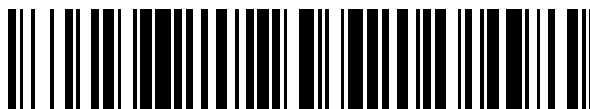


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 657 972**

51 Int. Cl.:

C07C 309/73 (2006.01)

C07B 57/00 (2006.01)

C07C 269/06 (2006.01)

C07C 271/22 (2006.01)

C07C 303/30 (2006.01)

C07F 7/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.12.2013** **PCT/JP2013/084452**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.07.2014** **WO14103998**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.12.2013** **E 13869779 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.12.2017** **EP 2940007**

54 Título: **Derivado de tirosina y método de fabricación de un derivado de tirosina**

30 Prioridad:

28.12.2012 US 201261746648 P

28.12.2012 JP 2012289111

27.09.2013 JP 2013202199

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
07.03.2018

73 Titular/es:

Nard Institute, Ltd. (50.0%)
6-1, Nishinagasu-cho 2-chome
Amagasaki-shi Hyogo 660-0805, JP y
OSAKA UNIVERSITY (50.0%)

72 Inventor/es:

NAKAO, HIDEKAZU;
HOSHINO, JUNICHI;
OGATA, TOKUTARO;
MIYASHITA, NAOKI y
YAMAMOTO, YOSHIKAZU

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 657 972 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

Derivado de tirosina y método de fabricación de un derivado de tirosina

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un derivado de tirosina que es un antagonista del receptor MT₁ de melatonina, y un método para producir un derivado de tirosina con un alto rendimiento mediante la introducción de un átomo de yodo en la posición para con relación a la posición del grupo hidroxil fenólico en el anillo de benceno de tirosina con buena regioselectividad.

Antecedentes de la técnica

10 La melatonina es una especie de indolamina y es sintetizada a partir de L-triptófano a través de la serotonina principalmente en el órgano pineal. Se conocen como receptores de melatonina, MT₁, MT₂ y MT₃. Un receptor de melatonina MT₁ inhibe la activación de los nervios del núcleo supraquiasmático y tiene una función de inducción del sueño. Se ha conocido que el antagonista del receptor de melatonina MT₁ tiene actividad antidepressiva.

15 La tirosina es un tipo de aminoácido natural, y es utilizado como un aminoácido que es constitutivo de enzimas y de proteínas estructurales en un cuerpo vivo y como una sustancia biológicamente activa o como materia prima de la misma. Por ejemplo, se describe en el documento no de patente 1 que m-tirosina puede ser utilizada como herbicida para inhibir el crecimiento de la raíz de una planta. Además, un derivado de tirosina es útil como intermedio sintético de varias sustancias útiles.

20 Si un átomo de yodo puede ser introducido en el anillo de benceno de la tirosina, diversos compuestos que son química o farmacéuticamente útiles pueden sintetizarse a partir del derivado así obtenido por una reacción de transformación del grupo funcional o similar, ya que el átomo de yodo es más reactivo en general que un átomo de cloro y un átomo de bromo entre los átomos de halógeno. Por ejemplo, un compuesto que tiene un anillo de benceno yodado puede ser utilizado como una sustancia para la reacción de Grignard, reacción de Heck y otras reacciones de acoplamiento.

25 Cuando un átomo de yodo se introduce en el anillo de benceno de la tirosina, es necesario controlar la posición del átomo de yodo a ser introducido. Por ejemplo, se describe en el documento no de patente 2 que se introduce un átomo de yodo en la posición para con relación a la posición de un grupo hidroxil fenólico protegido de un compuesto de benceno por reacción del yodo con el compuesto de benceno en presencia de trifluoroacetato de plata.

Antecedentes de la técnica anterior

30 El documento de patente internacional WO 2008/092292 revela derivados de isoquinolina como antagonistas del receptor MT₁ y el uso de los mismos para el tratamiento de las alteraciones o condiciones patológicas asociadas con los receptores de melatonina en sujetos mamíferos.

Documentos no de patente

Documento no de patente 1: Bertin C. et al, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 104 (43), páginas 16964-16969 (2007)

35 Documento no de patente 2: Lars Engman et al, J. Org. Chem., 64, páginas 6764-6770 (1999)

Descripción de la invención

Problemas a resolver por la invención

40 Como se describió anteriormente, se ha conocido que un antagonista del receptor de melatonina MT₁ tiene actividad antidepressiva. Por lo tanto, se necesita un compuesto que tenga actividad antagonista frente al receptor de melatonina MT₁.

Además, se han encontrado varias disponibilidades de derivados de tirosina, y también se conoce una reacción para introducir un átomo de yodo en un anillo de benceno. Por lo tanto, puede ser posible obtener derivados de tirosina más útiles mediante la introducción de un átomo de yodo en el anillo de benceno de la tirosina.

Sin embargo, es difícil introducir un átomo de yodo en una posición específica.

Por ejemplo, en el Esquema 5 en la página 6769 del documento no de patente 2 al parecer se introduce un átomo de yodo de manera regioselectiva en la posición para de un derivado de fenol O-protégido. Además, también se describe que el rendimiento fue de 96%. Sin embargo, de hecho, el rendimiento anterior se refiere a una mezcla que se obtuvo por lavado de la mezcla de reacción y concentración de la mezcla lavada a presión reducida, y no se refiere al compuesto diana purificado. Los inventores de la presente invención replicaron el ejemplo anterior. Como resultado, la proporción del compuesto diana en el que se introdujo un átomo de yodo en la posición para con relación a la posición del grupo hidroxil fenólico fue solamente del 89% en el producto de la reacción, y se obtuvo también un regioisómero en el que se introdujo un átomo de yodo en la posición orto en una proporción del 8%, y el rendimiento de la mezcla del compuesto diana y el regioisómero no fue más que del 61%.

Cuando se produce a nivel industrial un derivado de tirosina en el que un átomo de yodo se introduce regioselectivamente en el anillo de benceno del mismo, un rendimiento de 61% nunca es suficiente. Si el rendimiento se pudiera aumentar incluso en varios %, hay beneficios significativos en términos de coste de producción en particular en la producción a nivel industrial.

Además, si se produce un regioisómero como el descrito anteriormente, es difícil eliminar tal regioisómero del compuesto diana y el regioisómero estaría mezclado con el compuesto diana en forma de impureza. Por lo tanto, es necesario mejorar la regioselectividad cuando un átomo de yodo se introduce en una posición específica del anillo de benceno de la tirosina.

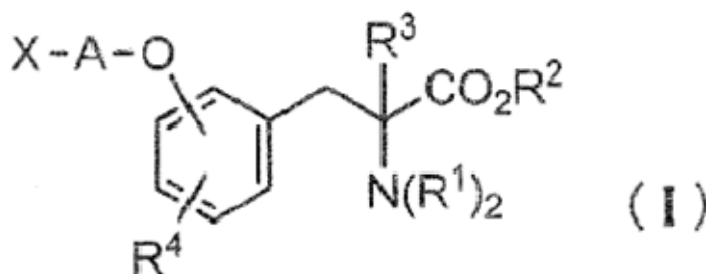
Bajo la circunstancia descrita anteriormente, el objetivo de la presente invención es proporcionar un derivado de tirosina que es útil como un antagonista de los receptores MT₁ de melatonina, y un método para producir un derivado de tirosina específico con alto rendimiento mediante la introducción de manera eficiente de un átomo de yodo en la posición para con relación a la posición del grupo hidroxil fenólico en el anillo de benceno de la tirosina con buena regioselectividad.

Medios para resolver los problemas

Los inventores de la presente invención estudiaron intensamente como resolver el problema anterior. Como resultado, los inventores encontraron que un derivado específico de tirosina muestra antagonismo frente a un receptor de melatonina MT₁. Además, los inventores completaron la presente invención encontrando que cuando la reacción de yodación de un compuesto de fenol se lleva a cabo a -50° C o inferior, mientras que la temperatura correspondiente es de 0° C en el método descrito en el Documento no de patente 2, el rendimiento se puede aumentar, lejos de disminuir, y la regioselectividad de posición para del grupo hidroxil fenólico se puede mejorar.

De aquí en adelante, se describe la presente invención.

[1] Un derivado de tirosina representado por la fórmula siguiente (I):



en donde

ambos R¹ son un átomo de hidrógeno o un R¹ es un átomo de hidrógeno y un R¹ es un grupo protector para el grupo amino seleccionado de un grupo protector de tipo carbamato, un grupo protector de tipo sulfonamida, un grupo protector de tipo amida, un grupo protector de tipo bencilo, o un grupo protector trifenilmetilo, o ambos R¹ son grupos protectores para el grupo amino o forman un grupo protector cíclico que incluye en su anillo el átomo de nitrógeno;

R^2 es un átomo de hidrógeno o un grupo protector de éster para el grupo carboxi;

R^3 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} ;

5 R^4 es un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo alquilo C_{1-6} halogenado, un grupo amino, un grupo mono (alquilo C_{1-6}) amino, un grupo di (alquilo C_{1-6}) amino, un grupo arilo C_{6-12} que tiene opcionalmente sustitución α , un grupo heterocíclico que tiene opcionalmente sustitución α , un grupo alcoxi C_{1-6} , un grupo alquiltio C_{1-6} , un grupo alcoxi C_{1-6} halogenado o un grupo aralquilo C_{7-13} que tiene opcionalmente sustitución α ;

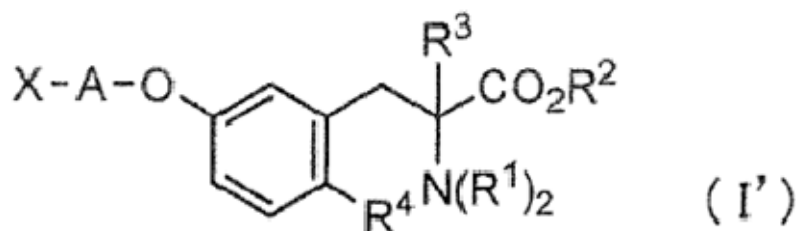
10 A es $-(CH_2)_1-[Z(CH_2)_m]_n-$ en donde Z es un grupo amino, un grupo éter, un grupo tioéter, un grupo carbonilo, un grupo tionilo, un grupo éster, un grupo amida, un grupo urea o un grupo tiourea; 1 es un número entero de no menos de 1 y no más de 6; m es un número entero de no menos de 1 y no más de 4; y n es un número entero de no menos de 0 y no más de 4;

X es un grupo saliente seleccionado del grupo que consiste en un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, un grupo metanosulfonilo, un grupo trifluorometanosulfonilo, un grupo clorometanosulfonilo, un grupo etanosulfonilo, un grupo bencenosulfonilo y un grupo toluenosulfonilo;

15 la sustitución α es uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo tiol, un grupo amino, un grupo mono (alquilo C_{1-6}) amino, un grupo di (alquilo C_{1-6}) amino, un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo alcoxi C_{1-6} , un grupo alquilo C_{1-6} halogenado y un grupo alquiltio C_{1-6} ;

a condición de que la posición de R^4 sea para a la posición del grupo X-A-O-.

[2] El derivado de tirosina según el apartado [1] anterior, representado por la siguiente fórmula (I'):



20

en donde R^1 a R^4 , A y X son los mismos que los anteriores.

[3] El derivado de tirosina según los apartados [1] o [2] anteriores, en donde R^4 es un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo arilo C_{6-12} que opcionalmente tiene sustitución α , un grupo heterocíclico que opcionalmente tiene sustitución α o un grupo alcoxi C_{1-12} .

25 [4] El derivado de tirosina según uno cualquiera de los apartados anteriores [1] a [3], en donde R^4 es un átomo de bromo o un átomo de yodo.

[5] El derivado de tirosina según uno cualquiera de los apartados anteriores [1] a [4], en donde A es $-(CH_2)_1-[O(CH_2)_m]_n-$.

[6] Un método para producir un derivado de tirosina representado por la siguiente fórmula (III):



30

en donde

un $R^{1'}$ es un átomo de hidrógeno y un $R^{1'}$ es un grupo protector del grupo amino seleccionado de un grupo protector de tipo carbamato, un grupo protector de tipo sulfonamida, un grupo protector de tipo amida, un grupo protector de tipo bencilo o un grupo protector trifenilmetilo, o ambos $R^{1'}$ son grupos protectores del grupo amino o forman un grupo protector cíclico incluyendo en su anillo un átomo de nitrógeno;

$R^{2'}$ es un grupo protector de éster del grupo carboxi;

R^3 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} ;

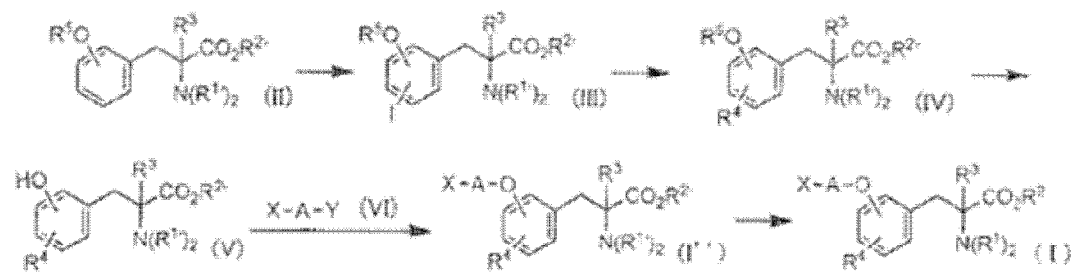
R^5 es un grupo protector del grupo hidroxil fenólico; a condición de que la posición del átomo de yodo sea para a la posición del grupo R^5O- ,

que comprende la etapa de hacer reaccionar el compuesto representado por la fórmula (II) con un reactivo de yodación a $-50^\circ C$ o inferior.

[7] El método de producción según el apartado [6] anterior, en donde una combinación de yodo molecular y un acelerador de la reacción de yodación se utiliza como reactivo de yodación.

[8] El método de producción según el apartado [7] anterior, en donde trifluoroacetato de plata o acetato de plata se utilizan como acelerador de la reacción de yodación.

[9] Un método para producir un derivado de tirosina representado por la siguiente fórmula (I):



en donde

ambos R^1 son átomos de hidrógeno o un R^1 es un átomo de hidrógeno y un R^1 es un grupo protector para el grupo amino seleccionado de un grupo protector de tipo carbamato, un grupo protector de tipo sulfonamida, un grupo protector de tipo amida, un grupo protector de tipo bencilo o un grupo trifenilmetilo, o ambos R^1 son grupos protectores del grupo amino o forman un grupo protector cíclico que incluye en su anillo un átomo de nitrógeno;

R^2 es un átomo de hidrógeno o un grupo protector de éster para el grupo carboxi;

un $R^{1'}$ es un átomo de hidrógeno y un $R^{1'}$ es un grupo protector del grupo amino seleccionado de un grupo protector de tipo carbamato, un grupo protector de tipo sulfonamida, un grupo protector de tipo amida, un grupo protector de tipo bencilo o un grupo trifenilmetilo, o ambos $R^{1'}$ son grupos protectores del grupo amino o forman un grupo protector cíclico que incluye en su anillo el átomo de nitrógeno;

$R^{2'}$ es un grupo protector del grupo carboxi;

R^3 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} ;

R^4 es un átomo de halógeno, un grupo hidroxil, un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo alquilo C_{1-6} halogenado, un grupo amino, un grupo mono (alquilo C_{1-6}) amino, un grupo di (alquilo C_{1-6}) amino, un grupo arilo C_{6-12} que tiene opcionalmente sustitución α , un grupo heterocíclico que tiene opcionalmente sustitución α , un grupo alcoxi C_{1-6} , un grupo alquiltio C_{1-6} , un grupo alcoxi C_{1-6} halogenado o un grupo aralquiltio C_{7-13} que tiene opcionalmente sustitución α ;

R⁵ es un grupo protector del grupo hidroxil fenólico;

A es $(\text{CH}_2)_1\text{--}[\text{Z}(\text{CH}_2)_m]_n\text{--}$ en donde Z es un grupo amino, un grupo éter, un grupo tioéter, un grupo carbonilo, un grupo tionilo, un grupo éster, un grupo amida, un grupo urea o un grupo tiourea; 1 es un número entero de no menos de 1 y no más de 6; m es un número entero de no menos de 1 y no más de 4; y n es un número entero de no menos de 0 y no más de 4;

X es un grupo saliente seleccionado del grupo que consiste de un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, un grupo metanosulfonilo, un grupo trifluorometanosulfonilo, un grupo clorometanosulfonilo, un grupo etanosulfonilo, un grupo bencenosulfonilo y un grupo toluenosulfonilo;

Y es un grupo hidroxil o un grupo saliente seleccionado del grupo que consiste en un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, un grupo metanosulfonilo, un grupo trifluorometanosulfonilo, un grupo clorometanosulfonilo, un grupo etanosulfonilo, un grupo bencenosulfonilo y un grupo toluenosulfonilo;

la sustitución α es uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo hidroxil, un grupo ciano, un grupo tiol, un grupo amino, un grupo mono (alquil C₁₋₆) amino, un grupo di (alquil C₁₋₆) amino, un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₆, un grupo alquilo C₁₋₆ halogenado y un grupo alquiltio C₁₋₆;

a condición de que la posición del átomo de yodo o R⁴ sea para a la posición del grupo R⁵-O-, el grupo hidroxil o el grupo X-A-O-;

que comprende las etapas de:

hacer reaccionar el compuesto representado por la fórmula (II) con un reactivo de yodación a -50° C o inferior con el fin de obtener el compuesto representado por la fórmula (III);

transformar el átomo de yodo del compuesto (III) a R⁴ cuando R⁴ del compuesto (IV) no es un átomo de yodo con el fin de obtener el compuesto representado por la fórmula (IV);

eliminar el grupo protector del grupo hidroxil fenólico del compuesto (IV) con el fin de obtener el compuesto representado por la fórmula (V);

hacer reaccionar el compuesto (V) con el compuesto representado por la fórmula (VI) con el fin de obtener el compuesto representado por la fórmula (I); y

eliminar el grupo protector de al menos uno del grupo amino o el grupo carboxilo si es necesario con el fin de obtener el compuesto representado por la fórmula (I).

Efecto de la invención

Según la presente invención, un átomo de yodo puede ser introducido en la posición para del grupo hidroxil fenólico del anillo de benceno de un derivado de tirosina con alto rendimiento y alta regioselectividad. Por lo tanto, la presente invención es útil en particular para la producción a nivel industrial del derivado de tirosina en el que se introduce un átomo de yodo en la posición descrita anteriormente, puesto que el derivado de tirosina se puede producir eficazmente por la presente invención.

Además, el derivado de tirosina de la presente invención tiene un grupo activamente reactivo en el grupo sustituyente del grupo hidroxil fenólico sobre el anillo de benceno, y por lo tanto el derivado de tirosina es útil como intermedio sintético. Además, por ejemplo, el derivado de tirosina en sí puede ser utilizado como un aminoácido de origen no natural para mejorar o modificar una actividad de una enzima tal como t-PA mediante la sustitución de una parte de los aminoácidos que constituyen la enzima con el derivado de tirosina. Además, el derivado de tirosina se puede utilizar como un agente de diagnóstico y un agente de bioimagen que se utiliza en la reacción redox in vivo, un radical nitroxilo o similares. En particular, el derivado de tirosina de la presente invención exhibe antagonismo frente a un receptor MT₁ de melatonina y es útil como un antagonista de los receptores MT₁ de melatonina. Por lo tanto, el derivado de tirosina de la presente invención se puede utilizar como agente antidepresivo o similar.

Modo de llevar a cabo la invención

En el presente método de la invención, tirosina en la que el grupo amino, el grupo carboxil y el grupo hidroxil fenólico

están protegidos se usa preferiblemente como un compuesto de materia prima. De aquí en adelante, cada etapa del método de la presente invención se describe en orden.

1. Etapa de protección de grupo amino

El orden en el que el grupo amino, el grupo carboxi y el grupo hidroxifenólico son protegidos no está particularmente limitado. En general, el grupo amino se protege en primer lugar, puesto que el grupo amino se puede proteger fácilmente y hay muchos tipos de grupos protectores adecuados.

Se prefiere particularmente un grupo protector para el grupo amino que no inhiba después la reacción de yodación descrita, y no se elimine en las siguientes reacciones, pero que se pueda eliminar fácilmente en caso de necesidad. El grupo protector se ejemplifica por un grupo protector de tipo carbamato tal como un grupo t-butoxicarbonilo, es decir, un grupo Boc, grupo benciloxicarbonilo, es decir, el grupo Z o un grupo Cbz, un grupo 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, es decir, el grupo Troc, un grupo aliloxicarbonilo, es decir, el grupo Alloc, un grupo metilcarbamato, un grupo etilcarbamato, un grupo 9-fluorenilmetilcarbamato, es decir, el grupo Fmoc, un grupo 9(2-sulfo)fluorenilmetilcarbamato, un grupo 9-(2,7-dibromo)fluorenilmetilcarbamato y un grupo 4-metoxifenacilcarbamato; un grupo protector de tipo sulfonamida tal como un grupo p-toluenosulfonilo, es decir, el grupo Ts, y un grupo 2-nitrobencenosulfonilo, es decir, el grupo nosilo o grupo Ns; un grupo protector de tipo amida tal como un grupo trifluoroacetilo; un grupo protector de tipo bencilo; y un grupo trifenilmetilo, es decir, el grupo Tr.

Además, puede utilizarse en la presente invención un grupo protector cíclico, que reacciona adicionalmente con el grupo -NH- para formar un anillo que incluye el átomo de nitrógeno. Tal grupo protector cíclico se ejemplifica por un grupo 4,5-difenil-3-oxazolin-2-ona, un grupo N-ftalimida, un grupo N-ditiosuccinimida, un grupo N-2,3-difenilmaleimida, un grupo N-2,5-dimetilpirrol, un grupo N-1,1,4,4-tetrametildisililazociclopentano, un grupo 1,3-dimetil-1,3,5-triazaciclohexan-2-ona y un grupo 3,5-dinitro-4-piridona. Los grupos protectores descritos anteriormente se representan como una forma que incluye el átomo de nitrógeno del grupo amino a ser protegido.

En el derivado de tirosina (I) y similares de la presente invención, hay una descripción de "-NHR¹". Sin embargo, el compuesto en el que el grupo amino está protegido con dos R¹S, en otras palabras, el compuesto que tiene "-N(R¹)₂" está incluido en el rango de la presente invención.

Cuando se selecciona el grupo protector del grupo amino, el experto en la técnica puede proteger el grupo amino por un método ordinario. Por ejemplo, TW Green et al., "PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS" JOHN WILEY & SONS, INC. puede ser una referencia.

2. Etapa de protección del grupo carboxi

También se prefiere que un grupo protector para el grupo carboxi no inhiba la reacción de yodación descrita a continuación, y no se elimine en las siguientes reacciones, pero se pueda eliminar fácilmente en caso de necesidad. Como tal grupo de protección, se utiliza un grupo éster. Grupos ésteres preferidos se seleccionan de un grupo éster de metoximetilo, un grupo éster de tetrahidropiraniolo y un grupo éster de t-butilo.

La persona experta en la técnica puede proteger el grupo carboxi por un método ordinario de manera similar a la protección del grupo amino.

3. Etapa de protección de grupo hidroxifenólico

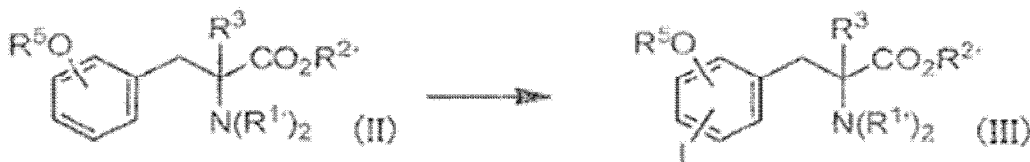
También se prefiere que el grupo protector para el grupo hidroxifenólico no inhiba la reacción de yodación después descrita, y no se elimine en las siguientes reacciones, pero que se pueda eliminar fácilmente en caso de necesidad. Además, como se describe más adelante, en algunos casos un grupo sustituyente puede ser introducido en el grupo hidroxifenólico para obtener un derivado. Por lo tanto, se prefiere que el grupo protector del grupo hidroxifenólico sea eliminado selectivamente mientras que el grupo amino y el grupo carboxi están protegidos.

Un grupo protector del grupo hidroxifenólico se ejemplifica por un grupo éter de sililo seleccionado del grupo de trimetilsililo, trietilsililo, t-butildimetilsililo, triisopropilsililo y t-butildifenilsililo.

La persona experta en la técnica puede proteger el grupo hidroxifenólico por un método ordinario de manera similar a la protección del grupo amino y el grupo carboxi.

4. Etapa de yodación

El presente método de la invención comprende la etapa de hacer reaccionar el compuesto (II), en donde el grupo amino, el grupo carboxi y el grupo hidroxifenólico se protegen en los pasos descritos anteriormente 1 a 3, con un reactivo de yodación a -50°C o inferior. En la presente etapa, un átomo de yodo puede ser introducido de manera regioselectiva en la posición para del grupo R^5O .



En el esquema anterior, R^1 , R^2 , R^4 y R^5 son los mismos que los anteriores, y la posición del átomo de yodo en el compuesto (III) es la posición para al grupo R^5O .

El derivado de tirosina de la presente invención es un derivado de m-tirosina o un derivado de o-tirosina, y preferiblemente un derivado de m-tirosina, ya que un átomo de yodo se introduce en la posición para del grupo hidroxifenólico o el grupo hidroxifenólico protegido en la presente invención.

Se prefiere que la reacción anterior se lleve a cabo en un disolvente. Tal disolvente no está particularmente limitado siempre que el disolvente no inhiba la reacción anterior y se pueda disolver adecuadamente una parte o todo el compuesto (II) y similares. El disolvente se ejemplifica mediante un disolvente hidrocarbonado halogenado tal como diclorometano y cloroformo; un disolvente de hidrocarburo aromático tal como benceno y tolueno; un disolvente de éter tal como éter dietílico y tetrahidrofurano; y un disolvente de amida tal como dimetilformamida y dimetilacetamida.

El reactivo de yodación para ser utilizado no está particularmente limitado siempre que el reactivo de yodación se utilice generalmente para la yodación de un anillo de benceno. Por ejemplo, se pueden utilizar yodo molecular, es decir, I_2 , 1,3-diiodo-5,5'-dimetilhidantoína, es decir DIH, y N-yodosuccinimida, es decir, NIS.

La cantidad del reactivo de yodación a utilizar puede ser ajustada correctamente, y se ejemplifica preferiblemente por no menos de 0,9 veces por mol y no más de 1,5 veces por mol con respecto al compuesto (II). La proporción es más preferiblemente no menos de 0,9 veces por mol, incluso más preferiblemente no menos de 1,0 veces por mol, y más preferiblemente no más de 1,4 veces por mol, incluso más preferiblemente no más de 1,3 veces por mol, con especial preferencia no más de 1,25 veces por mol.

Cuando el yodo molecular se utiliza como reactivo de yodación, se usa preferiblemente un acelerador de la reacción de yodación en combinación para acelerar la reacción. Como tal acelerador de la reacción de yodación pueden ser utilizados, por ejemplo, el trifluoroacetato de plata y acetato de plata.

La cantidad de acelerador de la reacción de yodación a utilizar puede ser ajustada correctamente, y se ejemplifica preferiblemente por no menos de 0,5 veces por mol y no más de 1,5 veces por mol con respecto al compuesto (II). La relación es más preferiblemente de no menos de 0,8 veces por mol, incluso más preferiblemente no menos de 1,0 veces por mol, particularmente preferiblemente no menos de 1,1 veces por mol, y más preferiblemente no más de 1,4 veces por mol, incluso más preferiblemente no más de 1,3 veces por mol, particularmente preferiblemente no más de 1,25 veces por mol.

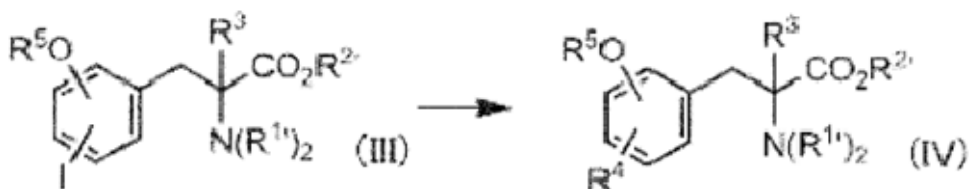
La reacción anterior que es característica del método de la presente invención se lleva a cabo a -50°C o inferior. En la reacción anterior, incluso a -50°C o inferior, el rendimiento no disminuye y se puede introducir un átomo de yodo selectivamente en la posición para del grupo hidroxifenólico de tirosina. Por otro lado, el límite inferior de la temperatura de reacción no está particularmente limitado. Sin embargo, cuando la temperatura es excesivamente baja, el rendimiento, posiblemente, pueda estar disminuido en algunos casos. Por lo tanto, la temperatura de reacción es preferentemente no menos de -100°C . La temperatura de reacción es más preferiblemente no menos de -55°C , incluso más preferiblemente no más de -60°C , y más preferiblemente no menos de -90°C , incluso más preferentemente no menos de -80°C , con especial preferencia no menos de -70°C .

Para la reacción anterior, por ejemplo, el compuesto (II) se dispersa o disuelve en un disolvente, la temperatura del líquido mezclado obtenido se ajusta para que sea -50°C o inferior, y después se añade un reactivo de yodación al mismo para hacerlo reaccionar a -50°C o inferior.

5 El tiempo de reacción puede ajustarse adecuadamente. La reacción puede continuarse hasta que la presencia del compuesto (II) no pueda ser observada por cromatografía de capa fina o similar. Alternativamente, el tiempo de reacción se puede determinar por un experimento preliminar o similar. Por ejemplo, el tiempo de reacción puede establecerse para que no sea menos de aproximadamente 12 horas y no más de aproximadamente 48 horas.

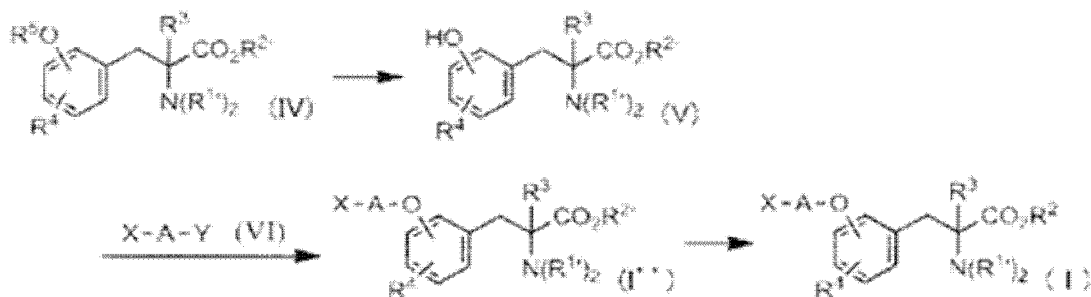
Después de la reacción, puede llevarse a cabo un tratamiento general posterior. Por ejemplo, la mezcla de reacción se lava con solución acuosa de tiosulfato de sodio y similares para descomponer el yodo sin reaccionar, se seca, se concentra a presión reducida, y el compuesto diana se purifica a partir del residuo obtenido por cromatografía o similares.

Según sea necesario, el átomo de yodo del compuesto anterior (III) puede transformarse en otro grupo sustituyente para obtener el compuesto (IV). Tal reacción de transformación de grupo funcional se puede llevar a cabo por la persona experta en la técnica.



En el esquema anterior, R^1R^2 y R^3 a R^5 son los mismos que los anteriores, y las posiciones del átomo de yodo en el compuesto (III) y el R^4 del compuesto (IV) son para a la posición del grupo R^5O .

Según sea necesario, el grupo hidroxi fenólico del compuesto (III) o el compuesto (IV) sintetizado como el anterior puede ser desprotegido y después, un grupo sustituyente pueden ser introducido al mismo. Por ejemplo, la siguiente reacción se puede llevar a cabo.



En el esquema anterior, R^1 , R^2 , R^1 , R^2 , R^3 a R^5 , A, X e Y son lo mismo que en el anterior; la posición de R^4 del compuesto (IV) es para a la posición del grupo R^5O ; la posición de R^4 del compuesto (V) es para a la posición del grupo hidroxi; y la posición de R^4 del compuesto (I'') y el compuesto (I) es para a la posición del grupo XAO.

25 Se describen de aquí en adelante, cada una de las etapas anteriores.

5. Etapa de desprotección del grupo hidroxi fenólico

En la presente etapa, el grupo hidroxi fenólico se desprotege selectivamente. En la reacción, se puede aplicar una condición de desprotección en la que los grupos protectores del grupo amino y el grupo carboxi se mantienen y que sea adecuada para el tipo del grupo protector del grupo hidroxi fenólico.

30 Por ejemplo, cuando un grupo éter de sililo se utiliza como el grupo de protección anterior, se pueden utilizar fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF), ácido fluorhídrico (HF), fluoruro de cesio (CsF), fluoruro de potasio (KF) y similares, que

pueden utilizar la fuerte afinidad entre silicio y flúor.

Como condiciones de la reacción detalladas tales como el disolvente y temperatura de la presente etapa, pueden ser aplicadas condiciones ordinarias que son bien conocidas por la persona experta en la técnica de manera similar al caso del grupo protector del grupo amino.

5 6. Etapa de alquilación del grupo hidroxifenólico

A continuación, se puede sintetizar por ejemplo el derivado de tirosina (I'') haciendo reaccionar el grupo hidroxifenólico del compuesto (V), que se obtiene por eliminación del grupo protector del grupo hidroxifenólico, con el compuesto (VI).

10 En la presente invención, el término "grupo saliente" es un grupo que se elimina por el ataque de un agente nucleófilo en una reacción de sustitución nucleófila, y se ejemplifica por un grupo que puede formar un enlace éter con el grupo hidroxifenólico. Un tal grupo saliente para ser utilizado se ejemplifica por un grupo saliente tal como un átomo de halógeno que tiene capacidad de salida, tal como un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo; un grupo sulfonilo tal como un grupo metanosulfonilo, un grupo trifluorometanosulfonilo, un grupo clorometanosulfonilo, un grupo etanosulfonilo, un grupo bencenosulfonilo y un grupo toluenosulfonilo. Dos
15 grupos salientes del compuesto (VI), es decir, "X" e "Y", pueden ser los mismos o diferentes uno de otro. Cuando dos grupos salientes son diferentes uno de otro, el grupo saliente cuya reactividad con el grupo hidroxifenólico es más alta se selecciona como "Y" con preferencia a "X".

Cualquier extremo de "A", es decir, $-(CH_2)_1-[Z(CH_2)_m]_n-$, en el compuesto (VI) y similares puede estar unido a la "X" o al átomo de oxígeno en el grupo hidroxifenólico. Por ejemplo, la estructura del compuesto (VI) puede ser una
20 cualquiera de $X-(CH_2)_1-[Z(CH_2)_m]_n-Y$ e $Y-(CH_2)_1-[Z(CH_2)_m]_n-X$. Además, la estructura de XAO-Ph, en donde Ph es un anillo de benceno, en el compuesto (I), el compuesto (I') y el compuesto (I'') pueden ser cualquiera de $X-(CH_2)_1-[Z(CH_2)_m]_n-O-Ph$ y $X-[(CH_2)_m-Z]_n-(CH_2)_1-O-Ph$. Se prefiere que el compuesto (VI), el compuesto (I), el compuesto (I') y el compuesto (I'') tengan una estructura de $-O-(CH_2)_1-[Z(CH_2)_m]_n-X$.

Se prefiere que la reacción anterior se lleve a cabo en un disolvente en presencia de una base. El disolvente a
25 utilizar es ejemplificado por un disolvente de alcohol tal como metanol y etanol; un disolvente de éter tal como éter dietílico y tetrahidrofurano; un disolvente de amida tal como dimetilformamida y dimetilacetamida.

Como la base anterior pueden usarse una amina orgánica tal como trietilamina, dietilaminoetanol y piridina; un hidróxido de un metal alcalino, tal como hidróxido sódico e hidróxido potásico; un carbonato ácido de un metal
30 alcalino, tal como carbonato ácido de sodio y carbonato ácido de potasio; un carbonato de metal alcalino, tal como carbonato de sodio y carbonato de potasio.

Cuando la "Y" es un grupo hidroxilo, el grupo hidroxilo puede hacerse reaccionar selectivamente con el grupo hidroxifenólico en presencia de trifenilfosfina y azodicarboxilato de dietilo para obtener un éter de fenol.

Finalmente, como sea necesario, el grupo amino y/o el grupo carboxi del compuesto (I'') se pueden desproteger.

El derivado de tirosina de la presente invención se describió anteriormente.

35 En la presente invención, el término "átomo de halógeno" es un átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo, preferiblemente un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo.

El término grupo "alquilo C_{1-6} " es un grupo hidrocarburo alifático lineal, ramificado o cíclico saturado en los cuales el número de carbonos no es menos de 1 y no es más de 6. El grupo se ejemplifica por un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo isobutilo, un grupo t-butilo, un grupo n-pentilo, un
40 grupo n-hexilo, un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo y un grupo ciclohexilo. El grupo es preferiblemente un grupo alquilo C_{1-4} , más preferiblemente un grupo alquilo C_{1-2} , y lo más preferible un grupo metilo.

El término "grupo alquilo C_{1-6} halogenado" es un grupo alquilo C_{1-6} que está sustituido con al menos un átomo de halógeno. El grupo se ejemplifica por un grupo clorometilo, un grupo bromometilo, un grupo trifluorometilo y un grupo pentafluoroetilo. El grupo es preferiblemente un grupo alquilo C_{1-4} halogenado, y más preferiblemente un grupo
45 alquilo C_{1-2} halogenado.

El término "grupo mono (alquil C₁₋₆) amino" es un grupo amino que está sustituido por un grupo alquilo C₁₋₆. El grupo se ejemplifica por un grupo metilamino, un grupo etilamino, un grupo isopropilamino, un grupo t-butilamino, un grupo n-pentilamino y un grupo n-hexilamino.

5 El término grupo "di (alquil C₁₋₆) amino" es un grupo amino que está sustituido por dos grupos alquilo C₁₋₆. Los grupos alquilo C₁₋₆ pueden ser iguales o diferentes entre sí. El grupo se ejemplifica por un grupo dimetilamino, un grupo dietilamino, un grupo diisopropilamino, un grupo t-butilmetilamino, un grupo t-butiletilamino, un grupo di (t-butil) amino, un grupo di (n-pentil) amino y un grupo di (n-hexil) amino.

10 El término "grupo arilo C₆₋₁₂" es un grupo de hidrocarburos aromáticos cuyo número de carbonos no es menos de 6 y no es más de 12. El grupo se ejemplifica por un grupo fenilo, un grupo indenilo, un grupo naftilo y un grupo bifenilo, y es preferiblemente un grupo fenilo.

15 El término "grupo heterocíclico" es un grupo heterocíclico saturado de cinco miembros, seis miembros o un grupo heterocíclico condensado saturado o un grupo heteroarilo de cinco miembros, seis miembros o condensado que tiene al menos un heteroátomo tal como un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre. El "grupo heterocíclico" se ejemplifica por un grupo heterocíclico saturado de cinco miembros tal como un grupo pirrolidinilo, un grupo imidazolidinilo, un grupo pirazolidinilo, un grupo tetrahidrotiofenilo, un grupo tetrahidrofurano, un grupo oxazolidinilo, un grupo isoxazolidinilo, un grupo tiazolidinilo y un grupo isotiazolidinilo; y un grupo heterocíclico saturado de seis miembros tal como un grupo piperidinilo, un grupo piperazinilo, un grupo morfolinilo y un grupo tiomorfolinilo. El "grupo heteroarilo" se ejemplifica por un grupo heteroarilo de cinco miembros tal como un grupo pirrolilo, un grupo imidazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo tetrazolilo, un grupo tienilo, un grupo furilo, un grupo oxazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo tiazolilo y un grupo isotiazolilo; un grupo heteroarilo de seis miembros tal como un grupo piridilo, un grupo pirazinilo, un grupo pirimidinilo y un grupo piridazinilo; y un grupo heteroarilo condensado tal como un grupo indolilo, un grupo isoindolilo, un grupo isoindol-1,3-diona-2-ilo, un grupo quinolilo, un grupo isoquinolilo, un grupo benzofuranilo, un grupo cremenilo, un grupo benzotienilo y un grupo tetrahidroimidazol [1,2-a] pirazina.

25 El término "grupo alcoxi C₁₋₆" es un grupo hidrocarbonoxi alifático lineal, ramificado o cíclico en el cual el número de carbonos no es menos de 1 y no más de 6. El grupo se ejemplifica por un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo butoxi, un grupo isobutoxi, un grupo t-butoxi, un grupo pentoxi, un grupo hexoxi, un grupo ciclopropiloxi, un grupo ciclobutiloxi, un grupo ciclopentiloxi, y un grupo ciclohexiloxi. El grupo es preferiblemente un grupo alcoxi C₁₋₄, y más preferiblemente un grupo alcoxi C₁₋₂.

30 El término "grupo alquiltio C₁₋₆" es un grupo hidrocarbontio alifático lineal, ramificado o cíclico en el cual el número de carbonos no es menos de 1 y no es más de 6. El grupo se ejemplifica por un grupo metiltio, un grupo etiltio, un grupo propiltio, un grupo isopropiltio, un grupo butiltio, un grupo isobutiltio, un grupo t-butiltio, un grupo pentiltio, un grupo hexiltio, un grupo ciclopropiltio, un grupo ciclobutiltio, un grupo ciclopentiltio y un grupo ciclohexiltio. El grupo es preferiblemente un grupo alquiltio C₁₋₄, más preferiblemente un grupo alquiltio C₁₋₂, y lo más preferiblemente un grupo metiltio.

35 El término "grupo alcoxi C₁₋₆ halogenado" es un grupo alquilo C₁₋₆ halogenado. El grupo se ejemplifica por un grupo clorometiloxi, un grupo bromometiloxi, un grupo trifluorometiloxi y un grupo pentafluoroetiloxi. El grupo es preferiblemente un grupo alcoxi C₁₋₄ halogenado, y más preferiblemente un grupo alcoxi C₁₋₂ halogenado.

40 El término "grupo aralquilo C₇₋₁₃" es un grupo alquilo que está sustituido con un grupo arilo y en el cual el número de carbonos no es menos de 7 y no es más de 13. El grupo se ejemplifica por un grupo bencilo, un grupo fenacilo, un grupo naftilmetilo y un grupo difenilmetilo, y es preferiblemente un grupo bencilo.

45 El número de sustituyentes α en un grupo arilo C₆₋₁₂, un grupo heterocíclico y un grupo aralquilo C₇₋₁₃ no está particularmente limitado, y es preferiblemente no menos de 1 y no más de 5. El número es más preferiblemente no más de 3 y aún más preferiblemente no más de 2. Cuando el número de sustituyentes α es 2 o más, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes unos de otros. Cuando un grupo aralquilo C₇₋₁₃ tiene sustituyentes α, existe el sustituyente en el grupo arilo. El número de carbonos del sustituyente α no está incluido en el número de carbonos del grupo arilo C₆₋₁₂ y grupo aralquilo C₇₋₁₃.

50 Como derivado de tirosina, hay derivados de L-tirosina y derivados de D-tirosina, ambos de los cuales están incluidos en el rango de la presente invención. Según el propósito, se pueden seleccionar apropiadamente un derivado de L-tirosina, un derivado de D-tirosina o la mezcla de los mismos, como racemato. En general, un

racemato consiste en el compuesto L y el compuesto D en una proporción de 1:1. En general, un derivado de L-tirosina, que es un derivado de un aminoácido natural, tiene el valor más alto de utilización.

El derivado de tirosina (I) de la presente invención puede ser una sal. Dicha sal se ejemplifica mediante una sal de ácido inorgánico tal como un hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, nitrato, sulfato y fosfato; una sal de ácido orgánico tal como un oxalato, malonato, maleato, fumarato, lactato, malato, citrato, tartrato, benzoato, trifluoroacetato, acetato, metanosulfonato, p-toluenosulfonato y trifluorometanosulfonato; una sal de metal alcalino tal como una sal de sodio y una sal de potasio; una sal de metal alcalinotérreo tal como una sal de calcio y una sal de magnesio; una sal de amonio; una sal de aminoácido tal como un aspartato, un glutamato, una sal de lisina, un alginato y una sal de histidina.

El derivado de tirosina (I) de la presente invención puede ser producido por el método de la presente invención descrito anteriormente. Alternativamente, el método de la presente invención puede ser adecuadamente modificado por un método que es conocido por la persona experta en la técnica para producir el derivado de tirosina (I) de la presente invención.

Por ejemplo, o-tirosina se puede usar como un compuesto de materia prima distinto de m-tirosina, la posición del átomo de yodo a ser introducido puede ser determinada mediante el ajuste de la temperatura de reacción en la reacción de yodación, y además el átomo de yodo introducido puede ser transformado a otro grupo funcional si es necesario.

El derivado de tirosina (I) de la presente invención tiene un grupo activamente reactivo en el grupo sustituyente en el grupo hidroxifenólico y en el anillo de benceno, y por lo tanto el derivado de tirosina es útil como intermedio sintético. Además, por ejemplo, el derivado de tirosina en sí puede ser utilizado como un aminoácido de origen natural para mejorar o modificar una actividad de una enzima tal como t-PA mediante la sustitución de una parte de los aminoácidos que constituye la enzima por el derivado de tirosina. Además, el derivado de tirosina se puede utilizar como un agente de diagnóstico y un agente de bioimagen que utiliza la reacción redox in vivo, un radical nitroxilo o similares. En particular, el derivado de tirosina de la presente invención exhibe antagonismo frente a un receptor de melatonina MT₁ y es útil como un antagonista del receptor de melatonina MT₁. Por lo tanto, el derivado de tirosina de la presente invención se puede utilizar como agente antidepresivo o similar.

El derivado de tirosina de la presente invención se puede utilizar para tratar la depresión o similar, como una preparación medicinal que contiene el derivado como componente activo y un excipiente sólido o líquido orgánico o inorgánico farmacéuticamente aceptable que es adecuado para la administración oral o administración parenteral.

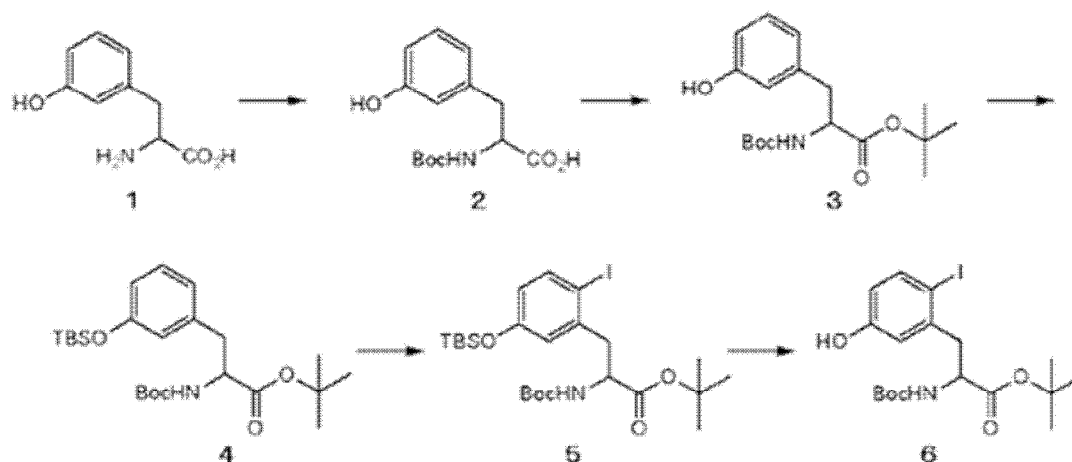
Dicha preparación medicinal se puede desarrollar en forma de una formulación encapsulada, un comprimido, un comprimido recubierto de azúcar, un gránulo, un inhalador, un supositorio, una solución, una loción, una dispersión, una emulsión o similar. Según sea necesario, un agente aditivo en general, tal como un agente auxiliar, un agente estabilizante, un agente humectante, un emulsionante y un agente tampón, se puede añadir a la preparación medicinal.

La cantidad de dosificación del derivado de tirosina según la presente invención en un tratamiento depende de la severidad de la condición, edad, sexo, o similares del paciente, y por ejemplo, una cantidad de dosificación de no menos de aproximadamente 0,01 mg/kg y no más de aproximadamente 50 mg/kg sobre la base del peso del paciente puede ser eficaz.

Ejemplos

En adelante, la presente invención se describe en más detalle en los ejemplos.

Ejemplo 1: Producción de un derivado de tirosina yodada



(1) Protección del grupo amino para sintetizar el compuesto 2

A una solución mixta obtenida disolviendo D/L-m-tirosina (compuesto 1, 5,0 g, 27,6 mmoles) y trietilamina (4,19 g, 41,4 mmoles) en un disolvente mixto de dioxano / agua = 1 / 1, se añadió pirocarbonato de di-t-butilo (6,62 g, 30,4 mmoles) lentamente a 0° C. La mezcla se agitó a -2° C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió solución de bicarbonato de sodio a la misma. Después la capa acuosa se lavó con acetato de etilo y se neutralizó mediante la adición de ácido clorhídrico, la extracción se realizó con acetato de etilo. Las capas orgánicas obtenidas se combinaron. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los componentes sólidos se retiraron por filtración y el filtrado se concentró bajo presión reducida, para obtener un polvo incoloro (cantidad: 7,5 g, rendimiento: 97%).

¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD, TMS) δ7,08 (t, J=7,79 Hz, 1H), 6,66 (m, 3H), 4,31 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 1,39 (s, 9H)

(2) Protección del grupo carboxi para sintetizar el compuesto 3

La tirosina N-protégida (compuesto 2, 7,5 g, 26,7 mmoles) obtenida en el apartado (1) anterior se disolvió en tolueno (133 ml), y se añadió además alcohol t-butilico (35 ml) a la misma. Después de que la mezcla de reacción obtenida se calentara a reflujo, se añadió dineopentil acetal de N,N-dimetilformamida (18,5 g, 21,7 mmoles) gota a gota a la misma durante 55 minutos. Después la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió una solución de bicarbonato de sodio saturado a la misma. El compuesto diana se extrajo de la capa acuosa con diclorometano dos veces, y la capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los componentes sólidos se eliminaron por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. La tirosina protegida como polvo incoloro se purificó a partir del residuo por cromatografía en gel de sílice en columna (cantidad: 7,06 g, rendimiento: 78%).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ7,14 (t, J= 7,79 Hz, 1H), 6,70 (m, 3H), 5,26 (s, 1H), 5,01 (m, 1H), 4,42 (m, 1H), 2,99 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,40 (s, 9H)

(3) Protección del grupo hidroxi fenólico para sintetizar el compuesto 4

Se añadió a 0° C a una solución de TBSCl (3,23 g, 21,4 mmoles) en DMF (36 ml) la tirosina protegida (compuesto 3, 6,03 g, 17,9 mmoles) obtenida en el anterior apartado (2) e imidazol (3,04 g, 44,6 mmoles). La mezcla se calentó a temperatura ambiente. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se diluyó con agua y la extracción se realizó con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y solución salina saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. Se obtuvo el compuesto 4 en donde el grupo hidroxi fenólico estaba protegido, por purificación a partir del residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (cantidad: 7,66 g, rendimiento: 95%).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ7,12 (t, J=7,79 Hz, 1H), 6,75 (d, J=7,79 Hz, 1H), 6,70 (d, J=7,79 Hz, 1H), 6,65 (s,

1H), 4,95 (m, 1H), 4,43 (m, 1H), 3,00 (d, J=5,95 Hz, 1H), 1,42 (s, 9H), 1,41 (s, 9H), 0,97 (s, 9H)

(4) Yodación para sintetizar el compuesto 5

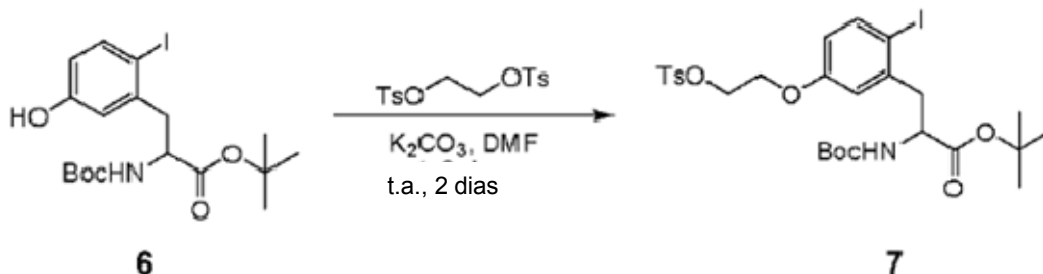
Se añadieron a cloroformo (180 ml) el compuesto 4 (8,31 g, 18,4 mmoles) obtenido en el apartado anterior (3) y CF₃CO₂Ag (4,68 g, 21,2 mmoles) para obtener una dispersión, y se añadió yodo (5,14 g, 20,2 mmoles) a la dispersión a -65° C. La mezcla se agitó a -65° C durante la noche. La mezcla de reacción se filtró. El filtrado se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con solución acuosa de tiosulfato de sodio y solución salina saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. Se obtuvo una mezcla del compuesto 4 como compuesto de materia prima y el compuesto 5 como el compuesto diana en forma de polvo incoloro mediante la purificación del residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (cantidad: 8,79 g).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ7,62 (d, J=8,24 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,46 (d, J=8,24 Hz, 1H), 5,00 (d, J=8,24 Hz, 1H), 4,48 (m, 1H), 3,17 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 1,42 (s, 9H), 1,39 (s, 9H), 0,96 (s, 9H)

(5) Desprotección del grupo hidroxifenólico para sintetizar el compuesto 6

El compuesto 5 (1,33 g, 2,30 mmoles) obtenido en el apartado (4) anterior se disolvió en THF (8 ml). A la solución se añadió TBAF (3,5 ml, solución 1M en THF) a 0° C. La mezcla se agitó durante 1 hora. Después, se añadió agua a la misma, y la extracción se realizó con acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas se combinaron. La capa orgánica combinada se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto 6 como el compuesto diana (cantidad: 1,03 g, rendimiento: 96%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ7,63 (d, J=8,24 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,49 (d, J=8,70 Hz, 1H), 5,86 (s, 1H), 5,08 (m, 1H), 4,52 (m, 1H), 2,99 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,39 (s, 9H)

Ejemplo 2: Introducción del grupo sustituyente del grupo hidroxifenólico



Se añadió a una solución en DMF anhidro (2,5 ml) del compuesto 6 (0,12 g, 0,25 mmoles) obtenido en el anterior Ejemplo 1(5) y carbonato de potasio (0,10 g, 0,75 mmoles), etilenglicol bis(p-toluenosulfonato) (0,19 g, 0,5 mmoles). Después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días, la mezcla se diluyó con agua y la extracción se llevó a cabo con acetato de etilo (aproximadamente 20 ml) tres veces. La capa orgánica combinada se lavó con agua y solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración, se concentró el filtrado. Se obtuvo el compuesto 7 por purificación a partir del residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (0,53 g, 54%).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ7,81 (dt, J=8,4 Hz y 1,9 Hz, 2H), 7,65 (d, J=8,7 Hz, 1H), 7,36 (d, J=7,8 Hz, 2H), 6,72 (s, 1H), 6,43 (dd, J=8,7 Hz y 1,8 Hz, 1H), 5,02 (m, 1H), 4,5 (m, 1H), 4,35 (m, 2H), 4,11 (m, 2H), 3,17 (dd, J=14,0 Hz y 5,7 Hz, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,38 (s, 9H)

Ejemplo 3: Examen de temperatura de reacción para la reacción de yodación

Se sintetizó el compuesto 5 de manera similar al Ejemplo 1(4) anterior, excepto que la relación molar del reactivo de yodación: CF₃CO₂Ag - I₂ con relación al compuesto 4, temperatura de reacción y tiempo de reacción se cambiaron como en la Tabla 1. Después de la purificación con cromatografía en columna de gel de sílice, los compuestos obtenidos se analizaron con ¹H-RMN y se calculó el rendimiento del compuesto 5 como el compuesto diana, en el que se introdujo un átomo de yodo en la posición para del grupo TBSO, del compuesto 5' como un subproducto, en el que un átomo de yodo se introdujo en la posición orto del grupo TBSO, es decir, en la posición para de la posición

bencilo, y el compuesto 4 sin reaccionar a partir del área de los picos de los gráficos obtenidos. En la Tabla 1, "principal" representa la cantidad de producción no cuantitativa ya que el pico diana se solapaba con otro pico de subproducto de manera que el rendimiento no se pudo calcular, y "traza" representa el caso en que el rendimiento calculado a partir de datos de RMN fuera menor del 1%.

5 Tabla 1

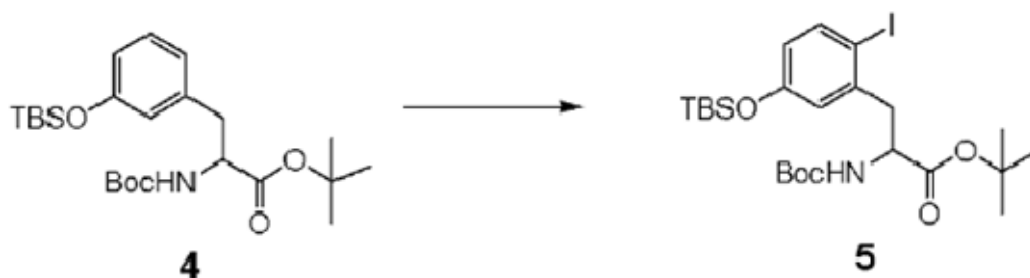
Reacción	Cantidad de reactivo de yodación	Temperatura de reacción	Tiempo de reacción (horas)	Rendimiento (%)			Relación del compuesto 5/Compuesto 5'
				Compuesto 5	Compuesto 5'	Compuesto 4	
1	1,00 eq	ta	3	85%	6%	3%	14
2	1,00 eq	2° C (baño de hielo)	47	83%	5%	4%	17
3	1,25 eq	2° C (baño de hielo)	5	principal	traza	0%	-
4	1,00 eq	-40°C	117	87%	3%	2%	29
5	1,00 eq	-60°C	168	85%	2%	8%	43
6	1,25 eq	-60°C	114	91%	2%	traza	46

Como los resultados demostraron en la Tabla 1, cuando la temperatura de reacción fue de -40° C o superior, la relación del compuesto 5 como compuesto diana con el compuesto 5' como un subproducto fue de aproximadamente 30 a lo sumo. De aquí en adelante, la relación se abrevia a "relación de Compuesto 5/Compuesto5'". Las propiedades físicas del Compuesto 5 y del Compuesto 5' son similares entre sí, y es muy difícil de separar uno del otro. Por lo tanto, se prefiere que el valor de la relación de Compuesto 5/Compuesto 5' sea tan grande como sea posible. Además, cuando la temperatura de reacción fue de 2° C y se aumentó la cantidad del reactivo de yodación a ser utilizado en relación con el Compuesto 4 para acelerar la reacción, se aumentó la cantidad de subproducto distinto del compuesto 5'. Tal subproducto distinto del Compuesto 5' se supone que es un compuesto diyodo o un compuesto triyodo.

Por otra parte, cuando la temperatura de reacción se ajustó a -60° C, la relación compuesto 5/Compuesto 5' aumentó a alrededor de 40, y el rendimiento del compuesto 5 fue de aproximadamente 90% mientras que el rendimiento del compuesto 5' fue meramente 2%. Además, incluso cuando se incrementó la cantidad del reactivo de yodación a ser utilizado, se suprimió la cantidad de subproducto que se produjo distinto del Compuesto 5'.

Se aclaró a partir de los resultados anteriores que la temperatura de reacción de la reacción de yodación se debe ajustar a -50° C o más baja con el fin de yodar eficaz y selectivamente la posición para del grupo hidroxifenólico o el grupo hidroxifenólico protegido de un derivado de tirosina.

Ejemplo 4: Yodación



Se añadieron a cloroformo (10 ml) el compuesto 4 (452 mg, 1,0 mmol) obtenido en el anterior Ejemplo 1(3) y $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{Ag}$ (276 mg, 1,25 mmoles) para obtener una dispersión. Se añadió yodo (317 mg, 1,25 mmoles) a la dispersión a -60°C , y la mezcla se agitó a -60°C durante 5 días. Después la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se diluyó con acetato de etilo, la mezcla diluida se lavó con solución acuosa de tiosulfato de sodio y solución salina saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. Se obtuvo una mezcla del compuesto 5 como el compuesto diana y el compuesto 5' como subproducto como polvo incoloro mediante la purificación del residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (Compuesto 5: 528 mg, rendimiento: 91%, Compuesto 5': 14 mg, rendimiento: 2% (los rendimientos se calcularon a partir de RMN)).

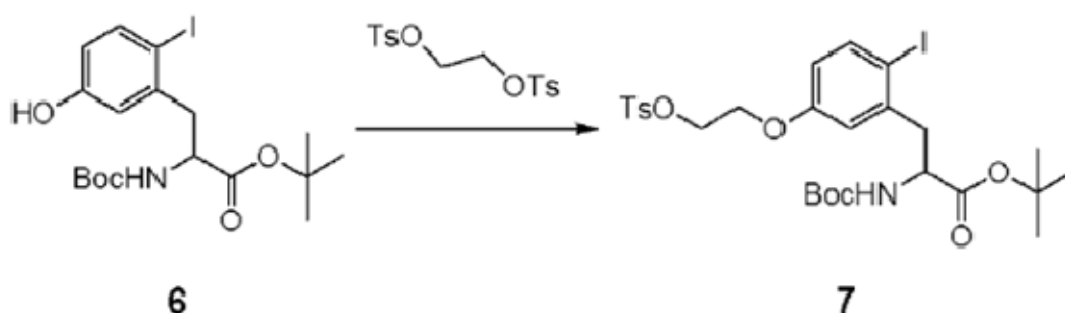
Compuesto 5

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 7,62 (d, $J=8,24$ Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,46 (d, $J=8,24$ Hz, 1H), 5,00 (d, $J=8,24$ Hz, 1H), 4,48 (m, 1H), 3,17 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 1,42 (s, 9H), 1,39 (s, 9H), 0,96 (s, 9H), 0,18 (s, 6H)

Compuesto 5'

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 7,63 (d, $J=7,76$ Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,50 (dd, $J=8,22$ Hz y 1,83 Hz, 1H), 4,97 (d, $J=7,77$ Hz, 1H), 4,43 (m, 1H), 2,97 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,41 (s, 9H), 1,06 (s, 9H), 0,28 (s, 6H)

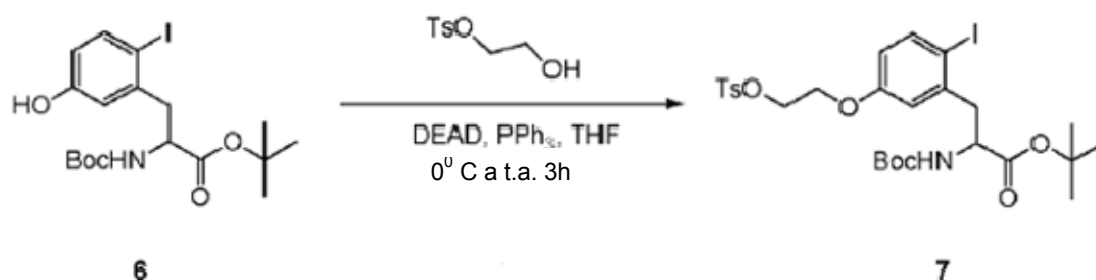
Ejemplo 5: O-alkilación



Se disolvieron en acetona anhidra (30 ml) el compuesto 6 (1,6 g, 3,4 mmoles) obtenido en el anterior Ejemplo 1(5), carbonato de potasio (2,5 g, 18,1 moles) y etilenglicol bis(p-toluenosulfonato) (4,0 g, 10,8 mmoles). La solución obtenida se calentó a reflujo durante 21 horas. Después la mezcla de reacción se enfrió, se diluyó la mezcla con agua y la extracción se llevó a cabo con acetato de etilo (aproximadamente 20 ml) tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y solución salina saturada, y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, se concentró el filtrado. El compuesto 7 se obtuvo por purificación a partir del residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (1,48 g, 59%).

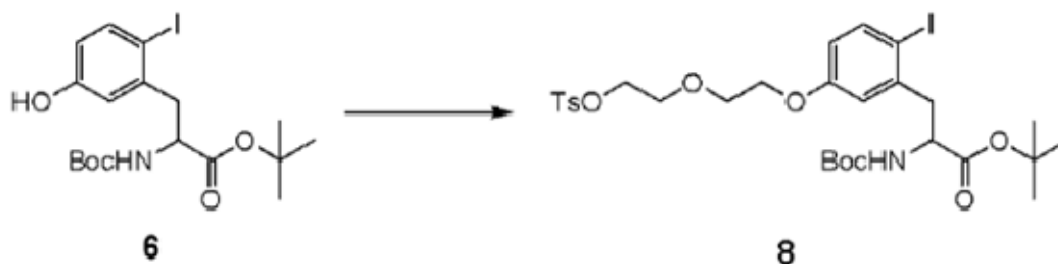
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 7,81 (dt, $J=8,4$ Hz y 1,9 Hz, 2H), 7,65 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J=7,8$, 2H), 6,72 (s, 1H), 6,43 (dd, $J=8,7$ Hz y 1,8 Hz, 1H), 5,02 (m, 1H), 4,5 (m, 1H), 4,35 (m, 2H), 4,11 (m, 2H), 3,17 (dd, $J=14,0$ Hz y 5,7 Hz, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,38 (s, 9H)

Ejemplo 6: O-alkilación



Se disolvieron en THF anhidro (2,5 ml), el compuesto 6 (116 mg, 0,25 mmoles) obtenido en el anterior Ejemplo 1(5), trifenilfosfina (131 mg, 0,5 mmoles) y bencenosulfonato de 2-hidroxietil-4-metilo (108 mg, 0,5 mmoles). La solución se enfrió con hielo, y luego se añadió azodicarboxilato de dietilo (218 mg, 0,5 mmoles) a la misma. La temperatura de la mezcla de reacción se aumentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se realizó la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. Se obtuvo el compuesto 7 por purificación a partir del residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (cantidad: 112 mg, rendimiento: 68%).

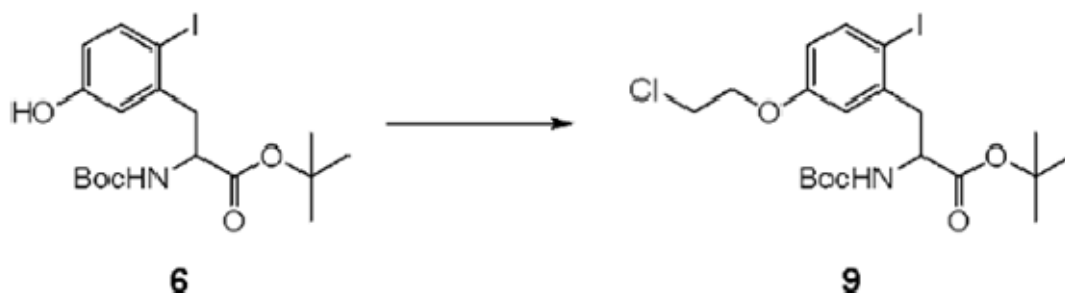
Ejemplo 7: O-alkilación



Se disolvieron en DMF anhidro (10 ml) el compuesto 6 (0,6 g, 1,3 mmoles) obtenido en el anterior Ejemplo 1(5), carbonato de potasio (0,9 g, 10 mmoles) y di-etilenglicol bis (p-toluenosulfonato) (1,61 g, 3,9 mmoles). Después de que la solución se agitara a temperatura ambiente durante 5 días, la solución se diluyó con agua y la extracción se llevó a cabo con acetato de etilo (aproximadamente 20 ml) tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y solución salina saturada, y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, se concentró el filtrado. Se obtuvo el compuesto 8 por purificación a partir del residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (0,61 g, 67%).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 7,80 (dt, $J = 8,5$ Hz y $1,9$ Hz, 2H), 7,67 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 6,81 (s, 1H), 6,53 (dd, $J = 8,5$ Hz y $2,5$ Hz, 1H), 5,09 (m, 1H), 4,5 (m, 1H), 4,19 (m, 2H), 4,01 (m, 2H), 3,76 (m, 4H), 3,19 (dd, $J = 14,0$ Hz y $5,7$ Hz, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,38 (s, 9H)

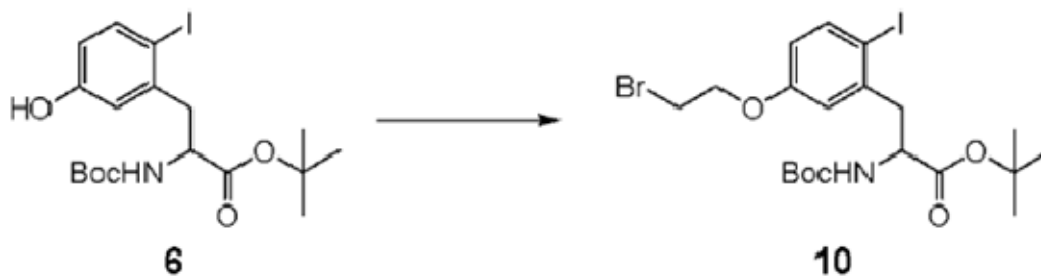
Ejemplo 8: O-alkilación



Se añadió a una solución del compuesto 6 (0,35 g, 0,76 mmoles) obtenido en el anterior Ejemplo 1(5) y trifenilfosfina (396 mg, 1,5 mmoles) en THF (2 ml), 2-cloroetanol (100 μ l, 1,5 mmoles). La mezcla se enfrió con hielo. Se añadió lentamente azodicarboxilato de dietilo (690 μ l, 1,5 mmoles) a la misma. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de la reacción, se concentró la mezcla. Se obtuvo el compuesto 9 por purificación del residuo mediante cromatografía de gel de sílice (0,31 g, 77%).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 7,70 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,56 (dd, J = 8,7 Hz y 1,8 Hz, 1H), 5,04 (m, 1H), 4,5 (m, 1H), 4,19 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,79 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,21 (dd, J = 13,7 Hz y 5,5 Hz, 1H), 2,99 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,39 (s, 9H).

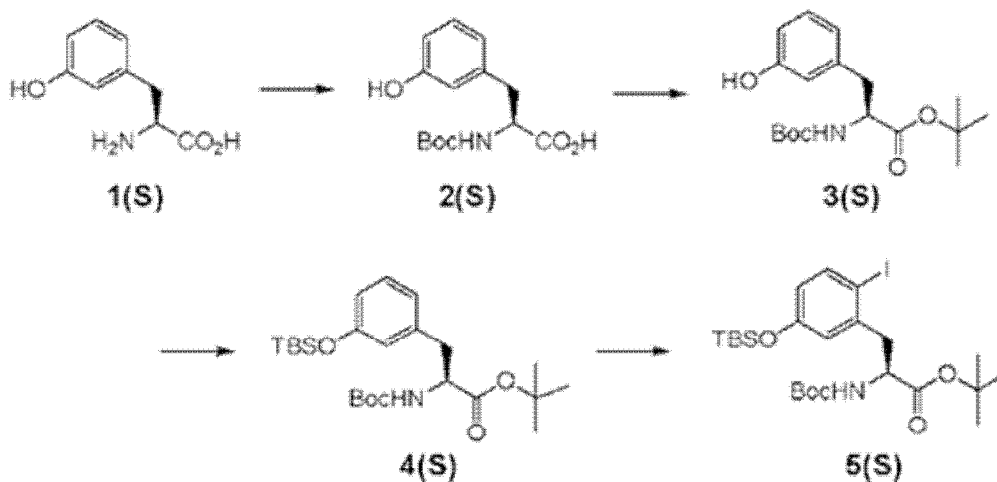
Ejemplo 9: O-alkilación



El compuesto 6 (0,35 g, 0,76 mmoles) obtenido en el anterior Ejemplo 1(5) y trifenilfosfina (254 mg, 0,97 mmoles) se disolvieron en THF (2 ml). A la solución, se añadió 2-bromoetanol (70 μ l, 0,97 mmoles). La mezcla se enfrió con hielo. Se añadió lentamente azodicarboxilato de dietilo (440 μ l, 0,97 mmoles) a la misma. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de la reacción, se concentró la mezcla. Se obtuvo el compuesto 10 por purificación del residuo mediante cromatografía de gel de sílice (0,21 g, 57%).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 7,70 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,56 (t, J = 4,3 Hz, 1H), 5,04 (m, 1H), 4,5 (m, 1H), 4,25 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,62 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,20 (dd, J = 14,0 Hz y 5,7 Hz, 1H), 3,00 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,39 (s, 9H).

Ejemplo 10: Síntesis del compuesto ópticamente activo



Se sintetizó el compuesto ópticamente activo 5(S) (99,8% ee) de manera similar a la ruta de síntesis descrita en el anterior Ejemplo 1 excepto que se utilizó una L-m-tirosina ópticamente activa en lugar de DL-m-tirosina como el compuesto de materia prima.

Tiempo de retención de HPLC: 11,46 minutos

Columna: Chiralpak IA 4,6 mm de diámetro x 250 mm, fabricada por Daicel Corporación

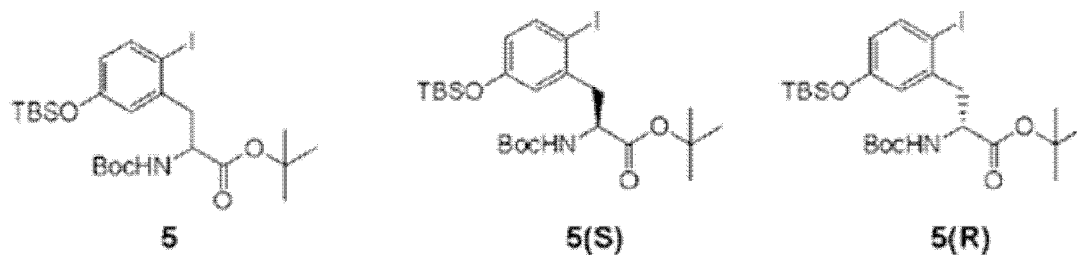
Velocidad de flujo: 0,8 ml/minuto

Temperatura del horno de la columna: 25° C

10 Longitud de onda de la luz de detección: 233 nm

Eluyente: hexano / etanol = 99 / 1

Ejemplo 11: Resolución óptica del compuesto racémico 5



Se resolvió el compuesto 5 obtenido en el anterior Ejemplo 1(4) por HPLC con las siguientes condiciones usando una columna quiral.

Columna: Chiralpak IA 20 mm de diámetro x 250 mm, fabricada por Daicel Corporación

Velocidad de flujo: 13 ml/minuto

Temperatura del horno de la columna: 25° C

Longitud de onda de la luz de detección: 233 nm

Eluyente: hexano / etanol = 100 / 1

Tiempo de retención de HPLC: 5(S) - 11,46 minutos, 5(R) – 8,12 minutos

Columna: Chiralpak IA 4,6 mm de diámetro x 250 mm, fabricada por Daicel Corporación

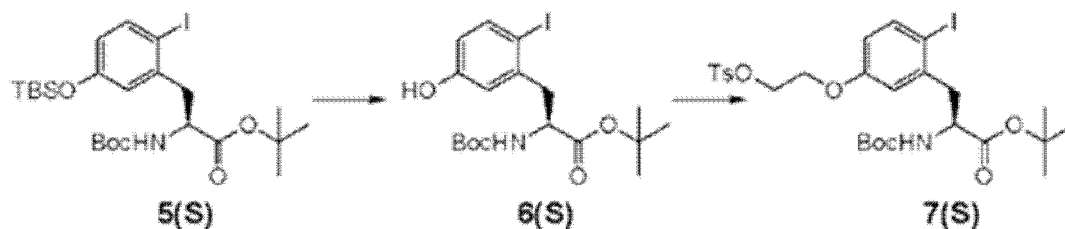
Velocidad de flujo: 0,8 ml/minuto

5 Temperatura del horno de la columna: 25° C

Longitud de onda de la luz de detección: 233 nm

Eluyente: hexano / etanol = 99 / 1

Ejemplo 12: Producción del compuesto 7 ópticamente activo



10 (1) Desprotección del grupo hidroxi fenólico

El compuesto ópticamente activo 6(S) o el compuesto ópticamente activo 6(R) se sintetizaron de manera similar a la ruta de síntesis descrita en el anterior Ejemplo 1(5), excepto que el compuesto ópticamente activo 5(S) o el compuesto ópticamente activo 5(R) obtenidos en el Ejemplo 11 anterior se usaron en lugar de compuesto racémico 5.

15 (2) O-alkilación

El compuesto ópticamente activo 7(S) (99,7% ee) o el compuesto ópticamente activo 7(R) (99,7% ee) se sintetizaron de manera similar a la ruta de síntesis descrita en el Ejemplo 2 anterior, excepto que el compuesto ópticamente activo 6(S) o el compuesto ópticamente activo 6(R) obtenido en el anterior apartado (1) se utilizó en lugar del compuesto 6.

20 Tiempo de retención de HPLC: 7(S) - 12,94 minutos, 7(R) – 9,33 minutos

Columna: Chiralpak IA 4,6 mm de diámetro x 250 mm, fabricada por Daicel Corporación

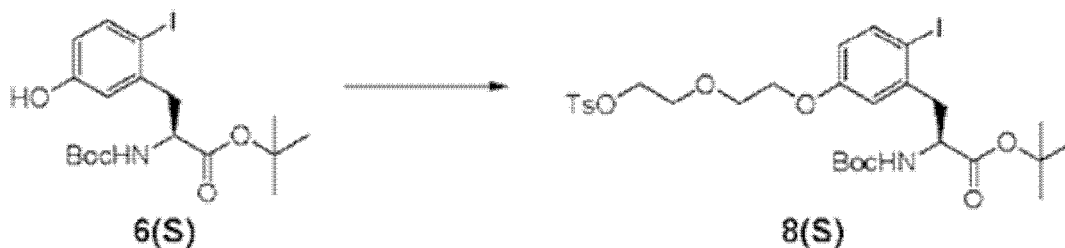
Velocidad de flujo: 0,8 ml/minuto

Temperatura del horno de la columna: 25° C

Longitud de onda de la luz de detección: 233 nm

25 Eluyente: hexano / etanol = 60 / 40

Ejemplo 13: O-alkilación



El compuesto ópticamente activo 8(S) (99,2% ee) o el compuesto ópticamente activo 8(R) (99,3% ee) se sintetizaron de manera similar a la ruta de síntesis descrita en el Ejemplo 7 anterior, excepto que se utilizó el compuesto ópticamente activo 6(S) o 6(R) en lugar del Compuesto 6.

Tiempo de retención de HPLC: 8(S) - 7,09 minutos, 8(R) – 6,35 minutos

Columna: Chiralpak IB 4,6 mm de diámetro x 250 mm, fabricada por Daicel Corporación

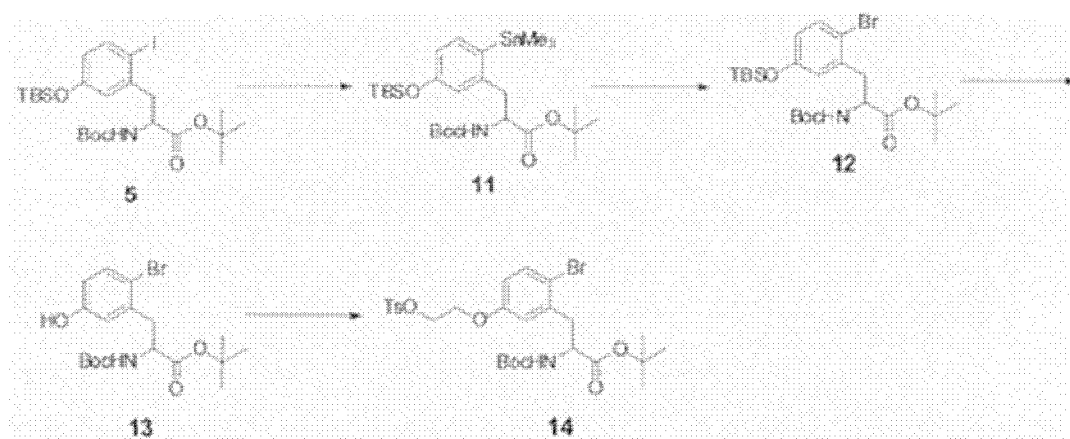
Velocidad de flujo: 1,0 ml/minuto

Temperatura del horno de la columna: 25° C

10 Longitud de onda de la luz de detección: 254 nm

Eluyente: hexano / etanol = 80 / 20

Ejemplo 14: Síntesis del compuesto de bromo



(1) reacción de Sn-ización para sintetizar el compuesto 11

15 Para la eliminación del aire de la solución en tolueno (2 ml) del compuesto 5 (100 mg, 0,17 mmoles) obtenido en el anterior Ejemplo 1(4), tetrakis (trifenilfosfina) paladio (60 mg, 0,05 mmoles) y cloruro de litio (37 mg, 0,87 mmoles), se añadió bajo atmósfera de argón hexametildiestannano (72 μ l, 0,35 mmoles). La mezcla se calentó a 100° C durante 6 horas. La mezcla se enfrió, y luego se filtró utilizando celita. El filtrado se concentró. El compuesto 11 se obtuvo por purificación a partir del residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (66,3 mg, 62%).

20 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 7,27 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,71 (m, 2H), 4,83 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,39 (s, 9H), 0,99 (s, 9H), 0,34 (s, 9H), 0,21 (s, 6H)

(2) Bromación para sintetizar el compuesto 12

La solución de metanol / éter dietílico (1/1,7 ml) del compuesto 11 (20 mg, 0,03 mmoles) obtenido en el apartado anterior (1) se enfrió a -70°C , y se añadió una solución de bromo (1,6 l, 0,03 mmoles) en metanol (2 ml) a la misma. Después de 30 minutos, se añadió a ello una solución acuosa de tiosulfato de sodio. La mezcla se agitó a temperatura ambiente. La extracción se llevó a cabo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después la capa orgánica se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El compuesto 12 se obtuvo por purificación a partir del residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (17 mg, 97%).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 7,36 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,59 (dd, $J = 8,7$ Hz y 2,7 Hz, 1H), 5,03 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 1,42 (s, 9H), 1,40 (s, 9H), 0,98 (s, 9H), 0,19 (s, 6H)

(3) Desprotección del grupo hidroxilo fenólico para sintetizar el compuesto 13

El compuesto 12 (15 mg, 0,03 mmoles) obtenido en el apartado (2) anterior se disolvió en THF (0,1 ml). A la solución, se añadió TBAF (42 μl , solución 1M en THF) a 0°C . La mezcla se agitó durante 1 hora. Después la mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto 13 (cantidad: 11 mg).

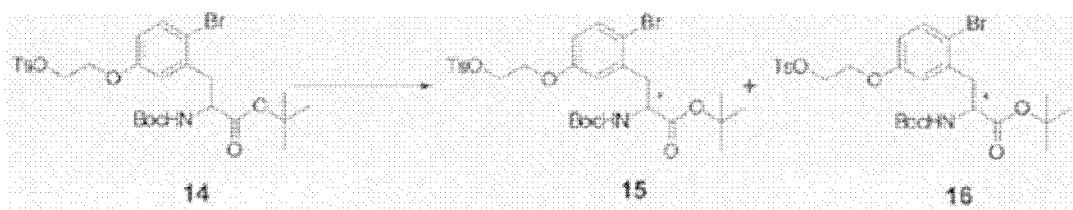
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 7,37 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,63 (m, 1H), 5,10 (m, 1H), 4,51 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,40 (s, 9H)

(4) Etapa de O-alkilación para sintetizar el compuesto 14

Se calentó a reflujo durante 23 horas acetona anhidra (40 ml), una solución del compuesto 13 (2,0 g, 4,8 mmoles) obtenido en el apartado anterior (3), carbonato de potasio (3,3 g, 24,0 moles) y etilenglicol bis(p-toluenosulfonato) (5,3 g, 14,4 mmoles). La mezcla de reacción se enfrió, y después se diluyó con agua. La extracción se llevó a cabo con acetato de etilo (aproximadamente 50 ml) dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y solución salina saturada, y se secaron sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, se concentró el filtrado. El compuesto 14 se obtuvo por purificación a partir del residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (2,19 g, 74%).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 7,82 (dt, $J = 8,4$ Hz y 1,9 Hz, 2H), 7,39 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 6,71 (s, 1H), 6,56 (m, 1H), 5,04 (m, 1H), 4,51 (m, 1H), 4,34 (m, 2H), 4,11 (m, 2H), 3,19 (dd, $J = 14,2$ Hz y 5,9 Hz, 1H), 2,99 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,42 (s, 9H), 1,38 (s, 9H)

Ejemplo 15: Resolución óptica del compuesto racémico 14



El compuesto racémico 14 obtenido en el Ejemplo 14 anterior se resolvió por HPLC con las siguientes condiciones usando una columna quiral. Se obtuvieron el compuesto ópticamente activo 15 (99,7% ee) y el compuesto ópticamente activo 16 (99,7% ee) mediante recristalización a partir del producto de HPLC en hexano / acetato de etilo.

Columna: Chiralpak IA 20 mm de diámetro x 250 mm, fabricada por Daicel Corporation

Velocidad de flujo: 13 ml/minuto

Temperatura del horno de la columna: 25°C

Longitud de onda de la luz de detección: 254 nm

Eluyente: hexano / etanol = 7 / 3

Tiempo de retención de HPLC: compuesto 15. 11,56 minutos

Compuesto 16 - 15,12 minutos

Columna: Chiralpak IA 4,6 mm de diámetro x 250 mm, fabricada por Daicel Corporation

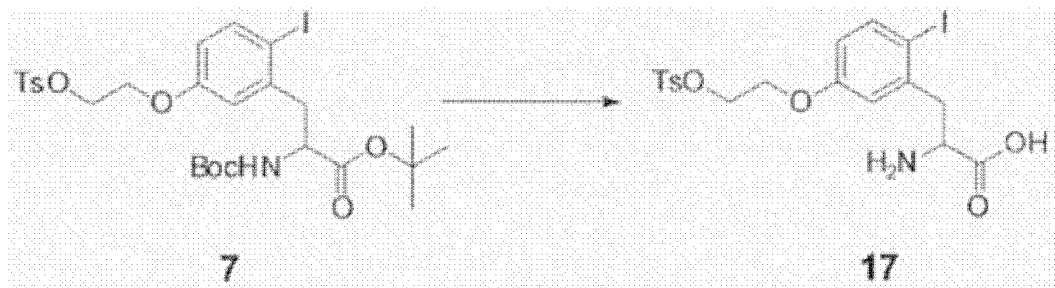
5 Velocidad de flujo: 1,0 ml / min

Temperatura del horno de la columna: 25° C

Longitud de onda de la luz de detección: 254 nm

Eluyente: hexano / etanol = 70 / 30

Ejemplo 16: reacción de desprotección



10 Se añadió a una solución en diclorometano (0,8 ml) del compuesto 7 (100 mg, 0,15 mmoles) obtenido en el Ejemplo 2 anterior, ácido trifluoroacético (340 µl). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. Después, la mezcla de reacción se concentró, y se añadieron agua y agua amoniacal a la misma. El sólido precipitado se separó por filtración y se lavó con agua para obtener el compuesto 17 (45 mg, 59%).

15 ¹H-RMN (400 MHz, DCI/H₂O, DSS) δ7,78 (m, 3H), 7,39 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,80 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,55 (dd, J = 8,7 Hz y 3,2 Hz, 1H), 4,51 (t, J = 4,1 Hz, 2H), 4,40 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,28 (m, 2H), 3,45 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 2,43 (s, 3H)

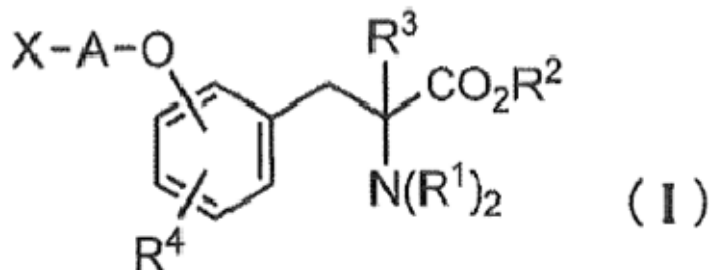
Ejemplo 17: Ensayo de actividad inhibidora sobre el receptor MT₁ de melatonina

20 Se evaluó la actividad inhibidora del derivado de tirosina de la presente invención sobre el receptor MT₁ de melatonina. Específicamente, receptores MT₁ de melatonina humana recombinantes expresados en células CHO-K1 se utilizaron en tampón HEPES modificado a pH 7,4. El derivado de tirosina obtenido en el anterior Ejemplo 8 se incubó previamente con 0,025 mg/ml de membranas de la célula y difosfato de guanosina 1µM en tampón HEPES modificado (pH 7,4) a 25° C durante 20 minutos, a continuación se añadieron perlas de SPA, es decir, de ensayo de proximidad de centelleo, a esto. La mezcla se incubó previamente a 30° C durante 60 minutos. La reacción se inició mediante la adición de 0,3nM de [³⁵S]GTPγS e incubando la mezcla durante 30 minutos, y se midió la inhibición inducida por el compuesto de prueba del aumento de la respuesta de unión de [³⁵S]GTPγS inducida por 2-yodomelatonina 0,1nM.

30 Como resultado, el derivado de tirosina obtenido en el anterior Ejemplo 8 inhibió la unión entre el receptor MT₁ de melatonina y [³⁵S]GTPγS que fue acelerada por 2-yodomelatonina en un 33%; por lo tanto, se demostró experimentalmente que el derivado de tirosina de la presente invención es un antagonista frente al receptor MT₁ de melatonina.

REIVINDICACIONES

1. Un derivado de tirosina representado por la fórmula siguiente (I):



en donde

- 5 ambos R^1 son un átomo de hidrógeno, o un R^1 es un átomo de hidrógeno y un R^1 es un grupo protector para el grupo amino seleccionado de un grupo protector de tipo carbamato, un grupo protector de tipo sulfonamida, un grupo protector de tipo amida, un grupo protector de tipo bencilo o un grupo trifenilmetilo, o ambos R^1 son grupos protectores para el grupo amino o forman un grupo protector cíclico que incluye en su anillo el átomo de nitrógeno;

R^2 es un átomo de hidrógeno o un grupo protector para el grupo carboxi;

- 10 R^3 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} ;

R^4 es un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo alquilo C_{1-6} halogenado, un grupo amino, un grupo mono(alquilo C_{1-6})amino, un grupo di(alquilo C_{1-6})amino, un grupo arilo C_{6-12} que tiene opcionalmente sustitución α , un grupo heterocíclico que tiene opcionalmente sustitución α , un grupo alcoxi C_{1-6} , un grupo alquiltio C_{1-6} , un grupo alcoxi C_{1-6} halogenado o un grupo aralquiltio C_{7-13} que tiene opcionalmente sustitución α ;

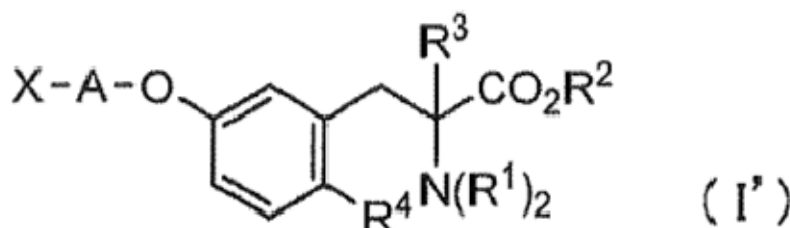
- 15 A es $-(CH_2)_l-[Z(CH_2)_m]_n-$ en donde Z es un grupo amino, un grupo éter, un grupo tioéter, un grupo carbonilo, un grupo tionilo, un grupo éster, un grupo amida, un grupo urea o un grupo tiourea; l es un número entero de no menos de 1 y no más de 6; m es un número entero de no menos de 1 y no más de 4; y n es un número entero de no menos de 0 y no más de 4;

- 20 X es un grupo saliente seleccionado del grupo que consiste en un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, un grupo metanosulfonilo, un grupo trifluorometanosulfonilo, un grupo clorometanosulfonilo, un grupo etanosulfonilo, un grupo bencenosulfonilo y un grupo toluenosulfonilo;

La sustitución α es uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo tiol, un grupo amino, un grupo mono(alquilo C_{1-6})amino, un grupo di(alquilo C_{1-6})amino, un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo alcoxi C_{1-6} , un grupo alquilo C_{1-6} halogenado y un grupo alquiltio C_{1-6} ;

- 25 a condición de que la posición de R^4 sea para a la posición del grupo X-A-O-.

2. El derivado de tirosina según la reivindicación 1, representado por la siguiente fórmula (I'):



en donde R^1 a R^4 , A y X son los mismos que los anteriores.

3. El derivado de tirosina según la reivindicación 1 o 2, en donde R^4 es un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo arilo C_{6-12} que opcionalmente tiene sustitución α , un grupo heterocíclico que tiene opcionalmente sustitución α o un grupo alcoxi C_{1-6} .

5 4. El derivado de tirosina según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R^4 es un átomo de bromo o un átomo de yodo.

5. El derivado de tirosina según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde A es $-(CH_2)_n-$ $[O(CH_2)_m]_n-$

6. Un método para producir un derivado de tirosina representado por la siguiente fórmula (III):



10

en donde

un R^1 es un átomo de hidrógeno y un R^1 es un grupo protector del grupo amino seleccionado de un grupo protector de tipo carbamato, un grupo protector de tipo sulfonamida, un grupo protector de tipo amida, un grupo protector de tipo bencilo o un grupo trifenilmetilo, o ambos R^1 son grupos protectores para el grupo amino o forman un grupo protector cíclico que incluye en su anillo el átomo de nitrógeno;

15

R^2 es un grupo protector éster para el grupo carboxi;

R^3 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} ;

R^5 es un grupo protector del grupo hidroxilo fenólico; a condición de que la posición del átomo de yodo sea para a la posición del grupo R^5O- .

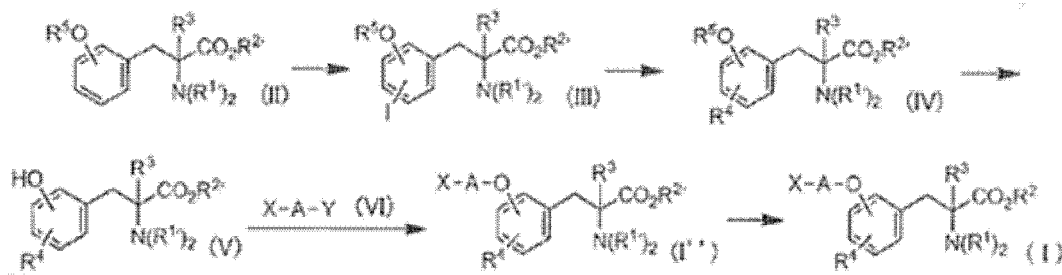
20 que comprende la etapa de hacer reaccionar el compuesto representado por la fórmula (II) con un reactivo de yodación a $-50^\circ C$ o más bajo.

7. El método de producción según la reivindicación 6, en donde se utiliza una combinación de yodo molecular y un acelerador de la reacción de yodación como reactivo de yodación.

8. El método de producción según la reivindicación 7, en donde el trifluoroacetato de plata o el acetato de plata se utilizan como acelerador de la reacción de yodación.

25

9. Un método para producir un derivado de tirosina representado por la siguiente fórmula (I):



en donde

ambos R^1 son un átomo de hidrógeno, o un R^1 es un átomo de hidrógeno y un R^1 es un grupo protector para el grupo amino seleccionado de un grupo protector de tipo carbamato, un grupo protector de tipo sulfonamida, un grupo protector de tipo amida, un grupo protector de tipo bencilo o un grupo trifenilmetilo, o ambos R^1 son grupos protectores para el grupo amino o forman un grupo protector cíclico que incluye en su anillo el átomo de nitrógeno;

5 R^2 es un átomo de hidrógeno o un grupo protector de éster para el grupo carboxi;

un $R^{1'}$ es un átomo de hidrógeno y un $R^{1'}$ es un grupo protector del grupo amino seleccionado de un grupo protector de tipo carbamato, un grupo protector de tipo sulfonamida, un grupo protector de tipo amida, un grupo protector de tipo bencilo o un grupo trifenilmetilo, o ambos $R^{1'}$ son grupos protectores para el grupo amino o forman un grupo protector cíclico que incluye en su anillo el átomo de nitrógeno;

10 $R^{2'}$ es un grupo protector de éster para el grupo carboxi;

R^3 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} ;

R^4 es un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo alquilo C_{1-6} halogenado, un grupo amino, un grupo mono(alquilo C_{1-6})amino, un grupo di(alquilo C_{1-6})amino, un grupo arilo C_{6-12} que tiene opcionalmente sustitución α , un grupo heterocíclico que tiene opcionalmente sustitución α , un grupo alcoxi C_{1-6} , un grupo alquiltio C_{1-6} , un grupo alcoxi C_{1-6} halogenado o un grupo aralquilo C_{7-13} que tiene opcionalmente sustitución α ;

R^5 es un grupo protector del grupo hidroxilo fenólico;

20 A es $-(CH_2)_1-[Z(CH_2)_m]_n-$ en donde Z es un grupo amino, un grupo éter, un grupo tioéter, un grupo carbonilo, un grupo tionilo, un grupo éster, un grupo amida, un grupo urea o un grupo tiourea; 1 es un número entero de no menos de 1 y no más de 6; m es un número entero de no menos de 1 y no más de 4; y n es un número entero de no menos de 0 y no más de 4;

X es un grupo saliente seleccionado del grupo que consiste en un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, un grupo metanosulfonilo, un grupo trifluorometanosulfonilo, un grupo clorometanosulfonilo, un grupo etanosulfonilo, un grupo bencenosulfonilo y un grupo toluenosulfonilo;

25 Y es un grupo hidroxilo o un grupo saliente seleccionado del grupo que consiste en un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, un grupo metanosulfonilo, un grupo trifluorometanosulfonilo, un grupo clorometanosulfonilo, un grupo etanosulfonilo, un grupo bencenosulfonilo y un grupo toluenosulfonilo ;

30 La sustitución α es uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo tiol, un grupo amino, un grupo mono(alquilo C_{1-6})amino, un grupo di(alquilo C_{1-6})amino, un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo alcoxi C_{1-6} , un grupo alquilo C_{1-6} halogenado y un grupo alquiltio C_{1-6} ;

a condición de que la posición del átomo de yodo o de R^4 sea para a la posición del grupo R^5O- , el grupo hidroxilo o el grupo $X-A-O-$;

que comprende las etapas de:

35 hacer reaccionar el compuesto representado por la fórmula (II) con un reactivo de yodación a $-50^\circ C$ o más bajo con el fin de obtener el compuesto representado por la fórmula (III);

transformar el átomo de yodo del compuesto (III) a R^4 cuando el R^4 del compuesto (IV) no es un átomo de yodo con el fin de obtener el compuesto representado por la fórmula (IV);

eliminar el grupo protector del grupo hidroxilo fenólico del compuesto (IV) con el fin de obtener el compuesto representado por la fórmula (V);

40 hacer reaccionar el compuesto (V) con el compuesto representado por la fórmula (VI) con el fin de obtener el compuesto representado por la fórmula (I"); y

eliminar el grupo protector de al menos uno del grupo amino o el grupo carboxilo si es necesario con el fin de obtener el compuesto representado por la fórmula (I).