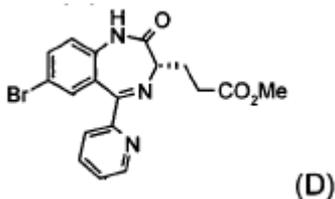
(E1),

con (R)-1 -amino-2-propanol o (S)-1 -amino-2-propanol.

6. El proceso de la reivindicación 5, caracterizado porque el compuesto de la fórmula (E1) se hace reaccionar con (R)-1-amino-2-propanol.

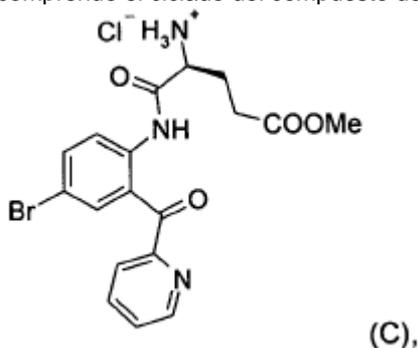
5 7. El proceso de la reivindicación 5 o 6, caracterizado porque el metil éster de ácido 3-[(S)-7-bromo-2-((R y/o S)-2-hidroxiopropilamino)-5-piridin-2-il-3H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il]- propiónico de la fórmula (EM) se cristaliza a partir de un solvente o un mezcla de solventes, tal como acetato de etilo, isobutilacetato, 2- propanol, tolueno o acetato de etilo/heptano.

10 8. Proceso de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque comprende adicionalmente preparar un compuesto de la fórmula (E1) como se define en la reivindicación 10 mediante un método que comprende hacer reaccionar metil éster de ácido 3-[(S)-7-bromo-2-oxo-5-piridin-2-il-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il]- propiónico de la fórmula (D)



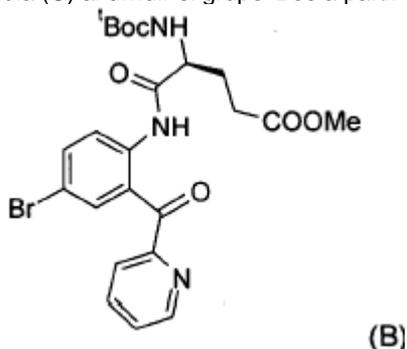
15 con diisopropilamida de litio (LDA) y bis-morfolinofosforilclorhidrato (BMPC).

9. Proceso de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque comprende adicionalmente la etapa de preparar metil éster de ácido 3-[(S)-7-bromo-2-oxo-5-piridin-2-il-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il]- propiónico de la fórmula (D) mediante un método que comprende el ciclado del compuesto de la fórmula (C)



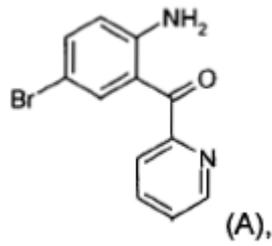
20 con una base en un solvente orgánico o mezcla de solventes orgánicos.

25 10. Proceso de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque comprende adicionalmente la etapa de preparar el compuesto de la fórmula (C) al dividir el grupo Boc a partir del compuesto de la fórmula (B)



mediante tratamiento con cloruro de hidrógeno.

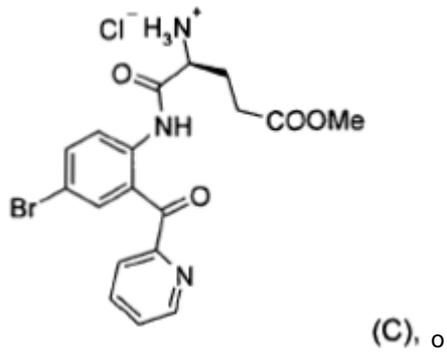
30 11. Proceso de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque comprende adicionalmente la etapa de preparar el compuesto de la fórmula (B) al tratar (2-amino-5-bromo-fenil)-piridin- 2-il-metanona de la fórmula (A)



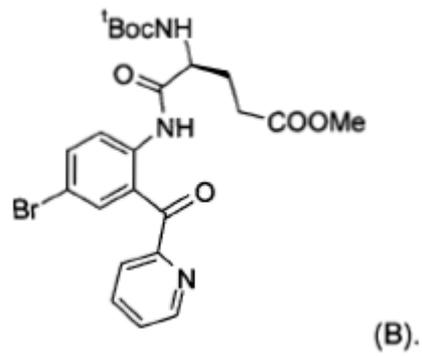
con ^tBoc-Glu(OMe)-OH en la presencia de un agente de acoplamiento.

5 12. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste de

a) el compuesto de la fórmula (C)

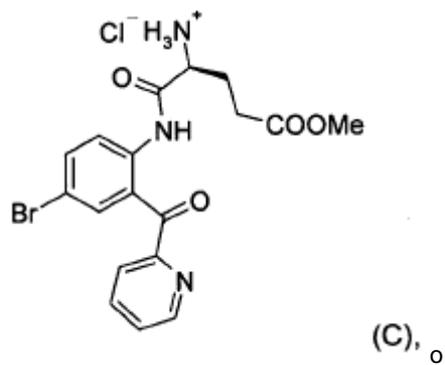


10 b) el compuesto de la fórmula (B)

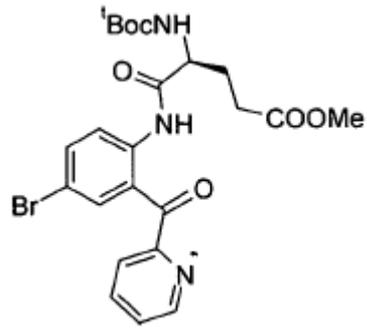


13. Uso de

15 a) el compuesto de la fórmula (C)



b) el compuesto de la fórmula (B)



(B)

en el proceso de la reivindicación 1 para preparar un compuesto de la fórmula (F) o en el proceso de la reivindicación 3 para preparar un compuesto de la fórmula (P).