

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 571 443**

51 Int. Cl.:

C07C 213/00 (2006.01)

C07C 219/18 (2006.01)

C07D 239/10 (2006.01)

C07C 219/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.03.2010 E 13182084 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.02.2016 EP 2669266**

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

30 Prioridad:

30.03.2009 KR 20090027106

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

25.05.2016

73 Titular/es:

**DONG-A ST CO., LTD. (100.0%)
(Yongdu-dong) 64, Cheonho-daero,
Dongdaemun-gu
Seoul 130-823, KR**

72 Inventor/es:

**KWAK, WOO YOUNG;
KIM, HEUNG JAE;
MIN, JONG PIL;
YOON, TAE HYUN;
SHIM, HYUN JOO y
YOO, MOOHI**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 571 443 T3

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

DESCRIPCIÓN

Método mejorado para la fabricación de un inhibidor de la dipeptidil peptidasa-IV y de un intermedio

5 **Antecedentes de la invención****1. Campo de la invención**

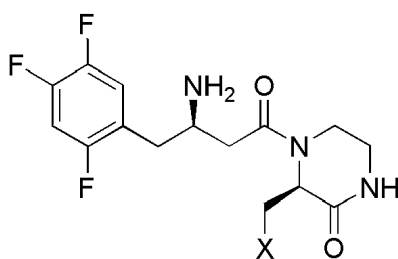
10 La presente invención se refiere a un método mejorado para la fabricación de un inhibidor de la dipeptidil peptidasa-IV y de un compuesto intermedio.

2. Descripción de la técnica relacionada

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

Merck Company desarrolló un compuesto de triazolo piperazina con estructura de beta-aminoácido, la sitagliptina, durante una investigación sobre un inhibidor de la DPP-IV. El compuesto es el primer inhibidor de la DPP-IV para el
25 tratamiento de la diabetes de tipo II y ahora está disponible en el mercado con una marca comercial, Januvia™, en todo el mundo después de obtener la aprobación de nuevo fármaco de la AAF (FDA, pos sus siglas en inglés) de los EE.UU. en 2006. Acerca de este tema, la Publicación de Patente Coreana N.º 2008-0094604 desvela que cuando la parte triazolo piperazina de la sitagliptina está sustituida con una piperazinona que contiene un heteroátomo, tiene una excelente actividad de inhibición de la DPP-IV y también una biodisponibilidad significativamente mejorada en
30 comparación con la del inhibidor de la DPP-IV convencional, y proporciona un compuesto heterocíclico que contiene un nuevo grupo beta-amino representado por la siguiente Fórmula Química 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un método para fabricar el mismo y una composición farmacéutica, que contiene el mismo como componente efectivo, para la prevención y el tratamiento de la diabetes o la obesidad.

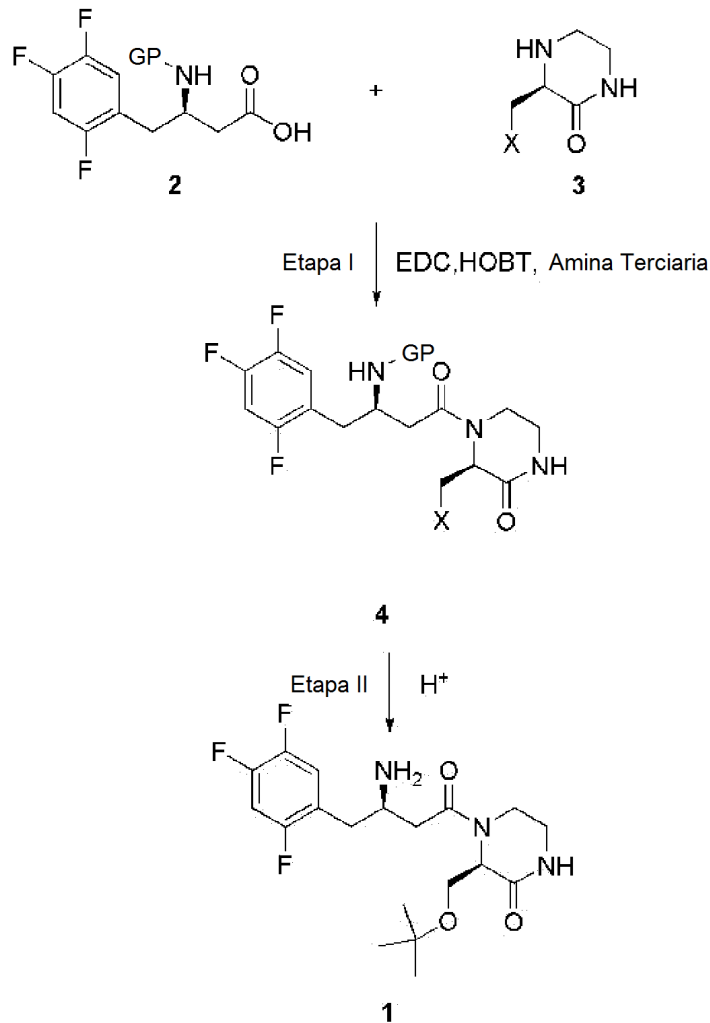
[Fórmula Química 1]



35 (En la Fórmula Química 1 anterior, X es OR¹, SR¹ o NR¹R², donde R¹ y R² son un grupo alquilo inferior de C₁-C₅, respectivamente; y en NR¹R², R¹ y R² pueden ser de un anillo de 5 miembros a un anillo de 7 miembros que contiene un heteroátomo, O.)

40 Como se muestra en la siguiente Fórmula de Reacción A, la Publicación de Patente Coreana N.º 2008-0094604 desvela un método para la fabricación de un compuesto heterocíclico representado por la Fórmula Química 1 con un grupo beta-amino, comprendiendo el método preparar un compuesto representado por la Fórmula Química 4 unido con un enlace peptídico mediante la reacción de un compuesto con un grupo beta-amino representado por la
45 Fórmula Química 2 y un compuesto heterocíclico sustituido representado por la Fórmula Química 3 usando 1-hidroxibenzotriazol (HOBT), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) y una amina terciaria; y II) hacer reaccionar el compuesto representado por la Fórmula Química 4 en condiciones ácidas:

[Fórmula de Reacción A]

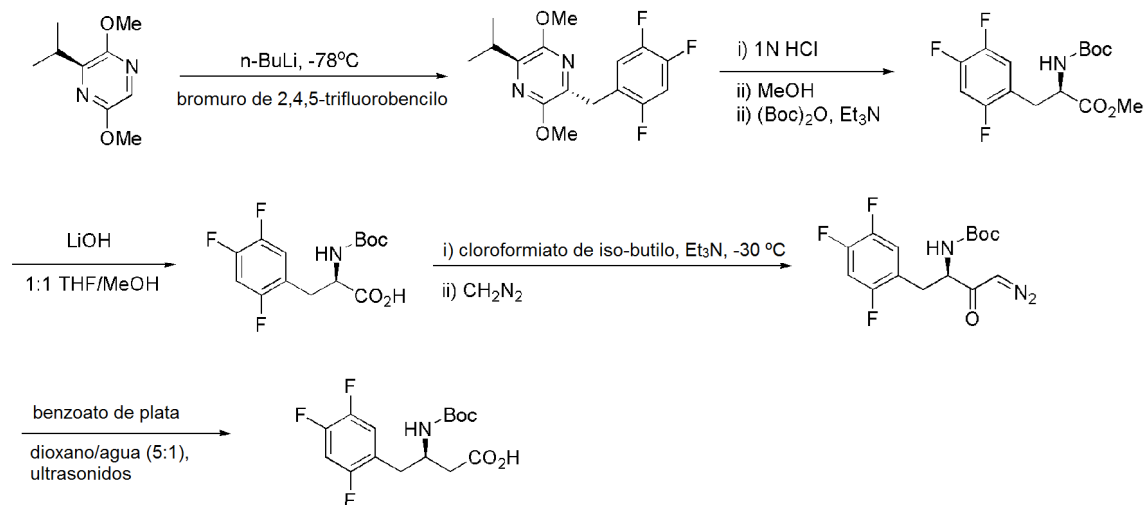


(En la Fórmula de Reacción A anterior, X es el mismo que se ha definido en la Fórmula Química 1 anterior.)

- 5 En este momento, el compuesto con un grupo beta-amino representado por la Fórmula Química 2 en la Fórmula de Reacción A anterior puede usarse para fabricar diversos inhibidores de la DPP-IV como se describe en los Boletines Abiertos a Inspección Pública Internacional WO03/000181, WO03/004498, WO03/082817, WO04/007468, WO04/032836, WO05/011581, WO06/097175, WO07/077508, WO07/063928, WO08/028662, WO08/087560 y similares, además de la producción del inhibidor de la DPP-IV representado por la Fórmula Química 1 anterior, y puede producirse a través de diversos métodos.
- 10

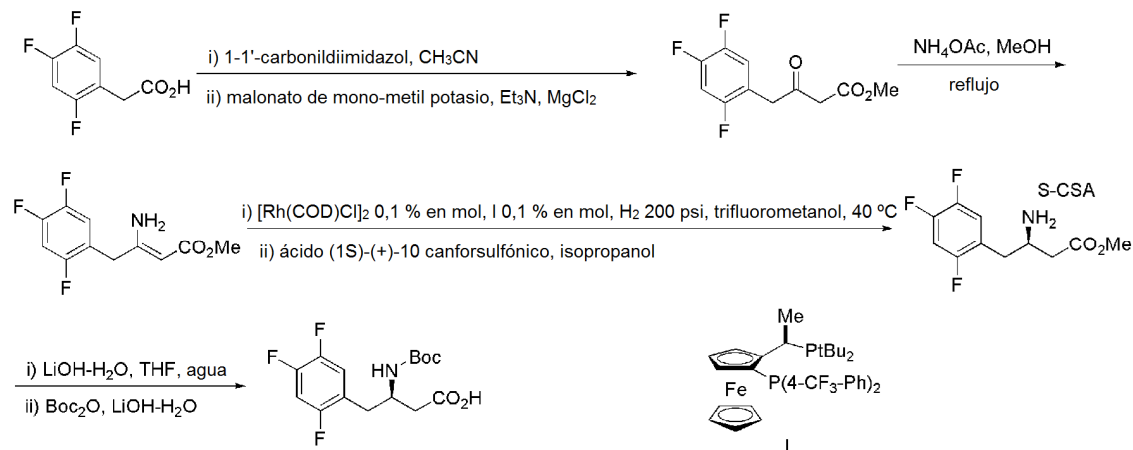
Por ejemplo, el compuesto representado por la Fórmula Química 2 anterior puede producirse usando el método que se describe en *J. Med. Chem.* 2005; 141 y *Synthesis* 1997; 873 como se muestra en la siguiente Fórmula de Reacción:

15



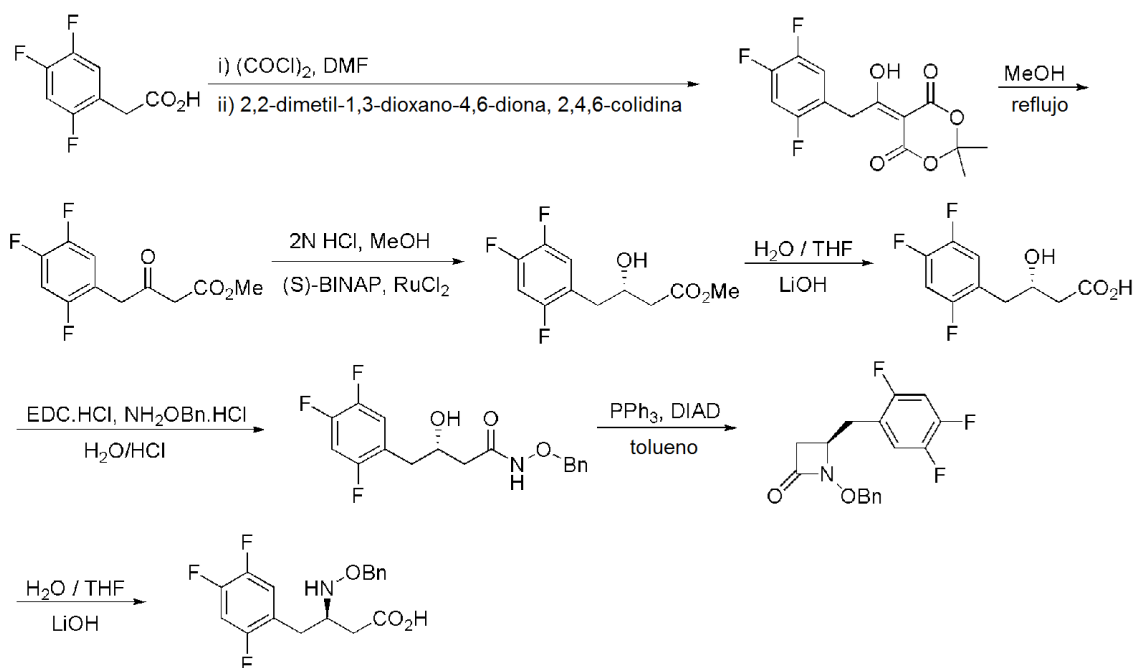
5 Específicamente, el compuesto de éster se obtiene a través de una reacción protectora de la amina después de hacer reaccionar (2S)-(+)-2,5-dihidro-3,6-dimetoxi-2-isopropilpirazina con bromuro de 2,4,5-trifluorobencilo y del tratamiento con ácido. El compuesto de éster puede hidrolizarse de nuevo para obtener ácido 3-(2,4,5-trifluorofenil)-2-aminopropiónico; después puede formarse diazocetona usando cloroformiato de isobutilo, una amina terciaria tal como trietilamina o diisopropiletilamina, y diazometano; y el compuesto representado por la Fórmula Química 2 puede producirse haciendo reaccionar la diazocetona con benzoato de plata. Sin embargo, la reacción que se ha mencionado anteriormente tiene los problemas de que debe realizarse a baja temperatura (-78 °C) o de que debe usarse un alfa-amino ácido caro y diazometano de alto riesgo.

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



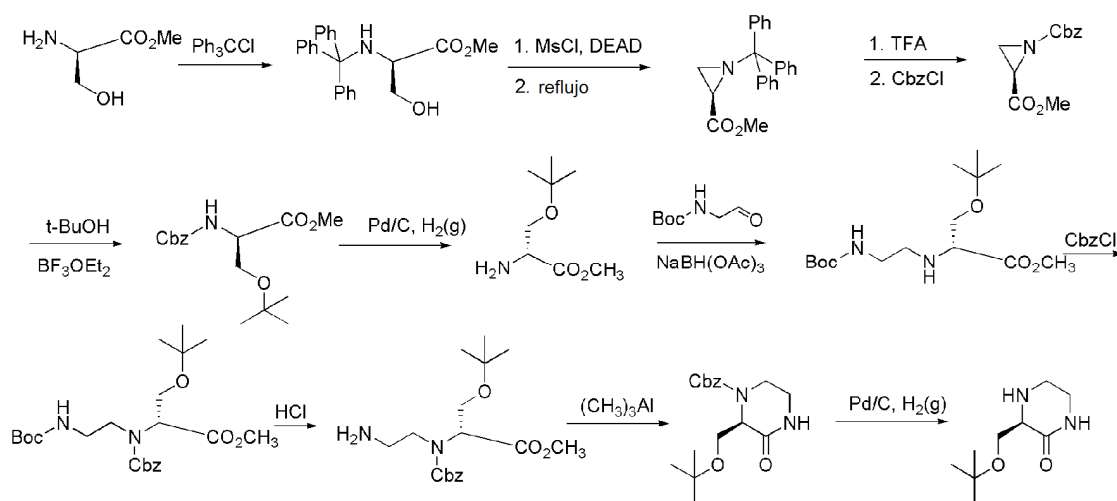
20 Es decir, el ácido 2,4,5-trifluorofenil acético se activa usando 1,1'-carbonyldiimidazol, y después se hace reaccionar con malonato de mono metil potasio para producir un compuesto de beta-ceto éster. El compuesto de beta-ceto éster se hace reaccionar con acetato de amonio y solución acuosa de amonio para producir éster de enamina, y el compuesto de éster después se hace reaccionar con dímero de cloro(1,5-ciclooctadien)rodio (I) y ligando de ferroceno quiral I a través de una reacción de hidrógeno a alta presión para producir el compuesto que es un beta-amino éster que tiene solamente una amina primaria quiral. Y después, el compuesto puede hidrolizarse para producir el compuesto representado por la Fórmula Química 2. Sin embargo, el método anteriormente descrito tiene el problema de que la reacción de hidrógeno a alta presión debería realizarse usando un catalizador metálico caro.

Además, el método para fabricar el compuesto representado por la Fórmula Química 2 también se desvela en la Publicación de Patente Internacional N.º WO 04/87650.



- 5 Específicamente, se hace reaccionar ácido 2,4,5-trifluorofenil acético con 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona y cloruro de oxalilo que son un reactivo de activación de ácido y después el producto resultante se calentó a reflujo en metanol para producir un compuesto correspondiente a ello. El compuesto correspondiente se hace reaccionar con (s)-BINAP-RuCl₂ que es un reactivo de reducción con enantioselectividad a través de una reacción de hidrógeno para producir un compuesto con coordinación (S), y después el compuesto resultante se hidroliza de nuevo y después se hace reaccionar-acoplar con O-bencilhidroxiamina para producir un intermedio. El intermedio producido como se ha mencionado anteriormente puede someterse a una reacción de condensación de anillo en presencia de trifenilfosfina y azodicarboxilato de diisopropilo y tratarse con solución acuosa de hidróxido de litio para producir el
- 10 compuesto representado por la Fórmula Química 2 con coordinación (R) también en el que un grupo amino está protegido con O-bencil. Sin embargo, el método anterior tiene el problema de que un proceso global es largo y tedioso de modo que el rendimiento de la reacción es bajo y la reacción debería realizarse durante un período largo.
- 15 Como se ha mencionado anteriormente, el método convencionalmente conocido para fabricar el compuesto representado por la Fórmula Química 2 tiene varios problemas tales como el uso de un reactivo caro, un tiempo de síntesis de largo y un bajo rendimiento y por tanto no es suficiente para una producción en masa comercial.

20 Además, el compuesto representado por la Fórmula Química 3 puede producirse usando la siguiente Fórmula de Reacción que se desvela en la Publicación de Patente Coreana N.º 2008-0094604:



(En la Fórmula de Reacción anterior, X es el mismo que se ha definido en la Fórmula Química 1.)

Específicamente, el compuesto de éster metílico de D-serina, que es un material de partida, está sustituido con cloruro de tritilo; después, el grupo hidroxilo está sustituido de nuevo con un grupo mesilo, y después se calentó a reflujo para convertirse en un compuesto de aziridina.

5 El grupo tritilo se retira del compuesto de aziridina usando ácido trifluoroacético; después, el compuesto de aziridina se protege con benciloxicarbonilo (Cbz) y después se hace reaccionar con HX; y el Cbz se desprotege para obtener carbonato de metilo 2-amino-3-sustituido. El intermedio puede producirse usando el compuesto producido mediante la protección de la amina secundaria del compuesto producido a través de la reacción de N-butiloxicarbonil-2-amino acetaldehído con un reactivo de reducción (cianoborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio, borohidruro de sodio y similares) y el compuesto, del que la amina secundaria está protegida con benciloxicarbonilo (Cbz), y el compuesto del que el butiloxicarbonilo (Boc) está desprotegido. El compuesto producido como se ha mencionado anteriormente se somete a una ciclación con trimetilaluminio (o diisopropiletilamina/etanol, hidrógeno carbonato de sodio/metanol y similares) para desproteger el Cbz de manera que puede obtenerse el compuesto representado por la Fórmula Química 3.

15 Sin embargo, el método anterior tiene el problema de que también usa un reactivo caro, el tiempo para la síntesis es largo y el rendimiento es bajo, de manera que no es adecuado para una producción en masa comercial.

20 Además, puesto que el 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) y la 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (EDC) que se usan para producir el compuesto convencional representado por la Fórmula Química 1 son un reactivo caro, el coste para la reacción es alto de modo que no es adecuado para una producción en masa comercial.

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

30 Sumario de la invención

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

35 Con el fin de conseguir los objetivos, la presente invención proporciona un nuevo método para fabricar intermedios para su uso en dicho método para fabricar un inhibidor de la dipeptidil peptidasa-IV.

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

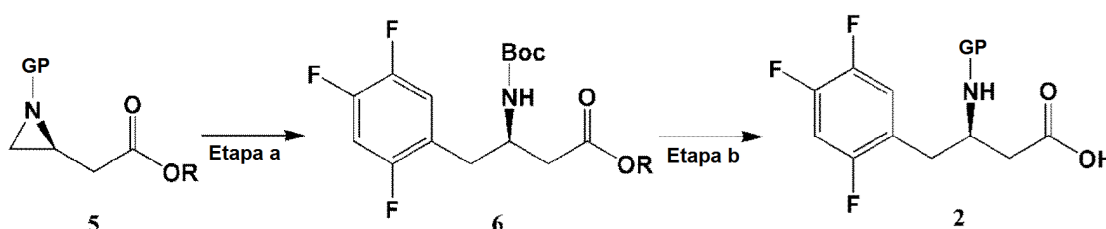
40 La presente invención puede ser útil para la producción en masa a través de la reducción de los costes de producción usando reactivos más baratos en la reacción y la mejora del rendimiento.

Descripción de las realizaciones preferidas

45 En lo sucesivo en el presente documento, la presente invención se describirá en detalle.

50 Como un primer intermedio representado por la Fórmula Química 2, para su uso en el método de fabricación de un inhibidor de dipeptidil peptidasa-IV como se muestra en la siguiente Fórmula de Reacción 1, se proporciona un método que comprende: (Etapa a) preparar un compuesto representado por la Fórmula Química 6 mediante la apertura de anillo de un anillo de aziridina usando el reactivo de Grignard en un compuesto representado por la Fórmula Química 5; y (Etapa b) preparar un compuesto representado por la Fórmula Química 2 mediante la introducción de un grupo protector de amina después de la hidrólisis de un compuesto representado por la Fórmula Química 6,

[Fórmula de Reacción 1]



55

(En el Esquema de Reacción 1 anterior, GP es un grupo protector y R es un alquilo inferior de C₁-C₅.)

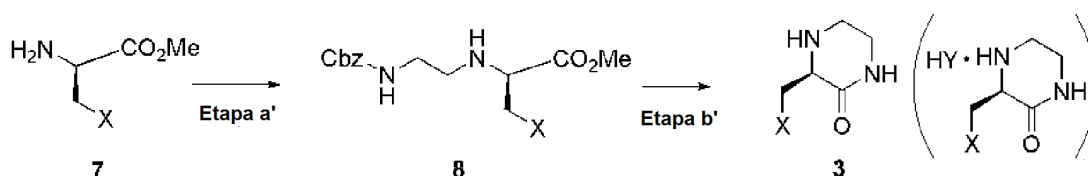
5 Específicamente, en la Etapa A anterior, el compuesto de aziridina representado por la Fórmula Química 5 se hace reaccionar con reactivo de bromuro de 2,4,5-trifluorofenil magnesio en presencia de complejo de sulfuro de dimetilobromuro de cobre (I) para producir un compuesto de éster representado por la Fórmula Química 6. En este momento, el compuesto representado por la Fórmula Química 5 puede adquirirse en el mercado o producirse usando el método conocido en la técnica a la que pertenece la presente invención. Por ejemplo, usando métodos desvelados en *Tetrahedron Letters* 1991; 923, *Tetrahedron Letters* 1993; 6513, *Tetrahedron Letter* 1992; 6389, 10 *Tetrahedron Letter* 2004; 821, *Tetrahedron Letter* 2006; 3509, y similares, el grupo funcional ácido del éster t-butílico del ácido N-Boc L-aspartico se activa con cloroformiato de isobutilo a entre -40 °C y la temperatura ambiente y después se hace reaccionar con borohidruro de sodio, es decir, un reactivo de reducción, para producir de este modo un compuesto cuyo grupo funcional ácido está sustituido con un grupo alcohol. Y después, el compuesto producido puede hacerse reaccionar con trifenilfosfina y azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) para obtener el compuesto representado por la Fórmula Química 5.

A continuación, en la Etapa b, el compuesto representado por la Fórmula Química 6 se hidroliza en condiciones de ácido, tal como ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, y similares, y después, puede introducirse un grupo protector de amina para producir el compuesto representado por la Fórmula Química 2. En este momento, 20 puede usarse butoxicarbonilo (Boc) o benciloxicarbonilo (Cbz) como el grupo protector de amina.

Como un segundo intermedio representado por la Fórmula Química 3 para su uso en el nuevo método de fabricación de un inhibidor de la dipeptidil peptidasa-IV de fórmula 1 de acuerdo con la presente invención, se proporciona un método como se muestra en la siguiente Fórmula de Reacción 2, comprendiendo el método: (Etapa a') preparar un compuesto representado por la Fórmula Química 8 haciendo reaccionar un compuesto representado por la Fórmula Química 7 con un compuesto de aminoaldehído con el grupo amina protegido y un reactivo de reducción; y (Etapa b') preparar un compuesto representado por la Fórmula Química 3 o una sal del mismo retirando el grupo protector de amina mediante el desencadenamiento de una reacción de hidrógeno en un compuesto representado por la Fórmula Química 8 y la inducción de una ciclación,

30

[Fórmula de Reacción 2]



(En la Fórmula de Reacción 2 anterior, X es el mismo que se ha definido en la Fórmula Química 1 anterior y HY es un ácido libre.)

35

Específicamente, en la Etapa a' anterior, el compuesto representado por la Fórmula Química 7 se hace reaccionar con el compuesto de aminoaldehído con el grupo amina protegido y un reactivo de reducción para producir el compuesto representado por la Fórmula Química 8. En este momento, el compuesto representado por la Fórmula Química 7 puede adquirirse en el mercado o producirse mediante el método conocido en la técnica a la que pertenece la presente invención. Por ejemplo, cuando X es t-butoxi, se hace reaccionar clorhidrato del éster metílico de D-serina con hidrógeno carbonato de sodio y benciloxicloroformiato en presencia de tetrahidrofurano a entre 0 °C y la temperatura ambiente para proteger un grupo amina, después se hace reaccionar con gas isobutireno en presencia de un catalizador de ácido sulfúrico a entre 0 °C y la temperatura ambiente para producir un intermedio, y después se somete a hidrogenación en presencia de un catalizador de paladio/carbono para producir el compuesto representado por la Fórmula Química 7. En este momento, el compuesto de aminoaldehído con el grupo amina protegido puede ser un compuesto de aminoaldehído, que puede adquirirse en el mercado, del cual el grupo amino está protegido con Cbz y se hace reaccionar con el compuesto representado por la Fórmula Química 7 en presencia de cianoborohidruro de sodio y cloruro de zinc que son el reactivo de reducción para obtener el compuesto representado por Fórmula Química 8.

50

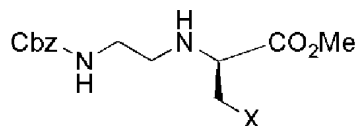
A continuación, en la Etapa b' anterior, el grupo protector de amina se retira del compuesto representado por la Fórmula Química 8 mediante una hidrogenación y, simultáneamente, se induce la ciclación para producir el compuesto representado por la Fórmula Química 3. En este momento, la hidrogenación se realiza preferentemente en presencia de paladio/carbono. Además, el compuesto representado por la Fórmula Química 3 puede usarse en forma de sal aceptable y una sal de adición de ácido que se produce mediante un ácido libre es útil como una sal. Puede usarse un ácido orgánico o un ácido inorgánico como el ácido libre. En este momento, el ácido inorgánico puede incluir ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares, y el ácido orgánico

55

puede incluir L-tartrato de di-p-toluóilo, ácido cítrico, ácido acético, ácido láctico, ácido maleico, ácido fumárico, gluconato, ácido metanosulfónico, ácido acético, ácido glicólico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido galacturónico, ácido embónico, ácido glutámico, ácido aspártico y similares.

- 5 Además, la presente invención proporciona un compuesto representado por la siguiente Fórmula Química 8 que se produce como un intermedio en la producción del compuesto representado por la Fórmula Química 2.

[Fórmula Química 8]



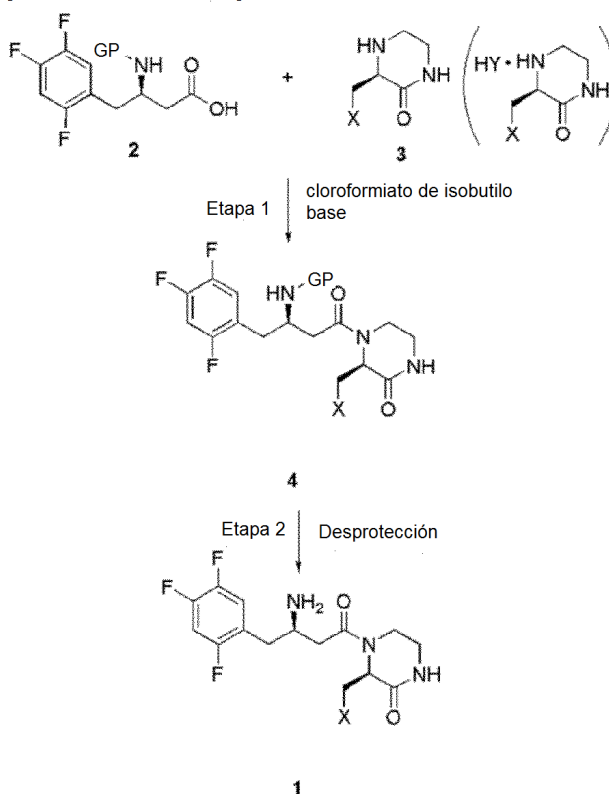
- 10 (En la Fórmula Química 8 anterior, X es el mismo que se ha definido en la Fórmula Química 1 anterior.)

La presente invención proporciona un método mejorado para la fabricación de un inhibidor de la dipeptidil peptidasa-IV representado por la Fórmula Química 1, como se muestra en la siguiente Fórmula de Reacción 3, comprendiendo el método: (Etapa 1) preparar el compuesto representado por la Fórmula Química 4 mediante la unión del compuesto representado por la Fórmula Química 2 y el compuesto representado por la Fórmula Química 3 con un enlace peptídico haciéndolos reaccionar con cloroformiato de isobutilo y una base en presencia de un disolvente de reacción; y (Etapa 2) preparar el compuesto representado por la Fórmula Química 1 retirando un grupo protector de amina del compuesto representado por la Fórmula Química 4 producido en el Etapa 1 anterior,

15

[Fórmula de Reacción 3]

[Fórmula de Reacción 3]



20

(En el Esquema de Reacción 3 anterior, PG es un grupo protector, X es el mismo que se ha definido en la Fórmula Química anterior 1 y HY es el mismo que se ha definido en el Esquema de Reacción 2 anterior.)

- 25 En primer lugar, la Etapa 1 es la de producir el compuesto representado por la Fórmula Química 4 mediante la unión del compuesto representado por la Fórmula Química 2 y el compuesto representado por la Fórmula Química 3 con un enlace peptídico a través de la reacción de los mismos usando cloroformiato de isobutilo y una base.

Para la presente invención, el disolvente de reacción pueden incluir tolueno, tetrahidrofurano, cloruro de metileno, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida y similares.

5 Para la presente invención, la base puede incluir más de una seleccionada entre el grupo que consiste en aminas terciarias, tales como N-metil morfolina, isopropiletamina, trietilamina, piridina y similares.

10 Para la presente invención, el compuesto representado por la Fórmula Química 2 o 3 pueden adquirirse en el mercado o producirse usando el método conocido o el método como se desvela en la Fórmula de Reacción 1 o la Fórmula de Reacción 2 anteriores.

Para la presente invención, la reacción de la Etapa 1 anterior se realiza preferentemente a entre -20 °C y la temperatura ambiente y, en el caso de que se saliera del intervalo anterior, existe el problema de que la reacción se procesaría con dificultad por lo que el rendimiento se reduciría.

15 A continuación, la Etapa 2 es la de proporcionar el compuesto representado por la Fórmula Química 1 retirando el grupo protector de amina del compuesto representado por la Fórmula Química 4 producido en la Etapa 1 anterior.

20 La retirada del grupo protector en la Etapa 2 anterior puede realizarse en condiciones ácidas o a través de hidrogenación. Específicamente, cuando el grupo protector de amina es butoxicarbonilo (Boc), puede retirarse mediante la reacción en condiciones de ácido, tal como ácido trifluoroacético/diclorometano, acetato de etilo/cloruro de hidrógeno, éter dietílico/cloruro de hidrógeno, cloruro de hidrógeno/diclorometano, metanol/cloruro de hidrógeno y similares; y cuando el grupo protector de amina es benciloxicarbonilo (Cbz), el grupo protector puede retirarse a través de una hidrogenación en presencia de paladio/carbono.

25 El inhibidor de la dipeptidil peptidasa-IV de la presente invención representado por la Fórmula Química 1 puede usarse en forma de una sal farmacéuticamente aceptable y, una sal de adición de ácido producida mediante un ácido libre farmacéuticamente aceptable, es útil como una sal. Pueden usarse un ácido inorgánico y un ácido orgánico como un ácido libre. El ácido inorgánico puede incluir ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, y similares, y el ácido orgánico puede incluir ácido cítrico, ácido acético, ácido láctico, ácido maleico, ácido fumárico, gluconato, ácido metanosulfónico, ácido acético, ácido glicólico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido 4-tolueno sulfónico, ácido galacturónico, ácido embónico, ácido glutámico, ácido aspártico y similares. Preferentemente, puede usarse ácido clorhídrico como ácido inorgánico y puede usarse ácido tartárico como ácido orgánico.

35 La sal de adición de acuerdo con la presente invención puede producirse usando un método general. Por ejemplo, el compuesto representado por la Fórmula Química 1 se disuelve en un disolvente orgánico miscible en agua, tal como acetona, metanol, etanol, acetonitrilo y similares; se añade ácido orgánico en exceso o solución ácida de ácido inorgánico a los mismos; y después se precipitan o se cristalizan para producir la sal de adición. Posteriormente, el disolvente o el exceso de ácido se evaporan de la mezcla anterior y, después, la mezcla puede secarse o la sal precipitada puede filtrarse con succión para obtener la sal de adición.

45 Después de producir los intermedios o los compuestos representados por las Fórmulas Químicas 1-3 de acuerdo con la presente invención, sus estructuras moleculares puede determinarse usando Espectroscopia de Infrarrojos, Espectro de Resonancia Magnética Nuclear de Protón, Espectrometría de Masas, Cromatografía Líquida, Método de Determinación de Estructuras por Rayos X, Polarímetro y la comparación entre el valor calculado y el valor real del análisis elemental de los compuestos representados.

50 Como se mencionó anteriormente, el método de fabricación de acuerdo con la presente invención pueden reducir el coste para fabricar el compuesto representado por la Fórmula Química 1, debido al uso de reactivos más baratos y también mejorar el rendimiento de modo que puede ser útil para la producción en masa.

55 En lo sucesivo en el presente documento, la presente invención se describirá en más detalle con referencia a los Ejemplos. Sin embargo, los siguientes Ejemplos son solo para ilustrar, la presente invención no está limitada a los mismos.

<Ejemplo 1> Preparación de ácido (R)-3-(t-butoxicarbonilamino)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoico (Fórmula Química 2) a partir de ácido (S)-4-t-butoxi-2-(t-butoxicarbonilamino)-4-oxobutanoico

Etapa 1: Preparación de 3-(t-butoxicarbonilamino)-4-hidroxibutanoato de (S)-t-butilo

60 Se añadieron 2,0 g de ácido (S)-4-t-butoxi-2-(t-butoxicarbonilamino)-4-oxobutanoico y 14 ml de tetrahidrofurano a un matraz de 50 ml y después la solución de reacción resultante se enfrió a 0 °C. Mientras la solución de reacción se agitaba, se añadió gota a gota 1,0 ml de 4-metilmorfolina y, después de 10 minutos, se añadieron gota a gota 1,2 ml de cloroformiato de isobutilo y después se agitaron durante 1 hora. El sólido producido se filtró con tierra de diatomeas, se lavó con 14 ml de tetrahidrofurano y después el filtrado se enfrió a 0 °C. Se añadieron 523 mg de borohidruro de sodio al filtrado enfriado y se agitaron durante 4 horas mientras la temperatura de reacción se

incrementaba de forma natural a la temperatura ambiente. Después de que la reacción se completara, la solución de reacción se enfrió a 0 °C y después se añadieron gota a gota 10 ml de solución acuosa de cloruro de amonio. Se añadieron 20 ml de acetato de etilo y 10 ml de agua y después se agitaron durante 10 minutos. Se aisló una capa orgánica, se deshidrató con sulfato de magnesio y después se concentró a presión reducida. Se aisló un residuo concentrado mediante cromatografía en columna (n-hexano:acetato de etilo = 2:1) y después se concentró a presión reducida para obtener 1,86 g de un compuesto del título.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 5,19 (s, 1H), 3,94 (a, 1H), 3,67 (s, 2H), 2,46 (m, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,42 (s, 9H)

Etapa 2: Preparación de 2-(2-t-butoxi-2-oxoetil)aziridina-1-carboxilato de (S)-t-butilo (Fórmula Química 5)

Se añadieron 2,90 g de trifetilfosfina y 15 ml de tetrahydrofurano a un matraz de 100 ml y la solución de reacción resultante se enfrió a 0 °C. Se añadieron gota a gota 2,17 ml carboxilato de diisopropilo mientras la solución de reacción se agitaba. Después de 30 minutos, se añadieron gota a gota 10 ml de solución de tetrahydrofurano con 1,52 g de 3-(t-butoxicarbonilamino)-4-hidroxi-butanato de (S)-t-butilo y se agitaron durante 16 horas mientras la temperatura de reacción se incrementaba de forma natural a la temperatura ambiente. Después de que la reacción se completara, se añadieron 40 ml de acetato de etilo y 40 ml de agua a la solución de reacción y después se agitaron durante 10 minutos. Se aisló una capa orgánica, se deshidrató con sulfato de magnesio y después se concentró a presión reducida. Se aisló un residuo concentrado mediante cromatografía en columna (n-hexano:acetato de etilo = 15:1) y después se concentró a presión reducida para obtener 1,04 g de un compuesto del título.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 2,69 (m, 1H), 2,61 (dd, 1H), 2,31 (d, 1H), 2,16 (dd, 1H), 1,97 (d, 1H), 1,44 (d, 18H)

Etapa 3: Preparación de 3-(t-butoxicarbonilamino)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoato de (R)-t-butilo (Fórmula Química 6)

Se añadieron 4,2 ml de 1-bromo-2,4,5-trifluorobenceno y 10,8 ml de tetrahydrofurano a un matraz de 50 ml y la solución de reacción resultante se enfrió a 0 °C. Se añadieron gota a gota 15 ml de cloruro de isopropilmagnesio [solución 2,0 M en tetrahydrofurano] a la solución de reacción en atmósfera de nitrógeno y se agitaron durante 30 minutos para producir reactivo de Grignard. Se añadieron 1,95 g de 2-(2-t-butoxi-2-oxoetil)aziridina-1-carboxilato de (S)-t-butilo y 50 ml de tetrahydrofurano a otro matraz de 250 ml y la solución de reacción resultante se enfrió a 0 °C. Y después, se añadieron 778 mg de complejo de sulfuro de dimetilo-bromuro de cobre (I). Se añadieron gota a gota 22,7 ml del reactivo de Grignard producido en atmósfera de nitrógeno y se agitaron durante 6 horas mientras la temperatura de reacción se mantuvo a 0 °C. Después de que la reacción se completara, se añadieron gota a gota 50 ml de solución acuosa de cloruro de amonio a la solución de reacción; se añadieron 100 ml de acetato de etilo y 50 ml de agua y después se agitaron durante 10 minutos. Se aisló una capa orgánica, se deshidrató con sulfato de magnesio y después se concentró a presión reducida. Se aisló un residuo concentrado mediante cromatografía en columna (n-hexano:acetato de etilo = 20:1) y después se concentró a presión reducida para obtener 2,62 g de un compuesto del título.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,02 (m, 1H), 6,87 (m, 1H), 5,11 (a, 1H), 4,07 (a, 1H), 2,82 (dd, 1H), 2,77 (dd, 1H), 2,45 (dd, 1H), 2,35 (dd, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,35 (s, 9H)

Etapa 4: Preparación de ácido (R)-3-(t-butoxicarbonilamino)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoico (Fórmula Química 2)

Se añadieron 1,31 g de 3-(t-butoxicarbonilamino)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoato de (R)-t-butilo, 16 ml de cloruro de metileno y 16 ml de ácido trifluoroacético a un matraz de 100 ml y la solución de reacción resultante se agitó durante 6 horas. Después de que la reacción se completara, la solución de reacción se concentró a presión reducida y se añadieron 16 ml de metanol al residuo concentrado. La solución de reacción se enfrió a 0 °C, se añadieron 2,82 g de hidrógeno carbonato de sodio y 0,77 ml de dicarbonato de di-t-butilo y después se agitaron durante 6 horas mientras la temperatura de reacción se incrementaba de forma natural a la temperatura ambiente. Después de que la reacción se completara, la solución de reacción se concentró a presión reducida; después, se añadieron 30 ml de acetato de etilo y 30 ml de agua; y después se agitaron durante 10 minutos. Se aisló una capa acuosa, se enfrió a 0 °C y después se añadió gota a gota una solución acuosa de ácido clorhídrico 2 N para ajustar el pH a 3~4. La capa acuosa se extrajo con disolvente de cloruro de metileno:metanol = 10:1, se deshidrató con sulfato de magnesio y después se concentró a presión reducida para obtener 828 mg de un compuesto del título.

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

Masa (M+Na): 356

<Ejemplo 2> Preparación de ácido (R)-3-(benciloxicarbonilamino)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoico (Fórmula Química 2) a partir de ácido (S)-4-t-butoxi-2-(t-butoxicarbonil)-4-oxobutanoico

Se produjeron 64 mg de 3-(t-butoxicarbonilamino)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoato usando el mismo método que el de las Etapas 1 a 3 del Ejemplo 1. Para la Etapa 4 del Ejemplo 1, se usaron tetrahydrofurano/agua y N-(benciloxicarboniloxi)succinimida en lugar de metanol y dicarbonato de di-t-butilo, respectivamente, para obtener 40 mg de un compuesto del título.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,45-7,18 (m, 5H), 7,05 (m, 1H), 6,83 (m, 1H), 5,37 (d, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,52~4,16 (m,

1H), 3,01~2,85 (m, 2H), 2,78~2,42 (m, 2H)
Masa (M+1): 368

5 **<Ejemplo 3> Preparación de ácido (R)-3-(t-butoxicarbonilamino)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoico (Fórmula Química 2) a partir de ácido (S)-4-benciloxi-2-(t-butoxicarbonilamino)-4-oxobutanoico**

Etapa 1: Preparación de 3-(t-butoxicarbonilamino)-4-hidroxibutanoato de (S)-bencilo

10 Se obtuvieron 402 mg de un compuesto del título usando el mismo método que el de la Etapa 1 del Ejemplo 1, excepto por que se usó ácido (S)-4-(benciloxi)-2-(t-butoxicarbonilamino)-4-oxobutanoico (500 mg) en lugar de ácido (S)-4-t-butoxi-2-(t-butoxicarbonilamino)-oxobutanoico en la Etapa 1 del Ejemplo 1.
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,27 (m, 5H), 5,16 (m, 3H), 4,00 (m, 1H), 3,68 (m, 2H) 2,66 (m, 2H), 2,40 (s, 1H), 1,41 (s, 9H)

15 Etapa 2: Preparación de 2-(2-benciloxi-2-oxoetil)aziridina-1-carboxilato de (S)-t-butilo (Fórmula Química 5)

20 Se obtuvieron 239 mg de un compuesto del título usando el mismo método que el de la Etapa 2 del Ejemplo 1, excepto por que se usó 3-(t-butoxicarbonilamino)-4-hidroxibutanoato de (S)-bencilo (402 mg) en lugar de 3-(t-butoxicarbonilamino)-4-hidroxibutanoato de (S)-t-butilo en Etapa 2 del Ejemplo 1.
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,34 (m, 5H), 5,13 (m, 2H), 2,59 (m, 2H) 2,37 (m, 2H), 1,99 (d, 1H), 1,43 (s, 9H)

Etapa 3: Preparación de 3-t-butoxicarbonilamino)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoato de (R)-bencilo (Fórmula Química 6)

25 Se obtuvieron 58 mg de un compuesto del título usando el mismo método que el de la Etapa 3 del Ejemplo 1, excepto por que se usó 2-(2-benciloxi-2-oxoetil)aziridina-1-carboxilato de (S)-t-butilo (100 mg) en lugar de 2-(2-t-butoxi-2-oxoetil)aziridina-1-carboxilato de (S)-t-butilo en la Etapa 3 del Ejemplo 1.
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,37 (m, 5H), 6,96 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 5,11 (m, 3H), 4,12 (m, 1H), 2,81 (m, 2H) 2,56 (m, 2H), 1,35 (s, 9H)

30 Etapa 4: Preparación de ácido (R)-3-(t-butoxicarbonilamino)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoico (Fórmula Química 2)

35 Se añadieron 58 mg de 3-(t-butoxicarbonilamino)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoato de (R)-bencilo, 3 ml de metanol y 20 mg de paladio al 10 % en peso/carbono a un matraz de 25 ml y la solución de reacción resultante se agitó. Se burbujeó gas hidrógeno durante 2 horas a temperatura ambiente; la solución de reacción se filtró pasándola a través de celite, se lavó con 15 ml de acetato de etilo y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 44 mg de un compuesto del título.
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,04 (m, 1H), 6,89 (m, 1H), 6,08 (a, 1H), 5,04 (a, 1H), 4,13 (a, 1H), 2,88 (a, 2H), 2,62 (m, 2H), 1,36 (s, 18H)
Masa (M+Na): 356

40 **<Ejemplo 4> Preparación de ácido (R)-3-(t-butoxicarbonilamino)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoico (Fórmula Química 2) a partir de ácido (S)-2-(t-butoxicarbonilamino)-4-metoxi-4-oxobutanoico**

Etapa 1: Preparación de 3-(t-butoxicarbonilamino)-4-hidroxibutanoato de (S)-metilo

45 Se obtuvieron 1,23 g de un compuesto del título usando el mismo método que el de la Etapa 1 del Ejemplo 1, excepto por que se usó ácido (S)-2-(t-butoxicarbonilamino)-4-metoxi-4-oxobutanoico (2,0 g) en lugar de ácido (S)-4-t-butoxi-2-(t-butoxicarbonilamino)-4-oxobutanoico en la Etapa 1 del Ejemplo 1.
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 5,19 (s, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,68 (m, 5H), 2,62 (m, 2H), 2,45 (s, 1H), 1,42 (s, 9H)

Etapa 2: Preparación de 2-(2-metoxi-2-oxoetil)aziridina-1-carboxilato de (S)-t-butilo (Fórmula Química 5)

55 Se obtuvieron 820 mg de un compuesto del título usando el mismo método que el de la Etapa 2 del Ejemplo 1, excepto por que se usó 3-(t-butoxicarbonilamino)-4-hidroxibutanoato de (S)-metilo (1,23 g) en lugar de 3-(t-butoxicarbonilamino)-4-hidroxibutanoato de (S)-t-butilo en la Etapa 2 del Ejemplo 1.
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 3,68 (s, 3H), 2,72 (m, 1H), 2,65 (dd, 1H), 2,35 (m, 2H), 1,98 (d, 1H), 1,43 (s, 9H)

Etapa 3: Preparación de 3-(t-butoxicarbonilamino)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoato de (R)-metilo (Fórmula Química 6)

60 Se obtuvieron 53 mg de un compuesto del título usando el mismo método que el de la Etapa 3 del Ejemplo 1, excepto por que se usó 2-(2-metoxi-2-oxoetil)aziridina-1-carboxilato de (S)-t-butilo (70 mg) en lugar de 2-(2-t-butoxi-2-oxoetil)aziridina-1-carboxilato de (S)-t-butilo en la Etapa 3 del Ejemplo 1.
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 6,96 (m, 1H), 6,87 (m, 1H), 5,09 (a, 1H), 4,10 (a, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,83 (m, 2H), 2,56 (m, 2H), 1,36 (s, 9H)

65

Etapa 4: Preparación de ácido (R)-3-(t-butoxicarbonilamino)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoico (Fórmula Química 2)

Se añadieron 53 mg de 3-(t-butoxicarbonilamino)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoato de (R)-metilo, 1,5 ml de tetrahidrofurano y 0,5 ml de agua a un matraz de 25 ml y la solución de reacción resultante se enfrió a 0 °C. Se añadieron 7,32 mg de hidróxido de litio a la solución de reacción y se agitó durante 6 horas mientras la temperatura de reacción se incrementaba de forma natural a la temperatura ambiente. Después de que la reacción se completara, se añadieron 5 ml de acetato de etilo y 5 ml de agua a la solución de reacción y se agitaron durante 10 minutos. Se aisló una capa acuosa, se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota una solución acuosa de ácido clorhídrico 2 N para ajustar el pH a 3~4. La capa acuosa se extrajo con disolvente de cloruro de metileno:metanol = 10:1, se deshidrató con sulfato de magnesio y después se concentró a presión reducida para obtener 40,8 mg de un compuesto del título

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

Masa (M+Na): 356

<Ejemplo 5> Preparación de (R)-3-(t-butoximetil)piperazin-2-ona o una sal de la misma (Fórmula Química 3)Etapa 1: Preparación de 2-(benciloxicarbonilamino)-3-t-butoxiopropanoato de (R)-metilo

Se añadieron 130 l de cloruro de metileno; 20,5 g de 2-(benciloxicarbonilamino)-3-hidroxiopropanoato de (R)-metilo a un reactor; después se agitaron durante 30 minutos; y después se añadieron 0,4 kg de ácido sulfúrico. Se burbujeó gas isobutileno durante 24 horas mientras que su temperatura se mantuvo a 20~25 °C. Después de que la reacción se completara, se añadieron 18 l de solución acuosa saturada de hidrogeno carbonato de sodio lentamente, se agitaron durante 1 hora y después se aisló una capa orgánica. Se añadieron 5 kg de sulfato de sodio a la capa orgánica, la mezcla se agitó durante 1 hora, se filtró, se lavó y después el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 29,3 kg de un compuesto del título.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,36~7,30 (m, 5H), 5,59 (d, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,44 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,56 (m, 1H), 1,10 (s, 9H)

Etapa 2: Preparación de 2-amino-3-t-butoxiopropanoato de (R)-metilo (Fórmula Química 7)

Se añadieron 330,0 l de metanol y se añadieron 66,0 kg de 2-(benciloxicarbonilamino)-3-t-butoxiopropanoato de (R)-metilo a un reactor de hidrógeno; y después se purgó con nitrógeno. Se añadieron 4,95 kg de paladio/carbono (mezcla al 10 % en agua) y se llenó de hidrógeno para mantener a 0,5 MPa de presión. La mezcla se agitó durante 60 minutos, se filtró, se lavó y después se concentró a presión reducida. Se añadieron 132,0 l de acetato de etilo y 88 l de agua a un residuo concentrado; se agitaron durante 10 minutos; se aisló una capa orgánica (en 6 veces), se deshidrató y después se concentró a presión reducida para obtener 27,5 kg de un compuesto del título.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 4,21 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,74~3,88 (m, 2H), 1,20 (s, 9H)

Etapa 3: Preparación de 2-(2-(benciloxicarbonilamino)etilamino)-3-t-butoxiopropanoato de (R)-metilo (Fórmula Química 8)

Se añadieron 155 l (122,5 kg) de metanol y 5,04 kg de cianoborohidruro de sodio a un primer reactor, se enfriaron a menos de 0 °C y después se añadieron 5,47 kg de cloruro de zinc. Se añadieron 155 l de metanol y 31 kg de 2-oxoetilcarbamato a un segundo reactor, se enfriaron a 0 °C, y después se añadieron 28,1 kg de 2-amino-3-t-butoxiopropanoato de (R)-metilo. La solución producida en el primer reactor se añadió gota a gota inmediatamente al segundo reactor, su temperatura se aumentó a la temperatura ambiente y después se agitó durante 2 horas. Después de que la reacción se completara, la solución de reacción se concentró a presión reducida; se añadieron 93 l de acetato de etilo y 186 l de éter isopropílico; se agitaron durante 5 minutos; el sólido resultante se filtró con lecho de celite; y después se lavó con éter isopropílico:acetato de etilo = 2:1 (93 l). El filtrado se lavó con 310 l de hidrógeno carbonato de sodio saturado 7 veces y después se lavó con 310 l de salmuera. Se deshidrató una capa orgánica con 50,0 kg de sulfato de sodio, se filtró, se lavó y después se concentró a presión reducida para obtener 35,5 kg de un compuesto del título.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,36~7,28 (m, 5H), 5,09 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,71~3,52 (m, 3H), 3,33 (m, 4H), 1,13 (s, 9H)

Etapa 4: Preparación de (R)-3-(t-butoximetil)piperazin-2-ona (Fórmula Química 3)

Se disolvieron 39,5 kg de 2-(2-(benciloxicarbonilamino)etilamino)-3-t-butoxiopropanoato de (R)-metilo en 276 l de metanol en un reactor, se purgó con nitrógeno; se añadieron 5,9 kg de paladio/carbono (mezcla al 10 % en agua) y se agitaron durante 3 horas mientras que la presión de hidrógeno se mantuvo a 1 MPa. La solución de reacción se filtró, se concentró a presión reducida y después de nuevo se destiló azeotrópicamente mediante la adición de 30 l de éter isopropílico. Se añadieron 158 l (115 kg) de éter isopropílico, 39 l (35 kg) de acetato de etilo y 36,4 kg de gel de sílice a una solución concentrada, se agitaron durante 1 hora, se filtraron por descompresión y después se concentraron a presión reducida. Un residuo concentrado se destiló azeotrópicamente mediante la adición de 30 l de metanol y después se añadieron una solución concentrada y 221 l de metanol a un reactor. Después de purgar con

nitrógeno, se añadieron 11,85 kg de paladio/carbono (mezcla al 10 % en agua) y después se agitaron durante 6 horas mientras que la presión de hidrógeno se mantuvo a 1,5 MPa. La solución de reacción se filtró y después se concentró a presión reducida. Se aisló una capa acuosa en dos veces mediante la adición de 80 l de éter isopropílico y 80 l de agua purificada a la solución concentrada. Se aisló una capa orgánica después de la adición de

5 cloruro de metileno/isopropanol = 5:1 (126 l) a la capa acuosa y después de agitar en 5 veces. La capa orgánica se filtró por deshidratación con 50 kg de sulfato de sodio para obtener 9,7 kg de un compuesto del título.
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,41 (s a, 1H), 3,76 (m, 3H), 3,63 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,28 (m, 1H), 3,16 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,45 (s a, 1H), 1,17 (s, 9H)

10 Etapa 5: Preparación de di-p-toluoil-L-tartrato de (R)-3-(t-butoximetil)piperazin-2-ona (Fórmula Química 3)

Una solución que se preparó mediante la disolución de 100,0 g de (R)-3-(t-butoximetil)piperazin-2-ona en 500 ml de acetona y, después, mediante la disolución de 207,4 g de ácido di-p-toluoil-L-tartárico en 700 ml de acetona, se añadió lentamente a un reactor. La solución de reacción resultante se agitó durante 1 hora y después el sólido

15 resultante se filtró para obtener 251,4 g de un compuesto del título.
RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,03 (s a, 1H), 7,83 (d, 4H), 7,32 (d, 4H), 5,67 (s, 2H), 3,55-3,66 (m, 3H), 3,18-3,29 (m, 3H), 3,04 (m, 1H), 2,36 (s, 6H), 1,10 (s, 9H)

20 **<Ejemplo 6> Preparación de clorhidrato de (R)-4-[(R)-3-amino-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoil]-3-(t-butoximetil)piperazin-2-ona (Fórmula Química 1)**

Etapa 1: Preparación de (R)-4-[(R)-2-(t-butoximetil)-3-oxopiperazin-1-il]-4-oxo-1-(2,4,5-trifluorofenil)butan-2-ilcarbamato de t-butilo

25 Se disolvió 1,0 g de ácido (R)-3-t-butoxicarbonilamino-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoico (Fórmula Química 2) en 15 ml de cloruro de metileno y después la solución de reacción resultante se enfrió a 0 °C. Mientras la solución de reacción se agitaba, se añadieron gota a gota 0,43 ml de 4-metilmorfolina; después de 10 minutos, se añadieron gota a gota 0,47 ml de cloroformiato de isobutilo; y después se agitaron durante 1 hora. El sólido resultante se filtró con tierra de diatomeas; se lavó con 5 ml de cloruro de metileno; y después el filtrado se enfrió a 0 °C. Una solución que se

30 preparó mediante la disolución de 838 mg de (R)-(3-t-butoximetil)piperazin-2-ona (Fórmula Química 3) en 3 ml de tetrahidrofurano y 1,1 ml de diisopropiletilamina se añadió al filtrado enfriado y después se agitaron durante 1 hora. Después, la mezcla se diluyó con 20 ml de acetato de etilo; se lavó con salmuera dos veces; y después una capa orgánica se concentró por deshidratación con sulfato de magnesio. Se purificó un residuo con cromatografía en columna para obtener 838 mg de un compuesto del título.

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

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

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

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

50 **<Ejemplo 7> Preparación de (R)-4-[(R)-3-amino-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoil]-3-(t-butoximetil)piperazin-2-ona (Fórmula Química 1)**

Etapa 1: Preparación de (R)-4-[(R)-2-(t-butoximetil)-3-oxopiperazin-1-il]-4-oxo-1-(2,4,5-trifluorofenil)butan-2-ilcarbamato de bencilo

55 Se obtuvieron 65,7 g de un compuesto del título usando el mismo método que el de la Etapa 1 del Ejemplo 6, excepto por que se usaron 50,0 g de ácido (R)-3-(benciloxicarbonilamino)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoico y 85,7 g de di-p-toluoil-L-tartrato de (R)-(3-t-butoximetil)piperazin-2-ona en lugar de ácido (R)-3-t-butoxicarbonilamino-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoico y (R)-(3-t-butoximetil)piperazin-2-ona, respectivamente, en la Etapa 1 del Ejemplo 6.

60 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,20~7,38 (m, 5H), 7,04 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 6,74 y 6,61 (s a, 1H), 5,79 (m, 1H), 5,00 (m, 2H), 4,91 y 4,69 (m, 1H), 4,41 y 4,25 (m, 1H), 4,16 y 3,99 (m, 1H), 3,68~3,90 (m, 3H), 3,21~3,38 (m, 2H), 2,96~3,12 (m, 2H), 2,59-2,90 (m, 2H), 1,45 y 1,11 (s, 9H)

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

5 Se disolvieron 65,7 g de (R)-4-[(R)-2-(t-butoximetil)-3-oxopiperazin-1-il]-4-oxo-1-(2,4,5-trifluorofenil)butan-2-ilcarbamato de bencilo de la Etapa 1 anterior en 409 ml de metanol; se añadió una solución en la que se humedecieron 13,1 g de paladio/carbono con 92 ml de acetato de etilo; y después se agitaron durante 2 horas a presión de hidrógeno de 1,5 MPa. La solución de reacción resultante se filtró con tierra de diatomeas y después se concentró a presión reducida para obtener 34,8 g de un compuesto del título.

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

<Ejemplo 8> Preparación de tartrato de (R)-4-[(R)-3-amino-4-(2,4,5-trifluorometil)butanoil]-3-(t-butoximetil)piperazin-2-ona (Fórmula Química 1)

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

20 Se añadieron 60 mg del compuesto de clorhidrato representado por la Fórmula Química 1 obtenido en el Ejemplo 6 a 10 ml de solución acuosa de hidrógeno carbonato de sodio al 5 %; se añadieron 10 ml de solución mixta de diclorometano/2-propanol [4/1 (v/v)]; se extrajo en dos veces para obtener una capa orgánica; y después la capa orgánica se secó por descompresión para obtener 55 mg de un compuesto del título en forma de un sólido.

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

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

30 Se disolvieron 55 mg del compuesto de la Etapa 1 anterior o del Ejemplo 7 en 0,56 ml de acetona; la solución que se preparó mediante la disolución de 26 mg de ácido L-tartárico en 0,35 ml de etanol/agua [9/1 (v/v)] se añadió lentamente; y después se agitaron durante 30 minutos. Se añadieron de nuevo 0,56 ml de 2-propanol a la misma; la mezcla se agitó durante 10 minutos; y después se filtró para obtener 77 mg de un compuesto del título en forma de un sólido.

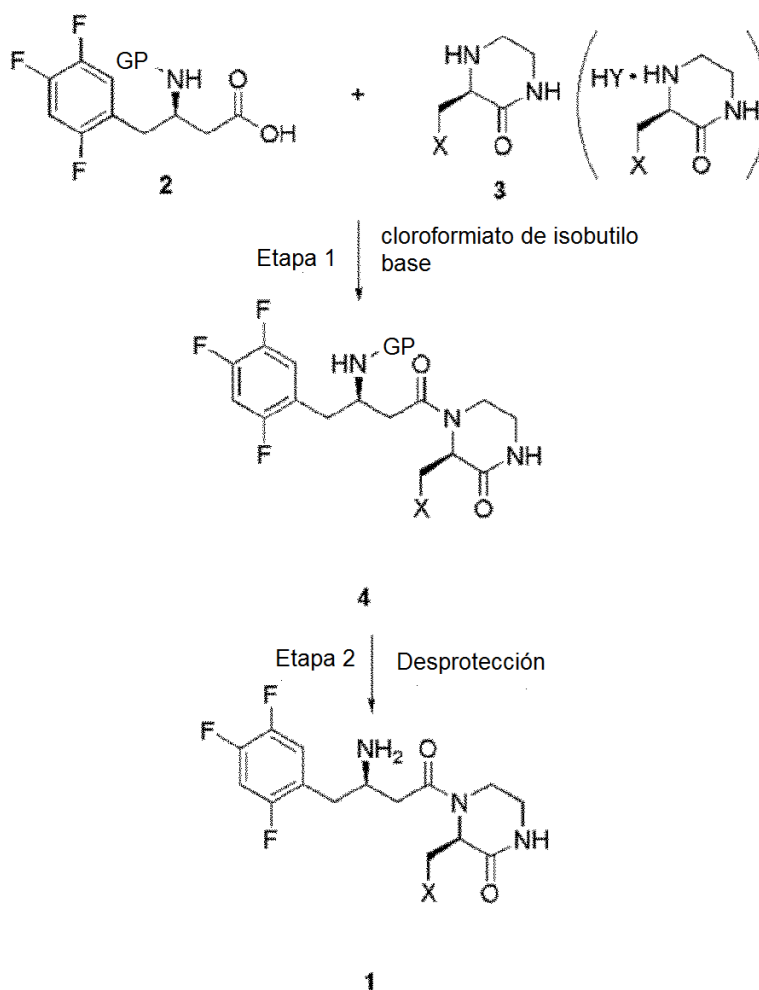
35 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,38 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,59-4,40 (m, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,93 (m, 1H), 3,90~3,83 (m, 2H), 3,70 (m, 1H), 3,38 (m, 2H), 3,27 (m, 1H), 3,07 (m, 2H), 2,89~2,66 (m, 2H), 1,15 (s, 3H), 1,11 (s, 6H)
Masa (M+1): 402

REIVINDICACIONES

1. Un método para fabricar un inhibidor de la dipeptidil peptidasa-IV representado por la Fórmula Química 1, como se muestra en la siguiente Fórmula de Reacción 3, comprendiendo el método:

- 5 (Etapa 1) preparar un compuesto representado por la Fórmula Química 4 mediante la unión de un compuesto representado por la Fórmula Química 2 y un compuesto representado por la Fórmula Química 3 con un enlace peptídico haciéndolos reaccionar usando cloroformiato de isobutilo y una base en presencia de un disolvente de reacción; y
- 10 (Etapa 2) preparar un compuesto representado por la Fórmula Química 1 retirando un grupo protector de amina del compuesto representado por la Fórmula Química 4 producido en el Etapa 1 anterior,

[Fórmula de Reacción 3]



- 15 (En la Fórmula de Reacción 3 anterior, GP es un grupo protector; X es OR¹, SR¹ o NR¹R², donde R¹ y R² son un grupo alquilo inferior de C₁-C₅, respectivamente; en el caso de NR¹R², R¹ y R² pueden ser de un anillo de 5 miembros a un anillo de 7 miembros que contiene un heteroátomo, O; y HY es un ácido libre).
- 20 2. El método como se expone en la reivindicación 1, en el que el disolvente de reacción se selecciona entre el grupo que consiste en tolueno, tetrahidrofurano, cloruro de metileno, acetonitrilo y N,N-dimetilformamida.
3. El método como se expone en la reivindicación 1, en el que la base es más de una seleccionada entre el grupo que consiste en N-metil morfolina, isopropiletilamina, trietilamina y piridina.
- 25 4. El método como se expone en la reivindicación 1, en el que la reacción de la Etapa 1 anterior se realiza a entre -20 °C y la temperatura ambiente.
5. El método como se expone en la reivindicación 1, en el que el grupo protector de amina es butoxicarbonilo (Boc) o benziloxicarbonilo (Cbz).

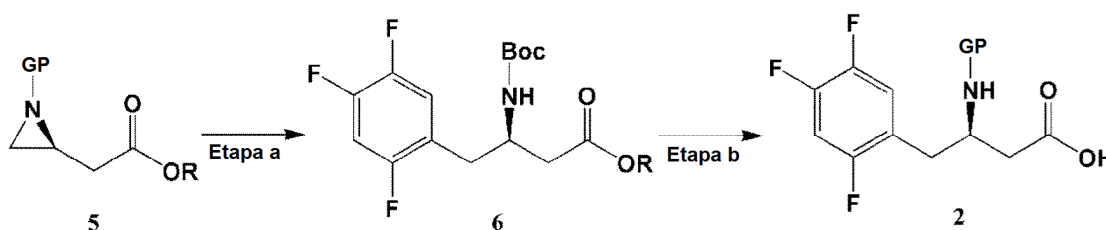
6. El método como se expone en la reivindicación 1, en el que en la Etapa 2, cuando el grupo protector de amina es butoxicarbonilo (Boc), el grupo protector de amina se retira haciendo reaccionar el compuesto representado por la Fórmula Química 4 con ácido trifluoroacético/diclorometano, acetato de etilo/cloruro de hidrógeno, éter dietílico/cloruro de hidrógeno, cloruro de hidrógeno/diclorometano o metanol/cloruro de hidrógeno.

5 7. El método como se expone en la reivindicación 1, en el que en la Etapa 2, cuando el grupo protector de amina es benciloxicarbonilo (Cbz), el grupo protector de amina se retira haciendo reaccionar el compuesto representado por la Fórmula Química 4 con hidrógeno en presencia de paladio/carbono.

10 8. El método como se expone en la reivindicación 1, en el que el compuesto representado por la Fórmula Química 2 se prepara mediante un método como se muestra en la siguiente Fórmula de Reacción 1, comprendiendo el método:

15 (Etapa a) preparar un compuesto representado por la Fórmula Química 6 mediante la apertura de anillo del anillo de aziridina usando el reactivo de Grinard en un compuesto representado por la Fórmula Química 5; y
(Etapa b) preparar un compuesto representado por la Fórmula Química 2 mediante la introducción de un grupo protector de amina después de la hidrólisis de un compuesto representado por la Fórmula Química 6,

[Fórmula de Reacción 1]



20 (En la Fórmula de Reacción 1 anterior, GP es un grupo protector y R es un alquilo inferior de C₁-C₅.)

9. El método como se expone en la reivindicación 8, en el que el grupo protector de amina es butoxicarbonilo (Boc) o benciloxicarbonilo (Cbz).

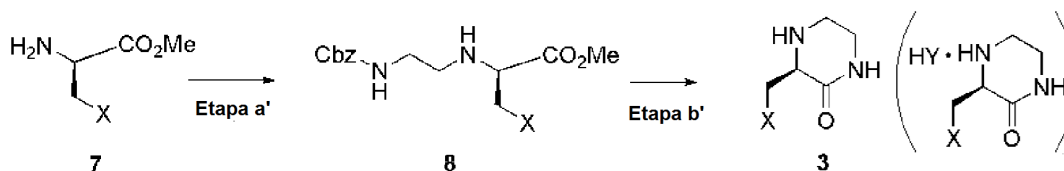
25 10. El método como se expone en la reivindicación 1, en el que el compuesto representado por la Fórmula Química 3 se prepara mediante un método como se muestra en la siguiente Fórmula de Reacción 2, comprendiendo el método:

30 (Etapa a') preparar un compuesto representado por la Fórmula Química 8 haciendo reaccionar un compuesto representado por la Fórmula Química 7 con un compuesto de aminoaldehído con el grupo amina protegido y un reactivo de reducción; y

(Etapa b') preparar un compuesto representado por la Fórmula Química 3 o una sal del mismo retirando el grupo protector de amina mediante el desencadenamiento de una reacción de hidrogenación en el compuesto representado por la Fórmula Química 8 y la inducción de una ciclación,

35

[Fórmula de Reacción 2]

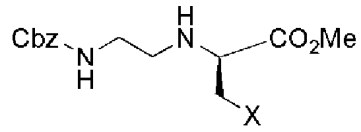


40 (En la Fórmula de Reacción 2 anterior, X es OR¹, SR¹ o NR¹R², donde R¹ y R² son un grupo alquilo inferior de C₁-C₅, respectivamente; en el caso de NR¹R², R¹ y R² pueden ser de un anillo de 5 miembros a un anillo de 7 miembros que contiene un heteroátomo, O; y HY es un ácido libre).

11. El método como se expone en la reivindicación 10, en el que la reacción de hidrogenación usa paladio/carbono.

45 12. Un intermedio representado por la siguiente Fórmula Química 8 producido cuando se produce el compuesto representado por la Fórmula Química 3 como se expone en la reivindicación 10:

[Fórmula Química 8]



(En la Fórmula Química 8 anterior, X es el mismo que se ha definido en la Fórmula de Reacción 2 como se expone en la reivindicación 10).