

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 697 918**

21 Número de solicitud: 201730986

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 243/24 (2006.01)

C07D 213/50 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

28.07.2017

43 Fecha de publicación de la solicitud:

29.01.2019

71 Solicitantes:

MOEHS IBERICA S.L. (100.0%)
Polígono Rubí Sur, César Martinell i Brunet, 12a
08191 Rubí (Barcelona) ES

72 Inventor/es:

SÁNCHEZ CASALS, Carles y
DOBARRO RODRÍGUEZ, Alicia

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

54 Título: **PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR ÉSTER METÁLICO DEL ÁCIDO 3-[(3S)-7-BROMO-2-
OXO-5-(PIRIDIN-2-IL)-2,3-DIHI-DRO-1H-[1,4]-BENZODIAZEPIN-3-IL] PROPIONICO, Y
COMPUESTOS ÚTILES EN ESE PROCEDIMIENTO**

57 Resumen:

Procedimiento para preparar éster metílico del ácido 3-[(3S)-7-bromo-2-oxo-5-(piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-[1,4]-benzodiazepin-3-il] propiónico, y compuestos útiles en ese procedimiento.

La presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar éster metílico del ácido 3-[(3S)-7-bromo-2-oxo-5-(piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-[1,4]-benzodiazepin-3-il] propiónico, partiendo de (2-amino-5-bromo-fenil)-piridin-2-il-metanona. Asimismo, la presente invención se relaciona con nuevos compuestos útiles como intermedios en ese procedimiento, la sal bromhidrato de (4S)-4-amino-5-[4-bromo-2-(piridin-2-carbonil)anilino]-5-oxo-pentanoato de metilo y el (4S)-4-(benciloxicarbonilamino)-5-[4-bromo-2-(piridin-2-carbonil)anilino]-5-oxo-pentanoato de metilo.

ES 2 697 918 A1

DESCRIPCIÓN**PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR ÉSTER METÍLICO DEL ÁCIDO 3-[(3S)-7-BROMO-2-OXO-5-(PIRIDIN-2-IL)-2,3-DIHI-DRO-1H-[1,4]-BENZODIAZEPIN-3-IL] PROPIÓNICO, Y COMPUESTOS ÚTILES EN ESE PROCEDIMIENTO**

5

Campo de la invención

La presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar éster metílico del ácido 3-[(3S)-7-bromo-2-oxo-5-(piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-[1,4]-benzodiazepin-3-il] propiónico, partiendo de (2-amino-5-bromo-fenil)-piridin-2-il-metanona, y nuevos compuestos útiles como intermedios en ese procedimiento.

10

Antecedentes de la invención

La solicitud internacional WO 00/69836 describe [1,4]-benzodiazepinas de efecto de corta duración que incluyen una unidad estructural de éster carboxílico y que son inactivadas por esterasas de tejido no específico. Se predice un mecanismo de eliminación independiente de órgano que es característico de estas benzodiazepinas, que proporciona un perfil farmacodinámico más predecible y reproducible. Los compuestos son adecuados para propósitos terapéuticos, incluyendo propósitos de sedación-hipnóticos, ansiolíticos, relajantes musculares y anticonvulsivos. Los compuestos son depresivos del SNC de efecto de corta duración que son útiles para ser administrados intravenosamente en los siguientes ámbitos clínicos: sedación preoperatoria o en unidades de cuidados intensivos, ansiólisis y uso amnésico para eventos perioperatorios; sedación consciente durante procedimientos de diagnóstico cortos, de operación o de endoscopia; como un componente para la inducción y el mantenimiento de anestesia general, previa y/o concomitante a la administración de otros agentes anestésicos o analgésicos.

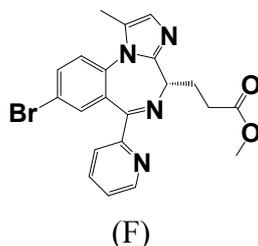
15

20

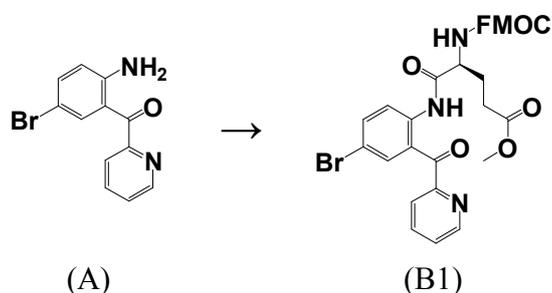
25

En el ejemplo Ic-8 del documento WO 00/69836 se describe un procedimiento general para preparar derivados de benzodiazepina, como el metil éster de ácido 3-[(4S)-8-bromo-1-metil-6-(piridin-2-il)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-il]-propiónico de la fórmula (F) a partir de la lactama de fórmula (D).

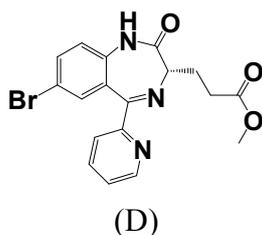
30



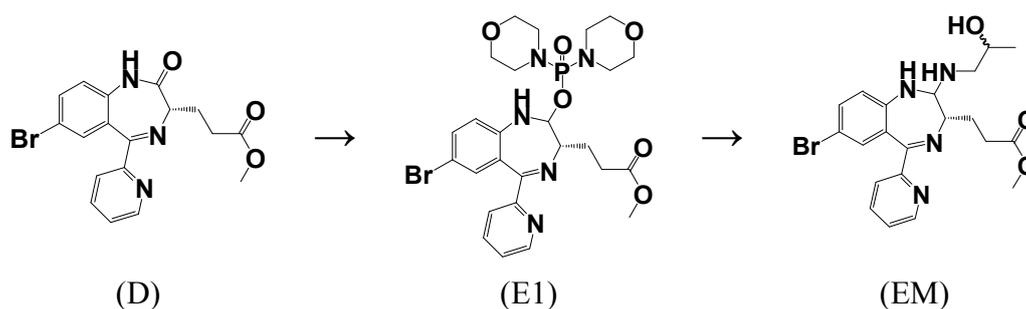
A su vez, también se describe el procedimiento de preparación de la lactama (D) a partir del precursor (A). Dicho procedimiento consiste en reaccionar (2-amino-5-bromo-fenil)-piridin-2-il-metanona de la fórmula (A) con cloruro del ácido (2S)-2-(fluorenil-9-metoxicarbonilamino)-5-metoxi-5-oxo-pentanoico, dando lugar a la amida de fórmula (B1).



- 5 El documento enseña que el tratamiento de B1 con trietilamina en diclorometano seguido de tratamiento con ácido acético en diclorometano da lugar a la lactama, éster metílico del ácido 3-[(3S)-7-bromo-2-oxo-5-(piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-[1,4]-benzodiazepin-3-il] propiónico de fórmula (D).



- 10 El procedimiento de obtención de (F) según WO 00/69836, consiste en hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (D) con una suspensión de NaH en THF, tratar la mezcla de reacción con bis-morfolinofosfoclorhidrato (BPMC) en THF, filtrar la mezcla de reacción, hacer reaccionar el filtrado con DL-1-amino-2-propanol, purificar el aducto alcohólico obtenido, tratar ese aducto alcohólico purificado con una mezcla de DMSO y cloruro de oxalilo en diclorometano, tratar la mezcla de reacción con trietilamina, diluir con acetato de etilo, lavar
15 con soluciones acuosas y concentrar para dar una espuma, tratar esa espuma con una cantidad catalítica de ácido p-toluenosulfónico, neutralizar la solución con bicarbonato de sodio y aislar el compuesto de la fórmula (F).



Para obtención del metil éster de ácido 3-[(4S)-8-bromo-1-metil-6-(piridin-2-il)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-il]-propiónico de fórmula (F), el documento WO 2011/032692 describe la reacción del compuesto de fórmula (EM) con un agente de oxidación en medio ácido.

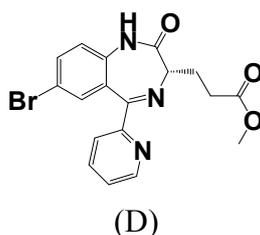
5

Breve descripción de la invención

Los autores de la presente invención han desarrollado un nuevo método de síntesis del intermedio de fórmula (D), con rendimientos de reacción significativamente más elevados y proporcionando productos de mayor pureza que los procedimientos descritos en el estado de la técnica.

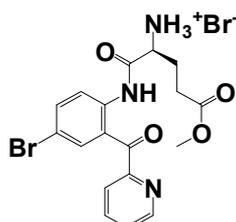
10

Por tanto, un primer aspecto de la invención se dirige a un procedimiento para preparar éster metílico del ácido 3-[(3S)-7-bromo-2-oxo-5-(piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-[1,4]-benzodiazepin-3-il] propiónico de fórmula (D)



caracterizado porque comprende la etapa de hacer reaccionar la sal bromhidrato de (4S)-4-amino-5-[4-bromo-2-(piridin-2-carbonil)anilino]-5-oxo-pentanoato de metilo de fórmula (I-C)

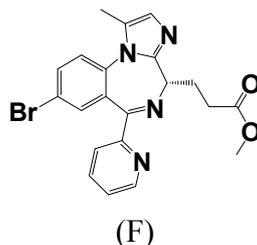
15



(I-C)

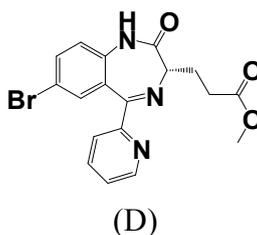
con una base.

En un segundo aspecto, la invención se refiere a un procedimiento para la preparación del metil éster de ácido 3-[(4S)-8-bromo-1-metil-6-(piridin-2-il)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-il]-propiónico de la fórmula (F),

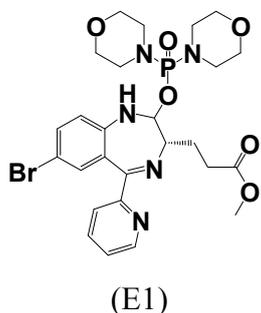


5 caracterizado en que comprende los pasos de:

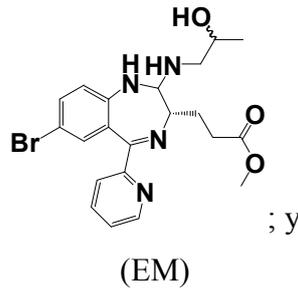
a) reaccionar el compuesto de fórmula (D)



obtenido mediante el procedimiento del primer aspecto de la invención, con diisopropilamida de litio (LDA) y bis-morfolino fosforilclorhidrato (BMPC) para obtener el compuesto de fórmula (E1)

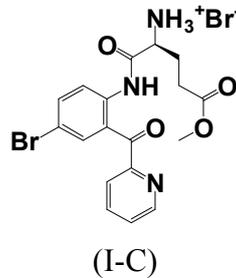


10 b) reaccionar el compuesto de fórmula (E1) obtenido en el paso (a), con (R)-1-amino-2-propanol o (S)-1-amino-2-propanol para obtener el compuesto de fórmula (EM)

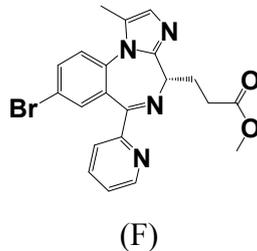


c) reaccionar el compuesto de formula (EM) obtenido en el paso (b), con el agente de oxidación peryodinano de Dess-Martin.

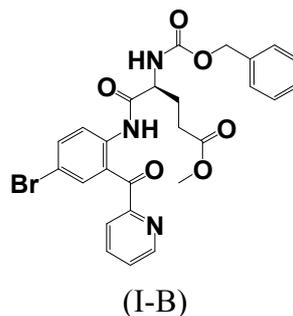
En un tercer aspecto, la presente invención se dirige al uso de sal bromhidrato de (4S)-4-amino-5-[4-bromo-2-(piridin-2-carbonil)anilino]-5-oxo-pentanoato de metilo de formula (I-C)



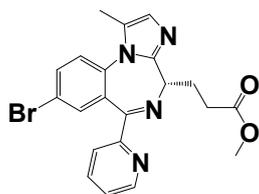
5 para preparar un compuesto de formula (F)



En un cuarto aspecto, la presente invención se dirige al uso de (4S)-4-(benciloxycarbonilamino)-5-[4-bromo-2-(piridin-2-carbonil)anilino]-5-oxo-pentanoato de metilo de formula (I-B)

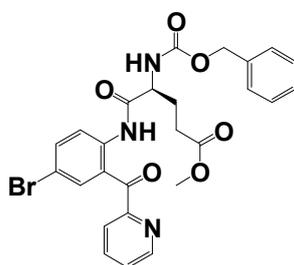


para preparar un compuesto de formula (F)



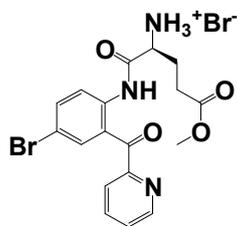
(F)

Los aspectos quinto y sexto de la presente invención van dirigidos a los compuestos (4S)-4-(benciloxycarbonilamino)-5-[4-bromo-2-(piridin-2-carbonil)anilino]-5-oxo-pentanoato de metilo de formula (I-B)



(I-B)

5 y a la sal bromhidrato de (4S)-4-amino-5-[4-bromo-2-(piridin-2-carbonil)anilino]-5-oxo-pentanoato de metilo de formula (I-C)



(I-C)

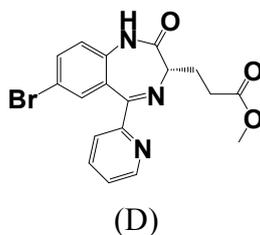
respectivamente.

Breve descripción de las figuras

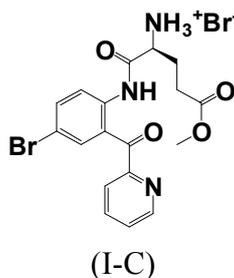
- Figura 1. 1H-RMN del ácido (2S)-2-(benciloxycarbonilamino)-5-metoxi-5-oxo-pentanoico
- 10 Figura 2. 1H-RMN del compuesto de formula (I-B)
- Figura 3. 1H-RMN del compuesto de formula (D)
- Figura 4. Masas del compuesto de formula (I-C)
- Figura 5. 1H-RMN del compuesto de formula (B1)

Descripción detallada de la invención

El primer aspecto de la invención lo constituye un procedimiento para preparar éster metílico del ácido 3-[(3S)-7-bromo-2-oxo-5-(piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-[1,4]-benzodiazepin-3-il] propiónico de fórmula (D)



- 5 caracterizado porque comprende la etapa de hacer reaccionar la sal bromhidrato de (4S)-4-amino-5-[4-bromo-2-(piridin-2-carbonil)anilino]-5-oxo-pentanoato de metilo de fórmula (I-C)



con una base.

A lo largo de esta memoria y en las reivindicaciones adjuntas, el término “base” se utiliza para describir cualquier sustancia capaz de aceptar protones incrementando el pH de una solución. En medio acuoso dicha sustancia aporta iones OH⁻ a dicho medio. La fortaleza de una base se puede medir a través de la constante pK_b siendo la base más fuerte cuanto menor es su pK_b.

Así, en el primer aspecto de la invención, la conversión del compuesto de fórmula (I-C) al compuesto de fórmula (D) se realiza en presencia de una base. En una realización preferida de la invención la base utilizada para convertir el compuesto (I-C) en el compuesto (D) es una base con un pK_b inferior a 8,0. Ejemplos apropiados no-limitativos de bases que podrían emplearse son hidróxidos alcalinos como el NaOH o KOH, sales del ácido carbónico como bicarbonato de sodio o bicarbonato de potasio o también aminas no nucleófilas como la trietilamina (Et₃N) o la N,N-diisopropiletilamina (DIPEA). Preferiblemente, la base empleada es el bicarbonato de sodio.

De forma general, la reacción de formación del compuesto de fórmula (D) a partir del compuesto de forma (I-C) se puede llevar a cabo en medio acuoso con un valor de pH comprendido entre 3 y 8, preferiblemente entre 3 y 5, más preferiblemente entre 3,5 y 4,5, aún más preferiblemente con un valor de pH comprendido entre 3,8 y 4.

5 En una realización particular, los disolventes en los cuales se puede llevar a cabo la reacción de conversión de (I-C) a (D) son seleccionados entre agua y alcoholes, preferiblemente entre agua, metanol, etanol, propanol, isopropanol, y butanol y más preferiblemente agua.

En otra realización particular, la reacción de conversión de (I-C) a (D) se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 0°C y 40°C, preferiblemente entre 20°C y 30°C y más
10 preferiblemente entre 20 y 23°C.

En otra realización particular, la reacción de conversión de (I-C) a (D) se lleva a cabo empleando como disolvente agua y a una temperatura comprendida entre 20 y 30°C.

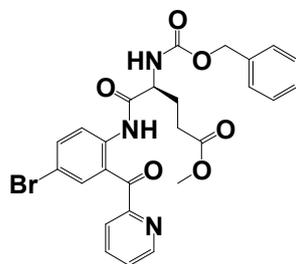
Generalmente, la reacción de conversión de (I-C) a (D) se lleva a cabo mediante un equilibrio ácido-base por lo que ésta ocurre prácticamente de forma inmediata. Así, en una realización
15 particular, la reacción de conversión de (I-C) a (D) se inicia al someter el compuesto de fórmula (I-C) a los valores de pH arriba descritos, y se considera que la reacción se termina en menos de 1 hora, preferiblemente en menos de 30 minutos, más preferiblemente en menos de 15 minutos, aún más preferiblemente en menos de 5 minutos.

El compuesto de fórmula (D) es soluble al menos en ésteres de alquilo, tolueno,
20 metiltetrahidrofurano y diclorometano. Así, en una realización particular, tras conseguir los valores de pH arriba descritos, por ejemplo, mediante adición de una base a una disolución acuosa ácida del compuesto de fórmula (I-C), el compuesto de fórmula (D) puede aislarse añadiendo diclorometano a dicha disolución acuosa ácida (extracción líquido-líquido). La evaporación del diclorometano produce el compuesto de fórmula (D) en estado sólido.

25 En una realización particular, el sólido del compuesto de fórmula (D) obtenido según el párrafo anterior puede purificarse mediante recristalización, preferiblemente mediante recristalización empleando un disolvente en el que el compuesto (D) tenga una elevada solubilidad, preferiblemente una solubilidad no inferior a 1 g/L y añadiendo un antisolvente, es decir un disolvente en el que el compuesto (D) tenga una baja solubilidad, preferiblemente
30 una solubilidad no superior o igual a 1 g/L. Como disolventes preferidos se encuentran las cetonas y los alcoholes, preferiblemente acetona e isopropanol. Preferiblemente, el compuesto

de fórmula (D) se disuelve en isopropanol y éste se calienta a temperatura de reflujo. Como antisolventes preferidos se encuentran los alcanos y éteres, preferiblemente el n-heptano o el metil-tert-butiléter. Preferiblemente, se selecciona n-heptano como antisolvente para la recristalización del compuesto de fórmula (D). En general, la pureza del compuesto de fórmula (D) puede determinarse mediante resonancia magnética nuclear (RMN) o mediante cromatografía líquida.

En una realización preferida, el compuesto de fórmula (I-C) se prepara mediante reacción de (4S)-4-(benciloxycarbonilamino)-5-[4-bromo-2-(piridin-2-carbonil)anilino]-5-oxo-pentanoato de metilo de fórmula (I-B)



(I-B)

10 con ácido bromhídrico.

El intermedio de fórmula (I-B) puede disolverse en ácido acético glacial a baja temperatura, como por ejemplo entre 10 y 20°C, preferiblemente entre 10 y 12°C. A esta disolución ácida, puede añadirse el ácido bromhídrico (HBr) para conseguir la desprotección de la amina mediante salida del grupo CBz y obtener así el compuesto de fórmula (I-C).

15 En una realización particular, el intermedio de fórmula (I-B) puede disolverse en ácido acético, diclorometano, tolueno o metil-tert-butiléter, preferiblemente, en ácido acético glacial. En otra realización particular, el intermedio de fórmula (I-B) puede disolverse en cualquiera de los disolventes mencionados a una temperatura de 10°C a 20°C, preferiblemente de 10°C a 12°C.

20 En una realización particular, la reacción de formación del compuesto de fórmula (I-C) a partir del compuesto de fórmula (I-B) se lleva a cabo mediante adición lenta de HBr disuelto en ácido acético glacial, a una disolución de (I-B) previamente disuelto en ácido acético según descrito arriba, a una temperatura comprendida entre 10 y 20°C. Una vez terminada la adición de HBr, en una realización particular se deja subir la temperatura hasta entre 15 y 25°C,

preferiblemente hasta 20°C. En una realización particular, la disolución ácida resultante se deja agitando durante 1 a 3 horas, preferiblemente durante 2 horas.

En una realización particular, el compuesto de fórmula (I-C) así formado no se aísla y se neutraliza directamente el medio ácido resultante hasta alcanzar los valores de pH mencionados arriba. En una realización particular, dicho medio ácido resultante puede neutralizarse mediante adición de bicarbonato de sodio a la disolución acuosa ácida del compuesto de fórmula (I-C). Dicha neutralización es la neutralización del medio ácido mencionado arriba, que da lugar a la reacción de conversión del compuesto de fórmula (I-C) al compuesto de fórmula (D).

Alternativamente, el compuesto de fórmula (I-C) puede aislarse por tratamiento de la correspondiente masa de reacción con un disolvente orgánico adecuado, preferiblemente un acetato de alquilo, más preferiblemente con acetato de isopropilo, para obtenerse un sólido que es filtrado.

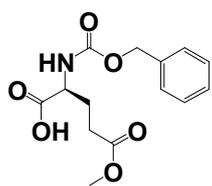
En otra realización preferida, el (4S)-4-(benciloxicarbonilamino)-5-[4-bromo-2-(piridin-2-carbonil)anilino]-5-oxo-pentanoato de metilo de fórmula (I-B) se prepara mediante reacción del compuesto de fórmula (A)



(A)

con el ácido (2S)-2-(benciloxicarbonilamino)-5-metoxi-5-oxo-pentanoico, en la presencia de un agente de acoplamiento. El compuesto (2-amino-5-bromo-fenil)-piridin-2-il-metanona de fórmula (A) es conocido del estado de la técnica, su preparación se encuentra descrita, por ejemplo de la publicación Leganza A. et al., *European Journal of Organic Chemistry*, 2006, 13, 2987- 2990 pudiendo identificarse también según su número CAS: 1563-56-0.

El ácido (2S)-2-(benciloxicarbonilamino)-5-metoxi-5-oxo-pentanoico puede representarse según la siguiente fórmula estructural,



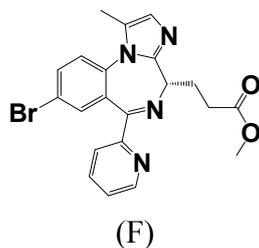
y puede obtenerse mediante el procedimiento descrito en el ejemplo 1, protegiendo el ácido (2S)-2-amino-5-metoxi-5-oxo-pentanoico con cloroformiato de bencilo.

El experto en la materia reconocerá lo que ha de entenderse por agente de acoplamiento, en el presente contexto refiriéndose a un agente de acoplamiento de amino-ácidos. Un ejemplo de agente de acoplamiento capaz de facilitar la formación de grupos amida por reacción entre un grupo NH₂ y un grupo COOH es la N,N'-diclohexilcarbodiimida (DCC).

En una realización preferida, la reacción de acoplamiento entre el compuesto de fórmula (A) y el ácido (2S)-2-(benciloxycarbonilamino)-5-metoxi-5-oxo-pentanoico se lleva a cabo en diclorometano, en presencia de un agente de acoplamiento. En otra realización preferida, la reacción de acoplamiento entre el compuesto de fórmula (A) y el ácido (2S)-2-(benciloxycarbonilamino)-5-metoxi-5-oxo-pentanoico se lleva a cabo en diclorometano en presencia de un agente de acoplamiento y a una temperatura comprendida entre -10°C y 15°C. En aún otra realización preferida, la adición del agente de acoplamiento se hace a temperatura inferior a cero grados centígrados, preferiblemente a -10°C y, una vez terminada la adición, la temperatura de reacción se mantiene. En otra realización preferida, el agente de acoplamiento es DCC. Preferiblemente, la reacción de formación del compuesto de fórmula (I-B) se lleva a cabo mediante agitación durante 1 a 3 días, más preferiblemente durante 48 horas. El producto de reacción puede ser purificado mediante filtración y recristalización. Como disolventes útiles para recristalizar el compuesto de fórmula (I-B) se encuentran los alcoholes, ésteres de alquilo, cetonas metil-tertbutiléter o tolueno, preferiblemente el metil-tertbutiléter.

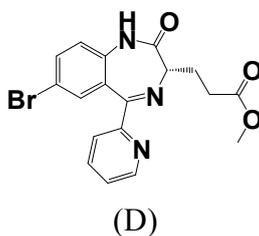
La presente invención refiere a un nuevo procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (D), pasando por los intermedios de fórmula (I-B) y (I-C), de rendimiento significativamente superior a lo conseguido mediante los procedimientos descritos en el estado de la técnica. Esto se hará evidente a lo largo de la presente divulgación, en particular gracias a los ejemplos. A su vez, el compuesto de fórmula (D) así obtenido puede emplearse para la síntesis del metil éster de ácido 3-[(4S)-8-bromo-1-metil-6-(piridin-2-il)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-il]-propiónico de la fórmula (F).

Así, en un segundo aspecto, la invención refiere a un procedimiento para la preparación del metil éster de ácido 3-[(4S)-8-bromo-1-metil-6-(piridin-2-il)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-il]-propiónico de la fórmula (F),



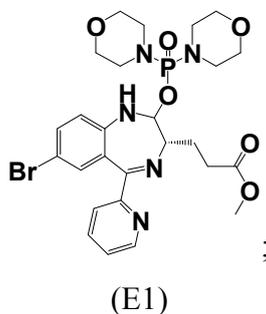
caracterizado en que comprende los pasos de:

a) reaccionar el compuesto de formula (D)

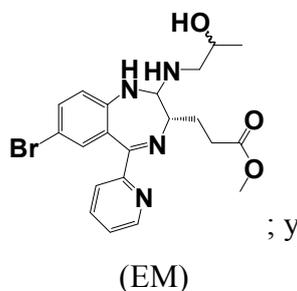


obtenido mediante el procedimiento del primer aspecto de la invención, con diisopropilamida de litio (LDA) y bis-morfolinofosforilclorhidrato (BMPC) para obtener el compuesto de fórmula (E1)

5

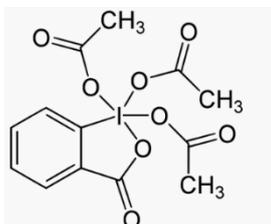


b) reaccionar el compuesto de formula (E1) obtenido en el paso (a), con (R)-1-amino-2-propanol o (S)-1-amino-2-propanol para obtener el compuesto de fórmula (EM)



c) reaccionar el compuesto de formula (EM) obtenido en el paso (b), con el agente de oxidación peryodinano de Dess-Martin.

El agente de oxidación peryodinano de Dess-Martin es el compuesto de número CAS: 87413-09-0 cuya fórmula se muestra a continuación:



Los pasos (a), (b) y (c) se han descrito anteriormente en la solicitud WO 2011/032692, pero
5 con la diferencia de que en el paso (a) se emplea un compuesto de fórmula (D) obtenido a
partir de un procedimiento distinto al que es ahora objeto de la presente invención.

Así, una realización particular de la presente invención refiere al procedimiento para la
preparación de un compuesto de fórmula (F) según el procedimiento del segundo aspecto
arriba descrito, caracterizado en que el compuesto de fórmula (D) se obtiene a partir del
10 compuesto de fórmula (I-C) según el procedimiento del aspecto primero de la invención.

En otra realización particular, la presente invención refiere a un procedimiento para la
preparación de un compuesto de fórmula (F) según el procedimiento del segundo aspecto
arriba descrito, caracterizado en que el compuesto de fórmula (D) se obtiene a partir del
compuesto de fórmula (I-C) según el procedimiento del aspecto primero de la invención y a
15 su vez caracterizado en que el compuesto de fórmula (I-C) se obtiene haciendo reaccionar el
compuesto de fórmula (I-B) con ácido bromhídrico.

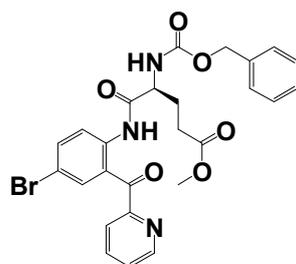
Otra realización particular de la presente invención refiere al procedimiento para la
preparación de un compuesto de fórmula (F) según el procedimiento del segundo aspecto
arriba descrito, caracterizado en que el compuesto de fórmula (D) se obtiene a partir del
20 compuesto de fórmula (I-C) según el procedimiento del aspecto primero de la invención,
caracterizado en que el compuesto de fórmula (I-C) se obtiene haciendo reaccionar el
compuesto de fórmula (I-B) con ácido bromhídrico y a su vez caracterizado en que el
compuesto de fórmula (I-B) se obtiene a partir de la reacción del compuesto de fórmula (A)
con el ácido (2S)-2-(benciloxicarbonilamino)-5-metoxi-5-oxo-pentanoico en la presencia de
25 un agente de acoplamiento.

Los compuestos de fórmula (I-C) y de fórmula (I-B) son descritos por primera vez en la
presente divulgación. Dichos compuestos son intermedios útiles en la síntesis del compuesto
de fórmula (F). Así, un tercer aspecto de la presente invención refiere al uso de la sal

bromhidrato de (4S)-4-amino-5-[4-bromo-2-(piridin-2-carbonil)anilino]-5-oxo-pentanoato de metilo de formula (I-C) para preparar un compuesto de formula (F). En una realización particular, dicho uso se lleva a cabo mediante el procedimiento de la invención.

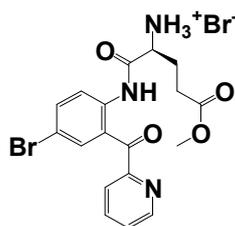
Un cuarto aspecto de la presente invención refiere al uso del (4S)-4-(benciloxycarbonilamino)-5-[4-bromo-2-(piridin-2-carbonil)anilino]-5-oxo-pentanoato de metilo de formula (I-B) para preparar un compuesto de formula (F). En una realización particular, dicho uso se lleva a cabo mediante el procedimiento de la invención.

Como mencionado arriba, los compuestos de fórmula (I-C) y de fórmula (I-B) son descritos por primera vez en la presente divulgación. Así, en un quinto aspecto, la presente invención refiere al compuesto (4S)-4-(benciloxycarbonilamino)-5-[4-bromo-2-(piridin-2-carbonil)anilino]-5-oxo-pentanoato de metilo de formula (I-B)



(I-B)

En un sexto aspecto, la presente invención refiere al compuesto sal bromhidrato de (4S)-4-amino-5-[4-bromo-2-(piridin-2-carbonil)anilino]-5-oxo-pentanoato de metilo de formula (I-C)



(I-C)

Ejemplo 1. Obtención del ácido (2S)-2-(benciloxycarbonilamino)-5-metoxi-5-oxo-pentanoico
 22.4 g (139 mmol) del ácido (2S)-2-amino-5-metoxi-5-oxo-pentanoico (Glu(OMe)-OH) se mezclaron con 420 ml de diclorometano. La mezcla se enfrió a 0°C y se adicionaron 30.2 g (278 mmol) de cloruro de trimetilsililo manteniendo la temperatura entre 0 y 5°C. Posteriormente se adicionaron lentamente 45.3 g (350 mmol) de N,N-diisopropiletilamina manteniendo la temperatura entre 0 y 5°C. La mezcla resultante se calentó hasta la

temperatura de reflujo y se mantuvo en agitación durante 1 hora y 30 minutos. Se enfrió la mezcla de reacción a la temperatura de 0°C y se adicionaron 20 ml (23.9 g, 140 mmol) de cloroformiato de bencilo a la temperatura de entre 0 y 5°C. La mezcla de reacción resultante se mantuvo a la temperatura indicada durante 30 minutos y, posteriormente, durante 2 horas a la temperatura de 25°C aproximadamente.

Se concentró la mezcla de reacción con vacío y se adicionaron 295 ml de una solución acuosa al 8% de bicarbonato sódico y 280 ml de acetato de isopropilo. Se separó mediante decantación la fase acuosa y se acidificó hasta pH aproximado de 2 mediante una solución acuosa de HCl al 37%. La fase acuosa así resultante se extrajo con acetato de isopropilo (3 x 100 ml). Se destiló mediante vacío el disolvente de las fases orgánicas reunidas hasta obtener 40.7 g (99.0 %) de un sólido blanco de pureza superior al 99.0% correspondiente al (2S)-2-(benciloxicarbonilamino)-5-metoxi-5-oxo-pentanoico (Cbz-Glu(OMe)-OH). La pureza de los productos obtenidos se ha analizado mediante la técnica de Cromatografía Líquida de Ultra-Alta Resolución en un aparato Waters Acquity HClass, provisto de detector de onda variable y horno termostaticado para la columna. La Figura 1 muestra el espectro de 1H-RMN. 1H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): 7.26 (5H, m), 5.47 (1H, d), 5.04 (2H, s), 4.37 (1H, m), 3.59 (3H, s), 2.3 (2H, m), 2.18 (1H, m) 1.96 (1H, m).

Ejemplo 2. Obtención del (4S)-4-(benciloxicarbonilamino)-5-[4-bromo-2-(piridin-2-carbonil)anilino]-5-oxo-pentanoato de metilo (I-B)

38.6 g (139 mmol) de (2-amino-5-bromofenil)-piridin-2-il-metanona de fórmula (A) y 45.2 g (153 mmol) del ácido (2S)-2-(benciloxicarbonilamino)-5-metoxi-5-oxo-pentanoico se disolvieron en 200 ml de diclorometano a la temperatura aproximada de 15°C. La disolución se enfrió a -10°C y se adicionó lentamente a dicha temperatura una solución previamente preparada conteniendo 32.2 g (156 mmol) de N,N'-diclohexilcarbodiimida en 65 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se mantuvo agitando a la temperatura aproximada de -10°C durante 48 horas y posteriormente se filtraron las sales resultantes de la reacción a la temperatura de aproximadamente 15°C.

Se eliminó el disolvente de reacción mediante destilación con vacío a la temperatura máxima de 25°C y se adicionaron 250 ml de metil-tertbutiléter. La mezcla obtenida se calentó a 50°C y posteriormente se enfrió lentamente a la temperatura aproximada de 25°C. El sólido resultante se filtró y se secó en estufa a 50°C. Se obtuvieron de esta manera 72.3 g (93.6 %) de un sólido de color muy ligeramente amarillento correspondiente al (4S)-4-(benciloxicarbonilamino)-5-

[4-bromo-2-(piridin-2-carbonil)anilino]-5-oxo-pentanoato de metilo de formula (I-B). La pureza de los productos obtenidos se ha analizado mediante la técnica de Cromatografía Líquida de Ultra-Alta Resolución en un aparato Waters Acquity HClass, provisto de detector de onda variable y horno termostatzado para la columna. La Figura 2 muestra el espectro de 1H-RMN. 1H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): 11.43 (1H, s), 8.73 (1H, d), 8.56 (1H, d), 8 (1H, d), 7.93 (1H, s), 7.92 (1H, s), 7.67 (1H, dd), 7.52 (1H, m), 7.35 (5H, m), 5.71 (1H, d), 5.04 (2H, m), 4.45 (1H, m), 3.65 (3H, s), 2.50 (2H, m), 2.31 (1H, m), 2.07 (1H, m)

Ejemplo 3. Obtención del éster metílico del ácido 3-[(3S)-7-bromo-2-oxo-5-(piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-[1,4]-benzodiazepin-3-il] propiónico de formula (D)

35.0 g (63 mmol) del (4S)-4-(benciloxycarbonilamino)-5-[4-bromo-2-(piridin-2-carbonil)anilino]-5-oxo-pentanoato de metilo de formula (I-B) se disolvieron en 70 ml de ácido acético glacial. Manteniendo la temperatura entre 10 y 12°C se adicionaron lentamente 45.7 ml (61.9 g, 253 mmol) de una solución de HBr en ácido acético glacial al 33% en peso previamente preparada. Terminada la adición se dejó aumentar la temperatura de la mezcla obtenida hasta aproximadamente 20°C y se mantuvo bajo agitación durante 2 horas entre 15 y 20°C.

Terminado el mantenimiento, se adicionaron 120 ml de agua y 50 ml de diclorometano. Se separó la fase acuosa resultante, conteniendo la sal bromhidrato de (4S)-4-amino-5-[4-bromo-2-(piridin-2-carbonil)anilino]-5-oxo-pentanoato de metilo de formula (I-C), y se ajustó el pH de la misma en el intervalo 3.8-4 mediante la adición de bicarbonato sódico a la temperatura de aproximadamente 25°C. Se adicionó diclorometano y se separó la fase orgánica conteniendo el producto de reacción correspondiente al éster metílico del ácido 3-[(3S)-7-bromo-2-oxo-5-(piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-[1,4]-benzodiazepin-3-il] propiónico de formula (D). Se destiló con vacío el disolvente orgánico y se adicionaron 50 ml de isopropanol sobre el residuo resultante. Se calentó la mezcla obtenida a la temperatura de reflujo (aproximadamente 82°C) y posteriormente se adicionaron 50 ml de n-heptano. La mezcla se enfrió lentamente hasta aproximadamente 20°C y se filtró y secó en estufa el sólido resultante obteniéndose finalmente 22.4 g (88.2 %) del éster metílico del ácido 3-[(3S)-7-bromo-2-oxo-5-(piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-[1,4]-benzodiazepin-3-il] propiónico de formula (D) con una pureza del 99.0%. La pureza de los productos obtenidos se ha analizado mediante la técnica de Cromatografía Líquida de Ultra-Alta Resolución en un aparato Waters Acquity HClass,

provisto de detector de onda variable y horno termostatzado para la columna. La Figura 3 muestra el espectro de 1H-RMN. 1H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): 9.01 (1H, s), 8.59 (1H, m), 8.05 (1H, d), 7.81 (1H, m), 7.58 (1H, m), 7.5 (1H, d), 7.36 (1H, m), 7.02 (1H, d), 3.74 (1H, m), 3.67 (3H, s), 2.67 (2H, m), 2.50 (2H, m).

5

Ejemplo 4. Obtención de la sal bromhidrato de (4S)-4-amino-5-[4-bromo-2-(piridin-2-carbonil)anilino]-5-oxo-pentanoato de metilo de formula (I-C).

35.0 g (63 mmol) del (4S)-4-(benciloxycarbonilamino)-5-[4-bromo-2-(piridin-2-carbonil)anilino]-5-oxo-pentanoato de metilo de formula (I-B) se disolvieron en 70 ml de ácido acético glacial. Manteniendo la temperatura entre 10 y 12°C se adicionaron lentamente 45.7 ml (61.9 g, 253 mmol) de una solución de HBr en ácido acético glacial al 33% en peso previamente preparada. Terminada la adición se dejó aumentar la temperatura de la mezcla obtenida hasta aproximadamente 20°C y se mantuvo bajo agitación durante 2 horas entre 15 y 20°C. Una alícuota de 4 ml del crudo de reacción se mezcló a temperatura ambiente con 20 ml de acetato de isopropilo, formándose un sólido que fue aislado mediante filtración. El sólido obtenido fue analizado mediante la técnica de Cromatografía Líquida de Ultra-Alta Resolución-Masas (UPLC-masas) en un equipo Waters Acquity UPLC acoplado a un detector Xevo G2 Tof YCA290 CL22ID. La figura 4 muestra que se obtuvo para la señal de mayor porcentaje un valor de masa monoisotópica m/z de 420.0550, correspondiente a la fórmula molecular C₁₈H₁₉N₃O₄Br.

15
20

Ejemplo comparativo 1. Obtención del ácido (2S)-2-(fluorofenilmetoxycarbonilamino)-5-metoxi-5-oxo-pentanoico

15.5 g (96 mmol) del ácido (2S)-2-amino-5-metoxi-5-oxo-pentanoico (Glu(OMe)-OH) se mezclaron con 220 ml de diclorometano. La mezcla se enfrió a 0°C y se adicionaron 20.9 g (192 mmol) de cloruro de trimetilsililo manteniendo la temperatura entre 0 y 5°C. Posteriormente se adicionaron lentamente 25.0 g (193 mmol) de N,N-diisopropiletilamina manteniendo la temperatura entre 0 y 5°C. La mezcla resultante se calentó hasta la temperatura de reflujo y se mantuvo en agitación durante 1 hora y 30 minutos. Se enfrió la mezcla de reacción a la temperatura de 0°C y se adicionaron 24.9 ml (96 mmol) de cloroformiato de fluorenilmétilo a la temperatura de entre 0 y 5°C. La mezcla de reacción resultante se mantuvo a la temperatura indicada durante 30 minutos y, posteriormente, durante

25
30

1 hora y 30 minutos a la temperatura de 20°C aproximadamente.

Se concentró la mezcla de reacción con vacío y se adicionaron 160 ml de una solución acuosa al 8% de bicarbonato sódico y 160 ml de acetato de isopropilo. Se separó mediante decantación la fase acuosa y se acidificó hasta pH aproximado de 2 mediante una solución acuosa de HCl al 37%. La fase acuosa así resultante se extrajo con acetato de isopropilo (3 x 5 100 ml). Se destiló el disolvente mediante vacío hasta obtener un residuo que se cristalizó en isopropanol rindiendo 35.0 g (94.9 %) de un sólido blanco de pureza 99.1 % correspondiente al ácido (2S)-2-(fluorofenilmetoxicarbonilamino)-5-metoxi-5-oxo-pentanoico (Fmoc-Glu(OMe)-OH). La pureza de los productos obtenidos se ha analizado mediante la técnica de 10 Cromatografía Líquida de Ultra-Alta Resolución en un aparato Waters Acquity HClass, provisto de detector de onda variable y horno termostaticado para la columna.

Ejemplo comparativo 2. Obtención del cloruro del ácido (2S)-2-(fluorenil-9-metoxicarbonilamino)-5-metoxi-5-oxo-pentanoico

15 18.0 g (47 mmol) del ácido (2S)-2-(fluorenil-9-metoxicarbonilamino)-5-metoxi-5-oxo-pentanoico se disolvieron en 126 ml de diclorometano. La disolución se enfrió a la temperatura de 20°C y se adicionaron 0.25 ml de DMF y 6.7 g (56 mmol) de cloruro de tionilo. La solución resultante se mantuvo en agitación a la temperatura de entre 15 y 20°C durante 3 horas. Posteriormente se concentró la mezcla resultante mediante vacío para 20 obtener, de manera prácticamente cuantitativa, 19.5 g de un sólido blanco correspondiente al cloruro del ácido (2S)-2-(fluorenil-9-metoxicarbonilamino)-5-metoxi-5-oxo-pentanoico, el cual se utilizó directamente en la siguiente reacción.

Ejemplo comparativo 3. Obtención del (4S)-4-(fluorenil-9-metoxicarbonilamino)-5-[4-bromo-25 2-(piridin-2-carbonil)anilino]-5-oxo-pentanoato de metilo de formula (B1)

19.5 g (47 mmol) del cloruro del ácido (2S)-2-(fluorenil-9-metoxicarbonilamino)-5-metoxi-5-oxo-pentanoico obtenido en el paso anterior se disolvieron en 90 ml de diclorometano y se 20 adicionó a la temperatura de entre 0 y 10°C una solución previamente preparada de 13.0 g (47 mmol) de (2-amino-5-bromofenil)-piridin-2-il-metanona de formula (A) en 40 ml de 30 diclorometano. La mezcla obtenida se mantuvo en agitación a la temperatura de reflujo durante 30 minutos.

Una vez terminada la reacción se adicionaron 100 ml de una solución acuosa de bicarbonato

sódico al 8% y 100 ml de diclorometano a la temperatura aproximada de 20°C. Se separó la fase orgánica y se concentró mediante vacío para obtener un residuo sobre el que se adicionaron 150 ml de isopropanol. Se enfrió la mezcla a aproximadamente 15°C y se filtró el sólido resultante para obtener 27.5 g (91.7 %) de un sólido correspondiente al (4S)-4-(fluorenil-9-metoxicarbonilamino)-5-[4-bromo-2-(piridin-2-carbonil)anilino]-5-oxo-
5 (fluorenil-9-metoxicarbonilamino)-5-[4-bromo-2-(piridin-2-carbonil)anilino]-5-oxo-pentanoato de metilo. La pureza de los productos obtenidos se ha analizado mediante la técnica de Cromatografía Líquida de Ultra-Alta Resolución en un aparato Waters Acquity HClass, provisto de detector de onda variable y horno termostatzado para la columna.

La Figura 5 muestra el espectro de 1H-RMN. 1H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): 11.41 (1H, s),
10 8.62 (1H, m), 8.50 (1H, d), 7.93 (1H, d), 7.72 (2H, m), 7.68 (2H, m), 7.61 (1H, d), 7.59 (1H, d), 7.54 (1H, d), 7.40 (1H, m), 7.31 (1H, t), 7.21 (1H, t), 5.77 (1H, d), 4.41 (2H, m), 4.26 (1H, t), 4.18 (1H, t), 3.63 (3H, s), 2.43 (2H, m), 2.27 (1H, m), 2.04 (1H, m)

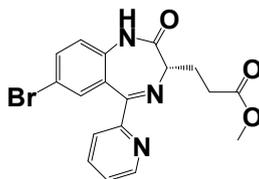
Ejemplo comparativo 4. Obtención del éster metílico del ácido 3-[(3S)-7-bromo-2-oxo-5-(piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-[1,4]-benzodiazepin-3-il] propiónico de formula (D) a partir del (4S)-4-(fluorenil-9-metoxicarbonilamino)-5-[4-bromo-2-(piridin-2-carbonil)anilino]-5-oxo-pentanoato de metilo
15

16.8 g (26 mmol) del (4S)-4-(fluorenil-9-metoxicarbonilamino)-5-[4-bromo-2-(piridin-2-carbonil)anilino]-5-oxo-pentanoato de metilo se disolvieron en 80 ml de diclorometano y se
20 adicionaron 48.8 g (482 mmol) de trietilamina. Terminada la adición se mantuvo la mezcla obtenida bajo agitación durante toda la noche a la temperatura de entre 40 y 45°C.

Terminado el mantenimiento, se concentró la mezcla de reacción mediante vacío para obtener un residuo sobre el que se adicionaron 40 ml de acetona. Se calentó a reflujo obteniéndose una mezcla homogénea, que se enfrió a la temperatura de aproximadamente 20°C. El sólido
25 resultante se filtró y lavó con acetona rindiendo un producto que contenía un 62 % del éster metílico del ácido 3-[(3S)-7-bromo-2-oxo-5-(piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-[1,4]-benzodiazepin-3-il] propiónico de formula (D). Este sólido fue recristalizado en isopropanol obteniéndose 4.2 g (40 %) del producto deseado con una pureza del 94 %. La pureza de los productos obtenidos se ha analizado mediante la técnica de Cromatografía Líquida de Ultra-
30 Alta Resolución en un aparato Waters Acquity HClass, provisto de detector de onda variable y horno termostatzado para la columna.

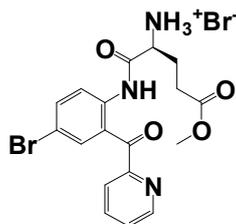
REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para preparar éster metílico del ácido 3-[(3S)-7-bromo-2-oxo-5-(piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-[1,4]-benzodiazepin-3-il] propiónico de formula (D)



(D)

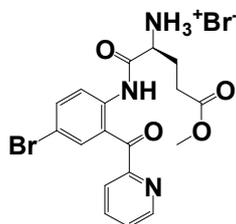
- 5 caracterizado porque comprende la etapa de hacer reaccionar la sal bromhidrato de (4S)-4-amino-5-[4-bromo-2-(piridin-2-carbonil)anilino]-5-oxo-pentanoato de metilo de formula (I-C)



(I-C)

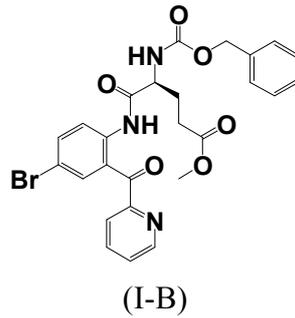
con una base.

- 10 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto de formula (I-C)



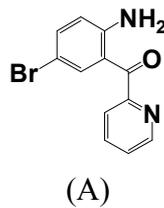
(I-C)

se prepara mediante reacción de (4S)-4-(benciloxycarbonilamino)-5-[4-bromo-2-(piridin-2-carbonil)anilino]-5-oxo-pentanoato de metilo (I-B)



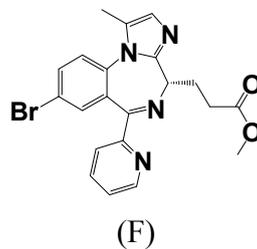
con ácido bromhídrico.

3. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado porque el
 5 (4S)-4-(benciloxycarbonilamino)-5-[4-bromo-2-(piridin-2-carbonil)anilino]-5-oxo-
 pentanoato de metilo de formula (I-B) se prepara mediante reacción del compuesto de
 formula (A)



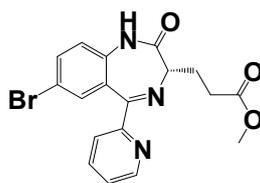
con el ácido (2S)-2-(benciloxycarbonilamino)-5-metoxi-5-oxo-pentanoico en la presencia
 de un agente de acoplamiento.

- 10 4. Procedimiento para la preparación del metil éster de ácido 3-[(4S)-8-bromo-1-metil-6-
 (piridin-2-il)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-il]-propiónico de la fórmula (F),



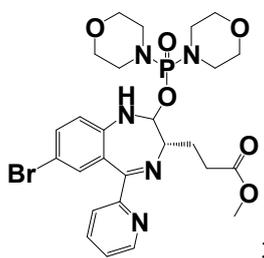
caracterizado en que comprende los pasos de:

- a) reaccionar el compuesto de formula (D)



(D)

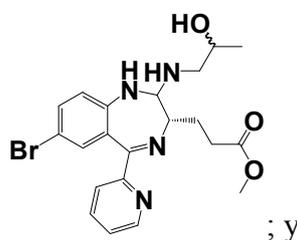
obtenido mediante el procedimiento de la reivindicación 1, con diisopropilamida de litio (LDA) y bis-morfolinofosforilclorhidrato (BMPC) para obtener el compuesto de fórmula (E1)



(E1)

b) reaccionar el compuesto de fórmula (E1) obtenido en el paso (a), con (R)-1-amino-2-propanol o (S)-1-amino-2-propanol para obtener el compuesto de fórmula (EM)

5



(EM)

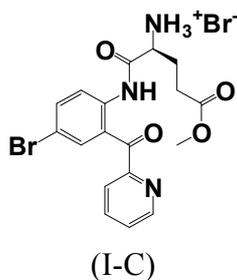
c) reaccionar el compuesto de fórmula (EM) obtenido en el paso (b), con el agente de oxidación peryodinano de Dess-Martin.

5. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (F) según la reivindicación 4, caracterizado en que el compuesto de fórmula (D) se obtiene a partir del compuesto de fórmula (I-C) según el procedimiento de la reivindicación 1.
6. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (F) según la reivindicación 5, caracterizado en que el compuesto de fórmula (I-C) se obtiene a partir del compuesto de fórmula (I-B) según el procedimiento de la reivindicación 2.
7. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (F) según la

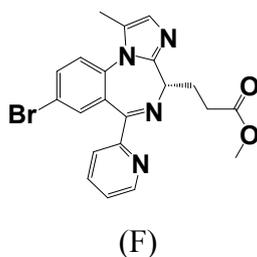
10

reivindicación 6, caracterizado en que el compuesto de fórmula (I-B) se obtiene a partir del compuesto de fórmula (A) según el procedimiento de la reivindicación 3.

8. Uso de sal bromhidrato de (4S)-4-amino-5-[4-bromo-2-(piridin-2-carbonil)anilino]-5-oxo-pentanoato de metilo de fórmula (I-C)

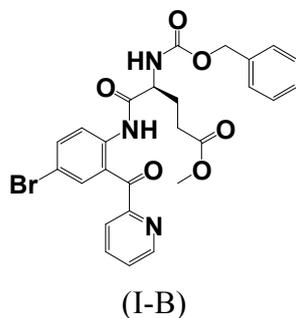


- 5 para preparar un compuesto de fórmula (F)

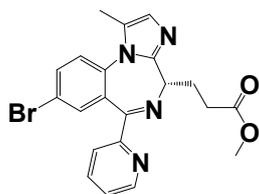


9. Uso según la reivindicación 8, caracterizado en que el compuesto de fórmula (F) se obtiene a partir del compuesto (I-C) mediante el procedimiento descrito en la reivindicación 5.

10. Uso de (4S)-4-(benciloxicarbonilamino)-5-[4-bromo-2-(piridin-2-carbonil)anilino]-5-oxo-pentanoato de metilo de fórmula (I-B)



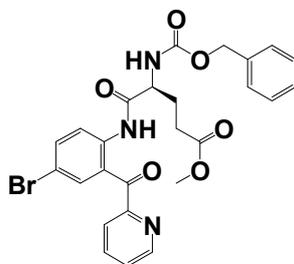
para preparar un compuesto de fórmula (F)



(F)

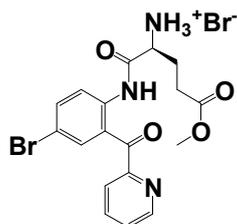
11. Uso según la reivindicación 10, caracterizado en que el compuesto de fórmula (F) se obtiene a partir del compuesto (I-C) mediante el procedimiento descrito en la reivindicación 6.

12. (4S)-4-(benciloxicarbonilamino)-5-[4-bromo-2-(piridin-2-carbonil)anilino]-5-oxo-
5 pentanoato de metilo de fórmula (I-B)



(I-B)

13. Sal bromhidrato de (4S)-4-amino-5-[4-bromo-2-(piridin-2-carbonil)anilino]-5-oxo-
pentanoato de metilo de fórmula (I-C)



(I-C)

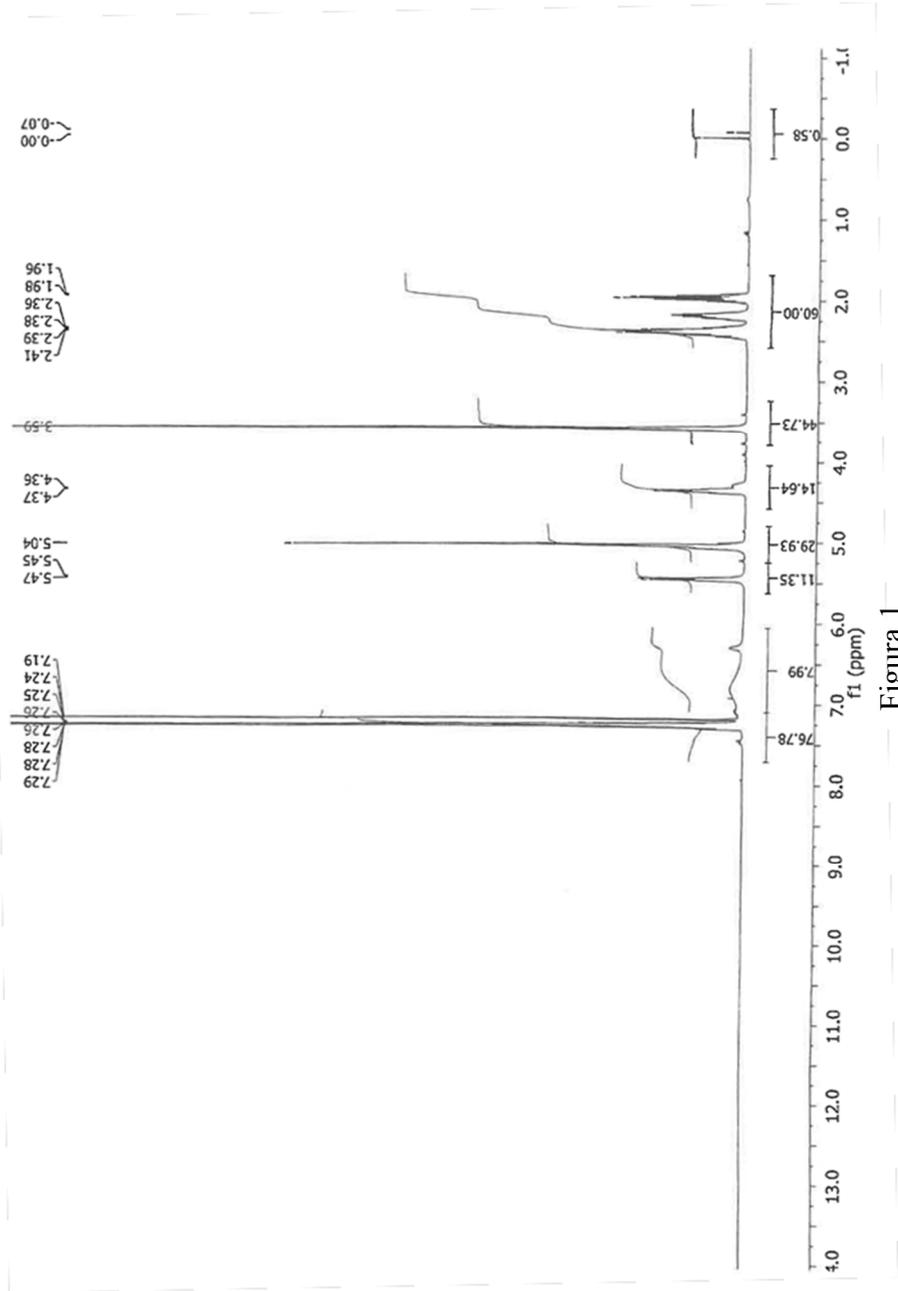


Figura 1

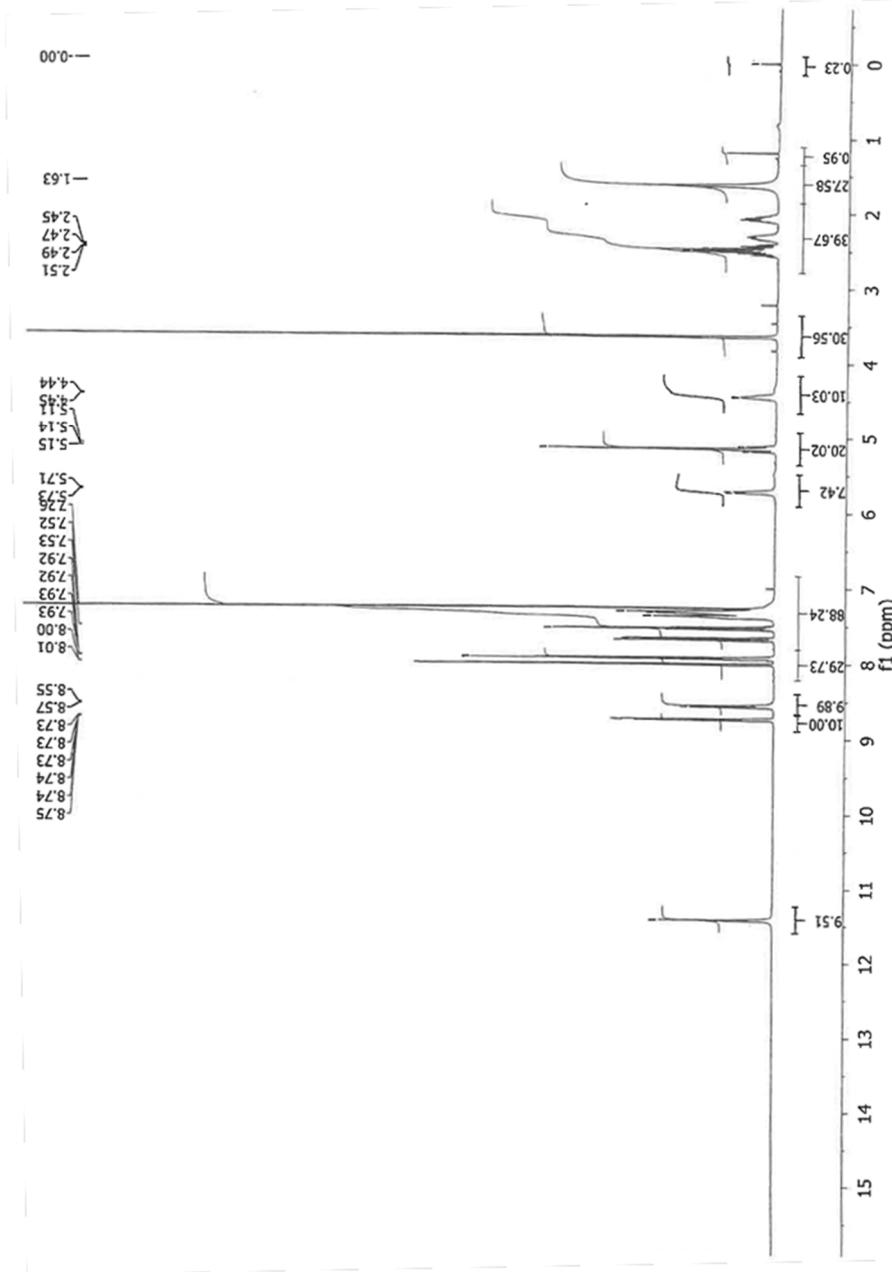


Figura 2

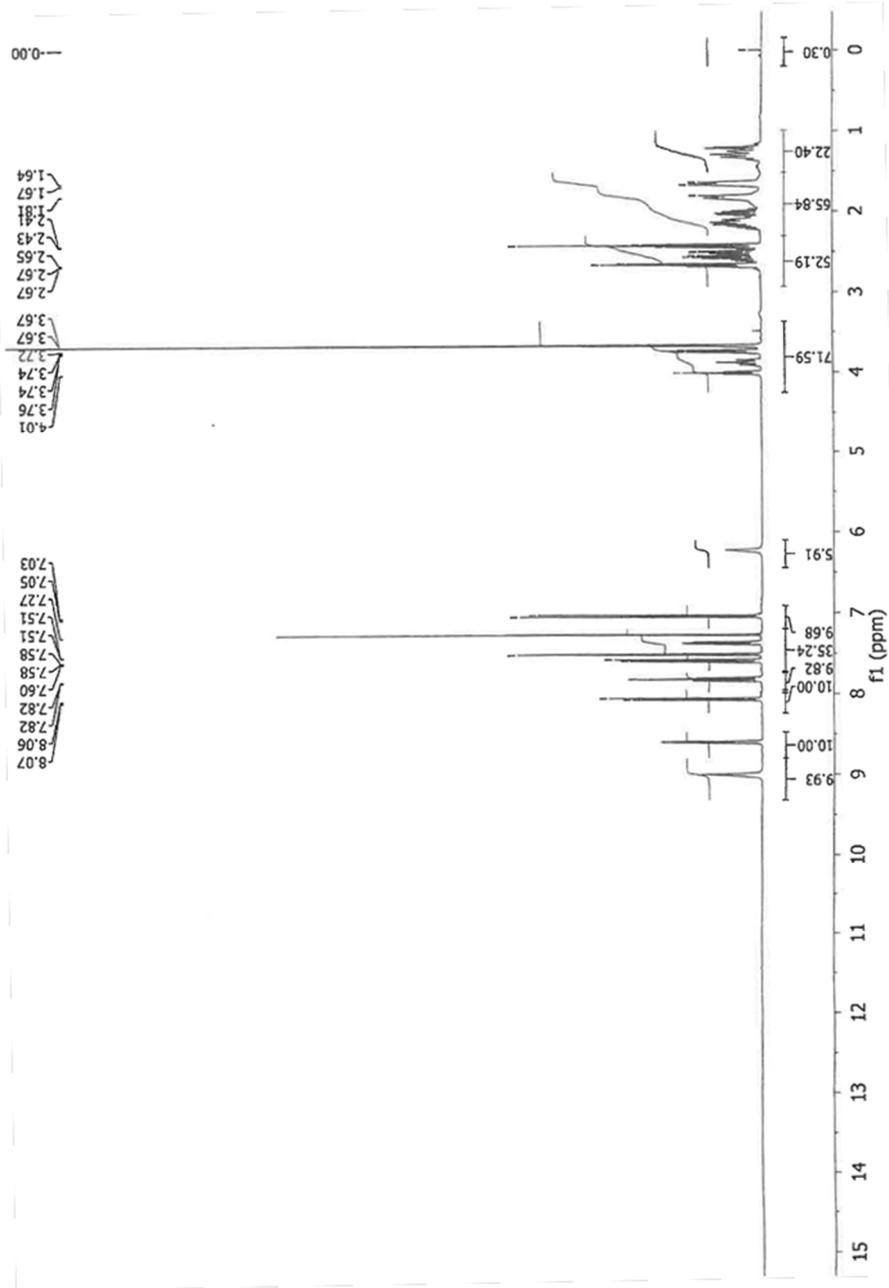


Figura 3

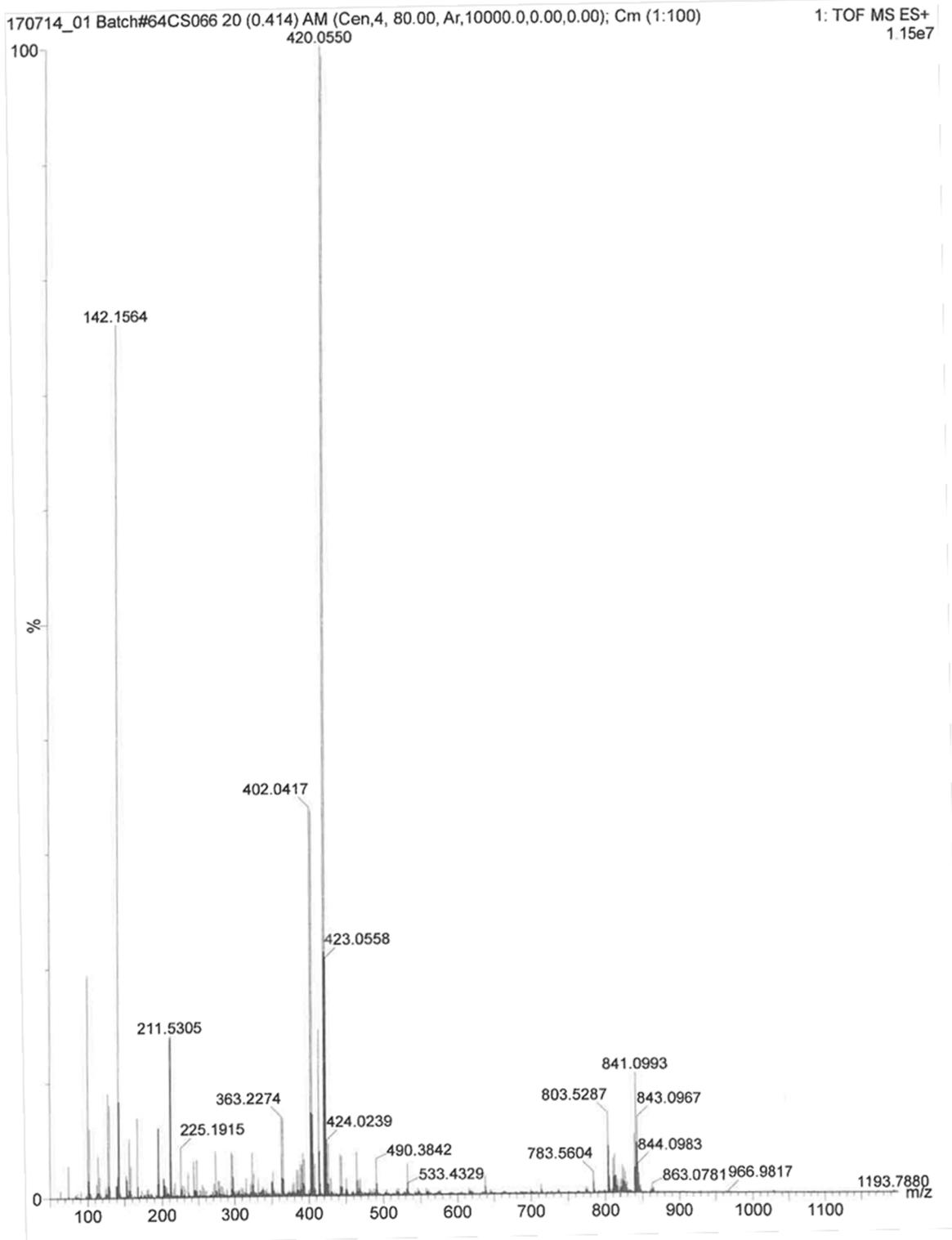


Figura 4

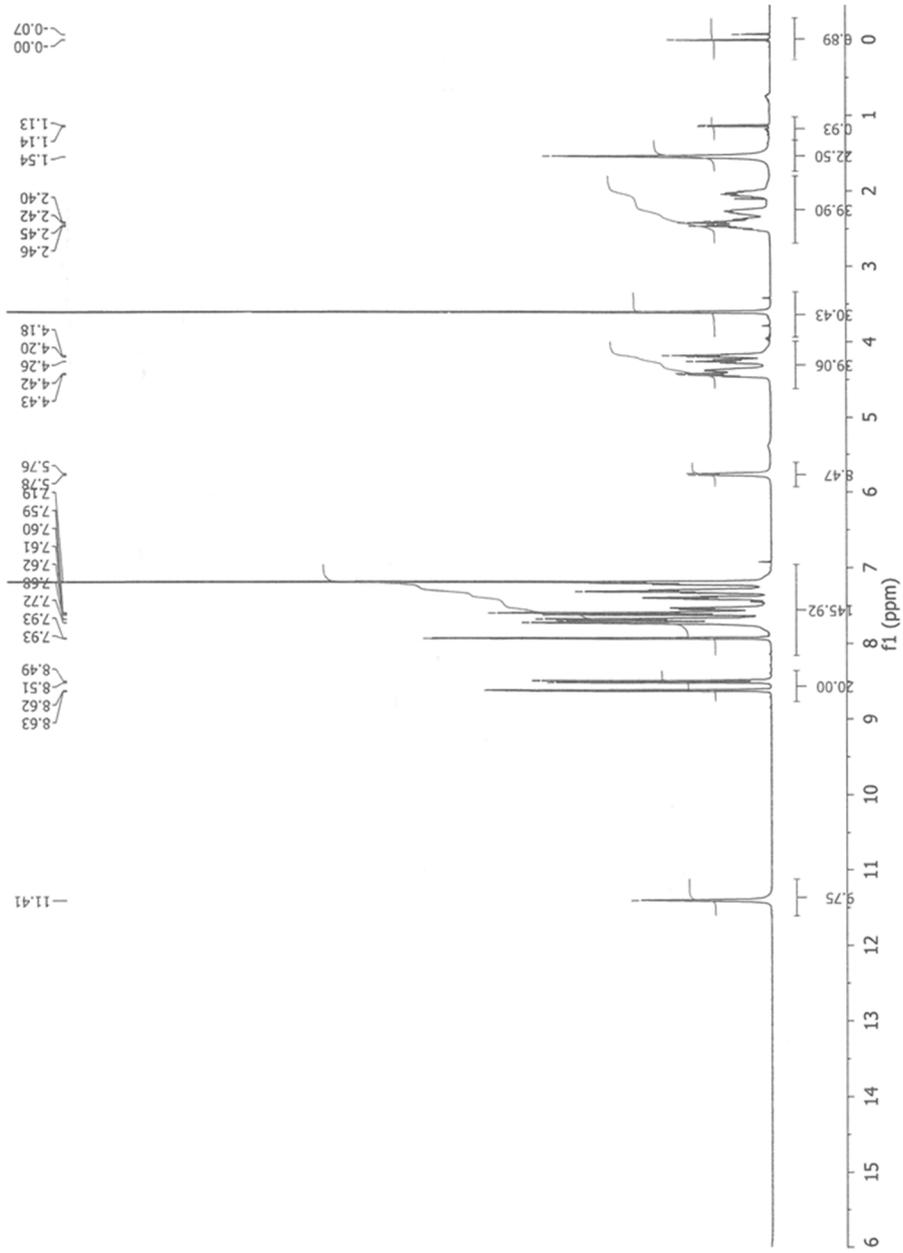


Figura 5



- ②① N.º solicitud: 201730986
 ②② Fecha de presentación de la solicitud: 28.07.2017
 ③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	WO 2011/032692 A1 (PAION UK) 24/03/2011, todo el documento en especial ejemplos y reivindicaciones	1-13
A	Grupos Protectores.2015, Páginas 93 [en línea][recuperado el 06/09/2017]. RecuperadodelInternet http://aprendeonline.udea.edu.co/lms/moodle/pluginfile.php/90435/mod_resource/content/0/Archivos_del_curso/CAPITULO_4._GRUPOS_PROTECTORES.pdf >. página 93	1-3,10-13
A	WO 00/69836 A1 (GLAXO GROUP) 23/11/2000, resumen, reivindicaciones	

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia
 Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría
 A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita
 P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud
 E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe 16.01.2018	Examinador M. P. Fernández Fernández	Página 1/2
---	--	----------------------

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

C07D401/04 (2006.01)

C07D487/04 (2006.01)

C07D243/24 (2006.01)

C07D213/50 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07D

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, ESPACENET, REGISTRY, CAS