

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 709 298**

21 Número de solicitud: 201731210

51 Int. Cl.:

C07D 243/20 (2006.01)

C07D 243/26 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

13.10.2017

43 Fecha de publicación de la solicitud:

15.04.2019

71 Solicitantes:

MOEHS IBERICA, S.L. (100.0%)
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 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, Y COMPUESTOS ÚTILES EN ESE PROCEDIMIENTO**

57 Resumen:

Procedimiento para preparar 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, y compuestos útiles en ese procedimiento.

La presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar metil éster del ácido 3-[(4S)-8-bromo-1-metil-6-(piridin-2-il)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-il]-propiónico, partiendo 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, y nuevos compuestos útiles como intermedios en ese procedimiento, el metil éster de ácido (3S)-3-[7-bromo-2-(2,2-dimetoxipropilamino)-5-piridin-2-il-3H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il]propiónico.

DESCRIPCIÓN

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 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, Y COMPUESTOS ÚTILES EN ESE PROCEDIMIENTO

5

Campo de la invención

La presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar metil éster del ácido 3-[(4S)-8-bromo-1-metil-6-(piridin-2-il)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-il]-propiónico, partiendo 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, y nuevos compuestos útiles como intermedios en ese procedimiento.

10

Antecedentes de la invención

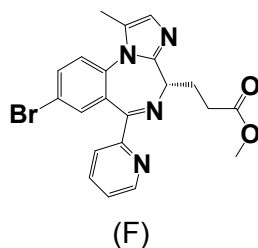
La solicitud internacional WO 00/69836 describe [1,4]-benzodiazepinas de efecto de corta duración que incluyen una unidad estructural de éster carboxílico y que son inactivadas por esterasas de tejido no específico. Se predice un mecanismo de eliminación independiente de órgano que es característico 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.

20

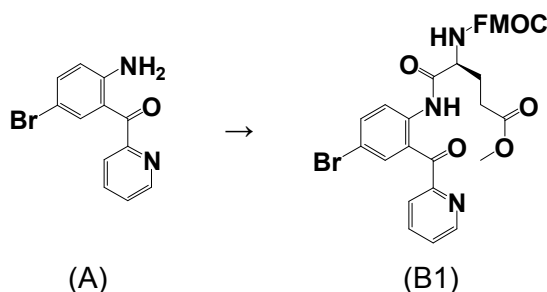
25

30

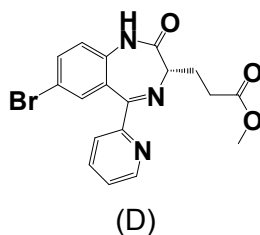
En el ejemplo Ic-8 del documento WO 00/69836 se describe un procedimiento general para preparar derivados de benzodiazepina, como el metil éster de ácido 3-[(4S)-8-bromo-1-metil-6-(piridin-2-il)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-il]-propiónico de la fórmula (F) a partir de la lactama de fórmula (D).



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).

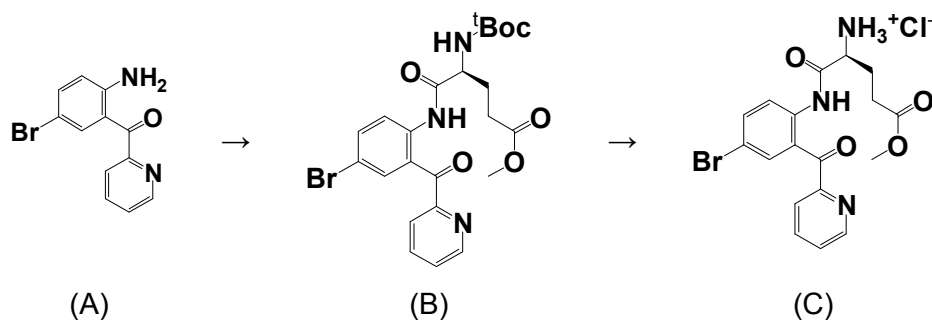


- 10 El procedimiento de obtención de (F) según WO 00/69836, consiste en hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (D) con una suspensión de NaH en THF, tratar la mezcla de reacción con bis-morfolinofosfoclorhidrato (BMPC, Ning et al., J Org. Chern. 1976, 41, 2720-2724; Ning et al., J Org. Chem. 1976, 41, 2724-2727) 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 con soluciones acuosas y concentrar para dar una espuma, tratar esa espuma
- 15 con una cantidad catalítica de ácido p-toluenosulfónico, neutralizar la solución con bicarbonato de sodio y aislar el compuesto de la fórmula (F).

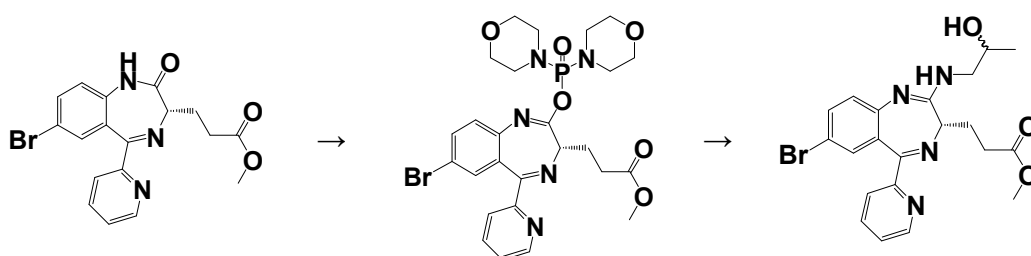
Sin embargo, el procedimiento comprende un gran número de etapas, dando una insuficiente pureza óptica de los compuestos obtenidos en las diferentes etapas y un bajo rendimiento global. Por estos motivos el procedimiento de WO 00/69836 no es satisfactorio para producción a nivel industrial.

- 5 La solicitud internacional WO 2011/032692 describe igualmente el procedimiento de síntesis de la [1,4]-benzodiazepina de fórmula (F), así como de la sal de ácido bencenosulfónico del mismo, a partir de la lactama de fórmula (D).

En este caso, la ruta de síntesis de la lactama de fórmula (D) parte igualmente de la (2-amino-5-bromo-fenil)-piridin-2-il-metanona de fórmula (A) pero se hace reaccionar (A) con glutamato protegido con *t*Boc (*tert*-butiloxicarbonilo), dando lugar al (4*S*)-4-(*tert*-butiloxicarbonilamino)-5-[4-bromo-2-(piridin-2-carbonil)anilino]-5-oxo-pentanoato de metilo de fórmula (B). La desprotección de la amida de fórmula (B) se realiza mediante tratamiento con HCl dando lugar a la sal clorhidrato de (4*S*)-4-amino-5-[4-bromo-2-(piridin-2-carbonil)anilino]-5-oxo-pentanoato de metilo de fórmula (C).



- 15 En WO 2011/032692, el tratamiento de (C) con una base da lugar al compuesto ciclado de fórmula (D), la lactama éster metílico del ácido 3-[(3*S*)-7-bromo-2-oxo-5-(piridin-2-il)-2,3-dihidro-1*H*-[1,4]-benzodiazepin-3-il] propiónico. La lactama de fórmula (D) se hace reaccionar con diisopropilamida de litio (LDA) y bis-morfolinofosforilclorhidrato (BMPC) para dar lugar al metil éster de ácido 3-[(3*S*)-7-bromo-2-(bis-morfolinofosforiloxi)-5-(piridin-2-il)-3*H*-[1,4]-benzodiazepin-3-il]-propiónico de fórmula (E1). Éste último se hace reaccionar con (R)-1-amino-2-propanol o (S)-1-amino-2-propanol en disolvente aprótico para dar lugar al metil éster de ácido 3-[(*S*)-7-bromo-2-((*R* y/o *S*)-2-hidroxi-propilamino)-5-(piridin-2-il)-3*H*-[1,4]-benzodiazepin-3-il]-propiónico de fórmula (EM).



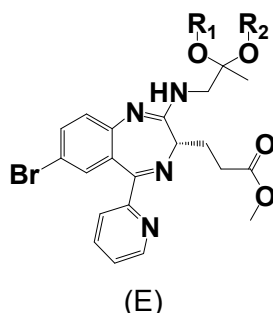
(D)

(E1)

(EM)

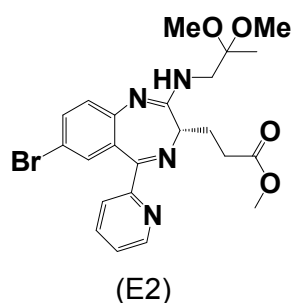
No obstante, para la obtención del metil éster de ácido 3-[(4S)-8-bromo-1-metil-6-(piridin-2-il)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-il]-propiónico de fórmula (F), el documento WO 2011/032692 divulga como ejemplo una reacción compleja y peligrosa del compuesto de fórmula (EM) con periodinano de Dess-Martin, un agente de oxidación explosivo, en medio
5 ácido.

El proceso desarrollado por los inventores presenta como característica diferencial el uso de una amina primaria que comprende un grupo acetal(frente al (R)-1-amino-2-propanol de WO2011/032692A) para obtener un intermedio de fórmula general (E),



en donde R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de un alquilo C1-C6 lineal o
10 ramificado opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 grupos seleccionados de entre alquilo lineal o ramificado C1-C3, halógeno, amino, alquilamino, o OR' , en donde R' representa un H o un alquilo C1-C6 lineal o ramificado; o en donde R^1 , junto con R^2 , forma un resto de fórmula - $CH_2-(CR^3R^4)_n-CH_2-$, en el cual n es igual a 0, 1, 2, 3 o 4 y donde R^3 y R^4 se seleccionan independientemente de un hidrógeno o de un alquilo C1-C6 lineal o ramificado
15 opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 grupos seleccionados de entre alquilo lineal o ramificado C1-C3, halógeno, amino, alquilamino, o OR' , en donde R' representa un H o un alquilo C1-C6 lineal o ramificado.

En una realización de la presente invención el compuesto de fórmula E es el intermedio metil éster de ácido (3S)-3-[7-bromo-2-(2,2-dimetoxipropilamino)-5-piridin-2-il-3H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il]propiónico de la fórmula (E2),
20

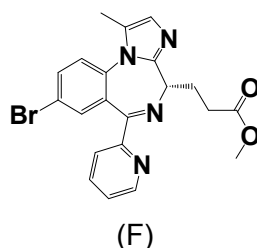


obtenible mediante el empleo del 2,2-dimetoxipropilamina como amina primaria, el cual es fácilmente aislable y puede purificarse si fuera necesario. La presencia del acetal de dicho intermedio da lugar a una síntesis de (F), o sus sales farmacéuticamente aceptables, sin necesidad de posterior tratamiento con oxidante, ya que es el propio ácido utilizado el que permite realizar la hidrólisis del acetal, subsiguiente ciclación y obtención final de la correspondiente sal del compuesto de fórmula (F), también conocido como remimazolam.

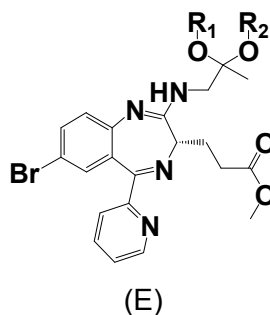
Breve descripción de la invención

Los autores de la presente invención han desarrollado un nuevo método de síntesis del producto de fórmula (F), con reactivos menos complicados, rendimientos de reacción significativamente más elevados y proporcionando productos de mayor pureza que los procedimientos descritos en el estado de la técnica. El punto clave de la invención está en proporcionar un nuevo método de síntesis del compuesto de fórmula (F), o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, partiendo del compuesto de fórmula (E) pero pasando por un intermedio alternativo (mejorando el rendimiento global de la síntesis) al compuesto de fórmula (EM).

Por tanto, un primer aspecto de la invención se dirige a un procedimiento para preparar 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),



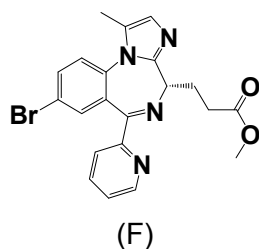
o sal farmacéuticamente aceptable, caracterizado porque comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (E),



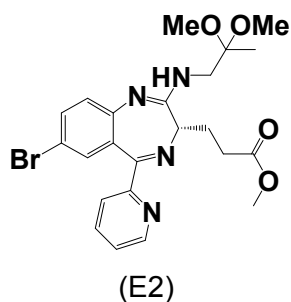
en donde R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de un alquilo C1-C6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 grupos seleccionados de entre alquilo lineal o ramificado C1-C3, halógeno, amino, alquilamino, o OR' , en donde R' representa un H o un alquilo C1-C6 lineal o ramificado; o en donde R^1 , junto con R^2 , forma un resto de fórmula -
 5 $CH_2-(CR^3R^4)_n-CH_2-$, en el cual n es igual a 0, 1, 2, 3 o 4 y donde R^3 y R^4 se seleccionan independientemente de un hidrógeno o de un alquilo C1-C6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 grupos seleccionados de entre alquilo lineal o ramificado C1-C3, halógeno, amino, alquilamino, o OR' , en donde R' representa un H o un alquilo C1-C6 lineal o ramificado;

10 con un ácido.

En una realización particular del primer aspecto, la invención se dirige a un procedimiento para preparar 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),

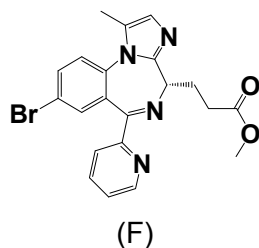


o sal farmacéuticamente aceptable, caracterizado porque comprende la etapa de hacer
 15 reaccionar el metil éster de ácido (3S)-3-[7-bromo-2-(2,2-dimetoxipropilamino)-5-piridin-2-il-3H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il]propiónico de la fórmula (E2)

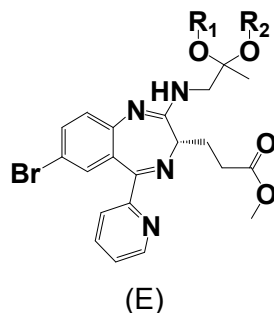


con un ácido.

En otra realización particular del primer aspecto, la invención se dirige a un procedimiento para preparar el besilato del metil éster de ácido 3-[(4S)-8-bromo-1-metil-6-(piridin-2-il)-4H-
 20 imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-il]-propiónico de la fórmula (F),



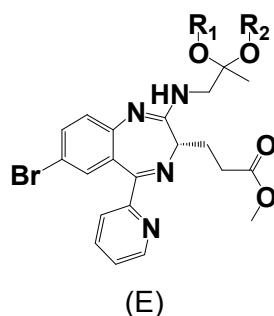
caracterizado porque comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (E),



en donde R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de un alquilo C1-C6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 grupos seleccionados de entre alquilo lineal o ramificado C1-C3, halógeno, amino, alquilamino, o OR' , en donde R' representa un H o un alquilo C1-C6 lineal o ramificado; o en donde R^1 , junto con R^2 , forma un resto de fórmula -
 5 $CH_2-(CR^3R^4)_n-CH_2-$, en el cual n es igual a 0, 1, 2, 3 o 4 y donde R^3 y R^4 se seleccionan independientemente de un hidrógeno o de un alquilo C1-C6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 grupos seleccionados de entre alquilo lineal o ramificado C1-C3, halógeno, amino, alquilamino, o OR' , en donde R' representa un H o un
 10 alquilo C1-C6 lineal o ramificado;

con ácido bencenosulfónico.

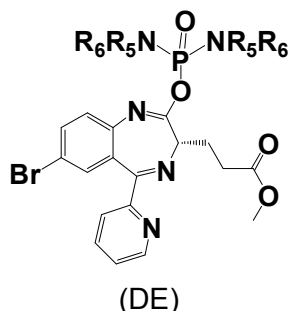
En un segundo aspecto, la invención se dirige a un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (E),



en donde R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de un alquilo C1-C6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 grupos seleccionados de entre alquilo lineal o ramificado C1-C3, halógeno, amino, alquilamino, o OR' , en donde R' representa un H o un alquilo C1-C6 lineal o ramificado; o en donde R^1 , junto con R^2 , forma un resto de fórmula -
 15

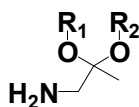
CH₂-(CR³R⁴)_n-CH₂-, en el cual n es igual a 0, 1, 2, 3 o 4 y donde R³ y R⁴ se seleccionan independientemente de un hidrógeno o de un alquilo C1-C6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 grupos seleccionados de entre alquilo lineal o ramificado C1-C3, halógeno, amino, alquilamino, o OR', en donde R' representa un H o un alquilo C1-C6 lineal o ramificado;

caracterizado porque comprende la etapa de hacer reaccionar el compuesto de fórmula (DE)



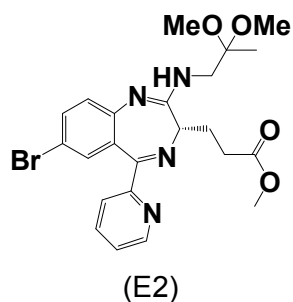
en donde R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente de un alquilo C1-C4 lineal o ramificado opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 grupos seleccionados de entre alquilo lineal o ramificado C1-C3, halógeno, amino, alquilamino, o OR', en donde R' representa un H o un alquilo C1-C6 lineal o ramificado; o en donde R⁵ y R⁶ adyacentes forman un heterociclo saturado de 4 a 7 miembros con el nitrógeno al cual están unidos, y en donde el heterociclo contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N y O;

con una amina primaria de fórmula,

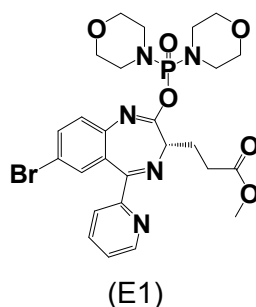


en donde R¹ y R² se seleccionan independientemente de un alquilo C1-C6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 grupos seleccionados de entre alquilo lineal o ramificado C1-C3, halógeno, amino, alquilamino, o OR', en donde R' representa un H o un alquilo C1-C6 lineal o ramificado; o en donde R¹, junto con R², forma un resto de fórmula -CH₂-(CR³R⁴)_n-CH₂-, en el cual n es igual a 0, 1, 2, 3 o 4 y donde R³ y R⁴ se seleccionan independientemente de un hidrógeno o de un alquilo C1-C6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 grupos seleccionados de entre alquilo lineal o ramificado C1-C3, halógeno, amino, alquilamino, o OR', en donde R' representa un H o un alquilo C1-C6 lineal o ramificado.

En una realización particular del segundo aspecto, la invención se dirige a un procedimiento para preparar el metil éster de ácido (3S)-3-[7-bromo-2-(2,2-dimetoxipropilamino)-5-piridin-2-il-3H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il]propiónico de fórmula (E2)

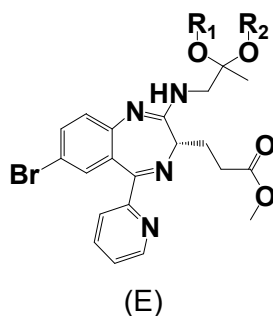


caracterizado porque comprende la etapa de hacer reaccionar el compuesto de fórmula (E1)



con 2,2-dimetoxi-propilamina.

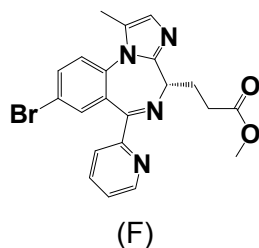
En un tercer aspecto, la presente invención se dirige al uso del compuesto de fórmula (E),



5 en donde R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de un alquilo C1-C6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 grupos seleccionados de entre alquilo lineal o ramificado C1-C3, halógeno, amino, alquilamino, o OR' , en donde R' representa un H o un alquilo C1-C6 lineal o ramificado; o en donde R^1 , junto con R^2 , forma un resto de fórmula - $CH_2-(CR^3R^4)_n-CH_2-$, en el cual n es igual a 0, 1, 2, 3 o 4 y donde R^3 y R^4 se seleccionan independientemente de un hidrógeno o de un alquilo C1-C6 lineal o ramificado

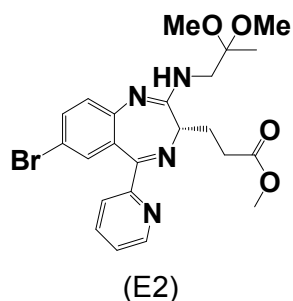
10 opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 grupos seleccionados de entre alquilo lineal o ramificado C1-C3, halógeno, amino, alquilamino, o OR' , en donde R' representa un H o un alquilo C1-C6 lineal o ramificado;

para preparar un compuesto de fórmula (F)

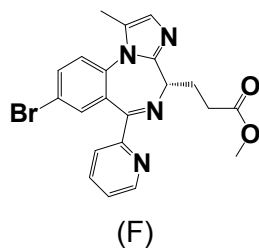


o sal farmacéuticamente aceptable.

En una realización particular del tercero aspecto, la presente invención se dirige al uso del metil éster de ácido (3S)-3-[7-bromo-2-(2,2-dimetoxipropilamino)-5-piridin-2-il-3H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il]propiónico de la fórmula (E2)

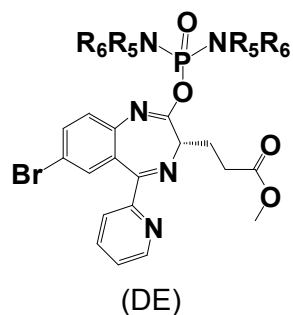


5 para preparar un compuesto de fórmula (F)



o sal farmacéuticamente aceptable.

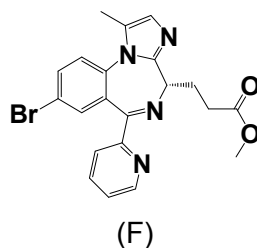
En un cuarto aspecto, la presente invención se dirige al uso del compuesto de fórmula (DE)



en donde R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente de un alquilo C1-C4 lineal o ramificado opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 grupos seleccionados de entre alquilo lineal o ramificado C1-C3, halógeno, amino, alquilamino, o OR', en donde R' representa un H o un

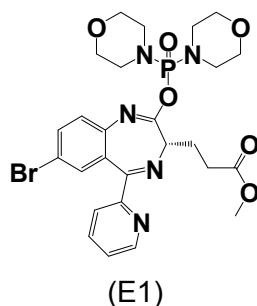
10

alquilo C1-C6 lineal o ramificado; o en donde R⁵ y R⁶ adyacentes forman un heterociclo saturado de 4 a 7 miembros con el nitrógeno al cual están unidos, y en donde el heterociclo contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N y O; para preparar un compuesto de fórmula (F)

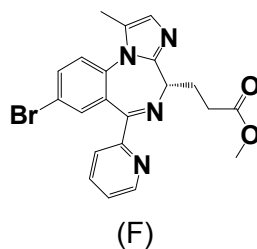


- 5 o sal farmacéuticamente aceptable, caracterizado en que el compuesto de fórmula (F) se obtiene a partir del compuesto (DE) mediante el procedimiento descrito en los aspectos 1 y 2 de la presente invención.

En una realización particular del cuarto aspecto, la presente invención se dirige al uso del compuesto de fórmula (E1)

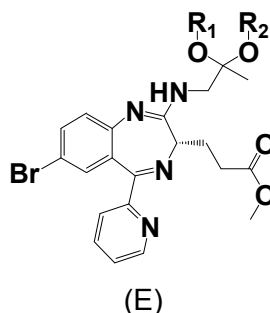


- 10 para preparar un compuesto de fórmula (F)



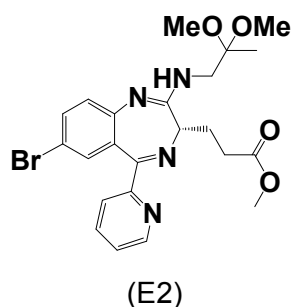
o sal farmacéuticamente aceptable, caracterizado en que el compuesto de fórmula (F) se obtiene a partir del compuesto (E1) mediante el procedimiento descrito en los aspectos 1 y 2 de la presente invención.

El aspecto quinto de la presente invención va dirigido al compuesto de fórmula (E),



en donde R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de un alquilo C1-C6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 grupos seleccionados de entre alquilo lineal o ramificado C1-C3, halógeno, amino, alquilamino, o OR' , en donde R' representa un H o un alquilo C1-C6 lineal o ramificado; o en donde R^1 , junto con R^2 , forma un resto de fórmula -
 5 $CH_2-(CR^3R^4)_n-CH_2-$, en el cual n es igual a 0, 1, 2, 3 o 4 y donde R^3 y R^4 se seleccionan independientemente de un hidrógeno o de un alquilo C1-C6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 grupos seleccionados de entre alquilo lineal o ramificado C1-C3, halógeno, amino, alquilamino, o OR' , en donde R' representa un H o un alquilo C1-C6 lineal o ramificado.

- 10 En una realización particular del aspecto quinto, la presente invención va dirigida al al metil éster de ácido (3S)-3-[7-bromo-2-(2,2-dimetoxipropilamino)-5-piridin-2-il-3H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il]propiónico de fórmula (E2)



Breve descripción de las figuras

- 15 Figura 1. 1H-RMN del ácido (2S)-2-(benciloxycarbonilamino)-5-metoxi-5-oxo-pentanoico
- Figura 2. 1H-RMN del compuesto de fórmula (I-B)
- Figura 3. 1H-RMN del compuesto de fórmula (D)
- Figura 4. Masas del compuesto de fórmula (I-C)
- Figura 5. 1H-RMN del compuesto de fórmula (B1)
- 20 Figura 6. 1H-RMN del compuesto de fórmula (E2)

Figura 7. ¹³C-RMN del compuesto de fórmula (E2)

Figura 8. ¹H-RMN del compuesto de fórmula (F)

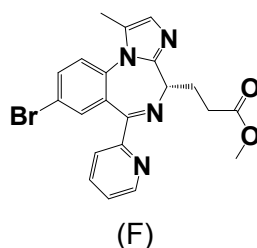
Figura 9. ¹³C-RMN del compuesto de fórmula (F)

Figura 10. Patrón de XRPD del compuesto de fórmula (F).

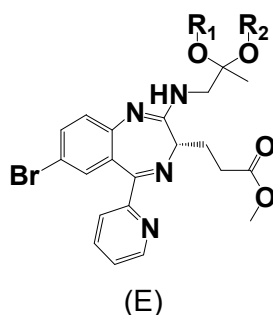
5 Figura 11. Patrón de DSC del compuesto de fórmula (F)

Descripción detallada de la invención

En el primer aspecto de la invención se define un procedimiento para preparar 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),



10 o sal farmacéuticamente aceptable, caracterizado porque comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (E),

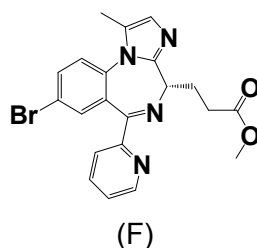


en donde R¹ y R² se seleccionan independientemente de un alquilo C1-C6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 grupos seleccionados de entre alquilo lineal o ramificado C1-C3, halógeno, amino, alquilamino, o OR', en donde R' representa un H o un alquilo C1-C6 lineal o ramificado; o en donde R¹, junto con R², forma un resto de fórmula -CH₂-(CR³R⁴)_n-CH₂-, en el cual n es igual a 0, 1, 2, 3 o 4 y donde R³ y R⁴ se seleccionan independientemente de un hidrógeno o de un alquilo C1-C6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 grupos seleccionados de entre alquilo lineal o ramificado C1-C3, halógeno, amino, alquilamino, o OR', en donde R' representa un H o un alquilo C1-C6 lineal o ramificado;

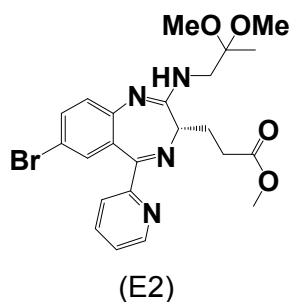
20 con un ácido.

En el contexto de la presente invención, cuando se define que un alquilo lineal o ramificado es opcionalmente sustituido pretende definirse que dicho alquilo lineal o ramificado o está sin sustituir o, alternativamente, está sustituido en una o más posiciones por al menos un grupo seleccionado de entre alquilo lineal o ramificado C1-C3, halógeno, amino, alquilamino, o OR', en donde R' representa un H o un alquilo C1-C6 lineal o ramificado. Un alquilamino será entendido como -NR''R'' en donde cada R'' se selecciona independientemente de entre H o de entre alquilo lineal o ramificado C1-C3.

En una realización particular, R¹ y R² se seleccionan independientemente de un alquilo lineal o ramificado C1-C3 opcionalmente sustituido, preferiblemente de un alquilo lineal C1-C3 no sustituido. En una realización preferida, R¹ y R² son metilo. Así, en una realización particular de la invención, el procedimiento para preparar 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),



o sal farmacéuticamente aceptable, se caracteriza porque comprende la etapa de hacer reaccionar el metil éster de ácido (3S)-3-[7-bromo-2-(2,2-dimetoxipropilamino)-5-piridin-2-il]-3H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il]propiónico de la fórmula (E2)



con un ácido.

El procedimiento de la invención tiene la gran ventaja frente al estado de la técnica de que no requiere un agente oxidante para convertir el intermedio de fórmula (E1) al compuesto de fórmula (F) o sal farmacéuticamente aceptable, sino que al pasar por el intermedio acetal de fórmula (E), el empleo de un ácido es suficiente para dar lugar a la ciclación obteniéndose el compuesto de fórmula (F). Esto permite mejorar el rendimiento de la reacción (como se demuestra por los ejemplos) así como mejor industrialización del proceso.

Generalmente, el ácido necesario para ciclar el acetal de fórmula (E) al compuesto de

fórmula (F) es un ácido típicamente empleado en reacciones de hidrólisis ácidas, por lo que el experto en la materia no tendrá dificultad en identificar qué ácidos pueden emplearse en el procedimiento de la presente invención. Como ejemplo de ácidos puede seleccionarse un ácido orgánico o alternatively un ácido inorgánico. Ejemplos no limitativos de los ácidos que pueden emplearse en este paso son el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico o ácido sulfúrico así como ácido acético, ácido benzoico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido succínico o ácidos sulfónicos como el ácido etanodisulfónico, metilbencenosulfónico o bencenosulfónico. En una realización particular, el ácido empleado para ciclar el acetal de fórmula (E) al compuesto de fórmula (F) es un ácido sulfónico. Preferiblemente, el ácido se selecciona del ácido etanodisulfónico, ácido metilbencenosulfónico o ácido bencenosulfónico, más preferiblemente ácido bencenosulfónico.

La reacción de formación del compuesto de fórmula (F) a partir del acetal de fórmula (E) se lleva a cabo, preferiblemente, en un disolvente orgánico. En otra realización particular, la reacción de formación del compuesto de fórmula (F) a partir del acetal de fórmula (E) se lleva a cabo en un disolvente anhidro. Preferiblemente, el compuesto de fórmula (F) se obtiene a partir de (E) empleando un ácido en un disolvente orgánico.

En una realización preferida, el ácido empleado para hidrolizar el acetal (E) es el ácido bencenosulfónico. En este caso, en una síntesis de un solo paso y sin necesidad de recurrir a más reactivos, nombradamente oxidantes peligrosos como el periodinano de Dess-Martin, se convierte el intermedio (E) en la sal farmacéuticamente aceptable besilato 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).

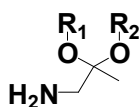
En una realización particular, la reacción de (E) con ácido bencenosulfónico se lleva a cabo en un disolvente orgánico. Preferiblemente, el disolvente orgánico se selecciona de entre ésteres, alcoholes y cetonas. Más preferiblemente, el disolvente orgánico se selecciona de entre acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, acetona, metilisobutilcetona y metiletilcetona. Aún más preferiblemente, el disolvente orgánico es acetona. La reacción de hidrólisis y ciclación se lleva a cabo a una temperatura no superior a 90°C, no superior a 70°C, no superior a 50°C, no superior a 40°C, no superior a 30°C, preferiblemente no superior a 20°C.

En una realización particular, la reacción de hidrólisis y ciclación se lleva a cabo bajo atmósfera inerte. Por atmósfera inerte se debe entender la ausencia de oxígeno.

En otra realización particular, el compuesto de fórmula (E) se hace reaccionar con un ácido

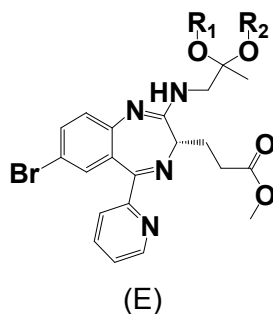
distinto del ácido bencenosulfónico, en condiciones idénticas a las descritas arriba. En ese contexto, se obtiene una sal farmacéuticamente aceptable conjugada que depende del ácido empleado, del compuesto de fórmula (F). Ejemplos de ácidos alternativos son ácidos sulfónicos como el ácido etanodisulfónico o el ácido metilbencenosulfónico. En una realización preferida, el procedimiento de la invención permite obtener la sal besilato del compuesto de fórmula (F).

En una realización particular, para preparar un compuesto de fórmula (E), se puede partir de un compuesto de fórmula (DE) descrito arriba y hacerlo reaccionar con una amina primaria de fórmula,



en donde R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de un alquilo C1-C6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 grupos seleccionados de entre alquilo lineal o ramificado C1-C3, halógeno, amino, alquilamino, o OR' , en donde R' representa un H o un alquilo C1-C6 lineal o ramificado; o en donde R^1 , junto con R^2 , forma un resto de fórmula - $CH_2-(CR^3R^4)_n-CH_2-$, en el cual n es igual a 0, 1, 2, 3 o 4 y donde R^3 y R^4 se seleccionan independientemente de un hidrógeno o de un alquilo C1-C6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 grupos seleccionados de entre alquilo lineal o ramificado C1-C3, halógeno, amino, alquilamino, o OR' , en donde R' representa un H o un alquilo C1-C6 lineal o ramificado.

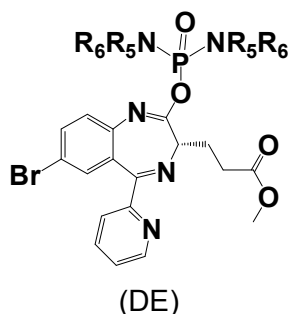
Por este motivo, en un segundo aspecto de la invención, se contempla el procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (E),



en donde R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de un alquilo C1-C6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 grupos seleccionados de entre alquilo lineal o ramificado C1-C3, halógeno, amino, alquilamino, o OR' , en donde R' representa un H o un alquilo C1-C6 lineal o ramificado; o en donde R^1 , junto con R^2 , forma un resto de fórmula - $CH_2-(CR^3R^4)_n-CH_2-$, en el cual n es igual a 0, 1, 2, 3 o 4 y donde R^3 y R^4 se seleccionan

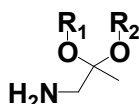
independientemente de un hidrógeno o de un alquilo C1-C6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 grupos seleccionados de entre alquilo lineal o ramificado C1-C3, halógeno, amino, alquilamino, o OR', en donde R' representa un H o un alquilo C1-C6 lineal o ramificado;

- 5 caracterizado porque comprende la etapa de hacer reaccionar el compuesto de fórmula (DE)



- en donde R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente de un alquilo C1-C4 lineal o ramificado opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 grupos seleccionados de entre alquilo lineal o ramificado C1-C3, halógeno, amino, alquilamino, o OR', en donde R' representa un H o un alquilo C1-C6 lineal o ramificado; o en donde R⁵ y R⁶ adyacentes forman un heterociclo saturado de 4 a 7 miembros con el nitrógeno al cual están unidos, y en donde el heterociclo contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N y O;
- 10

con dicha amina primaria de fórmula,

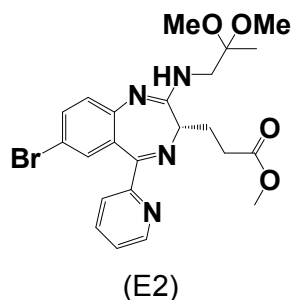


- en donde R¹ y R² se seleccionan independientemente de un alquilo C1-C6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 grupos seleccionados de entre alquilo lineal o ramificado C1-C3, halógeno, amino, alquilamino, o OR', en donde R' representa un H o un alquilo C1-C6 lineal o ramificado; o en donde R¹, junto con R², forma un resto de fórmula -CH₂-(CR³R⁴)_n-CH₂-, en el cual n es igual a 0, 1, 2, 3 o 4 y donde R³ y R⁴ se seleccionan independientemente de un hidrógeno o de un alquilo C1-C6 lineal o ramificado
- 15
- opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 grupos seleccionados de entre alquilo lineal o ramificado C1-C3, halógeno, amino, alquilamino, o OR', en donde R' representa un H o un alquilo C1-C6 lineal o ramificado.
- 20

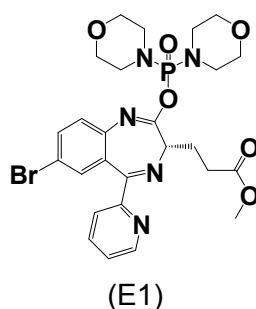
Para preparar el compuesto de fórmula (E2), se puede partir del compuesto de fórmula (E1) descrito por ejemplo en WO 2011/032692 y hacerlo reaccionar con 2,2-dimetoxi-propilamina.

- 25 En una realización particular, se contempla el procedimiento para preparar el metil éster de ácido (3S)-3-[7-bromo-2-(2,2-dimetoxipropilamino)-5-piridin-2-il-3H-benzo[e][1,4]diazepin-3-

il]propiónico de fórmula (E2)



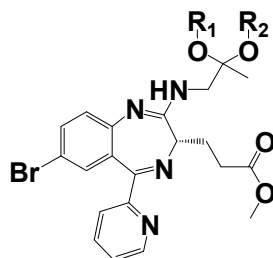
caracterizado porque comprende la etapa de hacer reaccionar el compuesto de fórmula (E1)



con 2,2-dimetoxi-propilamina.

En una realización particular, la reacción de obtención del compuesto de fórmula (E) a partir
 5 del compuesto de fórmula (DE) se lleva a cabo en condiciones anhidras. En otra realización particular, dicha reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico anhidro. Preferiblemente, el disolvente orgánico anhidro se selecciona de entre éteres cíclicos, en particular el tetrahydrofurano o el 2-metiltetrahydrofurano, preferiblemente el tetrahydrofurano. La reacción de formación del acetal se lleva a cabo a una temperatura no superior a 90°C,
 10 no superior a 70°C, no superior a 50°C, no superior a 40°C, no superior a 30°C, preferiblemente no superior a 20°C.

Así, resulta evidente de la presente divulgación que el acetal de fórmula (E) es un intermedio de alto interés comercial, ya que permite obtener el compuesto de fórmula (F) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en un solo paso de síntesis y sin exigir condiciones
 15 de reacción complicadas como el empleo de oxidantes peligrosos. Por lo anterior, en un tercer aspecto de la invención se contempla el uso del compuesto de fórmula (E),

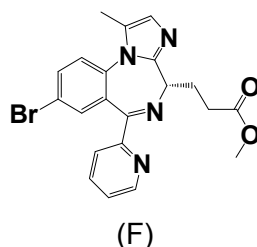


(E)

en donde R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de un alquilo C1-C6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 grupos seleccionados de entre alquilo lineal o ramificado C1-C3, halógeno, amino, alquilamino, o OR' , en donde R' representa un H o un alquilo C1-C6 lineal o ramificado; o en donde R^1 , junto con R^2 , forma un resto de fórmula -

5 $CH_2-(CR^3R^4)_n-CH_2-$, en el cual n es igual a 0, 1, 2, 3 o 4 y donde R^3 y R^4 se seleccionan independientemente de un hidrógeno o de un alquilo C1-C6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 grupos seleccionados de entre alquilo lineal o ramificado C1-C3, halógeno, amino, alquilamino, o OR' , en donde R' representa un H o un alquilo C1-C6 lineal o ramificado;

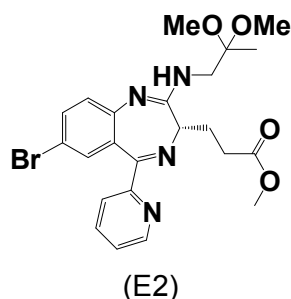
10 para preparar un compuesto de fórmula (F)



(F)

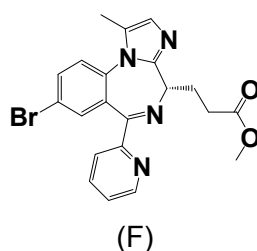
o sal farmacéuticamente aceptable.

En una realización particular, se contempla el uso del metil éster de ácido (3S)-3-[7-bromo-2-(2,2-dimetoxipropilamino)-5-piridin-2-il-3H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il]propiónico de la fórmula (E2)



(E2)

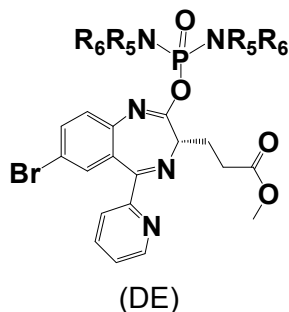
15 para preparar un compuesto de fórmula (F)



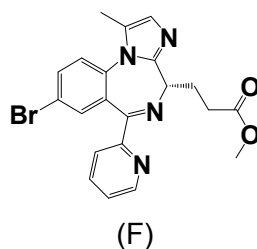
(F)

o sal farmacéuticamente aceptable.

Alternativamente, también se contempla en un cuarto aspecto de la invención, el uso del compuesto de fórmula (DE)

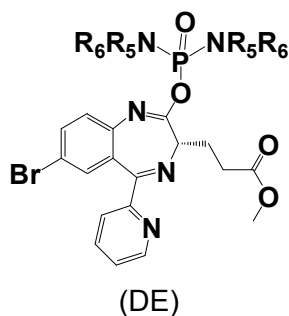


en donde R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de un alquilo C1-C4 lineal o ramificado opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 grupos seleccionados de entre alquilo lineal o ramificado C1-C3, halógeno, amino, alquilamino, o OR' , en donde R' representa un H o un alquilo C1-C6 lineal o ramificado; o en donde R^5 y R^6 adyacentes forman un heterociclo saturado de 4 a 7 miembros con el nitrógeno al cual están unidos, y en donde el heterociclo contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N y O; para preparar un compuesto de fórmula (F)



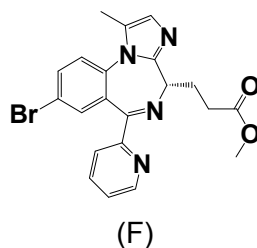
o sal farmacéuticamente aceptable, caracterizado en que el compuesto de fórmula (F) se obtiene a partir del compuesto (DE) mediante el procedimiento descrito en la presente invención.

En una realización preferida, se contempla el uso del compuesto de fórmula (DE)



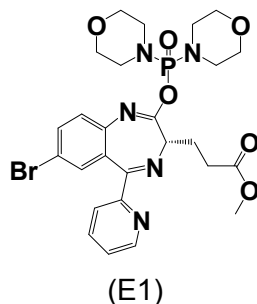
en donde R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de un alquilo C1-C4 lineal o ramificado opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 grupos seleccionados de entre alquilo lineal o ramificado C1-C3, halógeno, amino, alquilamino, o OR' , en donde R' representa un H o un

alquilo C1-C6 lineal o ramificado; o en donde R⁵ y R⁶ adyacentes forman un heterociclo saturado de 4 a 7 miembros con el nitrógeno al cual están unidos, y en donde el heterociclo contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N y O; para preparar un compuesto de fórmula (F)

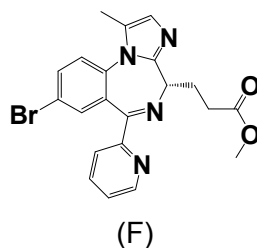


- 5 o sal farmacéuticamente aceptable, caracterizado en que el compuesto de fórmula (F) se obtiene a partir del compuesto (DE) mediante el procedimiento de la presente invención, empleando la 2,2-dimetoxi-propilamina pasando por el intermedio de fórmula (E2).

En una realización particular, se contempla el uso del compuesto de fórmula (E1)

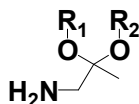


- 10 para preparar un compuesto de fórmula (F)



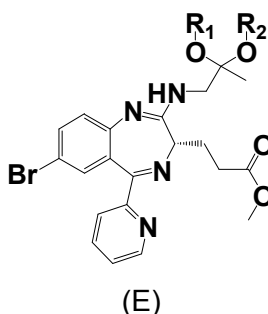
o sal farmacéuticamente aceptable, caracterizado en que el compuesto de fórmula (F) se obtiene a partir del compuesto (E1) mediante el procedimiento de la presente invención. En una realización aún más preferida el procedimiento emplea la 2,2-dimetoxi-propilamina por lo que pasa por el intermedio de fórmula (E2).

- 15 El acetal de fórmula (E) obtenible mediante la reacción de (DE) con una amina primaria de fórmula,



en donde R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de un alquilo C1-C6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 grupos seleccionados de entre alquilo lineal o ramificado C1-C3, halógeno, amino, alquilamino, o OR' , en donde R' representa un H o un alquilo C1-C6 lineal o ramificado; o en donde R^1 , junto con R^2 , forma un resto de fórmula - $CH_2-(CR^3R^4)_n-CH_2-$, en el cual n es igual a 0, 1, 2, 3 o 4 y donde R^3 y R^4 se seleccionan independientemente de un hidrógeno o de un alquilo C1-C6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 grupos seleccionados de entre alquilo lineal o ramificado C1-C3, halógeno, amino, alquilamino, o OR' , en donde R' representa un H o un alquilo C1-C6 lineal o ramificado;

es un compuesto nuevo. Por tanto, el último aspecto de la invención se dirige al compuesto de fórmula (E)



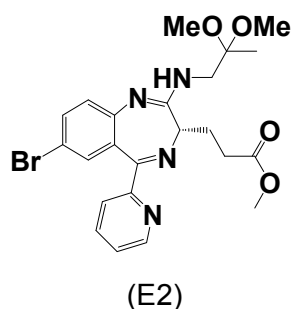
en donde R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de un alquilo C1-C6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 grupos seleccionados de entre alquilo lineal o ramificado C1-C3, halógeno, amino, alquilamino, o OR' , en donde R' representa un H o un alquilo C1-C6 lineal o ramificado; o en donde R^1 , junto con R^2 , forma un resto de fórmula - $CH_2-(CR^3R^4)_n-CH_2-$, en el cual n es igual a 0, 1, 2, 3 o 4 y donde R^3 y R^4 se seleccionan independientemente de un hidrógeno o de un alquilo C1-C6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 grupos seleccionados de entre alquilo lineal o ramificado C1-C3, halógeno, amino, alquilamino, o OR' , en donde R' representa un H o un alquilo C1-C6 lineal o ramificado.

En una realización particular, R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de un alquilo C1-C6 lineal o ramificado no sustituido; o R^1 , junto con R^2 , forma un resto de fórmula - $CH_2-(CR^3R^4)_n-CH_2-$, en el cual n es igual a 0, 1, 2 o 3 y donde R^3 y R^4 se seleccionan independientemente de un hidrógeno o de un alquilo C1-C6 lineal o ramificado no sustituido.

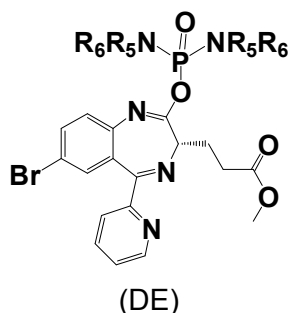
En una realización particular, R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de un alquilo C1-C3 lineal o ramificado no sustituido. En otra realización particular, R^1 , junto con R^2 , forma

un resto de fórmula $-\text{CH}_2-(\text{CR}^3\text{R}^4)_n-\text{CH}_2-$, en el cual n es igual a 0. En otra realización particular, R^1 , junto con R^2 , forma un resto de fórmula $-\text{CH}_2-(\text{CR}^3\text{R}^4)_n-\text{CH}_2-$, en el cual n es 1, 2, 3 o 4.

Adicionalmente, el acetal de fórmula (E2) obtenible mediante la reacción de (E1) con la 2,2-dimetoxipropilamina es un compuesto nuevo. Por tanto, una realización preferida de la invención se dirige al compuesto metil éster de ácido (3S)-3-[7-bromo-2-(2,2-dimetoxipropilamino)-5-piridin-2-il-3H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il]propiónico de fórmula (E2)

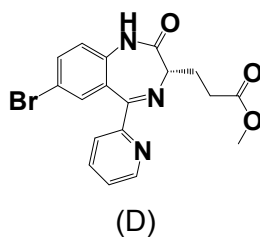


Tal como se describe arriba, para preparar el compuesto de fórmula (E) puede partirse de un compuesto de fórmula (DE)

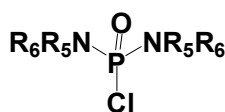


en donde R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de un alquilo C1-C4 lineal o ramificado opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 grupos seleccionados de entre alquilo lineal o ramificado C1-C3, halógeno, amino, alquilamino, o OR' , en donde R' representa un H o un alquilo C1-C6 lineal o ramificado; o en donde R^5 y R^6 adyacentes forman un heterociclo saturado de 4 a 7 miembros con el nitrógeno al cual están unidos, y en donde el heterociclo contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N y O.

Un compuesto de fórmula (DE), a su vez, puede obtenerse a partir 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 fórmula (D)

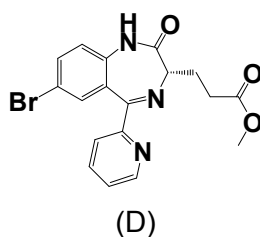


por activación con diisopropilamida de litio y reacción con un cloruro de fosforilo de fórmula general

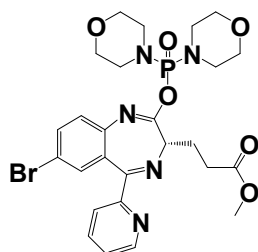


en donde R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de un alquilo C1-C4 lineal o ramificado opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 grupos seleccionados de entre alquilo lineal o ramificado C1-C3, halógeno, amino, alquilamino, o OR' , en donde R' representa un H o un alquilo C1-C6 lineal o ramificado; o en donde R^5 y R^6 adyacentes forman un heterociclo saturado de 4 a 7 miembros con el nitrógeno al cual están unidos, y en donde el heterociclo contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N y O.

- 10 En una realización particular, y tal como se describe arriba, para preparar el compuesto de fórmula (E2) puede partirse del compuesto de fórmula (E1). El compuesto (E1), a su vez, puede obtenerse a partir 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 fórmula (D)

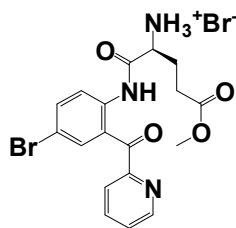


- 15 por activación con diisopropilamida de litio y reacción con bis-morfolinofosforilclorhidrato (BMPC, Ning et al., J Org. Chem. 1976, 41, 2720-2724; Ning et al., J Org. Chem. 1976, 41, 2724-2727). Esta reacción se encuentra descrita, por ejemplo, en WO 2011/032692 en donde la lactama de fórmula (D) se hace reaccionar con diisopropilamida de litio (LDA) y bis-morfolinofosforilclorhidrato (BMPC) para dar lugar al metil éster de ácido 3-[(3S)-7-bromo-2-(bis-morfolinofosforiloxi)-5-(piridin-2-il)-[1,4]-benzodiazepin-3-il]-propiónico de fórmula (E1),



(E1)

El 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), puede prepararse haciendo 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)



(I-C)

5 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
10 menor es su pK_b.

Por lo tanto, la conversión del compuesto de fórmula (I-C) al compuesto de fórmula (D) se realiza en presencia de una base. Es preferible que la base utilizada para convertir el compuesto (I-C) en el compuesto (D) sea una base con un pK_b inferior a 8,0. Ejemplos apropiados no-limitativos de bases que podrían emplearse son hidróxidos alcalinos como el
15 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,
20 aún más preferiblemente con un valor de pH comprendido entre 3,8 y 4.

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.

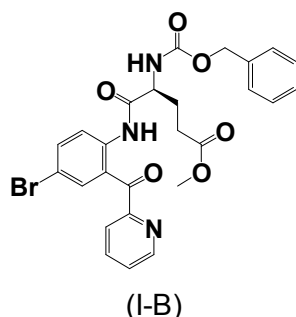
5 En relación con la temperatura de reacción, la reacción de conversión de (I-C) a (D) se puede llevar a cabo a una temperatura comprendida entre 0°C y 40°C, preferiblemente entre 20°C y 30°C y más preferiblemente entre 20 y 23°C. Generalmente se prefiere que la reacción de conversión de (I-C) a (D) se lleve a cabo empleando como disolvente agua y a una temperatura comprendida entre 20 y 30°C.

10 Como ejemplo, 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.

15 El compuesto de fórmula (D) es soluble al menos en ésteres de alquilo, tolueno, metiltetrahidrofurano y diclorometano. Así, 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 liquido-liquido). La evaporación del diclorometano produce el compuesto de fórmula (D) en estado sólido.

20 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 una solubilidad no superior o igual a 1 g/L. Como disolventes preferidos se 25 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 30 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-(benciloxicarbonilamino)-5-[4-bromo-2-(piridin-2-carbonil)anilino]-5-oxo-pentanoato de metilo de fórmula (I-B)



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).

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.

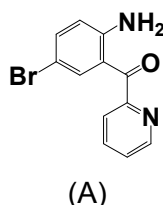
En una realización particular, la reacción de formación del compuesto de fórmula (I-C) a partir del compuesto de fórmula (I-B) se lleva a cabo mediante adición lenta de HBr disuelto en ácido acético glacial, a una disolución de (I-B) previamente disuelto en ácido acético según descrito arriba, a una 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

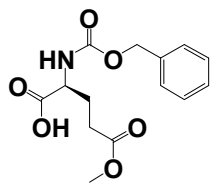
acetato de alquilo, más preferiblemente con acetato de isopropilo, para obtenerse un sólido que es filtrado.

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)



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'-diciclohexilcarbodiimida (DCC).

En una realización preferida, la reacción de acoplamiento entre el compuesto de fórmula (A) y el ácido (2S)-2-(benciloxicarbonilamino)-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-(benciloxicarbonilamino)-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
5 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 solicitud también describe el procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (D), pasando por los intermedios de fórmula (I-B) y (I-C), de rendimiento
10 significativamente superior a lo conseguido mediante los procedimientos descritos en WO 2011/032692 o en WO 00/69836. 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), tal
15 como se desprende de los ejemplos y de las reivindicaciones.

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

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

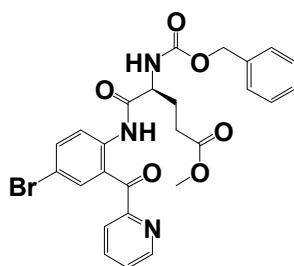
Otra realización particular de la presente invención refiere al procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (F) según el procedimiento arriba descrito, caracterizado en que el compuesto de fórmula (D) se obtiene a partir del compuesto de fórmula (I-C) según el procedimiento de la invención, caracterizado en que el compuesto de
30 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 un agente de acoplamiento.

Los compuestos de fórmula (I-C) y de fórmula (I-B) son intermedios útiles en la síntesis del compuesto de fórmula (F). Así, 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 fórmula (I-C) para preparar un compuesto de fórmula (F). En una realización particular, dicho uso se

5 lleva a cabo mediante el procedimiento de la invención.

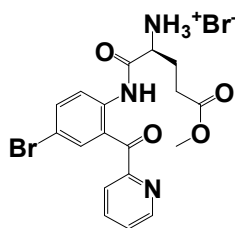
La presente invención también refiere al uso del (4S)-4-(benciloxycarbonilamino)-5-[4-bromo-2-(piridin-2-carbonil)anilino]-5-oxo-pentanoato de metilo de fórmula (I-B) para preparar un compuesto de fórmula (F). En una realización particular, dicho uso se lleva a cabo mediante el procedimiento de la invención.

10 Además del compuesto de fórmula (E2) arriba descrito, la presente invención también refiere al compuesto (4S)-4-(benciloxycarbonilamino)-5-[4-bromo-2-(piridin-2-carbonil)anilino]-5-oxo-pentanoato de metilo de fórmula (I-B)



(I-B)

Adicionalmente, 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 fórmula (I-C)



(I-C)

15 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

20 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-(benciloxycarbonilamino)-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 termostatzado para la columna. La Figura 1 muestra el espectro de 1H-RMN. 1H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ(ppm): 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-(benciloxycarbonilamino)-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-(benciloxycarbonilamino)-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'-diciclohexilcarbodiimida 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-(benciloxycarbonilamino)-5-[4-bromo-2-(piridin-2-carbonil)anilino]-5-oxo-pentanoato de metilo de fórmula (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) δ(ppm): 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)

5 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 fórmula (D)

35.0 g (63 mmol) del (4S)-4-(benciloxicarbonilamino)-5-[4-bromo-2-(piridin-2-carbonil)anilino]-5-oxo-pentanoato de metilo de fórmula (I-B) se disolvieron en 70 mL de ácido acético glacial. Manteniendo la temperatura entre 10 y 12°C se adicionaron lentamente
10 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
15 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 fórmula (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-
20 [(3S)-7-bromo-2-oxo-5-(piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-[1,4]-benzodiazepin-3-il] propiónico de fórmula (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
25 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 fórmula (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
30 termostatzado para la columna. La Figura 3 muestra el espectro de 1H-RMN. 1H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ(ppm): 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).

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 fórmula (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 fórmula (I-B) se disolvieron en 70 mL de
 5 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
 10 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
 15 fórmula molecular C₁₈H₁₉N₃O₄Br.

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
 20 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
 25 mezcla de reacción a la temperatura de 0°C y se adicionaron 24.9 mL (96 mmol) de cloroformiato de fluorenilmetilo 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 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
 30 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 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 %
 35 correspondiente al ácido (2S)-2-(fluorofenilmetoxycarbonilamino)-5-metoxi-5-oxo-pentanoico

(Fmoc-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 termostatzado para la columna.

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

18.0 g (47 mmol) del ácido (2S)-2-(fluorenil-9-metoxycarbonilamino)-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 obtener, de manera prácticamente cuantitativa, 19.5 g de un sólido blanco correspondiente al cloruro del ácido (2S)-2-(fluorenil-9-metoxycarbonilamino)-5-metoxi-5-oxo-pentanoico, el cual se utilizó directamente en la siguiente reacción.

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

19.5 g (47 mmol) del cloruro del ácido (2S)-2-(fluorenil-9-metoxycarbonilamino)-5-metoxi-5-oxo-pentanoico obtenido en el paso anterior se disolvieron en 90 mL de diclorometano y se 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 fórmula (A) en 40 mL de 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-metoxycarbonilamino)-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) δ(ppm): 11.41 (1H, s), 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 fórmula (D) a partir del (4S)-4-(fluorenil-9-metoxicarbonilamino)-5-[4-bromo-2-(piridin-2-carbonil)anilino]-5-oxo-pentanoato de metilo

5 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 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
10 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 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 fórmula (D). Este sólido fue recrystalizado en isopropanol
15 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-Alta Resolución en un aparato Waters Acquity HClass, provisto de detector de onda variable y horno termostatzado para la columna.

20 Ejemplo comparativo 5. Obtención de bis-morfolinofosforilclorhidrato (BMPC)

25.0 g (16.30 mmol) de oxiclورو de fósforo se disolvieron en 100 mL de tolueno bajo atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se enfrió a la temperatura de 0°C y se adicionaron 5.7 g (65.44 mmol) de morfolinona para obtener una suspensión que se mantuvo en agitación a la temperatura de aproximadamente 0°C durante 1 hora y
25 posteriormente a la temperatura de 20-25°C durante 1 hora adicional. Terminado el mantenimiento se filtraron las sales resultantes de la reacción y la solución de tolueno así obtenida se destiló a vacío hasta un volumen aproximado de disolvente correspondiente a la mitad del volumen inicial utilizado. Se ajustó la temperatura de la mezcla resultante entre 40 y 45°C y se filtró a través de tierras diatomeas para obtener una solución incolora. Se destiló
30 mediante vacío el tolueno resultante y se añadieron 135 mL de tetrahidrofurano para obtener una solución incolora conteniendo 33.3 gr de bis-morfolinofosforilclorhidrato (BMPC).

Ejemplo comparativo 6. Obtención del metil éster de ácido 3-[(3S)-7-bromo-2-(bis-morfolinofosforiloxi)-5-(piridin-2-il)-[1,4]-benzodiazepin-3-il]-propiónico de fórmula (E1) a
35 partir del compuesto de fórmula (D).

5.5 gr (13.67 mmol) 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 se disolvieron en 30 mL de tetrahydrofurano anhidro. Manteniendo la temperatura aproximadamente a -25°C y con atmósfera de nitrógeno, se adicionaron lentamente 7 mL de una solución comercial 2M de diisopropilamida de litio en una mezcla de tetrahydrofurano y n-heptano. Terminada la adición se aumentó la temperatura hasta -5°C y se adicionaron, manteniendo dicha temperatura, 28 mL de una solución previamente preparada según la metodología descrita en el ejemplo comparativo 5, correspondientes a 6.9 g (27.10 mmol) de bis-morfolinofosforilclorhidrato (BMPC). La mezcla obtenida se dejó evolucionar bajo agitación en atmósfera de nitrógeno durante 2 horas a la temperatura de aproximadamente -5°C comprobándose mediante UPLC (del inglés *Ultra Performance Liquid Chromatography*) la consumición total del producto de partida.

Ejemplo 5. Obtención del metil éster de ácido (3S)-3-[7-bromo-2-(2,2-dimetoxipropilamino)-5-piridin-2-il-3H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il]propiónico de la fórmula (E2) a partir del compuesto de fórmula (E1).

El precursor 2,2-dimetoxipropilamina puede prepararse según la metodología descrita por ejemplo, en Cui, P. et al, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2006, 16(13), 3401-3405. Una solución previamente preparada de 2,2-dimetoxipropilamina en tetrahydrofurano anhidro (5.4 g de la amina (41.16 mmol) en 50 mL del disolvente orgánico) se adicionó lentamente a la temperatura de -5°C sobre la solución obtenida según la metodología descrita en el ejemplo comparativo 6. Terminada la adición se aumentó la temperatura de la mezcla obtenida hasta aproximadamente 20°C y se mantuvo bajo agitación durante 16 horas a la temperatura aproximada de 20°C.

Terminado el mantenimiento, se adicionaron 50 mL de una solución acuosa al 8% de NaHCO₃ y 50 mL de 2-metiltetrahydrofurano. La mezcla resultante se mantuvo bajo agitación durante aproximadamente 5 minutos y posteriormente se separó la fase orgánica resultante, conteniendo el metil éster de ácido (3S)-3-[7-bromo-2-(2,2-dimetoxipropilamino)-5-piridin-2-il-3H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il]propiónico. Se destiló a vacío el disolvente orgánico y se adicionaron 50 mL de acetona sobre el residuo resultante. Se calentó la mezcla obtenida a la temperatura de reflujo y posteriormente se enfrió lentamente hasta aproximadamente 20°C. El sólido resultante se filtró y secó en estufa obteniéndose finalmente 5.2 g (75.7 % desde el 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), de pureza 98.5 % mediante UPLC) del metil éster de ácido (3S)-3-[7-bromo-2-(2,2-dimetoxipropilamino)-5-piridin-2-il-3H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il]propiónico.

La Figura 6 muestra el espectro de ¹H-RMN. ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ(ppm): 8.65 (1H, d), 7.79 (2H, m), 7.48 (1H, dd), 7.35 (2H, m), 7.10 (1H, d), 5.18 (1H, m), 3.70 (3H, s), 3.64 (1H, dd), 3.45 (1H, dd), 3.31 (1H, dd), 3.22 (3H, s), 3.21 (3H, s), 2.77 (1H, m), 2.65-2.37 (3H, m), 1.72 (1H, s), 1.29 (3H, s).

- 5 La Figura 7 muestra el espectro de ¹³C-RMN. ¹³C-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ(ppm): 173.31, 167.89, 156.77, 154.75, 149.57, 149.16, 136.57, 133.78, 133.07, 128.51, 127.10, 124.44, 124.24, 112.33, 100.14, 60.24, 51.80, 48.65, 48.62, 45.72, 30.84, 26.23, 20.57.

Ejemplo 6. Obtención de la sal del ácido benzenosulfónico 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 a partir del compuesto de fórmula (E2).

Se suspendieron 19 g (37.81 mmol) del metil éster de ácido (3S)-3-[7-bromo-2-(2,2-dimetoxipropilamino)-5-piridin-2-il-3H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il]propiónico en 40 mL de acetona bajo atmósfera de nitrógeno. Manteniendo la temperatura aproximadamente a 20°C, se adicionó una solución previamente obtenida de 6.0 g (37.97 mmol) del ácido benzenosulfónico en acetona. Se obtiene de esta manera una solución de color naranja totalmente transparente que se mantiene bajo agitación en atmósfera de nitrógeno durante 2 horas a la temperatura de aproximadamente 20°C. Posteriormente se enfrió a 0°C la mezcla resultante conteniendo un sólido cristalino y éste se filtró y secó en estufa obteniéndose finalmente 7.1 g (60%) de un sólido cristalino blanco correspondientes a la sal besilato 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 con una pureza mediante UPLC de 99.8%.

La Figura 8 muestra el espectro de ¹H-RMN. ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ(ppm): 8.57 (1H, d), 8.17 (1H, d), 7.91 (2H, m), 7.85 (2H, m), 7.74 (1H, d), 7.48 (2H, m), 7.41 (1H, dd), 7.36 (3H, m), 4.39 (1H, m), 3.60 (3H, s), 2.92 (1H, m), 2.74 (3H, m), 2.41 (3H, s).

La Figura 9 muestra el espectro de ¹³C-RMN. ¹³C-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ(ppm): 173.27, 166.15, 154.26, 148.53, 146.66, 145.10, 137.25, 135.21, 134.74, 131.78, 130.37, 129.82, 129.77, 128.11, 126.04, 125.91, 125.56, 123.98, 122.30, 119.78, 54.52, 51.70, 29.32, 25.62, 10.95.

La forma cristalina obtenida mediante el ejemplo descrito se ha identificado mediante sus correspondientes patrones de difracción de rayos (XRPD en sus siglas en inglés) y de calorimetría diferencial de barrido (DSC en sus siglas en inglés). El análisis de XRPD se realizó en un difractómetro de polvo de rayos X de modelo Siemens D-500 equipado con un ánodo de Cobre. Parámetros de escaneado: 4-50 grados 2θ, escaneo continuo, ratio: 1,2 grados/minuto. El análisis de DSC se realizó en un aparato Mettler Toledo 822e con software STARe SW11.00. Parámetros: rango de calentamiento de 25 a 300 °C con una

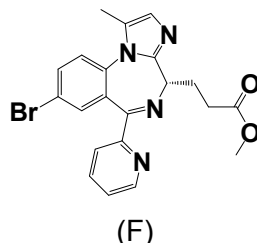
rampa de 20 °C/min y flujo de N₂ de 50 ml/min. La medida se hace con una cápsula cerrada perforada.

Las Figuras 10 y 11 muestran los patrones de XRPD y DSC, respectivamente, obtenidos para la sal besilato 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.

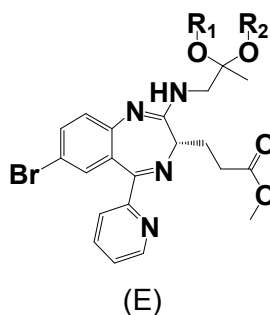
5

REIVINDICACIONES

1. 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),



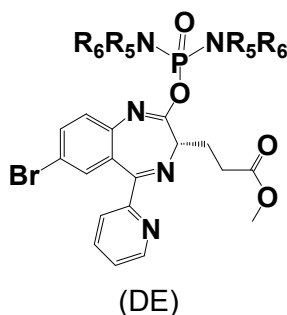
- 5 o sal farmacéuticamente aceptable,
caracterizado porque comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (E),



- 10 en donde R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de un alquilo C1-C6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 grupos seleccionado de entre alquilo lineal o ramificado C1-C3, halógeno, amino, alquilamino, o OR' , en donde R' representa un H o un alquilo C1-C6 lineal o ramificado; o en donde R^1 , junto con R^2 , forma un resto de fórmula $-CH_2-(CR^3R^4)_n-CH_2-$, en el cual n es igual a 0, 1, 2, 3 o 4 y donde R^3 y R^4 se seleccionan independientemente de un hidrógeno o de un alquilo C1-C6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 grupos seleccionados de entre alquilo lineal o ramificado C1-C3, halógeno, amino, alquilamino, o OR' , en donde R' representa un H o un alquilo C1-C6 lineal o ramificado;

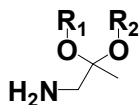
15 con un ácido.

- 20 2. Procedimiento para la preparación del besilato del compuesto de fórmula (F) definido en la reivindicación 1, caracterizado porque comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (E) con ácido bencenosulfónico.
3. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque el compuesto de fórmula (E) se prepara mediante reacción del compuesto de fórmula (DE)



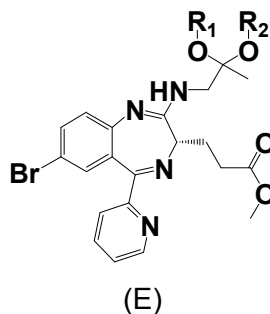
en donde R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de un alquilo C1-C4 lineal o ramificado opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 grupos seleccionados de entre alquilo lineal o ramificado C1-C3, halógeno, amino, alquilamino, o OR' , en donde R' representa un H o un alquilo C1-C6 lineal o ramificado; o en donde R^5 y R^6 adyacentes forman un heterociclo saturado de 4 a 7 miembros con el nitrógeno al cual están unidos, y en donde el heterociclo contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N y O;

con una amina primaria de fórmula,



en donde R^1 y R^2 son como definidos en la reivindicación 1.

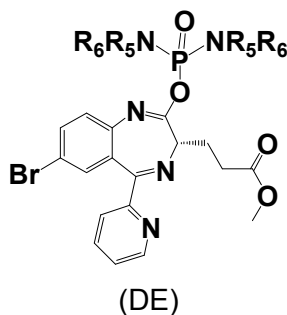
4. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (E),



en donde R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de un alquilo C1-C6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 grupos seleccionados de entre alquilo lineal o ramificado C1-C3, halógeno, amino, alquilamino, o OR' , en donde R' representa un H o un alquilo C1-C6 lineal o ramificado; o en donde R^1 , junto con R^2 , forma un resto de fórmula $-CH_2-(CR^3R^4)_n-CH_2-$, en el cual n es igual a 0, 1, 2, 3 o 4 y donde R^3 y R^4 se seleccionan independientemente de un hidrógeno o de un alquilo C1-C6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 grupos seleccionados de entre alquilo lineal o ramificado C1-C3, halógeno, amino, alquilamino, o OR' , en donde R' representa

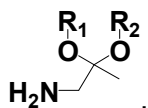
un H o un alquilo C1-C6 lineal o ramificado;

caracterizado porque comprende la etapa de hacer reaccionar el compuesto de fórmula (DE)

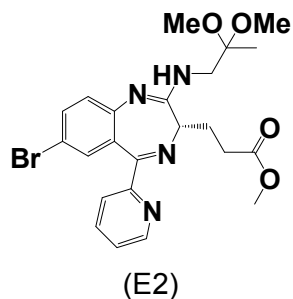


en donde R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente de un alquilo C1-C4 lineal o ramificado opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 grupos seleccionados de entre alquilo lineal o ramificado C1-C3, halógeno, amino, alquilamino, o OR', en donde R' representa un H o un alquilo C1-C6 lineal o ramificado; o en donde R⁵ y R⁶ adyacentes forman un heterociclo saturado de 4 a 7 miembros con el nitrógeno al cual están unidos, y en donde el heterociclo contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N y O;

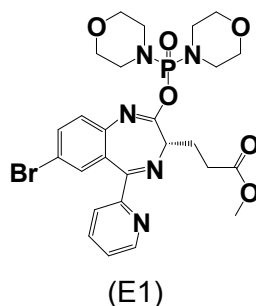
con una amina primaria de fórmula,



5. Procedimiento según la reivindicación 4, en el cual se prepara el metil éster de ácido (3S)-3-[7-bromo-2-(2,2-dimetoxipropilamino)-5-piridin-2-il-3H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il]propiónico de fórmula (E2)

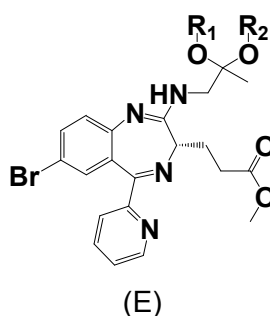


caracterizado porque comprende la etapa de hacer reaccionar el compuesto de fórmula (E1)



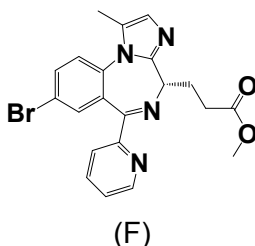
con 2,2-dimetoxi-propilamina.

6. Uso del compuesto de fórmula (E),



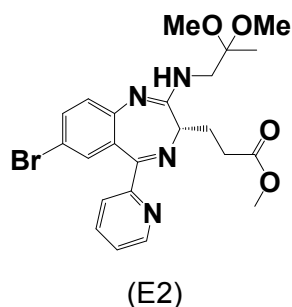
en donde R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de un alquilo C1-C6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 grupos seleccionados de entre alquilo lineal o ramificado C1-C3, halógeno, amino, alquilamino, o OR' , en donde R' representa un H o un alquilo C1-C6 lineal o ramificado; o en donde R^1 , junto con R^2 , forma un resto de fórmula $-CH_2-(CR^3R^4)_n-CH_2-$, en el cual n es igual a 0, 1, 2, 3 o 4 y donde R^3 y R^4 se seleccionan independientemente de un hidrógeno o de un alquilo C1-C6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 grupos seleccionados de entre alquilo lineal o ramificado C1-C3, halógeno, amino, alquilamino, o OR' , en donde R' representa un H o un alquilo C1-C6 lineal o ramificado;

para preparar un compuesto de fórmula (F)



o sal farmacéuticamente aceptable.

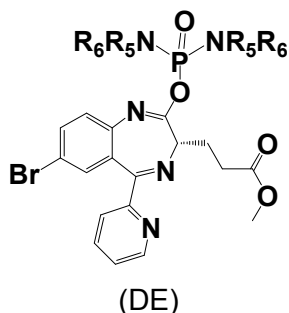
7. Uso según la reivindicación 6, en el cual el compuesto de fórmula (E) es el metil éster de ácido (3S)-3-[7-bromo-2-(2,2-dimetoxipropilamino)-5-piridin-2-il-3H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il]propiónico de la fórmula (E2)



8. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 6 ó 7, caracterizado en que el compuesto de fórmula (F) o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se obtiene a partir del compuesto (E) mediante el procedimiento descrito en la reivindicación 1.

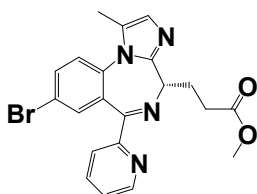
5 9. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 6 ó 7, caracterizado en que el besilato del compuesto de fórmula (F) se obtiene a partir del compuesto (E) mediante el procedimiento descrito en la reivindicación 2.

10. Uso del compuesto de fórmula (DE)



10 en donde R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de un alquilo C1-C4 lineal o ramificado opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 grupos seleccionados de entre alquilo lineal o ramificado C1-C3, halógeno, amino, alquilamino, o OR' , en donde R' representa un H o un alquilo C1-C6 lineal o ramificado; o en donde R^5 y R^6 adyacentes forman un heterociclo saturado de 4 a 7 miembros con el nitrógeno al cual están unidos, y en donde el heterociclo contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N y O;

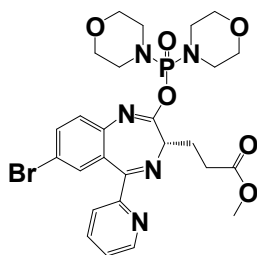
15 para preparar un compuesto de fórmula (F)



(F)

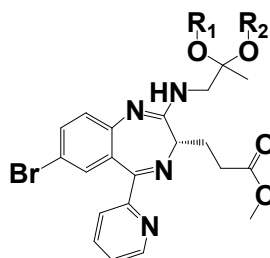
o sal farmacéuticamente aceptable, caracterizado en que el compuesto de fórmula (F) se obtiene a partir del compuesto (DE) mediante el procedimiento descrito en la reivindicación 1.

11. Uso según la reivindicación 10, en el cual el compuesto de fórmula (DE) es el compuesto de fórmula (E1)



(E1)

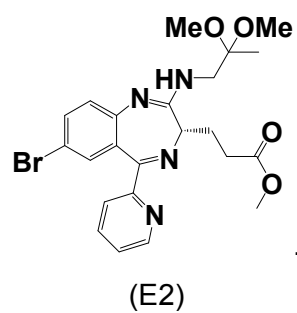
12. Un compuesto de fórmula (E),



(E)

en donde R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de un alquilo C1-C6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 grupos seleccionados de entre alquilo lineal o ramificado C1-C3, halógeno, amino, alquilamino, o OR' , en donde R' representa un H o un alquilo C1-C6 lineal o ramificado; o en donde R^1 , junto con R^2 , forma un resto de fórmula $-CH_2-(CR^3R^4)_n-CH_2-$, en el cual n es igual a 0, 1, 2, 3 o 4 y donde R^3 y R^4 se seleccionan independientemente de un hidrógeno o de un alquilo C1-C6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 grupos seleccionados de entre alquilo lineal o ramificado C1-C3, halógeno, amino, alquilamino, o OR' , en donde R' representa un H o un alquilo C1-C6 lineal o ramificado.

13. Compuesto según la reivindicación 12, donde R^1 y R^2 son metilo, de fórmula (E2)





- ②① N.º solicitud: 201731210
②② Fecha de presentación de la solicitud: 13.10.2017
③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: **C07D243/20** (2006.01)
C07D243/26 (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	WO 2011/032692 A1 (PAION UK) 24/03/2011, todo el documento	1-13
A	US 2016/0009680 A1 (PAION UK) 14/01/2016, reivindicación 1	1

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
28.02.2018

Examinador
M. Fernández Fernández

Página
1/2

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, CAS, REGISTRY, ESPACENET