

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 715 082**

51 Int. Cl.:

C07K 5/107 (2006.01)

C07K 7/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.12.2014 PCT/JP2014/083651**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.12.2015 WO15198505**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.12.2014 E 14896077 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.02.2019 EP 3162810**

54 Título: **Método de producción de un pentapéptido sintético**

30 Prioridad:

26.06.2014 JP 2014130891

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

31.05.2019

73 Titular/es:

MARUISHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.
(100.0%)

4-2, Imazu-Naka 2-chome, Tsurumi-ku, Osaka-shi
Osaka 538-0042, JP

72 Inventor/es:

MURAYAMA, ASAMI y
KANO, TAKAAKI

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 715 082 T3

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

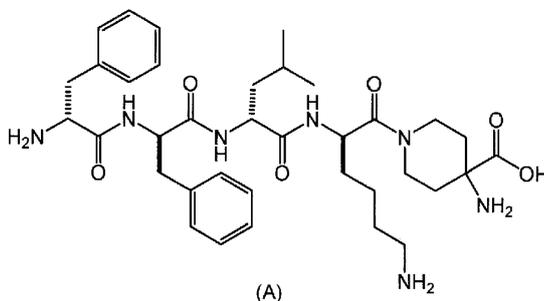
DESCRIPCIÓN**Método de producción de un pentapéptido sintético**5 **[Campo de la invención]**

La presente invención se refiere a un método para producir un pentapéptido sintético y a un intermedio del mismo.

10 **[Antecedentes de la invención]**

Se sabe que los agonistas de los receptores opioides κ son útiles como agentes terapéuticos para varios tipos de dolor. De ellos, se espera que un agonista de los receptores opioides κ que tiene una alta selectividad para un receptor opioide κ periférico sea un medicamento que no produzca efectos secundarios sobre el sistema nervioso central. Como tales se han informado sobre pentapéptidos sintéticos, agonistas de los receptores opioides κ periféricamente selectivos, (Bibliografías Relacionadas con Patentes 1 y 2).

De los pentapéptidos sintéticos, un compuesto representado por la siguiente fórmula (A):



20 es útil como agente terapéutico para el dolor. Como método para producir este compuesto, las Bibliografía Relacionadas con Patentes 1 y 2 mencionadas anteriormente describen un método de síntesis de péptidos en fase sólida.

25 **[Lista de Referencias]****[Bibliografía Relacionada con Patentes]**

30 [Bibliografía Relacionada con Patentes 1] Documento JP-A-2010-510966
[Bibliografía Relacionada con Patentes 2] Documento JP-A-2013-241447

[Compendio de la Invención]35 **[Problema Técnico]**

40 Sin embargo, en la producción mediante el método de síntesis de péptidos en fase sólida, se sintetiza un pentapéptido con grupos protectores, y a continuación se lleva a cabo la eliminación de una resina y la eliminación de todos los grupos protectores, seguido de purificación mediante HPLC preparativa. La purificación requiere un aparato de HPLC preparativa a gran escala y lleva mucho tiempo. En contraste, se puede sintetizar un péptido mediante un método en fase líquida. Sin embargo, cuando un pentapéptido que tenía grupos de protección en una etapa intermedia se desprotegió y a continuación se purificó para obtener un compuesto (A), la pureza del compuesto resultante (A) fue inferior a 80%. A partir de esto, se encontró que no se obtiene un compuesto (A) altamente puro.

45 Por consiguiente, un problema técnico que se debe resolver mediante la presente invención es proporcionar un método para producir industrialmente ventajosamente un compuesto altamente puro (A).

[Solución al Problema]

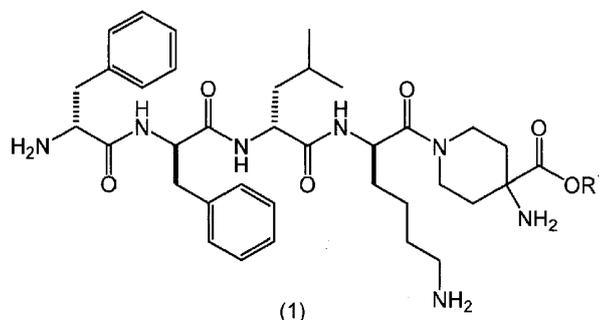
50 Los autores de la presente invención realizaron estudios sobre un método para producir un compuesto (A) altamente puro. Cuando aislaron el siguiente compuesto (1) eliminando solo un grupo protector de N de un compuesto (A) que tiene grupos protectores de N y O, se encontró de manera sorprendente que se puede obtener un compuesto (1) altamente puro mediante purificación por un método en suspensión y un método de recristalización; y que si el

compuesto (1) se hidroliza, se puede producir industrialmente ventajosamente un compuesto (A) que tiene una pureza tan alta como 90% o más. Basándose en los hallazgos, se completó la presente invención.

La presente invención proporciona además los siguientes apartados [1] a [4].

5

[1] Un compuesto representado por la siguiente fórmula (1) o una sal del mismo:



10

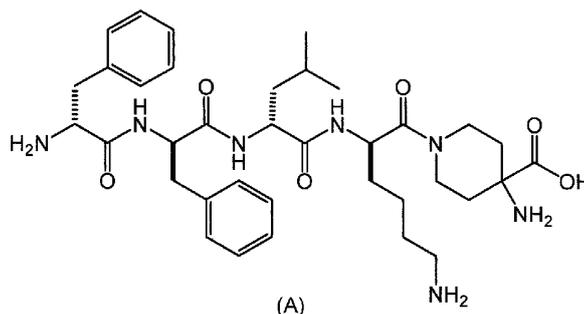
en donde R¹ representa un grupo alquilo o un grupo aralquilo.

[2] El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con el apartado [1], en donde R¹ es un grupo alquilo.

[3] El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con los apartados [1] o [2], en donde el compuesto o una sal del mismo es una sal de adición de ácido del compuesto.

[4] Un método para producir un compuesto representado por la fórmula (A) o una sal del mismo:

15



que comprende hidrolizar el compuesto o una sal del mismo según cualquiera de los apartados [1] a [3]

20 [Efectos de la invención]

Un compuesto (1) se puede purificar mediante una simple operación y si el compuesto (1) se hidroliza, se puede producir industrialmente un compuesto (A) altamente puro ventajosamente.

25 [Descripción de las realizaciones]

Un compuesto (1) de la presente invención o una sal del mismo son útiles como intermedios para sintetizar un compuesto (A).

30 En la fórmula (1), R¹ representa un grupo alquilo o un grupo aralquilo. Los ejemplos del grupo alquilo incluyen grupos alquilo lineales o ramificados que tienen de 1 a 12 átomos de carbono. Entre ellos, es preferible un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y es más preferible un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos del grupo alquilo incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo y un grupo terc-butilo. Es más preferible un grupo metilo.

35 En cuanto al grupo aralquilo, es preferible un grupo aralquilo que tiene de 7 a 18 átomos de carbono; es más preferible un grupo aril(C₆-C₁₄)alquilo C₁-C₄; es incluso más preferible un grupo fenilalquilo C₁-C₄; y además es preferible un grupo bencilo.

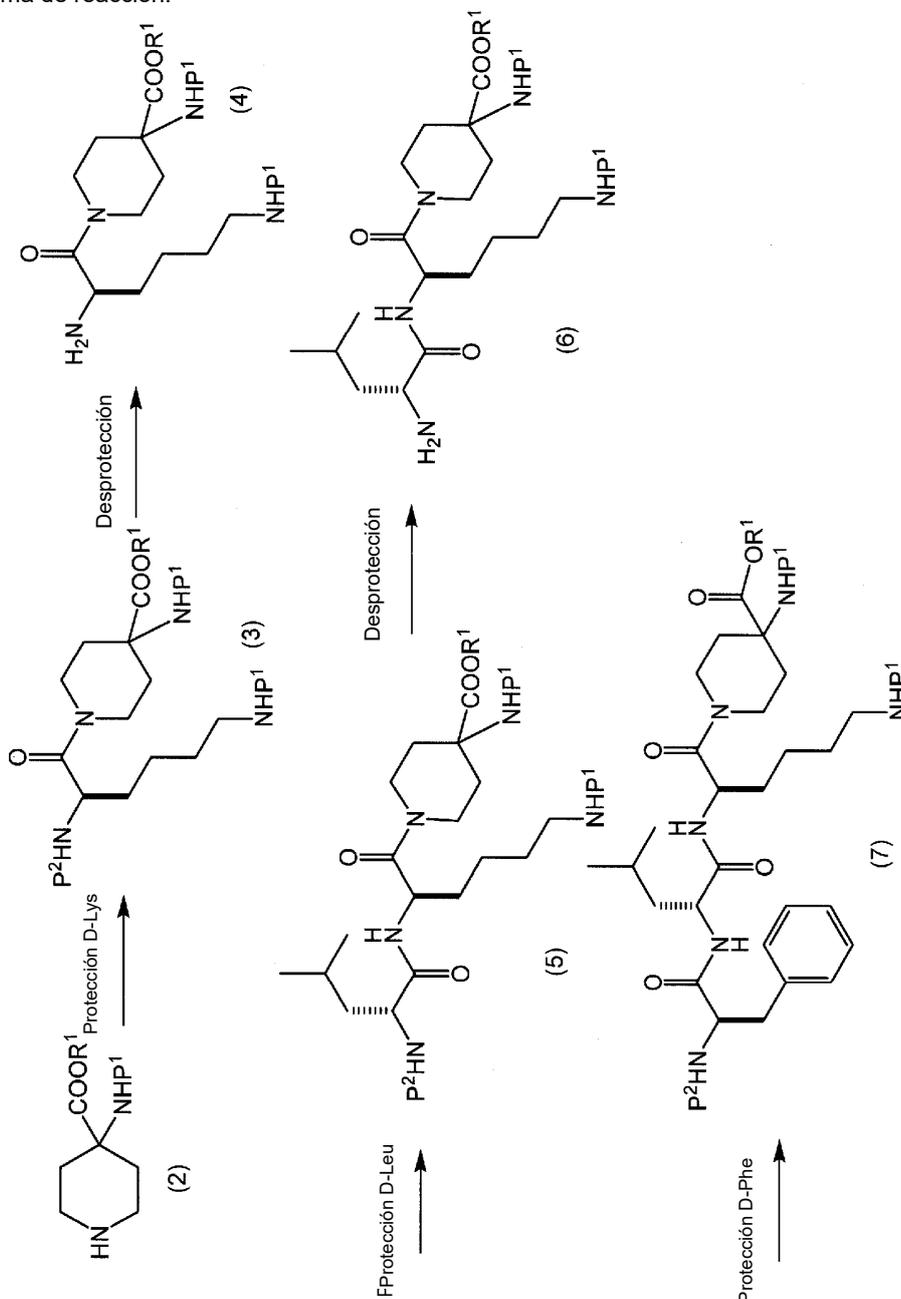
40 De los grupos representados por R¹, es preferible un grupo alquilo; es más preferible un grupo alquilo C₁-C₆; es incluso más preferible un grupo alquilo C₁-C₄; y es preferible adicionalmente un grupo metilo.

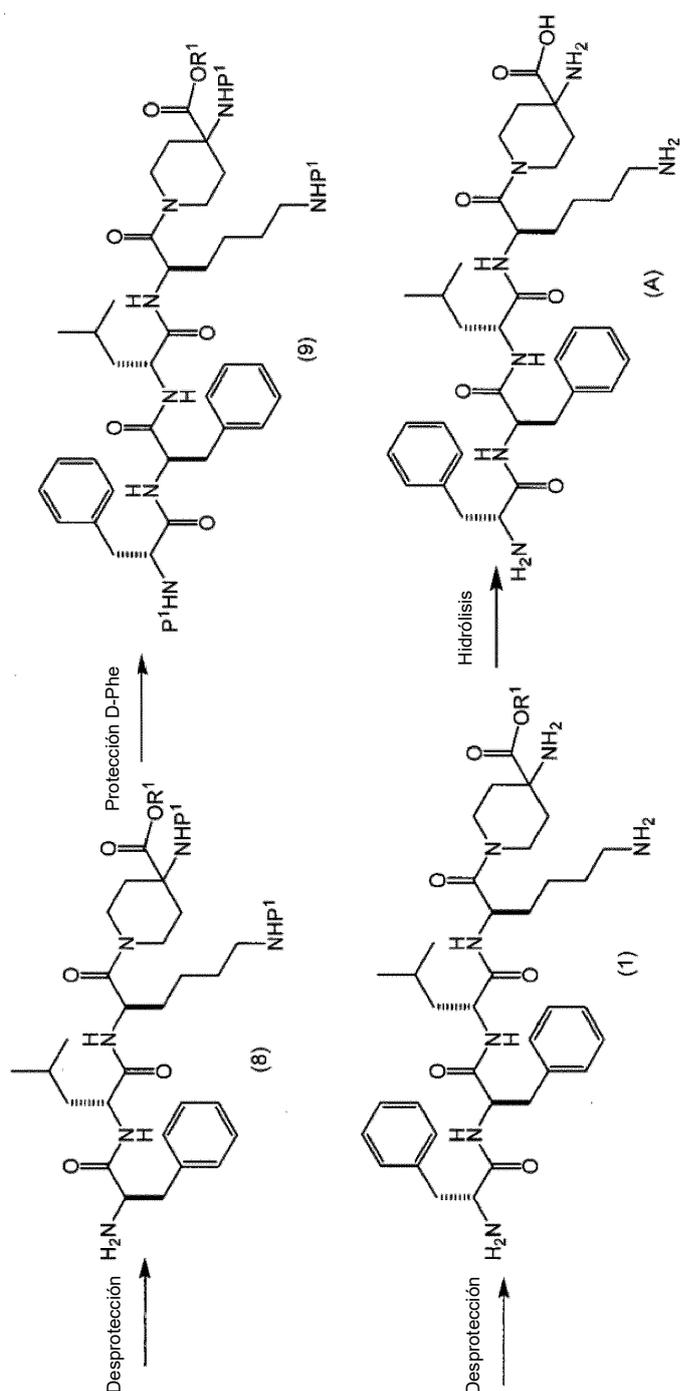
En cuanto a la sal de un compuesto (1), se menciona una sal de adición de ácido. Los ejemplos específicos de la sal

de adición de ácido incluyen sales de ácidos inorgánicos tales como un hidrocloreuro, un sulfato y un nitrato; y sales de ácidos orgánicos tales como un acetato y un trifluoroacetato. Es preferible un hidrocloreuro como la sal de ácido inorgánico; y es preferible un trifluoroacetato como la sal de ácido orgánico. Entre ellos, es más preferible un hidrocloreuro.

5 Entre los compuestos (1) y sales de los mismos, es preferible una sal de un compuesto (1) en donde R¹ es un grupo alquilo C1-C6 ya que la sal se puede aislar fácilmente en forma de un cristal y se puede purificar fácilmente; es más preferible una sal de adición de ácido de un compuesto (1) en donde R¹ es un grupo alquilo C1-C6; es incluso más preferible una sal de adición de ácido de un compuesto (1) en donde R¹ es un grupo alquilo C1-C4; y es preferible adicionalmente una sal de adición de ácido de un compuesto (1) en donde R¹ es un grupo metilo.

15 Se pueden producir un compuesto (1) o una de sus sales y un compuesto (A) mediante un método de síntesis de péptidos en fase líquida en el que el ácido 4-aminopiperidin-4-carboxílico, D-lisina (D-Lys), D-leucina (D-Leu), D-fenilalanina (D-Phe) y D-fenilalanina (D-Phe) se condensan posteriormente, como se muestra, por ejemplo, en el siguiente esquema de reacción.





donde cada uno de P¹ y P² representa un grupo protector de N y R¹ se define como antes.

- 5 En el esquema de reacción anterior, es preferible que los grupos protectores de N representados por P¹ y P² sean grupos protectores que se pueden eliminar por separado mediante diferentes medios de eliminación. Los ejemplos de estos grupos protectores incluyen (1) grupos protectores que se pueden eliminar con un ácido (por ejemplo, un grupo terc-butoxicarbonilo (Boc), un grupo p-metoxibencilocarbonilo (Moz), un grupo formilo (CHO), un grupo 2-(trimetilsilil)etoxicarbonilo (Teoc), un grupo 1-adamantiloxicarbonilo (Adoc), un grupo 2-(p-bifenil)isopropiloxicarbonilo (Bpoc), un grupo trifenilmetilo (Tr), un grupo metoximetilo (MOM)); (2) grupos protectores que se pueden eliminar por reducción (por ejemplo, un grupo bencilocarbonilo (Cbz), un grupo alilo (Alilo), un grupo N-benciloximetilo (BOM));
- 10 (3) grupos protectores que se pueden eliminar con una amina secundaria (por ejemplo, un grupo 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc), un grupo 2-(4-nitrofenil)etoxicarbonilo (Npeoc)); (4) grupos protectores que se pueden eliminar con, por ejemplo, un polvo de zinc-ácido acético (por ejemplo, un grupo 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo (Troc), un grupo N-ditiasuccinilo (Dts), un grupo benzotiazol-2-sulfonilo (Betsilo), un grupo 1,1-dimetil-2,2,2-
- 15

tricloroetoxicarbonilo (TcBoc), un grupo N-(difenil-4-piridil)metilo (Dppm)); y (5) grupos protectores que se pueden eliminar, p. ej., con una amina en presencia de un catalizador de paladio (por ejemplo, un grupo aliloxicarbonilo (Aloc)). En cuanto a P¹ y P², los grupos protectores que se pueden eliminar en diferentes condiciones se pueden seleccionar entre estos grupos protectores y utilizarse. Por ejemplo, Boc es preferible como P¹ y Cbz es preferible como P².

Las reacciones de condensación entre un compuesto (2) y D-Leu protegido; entre un compuesto (4) y D-Leu protegido; entre un compuesto (6) y D-Phe protegido; y entre un compuesto (8) y D-Phe protegido se pueden llevar a cabo en presencia de un agente de condensación tal como un tamiz molecular, 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC · HCl) y N,N-diciclohexilcarbodiimida (DCC); y más específicamente, en un disolvente tal como un halógeno, éster o éter disolvente, en presencia de un agente de condensación, a una temperatura de 0 a 40°C durante 1 a 48 horas.

La reacción de desprotección se puede llevar a cabo seleccionando un método apropiado dependiendo del tipo de grupo protector. Para obtener un compuesto (1) en forma de una sal de adición de ácido tal como un hidrocloreuro, es preferible que un grupo protector (por ejemplo, Boc) que se puede eliminar con un ácido se seleccione como P¹ y que un grupo protector (por ejemplo, (Cbz)) que puede eliminarse por reducción se seleccione como P². Cuando se utiliza Boc como P¹, si P¹ se elimina, por ejemplo, mediante hidrólisis utilizando un ácido, se puede obtener una sal de adición de ácido de un compuesto (1). La desprotección por reducción se puede llevar a cabo, por ejemplo, mediante una reacción en un solvente tal como un éster disolvente o un éter disolvente en presencia de un catalizador metálico de 0 a 40°C durante 1 a 48 horas. La desprotección con un ácido se puede llevar a cabo en un solvente tal como un éster disolvente o un éter disolvente, en presencia de, p. ej., un ácido inorgánico o un ácido trifluoroacético a una temperatura de 0 a 40°C durante 1 a 48 horas.

Una sal de un compuesto (1) se puede purificar fácilmente, por ejemplo, mediante recristalización. Una sal de un compuesto (1) tiene una pureza suficientemente alta incluso si no está purificada. Por consiguiente, se puede producir un compuesto (A) altamente puro mediante hidrólisis de una sal de un compuesto (1). La reacción de hidrólisis en la presente memoria se lleva a cabo preferiblemente en presencia de, p. ej., una base; y más específicamente, puede llevarse a cabo en presencia de, p. ej., hidróxido de sodio en, p. ej., agua o un disolvente a base de alcohol de 0 a 40°C durante 1 a 48 horas.

En el método para producir un compuesto (A) de acuerdo con el método (método en fase líquida) de la presente invención, rara vez se producen impurezas difíciles de eliminar, tales como los diastereómeros y el péptido defectuoso, a diferencia del método de síntesis en fase sólida, e incluso si se producen, las impurezas se pueden eliminar en una etapa intermedia. Además, puesto que se puede aislar un compuesto intermedio a diferencia del método de síntesis en fase sólida, se puede utilizar un método de purificación mediante filtración, que es una operación relativamente fácil que no requiere una inversión costosa en equipo, tal como un método de suspensión y un método de recristalización, con el resultado es que se obtiene fácilmente un producto deseado que tiene una alta pureza de 99% (valor medido mediante p. ej., HPLC).

A diferencia del método de síntesis en fase sólida en el que el disolvente que se utiliza está limitado, p. ej., a cloruro de metileno y dimetilformamida; en la síntesis en fase líquida se puede usar un solvente seguro y económico adecuado para la industrialización. Se sintetiza fácilmente una gran cantidad de producto a diferencia del método de síntesis en fase sólida. En el método de síntesis en fase sólida, a menudo se utiliza "HPLC preparativa" (equipo generalmente costoso y una gran cantidad de disolvente orgánico) para la purificación de un compuesto final; sin embargo, estos problemas pueden evitarse en la síntesis en fase líquida.

[Ejemplos]

La presente invención se describirá más específicamente a continuación por medio de ejemplos.

Ejemplo 1

(1) Síntesis de Cbz-D-Lys(Boc)- α -Boc-Pic-OMe (3)

Un matraz de cuatro bocas (2L) se cargó con α -Boc-Pic-OMe · HCl [hidrocloreuro de α -Boc-4-aminopiperidin-4-carboxilato de metilo] (2) (43,7 g (148 mmoles)), que se suspendió en EtOAc (656 ml (15 v/p)). A la solución de la suspensión, se le añadieron 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) (27,2 g (178 mmoles)) y Cbz-D-Lys (Boc)-OH (59,2 g (156 mmoles)). Mientras se enfriaba el matraz en un baño de hielo, se añadió 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida · HCl (EDC · HCl) (34,1 g (178 mmoles)). Veinte minutos más tarde, la temperatura de la mezcla se aumentó a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 12 horas. Una vez completada la reacción, se añadió HCl 1N (218 ml (5,0 v/p)) para separar una capa orgánica. A la capa orgánica obtenida, se le añadieron NaHCO₃ ac. (218 mL (5,0 v/p)) y Et₃N (33,0 g (326 mmoles)). La mezcla se agitó durante 30 minutos para separar las capas. La capa orgánica se lavó sucesivamente con HCl 1N (218 ml (5,0 v/p)), NaHCO₃ ac. (218 mL (5,0 v/p)) y NaCl ac. (218 mL

(5,0 v/p)), se secó añadiendo Na_2SO_4 (8,74 g (0,2 p/p)) y se filtró a presión reducida. El filtrado resultante se concentró a presión reducida con un evaporador y se bombeó con una bomba de vacío para obtener Cbz-D-Lys(Boc)- α -Boc-Pic-OMe (3) (88,9 g) en forma de un sólido de color blanco (rendimiento 96,5%, pureza mediante HPLC de 96,5%).

5

(2) Síntesis de D-Lys(Boc)- α -Boc-Pic-OMe (4)

Un matraz de recuperación de 2 L se cargó con Cbz-D-Lys(Boc)- α -Boc-Pic-OMe (3) (88,3 g (142 mmoles)), que se disolvió añadiendo EtOAc (441 mL (5,0 v/p)). A la solución de reacción, se le añadió Pd/C al 5% (17,7 g (0,2 p/p)) y se llevó a cabo tres veces la sustitución del aire en el matraz por nitrógeno gaseoso bajo una atmósfera de presión reducida, seguido de reemplazo por gas hidrógeno tres veces. La solución de reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 18 horas. Una vez completada la reacción, la solución de reacción se filtró a presión reducida para eliminar el Pd/C. Al producto filtrado resultante, se le añadió NaHCO_3 ac. (441 ml (5,0 v/p)) para separar las capas. A la capa acuosa, se le añadió EtOAc (200 ml (2,3 v/p)) y se extrajo la capa orgánica. Las capas orgánicas extraídas de esta manera se combinaron y se añadió a esto NaHCO_3 ac. (441 mL (5,0 v/p)) y se separaron las capas. A la capa acuosa obtenida, se le añadió EtOAc (200 ml (2,3 v/p)) y se extrajo la capa orgánica. Las capas orgánicas obtenidas de esta manera se combinaron y se añadió NaCl ac. (441 ml (5,0 v/p)) para separar las capas. A la capa acuosa obtenida, se le añadió EtOAc (200 ml (2,3 v/p)) y se realizó la extracción. Las capas orgánicas obtenidas de esta manera se combinaron, se secaron añadiendo Na_2SO_4 (17,7 g (0,2 p/p)) y se filtraron a presión reducida. El producto filtrado obtenido se concentró a presión reducida con un evaporador y se bombeó con una bomba de vacío para obtener D-Lys(Boc)- α -Boc-Pic-OMe (4) (62,7 g) (rendimiento de 90,5%, pureza mediante HPLC de 93,6%).

10

15

20

25

(3) Síntesis de Cbz-D-Leu-D-Lys(Boc)- α -Boc-Pic-OMe (5)

Un matraz de cuatro bocas (2 L) se cargó con D-Lys(Boc)- α -Boc-Pic-OMe (4) (57,7 g (120 mmoles)), que se suspendió en EtOAc (576 ml (10 v/p)). A la solución de la suspensión, se le añadieron HOBt (19,3 g (126 mmoles)) y Cbz-D-Leu-OH (33,4 g (126 mmoles)). Mientras se enfriaba el matraz en un baño de hielo, se añadió EDC · HCl (24,2 g (126 mmoles)). Veinte minutos más tarde, la temperatura de la mezcla se aumentó a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 5 horas. A la mezcla, se le añadió más EDC · HCl (1,15 g (6,00 mmoles)) y se agitó durante 16 horas. Una vez completada la reacción, se añadió HCl 1N (576 ml (10 v/p)) para separar las capas. A la capa orgánica obtenida, se le añadieron NaHCO_3 ac. (576 ml (10 v/p)) y Et_3N (24,3 g (240 mmoles)) y se agitó durante 30 minutos para separar las capas. La capa orgánica se lavó sucesivamente con HCl 1N (576 ml (10 v/p)), NaHCO_3 ac. (576 ml (10 v/p)) y NaCl ac. (576 ml (10 v/p)), se secó añadiendo Na_2SO_4 (11,5 g (0,2 p/p)), y se filtró a presión reducida. El producto filtrado resultante se concentró a presión reducida con un evaporador y se bombeó con una bomba de vacío para obtener Cbz-D-Leu-D-Lys(Boc)- α -Boc-Pic-OMe (5) (85,8 g) en forma de un sólido de color blanco (rendimiento 98,7%, pureza mediante HPLC de 96,9%).

30

35

40

(4) Síntesis de D-Leu-D-Lys(Boc)- α -Boc-Pic-OMe (6)

Un matraz de recuperación de 1 L se cargó con Cbz-D-Leu-D-Lys(Boc)- α -Boc-Pic-OMe (5) (91,9 g (125 mmoles)), que se disolvió añadiendo EtOAc (459 mL (5,0 v/p)). A la solución de reacción, se le añadió Pd/C al 5% (18,4 g (0,2 p/p)) y se llevó a cabo tres veces la sustitución del aire en el matraz por nitrógeno gaseoso bajo una atmósfera de presión reducida, seguido de reemplazo por gas hidrógeno tres veces. La solución de reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 8 horas. Una vez completada la reacción, la solución de reacción se filtró a presión reducida para eliminar el Pd/C. Al producto filtrado resultante, se le añadió NaHCO_3 ac. (200 ml (2,2 v/p)) para separar las capas. A la capa orgánica, se le añadieron sucesivamente NaHCO_3 ac. (200 ml (2,2 v/p)) y NaCl ac. (200 ml (2,2 v/p)) para lavar la capa orgánica. La capa orgánica obtenida se secó añadiendo Na_2SO_4 (18,4 g (0,2 p/p)) y se filtró a presión reducida. El producto filtrado resultante se concentró a presión reducida con un evaporador y se bombeó con una bomba de vacío. El sólido amorfo obtenido se disolvió añadiendo EtOAc (200 ml (2,2 v/p)) y se cristalizó añadiendo heptano (50 ml (1,8 v/p)). El cristal precipitado se separó mediante filtración a presión reducida y se lavó con una mezcla disolvente de EtOAc (120 ml (1,3 v/p)) y heptano (50 ml (0,3 v/p)). El cristal obtenido (46,1 g) se disolvió mediante la adición de EtOAc (480 ml (5,2 v/p)) y se cristalizó mediante la adición de ciclohexano 660 ml (7,2 v/p). El cristal precipitado se separó mediante filtración a presión reducida, se lavó con una mezcla disolvente de ciclohexano (120 ml (1,3 v/p)) y EtOAc (20 ml (0,2 v/p)) y se secó a 30°C a presión reducida para obtener D-Leu-D-Lys(Boc)- α -Boc-Pic-OMe (6) (36,6 g) en forma de un sólido de color blanco (rendimiento 48,7%, pureza mediante HPLC de 99,9%).

45

50

55

60

(5) Síntesis de Cbz-D-Phe-D-Leu-D-Lys(Boc)- α -Boc-Pic-OMe (7)

Un matraz de cuatro bocas (1 L) se cargó con D-Leu-D-Lys(Boc)- α -Boc-Pic-OMe (6) (35,8 g (59,6 mmoles)), que se suspendió en EtOAc (358 mL (10 v/p)). A la solución de la suspensión, se le añadieron HOBt (9,59 g (62,6 mmoles)) y Cbz-D-Phe-OH (18,7 g (62,6 mmoles)). Mientras el matraz se enfriaba en un baño de hielo, se añadió EDC · HCl (12,0 g (62,6 mmoles)). Veinte minutos más tarde, la temperatura de la mezcla se aumentó hasta la temperatura

ambiente y la mezcla se agitó durante 16 horas y se añadió más EDC · HCl (3,09 g (16,1 mmoles)). Una vez completada la reacción, se añadió HCl 1N (358 ml (10 v/p)) y se separó la capa orgánica. A la capa orgánica obtenida, se le añadieron NaHCO₃ ac. (358 mL (10 v/p)) y Et₃N (12,1 g (119 mmoles)) y la mezcla se agitó durante 30 minutos para separar las capas. La capa orgánica se lavó sucesivamente con HCl 1N (358 ml (10 v/p)), NaHCO₃ ac. (358 ml (10 v/p)) y NaCl ac. (358 ml (10 v/p)), se secó añadiendo Na₂SO₄ (7,16 g (0,2 p/p)) y se filtró a presión reducida. El producto filtrado resultante se concentró a presión reducida con un evaporador y se bombeó con una bomba de vacío para obtener Cbz-D-Phe-D-Leu-D-Lys(Boc)-α-Boc-Pic-OMe (7) (52,5 g) en forma de un sólido de color blanco (rendimiento cuantitativo, pureza mediante HPLC 97,6%).

10 (6) Síntesis de D-Phe-D-Leu-D-Lys(Boc)-α-Boc-Pic-OMe (8)

Un matraz de recuperación de 2 L se cargó con Cbz-D-Phe-D-Leu-D-Lys(Boc)-α-Boc-Pic-OMe (7) (46,9 g (53,3 mmoles)), que se disolvió añadiendo EtOAc (840 mL (18 v/p)) y H₂O (93,8 mL (2,0 v/p)). A la solución de reacción, se le añadió Pd/C al 5% (9,38 g (0,2 p/p)), la sustitución del aire en el matraz por nitrógeno gaseoso se llevó a cabo tres veces bajo una atmósfera de presión reducida, seguido de la sustitución por gas hidrógeno tres veces. La solución de reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 10 horas. Una vez completada la reacción, la solución de reacción se filtró a presión reducida para eliminar Pd/C. Al producto filtrado resultante, se le añadió NaHCO₃ ac. (235 mL (5,0 v/p)) para separar las capas. A la capa orgánica, se le añadieron sucesivamente NaHCO₃ ac. (235 mL (5,0 v/p)) y NaCl ac. (235 mL (5,0 v/p)) para lavar la capa orgánica. La capa orgánica obtenida, se secó añadiendo Na₂SO₄ (9,38 g (0,2 p/p)) y se filtró a presión reducida. El producto filtrado resultante se concentró a presión reducida con un evaporador y se bombeó con una bomba de vacío para obtener D-Phe-D-Leu-D-Lys(Boc)-α-Boc-Pic-OMe (8) (39,7 g) (rendimiento cuantitativo, pureza mediante HPLC 97,3%).

25 (7) Síntesis de Boc-D-Phe-D-Phe-D-Leu-D-Lys(Boc)-α-Boc-Pic-OMe (9)

Un matraz de cuatro bocas (1 L) se cargó con D-Phe-D-Leu-D-Lys(Boc)-α-Boc-Pic-OMe (8) (35,1 g), que se suspendió añadiendo EtOAc (351 mL (10 v/p)). A la solución de la suspensión, se le añadieron HOBt (7,92 g (51,7 mmoles)) y Boc-D-Phe-OH (13,1 g (49,4 mmoles)). Mientras se enfriaba el matraz en un baño de hielo, se añadió EDC · HCl (9,91 g (51,7 mmoles)). Veinte minutos más tarde, la temperatura de la mezcla se incrementó a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 8 horas y se añadió más EDC · HCl (2,25 g (11,7 mmoles)). Una vez completada la reacción, se añadió HCl 1N (351 ml (10 v/p)) para separar una capa orgánica. A la capa orgánica obtenida, se le añadieron NaHCO₃ ac. (351 ml (10 v/p)) y Et₃N (9,51 g (94,0 mmoles)). La mezcla se agitó durante 30 minutos para separar las capas. La capa orgánica se lavó sucesivamente con HCl 1N (351 ml (10 v/p)), NaHCO₃ ac. (351 ml (10 v/p)) y NaCl ac. (351 ml (10 v/p)), se secó añadiendo Na₂SO₄ (7,02 g (0,2 p/p)) y se filtró a presión reducida. El producto filtrado resultante se concentró a presión reducida con un evaporador y se bombeó con una bomba de vacío para obtener Boc-D-Phe-D-Phe-D-Leu-D-Lys(Boc)-α-Boc-Pic-OMe (9) (46,7 g) en forma de un sólido de color blanco (rendimiento cuantitativo, pureza mediante HPLC 98,6%).

35 (8) Síntesis del clorhidrato de D-Phe-D-Phe-D-Leu-D-Lys-Pic-OMe (1)

Un matraz de recuperación de 20 ml se cargó con Boc-D-Phe-D-Phe-D-Leu-D-Lys(Boc)-α-Boc-Pic-OMe (9) (2,00 g), que se suspendió añadiendo IPA (3,3 ml (1,65 v/p)) y PhMe (10 ml (5 v/p)). A la mezcla, se le añadió HCl/IP 6N (6,7 ml (3,35 v/p)) y se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. El sólido precipitado se separó mediante filtración a presión reducida y se secó a presión reducida para obtener hidrocloreto de D-Phe-D-Phe-D-Leu-D-Lys-Pic-OMe (1) (1,59 g) en forma de un sólido de color blanco (rendimiento) 99,0%, pureza mediante HPLC de 98,2%).

45 (9) Purificación del hidrocloreto de D-Phe-D-Phe-D-Leu-D-Lys-Pic-OMe (1)

Un matraz de recuperación de 20 ml se cargó con un cristal bruto de hidrocloreto de D-Phe-D-Phe-D-Leu-D-Lys-Pic-OMe (1) (200 mg), a lo que se añadió una mezcla disolvente (4,0 ml (20 v/p)) que contenía EtOH:MeCN en una proporción de 1:5. La mezcla se calentó a 40°C y se agitó durante una hora y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante dos horas para obtener una suspensión. La mezcla se separó mediante filtración a presión reducida y el sólido resultante se secó a presión reducida para obtener un sólido de color blanco ((1) cristal purificado) (161 mg) (rendimiento de 80%, pureza mediante HPLC de 99,2%).

55 (10) Síntesis de D-Phe-D-Phe-D-Leu-D-Lys-Pic (A) (se utilizó el cristal purificado (1))

Un matraz de recuperación de 10 ml se cargó con un cristal purificado de hidrocloreto de D-Phe-D-Phe-D-Leu-D-Lys-Pic-OMe (1) (38,5 mg (0,0488 mmoles)), que se disolvió añadiendo H₂O (0,2 mL (5,2 v/p)). A la mezcla, se le añadió gota a gota NaOH 1N (197 μ L (0,197 mmoles)) a temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 horas. Una vez completada la reacción, se le añadió HCl 1N (48,8 μ L (0,0488 mmoles)) y la mezcla resultante se concentró a presión reducida mediante un evaporador para obtener D-Phe-D-Phe-D-Leu-D-Lys-Pic (A) (rendimiento cuantitativo, pureza mediante HPLC, 99,7%).

Propiedades físicas de D-Phe-D-Phe-D-Leu-D-Lys-Pic-OMe (1)

RMN ^1H (400 MHz, 1 M DCl) δ ppm: 0,85-1,02 (m, 6 H), 1,34-1,63 (m, 5 H), 1,65-2,12 (m, 5 H), 2,23-2,45 (m, 2 H), 2,96-3,12 (m, 4 H), 3,19 (ddt, J = 5,0 y 5,0 y 10,0 Hz), 3,33-3,62 (m, 1 H), 3,68-3,82 (m, 1 H), 3,82-3,95 (m, 4 H), 3,95-4,18 (m, 1 H), 4,25-4,37 (m, 2 H), 4,61-4,77 (m, 2 H), 7,21-7,44 (m, 10 H)

5 RMN ^{13}C (400 MHz, 1 M DCl) δ ppm: 21,8, 22,5, 24,8, 27,0, 30,5, 30,8, 31,0, 31,2, 31,7, 37,2, 37,8, 38,4, 39,0, 39,8, 40,4, 40,6, 41,8, 42,3, 49,8, 50,2, 52,2, 52,6, 54,6, 55,2, 57,7, 57,9, 127,6, 128,4, 129,2, 129,6, 129,7, 129,8 d.p 209,5°C

Ejemplo 2

10 (Uso de ácido trifluoroacético (TFA))

(1) Síntesis de la sal TFA de D-Phe-D-Phe-D-Leu-D-Lys-Pic-OMe (1)

15 A un matraz de recuperación de 50 ml, se le añadieron sucesivamente TFA (18 ml (18 v/p)), 1-dodecanotiol (1,6 ml (1,6 v/p)), triisopropilsilano (0,2 ml (0,2 v/p)) y H_2O (0,2 ml (0,2 v/p)) y se agitó. A la solución, se le añadió poco a poco Boc-D-Phe-D-Phe-D-Leu-D-Lys(Boc)- α -Boc-Pic-OMe (9) (1,00 g (1,01 mmoles)) con una espátula. Una vez completada la reacción, la mezcla se concentró a presión reducida mediante un evaporador y el residuo resultante se añadió gota a gota a IPE (20 ml (20 v/p)). El sólido precipitado se separó mediante filtración y el sólido resultante se secó a presión reducida para obtener D-Phe-D-Phe-D-Leu-D-Lys-Pic-OMe · Sal de TFA (1) (rendimiento 93,0%, pureza mediante HPLC) 95.2%) en forma de un sólido de color blanco.

20

(2) Síntesis de D-Phe-D-Phe-D-Leu-D-Lys-Pic (A)

25 Un matraz de recuperación de 10 ml se cargó con sal de TFA de D-Phe-D-Phe-D-Leu-D-Lys-Pic-OMe (1) (83 mg (0,0843 mmoles)), que se disolvió añadiendo H_2O (431 μL (5,2 v/p)). A la solución, se le añadió gota a gota NaOH 1N (345 μL (0,345 mmoles)) a temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas. Una vez completada la reacción, se añadió HCl 1N (84,3 μL (0,0843 mmoles)) y se concentró a presión reducida mediante un evaporador para obtener D-Phe-D-Phe-D-Leu-D-Lys-Pic (A) (rendimiento cuantitativo, pureza mediante HPLC, 95,4%).

30

Ejemplo 3

(Uso de HCl/EtOAc)

35 (1) Un matraz de recuperación de 30 ml se cargó con Boc-D-Phe-D-Phe-D-Leu-D-Lys(Boc)- α -Boc-Pic-OMe (9) (1,00 g (1,01 mmoles)), que se disolvió añadiendo EtOAc (7,0 mL (7,0 v/p)). A la solución, se le añadió HCl/EtOAc 4N (5,0 ml (5,0 v/p)) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y el sólido precipitado se separó mediante filtración a presión reducida y se lavó con EtOAc (2 ml (2,0 v/p)). El sólido resultante se secó a presión reducida para obtener hidrocloreto de D-Phe-D-Phe-D-Leu-D-Lys-Pic-OMe (1) (781 mg) en forma de un sólido de color blanco (rendimiento 96,7%, pureza mediante HPLC de 95,4%).

40

(2) Síntesis de D-Phe-D-Phe-D-Leu-D-Lys-Pic (A)

45 Un matraz de recuperación de 10 ml se cargó con hidrocloreto de D-Phe-D-Phe-D-Leu-D-Lys-Pic-OMe (1) (90 mg (0,112 mmoles)), que se disolvió añadiendo H_2O (0,47 mL (5,2 v/p)). A la solución, se añadió gota a gota NaOH 1N (459 μL (0,459 mmoles)) a temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas. Una vez completada la reacción, se añadió HCl 1N (0,112 μL (0,112 mmoles)) y la mezcla se concentró a presión reducida mediante un evaporador para obtener D-Phe-D-Phe-D-Leu-D-Lys-Pic (A) (Rendimiento cuantitativo, pureza mediante HPLC 93,1%).

50

Ejemplo 4

Síntesis del compuesto (A) mediante hidrólisis del compuesto (1) (sin purificación del compuesto (1))

55 Un matraz de recuperación de 10 ml se cargó con hidrocloreto de D-Phe-D-Phe-D-Leu-D-Lys-Pic-OMe (1) (114,5 mg (0,142 mmoles)) (sin purificación en la etapa anterior), que se disolvió añadiendo H_2O (595 μL (5,2 v/p)). A la solución, se le añadió gota a gota NaOH 1N (586 μL (0,586 mmoles)) a temperatura ambiente y se agitó durante 14 horas. Una vez completada la reacción, se añadió HCl 1N (0,15 μL (0,150 mmoles)) y se concentró a presión reducida mediante un evaporador para obtener D-Phe-D-Phe-D-Leu-D-Lys-Pic (A) (rendimiento cuantitativo, pureza mediante HPLC, 95,2%).

60 Ejemplo Comparativo 1

Ruta de reacción que no es a través del compuesto (1) (uso de Boc-D-Phe-D-Phe-D-Leu-D-Lys(Boc)- α -Boc-Pic-OMe (9) todo protegido)

(1) Síntesis de Boc-D-Phe-D-Phe-D-Leu-D-Lys(Boc)- α -Boc-Pic-OH

Un matraz de recuperación de 30 ml se cargó con Boc-D-Phe-D-Phe-D-Leu-D-Lys(Boc)- α -Boc-Pic-OMe (9) (1,00 g (1,00 mmoles)), que se disolvió añadiendo MeOH (5,0 ml (5,0 v/p)). A la solución, se le añadió NaOH 1N (1,1 ml (1,10 mmoles)) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 días y, adicionalmente, se añadieron MeOH (5,0 ml (5,0 v/p)) y NaOH 1 N (2,0 ml (2,0 mmoles)) y se agita a 35°C durante 3 horas. Una vez completada la reacción, se añadió HCl 1N (6,1 ml) y la mezcla se concentró a presión reducida para destilar el disolvente. Posteriormente, se añadió EtOAc (5,0 ml (5,0 v/p)) y se separó la capa orgánica. La capa orgánica se lavó añadiendo NaCl ac. (5,0 ml (5,0 v/p)) y se concentró a presión reducida para obtener Boc-D-Phe-D-Phe-D-Leu-D-Lys(Boc)- α -Boc-Pic-OH (975,1 mg) (rendimiento 99,3%, pureza mediante HPLC de 80,8%) en forma de un sólido de color blanco

(2) Síntesis de D-Phe-D-Phe-D-Leu-D-Lys-Pic (A)

Un matraz de recuperación de 20 ml se cargó con Boc-D-Phe-D-Phe-D-Leu-D-Lys(Boc)- α -Boc-Pic-OH (959 mg (0,978 mmoles)), que se disolvió mediante añadiendo EtOAc (4,9 mL (5,0 v/p)). A la solución, se le añadió gota a gota HCl/EtOAc 4 N (4,9 ml (5,0 ml)) a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Una vez completada la reacción, se llevó a cabo la filtración a presión reducida para obtener D-Phe-D-Phe-D-Leu-D-Lys-Pic (A) (rendimiento 96,4%, pureza mediante HPLC 79,2%) en forma de un sólido de color blanco.

En el caso de una ruta de reacción que no sea a través del compuesto (1) de la presente invención, la pureza del compuesto (A) que se obtiene es inferior a 80%.

Ejemplo 5

(Síntesis del hidrocloreto de D-Phe-D-Phe-D-Leu-D-Lys-Pic-OMe (1))

Se llevó a cabo una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 1 (8) reemplazando el disolvente de reacción IPA (1,65 v/p) como se muestra en la Tabla 1 (disolvente y cantidad). Los resultados se muestran en la Tabla 1.

[Tabla 1]

	Disolvente	IPA/MeCN	IPA/THF	IPA/MeCN	IPA/tolueno	IPA/THF
Reacción de eliminación de Boc	Razón de disolvente	(50:50)	(50:50)	(50:50)	(50:50)	(50:50)
	Cantidad de liquido	10 v/p	10 v/p	20 v/p	20 v/p	20 v/p
	Pureza	97,1%	97,4%	98,4%	98,3%	97,0%
	Rendimiento	90%	88%	84%	101%	96%

Ejemplo 6

(Purificación del hidrocloreto de D-Phe-D-Phe-D-Leu-D-Lys-Pic-OMe (1))

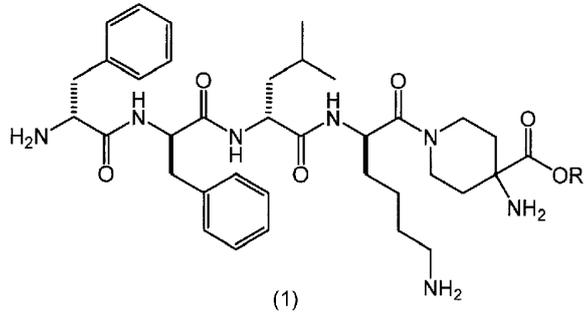
Se llevó a cabo una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 1 (9) reemplazando el disolvente de purificación EtOH/MeCN (16,7: 83,5, 20 v/p) como se muestra en la Tabla 2 (disolvente y cantidad). Los resultados se muestran en la Tabla 2.

[Tabla 2]

	Disolvente	MeCN	tolueno	THF	acetona	EtOH/MeCN	IPA/MeCN	IPA/tolueno	IPA/THF
Purificación de la suspensión	Razón de disolvente	100	100	100	100	(16,7:83,5)	(50:50)	(50:50)	(50:50)
	Cantidad de liquido	10 v/p	10 v/p	10 v/p	10 v/p	10 v/p	13 v/p	13 v/p	13 v/p
	Pureza	98,9%	98,9%	99,0%	99,1%	99,1%	99,0%	98,5%	98,1%
	Rendimiento	78%	93%	84%	90%	83%	87%	93%	93%

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la siguiente fórmula (1) o una sal del mismo:



5

en donde R¹ representa un grupo alquilo o un grupo aralquilo.

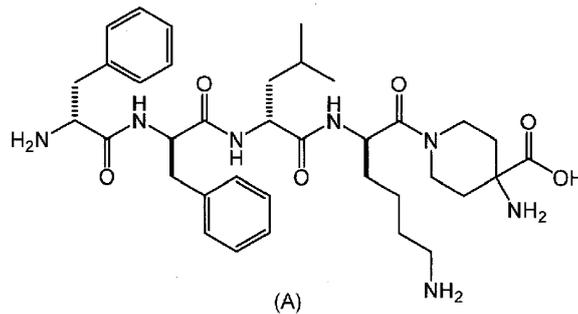
2. Un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R¹ es un grupo alquilo.

10

3. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el compuesto o una sal del mismo es una sal de adición de ácido del compuesto.

4. Un método para producir un compuesto representado por la fórmula (A) o una sal del mismo:

15



que comprende hidrolizar el compuesto o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.