



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 284 684**

51 Int. Cl.:
C07D 239/10 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **01966367 .3**
86 Fecha de presentación : **29.08.2001**
87 Número de publicación de la solicitud: **1313712**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **28.05.2003**

54 Título: **Procedimientos e intermediarios para la preparación de inhibidores de proteasa retroviral.**

30 Prioridad: **31.08.2000 US 651919**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.11.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.11.2007

73 Titular/es: **ABBOTT LABORATORIES**
Chad 0377/AP6D-2, 100 Abbott Park Road
Abbott Park, Illinois 60064-6050, US

72 Inventor/es: **Chemburkar, Sanjay, R.;**
Patel, Ketan, M. y
Spiwek, Harry, O.

74 Agente: **Ungría López, Javier**

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).

10

15

20

25

30



40

45

50

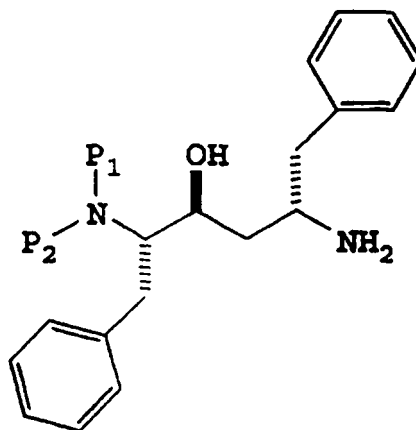


65

2

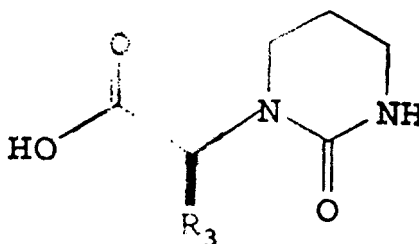
inferior, P_1 y P_2 son hidrógeno o P_1 y P_2 son bencilo. Son compuestos más preferidos de fórmula II aquéllos en los que R_3 es isopropilo y P_1 y P_2 son hidrógeno, o donde R_3 es isopropilo y P_1 y P_2 son bencilo.

Se describen métodos para la preparación de un compuesto de fórmula II en la Patente EE.UU. N° 5.914.332. Estos métodos implican la reacción de un compuesto de fórmula III:



III

donde P_1 es hidrógeno o un grupo N-protector y P_2 es un grupo N-protector, con un compuesto de fórmula IV:



IV

donde R_3 es alquilo inferior, hidroxialquilo o cicloalquilalquilo, o una sal o un éster activado del mismo.

Son compuestos preferidos de la fórmula III aquéllos en los que P_1 y P_2 son grupos N-protectores. Son compuestos más preferidos de la fórmula III aquéllos en los que P_1 y P_2 son ambos bencilo. El más preferido es el compuesto de fórmula III que es (2S,3S,5S)-2-N,N-dibencilamino-3-hidroxi-5-amino-1,6-difenilhexano.

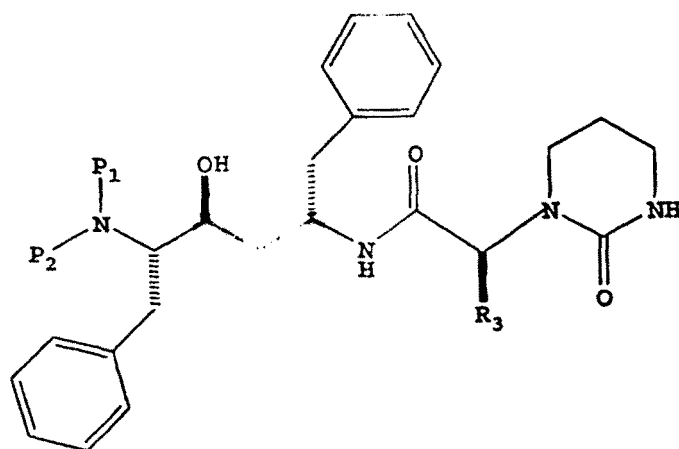
Son compuestos preferidos de la fórmula IV aquéllos en los que R_3 es alquilo inferior. Son compuestos más preferidos de la fórmula IV aquéllos en los que R_3 es isopropilo. También se prefieren los derivados cloruro de ácido de los compuestos de fórmula IV. Los más preferidos son el compuesto de fórmula IV que es ácido 2S-(1-tetrahidropirimid-2-onil)-3-metilbutanoico y el compuesto de fórmula IV que es cloruro de 2S-(1-tetrahidropirimid-2-onil)-3-metilbutanoílo.

En el procedimiento descrito, se hace reaccionar (2S,3S,5S)-2-N,N-dibencilamino-3-hidroxi-5-amino-1,6-difenilhexano con cloruro de 2S-(1-tetrahidropirimid-2-onil)-3-metilbutanoílo en un solvente adecuado (acetato de etilo o acetato de etilo/DMF) con imidazol como base. Sin embargo, este procedimiento no es adecuado para producción a gran escala por muchas razones, incluyendo intermediarios inestables, bajos rendimientos y envenenamiento del catalizador. En particular, el cloruro de ácido es relativamente inestable y el uso de cloruro de tionilo para preparar el cloruro de ácido lleva a impurezas que envenenan el catalizador usado en una reacción posterior. Además, se produce alguna racemización de la cadena lateral de aminoácido en las condiciones de reacción empleadas.

Así, existe una necesidad continua de procedimientos mejorados para preparar intermediarios empleados en la síntesis de inhibidores de la proteasa del VIH, incluyendo compuestos de la fórmula I según se definen a continuación.

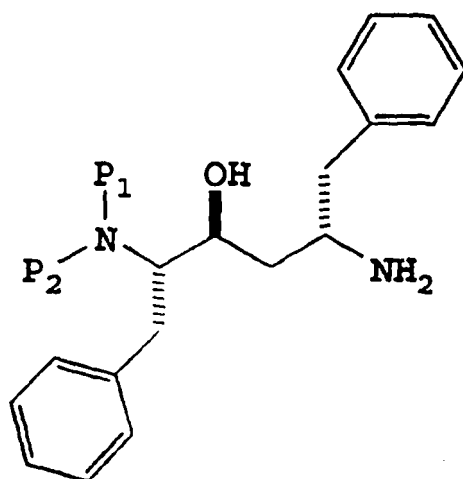
Descripción de la invención

La presente invención se relaciona con procedimientos e intermediarios para preparar un compuesto de fórmula II:



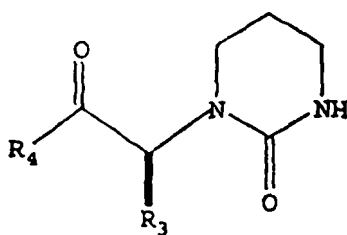
II

donde R_3 es alquilo inferior, hidroxialquilo o cicloalquilalquilo y P_1 y P_2 son independientemente seleccionados entre hidrógeno y un grupo N-protector, consistente en hacer reaccionar un compuesto de fórmula III:



III

donde P_1 es hidrógeno o un grupo N-protector y P_2 es un grupo N-protector, con un compuesto de fórmula V:



V

donde R_3 es alquilo inferior, hidroxialquilo o cicloalquilalquilo y R_4 es un heterociclo que contiene nitrógeno, unido a través de un átomo de nitrógeno del anillo al grupo carbonilo, seleccionado entre el grupo consistente en imidazolilo, pirrolilo, pirazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, tetrazolilo, indolilo, bencimidazolilo y benzotriazolilo.

En un procedimiento preferido de la invención, P_1 y P_2 son grupos N-protectores, R_3 es alquilo inferior y R_4 es imidazolilo. En un procedimiento más preferido de la invención, P_1 y P_2 son ambos bencilo, R_3 es isopropilo y R_4 es imidazolilo.

5 En el procedimiento de la invención, el compuesto de fórmula III reacciona con el compuesto de fórmula V en una razón molar de aproximadamente 1,0 moles del compuesto de fórmula III a aproximadamente 1,3 moles del compuesto de fórmula V. Una razón preferida es de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1,2. Una razón más preferida es de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1,15.

10 Son solventes adecuados para el procedimiento de la invención los solventes inertes, tales como el acetato de isopropilo, el acetato de etilo, el tetrahidrofurano (THF), el metil t-butil éter y similares. Un solvente preferido para el procedimiento de la invención es el acetato de etilo.

15 El procedimiento de la invención puede ser llevado a cabo a una temperatura de aproximadamente 15°C a aproximadamente 100°C. La temperatura preferida para el procedimiento de la invención es de aproximadamente la temperatura de reflujo del solvente. La temperatura más preferida para el procedimiento de la invención es de aproximadamente 75°C a aproximadamente 80°C.

20 El procedimiento de la invención resulta acelerado por la presencia de agua. La cantidad preferida de agua presente en la mezcla de reacción es de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 3% (peso/volumen), en base a la proporción de la cantidad de agua (en gramos) con respecto al volumen total (en ml) de la mezcla de reacción.

25 El compuesto de fórmula V es preparado por reacción de ácido carboxílico IV (aproximadamente 1,00 moles) con carbonildiimidazol (aproximadamente 1,05 moles) en un solvente aprótico inerte, tal como acetato de isopropilo, acetato de etilo, tetrahidrofurano (THF), metil t-butil éter y similares, a una temperatura de aproximadamente 15°C a aproximadamente 50°C. Preferiblemente, el ácido carboxílico IV reacciona con $R_4-C(O)-R_4$, $R_4-C(S)-R_4$ o $R_4-S(O)-R_4$, donde R_4 se define como antes (preferiblemente carbonildiimidazol), en acetato de etilo a aproximadamente 15°C.

30 Aunque el compuesto de fórmula V puede ser aislado, preferiblemente se prepara y reacciona luego (sin aislamiento y purificación) con el compuesto de fórmula III en un procedimiento de un solo recipiente.

35 El compuesto de fórmula II donde P_1 y P_2 son cada uno bencilo puede ser después desbencilado y el compuesto resultante de fórmula II donde P_1 y P_2 son cada uno hidrógeno (como la sal del ácido (S)-piroglutámico) puede reaccionar con cloruro de 2,6-dimetilfenoxiacetilo (según se describe en la Patente EE.UU. Nº 5.914.332) para obtener lopinavir.

40 El término “alquilo inferior”, tal como se usa aquí, se refiere a radicales hidrocarbonados de cadena lineal o ramificada que contienen de 1 a 6 átomos de carbono. Como ejemplos representativos de grupos alquilo inferiores, se incluyen grupos tales como, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *t*-butilo, *n*-pentilo, 1-metilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2-metilpentilo, 2,2-dimetilpropilo, *n*-hexilo y similares.

45 El término “cicloalquilo”, tal como se usa aquí, se refiere a un sistema de anillo alifático de 3 a 10 átomos de carbono y 1 ó 2 anillos. Como grupos cicloalquilo representativos, se incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, norbornano, biciclo[2.2.2]octano y similares.

El término “(cicloalquil)alquilo”, tal como se usa aquí, se refiere a un grupo cicloalquilo unido a un radical alquilo inferior. Como ejemplos representativos de grupos (cicloalquil)alquilo, se incluyen grupos tales como, por ejemplo, ciclohexilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexiletilo, ciclopentiletilo y similares.

50 El término “grupo N-protector” o “N-protégido”, tal como se usa aquí, se refiere a aquellos grupos destinados a proteger el extremo N de un aminoácido o péptido o a proteger un grupo amino contra reacciones indeseables durante los procedimientos sintéticos. Se describen grupos N-protectores comúnmente utilizados en T.H. Greene y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2ª edición, John Wiley & Sons, New York (1991). Los grupos N-protectores consisten en grupos acilo, tales como formilo, acetilo, propionilo, pivaloilo, *t*-butilacetilo, 2-cloroacetilo, 2-bromoacetilo, trifluoroacetilo, tricloroacetilo, ftalilo, *o*-nitrofenoxiacetilo, α -clorobutirilo, benzoilo, 4-clorobenzoilo, 4-bromobenzoilo, 4-nitrobenzoilo y similares; grupos sulfonilo, tales como bencenosulfonilo, *p*-toluensulfonilo y similares; grupos sulfenilo, tales como fenilsulfenilo (fenil-S-), trifenilmetilsulfenilo (tritol-S-) y similares; grupos sulfinilo, tales como *p*-metilfenilsulfinilo (*p*-metil-fenil-S(O)-), *t*-butilsulfinilo (*t*-Bu-S(O)-) y similares; grupos formadores de carbamato, tales como benciloxycarbonilo, *p*-clorobenciloxycarbonilo, *p*-metoxibenciloxycarbonilo, *p*-nitrobenciloxycarbonilo, 2-nitrobenciloxycarbonilo, *p*-bromobenciloxycarbonilo, 3,4-dimetoxibenciloxycarbonilo, 3,5-dimetoxibenciloxycarbonilo, 2,4-dimetoxi-benciloxycarbonilo, 4-metoxibenciloxycarbonilo, 2-nitro-4,5-dimetoxibenciloxycarbonilo, 3,4,5-trimetoxibenciloxycarbonilo, 1-(*p*-bifenilil)-1-metiletoxicarbonilo, α,α -dimetil-3,5-dimetoxibenciloxycarbonilo, benzhidriloxycarbonilo, *t*-butiloxycarbonilo, diisopropilmetoxycarbonilo, isopropiloxycarbonilo, etoxycarbonilo, metoxycarbonilo, aliloxycarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo, fenoxycarbonilo, 4-nitrofenoxycarbonilo, fluorenil-9-metoxycarbonilo, ciclopentiloxycarbonilo, adamantiloxycarbonilo, ciclohexiloxycarbonilo, feniltiocarbonilo y similares; grupos alquilo, tales como bencilo, *p*-metoxibencilo, trifenilmetilo, benciloximetilo y similares; *p*-metoxifenilo y similares; y grupos sililo, tales como trimetilsililo y similares. Como grupos N-protectores preferidos, se incluyen bencilo y similares.

ES 2 284 684 T3

Se facilitan los siguientes Ejemplos para ilustrar aún más la presente invención.

Ejemplo 1

5 (2S,3S,5S)-2-N,N-Dibencilamino-3-hidroxi-5-(2S-(1-tetrahidropirimid-2-onil)-3-metilbutanoil)amino-1,6-difenilhexano

A. (2S,3S,5S)-2-N,N-Dibencilamino-3-hidroxi-5-amino-1,6-difenilhexano

10 Se suspendieron 11,5 gramos de borohidruro de sodio en 292 gramos de éter dimetílico de etilenglicol (DME) y se enfriaron a menos de -5°C. En un segundo matraz, se añadieron lentamente 70,4 gramos de ácido metanosulfónico (MSA) a 28,0 gramos de éter dimetílico de etilenglicol manteniendo la temperatura a no más de 35°C. Se enfrió la solución de MSA a no más de 25°C y se transfirió a la suspensión de borohidruro de sodio manteniendo la temperatura a no más de 5°C. En un matraz aparte, se disolvieron 50 g de 2-amino-5S-dibencilamino-4-oxo-1,6-difenilhexano (Patente EE.UU. N° 5.491.253) en una mezcla de 91,7 gramos de éter dimetílico de etilenglicol y 50,0 gramos de alcohol isopropílico. Se transfirió esta solución a la solución de borohidruro de sodio/MSA manteniendo la temperatura a no más de 25°C. Se agitaron los contenidos del matraz durante no menos de 1 hora a 15 a 25°C. Se enfriaron entonces los contenidos a no más de -3°C y se añadieron 53,0 gramos de trietanolamina manteniendo la temperatura a no más de 5°C. Se agitó la mezcla durante no menos de 15 minutos y se añadió una solución de 7,1 gramos de borohidruro de sodio en 79,4 gramos de dimetilacetamida manteniendo la temperatura a no más de 10°C. Se añadieron luego 240,2 gramos de agua destilada y se mezclaron los contenidos a 10 a 30°C durante no menos de 30 minutos. Se añadieron 121,2 gramos de metil t-butil éter y se agitó la mezcla durante no menos de 30 minutos. Se dejó que se separaran las capas y se desechó la capa acuosa. Se lavó la capa orgánica con una solución de hidróxido de sodio preparada a partir de 16,5 gramos de cloruro de sodio y 150,2 gramos de agua destilada. Se dejó que las capas se separaran y se desechó la capa acuosa. Se lavó la capa orgánica con una solución de cloruro de sodio preparada a partir de 16,5 gramos de cloruro de sodio y 109,7 gramos de agua destilada. Se dejó que las capas se separaran y se desechó la capa acuosa. Se destiló la capa orgánica a vacío (50-100 mm Hg) a no más de 75°C. Se disolvió el residuo en 196,5 gramos de acetato de etilo. Se añadieron 5,0 gramos de agua destilada.

30 B. N-(2S-(1-Tetrahidropirimid-2-onil)-3-metilbutanoil)-imidazol

Se agitó una mezcla que contenía 24,8 gramos de ácido 2S-(1-tetrahidropirimid-2-onil)-3-metilbutanoico (EE.UU. 5.914.332) y 21,0 gramos de carbonildiimidazol en 147,5 gramos de acetato de etilo a 15 a 25°C durante no menos de 1 hora.

35 C. (2S,3S,5S)-2-N,N-Dibencilamino-3-hidroxi-5-(2S-(1-tetrahidropirimid-2-onil)-3-metilbutanoil)amino-1,6-difenilhexano

Se añadieron 0,6 gramos de agua destilada a la solución resultante del Ejemplo 1, etapa B, y se agitaron los contenidos durante no menos de 15 minutos. Se calentó la solución resultante del Ejemplo 1, etapa A, a reflujo. Se transfirió la solución resultante del Ejemplo 1, etapa B, al matraz que contenía la solución a reflujo resultante del Ejemplo 1, etapa A, y se agitó a reflujo durante no menos de 1 hora. Se enfrió la reacción hasta la temperatura ambiente y se añadieron 246,2 gramos de agua destilada. Se agitó la solución durante no menos de 15 minutos y se separó la capa acuosa y se desechó. Se lavó la capa orgánica 3 veces adicionales usando 246,2 gramos de agua destilada en cada lavado. Se destiló entonces la capa orgánica a vacío (50-100 mm Hg) a no más de 75°C para dar el producto deseado.

Ejemplo 2

((2S,3S,5S)-2-(2,6-Dimetilfenoxiacetil)amino-3-hidroxi-5-(2S-(1-tetrahidropirimid-2-onil)-3-metilbutanoil)amino-1,6-difenilhexano

50 A. (2S,3S,5S)-2-Amino-3-hidroxi-5-(2S-(1-tetrahidropirimid-2-onil)-3-metilbutanoil)amino-1,6-difenilhexano

Se disolvió el producto del Ejemplo 1, etapa C, en 307,5 gramos de metanol, con calentamiento a 55°C de ser necesario. Después de añadir 21,8 gramos de formiato de amonio y 6,9 gramos de paladio sobre carbón a la solución, se agitó la reacción a 50 a 60°C durante no menos de 2 horas. Se filtraron los contenidos a través de una almohadilla de ayuda de filtro. Se aclararon el matraz y el filtro con 85,6 gramos de metanol. Se destilaron los filtrados combinados a vacío (50-100 mm Hg) a no más de 75°C. Se disolvió el residuo en 171,3 gramos de acetato de etilo, con calentamiento a 50°C de ser necesario, y se concentró a vacío (50-100 mm Hg) a no más de 75°C. Se disolvió el residuo en 262,1 gramos de acetato de etilo, con calentamiento a 50°C de ser necesario. Se analizó una muestra en cuanto a humedad para llegar al límite del 0,2%, repitiendo la destilación y la adición de acetato de etilo si no se llegaba al límite. La destilación del solvente proporcionó el compuesto deseado.

65 B. (2S,3S,5S)-2-Amino-3-hidroxi-5-(2S-(1-tetrahidropirimid-2-onil)-3-metilbutanoil)amino-1,6-difenilhexano (sal del ácido S-piroglutámico)

Se disolvió el producto del Ejemplo 2, etapa A, en 262,1 gramos de acetato de etilo, con calentamiento a 50°C de ser necesario. Se añadieron 79,6 gramos de dimetilformamida y se calentó la solución a 52°C. Se añadió una solución de 14,6 gramos de ácido S-piroglutámico en 30,0 gramos de dimetilformamida, manteniendo la temperatura a 52°C.

ES 2 284 684 T3

Se agitó la mezcla a 52°C hasta que precipitó la sal piroglutamato. Si no se iniciaba la precipitación, se podía sembrar el lote usando 0,05 gramos de cristales semilla de (2S,3S,5S)-2-amino-3-hidroxi-5-(2S-(1-tetrahidropirimid-2-onil)-3-metilbutanoil)amino-1,6-difenilhexano (sal del ácido S-piroglutámico) (Patente EE.UU. N° 5.914.332). Una vez iniciada la precipitación, se agitó el lote a 52°C durante no menos de 1 hora, se enfrió luego a 20°C y se agitó durante no menos de 5 horas. Se recogió el precipitado por filtración y se lavó con 128,5 gramos de acetato de etilo. Se seco el sólido en un horno de vacío a vacío (50-100 mm Hg) a no más de 65°C para obtener 55,6 gramos del compuesto deseado.

C. ((2S,3S,5S)-2-(2,6-Dimetilfenoxiacetil)amino-3-hidroxi-5-(2S-(1-tetrahidropirimid-2-onil)-3-metilbutanoil)-amino-1,6-difenilhexano

El producto del Ejemplo 2, etapa B, reacciona con cloruro de 2,6-dimetilfenoxiacetilo según el método descrito en la Patente EE.UU. N° 5.914.332 para dar el producto deseado.

Ejemplo 3

(2S,3S,5S)-2-Amino-3-hidroxi-5-(2S-(1-tetrahidropirimid-2-onil)-3-metilbutanoil)amino-1,6-difenilhexano

A. (2S,3S,5S)-2-N,N-Dibencilamino-3-hidroxi-5-amino-1,6-difenilhexano

Se cargan 560 L de éter dimetílico de etilenglicol en el reactor A (1.000 L, revestido de vidrio). Mientras se agitaba, se enfriaron los contenidos del reactor a no más de 5°C. Se cargaron 104 kg de borohidruro de sodio en el reactor B (10.000 L, acero inoxidable). Se rompieron los trozos de borohidruro de sodio antes de cargarlo en el reactor. Se cargaron 2.400 L de éter dimetílico de etilenglicol en el reactor B que contenía el borohidruro de sodio. Mientras se agitaba, se enfriaron los contenidos del reactor B a no más de -10°C. Se cargaron 624 kg de ácido metanosulfónico en el reactor A manteniendo una temperatura interna de no más de 30°C durante la adición.

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se cargaron 400 kg de 2-amino-5-S-dibencilamino-4-oxo-1,6-difenilhex-2-eno en el reactor C (3.500 L, acero inoxidable). Se cargaron 850 L de éter dimetílico de etilenglicol en el reactor C. Se cargaron 510 L de alcohol isopropílico en el reactor C. Se mezclaron los contenidos del reactor C hasta que los sólidos estuvieron en solución.

Se transfirieron los contenidos del reactor A al reactor B manteniendo una temperatura de no más de 5°C en el reactor B. Se transfirieron los contenidos del reactor C al reactor B manteniendo una temperatura de no más de 25°C en el reactor B. Tras completarse la adición, se ajustó la temperatura de los contenidos del reactor B a 20°C ± 5°C.

Se cargaron 250 L de éter dimetílico de etilenglicol en el reactor C y se transfirieron luego los contenidos del reactor C al reactor B. Se agitaron los contenidos del reactor B durante no menos de 6 horas a 20°C ± 5°C. Se enfriaron entonces los contenidos del reactor B a no más de -3°C.

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se cargó el reactor C con 57 kg de borohidruro de sodio. Se rompieron los trozos de borohidruro de sodio antes de cargarlo en el reactor. Usando una bomba, se cargaron 635 kg de dimetilacetamida en el reactor C con agitación. Usando una bomba, se cargaron 424 kg de trietanolamina en el reactor B manteniendo la temperatura de los contenidos del reactor B a no más de 5°C. Tras completarse la adición, se enfriaron los contenidos del reactor B a no más de -3°C.

Se transfirieron los contenidos del reactor C al reactor B manteniendo la temperatura de los contenidos del reactor B a no más de 10°C. Tras completarse la adición, se ajustó la temperatura de los contenidos del reactor B a 15°C ± 5°C y se agitó durante no menos de 1 hora a 15°C ± 5°C.

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se cargó el reactor D (12.000 L, acero inoxidable) con 1.920 L de agua y se enfrió la camisa del reactor a 5°C ± 5°C. Mientras se agitaban los contenidos del reactor D, se transfirieron los contenidos del reactor B al reactor D manteniendo la temperatura de los contenidos del reactor D a no más de 30°C. Se cargaron 100 L de éter dimetílico de etilenglicol en el reactor B y se transfirieron luego los contenidos del reactor B al reactor D.

Se agitan los contenidos del reactor D a 20°C ± 5°C durante no menos de 30 minutos. Se discontinuó entonces la agitación y se dejó que los contenidos del reactor D sedimentaran durante no menos de 1 hora. Se separó la capa inferior del reactor D al reactor E (1.000 L, acero inoxidable). Se cargaron 1.310 L de metil terc-butil éter en el reactor E y se agitaron los contenidos del reactor E a 20°C ± 5°C durante no menos de 15 minutos. Después de agitar, se dejó que los contenidos del reactor E sedimentaran durante no menos de 1 hora. Se separó y eliminó la capa inferior del reactor E.

Se transfirieron los contenidos del reactor E al reactor D. Se agitaron los contenidos del reactor D durante no menos de 15 minutos. Después de completarse la agitación, se dejó que los contenidos del reactor D sedimentaran durante no menos de 15 minutos. Se separó y eliminó la capa inferior del reactor D.

Se cargaron 1.200 L de agua en el reactor E. Se cargaron 132 kg de pellas de hidróxido de sodio en el reactor E. Se agitaron los contenidos del reactor E hasta que se disolvieron todos los sólidos.

ES 2 284 684 T3

Se transfirieron entonces los contenidos del reactor E al reactor D y se agitaron los contenidos del reactor D durante no menos de 15 minutos. Se dejó luego que los contenidos del reactor D sedimentaran durante no menos de 15 minutos. Se separó y eliminó la capa acuosa inferior del reactor D.

5 Se cargaron 880 L de agua en el reactor E. Se cargaron 132 kg de cloruro de sodio en el reactor E, seguido de agitación hasta que se disolvieron todos los sólidos. Se transfirieron entonces los contenidos del reactor E al reactor D. Se agitaron los contenidos del reactor D durante no menos de 15 minutos y se dejó luego que sedimentaran durante no menos de 30 minutos. Se separó y eliminó la capa inferior del reactor D.

10 Se destilaron los contenidos del reactor D a vacío (50-100 mm Hg) a una temperatura máxima de la camisa de 75°C hasta que no salió más destilado. Se cargaron 1.740 L de acetato de etilo en el reactor D y se agitó a no más de 50°C hasta que se disolvieron todos los sólidos. Cuando se disolvieron todos los sólidos, se enfriaron los contenidos del reactor D a 20°C ± 5°C.

15 B. *N*-(2*S*-(1-Tetrahidropirimid-2-onil)-3-metilbutanoil)-imidazol

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se cargó el reactor G (6.000 L, revestido de vidrio) con 199 kg de ácido *N*-(2*S*-(1-tetrahidropirimid-2-onil)-3-metilbutanoico (Patente EE.UU. N° 5.914.332). Se cargaron 175 kg de carbonildiimidazol en el reactor G. Se cargaron 1.320 L de acetato de etilo en el reactor G y se agitaron los contenidos del reactor G durante no menos de 1 hora a 20°C ± 5°C.

20 C. (2*S*,3*S*,5*S*)-2-Amino-3-hidroxi-5-(2*S*-(1-tetrahidropirimid-2-onil)-3-metilbutanoil)amino-1,6-difenilhexano

Se cargaron 30 kg de agua en el reactor D y se agitaron los contenidos del reactor D durante no menos de 10 minutos. Se ajustó luego la temperatura del reactor D a reflujo (aproximadamente 75-77°C). Después de que los contenidos del reactor D alcanzaran el reflujo, se cargaron 4,6 kg de agua en el reactor G y se agitaron los contenidos del reactor G durante no menos de 15 minutos. Se transfirieron luego los contenidos del reactor G al reactor D. Se cargaron 430 L de acetato de etilo en el reactor G y se transfirieron luego los contenidos del reactor G al reactor D. Se reajustó entonces la temperatura del reactor D para someter los contenidos a reflujo. Se agitaron los contenidos del reactor D a reflujo durante no menos de 1 hora.

30 Se cargaron 1.970 L de agua en el reactor D. Se esperó a que los contenidos del reactor D se enfriaran al rango de temperatura de 40°C ± 5°C y se continuó agitando los contenidos durante no menos de 15 minutos. Se dejó entonces que los contenidos sedimentaran durante no menos de 30 minutos. Se separó y eliminó la capa inferior del reactor D.

35 Se cargaron 1.970 L de agua en el reactor D. Se esperó a que los contenidos del reactor D se enfriaran al rango de temperatura de 40°C ± 5°C y se continuó agitando los contenidos durante no menos de 15 minutos. Se dejó entonces que los contenidos sedimentaran durante no menos de 30 minutos. Se separó y eliminó la capa inferior del reactor D.

40 Se cargaron 1.970 L de agua en el reactor D. Se esperó a que los contenidos del reactor D se enfriaran al rango de temperatura de 40°C ± 5°C y se continuó agitando los contenidos durante no menos de 15 minutos. Se dejó entonces que los contenidos sedimentaran durante no menos de 30 minutos. Se separó y eliminó la capa inferior del reactor D.

45 Se destilaron los contenidos del reactor D a vacío (50-100 mm Hg) a una temperatura máxima de la camisa de 75°C y una temperatura interna de no más de 50°C hasta que no salió más destilado, para obtener (2*S*,3*S*,5*S*)-2-*N*,*N*-dibencilamino-3-hidroxi-5-(2*S*-(1-tetrahidropirimid-2-onil)-3-metilbutanoil)amino-1,6-difenilhexano.

Se cargaron 3.110 L de metanol en el reactor D y se agitó a 55°C ± 5°C hasta que se disolvieron todos los sólidos. Se cargaron 174 kg de formiato de amonio en el reactor D y se agitó a 55°C ± 5°C hasta que se disolvieron todos los sólidos.

50 Bajo una atmósfera de nitrógeno, se cargaron 55 kg de paladio sobre carbón (Pd 5%/C húmedo al 50%) en el reactor H (8.000 L, revestido de vidrio). Se evacuó luego dos veces el reactor H y se llenó de nitrógeno. Bajo una continua atmósfera de nitrógeno, se transfirieron los contenidos del reactor D al reactor H. Se cargaron 220 L de metanol en el reactor D y se transfirieron luego los contenidos del reactor D al reactor H. Se calentaron los contenidos del reactor H a 55°C ± 5°C y se agitaron a 55°C ± 5°C durante no menos de 2 horas. Se ajustó entonces la temperatura de la camisa del reactor H a 45°C ± 5°C.

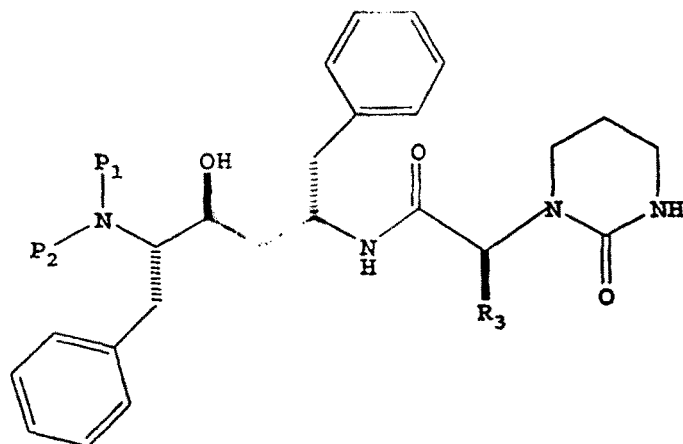
60 Se filtraron los contenidos del reactor H en caliente a través de un filtro de múltiples placas (tierra de diatomeas) al reactor I. Se sometieron a reflujo los contenidos del reactor I a vacío (50-100 mm Hg) (temperatura de la camisa no más de 75°C y temperatura interna no más de 50°C) hasta que no salió más destilado.

65 Se cargó entonces el reactor I con 1.520 L de acetato de etilo, se agitaron los contenidos a 45°C ± 5°C hasta que se hubieron disuelto todos los sólidos y se sometieron a reflujo los contenidos del reactor I a vacío (50-100 mm Hg) (temperatura de la camisa no mayor de 75°C y temperatura interna no mayor de 50°C) hasta que no salió más destilado, para obtener el compuesto del título.

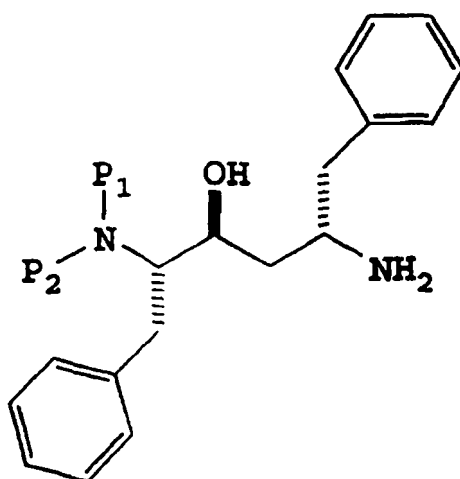
Lo que antecede es meramente ilustrativo de la invención y no pretende limitar la invención a las realizaciones descritas.

REIVINDICACIONES

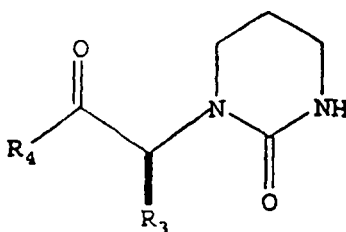
1. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula:



donde R_3 es alquilo inferior, hidroxialquilo o cicloalquilalquilo y P_1 y P_2 son independientemente seleccionados entre hidrógeno y un grupo N-protector, consistente en hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:



donde P_1 y P_2 son como se ha definido antes, en un solvente inerte con un compuesto de la fórmula:



donde R_3 es como se ha definido antes y R_4 es un heterociclo que contiene nitrógeno, unido a través de un átomo de nitrógeno del anillo al grupo carbonilo, donde el heterociclo es seleccionado entre el grupo consistente en imidazolilo, pirrolilo, pirazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, tetrazolilo, indolilo, bencimidazolilo y benzotriazolilo.

2. El procedimiento de la Reivindicación 1, donde R_4 es imidazolilo.

3. El procedimiento de la Reivindicación 1, donde P_1 y P_2 son cada uno bencilo, R_3 es alquilo inferior y R_4 es imidazolilo.

ES 2 284 684 T3

4. El procedimiento de la Reivindicación 1, donde P_1 y P_2 son cada uno bencilo, R_3 es isopropilo y R_4 es imidazolilo.

5. El procedimiento de la Reivindicación 1, que además incluye agua.

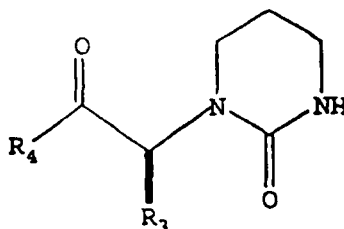
6. El procedimiento de la Reivindicación 1, donde el agua está presente en una cantidad de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 3% (peso/volumen), en base a la proporción del peso del agua con respecto al volumen de la mezcla de reacción.

7. Un procedimiento para la preparación de un compuesto seleccionado entre (2S,3S,5S)-2-N,N-dibencil-amino-3-hidroxi-5-(2S-(1-tetrahidropirimid-2-onil)-3-metilbutanoil)amino-1,6-difenilhexano y (2S,3S,5S)-2-amino-3-hidroxi-5-(2S-(1-tetrahidropirimid-2-onil)-3-metilbutanoil)amino-1,6-difenilhexano, consistente en la reacción de (2S,3S,5S)-2-N,N-dibencilamino-3-hidroxi-5-amino-1,6-difenilhexano en un solvente inerte con N-(2S-(1-tetrahidropirimid-2-onil)-3-metilbutanoil)imidazol.

8. El procedimiento según la Reivindicación 7, que además incluye agua.

9. El procedimiento según la Reivindicación 8, donde el agua está presente en una cantidad de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 3% (peso/volumen), en base a la proporción del peso del agua con respecto al volumen de la mezcla de reacción.

10. Un compuesto de la fórmula:



donde R_3 es alquilo inferior, hidroxialquilo o cicloalquilalquilo y R_4 es un heterociclo que contiene nitrógeno, unido a través de un átomo de nitrógeno del anillo al grupo carbonilo, seleccionado entre el grupo consistente en imidazolilo, pirrolilo, pirazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, tetrazolilo, indolilo, bencimidazolilo y benzotriazolilo.

11. Un compuesto según la Reivindicación 10, donde R_3 es alquilo inferior y R_4 es imidazolilo.

12. Un compuesto según la Reivindicación 10, donde R_3 es isopropilo y R_4 es imidazolilo.

13. El compuesto N-(2S-(1-tetrahidropirimid-2-onil)-3-metilbutanoil)imidazol.