

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 609 396**

51 Int. Cl.:

C07F 5/02 (2006.01)

C07C 229/34 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.10.2013** **E 13190413 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.10.2016** **EP 2865682**

54 Título: **Procedimiento para preparar 4-borono-L-fenilalanina**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.04.2017

73 Titular/es:

TAIWAN BIOTECH CO., LTD. (100.0%)
22, Chieh-Shou Road
Taoyuan City, Tao Yuan Hsien, TW

72 Inventor/es:

SHEU, KUEN-WANG;
HUANG, SHU-FEN y
SHAW, CHIA-CHENG

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 609 396 T3

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

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para preparar 4-borono-L-fenilalanina

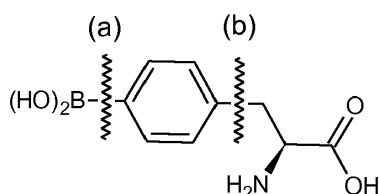
1. Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto boronado útil para el tratamiento del cáncer, en particular a un procedimiento para la preparación de 4-borono-L-fenilalanina (L-BPA).

2. Descripción de las técnicas anteriores

La 4-borono-L-fenilalanina (L-BPA) es un compuesto boronado importante conocido por ser útil para el tratamiento del cáncer mediante terapia por captura de neutrones de boro (BNCT). Se han desarrollado muchas síntesis de L-BPA.

10 Como se muestra en la fórmula A, se han desarrollado dos enfoques de síntesis de L-BPA incluyendo la formación de (a) y la formación de (b).



Fórmula A

15 El enfoque demostrado como formación (a) consiste en la introducción del grupo ácido borónico en la fenilalanina, que se basa en la formación del enlace C-B directamente mediante la introducción del sustituyente dihidroxilborilo en el fragmento de fenilalanina. J. Org. Chem. 1998, 63, 8019 describe un procedimiento en el que se produce un acoplamiento cruzado catalizado por paladio entre una L-4-yodofenilalanina con el grupo amina protegido, tal como (S)-N-Boc-4-yodofenilalanina, y un compuesto de diboro, tal como bis-(pinacolato)diboro. A continuación se obtiene la L-BPA después de la eliminación del grupo protector de amina y el ácido borónico de la fenilalanina. Sin embargo, se requiere un procedimiento previo adicional para la preparación del agente de boronación, lo que da como resultado un mayor consumo de tiempo y una complicación del procedimiento, y por lo tanto no se logra preparar L-BPA con un alto rendimiento. La técnica anterior describe que el ácido carboxílico del reaccionante (S)-N-Boc-4-yodofenilalanina se protege en forma de éster bencílico para mejorar el rendimiento de la L-BPA protegida obtenida hasta 88%. Sin embargo, es necesaria una etapa adicional de eliminación del grupo de protección de éster bencílico del ácido carboxílico protegido de la L-BPA, lo que complica el procedimiento de síntesis. En consecuencia, los inconvenientes de este método incluyen también el procedimiento previo adicional para preparar el agente de boronación como se ha mencionado anteriormente, y además incluyen la síntesis de múltiples etapas que requiere mucho tiempo que implica la etapa de protección del ácido carboxílico y después la etapa de desprotección del ácido carboxílico.

20 También se desarrolla otro enfoque demostrado como formación de (b) que implica la reacción de acoplamiento entre un aminoácido y un fragmento de bencilo o benzaldehído que contiene boro. Biosci. Biotech. Biochem. 1996, 60, 683 describe una síntesis enantioselectiva de L-BPA mediante el acoplamiento de éteres cíclicos de ácido borónico y un derivado quiral L-valina, en donde los éteres cíclicos de ácido borónico se preparan a partir de bromuro de 4-boronobencilo con antelación. Sin embargo, la última etapa de síntesis del método da como resultado fácilmente la racemización no deseada del aminoácido. Por lo tanto, es necesaria una etapa de resolución enzimática, que por lo general reduce el rendimiento de producción, para obtener ópticamente L-BPA pura. En consecuencia, los inconvenientes de este método todavía incluyen el procedimiento previo adicional para preparar el agente de boronación, dando como resultado un mayor consumo de tiempo y una complicación del procedimiento, y no logrando de ese modo la preparación de L-BPA con un alto rendimiento.

35 Además, el ¹⁰B contenido en L-BPA es conocido como el factor crítico acumulado en las células tumorales y, posteriormente, se irradia con neutrones térmicos. Así el ¹⁰B convierte la L-BPA en un tratamiento del cáncer mediante la terapia por captura de neutrones de boro (BNCT). Sin embargo, el boro natural, existe en 19,9% en forma de isótopo ¹⁰B y en 80,1% en forma de isótopo ¹¹B. Por lo tanto, muchos investigadores han estado desarrollando procedimientos sintéticos adecuados para la producción de L-BPA, y preferiblemente adecuados para la producción de L-BPA enriquecida en ¹⁰B.

45 Como se describe en J. Org. Chem. 1998, 63, 8019 mencionado anteriormente, los métodos convencionales comprenden la síntesis de múltiples etapas de los agentes de boronación, que reducen una gran cantidad de materiales enriquecidos en ¹⁰B durante el procedimiento. Como resultado, los métodos no son adecuados para la producción de L-BPA enriquecida en ¹⁰B.

Como se describe en Biosci. Biotech. Biochem.1996, 60, 683 mencionado anteriormente, no se obtiene una L-BPA ópticamente pura hasta la etapa de resolución enzimática; además, las síntesis de múltiples etapas para la preparación del agente de boronación proveen las transformaciones de los materiales enriquecidos en ^{10}B durante el procedimiento. Por lo tanto, el método convencional no es adecuado tampoco para la producción de L-BPA enriquecida en ^{10}B .

Además, en Bull. Chem. Soc. Jpn. 2000, 73, 231-235 se describe un método basado en el acoplamiento de 4-yodo-L-fenilalanina y pinacolborano en presencia de un catalizador de paladio. Sin embargo, puesto que la técnica anterior no dice nada sobre cómo producir L-BPA enriquecida en ^{10}B y el pinacolborano enriquecido en ^{10}B tampoco se encuentra disponible comercialmente, el método tampoco es adecuado para producir L-BPA enriquecida en ^{10}B .

Adicionalmente, *Synlett*.1996, 167 describe un método mediante el acoplamiento de borato de yodo fenilo y derivados de cinc de L-serina. El método implica la preparación previa indispensable de los derivados de zinc de L-serina y la preparación previa del fenilboronato de yodo, lo que proporciona un bajo rendimiento de L-BPA. Además, el método aún no es adecuado para producir L-BPA enriquecida en ^{10}B , porque tanto BI_3 enriquecido en ^{10}B como 1,3-difenilpropano-1,3-diol adoptado en el método no están disponibles comercialmente.

Synthesis 2011, 24, 4059- 4067 describe el borilación de la *p*-bromofenilalanina N,C -protegida a través de la síntesis de intercambio halógeno-metal. Dicha *p*-bromofenilalanina N,C -protegida se hace reaccionar con un agente de boronación, éster de pinacol de ácido isopropoxiborónico, y dos agentes orgánicos de litio, metil litio y *t*-BuLi, para que experimenten intercambio de halógeno-metal. Sin embargo, el producto bruto obtenido a partir del método es una mezcla racémica en lugar de un producto enantioméricamente puro, de manera que todavía se requiere una separación quiral para eliminar el compuesto en forma D no deseado. Adicionalmente, el *t*-BuLi utilizado en la técnica anterior es demasiado inflamable y químicamente muy activo como para ser controlado, y el agente de boronación utilizado en la técnica anterior no está disponible en el mercado actualmente. Por consiguiente, el método descrito en la técnica anterior todavía tiene los inconvenientes de una baja seguridad, un bajo rendimiento total, un consumo de tiempo grande, y un fracaso al producir L-BPA enriquecida en ^{10}B .

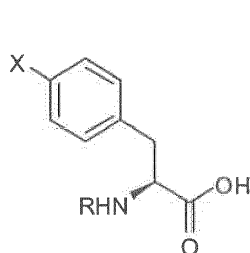
Para superar las deficiencias, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar L-BPA para mitigar u obviar los problemas antes mencionados. Teniendo en cuenta que los inconvenientes mencionados previamente de la técnica anterior, tales como el gran consumo de tiempo, las múltiples etapas y el procedimiento previo adicional para la preparación de los agentes de boronación, el objeto principal de la presente invención es desarrollar un procedimiento que ahorre tiempo, sea eficaz, sea rentable y sea respetuoso con el medio ambiente para la preparación de L-BPA sin una purificación tediosa. En consecuencia, la L-BPA preparada por medio del procedimiento de la presente invención tiene una alta pureza química y una alta pureza óptica.

Otro objetivo principal de la presente invención es desarrollar un procedimiento para la preparación de $\text{L-}^{10}\text{BPA}$, en particular, un procedimiento para la preparación de $\text{L-}^{10}\text{BPA}$ que ahorre tiempo, sea eficaz, sea rentable, sea respetuoso con el medio ambiente, sea cómodo y no tenga una purificación tediosa. El procedimiento de acuerdo con la presente invención es eficaz en la producción de $\text{L-}^{10}\text{BPA}$ con una elevada pureza química, una elevada pureza óptica y una elevada pureza isotópica.

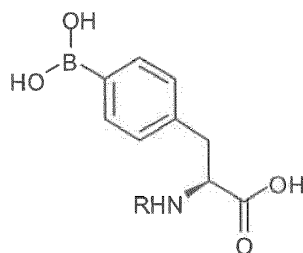
Otro objetivo principal de la presente invención es desarrollar un procedimiento adecuado para preparar tanto L-BPA como $\text{L-}^{10}\text{BPA}$; en particular, un procedimiento para preparar tanto L-BPA como $\text{L-}^{10}\text{BPA}$ que ahorre tiempo, sea eficaz, sea rentable, sea respetuoso con el medio ambiente, sea cómodo y no tenga una purificación tediosa.

Por consiguiente, el procedimiento de acuerdo con la presente invención comprende las etapas de:

hacer reaccionar (S)-4-halofenilalanina N-protegida de fórmula (I), un agente de boronación y un organolitio para obtener una mezcla de reacción, en donde la mezcla de reacción comprende (S)-4-boronofenilalanina N-protegida de fórmula (II) y el grupo R representa un grupo protector;



fórmula (I)



fórmula (II)

aislar la (S)-4-boronofenilalanina N-protegida de la mezcla de reacción; y

desproteger el grupo R de la (S)-4-boronofenilalanina N-protegida para obtener L-BPA, en donde el grupo X de la (S)-4-halofenilalanina N-protegida de fórmula (I) es yoduro o bromuro, el agente de boronación incluye borato de tributilo, borato de trietilo, borato de trimetilo, borato de trisopropilo, borato de tripropilo, o borato de tri-*terc*-butilo, y

el organolitio es n-butil litio, metil litio o sec-butil litio.

De acuerdo con la presente invención, el agente de boronación tiene cualquier isótopo de boro, tal como ^{11}B , ^{10}B o una mezcla de ^{11}B y ^{10}B .

5 De acuerdo con la presente invención, el agente de boronación que tiene la mezcla de ^{11}B y ^{10}B tiene, pero no se limita a, una pureza de 19,9% de ^{10}B .

La presente invención proporciona un procedimiento para preparar 4-borono-L-fenilalanina con varias ventajas. En primer lugar, la presente invención es un procedimiento abreviado que comprende una etapa de reacción de (S)-4-halofenilalanina N-protegida, un agente de boronación y un organolitio para obtener la (S)-4-boronofenilalanina N-protegida sin protección del grupo ácido carboxílico de la (S)-4-halofenilalanina N-protegida de antemano, y por lo tanto la desprotección del ácido carboxílico después ya no es necesaria. Por otra parte, el procedimiento de acuerdo con la presente invención utiliza un agente de boronación directamente, y por lo tanto no se requiere ningún procedimiento previo adicional para preparar el agente de boronación. Asimismo, con la simplificación del procedimiento, la L-BPA preparada mediante el procedimiento de la presente invención tiene una alta pureza química y una alta pureza óptica y un excelente rendimiento global. Por lo tanto, el procedimiento de la presente invención ahorra tiempo, es eficaz y es rentable.

Más preferiblemente, el grupo X de la (S)-4-halofenilalanina N-protegida de fórmula (I) es yoduro.

Preferiblemente, el grupo R de la (S)-4-halofenilalanina N-protegida de fórmula (I) y de la (S)-4-boronofenilalanina N-protegida de fórmula (II) se selecciona del grupo que consiste en: el grupo *tert*-butoxicarbonilo (*t*-Boc), el grupo tritilo (Trt), el grupo 3,5-dimetoxifenilisopropoxicarbonilo (Ddz), el grupo 2-(4-bifenil) isopropoxicarbonilo (Bpoc) y el grupo 2-nitrofenilsulfenilo (Nps). Dichos grupos R pueden ser eliminados fácilmente de la (S)-4-halofenilalanina N-protegida de fórmula (I) y la (S)-4-boronofenilalanina N-protegida de fórmula (II) por un ácido.

Más preferiblemente, el grupo R de la (S)-4-halofenilalanina N-protegida de fórmula (I) y de la (S)-4-boronofenilalanina N-protegida de fórmula (II) es *tert*-butoxicarbonilo (*t*-Boc).

De acuerdo con la presente invención, las ventajas del grupo *tert*-butoxicarbonilo son las siguientes.

- 25 1. La N-Boc-(S)-4-halofenilalanina es sólida y por lo tanto es de fácil manejo durante el procedimiento;
2. Uno de los materiales de partida de la producción de N-Boc-(S)-4-halofenilalanina, el dicarbonato de di-*t*-butilo, es fácilmente accesible y barato, y por lo tanto la N-Boc-(S)-4-halofenilalanina producida tiene un bajo coste y también un fácil acceso;
- 30 3. Después de desproteger el grupo *tert*-butoxicarbonilo, el grupo *tert*-butoxicarbonilo se descompone en CO_2 y *t*-butanol, que son productos químicos poco peligrosos, y por lo tanto la presente invención es segura e implica productos químicos poco peligrosos.

Preferiblemente, la etapa de reacción de la (S)-4-halofenilalanina N-protegida, un agente de boronación y un organolitio para obtener una mezcla de reacción comprende hacer reaccionar la (S)-4-halofenilalanina N-protegida, el agente de boronación y el organolitio a una temperatura que oscila entre -50°C y -100°C ; y más preferiblemente, a una temperatura que oscila entre -70°C y -100°C .

Preferiblemente, la razón equivalente del agente de boronación con respecto a la (S)-4-halofenilalanina N-protegida varía de 2 a 5. Preferiblemente, la razón equivalente del organolitio con respecto a la (S)-4-halofenilalanina N-protegida es de al menos 3. Más preferiblemente, la razón equivalente del organolitio con respecto a la (S)-4-halofenilalanina N-protegida oscila de 3 a 10. Más preferiblemente, la razón equivalente del organolitio con respecto a la (S)-4-halofenilalanina N-protegida varía de 3 a 5.

Preferiblemente, la etapa de reacción de la (S)-4-halofenilalanina N-protegida de fórmula (I), el agente de boronación y el organolitio para obtener la mezcla de reacción comprende las etapas de:

mezclar la (S)-4-halofenilalanina N-protegida de fórmula (I), un disolvente de reacción y el agente de boronación para obtener una solución mezclada;

45 añadir una solución orgánica inerte que comprende el organolitio en la solución mixta, con el fin de obtener la mezcla de reacción. La solución orgánica inerte se obtiene mezclando el organolitio con un disolvente orgánico inerte, y contiene el organolitio y el disolvente orgánico inerte.

De acuerdo con la presente invención, la concentración del organolitio comprendido en la solución orgánica inerte oscila entre, pero no se limita a, 1 M y 3 M. Más preferiblemente, la concentración del organolitio comprendido en la solución orgánica inerte oscila entre, pero no se limita a, 1 M y 2 M.

Preferiblemente, la etapa de adición de la solución orgánica inerte que comprende el organolitio en la solución mixta, con el fin de obtener la mezcla de reacción comprende la adición de la solución orgánica inerte a la solución mixta

que comprende el organolitio a una temperatura que oscila entre -50°C y -100°C. Más preferiblemente, la temperatura oscila entre -70°C y -100°C. Incluso más preferiblemente, la temperatura oscila entre -70°C y -85°C.

5 En vista de la reacción vigorosa entre la solución mixta y la de organolitio, la etapa de adición de la solución orgánica inerte que comprende el organolitio en la solución mixta comprende la adición de la solución orgánica inerte que comprende el organolitio gota a gota a la solución mixta. El momento de la adición de la solución orgánica inerte que comprende el organolitio gota a gota a la solución mixta depende, pero no se limita a, la cantidad de la solución orgánica inerte que comprende el organolitio, la concentración de organolitio comprendido en la solución orgánica inerte, y la cantidad de la solución mixta. Por ejemplo, cuando el volumen de la solución mixta oscila entre 300 ml y 400 ml y el volumen de la solución orgánica inerte varía entre 50 ml y 100 ml, el tiempo de adición gota a gota del organolitio de la solución orgánica inerte a la solución mixta se encuentra entre 2 y 3 horas.

10 Puesto que la reacción de la solución mixta y el organolitio es vigorosa, la etapa de mezclado de la (S)-4-halofenilalanina N-protegida de fórmula (I), el disolvente de reacción y el agente de boronación para obtener la solución mixta comprende mezclar la (S)-4-halofenilalanina N-protegida, el disolvente de reacción y el agente de boronación en nitrógeno para obtener una solución mixta y la etapa de adición de la solución orgánica inerte que comprende el disolvente de organolitio en la solución mixta comprende la adición de la solución orgánica inerte que comprende el disolvente de organolitio a la solución mixta en nitrógeno, con el fin de obtener la mezcla de reacción.

15 Preferiblemente, la etapa de aislamiento de la (S)-4-boronofenilalanina N-protegida de la mezcla de reacción comprende las etapas de:

adición de una solución acuosa a la mezcla de reacción para obtener una primera capa acuosa,
 20 extracción de la primera capa acuosa con un disolvente de extracción para obtener una segunda capa acuosa;
 ajuste del valor de pH de la segunda capa acuosa a menos de 4 para cristalizar la (S)-4-boronofenilalanina N-protegida;
 filtración de los cristales de la (S)-4-boronofenilalanina N-protegida y a continuación el secado de los cristales de la (S)-4-boronofenilalanina N-protegida, con el fin de obtener la (S)-4-boronofenilalanina N-protegida de la
 25 segunda capa acuosa.

La etapa de ajuste del valor de pH de la segunda capa acuosa a menos de 4 para cristalizar la (S)-4-boronofenilalanina N-protegida comprende una etapa de ajuste del valor de pH de la segunda capa acuosa a menos de 4 por adición de una solución ácida a la segunda capa acuosa para cristalizar la (S)-4-boronofenilalanina N-protegida, y más preferiblemente, para ajustar el valor de pH de la segunda capa acuosa a un intervalo entre 3 y 4.

30 De acuerdo con el procedimiento, la (S)-4-boronofenilalanina protegida en N pura puede ser aislada de la mezcla de reacción y obtenida con éxito sin ninguna purificación tediosa. Por lo tanto, el procedimiento de la presente invención genera menos cantidad de disolvente desperdiciado y nada de gel de sílice desperdiciado, y por lo tanto es más respetuoso con el medio ambiente.

35 Preferiblemente, la etapa de desprotección del grupo R de la (S)-4-boronofenilalanina N-protegida para obtener L-BPA comprende las etapas de:

acidular una primera solución orgánica que comprende la (S)-4-boronofenilalanina N-protegida para desproteger el grupo R de la (S)-4-boronofenilalanina N-protegida, con el fin de obtener L-BPA. La primera solución orgánica se obtiene mediante mezclado de la (S)-4-boronofenilalanina N-protegida con un primer disolvente orgánico.

40 De acuerdo con la presente invención, la etapa de acidulación de una primera solución orgánica que comprende la (S)-4-boronofenilalanina N-protegida para desproteger el grupo R de la (S)-4-boronofenilalanina N-protegida comprende las etapas de acidular una primera solución orgánica que comprende la (S)-4-boronofenilalanina N-protegida mediante la adición de una solución de acidulación para desproteger el grupo R de (S)-4-boronofenilalanina N-protegida, con el fin de obtener L-BPA.

45 De acuerdo con la presente invención, la etapa de acidulación de una primera solución orgánica que comprende la (S)-4-boronofenilalanina N-protegida para desproteger el grupo R de la (S)-4-boronofenilalanina N-protegida para obtener L-BPA comprende las etapas de acidular una primera solución orgánica que comprende la (S)-4-boronofenilalanina N-protegida a un valor de pH inferior a pH 3, más preferiblemente, a un valor de pH menor de 1, para desproteger el grupo R de la (S) -4-boronofenilalanina N-protegido, con el fin de obtener L-BPA.

50 Preferiblemente, la etapa de desprotección del grupo R de la (S)-4-boronofenilalanina N-protegida para obtener L-BPA comprende las etapas de acidular una primera solución orgánica que comprende la (S)-4-boronofenilalanina N-protegida para desproteger el R grupo de la (S)-4-boronofenilalanina N-protegida para obtener una mezcla ácida; ajustar el valor de pH de la mezcla ácida por encima de 1 para cristalizar la L-BPA; y filtrar los cristales de L-BPA y a continuación secar los cristales de L-BPA, con el fin de obtener L-BPA a partir de la mezcla ácida.

Más preferiblemente, la etapa de ajuste del valor de pH de la mezcla ácida por encima de 1 para cristalizar la L-BPA

comprende ajustar el valor pH de la mezcla ácida en un intervalo de pH 1 a 3; y aumentar continuamente el valor pH de la mezcla ácida hasta que esté dentro de un intervalo de pH 5 a 7,4 para cristalizar la L-BPA.

5 Más preferiblemente, la etapa de ajuste del valor pH de la mezcla de ácido por encima de 1 a cristalizar L-BPA comprende ajustar el valor pH de la mezcla de ácido en un intervalo de pH 1 a 3; dejar que la mezcla ácida en reposo durante un período de tiempo; y aumentando continuamente el valor pH de la mezcla de ácido hasta en un intervalo de pH 5 a 7,4 a cristalizar L-BPA.

10 Más preferiblemente, la etapa de ajuste del valor pH de la mezcla ácida a un pH por encima de 1 para cristalizar la L-BPA comprende ajustar el valor pH de la mezcla ácida dentro de un intervalo que parte de pH 1,5; dejar que la mezcla ácida repose durante un período de tiempo; y aumentar continuamente el valor de pH de la mezcla ácida hasta pH 6,2 para cristalizar la L-BPA.

De acuerdo con la presente invención, el período de tiempo incluye, pero no se limita a, 0,5 horas y 1 hora, que es para el cultivo de más sólidos de L-BPA.

15 Por consiguiente, la etapa de desprotección del grupo R de la (S)-4-boronofenilalanina N-protegida para obtener L-BPA se simplifica y no tiene una purificación tediosa, y la L-BPA obtenida tiene una alta pureza química y una alta pureza óptica. Por lo tanto, la presente invención proporciona un procedimiento simplificado sin purificación tediosa, evitando de ese modo un desperdicio de disolvente y de gel de sílice. Por lo tanto, la presente invención es respetuosa con el medio ambiente.

Preferiblemente, el agente de boronación tiene una pureza de ^{10}B de no menos de 98%.

Preferiblemente, la 4-borono-L-fenilalanina es 4- (^{10}B) borono-L-fenilalanina.

20 Preferiblemente, la (S)-4-boronofenilalanina N-protegida de fórmula (II) es (S)-4- (^{10}B) boronofenilalanina N-protegida.

De acuerdo con la presente invención, el agente de boronación incluye ^{10}B borato de triálquilo y cualquier otro agente adecuado que contenga un 99% de pureza de ^{10}B . El ^{10}B borato de triálquilo incluye, pero no se limita a $^{10}\text{B}(\text{OBU})_3$ y $^{10}\text{B}(\text{OMe})_3$. Más preferiblemente, el agente de boronación ^{10}B está disponible comercialmente.

25 El procedimiento de acuerdo con la presente invención también es adecuado para la preparación de 4- (^{10}B) borono-L-fenilalanina sin un procedimiento previo adicional para preparar el agente de boronación. Además, la presente invención proporciona 4- (^{10}B) borono-L-fenilalanina con una alta pureza química, con una alta pureza óptica, con una alta pureza isotópica y un excelente rendimiento global debido al procedimiento abreviado y simplificado, y la presente invención tiene las mismas ventajas de ahorrar de tiempo, ser eficaz, ser rentable, no tener una purificación tediosa, y ser respetuoso con el medio ambiente como se mencionó anteriormente.

30 De acuerdo con la presente invención, el disolvente de reacción incluye, pero no se limita a, disolvente de tipo éter y cualquier otro disolvente orgánico adecuado. El disolvente de tipo éter aplicable en la presente invención incluye, pero no se limita a, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, éter etílico, y cualquier otro disolvente de tipo éter adecuado. Más preferiblemente, el disolvente de reacción es un disolvente de tipo éter. Más preferiblemente, el disolvente de reacción es tetrahidrofurano o 2-metiltetrahidrofurano.

35 De acuerdo con la presente invención, el disolvente orgánico inerte se refiere a un material orgánico en el que el organolitio es al menos parcialmente soluble y que es químicamente inerte al organolitio, la (S)-4-halofenilalanina N-protegida de fórmula (I), y el agente de boronación. El disolvente orgánico inerte incluye, pero no se limita a, alcanos, disolventes de tipo éter y cualquier otro disolvente orgánico adecuado. Los alcanos incluyen, pero no se limitan a, hexanos, heptano, ciclohexano, pentano, y cualquier otro alcano adecuado. Los disolventes de tipo éter incluyen, pero no se limitan a, tetrahidrofurano, éter dietílico, dietoximetano, dibutiléter, 2-metiltetrahidrofurano y otros disolventes de tipo éter adecuados.

De acuerdo con la presente invención, el disolvente de extracción se refiere a cualquier disolvente sustancialmente inmiscible con agua o poco miscible con agua.

45 El disolvente de extracción incluye, pero no se limita a, alcohol isobutílico, tolueno, alcohol n-butílico, acetato de isopropilo, acetato de etilo y cualquier otro disolvente de extracción adecuado.

De acuerdo con la presente invención, la solución ácida incluye, pero no se limita a, solución de ácido clorhídrico y cualquier otra solución de ácido adecuada.

50 De acuerdo con la presente invención, el primer disolvente orgánico incluye, pero no se limita a, acetona, tetrahidrofurano, dioxano, y cualquier otro disolvente orgánico adecuado. Más preferiblemente, el primer disolvente orgánico es acetona.

De acuerdo con la presente invención, la solución de acidulación incluye, pero no se limita a, ácido clorhídrico en diclorometano, ácido trifluoroacético en diclorometano, ácido metanosulfónico en dioxano, cloruro de trimetilsililo en diclorometano. Más preferiblemente, la solución de acidulación es una solución que comprende ácido clorhídrico.

Otros objetivos, ventajas y características novedosas de la invención se harán más evidentes a partir de la siguiente descripción detallada cuando se toma junto con los dibujos adjuntos.

Descripción de los dibujos

La Fig. 1 es una ecuación química que ilustra una realización de la invención.

5 La presente invención proporciona soluciones para resolver los problemas de los procedimientos convencionales para la preparación de L-BPA. Un procedimiento para preparar L-BPA a partir de (S)-N-Boc-4-yodofenilalanina se proporciona como una realización preferida de (S)-N-Boc-4-halofenilalanina para ilustrar pero no limitar el alcance de la presente invención.

10 Para una mejor comprensión de las características técnicas de la presente invención y su efecto, y para los dispositivos de acuerdo con las descripciones de la memoria descriptiva, se muestran a continuación adicionalmente la realización preferida, los detalles y las figuras como sigue.

Los materiales y las condiciones implicadas en las realizaciones de la presente invención son:

(S)-N-Boc-4-yodofenilalanina, con una pureza no inferior a 96,8%.

El disolvente de reacción: 2-metiltetrahidrofurano.

15 El agente de boronación: borato de tributilo o ¹⁰B borato de tributilo.

El organolitio es n-butil-litio.

El disolvente orgánico inerte consiste en hexanos.

La concentración del organolitio consiste en hexano es de 1,6 M.

El disolvente de extracción es alcohol isobutílico.

20 La solución ácida es ácido clorhídrico.

La razón equivalente del agente de boronación con respecto a la (S)-N-Boc-4-halofenilalanina es 3,5.

La razón equivalente del organolitio con respecto a la (S)-N-Boc-4-halofenilalanina es 4,25.

El primer disolvente orgánico es acetona.

La solución de acidulación es una solución que comprende ácido clorhídrico.

25 La presente invención es respetuosa con el medio ambiente y reduce el coste notablemente puesto que el 2-metiltetrahidrofurano, el alcohol isobutílico y la acetona no son tóxicos y son disolventes respetuosos con el medio ambiente y puesto que el 2-metiltetrahidrofurano se puede reciclar después de su uso.

Realización 1

Preparación de (S)-N-Boc-4-boronofenilalanina a partir de (S)-N-Boc-4-yodofenilalanina

30 Con referencia a la Fig. 1, se cargó un matraz de 1-L, de tres bocas equipado con un agitador mecánico, un termómetro, y un adaptador de entrada de nitrógeno tapado con un septo de caucho con 2-metiltetrahidrofurano (150 ml), y seguido de (S)-N-Boc-4-yodofenilalanina (10,0 g, 96,8%, 24,7 mmoles), se agitó para formar una solución, y se añadió borato de tributilo (21 ml, 17,9 g, 77,8 mmoles) para formar una solución mixta. La solución mixta se enfrió a una temperatura que oscilaba entre -76°C y -85°C, y se añadió gota a gota n-butil litio (1,6 M en hexanos, 68 ml, 109 mmoles) a la solución mixta durante 2,5 h para formar una mezcla de reacción. Después de la adición, una muestra inactivada de la mezcla de reacción se analizó por HPLC y se encontró que la (S)-N-Boc-4-yodofenilalanina de partida era menos de 0,5%. La reacción se inactivó lentamente con 180 ml de agua fría durante un período de 30 min, después se dejó que se calentara a una temperatura que oscilaba entre 5°C y 10°C. La mezcla resultante se agitó durante 10 a 20 minutos, y luego se filtró para eliminar la materia insoluble, se lavó con 20 ml de agua, se combinó con el agua de lavado del producto filtrado y se transfirió a un embudo de separación. La capa acuosa inferior alcalina se separó para obtener una primera capa acuosa. La primera capa acuosa se extrajo con alcohol isobutílico, y se separó del alcohol isobutílico para obtener una segunda capa acuosa. La temperatura de la segunda capa acuosa se ajustó entre 20°C y 25°C, y el valor de pH de la segunda capa acuosa se ajustó de pH 3 a pH 4 mediante el uso de 37% de ácido clorhídrico. La (S)-N-Boc-4-boronofenilalanina producto comenzó a precipitar durante este período. La segunda mezcla de la capa acuosa se agitó durante 30 min, el valor de pH de la segunda mezcla de la capa acuosa se reajustó a pH 3,0 y la segunda mezcla de la capa acuosa se agitó durante otras 2 horas a una temperatura que oscilaba entre 20 y 25°C. La segunda mezcla de capa acuosa se filtró para obtener (S)-N-Boc-4-boronofenilalanina sólida, que se lavó dos veces con 20 ml de agua y se secó en un horno de vacío a 50°C durante un mínimo de 5 horas hasta una pérdida por desecación (LOD) de menos de 0,5% para proporcionar

5,1 g de (S)-N-Boc-4-boronofenilalanina en forma de un sólido de color blanco, que era 98,8% puro determinado por medio de HPLC. El rendimiento fue de 66%.

El punto de fusión, la rotación específica, los datos de RMN H^1 , los datos de RMN C^{13} , los datos de IR y los datos de MS de la (S)-N-Boc-4-boronofenilalanina obtenida son los siguientes.

5 Punto de fusión: 150°C (descomp.), determinado por Electrothermal 9100; $[\alpha]_D^{25}$: +13,5° (C=0,5, MeOH);

RMN H^1 (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,0 (singlete (s), 2H), 7,7 (doblete (d), J = 7,8 Hz, 2H), 7,2 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,0 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,1 (multiplete (m), 1H), 3,0 (doblete de dobletes (dd), J = 13,8, 4,5 Hz, 1H), 2,8 (dd, J = 13,7, 10,3 Hz, 1H), 1,3 (s, 9H);

10 RMN C^{13} (125 MHz, DMSO- d_6) δ 173,63, 155,48, 139,96, 134,06, 131,96, 128,18, 78,13, 55,06, 36,53, 28,19;
IR (KBr) ν_{max} : 3328, 2979, 1716, 1689, 1537, 1370, 1345, 1332, 1285, 1165, 1040 cm^{-1} ; y
ESI (+) - MS m/z = 332,0 (M + Na)⁺.

Preparación de 4-borono-L-fenilalanina (L-BPA) a partir de (S)-N-Boc-4-boronofenilalanina

15 Una suspensión de (S)-N-Boc-4-boronofenilalanina (5,63 g, pura en 98,5%, 17,9 mmoles) en una mezcla de acetona (34 ml) y agua (3,8 ml) se agitó y se añadió ácido clorhídrico (37%, 3,8 ml) para formar una mezcla ácida, y la mezcla ácida se agitó a 55°C durante 1,5 h. El análisis por HPLC de la mezcla ácida mostró la finalización de la reacción. La mezcla ácida se enfrió a temperatura ambiente, y el valor pH de la mezcla ácida se ajustó a pH 1,5 mediante el uso de solución acuosa de hidróxido de sodio. La mezcla ácida se agitó durante 30 min, y la 4-borono-L-fenilalanina producto comenzó a precipitar durante este período. El valor de pH de la mezcla ácida se reajustó a pH 6,2 utilizando solución acuosa de hidróxido de sodio, y la mezcla ácida se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla ácida se filtró para obtener 4-borono-L-fenilalanina sólida. La 4-borono-L-fenilalanina sólida se lavó con agua, después con acetona acuosa al 50%, y se secó en un horno de vacío a 80°C durante un mínimo de 6 horas hasta un peso constante para proporcionar 3,51 g (rendimiento 93,2%) de 4-borono-L-fenilalanina pura en 99,6% en forma de cristales de color blanco. La 4-borono-L-fenilalanina obtenida se analizó por HPLC quiral, indicando que la razón de los isómeros L con respecto a D era de 100 a 0 (100% de exceso enantiomérico).

25 El punto de fusión, la rotación específica, los datos de RMN H^1 , los datos de RMN C^{13} , los datos de IR y los datos de MS de la L-BPA obtenida son los siguientes.

Punto de fusión: 275-280°C (descomp.); $[\alpha]_D^{25}$: -4,7° (C=0,5, HCl 1 M);

30 RMN H^1 (500 MHz, D_2O , CF_3COOD): δ 7,2 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 6,8 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 3,9 (dd, J = 7,8, 5,7 Hz, 1H), 2,9 (dd, J = 14,6, 5,6 Hz, 1H), 2,7 (dd, J = 14,6, 7,9 Hz, 1 H);

RMN C^{13} (125 MHz, D_2O , CF_3COOD): δ 171,81, 137,31, 135,16, 132,42, 129,65, 54,64, 36,32;

IR (KBr) ν_{max} : 3585, 3148, 3039, 2914, 1636, 1610, 1505, 1411, 1388, 1344, 1080, 714 cm^{-1} ; y
LC-ESI (+) - MS (M + Na)⁺ = M/z 232,0.

Realización 2

Preparación de (S)-N-Boc-4-(^{10}B) boronofenilalanina a partir de (S)-N-Boc-4-yodofenilalanina

35 Se preparó un matraz de 3-L, de tres bocas equipado con un agitador mecánico, un termómetro, y un adaptador de entrada de nitrógeno tapado con un septo de goma. Se cargó el matraz con 2-metiltetrahidrofurano (750 ml), seguido de (S)-N-Boc-4-yodofenilalanina (50,0 g, con una pureza de 100%, 128 mmoles), se agitó para formar una solución, y se añadió ^{10}B borato de tributilo (106 ml, 90,1 g, 393 mmoles) para formar una solución mixta. La solución mixta se enfrió a una temperatura que oscilaba entre -76°C y -85°C, y se añadió n-butil litio (1,6 M en hexanos, 375 ml, 600 mmoles) gota a gota a la solución mixta durante 3 h para formar una mezcla de reacción.

40 Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 0,5 h más a -80°C. El análisis por HPLC de una muestra inactivada de la mezcla de reacción mostró que el material de partida (S)-N-Boc-4-yodofenilalanina era menos de 0,5%. La mezcla de reacción se inactivó lentamente con 900 ml de agua fría a lo largo de 15 a 20 minutos, después se dejó que se calentara a una temperatura comprendida entre 5°C y 10°C. La mezcla resultante se filtró para eliminar el sólido insoluble, y se tomaron 100 ml de agua para la transferencia y el enjuagado. El producto filtrado obtenido se transfirió a un embudo de separación para separar las capas, la capa acuosa inferior alcalina se separó para obtener una primera capa acuosa. La primera capa acuosa se extrajo con alcohol isobutílico y después se separó del alcohol isobutílico para obtener una segunda capa acuosa.

50 El valor de pH de la segunda capa acuosa se ajustó entre pH 3 y pH 4 utilizando ácido clorhídrico al 37% a una temperatura que oscilaba entre 20°C y 25 C, La (S)-N-Boc-4-(^{10}B) boronofenilalanina producto comenzó a precipitar durante este período. La segunda mezcla de capa acuosa se agitó durante 30 minutos, a continuación se ajustó el valor de pH de la segunda mezcla de la capa acuosa a 3,0 y después la segunda mezcla de capa acuosa se agitó durante otras 2 horas. La segunda mezcla de capa acuosa se filtró para obtener (S)-N-Boc-4-(^{10}B) boronofenilalanina sólida, que después se lavó dos veces con agua y se secó en un horno de vacío a 50°C durante un mínimo de 4 horas hasta un LOD de menos de 0,5%, para proporcionar 25,8 g de (S)-N-Boc-4-(^{10}B)

boronofenilalanina en forma de un sólido blanco, que tenía una pureza de 99,6% determinada por HPLC. El rendimiento fue de 65,1%.

El punto de fusión, la rotación específica, los datos de RMN H^1 , los datos de RMN C^{13} , los datos de IR y los datos de MS de la (S)-N-Boc-4- (^{10}B) boronofenilalanina obtenida son los siguientes.

5 Punto de fusión: 150°C (descomp.); $[\alpha]_D^{25}$: +14° (C=0,5, MeOH);

RMN H^1 : (500 MHz, DMSO- d_6): 5 8,0 (s, 2H), 7,7 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,2 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,0 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,1 (m, 1H), 3,0 (dd, J = 13,8, 4,5 Hz, 1H), 2,8 (dd, J = 13,7, 10,3 Hz, 1H), 1,3 (s, 9H);

RMN C^{13} (125 MHz, DMSO- d_6) δ 173,63, 155,48, 139,96, 134,06, 131,94, 128,18, 78,13, 55,06, 36,53, 28,19;

IR (KBr) ν_{max} : 3331, 2979, 1717, 1689, 1537, 1399, 1372, 1365, 1285, 1165, 1045 cm^{-1} ; y

10 HRMS (ESI): calculado para $C_{14}H_{20}^{10}BNO_6$ $[M-H]^-$ 3070,1420, encontrado 307,1333.

Preparación de 4- (^{10}B) borono-L-fenilalanina (L- (^{10}B) BPA) a partir de (S)-N-Boc-4- (^{10}B) boronofenilalanina

Una suspensión de (S)-N-Boc-4- (^{10}B) boronofenilalanina (20,5 g, pureza de 99,6%, 66,2 mmoles) en una mezcla de acetona (122 ml) y agua (14 ml) se agitó a temperatura ambiente y se añadió ácido clorhídrico (37%, 14 ml) para formar una mezcla ácida, la mezcla ácida se agitó a 55°C durante 1,5 a 2 horas. El análisis por HPLC de la mezcla ácida mostró la finalización de la reacción. La temperatura de la mezcla ácida se enfrió a la temperatura ambiente, y el valor del pH de la mezcla ácida se ajustó a pH 1,5 mediante la utilización de solución acuosa de hidróxido de sodio, la 4- (^{10}B) borono-L-fenilalanina comenzó a precipitar durante este período, y la mezcla ácida se agitó durante 50 min. El valor de pH de la mezcla ácida se reajustó a pH 6,2 utilizando solución acuosa de hidróxido de sodio, y la mezcla se agitó durante un mínimo de 25 minutos a temperatura ambiente. La mezcla ácida se filtró para obtener sólido 4- (^{10}B) borono-L-fenilalanina sólida. La 4- (^{10}B) borono-L-fenilalanina sólida se lavó con acetona acuosa al 50%, seguido de enjuagado con acetona, secado en un horno de vacío a 80°C durante un mínimo de 6 horas hasta lograr un peso constante para proporcionar 13,3 g (rendimiento 96,4%) de 4- (^{10}B) borono-L-fenilalanina con una pureza de 99,9% en forma de cristales de color blanco, y se analizó por HPLC quiral, indicando que la razón de los isómeros L con respecto a D era de 100 a 0 (100% de exceso enantiomérico).

El punto de fusión, la rotación específica, los datos de RMN H^1 , los datos de RMN C^{13} , los datos de IR, los datos de ICP-MS y los datos de HRMS de la L- (^{10}B) BPA obtenida son los siguientes.

Punto de fusión: 275-280°C (descomp.); $[\alpha]_{25}^D$: -5,4° (c = 0,5, HCl 1 M);

30 RMN H^1 (500 MHz, D $_2$ O, CF $_3$ COOD): δ 7,2 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,8 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 3,9 (dd, J = 7,8, 5,7 Hz, 1 H), 2,8 (dd, J = 14,6, 5,6 Hz, 1 H), 2,7 (dd, J = 14,6, 7,9 Hz, 1H);

RMN C^{13} : (125 MHz, D $_2$ O, CF $_3$ COOD): δ 171,80, 137,31, 135,16, 132,37, 129,65, 54,64, 36,32;

IR (KBr) ν_{max} : 3585, 3148, 3038, 2923, 1636, 1610, 1507, 1410, 1398, 1345, 1085, 716 cm^{-1} .

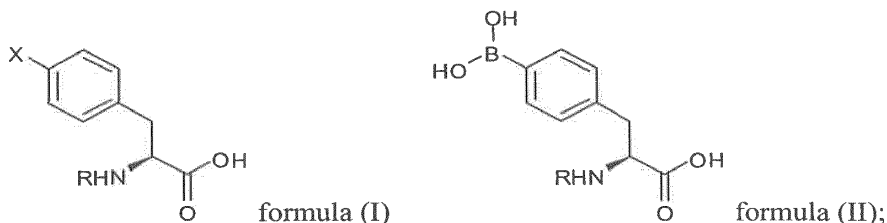
Mediciones de ICP-MS para ^{10}B el contenido es mayor de 99,4 (p/p %), en donde ^{10}B se compara con ^{11}B ; y

35 HRMS (ESI): calculado para $C_9H_{13}^{10}BNO_4$, $[M + H]^+$ 209,0974, encontrado 209,0970.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar 4-borono-L-fenilalanina, **caracterizado porque** el procedimiento comprende las etapas de:

- 5 hacer reaccionar (S)-4-halofenilalanina N-protegida de fórmula (I), un agente de boronación y un organolitio para obtener una mezcla de reacción, en donde la mezcla de reacción comprende (S)-4-boronofenilalanina protegida de fórmula (II) y el grupo R representa un grupo de protección;



aislar la (S)-4-boronofenilalanina N-protegida de la mezcla de reacción; y

desproteger el grupo R de la (S)-4-boronofenilalanina N-protegida para obtener 4-borono-L-fenilalanina (L-BPA),

- 10 en donde el grupo X de la (S)-4-halofenilalanina N-protegida de fórmula (I) es yoduro o bromuro, el agente de boronación incluye borato de tributilo, borato de trietilo, borato de trimetilo, borato de triisopropilo, borato de tripropilo, o borato de tri-*tert*-butilo, y el organolitio es *n*-butil litio, metil litio o *sec*-butil litio.

- 15 2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el grupo R de la (S)-4-halofenilalanina N-protegida de fórmula (I) y la (S)-4-boronofenilalanina N-protegida de fórmula (II) se selecciona del grupo que consiste en: el grupo *tert*-butoxicarbonilo (*t*-Boc), el grupo tritilo (Trt), el grupo 3,5-dimetoxifenilisopropoxicarbonilo (Ddz), el grupo 2-(4-bifenil)isopropoxicarbonilo (Bpoc), y el grupo 2-nitrofenilsulfenilo (Nps).

- 20 3. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la etapa de hacer reaccionar la (S)-4-halofenilalanina N-protegida de fórmula (I), el agente de boronación y el organolitio para obtener la mezcla de reacción comprende hacer reaccionar la (S)-4-halofenilalanina N-protegida de fórmula (I), el agente de boronación y el organolitio a una temperatura que oscila entre -50°C y -100°C para obtener la mezcla de reacción.

4. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la etapa de hacer reaccionar la (S)-4-halofenilalanina N-protegida de fórmula (I), el agente de boronación y el organolitio para obtener la mezcla de reacción comprende:

- 25 hacer reaccionar la (S)-4-halofenilalanina N-protegida de fórmula (I), el agente de boronación y el organolitio con una razón equivalente del agente de boronación con respecto a la (S)-4-halofenilalanina N-protegida que oscila entre 2 y 5, con el fin de obtener la mezcla de reacción.

5. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la etapa de hacer reaccionar la (S)-4-halofenilalanina N-protegida de fórmula (I), el agente de boronación y el organolitio para obtener la mezcla de reacción comprende:

- 30 hacer reaccionar la (S)-4-halofenilalanina N-protegida de fórmula (I), el agente de boronación y el organolitio con una razón equivalente del organolitio con respecto a la (S)-4-halofenilalanina N-protegida de al menos 3.

6. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la etapa de hacer reaccionar la (S)-4-halofenilalanina N-protegida de fórmula (I), el agente de boronación y el organolitio para obtener la mezcla de reacción comprende etapas de:

- 35 mezclar la (S)-4-halofenilalanina N-protegida, un disolvente de reacción y el agente de boronación para obtener una solución mixta; y

añadir una solución orgánica inerte que comprende el organolitio a la solución mixta a una temperatura que oscila entre -50°C y -100°C, con el fin de obtener la mezcla de reacción.

- 40 7. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la etapa de aislamiento de la (S)-4-boronofenilalanina N-protegida de la mezcla de reacción comprende las etapas de:

añadir una solución acuosa a la mezcla de reacción para obtener una primera capa acuosa,

extraer la primera capa acuosa con un disolvente de extracción para obtener una segunda capa acuosa, y

ajustar el valor de pH de la segunda capa acuosa a menos de 4 para cristalizar la (S)-4-boronofenilalanina N-

protegida, con el fin de obtener la (S)-4-boronofenilalanina N-protegida a partir de la segunda capa acuosa.

8. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la etapa de desprotección del grupo R de la (S)-4-boronofenilalanina N-protegida para obtener L-BPA comprende una etapa de: acidulación de una primera solución orgánica que comprende la (S)-4-boronofenilalanina N-protegida para desproteger el grupo R de la (S)-4-boronofenilalanina N-protegida para obtener L-BPA.
9. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la etapa de desprotección del grupo R de la (S)-4-boronofenilalanina N-protegida para obtener L-BPA comprende las etapas de:
- acidular una primera solución orgánica que comprende la (S)-4-boronofenilalanina N-protegida para desproteger el grupo R de la (S)-4-boronofenilalanina N-protegida para obtener una mezcla ácida; y
- ajustar el valor de pH de la mezcla ácida por encima de 1 para cristalizar la L-BPA, con el fin de obtener L-BPA a partir de la mezcla ácida.
10. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el agente de boronación tiene una pureza de ^{10}B no inferior a 98%, y la 4-borono-L-fenilalanina es 4- (^{10}B) borono-L-fenilalanina, y la (S)-4-boronofenilalanina N-protegida de fórmula (II) es (S)-4- (^{10}B) boronofenilalanina N-protegida.
11. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el grupo R de la (S)-4-halofenilalanina N-protegida de fórmula (I) y la (S)-4- (^{10}B) boronofenilalanina N-protegida de fórmula (II) se selecciona del grupo que consiste en un grupo *tert*-butoxicarbonilo, un grupo tritilo, un grupo 3,5-dimetoxifenilisopropoxicarbonilo, un grupo 2-(4-bifenil)isopropoxicarbonilo, y un grupo 2-nitrofenilsulfenilo.
12. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, en donde la etapa de hacer reaccionar la (S)-4-halofenilalanina N-protegida, el agente de boronación y el organolitio para obtener una mezcla de reacción comprende hacer reaccionar la (S)-4-halofenilalanina N-protegida, el agente de boronación y el organolitio a una temperatura que oscila entre -50°C y -100°C para obtener la mezcla de reacción.
13. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, en donde la etapa de hacer reaccionar la (S)-4-halofenilalanina N-protegida de fórmula (I), el agente de boronación y el organolitio para obtener la mezcla de reacción comprende:
- hacer reaccionar la (S)-4-halofenilalanina N-protegida de fórmula (I), el agente de boronación y el organolitio con una razón equivalente del agente de boronación con respecto a la (S)-4-halofenilalanina N-protegida de fórmula (I) que oscila entre 2 y 5.
14. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, en donde la etapa de hacer reaccionar la (S)-4-halofenilalanina N-protegida de fórmula (I), el agente de boronación y el organolitio para obtener la mezcla de reacción comprende:
- hacer reaccionar la (S)-4-halofenilalanina N-protegida de fórmula (I), el agente de boronación y el organolitio con una razón equivalente del organolitio con respecto a la (S)-4-halofenilalanina N-protegida de fórmula (I) de al menos 3.
15. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, en donde la etapa de hacer reaccionar la (S)-4-halofenilalanina N-protegida, el agente de boronación y el organolitio para obtener la mezcla de reacción comprende etapas de:
- mezclar la (S)-4-halofenilalanina N-protegida, un disolvente de reacción y el agente de boronación para obtener una solución mixta; y
- añadir una solución orgánica inerte que comprende el organolitio en la solución mixta a una temperatura que oscila entre -50°C y -100°C , con el fin de obtener la mezcla de reacción.
16. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, en donde la etapa de aislamiento de la (S)-4- (^{10}B) boronofenilalanina N-protegida de la mezcla de reacción comprende las etapas de:
- añadir una solución acuosa a la mezcla de reacción para obtener una primera capa acuosa,
- extraer la primera capa acuosa con un disolvente de extracción para obtener una segunda capa acuosa, y
- ajustar el valor de pH de la segunda capa acuosa a menos de 4 para cristalizar la (S)-4- (^{10}B) boronofenilalanina N-protegida, con el fin de obtener la (S)-4- (^{10}B) boronofenilalanina N-protegida de la segunda capa acuosa.
17. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, en donde la etapa de desprotección del grupo R de la (S)-4- (^{10}B) boronofenilalanina N-protegida para obtener la 4- (^{10}B) borono-L-fenilalanina N-protegida comprende una etapa de acidulación de una primera solución orgánica que comprende la (S)-4- (^{10}B) boronofenilalanina N-protegida

para desproteger el grupo R de la (S)-4-(¹⁰B) boronofenilalanina N-protegida para obtener 4-(¹⁰B)borono-L-fenilalanina.

18. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, en donde la etapa de desprotección del grupo R de la (S) - 4-(¹⁰B)boronofenilalanina N-protegida para obtener 4-(¹⁰B)borono-L-fenilalanina comprende las etapas de:

- 5 acidular una primera solución orgánica que comprende la (S)-4-(¹⁰B)boronofenilalanina N-protegida para desproteger el grupo R de la (S)-4-(¹⁰B)boronofenilalanina N-protegida para obtener una mezcla ácida; y
ajustar el valor de pH de la mezcla ácida por encima de 1 para cristalizar la 4-(¹⁰B)borono-L-fenilalanina con el fin de obtener 4-(¹⁰B)borono-L-fenilalanina a partir de la mezcla ácida.

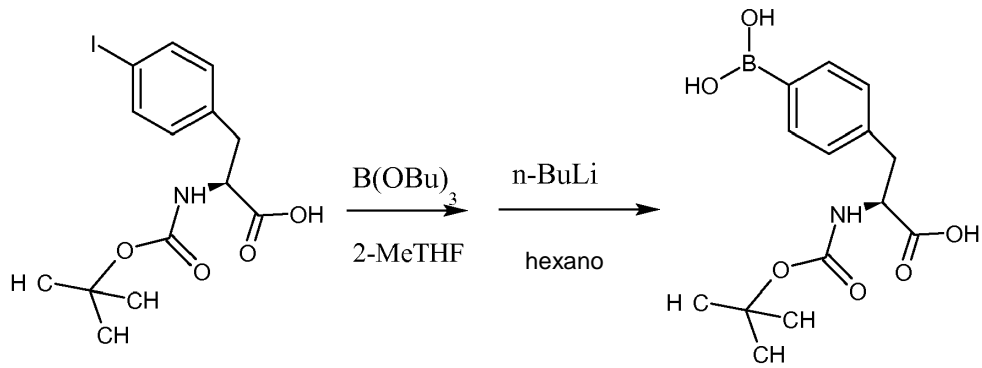


Fig.1