

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 607 089**

51 Int. Cl.:

C07D 211/36 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/45 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

C07D 211/76 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.08.2011 PCT/KR2011/006260**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.03.2012 WO12030106**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.08.2011 E 11822081 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.09.2016 EP 2611776**

54 Título: **Método de producción de un compuesto intermedio para sintetizar un medicamento**

30 Prioridad:

03.09.2010 KR 20100086619

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

29.03.2017

73 Titular/es:

**LG LIFE SCIENCES LTD (100.0%)
LG Gwanghwamun Bldg. 92 Sinmunno 2-ga
Jongno-gu, Seoul 110-062, KR**

72 Inventor/es:

**KIM, BONG CHAN;
KIM, KYU YOUNG;
LEE, HEE BONG;
AN, JI EUN y
LEE, KYU WOONG**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 607 089 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 de producción de un compuesto intermedio para sintetizar un medicamento

Campo técnico

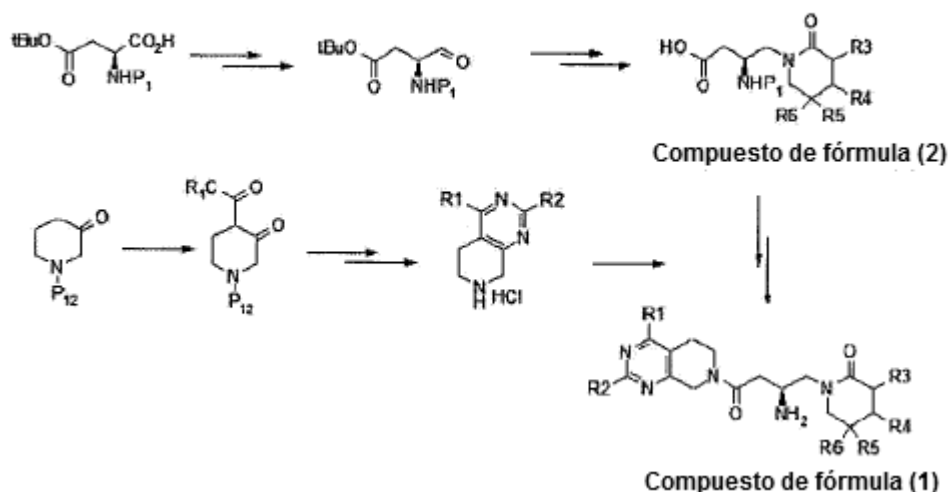
5 La presente invención se refiere a un nuevo método para la producción de un compuesto de fórmula (2) como el intermedio principal para sintetizar un compuesto de fórmula (1), que muestra una buena actividad inhibidora de la dipeptidil peptidasa-IV (DPP-IV) y por lo tanto se puede utilizar como un medicamento.

Antecedentes de la técnica

10 El compuesto de fórmula (1), como el compuesto que se ha descrito en la Publicación de Patente Internacional WO 06/104356, muestra una buena actividad inhibidora de la enzima dipeptidil peptidasa-IV y, por lo tanto, se puede utilizar eficazmente para el tratamiento y la prevención de enfermedades causadas por la acción de dipeptidil peptidasa-IV, incluyendo diabetes (particularmente, diabetes tipo II), obesidad, etc.

Los métodos para preparar el compuesto de fórmula (1) por medio del compuesto de fórmula (2) como el intermedio se han descrito en WO 06/104356. Con respecto a dicha referencia anterior, los compuestos de fórmulas (1) y (2) se pueden preparar por métodos, por ejemplo, tales como el siguiente esquema de reacción 1:

Esquema de reacción 1



15

Sin embargo, en la producción a escala de masa, dicho método anterior es difícil de obtener el compuesto de fórmula (2) que tiene una elevada pureza óptica debido a la racemización de un centro estereogénico en el cual el grupo amina está presente en el compuesto de fórmula (2) hasta cierto punto, y por lo tanto también es difícil obtener el compuesto de fórmula (1) con una alta pureza óptica.

20

Divulgación de la invención

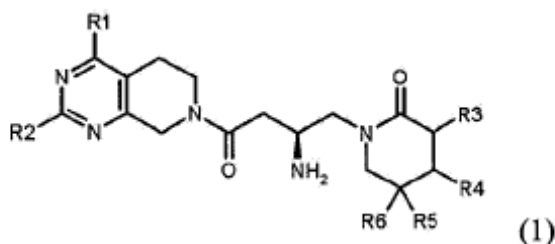
Problema técnico

El objeto de la presente invención es proporcionar un nuevo método para preparar el compuesto de fórmula (2), con alta pureza óptica, como el intermedio principal para preparar el compuesto de fórmula (1), que se puede utilizar médicamente como un agente para inhibir DPP-IV.

25

Solución al problema

Por lo tanto, la presente invención proporciona un nuevo método para preparar el compuesto de fórmula (2) como el intermedio principal, que se puede utilizar eficazmente para la preparación del compuesto de fórmula (1) como un agente para inhibir DPP-IV:

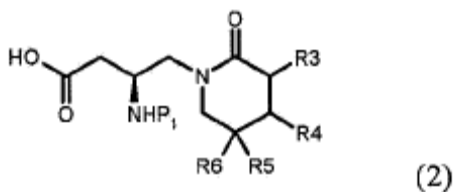


En la fórmula anterior,

R1 es hidrógeno o CF₃,

5 R2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, arilo C₄-C₈ sustituido o no sustituido y heteroarilo C₃-C₇ sustituido o no sustituido; y

cada uno de R3, R4, R5 y R6 es independientemente hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido.

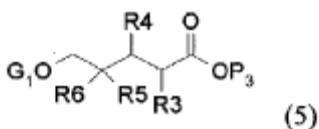
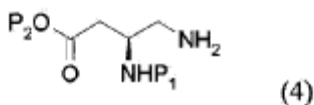


10 En la fórmula anterior, R3, R4, R5 y R6 son como se definieron anteriormente, y P₁ es un grupo protector de amina. Preferiblemente, P₁ es Boc (butiloxicarbonilo), Cbz (benciloxicarbonilo) o Fmoc (9-fluorenilmetiloxicarbonilo) y más preferiblemente Boc.

En las fórmulas (1) y (2) anteriores, si alquilo C₁-C₄ está sustituido, puede estar preferiblemente sustituido con halógeno, y más preferiblemente flúor.

1. Preparación del compuesto de fórmula (2)

15 El método de preparación del compuesto de fórmula (2) de acuerdo con la presente invención se caracteriza porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula (4) con un compuesto de fórmula (5) y comprende además la etapa de eliminar un grupo protector de ácido carboxílico derivado del compuesto de fórmula (4) después de la reacción de dichos dos compuestos.



En las fórmulas anteriores,

20 P₁, R3, R4, R5 y R6 son como se definen anteriormente;

cada uno de P₂ y P₃ es independientemente grupo bencilo, grupo metilo, grupo etilo, grupo i-propilo o grupo t-butilo;

G₁ funciona como un buen grupo saliente junto con el oxígeno. G₁O es triflato (trifluorometanosulfonato), mesilato, tosilato, besilato o nonafato (nonafluorobutanosulfonato) y preferiblemente triflato o nonaflato.

25 El método de la presente invención produce el compuesto de fórmula (2) a partir del compuesto de fórmula (4) y el compuesto de fórmula (5) a través de un compuesto de fórmula (2a), y comprende específicamente:

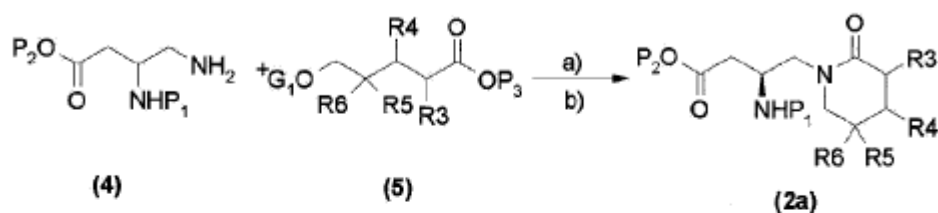
(a) la etapa de reacción de acoplamiento por adición de una base al compuesto de fórmula (4) y el compuesto de fórmula (5),

(b) la etapa de ciclación por adición de un ácido para obtener el compuesto de fórmula (2a), y

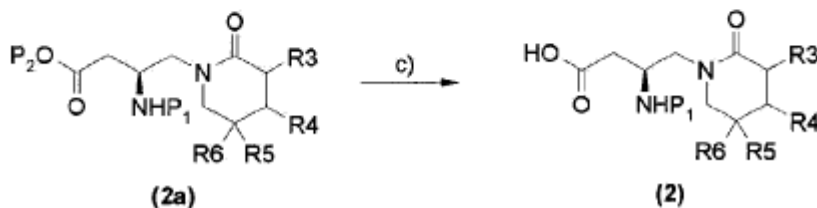
5 (c) la etapa de eliminación del grupo protector de ácido carboxílico mediante hidrólisis del compuesto resultante de fórmula (2a) para obtener el compuesto de fórmula (2).

El método de la presente invención se puede representar como los siguientes esquemas de reacción 2 y 3.

Esquema de reacción 2



Esquema de reacción 3



En los esquemas anteriores,

a es una base tal como Et_3N , base de Hunig, etc.;

10 b es un ácido tal como AcOH , etc., y un solvente orgánico tal como CH_2Cl_2 , etc.;

c varía con el grupo protector y por lo general se selecciona de las condiciones (1) un ácido fuerte tal como H_2SO_4 , etc. y CH_2Cl_2 , ac. NaOH , BOC_2O y (2) NaOH , EtOH , H_2O , reflujo, cuando P_1 es Boc y P_2 es un grupo t-butilo o es la condición de hidrólisis utilizando la base especificada en la condición (2) anterior, cuando P_1 es Boc y P_2 es un grupo bencilo, un grupo metilo, un grupo etilo y un grupo i-propilo. R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , P_1 , P_2 , P_3 y G_1 son como se definieron anteriormente.

20 Específicamente, en la etapa (a) la amina primaria no protegida del compuesto de fórmula (4) está acoplada con un átomo de carbono que tiene el grupo saliente en el compuesto de fórmula (5) bajo la condición básica, y se elimina -OG_1 . Esta reacción utiliza trialkilamina $\text{C}_1\text{-C}_4$, preferiblemente trietilamina o diisopropilamina, como base. Como el solvente de reacción, se pueden utilizar solventes orgánicos comunes tales como dicloroetano o diclorometano, o éteres cíclicos (por ejemplo, tetrahidrofurano (THF) o dioxano). Para facilitar la reacción, la base utilizada sirve alternativamente como solvente. La reacción se puede llevar a cabo a cualquier temperatura entre 0°C y la temperatura de reflujo.

25 En la etapa (b), el compuesto de fórmula (2a) se sintetiza mediante ciclación del grupo amina secundaria del compuesto producido a partir de dicha etapa (a), con el grupo éster interno bajo la condición ácida. En esta reacción pueden utilizarse ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, etc., o ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido tartárico, etc., siendo particularmente preferible el ácido acético. En esta etapa se pueden utilizar las condiciones de solvente y temperatura descritas en la etapa (a) anterior. Dichas etapas (a) y (b) se llevan a cabo de manera continua.

30 En la etapa (c), el compuesto de fórmula (2a) obtenido de la etapa (b) se hidroliza para obtener el compuesto de fórmula (2). Específicamente, en el caso del compuesto de fórmula (2a) en donde P_1 es Boc y P_2 es un grupo t-butilo, se puede utilizar primero un ácido fuerte tal como ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido fosfórico, TFA (ácido trifluoroacético),

etc., para eliminar ambos grupos protectores y el grupo protector de Boc puede unirse de nuevo al grupo amina bajo la condición básica para obtener el compuesto deseado de fórmula (2). Alternativamente, la hidrólisis bajo la condición básica, en lugar de la condición ácida, puede conducir a la eliminación selectiva de sólo P₂ entre los grupos protectores P₁ y P₂ para proporcionar el compuesto de fórmula (2), y esta forma del procedimiento es más eficiente. Preferiblemente, se utiliza como base una solución de hidróxido de sodio. Una vez completada la reacción, el compuesto de fórmula (2) se puede obtener como un producto sólido por acidificación utilizando un ácido.

En el caso del compuesto donde P₁ es Boc y P₂ es un grupo bencilo, un grupo metilo, un grupo etilo o un grupo i-propilo, la hidrólisis se puede llevar a cabo por medio de una base. La reacción de desprotección se lleva a cabo utilizando H₂/Pd-C cuando P₁ es Cbz, o utilizando Bu₄N⁺F⁻ cuando P₁ es Fmoc.

Preferiblemente, el compuesto de fórmula (2) se puede obtener con un alto rendimiento cuando P₂ es un grupo t-butilo o un grupo i-propilo, más preferiblemente un grupo t-butilo, y P₃ es un grupo metilo o un grupo etilo.

Además, la presente invención proporciona un método de preparación de los compuestos de fórmulas (4) y (5) como los materiales de partida utilizados para la preparación del compuesto de fórmula (2).

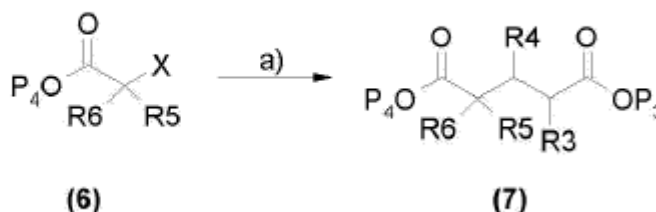
2. Preparación del compuesto de fórmula (5)

El compuesto de fórmula (5), como uno de los materiales de partida utilizados para la preparación del compuesto de fórmula (2), se puede preparar a partir del compuesto conocido de fórmula (7), que se puede obtener a partir de un compuesto de fórmula (6) a través del método mostrado en el siguiente esquema de reacción 4, como se describe en WO 06/104356.

El método de preparación del compuesto de fórmula (5) comprende

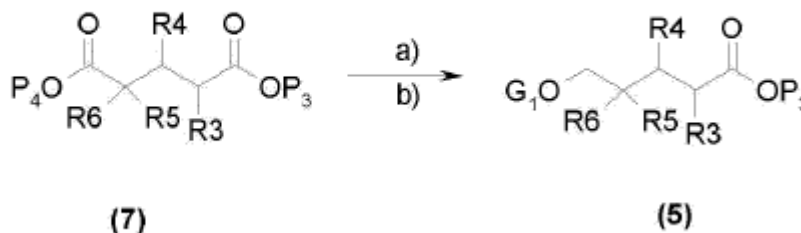
- (a) la etapa de reducir el compuesto de fórmula (7) para obtener un compuesto de alcohol primario; y
- (b) la etapa de hacer reaccionar el compuesto de alcohol obtenido a partir de lo anterior con un compuesto G₁O correspondiente a la parte G₁O del compuesto de fórmula (5) para obtener el compuesto de fórmula (5). Este método se puede representar tal como se muestra en el siguiente esquema de reacción 5.

Esquema de reacción 4



- En el esquema anterior,
- a es acrilato de etilo (cuando P₄ es etilo), polvo de Cu, TMEDA (tetrametiletilendiamina) o THF;
- X es un halógeno tal como Br, F o Cl, etc.;
- P₄ es un grupo bencilo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo i-propilo o un grupo t-butilo;
- R₃, R₄, R₅, R₆ y P₃ son como se definen anteriormente.

Esquema de reacción 5



En el esquema anterior,

a es NaBH_4 , y EtOH o MeOH o i-PrOH;

b es anhídrido de ácido trifluorometano sulfónico (Tf_2O), cloruro de trifluorometanosulfonilo (TfCl), cloruro de metanosulfonilo (MsCl), cloruro de toluenosulfonilo (TsCl), cloruro de bromobenzenosulfonilo (BsCl), $(\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3\text{SO}_2)\text{F}$ o $(\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3\text{SO}_2)_2\text{O}$, piridina o trialkilamina, y CH_2Cl_2 ;

R3, R4, R5, R6, P₃, P₄ y G₁ son como se definen anteriormente.

Específicamente, en la etapa (a) anterior se utiliza borohidruro de sodio (NaBH_4) para reducir selectivamente solamente el grupo éster, P₄, protegiendo el ácido carboxílico para obtener el compuesto de alcohol primario, que en la etapa (b) se hace reaccionar después con el compuesto G₁ que corresponde a la parte G₁O del compuesto de fórmula (5), es decir, compuesto G₁ seleccionado del grupo que consiste en anhídrido de ácido trifluorometano sulfónico (Tf_2O), cloruro de trifluorometanosulfonilo (TfCl), cloruro de metanosulfonilo (MsCl), cloruro de toluenosulfonilo (TsCl), cloruro de bromobenzenosulfonilo (BsCl), $(\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3\text{SO}_2)\text{F}$ y $(\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3\text{SO}_2)_2\text{O}$, en CH_2Cl_2 como el solvente en la presencia de piridina o trialkilamina para obtener el compuesto de fórmula (5). A modo de ejemplo, cuando G₁O del compuesto deseado de fórmula (5) es triflato, la reacción se lleva a cabo utilizando anhídrido de ácido trifluorometano sulfónico para obtener el compuesto de fórmula (5).

3. Preparación del compuesto de fórmula (4)

Mientras tanto, el compuesto de fórmula (4) como el resto de los materiales de partida para preparar el compuesto de fórmula (2) se pueden preparar de acuerdo con cualquiera de los siguientes métodos.

El primer método para preparar el compuesto de fórmula (4) comprende

(a) la etapa de convertir un grupo ácido carboxílico de un compuesto de fórmula (8) en un grupo éster introduciendo un grupo P₂ para obtener un compuesto de fórmula (9),

(b) la etapa de reducir selectivamente un grupo éster P₅ presente en el compuesto de fórmula (9) para obtener un compuesto de fórmula (10),

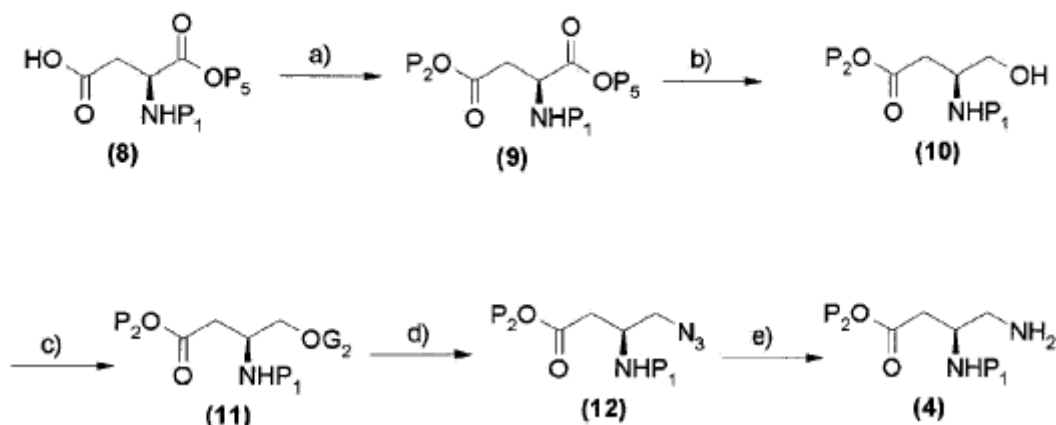
(c) la etapa de introducir un grupo saliente G₂O en el compuesto de fórmula (10) para obtener un compuesto de fórmula (11),

(d) la etapa de hacer reaccionar el compuesto de fórmula (11) con un compuesto de azida para obtener un compuesto de fórmula (12) y

(e) la etapa de someter el compuesto de fórmula (12) a hidrogenación para obtener el compuesto de fórmula (4).

El primer método para preparar el compuesto de fórmula (4) como se ha descrito anteriormente comprende los procedimientos para introducir el grupo amina en el átomo de carbono al que está unido el grupo éster en el compuesto de fórmula (8) y se puede representar como se muestra en el siguiente esquema de reacción 6.

Esquema de reacción 6



En el esquema anterior,

a es DMAP, Boc_2O (donde P_2 es grupo t-butilo), y t-BuOH o THF;

b es NaBH_4 , y MeOH o EtOH;

c es Tf_2O , MsCl, TsCl, $(\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3\text{SO}_2)\text{F}$ o $(\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3\text{SO}_2)_2\text{O}$ etc., piridina o tri-alquilamina, CH_2Cl_2 ;

5 d es NaN_3 , DMF o NMP o DMAc o DMAc/EtOAc o DMAc/ H_2O o DMAc/ MeOH, calentamiento;

e se selecciona de las condiciones (1) H_2 , Pd/C, MeOH o EtOH, (2) NaBH_4 , Pd/C, MeOH, (3) PPh_3 , H_2O , THF, y (4) trialquil fosfina o trialquilfosfito, H_2O , THF;

P_5 es un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo i-propilo o un grupo t-butilo;

G_2 tiene junto con oxígeno un buen grupo saliente incluyendo triflato, mesilato, tosilato, besilato, nonaflato, etc.;

10 P_1 y P_2 son como se definen anteriormente.

En la etapa (a) de dicha reacción, el grupo de ácido carboxílico de fórmula (8) se convierte en el grupo éster introduciendo P_2 para producir el compuesto de fórmula (9). En esta reacción, se utiliza t-BuOH o THF como solvente, y se utiliza una cantidad catalítica (0.5% en moles ~30% en moles) de 4-di(metilamino)piridina (DMAP). Por ejemplo, si se introduce P_2 , cuando P_2 es un grupo t-butilo, se utiliza un equivalente de Boc_2O y la reacción se lleva a cabo en el intervalo entre temperatura ambiente y aproximadamente 40°C para obtener el compuesto éster deseado de fórmula (9).

15

En la etapa (b) de dicha reacción, el grupo éster que está originalmente presente en el compuesto de fórmula (9) es decir, el grupo éster presente en la posición de P_5 - se reduce selectivamente con borohidruro de sodio (NaBH_4) para obtener el compuesto de fórmula (10) como el alcohol primario. En esta reacción, se utiliza metanol o etanol como solvente.

20

En la etapa (c) de dicha reacción, se introduce el grupo saliente G_2O por reacción con anhídrido de ácido trifluorometano sulfónico (Tf_2O), cloruro de trifluorometanosulfonilo (TfCl), cloruro de metanosulfonilo (MsCl), cloruro de toluenosulfonilo (TsCl), cloruro de bromobenzenosulfonilo (BsCl), $(\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3\text{SO}_2)\text{F}$ o $(\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3\text{SO}_2)_2\text{O}$, en CH_2Cl_2 como el solvente en la presencia de piridina o trialquilamina para obtener el compuesto de fórmula (11).

25

En la etapa (d) de dicha reacción, el compuesto de fórmula (11) se hace reaccionar con 1.0 a 2.0 equivalentes de azida de sodio en condiciones de calentamiento (60°C a 80°C) para obtener el compuesto de fórmula (12).

El grupo azida del compuesto de fórmula (12) así obtenido se puede convertir en el grupo amina a través de la reacción de hidrogenación bajo diversas condiciones de reacción (e) para obtener el compuesto de fórmula (4).

Particularmente, cuando P_1 es Boc, P_2 es grupo i-propilo o grupo t-butilo y G_2O es triflato o nonaflato, el compuesto de fórmula (4) se puede obtener con un alto rendimiento.

30

El segundo método de preparación del compuesto de fórmula (4) comprende

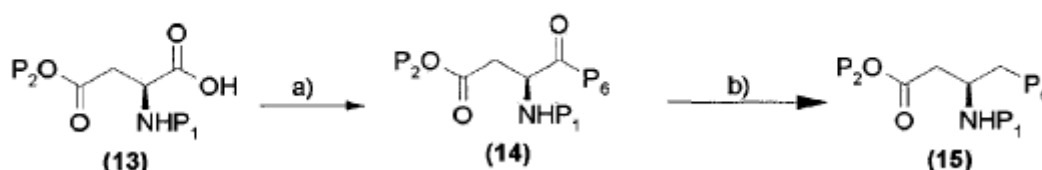
(a) la etapa de convertir un compuesto de ácido carboxílico de fórmula (13) en un éster activado, que después se hace reaccionar con un compuesto de amina secundaria para obtener un compuesto de amida de fórmula (14),

(b) la etapa de reducir un grupo amida del compuesto de fórmula (14) para obtener un compuesto de amina terciaria de fórmula (15), y

35

(c) la etapa de someter el compuesto de amina terciaria de fórmula (15) a una reacción de desbencilación para obtener el compuesto de fórmula (4). Este método se puede representar tal como se muestra en el siguiente esquema de reacción 7.

Esquema de reacción 7



En el esquema anterior,

a se selecciona de las condiciones (1) *i*-BuOCOCl, NMM (N-metilmorfolina), Bn₂NH o BnNH₂ o dialilamina o alilamina; y (2) *i*-BuOCOCl, NMM, dialilamina;

- 5 b se selecciona de las condiciones (1) Os(CO)₁₂, Ru(CO)₁₂, RuCl₂(CO)₂(PPh₃)₂ o RuH₂(CO)₂(PPh₃)₂ como catalizador de reacción, Et₃SiH, tolueno, reflujo, (2) RuH(CO)(PPh₃)₃, Ru₃(CO)₁₂ o RuCl(PPh₃)₃ como catalizador de reacción, Ph₂SiH₂, PMHS (polidimetilsiloxano), THF o 2-Me THF, 1,4-dioxano, éter etílico, tolueno, (3) 9-BBN (9-Borabicyclo[3,3,1]nonano), THF, reflujo, y (4) BH₃.DMS o BH₃.THF, tolueno, calentamiento;

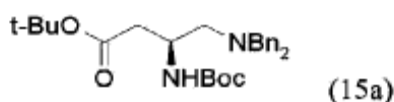
P₆ es monobencilamina o dibencilamina o monoalilamina o dialilamina,

P₁ y P₂ son como se definen anteriormente.

- 10 En la etapa (a) de dicha reacción, el compuesto amida de fórmula (14) se puede obtener convenientemente convirtiendo el compuesto de ácido carboxílico de fórmula (13) en el éster activado con la acción de cloroformiato de isobutilo y una base, y después haciendo reaccionar con una amina secundaria tal como Bn₂NH, dialilamina, etc.

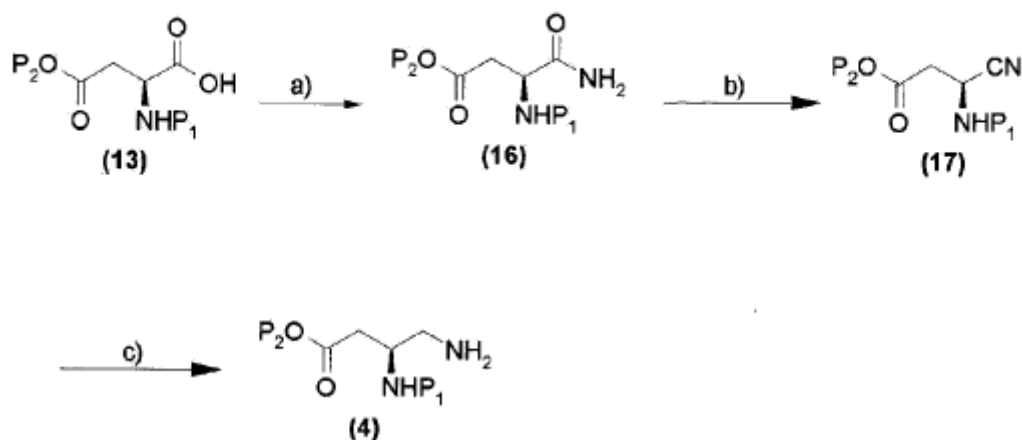
- 15 En la etapa (b) de dicha reacción, el grupo amida del compuesto amida de fórmula (14) puede reducirse mediante diversos métodos conocidos en el campo técnico pertinente para obtener el compuesto de amina terciaria de fórmula (15). Por ejemplo, los métodos para convertir el grupo amida en amina se conocen como sigue: Método b-1: véase, por ejemplo, Tetrahydron Lett. 2001, 42, 1945; Método b-2: véase, por ejemplo, Tetrahydron Lett. 1998, 39, 1017; Método b-3: véase, por ejemplo, Org. Lett. 1999, 1, 799, y Tetrahydron Lett. 1999, 40, 3673; Método b-3: véase, por ejemplo, Bioorg. Med. Chem. 2006, 14, 6586, y Chem. Eur. J. 2006, 12, 6910, y Synthesis 2005, 2281.

- 20 A modo de ejemplo, en el caso del compuesto de fórmula (14) en donde P₁ es Boc y P₂ es *t*-butilo, el compuesto deseado de fórmula (15) se puede obtener bajo diversas condiciones catalíticas de dicho b-1. Además, los catalizadores y condiciones descritos en el anterior b-2 pueden usarse para obtener el compuesto deseado de fórmula (15). En particular, cuando Ph₂SiH₂ se utiliza bajo el catalizador Ru₃(CO)₁₂, la reacción se puede llevar a cabo utilizando 0.5% en moles a 30% en moles de Ru₃(CO) y 5.0 equivalentes de Ph₂SiH₂ en presencia de solvente de THF a 80°C para obtener el compuesto deseado de fórmula (15). La tasa de progreso de la reducción bajo la condición b-3 tal como se ha definido anteriormente es algo baja (tasa de progreso máxima del 25%). Bajo la condición de reacción b-4 como se ha definido anteriormente, el mejor resultado en términos de rendimiento se puede obtener cuando la reacción se lleva a cabo utilizando 2.0 equivalentes de BH₃.DMS en solvente de tolueno a 50°C (14: 15: 15a = 11.4: 61.2 : 10.7). Entre ellos, un compuesto de fórmula (15a) se puede desbencilar mediante hidrogenación en presencia de catalizadores a base de Pd/C para obtener el compuesto de fórmula (4) como se ha definido anteriormente.



En la etapa de reacción (c), el compuesto de fórmula (15) se puede desbencilar, por ejemplo, a través de la reacción de desbencilación utilizando H₂ y Pd/C para el grupo protector bencilo o la reacción de desacilación utilizando PdCl₂/ácido 1,3-dimetilbarbitúrico para obtener el compuesto de fórmula (4).

- 35 El tercer método de preparación del compuesto de fórmula (4) comprende
- (a) la etapa de convertir el compuesto de ácido carboxílico de fórmula (13) en un éster activado, que después se hace reaccionar con un compuesto fuente de nitrógeno para obtener un compuesto amida de fórmula (16),
- (b) la etapa de reducir un grupo amida del compuesto amida de fórmula (16) para obtener un compuesto nitrilo de fórmula (17), y
- 40 (c) la etapa de someter el compuesto nitrilo de fórmula (17) a reacción de hidrogenación para obtener el compuesto de fórmula (4). Este método se puede representar como se muestra en el siguiente esquema de reacción 8.

Esquema de reacción 8

En el esquema anterior,

a se selecciona de las condiciones (1) EtOCOCl, NMM, NH₃(g), y (2) Boc₂O, NH₄ HCO₃, piridina, DMF;

b se selecciona de las condiciones (1) (CF₃CO)₂O, Et₃N, y (2) ácido cianúrico, DMF;

- 5 c se selecciona de las condiciones (1) Pd/C, H₂, AcOH, 45 psi, (2) NiCl₂.6H₂O, NaBH₄, (3) CF₃CO₂H, NaBH₄, (4) PtO₂, H₂, AcOH, (5) PtO₂, H₂, EtOH, CHCl₃, (6) Pd(OH)₂, H₂, MeOH: AcOH (1:1) o AcOH:tolueno (1:1), y (7) Pd(OH)₂, H₂, AcOH;

P₁ y P₂ son como se definen anteriormente.

- 10 Específicamente, en la etapa (a), el grupo ácido carboxílico del compuesto de partida de fórmula (13) se convierte en el grupo éster activado utilizando cloroformiato o Boc₂O como un agente de activación bajo la condición base y luego se hace reaccionar con un compuesto fuente de nitrógeno tal como gas de amoníaco o sal de amonio (por ejemplo, bicarbonato de amonio o carbonato de amonio, etc.) para obtener el compuesto amida de fórmula (16). En este caso, cuando en el compuesto de fórmula (13) P₁ es Boc y P₂ es un grupo i-propilo o un grupo t-butilo, el resultado de la reacción es preferible en términos del rendimiento.

- 15 En la etapa (b), el grupo amida del compuesto de fórmula (16) así obtenido se hace reaccionar con anhídrido de ácido trifluorometanosulfónico/Et₃N o ácido cianúrico/DMF para obtener el compuesto de fórmula (17) que tiene un grupo nitrilo (-CN).

En la etapa (c), la hidrogenación se puede realizar utilizando un metal seleccionado entre cloruro de paladio, níquel (I), óxido de platino (IV) o hidróxido de paladio para obtener el compuesto de amina primaria de fórmula (4).

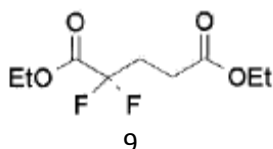
- 20 La presente invención se ilustra con más detalle por medio de las siguientes preparaciones y ejemplos. Sin embargo, no se pretende que el alcance de la presente invención esté limitado de ninguna manera por estas preparaciones y ejemplos.

Efectos ventajosos de la invención

- 25 El método de la presente invención puede producir el compuesto de fórmula (2) que tiene alta pureza óptica como el intermedio para preparar el compuesto de fórmula (1), que se puede utilizar como un medicamento para el tratamiento o la prevención de enfermedades, incluyendo diabetes, causada por la acción de la dipeptidil peptidasa IV, con alta pureza óptica.

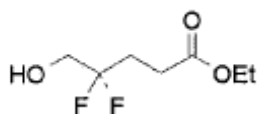
Modo para la invención

Preparación 1: Síntesis de 2,2-difluoropentanodioato de dietilo



- 5 A una solución de bromodifluoroacetato de etilo (33.2 g) en tetrahydrofurano (94.0 g) se le adicionó acrilato de etilo (8.2 g) y polvo de cobre (10.9 g). Después de calentar a 50°C, se adicionó TMEDA (9.5 g) gota a gota y a continuación, la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a la misma temperatura. Después de la desaparición de acrilato de etilo como material de partida, se adicionó a la solución de reacción metil-t-butil éter (MTBE, 73.7 g), seguido de adición gota a gota de solución acuosa de cloruro de amonio al 10% (49.8 g), y a continuación, la mezcla se agitó 30 minutos. El residuo de cobre restante se separó por filtración a través de un celite y se adicionó metil t-butil éter (MTBE, 66.3 g) para separar las capas. La capa orgánica separada se lavó sucesivamente con solución acuosa al 10% NH₄Cl (66.3 g) y solución acuosa 3N de ácido clorhídrico (99.6 g) en orden y luego se destiló a presión reducida para obtener 55.0 g del compuesto base deseado.
- 10 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.26 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.37 (t, J=7.2 Hz, 3H), 2.37-2.49 (m, 2H), 2.55 (t, J=7.2 Hz, 2H), 4.16 (q, J=7.2 Hz, 2H), 4.29 (q, J=7.2 Hz, 2H).

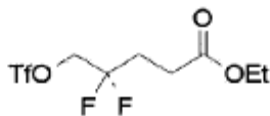
Preparación 2: Síntesis de 4,4-difluoro-5-hidroxipentanoato de etilo



- 15 Se diluyeron 14.8 g del compuesto obtenido de la preparación 1 anterior con etanol (20.4 g) y tetrahydrofurano (69.1 g) y después se enfrió a 0°C. A esta solución se le adicionó lentamente borohidruro de sodio (NaBH₄, 3.5 g) por pasos manteniendo la temperatura interna por debajo de 30°C. Después de confirmar que se completó la reacción por ¹H RMN, la solución de reacción se enfrió a la temperatura de 10°C y se adicionó lentamente una solución acuosa de cloruro de amonio al 10% (77.7 g). El compuesto de boro restante se filtró a través de celite y el filtrado se destiló a presión reducida para eliminar el tetrahydrofurano. A continuación, se adicionó acetato de etilo (105.2 g) para separar las capas y la capa orgánica se destiló a presión reducida para obtener 10.8 g del compuesto base.
- 20

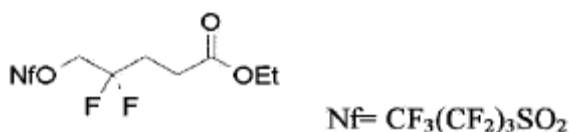
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.23 (t, J=7.2 Hz, 3H), 2.15-2.29 (m, 2H), 2.49 (t, J=7.2 Hz, 2H), 3.69 (t, J=12.0 Hz, 2H), 4.12 (q, J=4.0 Hz, 2H).

Ejemplo 1: Síntesis de 4,4-difluoro-5-[(trifluorometil) sulfonil] oxi]-pentanoato de etilo



- 25 A la solución de 10.8 g del compuesto, como se obtiene de la preparación 2 anterior, disuelta en diclorometano (100.2 g) se le adicionó piridina (7.0 g), y después la mezcla se enfrió a -5.0°C. Después de completar el enfriamiento, se adicionó lentamente gota a gota anhídrido de ácido trifluorometanosulfónico (20.1 g) mientras se mantenía la temperatura de reacción por debajo de 6.3°C. Después de agitar la solución de reacción durante 30 minutos, se adicionó gota a gota una solución de ácido clorhídrico 1.5 N a 0°C para separar las capas. La capa acuosa como se separa se extrajo de nuevo dos veces con diclorometano (33.4 g) y los extractos se combinaron con la capa orgánica separada de la anterior y luego se destilaron a presión reducida para obtener 19.7 g del compuesto base como un aceite de color amarillo.
- 30
- ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 1.27 (t, J=7.2 Hz, 3H), 2.29-2.39 (m, 2H), 2.59 (t, J=7.6 Hz, 2H), 4.18 (q, J=7.2 Hz, 2H), 4.55 (t, J=11.6 Hz, 2H).

Ejemplo 2-1: Síntesis de 4,4-difluoro-5-[(nonafluorobutil) sulfonil] oxi] pentanoato de etilo



- 35 A la solución de 100.0 g del compuesto, obtenida a partir de la preparación 2 anterior, disuelta en diclorometano (300.0 ml), se adicionó piridina (65.7 g) y la mezcla se enfrió a continuación a -10.0°C. Después de completarse el enfriamiento, se adicionó lentamente gota a gota anhídrido noafluorobutano sulfónico (477.4 g). Después de agitar la solución de reacción durante 3 horas, se adicionó gota a gota una solución de ácido clorhídrico 1.0 N (300.0 ml) para separar las capas. La capa acuosa separada se extrajo de nuevo una vez con (500 mL) de diclorometano y los extractos
- 40

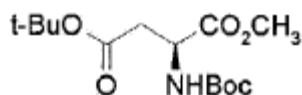
se combinaron con la capa orgánica separada de la anterior y después se destilaron a presión reducida para obtener 177.5 g del compuesto base.

$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.26 (t, 3H, $J=7.3$ Hz), 2.30-2.36 (m, 2H), 2.58 (t, 2H, $J=7.4$ Hz), 4.16 (q, 2H, $J=7.3$ Hz), 4.57 (t, 2H, $J=11$ Hz).

5 Ejemplo 2-2: Síntesis de 4,4-difluoro-5-[[nonafluorobutil) sulfonil] oxi] pentanoato de etilo

A la solución de 500.0 g del compuesto, como se obtiene a partir de la preparación 2 anterior, disuelta en diclorometano (1000.0 ml) se le adicionó trietilamina (389.0 g) y a continuación, la mezcla se enfrió a 0°C . Después de completarse el enfriamiento, se adicionó lentamente gota a gota cloruro de perfluorobutanosulfonilo (948.80 g). La solución de reacción se agitó, durante 3 horas a temperatura ambiente, se destiló a presión reducida, se disolvió en metil t-butil éter (MTBE, 3000.0 ml) y después se lavó tres veces con agua. La capa orgánica así obtenida se deshidrató con sulfato de magnesio, se filtró a través de un celite y a continuación se destiló a presión reducida para obtener 960.0 g del compuesto base.

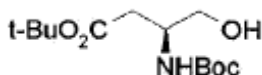
Ejemplo 3: Síntesis de (2S)-2-[(tert-butoxicarbonil)amino]-4-oxo-pentanoato de metilo



15 A 25.0 g del material de partida, ácido (3S)-3-[(t-butoxicarbonil)amino]-4-oxo-pentanoico, se le adicionó t-butanol (96.9 g) seguido de la adición de Boc_2O (25.4 g) y dimetilaminopiridina (DMAP, 62.0 g, 0.5% en moles) a temperatura ambiente, y a continuación la mezcla de reacción se agitó durante 23 horas a 40°C . Una vez completada la reacción, se adicionó dicloruro de etileno (62.3 g) en t-butanol y después se destiló la mezcla a presión reducida para obtener 30.7 g del compuesto base.

20 $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.45 (s, 9H), 1.47 (s, 9H), 2.71 (dd, $J=4.8, 16.4$ Hz, 1H), 2.88 (dd, $J=4.4, 16.4$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.53 (m, 1H), 5.44 (br d, $J=8.0$ Hz, 1H).

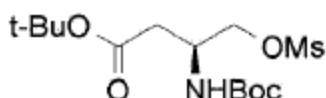
Ejemplo 4: Síntesis de (3S)-3-[(tert-butoxicarbonil) amino]-4-hidroxi-butanoato de tert-butilo



25 Se disolvieron 30.7 g del compuesto obtenido a partir del Ejemplo 3 anterior en etanol (112.3 g) y, después de descender la temperatura interna a 10.5°C , se adicionó lentamente gota a gota borohidruro de sodio (NaBH_4 , 5.7 g). Esta solución de reacción se agitó mientras se mantenía la temperatura por debajo de 22°C . Después de confirmar la finalización de la reacción por $^1\text{H RMN}$ y TLC, a la solución de reacción se adicionó lentamente solución de ácido clorhídrico 3.0 N (30.7 g) gota a gota a la temperatura interna de 10°C seguido de la adición de solución diluida de ácido clorhídrico al 0.2% (100.0 g). La solución de reacción se ajustó a pH 3-4 con la adición de una solución acuosa de ácido clorhídrico al 9.0%, y a continuación, se extrajo de nuevo dos veces con acetato de etilo (100.0 g) y tolueno (44.0 g). La capa orgánica así obtenida se destiló a presión reducida para obtener 25.1 g del compuesto base.

30 $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.44 (s, 9H), 1.45 (s, 9H), 2.48-2.57 (m, 2H), 3.69 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 3.97 (m, 1H), 5.22 (bs, 1H).

Ejemplo 5: (3S)-[(tert-butoxicarbonil)amino]-4-[(metilsulfonil) oxi] butanoato de tert-butilo

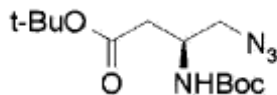


35 A 25.1 g del compuesto obtenido a partir del Ejemplo 4 anterior, se le adicionaron diclorometano (133.0 g) y trietilamina (148.0 g), y la mezcla se enfrió a continuación a 0°C . A esta solución de reacción se le adicionó lentamente cloruro de metanosulfonilo (11.8 g) diluido con diclorometano (39.9 g) gota a gota durante 50 minutos mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 12°C . Una vez completada la reacción, la solución de reacción se lavó con solución acuosa de ácido clorhídrico 0.5 N (120.0 g) y agua (100.4 g) y después se destiló a presión reducida para obtener 31.5 g del compuesto base.

40

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 1.44 (s, 9H), 1.46 (s, 9H), 2.62 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.04 (s, 3H), 4.21 (m, 1H), 4.30 (d, $J=5.2$ Hz, 2H), 5.16 (br d, $J=7.2$ Hz, 1H).

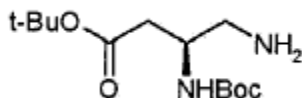
Ejemplo 6: Síntesis de (3S)-4-azido-3-[(tert-butoxicarbonil) amino]-butanoato de tert-butilo



5 Se diluyó azida sódica (NaN_3 , 11.6 g) con dimetilacetamida (DMAc, 260.0 g). Después de elevar la temperatura interna a 80°C , se adicionó una solución de 31.5 g del compuesto, tal como se obtuvo del Ejemplo 5 anterior, diluida con dimetilacetamida (DMAc, 45.0 g). La reacción se llevó a cabo a 80°C , durante 2 horas. A la solución de reacción se le adicionaron tolueno (251.0 g) y agua (320.0 g) para separar las capas. La capa orgánica así obtenida se destiló a presión reducida para obtener 24.0 g del compuesto base.

10 ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 1.47 (s, 9H), 1.49 (s, 9H), 2.49 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.44-3.55 (m, 2H), 4.09 (br s, 1H), 5.14 (br s, 1H).

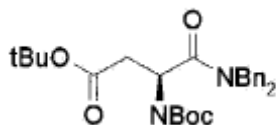
Ejemplo 7: Síntesis de (3S)-4-amino-3-[(tert-butoxicarbonil) amino]-butanoato de tert-butilo



15 A 21.0 g del compuesto obtenido a partir del Ejemplo 6 anterior, se le adicionó tetrahidrofurano (93.3 g) seguido de la adición de trifetilfosfina (PPh_3 , 21.0 g) a 40°C , la mezcla se agitó durante 2 horas a la misma temperatura, y a continuación se adicionó agua (3.8 g). La solución de reacción se destiló bajo presión reducida, y el sólido de óxido de trifetilfosfina resultante se diluyó con tolueno (26.0 g) y n-hexano (41.0 g) y después se separó por filtración. El filtrado se ajustó a pH 2~3 con solución 1.0 N acuosa de ácido clorhídrico (110.0 g) y después se sometió a separación de las capas. Para eliminar cualquier sólido residual de óxido de trifetilfosfina, la capa acuosa obtenida anteriormente se lavó con diclorometano (100.0 g) y luego se ajustó a pH 8~9 con solución acuosa de amoníaco al 28% (7.6 g). La solución acuosa así obtenida se extrajo con diclorometano (100.0 g) y se destiló bajo presión reducida para obtener 8.5 g del compuesto base como un sólido de color blanco.

20 ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 1.44 (s, 9H), 1.45 (s, 9H), 2.45 (d, $J=6.1$ Hz, 2H), 2.77 (d, $J=5.5$ Hz, 2H), 3.87 (br s, 1H), 5.22 (br s, 1H).

25 Ejemplo 8: Síntesis de éster 4-tert-butílico de N,N-dibencil-L-N (Boc)-aspartamida

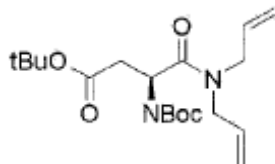


30 Se adicionó éster 4-tert-butílico del ácido N-Boc-L-aspartico (29.0 g, 0.10 moles) a THF (200 mL). Después de enfriar a temperatura por debajo de -5°C , a la solución de reacción se le adicionó cloroformiato de isobutilo (13.0 ml, 0.10 moles) seguido de adición de N-metilmorfolina (12.0 ml, 0.10 moles) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó durante más de 30 minutos. A la mezcla de reacción se le adicionó gota a gota dibencilamina (21.1 ml, 0.11 mol), y la mezcla se agitó luego durante 3 horas y se monitorizó el progreso de la reacción por TLC (EtOAc: hexano = 1:4). Una vez completada la reacción, la solución de reacción se agitó con adición de acetato de etilo (300.0 mL) y ácido clorhídrico 1 N para separar las capas y se destiló a presión reducida para precipitar un sólido. El sólido se filtró y se lavó con acetato de etilo (100 ml), y después los lavados se concentraron por destilación de nuevo a presión reducida. El residuo se sometió luego a una columna de sílica gel para obtener el producto deseado purificado (41.7 g, 0.89 mol).

35 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.32 (m, 5H), 7.20 (m, 5H), 5.39 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 5.30 (m, 1H), 4.87-4.77 (m, 2H), 4.48-4.39 (m, 2H), 2.72 (dd, $J=15.8$ Hz, $J=8.0$ Hz, 1H), 2.56 (dd, $J=15.8$ Hz, $J=6.4$ Hz, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.37 (s, 9H).

Masa (ESI, m/z): 491 (M+Na), 469 (M+H), 413 (M-55).

Ejemplo 9: Síntesis de éster de 4-tert-butílico de N,N-dialil-L-N (Boc)-aspartamida

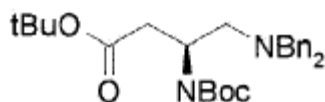


5 Se adicionó éster 4-t-butílico de ácido L-N (Boc)-aspártico (5.00 g, 17.3 moles) a THF (50 mL). Después de enfriar a temperatura por debajo de -5°C , a la solución de reacción se le adicionó cloroformiato de isobutilo (2.26 mL, 17.3 moles) seguido de adición de N-metilmorfolina (1.90 mL, 17.3 moles) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó durante más de 30 minutos. A la mezcla de reacción se le adicionó gota a gota dialilamina (2.35 mL, 19.0 moles) y la mezcla se agitó durante más de 3 horas y se monitorizó el progreso de la reacción por TLC (EtOAc: Hexano = 1:4). Una vez completada la reacción, la solución de reacción se agitó con adición de acetato de etilo (60 ml) y ácido clorhídrico 1 N y, después de separar las capas, se concentró por destilación a presión reducida. El residuo se sometió luego a una columna de sílica gel para obtener el producto deseado purificado (6.0 g, 16.3 moles).

10 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.78 (m, 2H), 5.30 (m, 1H), 5.23-5.11 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 4.93 (m, 1H), 4.11-3.84 (m, 4H), 2.68 (dd, $J=15.8$ Hz, $J=8.0$ Hz, 1H), 2.51 (dd, $J=15.8$ Hz, $J=8.0$ Hz, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.42 (s, 9H).

Masa (ESI, m/z): 391 (M+Na), 369 (M+H), 313 (M-55).

Ejemplo 10: Síntesis de éster 4-tert-butílico del ácido N,N-dibencil-4-amino-3 (S)-N (Boc)-aminobutanoico

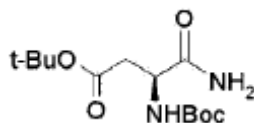


15 Se adicionaron 10.0 g del compuesto obtenido a partir del Ejemplo 8 anterior, $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ (136 mg, 1% en moles) y difenilsilano (19.7 mL, 106.7 mmol) a tetrahidrofurano (50 mL) y la solución de reacción se agitó a reflujo durante más de 40 horas. La solución de reacción se extrajo con acetato de etilo (200 ml) y se concentró por destilación a presión reducida. El residuo se sometió luego a una columna de sílica gel para obtener el producto deseado purificado (4.7 g, 10.5 mmol).

20 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.31-7.20 (m, 10H), 5.12 (bs, 1H), 3.90 (bs, 1H), 3.63 (d, $J=12.0$ Hz, 2H), 3.48 (d, $J=12.0$ Hz, 2H), 3.24 (m, 1H), 3.16 (bs, 1H), 2.42 (m, 2H), 1.81 (m, 1H), 1.59 (m, 9H), 1.46 (s, 9H), 1.06 (s, 9H).

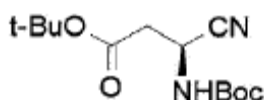
Masa (ESI, m/z): 455 (M+H), 441 (M-13).

Ejemplo 11: Síntesis de (3S)-4-amino-3-[(tert-butoxicarbonil) amino]-4-oxobutanoato de tert-butilo



25 Se adicionaron 360.0 g del material de partida, N-Boc-Asp(O-t-Bu)OH, junto con Boc_2O (353.0 g) y bicarbonato de amonio (NH_4HCO_3 , 123.9 g) a dimetilformamida (1174.6 g) y piridina 61.0 g a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó luego durante aproximadamente 3 horas. Una vez completada la reacción, se adicionaron agua (1440 ml) y tolueno (1800 ml) a la solución de reacción y se agitó durante 30 minutos para separar las capas. La capa orgánica así obtenida se destiló bajo presión reducida para eliminar t-butanol y tolueno para obtener el compuesto base, que se utilizó directamente en la siguiente reacción.

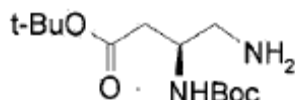
30 Ejemplo 12: Síntesis de 3-(tert-butoxicarbonilamino)-3-cianopropanoato de (S)-tert-butilo



Al compuesto obtenido del Ejemplo 11 se le adicionó dimetilformamida (1019.5 g) seguido de la adición de cloruro cianúrico (112.0 g) gota a gota durante 1.5 horas a temperatura por debajo de 25°C. La solución de reacción se agitó durante una hora a temperatura ambiente, y luego se adicionaron solución acuosa 0.1 N de hidróxido de sodio (1850.0 g) y tolueno (1860 ml) para separar las capas. La capa orgánica así obtenida se lavó de nuevo con agua (700 ml) y a continuación, se destiló a presión reducida para obtener 318.3 g del compuesto base.

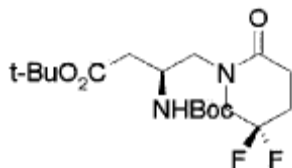
$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.44 (s, 9H), 1.45 (s, 9H), 2.45 (d, $J=6.1$ Hz, 2H), 2.77 (d, $J=5.5$ Hz, 2H), 3.87 (br s, 1H), 5.22 (br s, 1H).

Ejemplo 13: Síntesis de (3S)-4-amino-3-[(tert-butoxicarbonil) amino]-butanoato de tert-butilo



A 212.1 g del compuesto obtenido a partir del Ejemplo 12 anterior se le adicionó ácido acético (4000 ml) seguido por la adición de $\text{Pd}(\text{OH})_2$ al 20% en peso (1.1 g) a 40°C. La mezcla se agitó durante 8 horas mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 45°C y 3 de presión atmosférica de hidrógeno. Una vez completada la reacción, la solución de reacción se destiló a presión reducida para eliminar el ácido acético, se diluyó con tolueno (640 L) y después se filtró a través de celite. Al filtrado se le adicionó solución acuosa 0.25 N de ácido clorhídrico (1060 ml) para separar las capas. La capa acuosa así obtenida se basificó con solución acuosa de amoníaco (543.1 g) y a continuación, se extrajo con metil t-butil éter (MTBE, 1000 mL). La capa orgánica así obtenida se destiló a presión reducida para obtener 185.0 g del compuesto base.

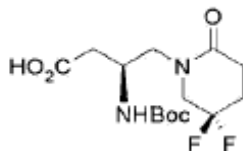
Ejemplo 14: Síntesis de éster t-butílico del ácido 3-t-butoxicarbonilamino-4-(5,5-difluoro-2-oxo-piperidin-1-il)-butírico



Se adicionó trietilamina (13.2 g) a 16.0 g del compuesto obtenido a partir del ejemplo 1 o 2-1 o 2-2 anterior, y 14.1 g del compuesto obtenido a partir del Ejemplo 7 o 13 anterior, y después la mezcla se agitó durante 21 horas a 40°C. A continuación, se adicionaron diclorometano (154.8 g) y ácido acético (18.3 g), y la mezcla se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. A la solución de reacción resultante se le adicionó solución acuosa 0.5 N de ácido clorhídrico (116.8 g) y a continuación, la mezcla se agitó durante 30 minutos para separar las capas. La capa orgánica así obtenida se destiló a presión reducida para obtener 23.6 g del compuesto base.

$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.42 (s, 9H), 1.46 (s, 9H), 2.27 (m, 2H), 2.40-2.64 (m, 4H), 3.20 (dd, $J=4.3, 13.5$ Hz, 1H), 3.56-3.70 (m, 2H), 3.76-3.91 (m, 2H), 4.16 (m, 1H), 5.20 (d, $J=8.6$ Hz, 1H).

Ejemplo 15: Síntesis de ácido 3-t-butoxicarbonilamino-4-(5,5 - difluoro-2-oxo - piperidin-1-il) butírico

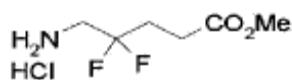


Se adicionaron 23.6 g del compuesto obtenido a partir del Ejemplo 14 anterior a diclorometano (20.0 g) seguido de la adición de H_3PO_4 (30.0 g), y la mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Después de confirmar el desprendimiento de todos los grupos t-butilo y t-butiloxicarbonilo, la solución de reacción se ajustó a pH 7.0~8.0 con peróxido de hidrógeno acuoso 10 N, y se le adicionó Boc_2O (16.0 g). Después de completarse la adición, se utilizó peróxido de hidrógeno acuoso 10 N para mantener el pH de la solución de reacción a 8.0~9.0. Después de agitar durante 3 horas, el fosfato de sodio resultante se separó por filtración, y el filtrado se ajustó después a pH 2.0~3.0 con solución acuosa de ácido clorhídrico 3.0 N. El sólido resultante se filtró y se secó bajo nitrógeno para obtener 14.5 g del compuesto base.

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.32 (s, 9H), 2.20-2.43 (m, 6H), 3.26-3.31 (m, 2H), 3.61 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 6.73 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 12.16 (s, 1H).

- 5 Para el compuesto base resultante de lo anterior, sus isómeros enantiómeros, es decir, la forma S- y la forma R- se midieron por HPLC (cromatografía líquida de alto rendimiento), y a continuación, se calculó un exceso de los isómeros enantioméricos (forma S vs R) (exceso enantiomérico; ee) como siendo ee > 99%. Por otra parte, en el caso del ejemplo comparativo preparado de acuerdo con el método anterior basado en WO 06/104356, como se describe más adelante, el exceso (ee) de isómeros enantioméricos (forma S vs R) fue del 80%. A partir de esto, se puede identificar que el compuesto de fórmula (2) que tiene una pureza ópticamente elevada podría obtenerse de acuerdo con el método de la presente invención.
- 10 Ejemplo comparativo 1: Síntesis de éster t-butílico del ácido 3-t-butoxicarbonilamino-4-(5,5-difluoro-2-oxo-piperidin-1-il)-butírico

Ejemplo comparativo 1-1: Síntesis de 5-amino-4,4-difluoro-pentanoato de metilo HCl



- 15 A 10.0 g del compuesto obtenido del Ejemplo 1, se le adicionaron 40 mL de una solución de amoníaco anhidro (solución 7 M en metanol) y la mezcla se agitó durante 3 horas. La solución de reacción se destiló y se adicionaron gota a gota 30 mL de una solución de ácido clorhídrico saturada con metanol. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y luego se destiló para obtener 7.2 g del compuesto base como un sólido de color blanco.

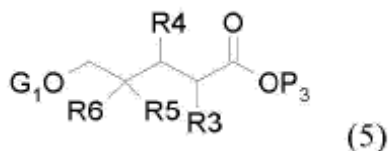
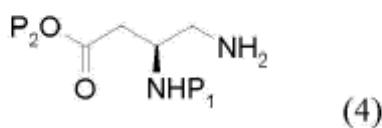
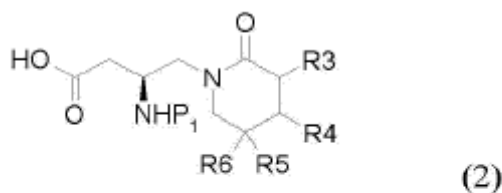
^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ : 2.35 (m, 2H), 2.59 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 3.49 (t, $J=15.3$ Hz, 2H), 3.68 (s, 3H).

- 20 Ejemplo comparativo 1-2: Síntesis de éster t-butílico del ácido 3-t-butoxicarbonilamino-4-(5,5-difluoro-2-oxo-piperidin-1-il)-butírico

- A la solución del compuesto (1.93 g), como se obtiene a partir del Ejemplo 4 anterior, disuelto en diclorometano (20.0 g) y H_2O (4.0 g) se adicionaron NaBr (0,8 g) y TEMPO (11 mg, 1% mol). A esta solución de reacción se le adicionaron lentamente una solución de NaOCl al 5% (11.5 g) y NaHCO_3 (1.7 g) disuelto en agua (12.0 g) gota a gota durante aproximadamente 2 horas mientras se mantenía la temperatura por debajo de 5°C . Una vez completada la adición gota a gota, la solución de reacción se agitó durante 30 minutos para separar las capas. A la capa orgánica así obtenida se le adicionó el compuesto (1.6 g) obtenido a partir del ejemplo comparativo 1-1 anterior. Después de agitar durante 15 minutos a temperatura ambiente, se adicionó $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (2.23 g) a la solución de reacción. Después de agitar durante aproximadamente 19 horas, se adicionó gota a gota una solución acuosa de NaHCO_3 al 10% (20.0 g) y una solución acuosa de ácido clorhídrico 0.5 N (20.0 g) a la solución de reacción para separar las capas. La capa orgánica así obtenida se deshidrató bajo MgSO_4 anhidro para obtener 2.0 g (rendimiento 73%) del mismo compuesto del epígrafe que el Ejemplo 14, como un sólido de color amarillo. Para el compuesto base resultante de lo anterior, se midieron sus isómeros enantioméricos, es decir, la forma S- y la forma R-, por HPLC (cromatografía líquida de alto rendimiento) y a continuación se calculó un exceso (ee) de los isómeros enantioméricos (forma S vs. R) como siendo ee = 80%.
- 25
- 30

Reivindicaciones

1. Un método de preparación de un compuesto de fórmula (2), caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula (4) con un compuesto de fórmula (5):

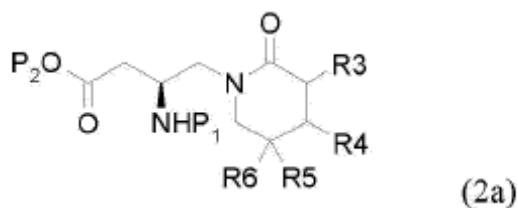


5

en donde cada uno de R3, R4, R5 y R6 es independientemente hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido; P₁ es un grupo protector de amina; cada uno de P₂ y P₃ es independientemente grupo bencilo, grupo metilo, grupo etilo, grupo i-propilo o grupo t-butilo; y G₁O es un grupo saliente.

2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende:

- 10 (a) la etapa de reacción de acoplamiento por adición de una base al compuesto de fórmula (4) y el compuesto de fórmula (5),
- (b) la etapa de ciclación por adición de un ácido para obtener un compuesto de fórmula (2a), y
- (c) la etapa de hidrolizar el compuesto resultante de fórmula (2a) para obtener el compuesto de fórmula (2):



15 en donde R3, R4, R5, R6, P₁ y P₂ son como se definen en la reivindicación 1.

3. El método de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque P₂ es un grupo t-butilo y P₃ es un grupo metilo o etilo.

4. El método de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque G₁O es triflato, mesilato, tosilato, besilato o nonafato.

20 5. El método de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque R3 y R4 son hidrógeno, y R5 y R6 son flúor.

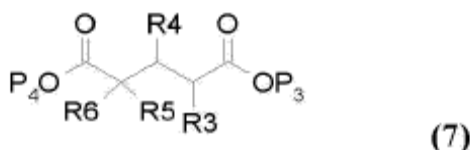
6. El método de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado porque en la etapa (a) se utiliza como base la trialkilamina C₁-C₄.

7. El método de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado porque en la etapa (b) se utiliza como ácido el ácido acético.

5 8. El método de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado porque en el caso del compuesto de fórmula (2a) en donde P₁ es Boc y P₂ es t-butilo, la hidrólisis de dicha etapa (c) se lleva a cabo bajo la condición básica para eliminar selectivamente sólo P₂ entre los grupos protectores P₁ y P₂ para proporcionar el compuesto de fórmula (2), preferiblemente en donde se utiliza solución acuosa de hidróxido de sodio como base.

9. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el método comprende, además:

(a) la etapa reducir un compuesto de fórmula (7):



10 en donde R₃, R₄, R₅, R₆ y P₃ son como se definen anteriormente en la reivindicación 1, y P₄ es un grupo bencilo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo i-propilo o un grupo t-butilo, para obtener un compuesto de alcohol primario; y

(b) la etapa de hacer reaccionar el compuesto de alcohol obtenido a partir de lo anterior con un compuesto G₁ correspondiente a la parte G₁O del compuesto de fórmula (5) para obtener el compuesto de fórmula (5).

15 10. El método de acuerdo con la reivindicación 9, caracterizado porque en la etapa (a) la reducción se realiza utilizando NaBH₄.

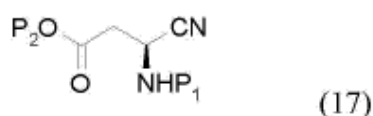
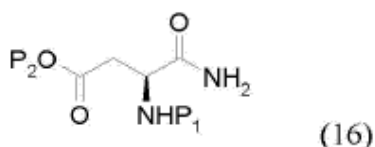
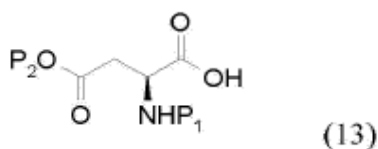
11. Método de acuerdo con la reivindicación 9, caracterizado porque en la etapa (b) el compuesto G₁ se selecciona del grupo que consiste en anhídrido de ácido trifluorometanosulfónico (Tf₂O), cloruro de trifluorometanosulfonilo (TfCl), cloruro de metanosulfonilo (MsCl), cloruro de toluenosulfonilo (TsCl), cloruro de bromobenzenosulfonilo (BsCl), (CF₃(CF₂)₃SO₂)F y (CF₃(CF₂)₃SO₂)₂O.

20 12. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el método comprende, además:

(a) la etapa de convertir el compuesto de ácido carboxílico de fórmula (13) en un éster activado, que después se hace reaccionar con un compuesto fuente de nitrógeno para obtener un compuesto amida de fórmula (16),

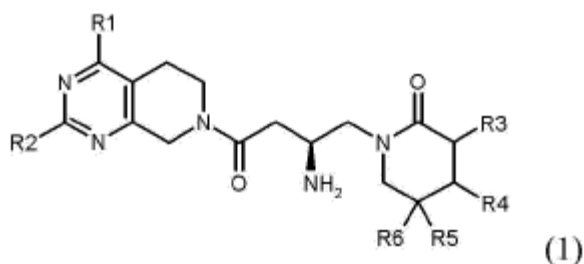
(b) la etapa de reducir un grupo amida del compuesto de fórmula (16) para obtener un compuesto de nitrilo de fórmula (17), y

25 (c) la etapa de someter el compuesto nitrilo de fórmula (17) a reacción de hidrogenación para obtener el compuesto de fórmula (4):



en donde P₁ y P₂ son como se definen en la reivindicación 1.

13. El método de acuerdo con la reivindicación 12, caracterizado porque P₁ es Boc, y P₂ es i-propilo o t-butilo.
14. El método de acuerdo con la reivindicación 12, caracterizado porque en la etapa (a) se utiliza cloroformiato o Boc₂O como agente activador.
15. El método de acuerdo con la reivindicación 12, caracterizado porque el compuesto de fuente de nitrógeno utilizado en la etapa (a) es gas de amoníaco o sal de amonio.
16. El método de acuerdo con la reivindicación 12, caracterizado porque en la etapa (b) la reducción se lleva a cabo utilizando anhídrido de ácido trifluorometanosulfónico y Et₃N, o cloruro cianúrico y DMF.
17. El método de acuerdo con la reivindicación 12, caracterizado porque en la etapa (c) la hidrogenación se lleva a cabo utilizando un metal seleccionado de paladio, cloruro de níquel (I), óxido de platino (IV) e hidróxido de paladio, preferiblemente en donde la hidrogenación se lleva a cabo utilizando hidróxido de paladio metálico, ácido acético e hidrógeno.
18. Un método de preparación de un compuesto de fórmula (1):



en donde R₁ es hidrógeno o CF₃, y

- 15 R₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, arilo C₄-C₈ sustituido o no sustituido y heteroarilo C₃-C₇ sustituido o no sustituido, que comprende el método de acuerdo con la reivindicación 1.