



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 314 449**

51 Int. Cl.:
C07D 417/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04780047 .9**

96 Fecha de presentación : **02.08.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1660493**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **31.05.2006**

54 Título: **Derivados de peptidil cetona heterocíclicos y procedimiento de preparación.**

30 Prioridad: **05.08.2003 US 492646 P**
29.04.2004 US 566374 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.03.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.03.2009

73 Titular/es: **Janssen Pharmaceutica N.V.**
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE

72 Inventor/es: **Breslav, Michael;**
Harris, Bruce, D.;
Kenney, Birdella;
Roessler, Armin;
Villani, Frank;
Weigl, Ulrich;
Zhang-Plasket, Fan;
Zhong, Hua y
Maier, Thomas

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 314 449 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

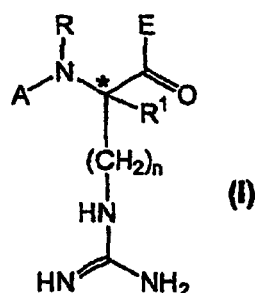
Derivados de peptidil cetona heterocíclicos y procedimiento de preparación.

5 **Referencia cruzada a solicitudes relacionadas**

Esta solicitud reclama el beneficio de la Solicitud Provisional estadounidense 60/492646 registrada el 5 de agosto del 2003 y la Solicitud provisional estadounidense 60/566374 registrada el 29 de abril de 2004, que se incorporan aquí como referencia en su integridad.

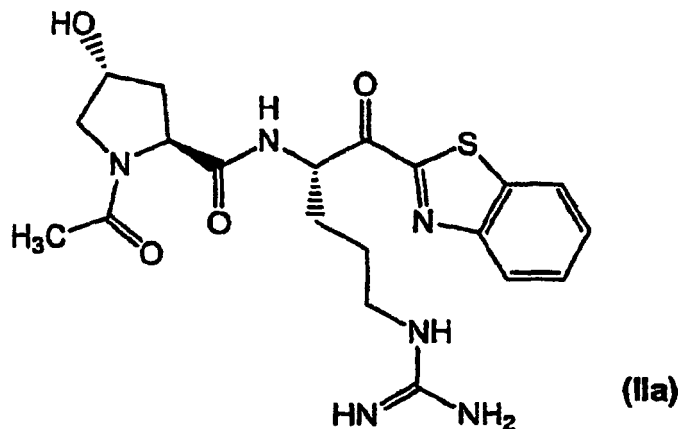
10 **Antecedentes de la invención****Campo de la invención**

15 La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de derivados heterocíclicos de cetona de la fórmula general (I)



30 donde A, R, R¹, E y n son tales como aquí se definen.

La presente invención se refiere además a sales farmacéuticamente aceptables del compuesto de fórmula (IIa)



La presente invención se refiere además a procedimientos de preparación del compuesto de fórmula (IIa) y sus sales farmacéuticamente aceptables.

55 Los derivados de peptidil cetona heterocíclicos de la fórmula (I) son inhibidores potentes y selectivos de triptasa, útiles para el tratamiento y prevención de enfermedades inflamatorias asociadas al tracto respiratorio, tales como asma y rinitis alérgica, así como otros trastornos inflamatorios mediados por el sistema inmunológico tales como artritis reumatoide, conjuntivitis, psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino, diversos estados vasculares y dermatológicos.

60 Constanzo y col. en la publicación de patente PCT WO 00/44733 describe un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I). Sin embargo, el procedimiento descrito en la solicitud PCT requiere tres separaciones cromatográficas (una de ellas en fase inversa), el empleo de reactivos explosivos y tóxicos (en la etapa de oxidación Dess-Martin y desprotección con HF), utilización de temperaturas criogénicas (-78°C), intermediarios no cristalinos, y una corriente de producto que es una mezcla de diastereómeros que requieren separación, lo que le hace inadecuado para la fabricación a gran escala. Según esto, existe la necesidad de un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I) que satisfaga las restricciones de la producción/fabricación a gran escala.

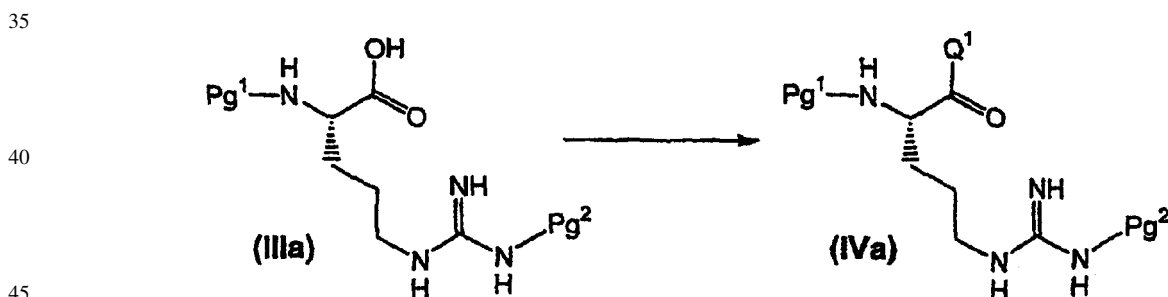
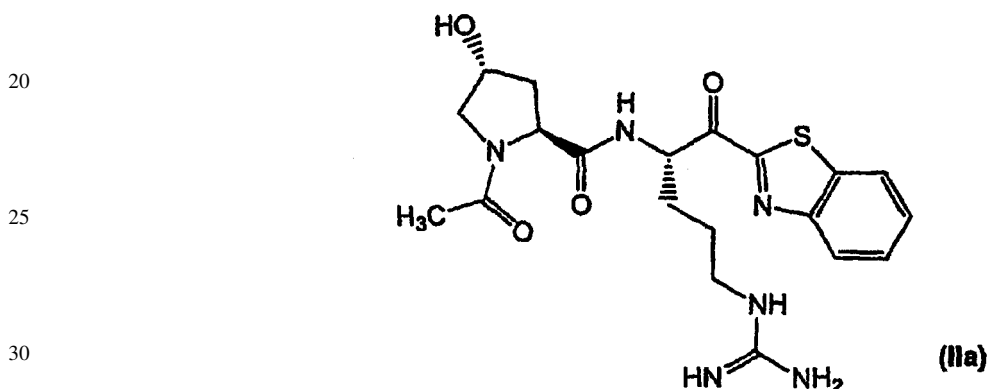
Berryman y col. en la publicación PCT de WO97/48687 describe un procedimiento para la preparación de cetohe-
terociclos quirales de aminoácidos básicos.

Constanzo y col., *J. Med. Chem.*, 46, 2003, 3865 describe un proceso de oxidación Dess-Marted para producir
5 compuestos de fórmula (I).

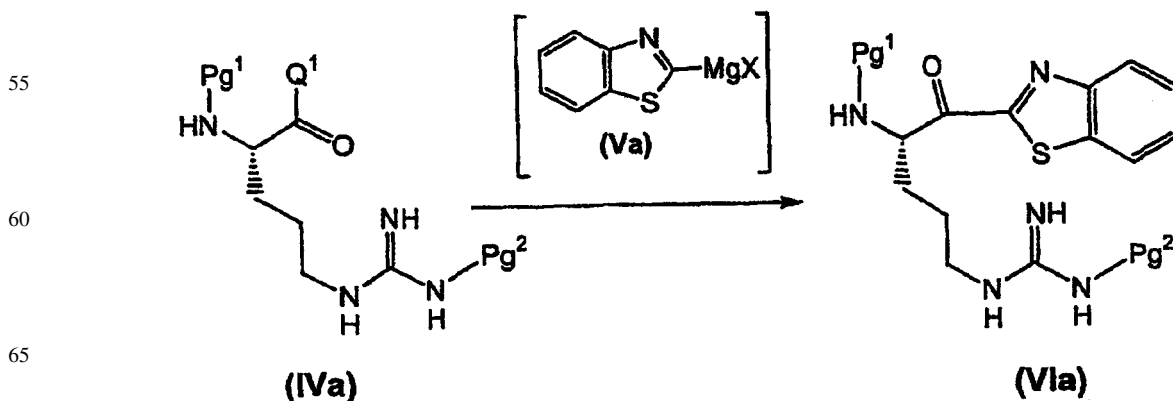
Los autores de la presente invención describen ahora un nuevo procedimiento para la preparación de compuestos de
fórmula (I) adecuado para la síntesis a gran escala. Más en particular, el procedimiento de la presente invención evita
materiales tóxicos y/o explosivos, no requiere temperaturas criogénicas, y/o no requiere separaciones cromatográficas
10 El procedimiento de la presente invención se puede aplicar también a la producción de un producto final en el que
predomina un estereoisómero.

Breve compendio de la invención

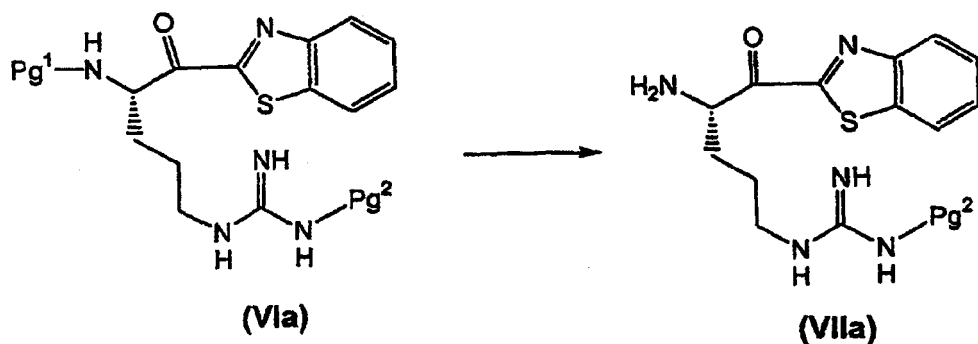
15 La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (IIa)



que comprende la reacción de un compuesto (IIIa) adecuadamente sustituido donde Pg¹ es un primer grupo pro-
50 tector de nitrógeno y Pg² es un segundo grupo protector de nitrógeno y donde Pg¹ y Pg² se seleccionan de manera que
el grupo protector Pg¹ se puede separar en condiciones que no separan el grupo protector Pg², con un agente activante
adecuado para dar el correspondiente compuesto de fórmula (IVa), donde Q¹ es un grupo saliente;

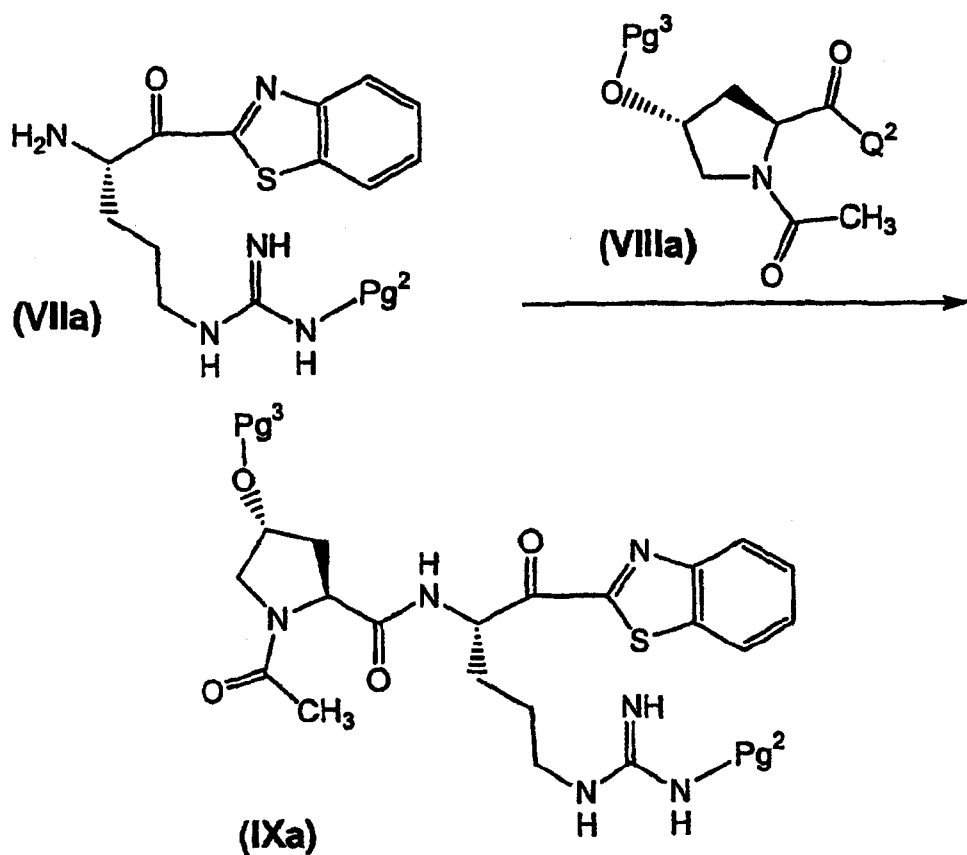


reacción del compuesto de fórmula (IVa) con una solución o suspensión de un compuesto adecuadamente sustituido de la fórmula (Va), donde X se selecciona del grupo que consiste en cloro, bromo y yodo en un disolvente orgánico anhidro que es inerte para el compuesto de fórmula (Va) para dar el correspondiente compuesto de fórmula (VIa)



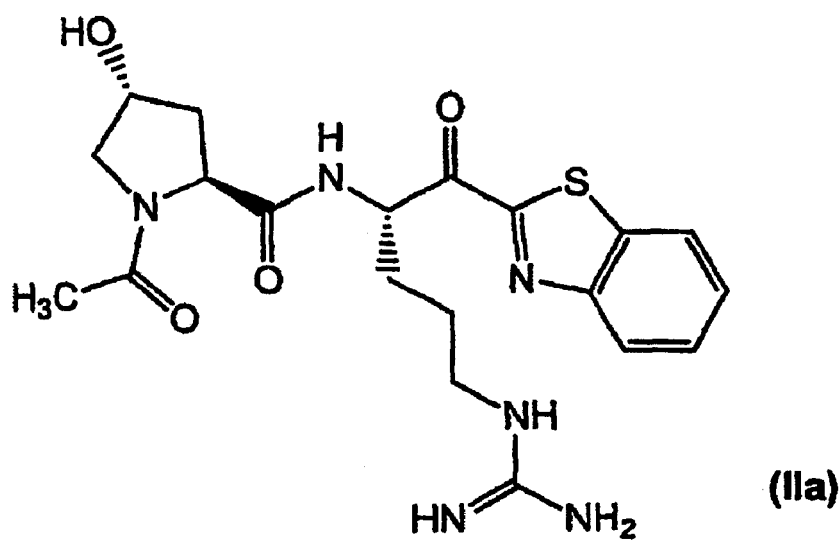
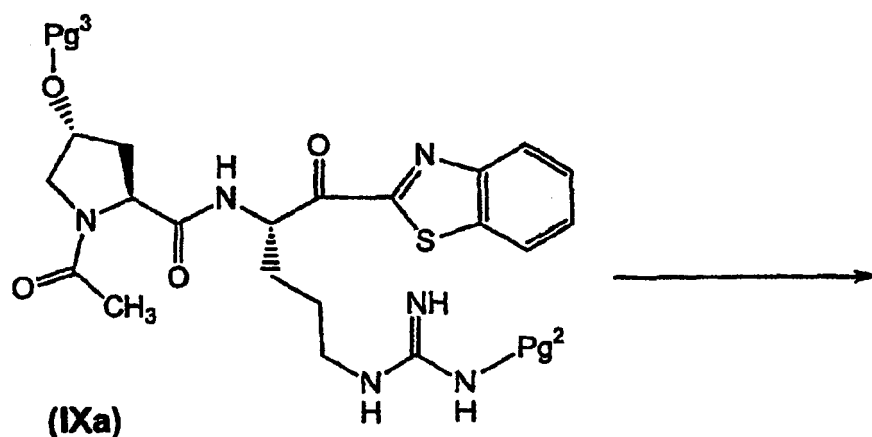
20

sometiendo el compuesto de fórmula (VIa) a des-protección selectiva, para dar el correspondiente compuesto de fórmula (VIIa) o su correspondiente sal de adición de ácido;



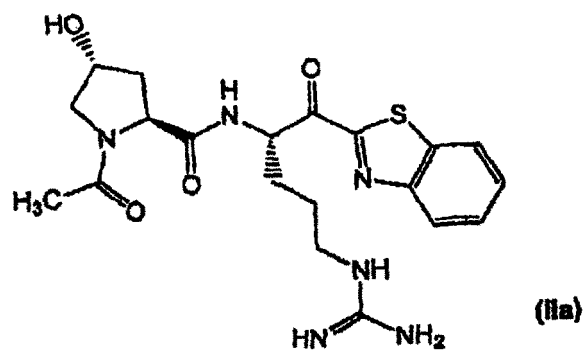
60

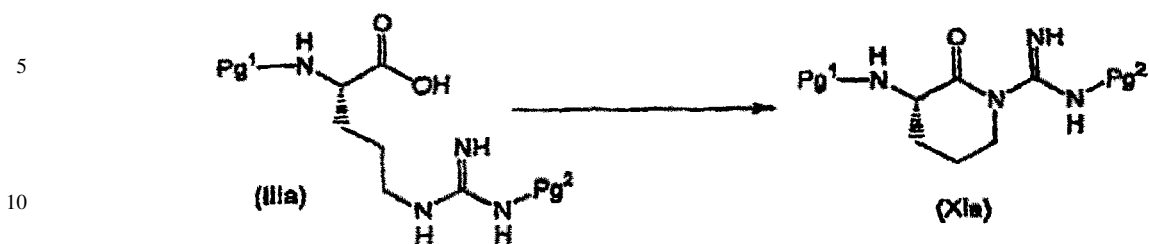
reacción del compuesto de fórmula (VIIa) con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (VIIIa), donde Pg^3 es un grupo protector de oxígeno, y donde Q^2 es un grupo saliente; en la presencia de una base amina terciaria, en un disolvente orgánico aprótico para dar el correspondiente compuesto de fórmula (IXa);



desprotección del compuesto de fórmula (IXa), para dar el correspondiente compuesto de fórmula (IIa).

La presente invención se refiere además a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (IIa)

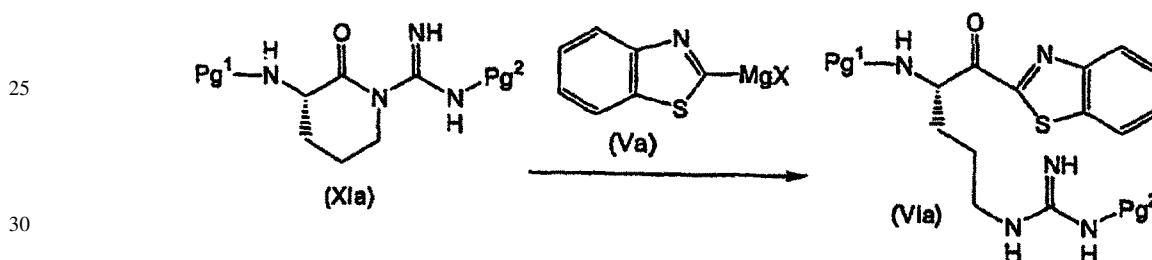




15

20

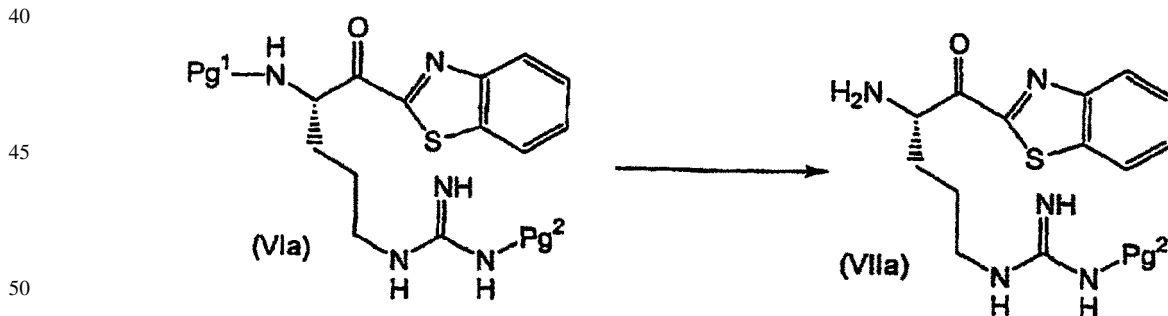
reacción de un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (IIIa), donde Pg^1 es un primer grupo protector de nitrógeno y Pg^2 es un segundo grupo protector de nitrógeno, y donde Pg^1 y Pg^2 se seleccionan de manera que el grupo protector Pg^1 puede separarse en condiciones que no separan el grupo protector Pg^2 ; con un agente activante capaz de ciclar el compuesto de fórmula (IIIa), para dar el correspondiente compuesto de fórmula (XIa);



35

40

reacción del compuesto de fórmula (XIa) con una solución o suspensión de un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (Va) donde X se selecciona del grupo que consiste en cloro, bromo y yodo, en un disolvente orgánico anhidro que es inerte al compuesto de fórmula (Va) para dar el correspondiente compuesto de fórmula (VIa)

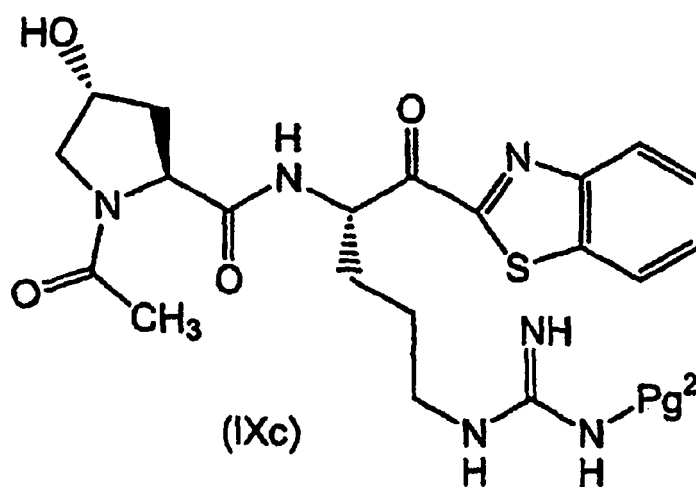
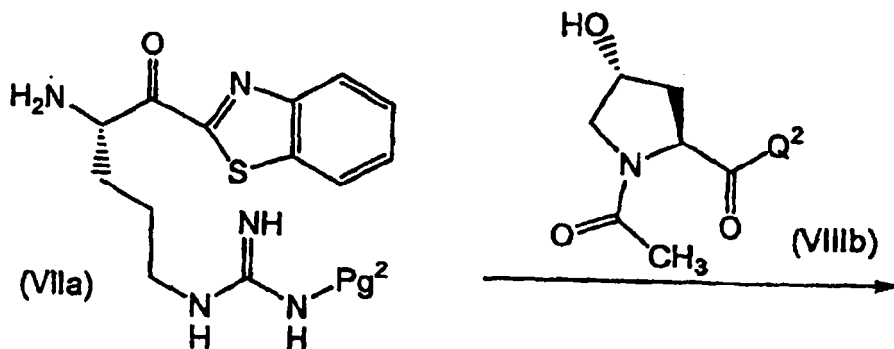


55

60

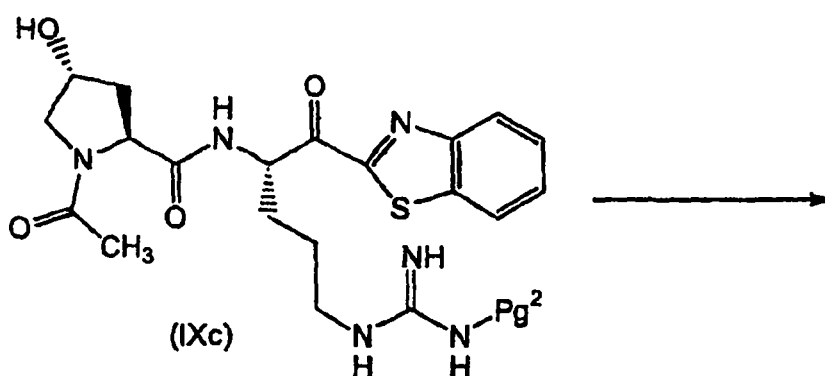
65

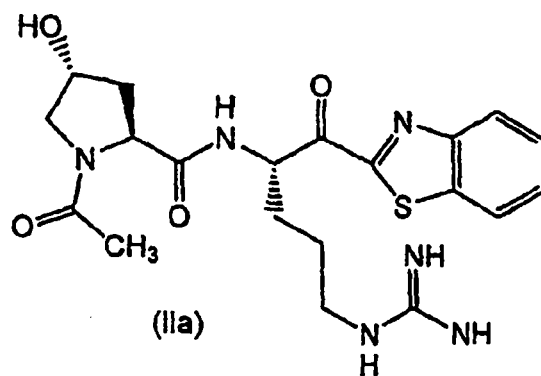
sometiendo el compuesto de fórmula (VIa) a des-protección selectiva, para dar el correspondiente compuesto de fórmula (VIIa) o su correspondiente sal de adición de ácido;



reacción del compuesto de fórmula (VIIa) con un compuesto de fórmula (VIIIb), donde Q^2 es un grupo saliente; en presencia de una base amina terciaria; en un disolvente orgánico aprótico; para dar el correspondiente compuesto de fórmula (IXc);

40





5

10

(IIa)

15

sometiendo el compuesto de fórmula (IXc) a desprotección, para dar el correspondiente compuesto de fórmula (IIa).

20

Un ejemplo ilustrativo de la invención es una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto preparado según cualquiera de los procesos aquí descritos. Un ejemplo ilustrativo de la invención es una composición farmacéutica obtenida por mezcla de un compuesto preparado según cualquiera de los procesos aquí descritos y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Ejemplo ilustrativo de la invención es un procedimiento para producir una composición farmacéutica que comprende la mezcla de un compuesto preparado según cualquiera de los procedimientos aquí descritos y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

25

Ejemplos de la invención son métodos de tratamiento de trastornos inflamatorios o trastornos mediados por tripsina en un sujeto que lo necesita que comprende la administración a dicho sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto preparado según cualquiera de los procesos aquí descritos o una composición farmacéutica como la descrita antes.

30

35

Son también ilustrativos de la invención métodos para tratamiento asma, rinitis alérgica, artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, osteoartritis, estados artríticos en general (es decir, artritis), úlceras pépticas, conjuntivitis ocular y vernal, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, enfermedad obstructiva pulmonar crónica (COPD), urticaria, penfigoide bulloso, escleroderma, fibrosis, dermatitis, psoriasis, angioderma, dermatitis eczematosa, anafilaxis, enfermedad hiperproliferativa de la piel, estados inflamatorios de la piel, cirrosis hepática, glomerulonefritis, nefritis, inflamación vascular, aterosclerosis, restenosis, y tratamiento o prevención de la hiperpigmentación de la piel, en un sujeto que necesita del mismo, que comprende la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto preparado según cualquiera de los procedimientos aquí descritos o una composición farmacéutica como la descrita aquí antes.

40

45

Otro ejemplo de la invención es la utilización de un compuesto, preparado según cualquiera de los procesos aquí descritos, para preparación de un medicamento para el tratamiento de (a) asma, (b) rinitis alérgica, (c) artritis reumatoide, (d) espondilitis reumatoide, (e) osteoartritis, (f) artritis gotosa, (g) artritis, (h) úlceras pépticas, (i) conjuntivitis ocular, (j) conjuntivitis vernal, (k) enfermedad inflamatoria del intestino, (l) enfermedad de Crohn, (m) enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), (n) urticaria, (o) penfigoide bulloso, (p) escleroderma, (q) fibrosis, (r) dermatitis, (s) psoriasis, (t) angioderma, (u) dermatitis eczematosa, (v) anafilaxis, (w) enfermedad proliferativa de la piel, (x) estado inflamatorio de la piel, (y) cirrosis hepática, (z) glomerulonefritis, (aa) nefritis, (bb) inflamación vascular (cc) aterosclerosis, (dd) restenosis o (ee) hiperpigmentación de la piel en un sujeto en necesidad de ello.

50

Los procedimientos de la presente invención aquí descritos tienen ventajas sobre los métodos previamente descritos en la medida que evitan materiales tóxicos y/o explosivos, no requieren temperaturas criogénicas y/o no requieren separaciones cromatográficas. Los procedimientos de la presente invención se pueden aplicar también al campo de un producto final donde predomina un estereo-isómero.

55

Breve descripción de las figuras

Las siguientes figuras no están dibujadas a escala y tienen el objeto de ilustración de varios procedimientos de la invención.

60

La Figura 1 es un dibujo en perspectiva de la estructura en estado sólido de la sal sulfato cristalino del compuesto de la fórmula (IIa) (es decir sal sulfato de (2S,4R)-1-acetil-N-[(1S)-1-(2-benzotiazolilcarbonil)-4-[[imino(amino)metil]amino]butil]-4-hidroxi-pirrolidina-2-carboxamida). Los átomos no hidrógeno están representados por elipsoides de vibración térmica del 50% de probabilidad y los átomos de hidrógeno están representados por pequeñas esferas arbitrariamente que no son en modo alguno representativas de su auténtico movimiento térmico.

65

Descripción detallada de la invención

Tal como aquí se utiliza, "halógeno" se refiere a cloro, bromo, flúor y yodo.

ES 2 314 449 T3

Tal como aquí se utiliza, el término “alquilo”, ya se emplee solo o como parte de un grupo sustituyente, incluye cadenas lineales o ramificadas que tienen 1 a 8 átomos de carbono, o cualquier número dentro de este intervalo. Por ejemplo, los radicales alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo y similares.

De manera similar, los términos “alqueno” y “alquino” incluyen grupos alqueno y alquino de cadena lineal y ramificada, respectivamente, que tienen 2 a 8 átomos de carbono o cualquier número dentro de este intervalo.

Tal como aquí se utiliza, a menos que se indique otra cosa, “alcoxi” se refiere a un radical de oxígeno de éter de los anteriores grupos alquilo de cadena lineal o ramificada. Por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, sec-butoxi, t-butoxi, n-hexiloxi y similares.

Tal como aquí se utiliza, el término “cicloalquilo” significará grupos que contienen 3 a 8 átomos de carbono en el anillo y preferiblemente 5 a 7 átomos de carbono en el anillo.

Tal como aquí se utiliza, a menos que se indique otra cosa, “arilo” se refiere a un grupo aromático tal como fenilo, naftilo y similares.

Tal como aquí se utiliza, a menos que se indique otra cosa, “aralquilo” se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo arilo. Entre los ejemplos adecuados se incluyen, sin que quede limitado solo a ellos, bencilo, feniletilo, naftilmetilo, y similares.

Tal como aquí se utiliza, a menos que se indique otra cosa, el término “aralquiloxi” significará un grupo alcoxi sustituido con un grupo arilo. Entre los ejemplos adecuados se incluyen, sin que quede limitado a ellos, benciloxi, feniletoxi, naftilmetoxi y similares.

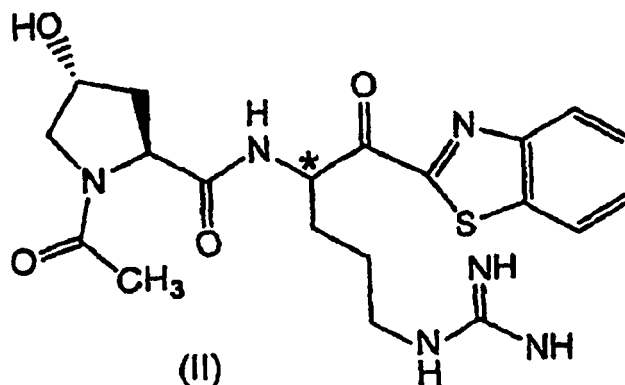
Tal como aquí se utiliza, a menos que se indique otra cosa, el término “heteroarilo” significará cualquier estructura estable de anillo aromático monocíclico de 5 o seis eslabones o un sistema de anillos heteroaromático condensado a benceno de 9 o 10 eslabones que consta de átomos de carbono y de uno a seis heteroátomos (preferiblemente 1 a 4 heteroátomos) seleccionados entre N, O y S. El grupo heteroarilo puede ir unido a cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé por resultado la creación de una estructura estable. Entre los ejemplos de grupos heteroarilo adecuados se incluyen, pero no queda limitado solo a ellos, pirrolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirazolilo, piridazinilo, furanilo, imidazolilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, purinilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzoisoxazolilo, benzoxazolilo, benzopirano, indolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo, quinolinilo y similares.

Tal como aquí se utiliza, a menos que se indique otra cosa, el término “aminoalquilo” significará un grupo alquilo sustituido con un grupo amino (es decir, -alquil-NH₂). El término “alquilamino” significará un grupo amino sustituido con un grupo alquilo (es decir NH-alquilo). El término “dialquilamino” significa un grupo amino sustituido con dos grupos alquilo, donde los grupos alquilo pueden ser iguales o diferentes (es decir, -N-(alquilo)₂).

Tal como aquí se utiliza, al menos que se indique de otra manera, el término “amido” significa -C(O)-NH₂. De manera similar, el término “alquilamido” significa -C(O)-NH(alquilo) y el término “dialquilamido” significará -CO-N(alquilo)₂. Tal como aquí se utiliza, a menos que se indique otra cosa, el término “sulfonamido” significará -SO₂-NH₂. De igual manera similar, el término “alquilsulfonamido” significará -SO₂-NH-(alquilo) y el término “dialquilsulfonamido” significará -SO₂-N(alquilo)₂.

Tal como aquí se utiliza, la notación *** indica la presencia de un centro estereogénico.

Tal como aquí se utiliza, a menos que se diga otra cosa, el término “relación diastereomérica” o “d.r” significa la relación molar de los diastereómeros (1R) a (1S) del compuesto de fórmula (II)



donde las configuraciones (1R) a (1S) están en el centro estérico señalado con *** (asteriscos).

ES 2 314 449 T3

5 Tal como aquí se utiliza, a menos que se indique de otra manera, los términos “agente activante” o “reactivo activante” significarán un agente o reactivo que reacciona con una especie química de manera que la especie química sufre una reacción química más rápidamente o completamente. Entre los ejemplos adecuados de agentes o reactivos activantes se incluyen, sin que quede limitado solo a ellos, CDI, cloroformiato de isobutilo, Ph_2POCl , una mezcla de PH_2POCl y PhSH , cloruro de tionilo (para formar el correspondiente cloruro de ácido) un alcohol de alquilo inferior en la presencia de un ácido (para formar el correspondiente éster de alquilo inferior) y similares. Otros agentes activantes adecuados y métodos para utilizarlos se pueden encontrar en textos tales como “Principios de síntesis de péptidos”, de Bodanszky, M, 2ª edición, Springer Verlag, 1993.

10 Tal como aquí se utiliza, a menos que se indique de otra manera, la expresión “disolvente orgánico aprótico” significa cualquier disolvente que no produce protones. Entre los ejemplos adecuados se incluyen, sin que quede limitado solo a ellos, DMF, dioxano, THF, acetonitrilo, piridina, dicloroetano, diclorometano, MTBE, tolueno y similares.

15 Tal como aquí se utiliza, a menos que se diga otra cosa, el término “grupo saliente” significa un grupo cargado o sin cargar sustituido sobre un compuesto activado que se va durante una reacción de sustitución o desplazamiento. Entre los ejemplos adecuados se incluyen, pero sin que quede limitado a ellos, $-\text{Cl}$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}$ -isobutilo, imidazolilo, $-\text{S}$ -fenilo, $-\text{S}$ -(2-piridilo) y similares.

20 Tal como aquí se utiliza, a menos que se indique de otra manera, la expresión “grupo protector de nitrógeno” significa un grupo que puede unirse a un átomo de nitrógeno para proteger el citado átomo de nitrógeno de la participación en una reacción y que puede ser separado fácilmente después de la reacción. Grupos protectores de nitrógeno adecuados incluyen, pero no queda limitado solo a ellos, carbamatos-grupos de la fórmula $\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{R}'$ donde R' es, por ejemplo, metilo, etilo, t-butilo, bencilo, feniletilo, $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-$ y similares; amidas-grupos de la fórmula $-\text{C}(\text{O})-\text{R}''$ donde R'' es, por ejemplo, metilo, fenilo, trifluorometilo y similares; derivados de N-sulfonilo - grupos de la fórmula $-\text{SO}_2-\text{R}'''$ donde R''' es, por ejemplo, toluilo, fenilo, trifluorometilo 2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-ilo-, 2,3,6-trimetil-4-metoxibenceno, y similares. Otros grupos protectores de nitrógeno adecuados se pueden encontrar en textos tales como “Grupos protectores en síntesis orgánica” de T.W. Greene & Wuts, P.G.M, John Wiley & Sons, 1991.

30 Tal como aquí se utiliza, a menos que se indique de otra manera, el término “grupo protector de oxígeno” significa un grupo que puede unirse a átomo de oxígeno para proteger dicho átomo de oxígeno de la participación en la reacción y que puede separarse fácilmente tras la reacción. Los grupos protectores de oxígeno adecuados incluyen, sin que quede limitado solo a ellos t-butil-dimetilsililo, trimetilsililo (TMS), MOM, THP y similares. Otros grupos protectores de oxígeno adecuados se pueden encontrar en textos tales como “Grupos protectores en síntesis orgánica” de T.W. Greene & P.G.M Wuts, John Wiley & Sons, 1991

35 Tal como aquí se utiliza, a menos que se indique otra cosa, el término “anti-disolvente” se refiere a un disolvente que no disuelve a una sustancia específica y se añade a una solución de la citada sustancia, directamente o por difusión de vapor, para que tenga lugar la precipitación de la citada sustancia.

40 Con referencia a sustituyentes, el término “independientemente” significa que cuando es posible más de uno de tales sustituyentes, éstos pueden ser iguales o diferentes entre sí.

45 Cuando un grupo particular está “sustituido” (por ejemplo fenilo, arilo, aralquilo, heteroarilo), este grupo puede tener uno o más sustituyentes, preferiblemente uno a cinco, más preferiblemente uno a tres, lo más preferiblemente uno a dos sustituyentes, seleccionados, independientemente, de la lista de sustituyentes.

50 Para proporcionar una descripción más precisa, algunas de las expresiones cuantitativas dadas aquí no están calificadas con el término “aproximadamente”. Ha de entenderse que, al utilizar el término “aproximadamente”, explícitamente o no, cada cantidad aquí dada se refiere al valor real dado. y puede referirse también a una aproximación a tal valor dado que pudiera razonablemente inferirse basándose en las técnicas de los especialistas, incluyendo aproximaciones debidas a las condiciones experimentales y/o de medida para tales valores dados.

Las abreviaturas utilizadas en la memoria descriptiva, en particular en los esquemas y ejemplos son las siguientes:

55	ACN =	Acetonitrilo
	Arg =	Arginina
	BOC ó Boc =	t-butoxicarbonilo
60	CBz ó Z =	Benciloxicarbonilo
	CDI =	N,N-Carbonildiimidazol
65	DBU =	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
	DCC =	1,3-diciclohexilcarbodiimida

ES 2 314 449 T3

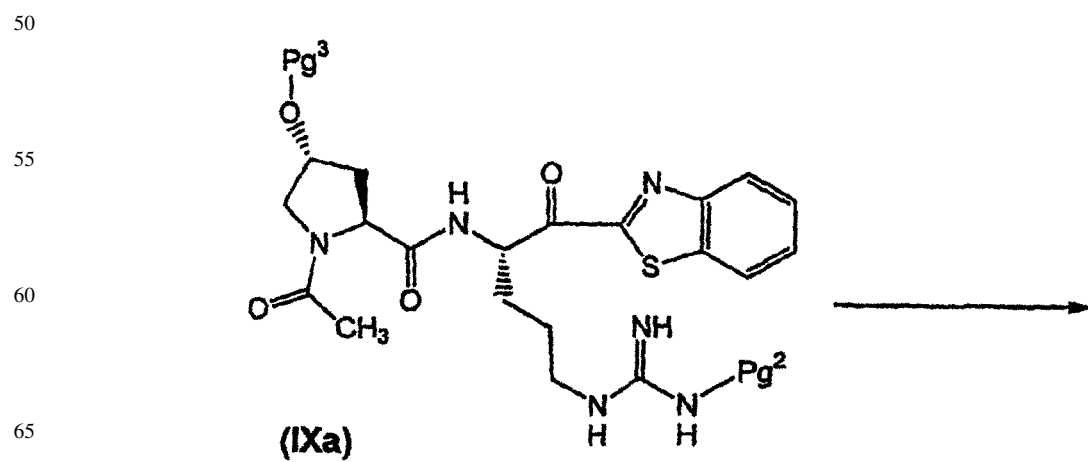
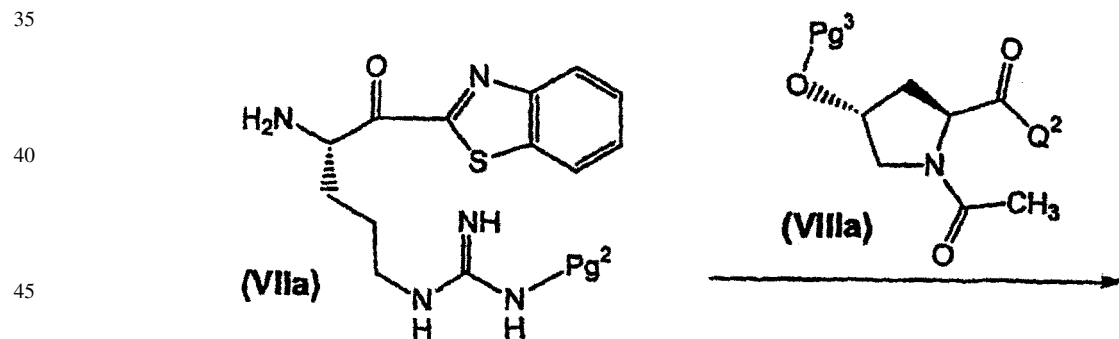
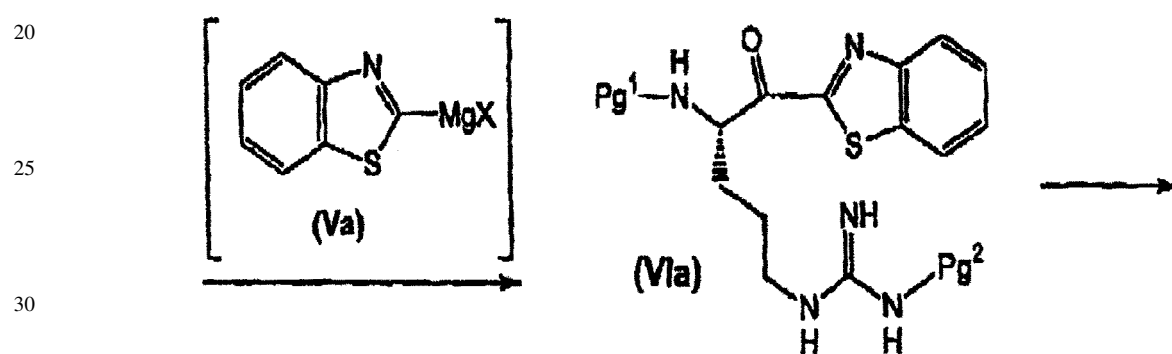
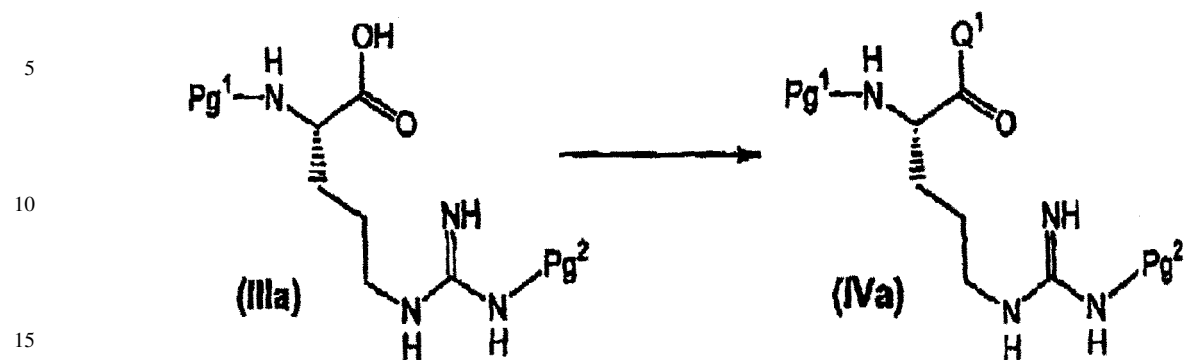
	DCE =	Dicloroetano
	DCM =	Diclorometano
5	DMF =	N,N-dimetilformamida
	EtOAc =	Acetato de etilo
	Fmoc =	N-(9-fluorenilmetoxycarbonilo)
10	HPLC =	Cromatografía de líquidos a alta presión
	IPA =	Alcohol isopropílico
15	Me =	Metilo
	MeOH =	Metanol
	MOM =	Metoximetilo
20	MTBE =	Eter metil t-butílico
	Mtr =	2,3,6-trimetil-4-metoxi-fenil-sulfonilo
25	NMM =	N-metilmorfolina
	Ph =	Fenilo
	PhSH =	Bencenotiol
30	Ph ₂ POCl =	Cloruro difenilfosfínico
	RBF =	Matraz de fondo redondo
35	TBDMSCl =	terc-Butildimetilclorosilano
	TEA o Et ₃ N =	Trietilamina
40	TFA =	Ácido trifluoroacético
	THF =	Tetrahidrofurano
	THP =	Tetrahidropiraniolo
45	TLC =	Cromatografía en capa fina
	TMS =	Trimetilsililo
50	XRD =	Difracción por rayos X

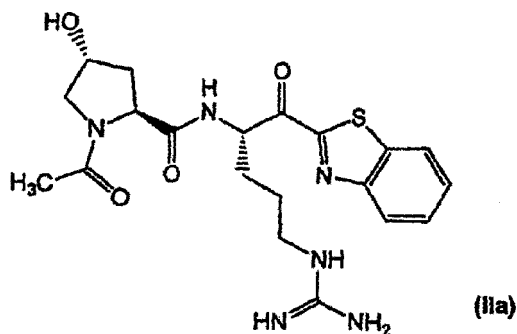
En un modo de realización preferido de la presente invención, el trastorno inflamatorio es un trastorno inflamatorio mediado por el sistema inmune, más preferiblemente un trastorno inflamatorio mediado por células cebadoras. Entre los ejemplos de trastornos inflamatorios mediados por el sistema inmune se incluyen, sin que quede limitado solo a ellos, asma, rinitis alérgica, artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, osteoartritis, artritis gotosa, estados artríticos en general (es decir artritis), úlceras pépticas, conjuntivitis ocular y vernal, enfermedad inflamatoria de los intestinos, enfermedad de Crohn, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), urticaria, penfiloide buloso, escleroderma, fibrosis, dermatitis, psoriasis, angioderma, dermatitis eczematosa, anafilaxis, enfermedad hiperproliferativa de la piel, estados inflamatorios de la piel, cirrosis hepática, glomerulonefritis, nefritis, inflamación vascular, aterosclerosis y restenosis.

En otro modo de realización de la presente invención, se proporciona un método para tratar o prevenir hiperpigmentación de la piel.

En un modo de realización de la presente invención, se proporciona un procedimiento de preparación del compuesto de fórmula (IIa) como se señala en el Esquema 6.

Esquema 6





Según esto, un compuesto de fórmula (IIIa), donde Pg¹ es un primer grupo protector de nitrógeno adecuado tal como t-butoxicarbonilo (BOC), benciloxicarbonilo (CBz), N-(9-fluorenilmetoxicarbonilo) (Fmoc) y similares, preferiblemente BOC y Pg² es un segundo grupo protector de nitrógeno adecuado tal como 4-metoxi-2,3,6-trimetil-fenilsulfonil (MTr), benciloxicarbonilo (CBz), p-toluen-sulfonilo, t-butoxicarbonilo (BOC) y similares, preferiblemente MTr, y donde Pg¹ y Pg² se seleccionan de manera que el grupo protector Pg¹ se puede separar en condiciones que no separan el grupo protector Pg², un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos, se hace reaccionar para activar la porción de ácido carboxílico del compuesto de fórmula (IIIa) por reacción del compuesto de fórmula (IIIa) con un agente activante adecuado, preferiblemente bajo condiciones anhidras, para dar el correspondiente compuesto de fórmula (IVa), una forma activada del compuesto de fórmula (IIIa), donde Q¹ es un grupo saliente, preferiblemente Q¹ es imidazolilo.

Un especialista en la técnica se dará cuenta de que cuando el compuesto de fórmula (IVa) no se aísla antes de la siguiente etapa, la activación del compuesto de fórmula (IIIa) al correspondiente compuesto de fórmula (IVa) es preferiblemente completada en condiciones anhidras.

Por ejemplo, el compuesto de fórmula (IIIa) se puede hacer reaccionar con CDI en un disolvente orgánico aprótico tal como THF, dioxano, acetato de etilo y similares, para dar el correspondiente compuesto de fórmula (IVa) donde Q¹ es imidazolilo.

Alternativamente, se puede hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IIIa) con cloroformiato de isobutilo, en presencia de una base orgánica, preferiblemente en presencia de una base amina terciaria tal como diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, trietilamina, piridina y similares, en un disolvente clorado, tal como DCE, DCM, y similares, a una temperatura en el intervalo de aproximadamente -20 a aproximadamente 10°C, seguido de adición de sal de HCl y N,O-dimetilhidroxiamina y una base amina terciaria tal como diisopropiletilamina, N-metil morfolina y similares, para dar el correspondiente compuesto de la fórmula (IVa) donde Q¹ es -N(CH₃)(OCH₃).

Alternativamente aún, el compuesto de fórmula (IIIa) se puede hacer reaccionar con Ph₂POCl, en la presencia de una base orgánica, preferiblemente en presencia de una base amina terciaria tal como TEA, DIPEA, piridina y similares, en un disolvente orgánico aprótico anhidro tal como THF, dioxano, TMBE, DCM, DCE, y similares, preferiblemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente -20°C a aproximadamente 15°C, para dar el correspondiente compuesto de fórmula (IVa) donde Q¹ es -O-POPh₂.

El compuesto de fórmula (IVa) se hace reaccionar con una solución o suspensión de un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (Va) donde X se selecciona del grupo que consiste en cloro, bromo y yodo, preferiblemente cloro o bromo, más preferiblemente cloro, en un disolvente orgánico anhidro, que es inerte para el compuesto de fórmula (Va) (es decir un disolvente orgánico anhidro que no reacciona con el compuesto de fórmula (Va) tal como THF, éter dietílico, glime, MTBE y similares; preferiblemente, el disolvente orgánico anhidro que es inerte para el compuesto de fórmula (Va) es el disolvente en que se ha preparado el compuesto de fórmula (IVa); preferiblemente, el compuesto de fórmula (IVa) se añade al compuesto de fórmula (Va); preferiblemente, la temperatura de la reacción se mantiene en el intervalo de aproximadamente -20°C a aproximadamente 15°C, más preferiblemente la temperatura de reacción se mantiene en el intervalo de aproximadamente -10 a aproximadamente 5°C para dar el correspondiente compuesto de fórmula (VIa).

El compuesto de fórmula (VIa) se somete a desprotección selectiva, para dar el correspondiente compuesto de fórmula (VIIa).

Por ejemplo, cuando Pg¹ es un grupo protector de nitrógeno que puede separarse en medio ácido, tal como BOC, el compuesto de fórmula (VIa) se hace reaccionar con un ácido tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido trifluoroacético (TFA) y similares, preferiblemente ácido clorhídrico, en un disolvente orgánico tal como metanol, acetato de etilo, glime, THF y similares, o una mezcla de ellos, preferiblemente una mezcla de metanol y acetato de etilo, para dar el correspondiente compuesto de fórmula (VIIa) como sal de adición de ácido.

Alternativamente, cuando Pg¹ es un grupo protector de nitrógeno que puede separarse en condiciones de hidrogenación catalítica, tal como CBz, el compuesto de fórmula (VIa) se hace reaccionar con gas hidrógeno, en la presencia de una cantidad catalítica de un catalizador tal como Pd sobre carbono, y similares, en presencia de un ácido tal como

ácido clorhídrico, ácido sulfúrico ácido trifluoroacético y similares, para dar el correspondiente compuesto de fórmula (VIIa). Un especialista en la técnica se dará cuenta de que cuando se completa la hidrogenación en presencia de un ácido, la desprotección conduce al correspondiente compuesto de fórmula (VIIa) como sal de adición de ácido.

5 Alternativamente, cuando el Pg^1 es un grupo protector de nitrógeno que se puede separar en medio básico tal como Fmoc, el compuesto de fórmula (VIa) se hace reaccionar con una base amina secundaria tal como piperidina, morfolina, dicitclohexilamina y similares, preferiblemente piperidina, en un disolvente orgánico tal como acetato de etilo, glime, THF y similares, , para dar el correspondiente compuesto de la fórmula (VIIa).

10 Preferiblemente, Pg^1 es un grupo protector de nitrógeno que se puede separar en condiciones ácidas o bajo condiciones de hidrogenación catalítica.

Preferiblemente, el compuesto de fórmula (VIa) se desprotege bajo condiciones que conducen al correspondiente compuesto de fórmula (VIIa) como una sal de adición de ácido. Preferiblemente, el compuesto de fórmula (VIIa) se aísla según métodos conocidos, más preferiblemente, el compuesto de fórmula (VIIa) se aísla como sal de adición de ácido.

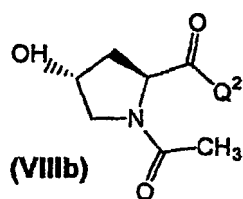
Un especialista en la técnica se dará cuenta de que el compuesto de fórmula (VIIa) en la forma de amina libre no es estable a lo largo del tiempo. Se prefiere, por tanto, que el compuesto de fórmula (VIIa) reaccione en forma de amina libre en la siguiente etapa dentro de un corto período de tiempo, por ejemplo antes de degradación significativa.

Preferiblemente, cuando el Pg^1 es un grupo protector de nitrógeno que se puede separar en medio básico, el compuesto de fórmula (VIIa) se aísla como una sal de adición de ácido según métodos conocidos (por ejemplo, por reacción con un ácido adecuado tal como HCl).

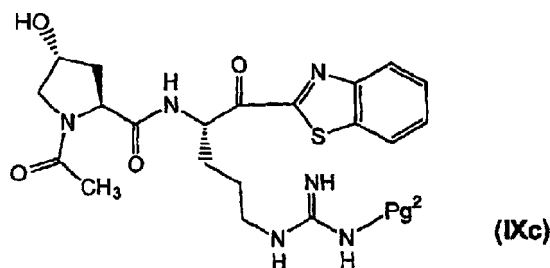
25 El compuesto de fórmula (VIIa) se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de la fórmula (VIIIa) donde Pg^3 es un grupo protector de oxígeno adecuado tal como t-butildimetilsililo, bencilo, MOM, y similares, preferiblemente t-butildimetilsililo y donde Q^2 es un grupo saliente tal como -O-C(O)-O-isobutilo, imidazolilo, y similares, preferiblemente Q^2 es -O-C(O)-O-isobutilo, en la presencia de base amina terciaria tal como DIPEA, TEA, N-metilmorfolina y similares en un disolvente orgánico aprótico tal como acetonitrilo, acetato de etilo, MTBE, THF, y similares, preferiblemente acetonitrilo o THF, preferiblemente bajo condiciones anhidras, preferiblemente el compuesto de fórmula (VIIa) se añade al compuesto de fórmula (VIIIa), preferiblemente la temperatura de reacción se mantiene en el intervalo de aproximadamente -20°C a aproximadamente 15°C, más preferiblemente, la temperatura de la reacción se mantiene en el intervalo de aproximadamente -5 a aproximadamente 5°C, para dar el correspondiente compuesto de fórmula (IXa).

El compuesto de la fórmula (IXa) se somete a desprotección para separar los grupos protectores Pg^2 y Pg^3 , según métodos conocidos, para dar el correspondiente compuesto de la fórmula (IIa).

40 Alternativamente, el compuesto de la fórmula (VIIa) puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula (VIIIb)



55 donde Q^2 es un grupo saliente, tal como -O-C(O)-O-isobutilo, imidazol, y similares, preferiblemente Q^2 es -O-C(O)-O-isobutilo, un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos, un disolvente orgánico aprótico tal como acetonitrilo, acetato de etilo, MTBE, THF, y similares, preferiblemente bajo condiciones anhidras, preferiblemente en acetonitrilo o agua, preferiblemente, el compuesto de fórmula (VIIa) se añade al compuesto de fórmula (VIIIb) donde la temperatura de reacción se mantiene en el intervalo de aproximadamente -20°C a aproximadamente 15°C para dar el correspondiente compuesto de fórmula (IXc).

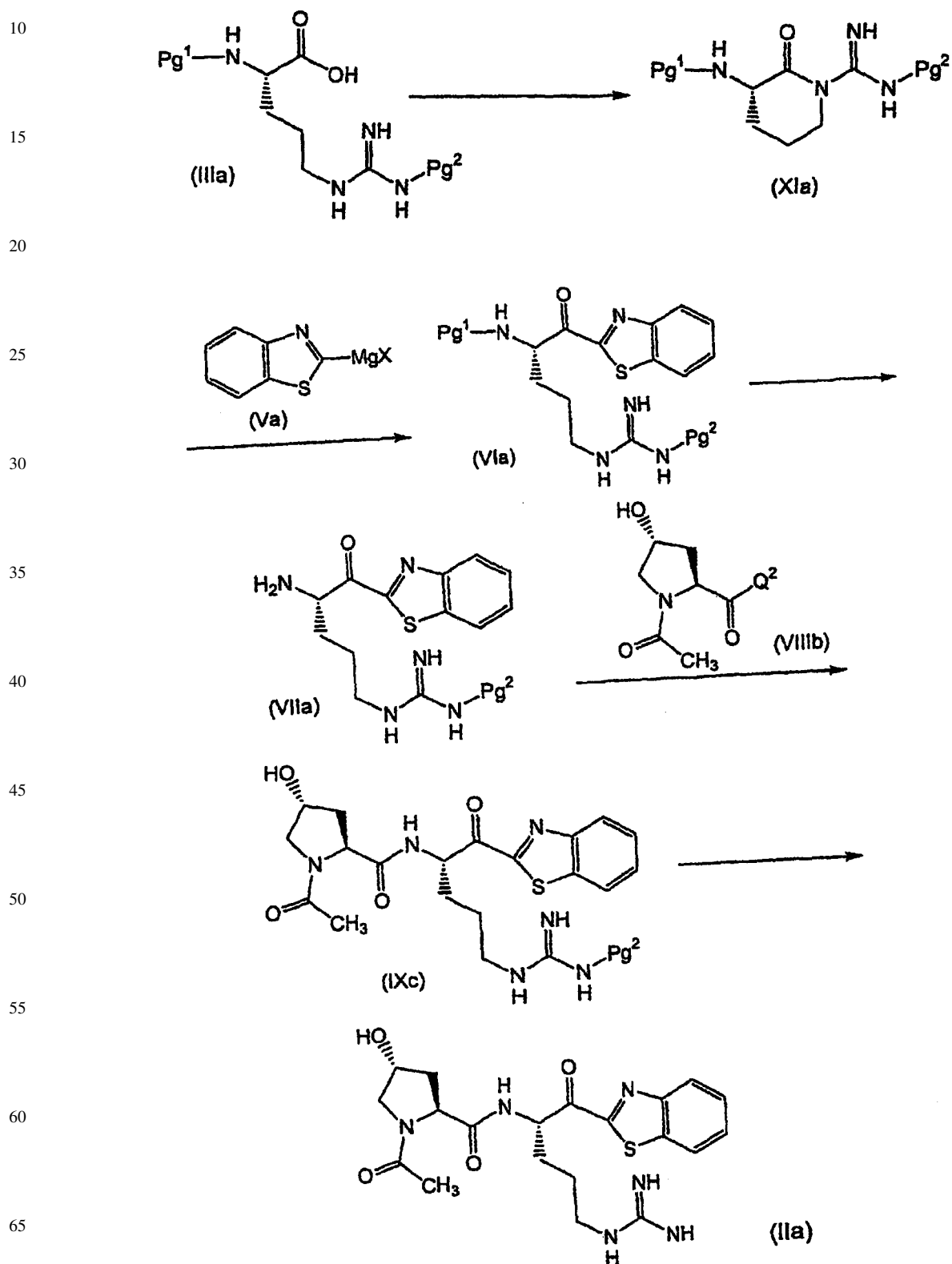


ES 2 314 449 T3

El compuesto de fórmula (IXc) se somete entonces a desprotección para separar el grupo protector Pg² según métodos conocidos, para dar el correspondiente compuesto de fórmula (IIa).

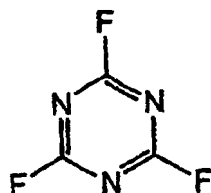
La presente invención se refiere además a un procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (IIa), como se representa en el Esquema 7:

Esquema 7



ES 2 314 449 T3

Según esto, un compuesto adecuadamente sustituido de la fórmula (IIIa), donde Pg¹ es un primer grupo protector de nitrógeno adecuado tal como t-butoxicarbonilo (BOC), benciloxicarbonilo (CBz), N-(9-fluorenilmetoxi-carbonilo) (Fmoc) y similares, preferiblemente BOC; y Pg² es un segundo grupo protector de nitrógeno tal como 4-metoxi-2,3,6-trimetil-fenilsulfonilo (MTr), benciloxicarbonilo (CBz), p-toluen-sulfonilo, t-butoxicarbonilo (BOC) y similares, preferiblemente CBz y donde Pg¹ y Pg² se seleccionan de manera que el grupo protector Pg¹ se puede separar bajo condiciones en que no se separa el grupo protector Pg², un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos; se hace reaccionar con un agente activante capaz de ciclar el compuesto de fórmula (IIIa) tal como cloroformiato de isobutilo, SOCl₃,



[2,4,6-trifluoro-[1,3,5]triazina), y similares, para dar el correspondiente compuesto de fórmula (XIa).

Por ejemplo, el compuesto de fórmula (IIIa) se hace reaccionar con cloroformiato de isobutilo, un compuesto conocido, en un disolvente orgánico tal como THF, éter dietílico, glime, MTBE, acetato de etilo, cloruro de metileno, y similares, o una mezcla de un disolvente orgánico y agua, tal como una mezcla 1:1 de THF:agua, y similares, en la presencia de una base de amina orgánica, preferiblemente base amina terciaria tal como TEA, DIPEA, piridina, y similares, preferiblemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente -15 a aproximadamente 10°C, más preferiblemente a una temperatura en el intervalo de -5 a 5°C para dar el correspondiente compuesto de la fórmula (XIa).

Alternativamente, el compuesto de la fórmula (IIIa) se hace reaccionar con SOCl₂, en un disolvente que es inerte para el compuesto (IIIa) tal como DCM, DCE, tolueno y similares, preferiblemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente -20 a aproximadamente 15°C, más preferiblemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente -5 a aproximadamente 5°C, para dar el correspondiente compuesto de la fórmula (XIa).

Aún, alternativamente, se hace reaccionar el compuesto de fórmula (IIIa) con 2,4,6-trifluoro[1.3.5]triazina (conocida también como fluoruro cianúrico) en un disolvente orgánico aprótico que es inerte para el compuesto de fórmula (IIIa) tal como DCM, DCE, tolueno y similares, preferiblemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente -20 a aproximadamente 15°C, más preferiblemente -5 a aproximadamente 5°C, para dar el correspondiente compuesto de fórmula (XIa).

Se hace reaccionar el compuesto de fórmula (XIa) con una solución o suspensión de un compuesto adecuadamente sustituido de la fórmula (Va), donde X se selecciona del grupo consistente en cloro, bromo y yodo, preferiblemente Cl o Br, más preferiblemente Cl, un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos, en un disolvente orgánico anhidro, que es inerte para el compuesto de la fórmula (Va) (es decir, en un disolvente orgánico anhidro que no reacciona con el compuesto de fórmula (Va) tal como THF, éter dietílico, glime, MTBE, y similares, preferiblemente el disolvente orgánico anhidro que es inerte para el compuesto de la fórmula (Va) es el disolvente en que se ha preparado el compuesto de fórmula (XIa); preferiblemente, el compuesto de fórmula (XIa) se añade al compuesto de fórmula (Va); preferiblemente la temperatura de la reacción se mantiene en el intervalo de aproximadamente -20°C a aproximadamente 15°, más preferiblemente aún, la temperatura de reacción se mantiene en el intervalo de aproximadamente -10 a aproximadamente 0°C, más preferiblemente aún, la temperatura de la reacción se mantiene en el intervalo de aproximadamente -10° a aproximadamente 5°C para dar el correspondiente compuesto de fórmula (VIa).

El compuesto de la fórmula (VIa) se somete a des-protección selectiva para dar el correspondiente compuesto de fórmula (VIIa).

Por ejemplo, cuando el Pg¹ es un grupo protector de nitrógeno que puede separarse en medio ácido, tal como BOC, el compuesto de fórmula (VIa) se hace reaccionar con un ácido tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido trifluoroacético (TFA), y similares, preferiblemente ácido clorhídrico, en un disolvente orgánico tal como metanol, acetato de etilo, glime, THF, y similares, o una mezcla de los mismos, preferiblemente una mezcla de metanol y acetato de etilo, para dar el correspondiente compuesto de fórmula (VIIa) como sal de adición de ácido.

Alternativamente, cuando Pg¹ es un grupo protector de nitrógeno que puede separarse bajo condiciones de hidrogenación catalítica, tal como con CBz, el compuesto de fórmula (VIa) se hace reaccionar con gas hidrógeno, en la presencia de una cantidad catalítica de catalizador tal como PD sobre carbono, y similares, en presencia de un ácido tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido trifluoroacético y similares para dar el correspondiente compuesto de la fórmula (VIIa). Un especialista en la técnica se dará cuenta de que cuando se completa la hidrogenación en presencia de un ácido, la desprotección conduce al correspondiente compuesto de la fórmula (VIIa) como sal de adición de ácido.

ES 2 314 449 T3

Alternativamente aún, cuando el Pg¹ es un grupo protector de nitrógeno que se puede separar en medio básico, tal como Fmoc, el compuesto de la fórmula (VIa) se hace reaccionar con una base amina secundaria tal como piperidina, morfolina, dicitclohexilamina, y similares, preferiblemente piperidina, en un disolvente orgánico tal como acetato de etilo, glime, THF, y similares, para dar el correspondiente compuesto de la fórmula (VIIa).

5

Preferiblemente Pg¹ es un grupo protector de nitrógeno que puede separarse en medio ácido o en condiciones de hidrogenación catalítica.

Preferiblemente, el compuesto de fórmula (VIa) se desprotege en condiciones que dan el correspondiente compuesto de fórmula (VIIa) como sal de adición de ácido. Preferiblemente, el compuesto de fórmula (VIIa) se aísla según métodos conocidos, más preferiblemente el compuesto de fórmula (VIIa) se aísla como sal de adición de ácido.

10

Un especialista en la técnica se dará cuenta de que el compuesto de la fórmula (VIIa), en la forma de amina libre, no es estable a lo largo del tiempo. Por lo tanto, se prefiere que el compuesto de fórmula (VIIa), como amina libre, reaccione en la siguiente etapa en un corto período de tiempo, por ejemplo antes de degradación significativa.

15

Preferiblemente, cuando Pg¹ es un grupo protector de nitrógeno que puede separarse en condiciones básicas, el compuesto de fórmula (VIIa) se aísla como sal de adición de ácido, según métodos conocidos (por ejemplo, por reacción con un ácido adecuado tal como HCl).

20

El compuesto de fórmula (VIIa) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (VIIIb), donde Q² es un grupo saliente tal como -O-C(O)-O-isobutilo, imidazolilo, y similares, preferiblemente Q² es -O-C(O)-O-isobutilo, compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos, en un disolvente orgánico aprótico tal como acetonitrilo, acetato de etilo, MTBE, THF y similares, preferiblemente acetonitrilo o THF, preferiblemente bajo condiciones anhidras, se añade el compuesto de fórmula (VIIIb) al compuesto de fórmula (VIIa);, manteniéndose preferiblemente la temperatura de reacción en el intervalo de aproximadamente -20°C a 15°C, más preferiblemente la temperatura de reacción se mantiene en el intervalo de aproximadamente -15°C a aproximadamente 0°C para dar el compuesto correspondiente de la fórmula (IXc).

25

Un especialista en la técnica se dará cuenta que, en el compuesto (VIIIa), puede ser deseable proteger el grupo hidroxilo con un grupo protector de oxígeno adecuado. Los grupos protectores adecuados incluyen, sin que quede limitado solo a ellos, grupo protector que contiene sililo tal como t-butil-dimetil-sililo y similares, un grupo bencilo, un grupo MOM, y similares. Preferiblemente el grupo protector es t-butildimetil-sililo.

30

El compuesto de la fórmula (IXc) se somete a desprotección para separar el grupo protector Pg² (y donde está protegido el compuesto de fórmula (VIIIb), el grupo protector de oxígeno) según métodos conocidos para dar el compuesto correspondiente de fórmula (IIa)

35

El compuesto de fórmula (IIa) se aísla preferiblemente por métodos conocidos, por ejemplo, por columna cromatográfica, por cristalización, por recristalización, y similares.

40

Alternativamente, el compuesto de fórmula (IIa) puede hacerse reaccionar con un ácido adecuado tal como ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético, ácido nítrico, ácido sulfúrico y similares, en un disolvente orgánico o mezcla de ellos tales como metanol, acetonitrilo, etanol, 1-butanol, acetona, IPA, THF, metanol/IPA, metanol/THF, y similares, para formar la correspondiente sal de adición de ácido del compuesto de fórmula (IIa).

45

Cuando el proceso de preparación de los compuestos según la invención da lugar a mezcla de estereoisómeros, estos isómeros se pueden separar por técnicas convencionales tales como cromatografía preparativa. Los compuestos pueden prepararse en forma racémica, o como enantiómeros individuales, bien por síntesis enantio-específica o por resolución. Los compuestos pueden resolverse en sus enantiómeros componentes, por ejemplo, por técnicas convencionales tales como la formación de pares diastereoméricos por formación de sal con un ácido ópticamente activo, tal como ácido (-)-di-p-toluoil-d-tartárico y/o (+)-di-p-toluoil-l-tartárico seguido de cristalización fraccionada y regeneración de la base libre. Los compuestos se pueden resolver también por formación de ésteres diastereoméricos o amidas, seguido de separación cromatográfica y separación del auxiliar quiral. Alternativamente, los compuestos pueden resolverse utilizando una columna de cromatografía HPLC enantioselectiva.

50

55

Durante cualquiera de los procesos de preparación de los compuestos de la presente invención, puede ser necesario y/o deseable la protección de grupos sensibles o reactivos sobre cualquiera de las moléculas concernidas. Esto puede conseguirse por medio de grupos protectores convencionales, tales como los descritos en "Grupos protectores en Química Orgánica", ed J.F.W. McOmie Plenum Press, 1973 y T.W. Greene & P.G.M. Wuts, "Grupos protectores en Síntesis Orgánica", John Wiley & Sons 1991. Los grupos protectores se pueden separar en una subsiguiente etapa conveniente utilizando métodos conocidos en la técnica.

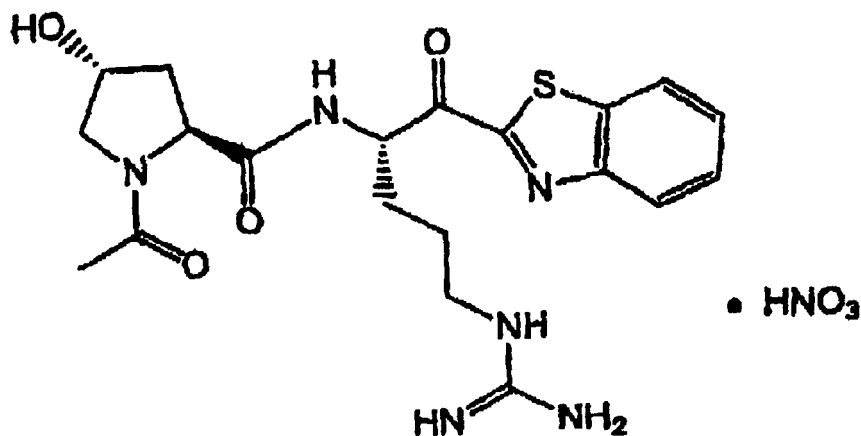
60

Los siguientes ejemplos describen la invención con más detalle y han de entenderse como ilustrativos de la invención y no como limitativos de ella.

65

Ejemplo 1

Sal nitrato de (2S,4R)-1-Acetil-N-[(1S)-1-(2-benzotiazolilcarbonil)-4-[(imino-(amino)metil]amino]butil]-4-hidroxi-pirrolidina-2-carboxamida



A una solución de sal de TFA del diastereómero individual (2S,4R)-1-acetil-N-[(1S)-1-(2-benzotiazolilcarbonil)-4-[(imino-(amino)metil]amino]butil]-4-hidroxi-pirrolidina-2-carboxamida (0,30 g, 0,493 mmoles) en acetonitrilo (4 ml) se añadió la solución de ácido nítrico (43,7 mg, 0,493 mmoles) en acetonitrilo (1 ml). Al mezclar se formó una suspensión. Se calentó la suspensión para disolver parcialmente el sólido y después se enfrió para hacer precipitar el compuesto del título en forma de sólido. Se filtró el sólido y se secó en estufa de vacío a 30°C.

Punto de fusión 175-179°C

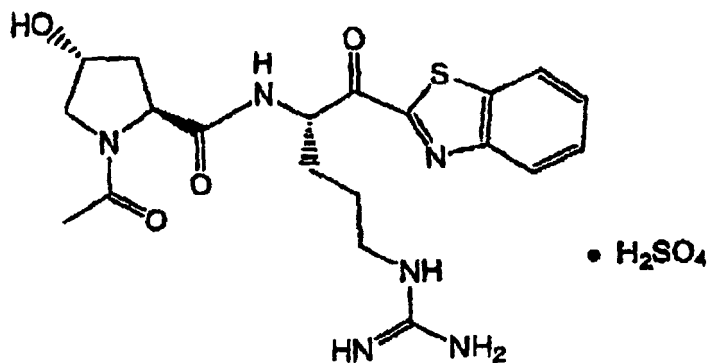
Análisis elemental para C₂₀H₂₆N₆O₄S.0,2H₂O

Calculado: C 46,78, H 6,09, N 19,10, S 6,25
KF = 0,79%

Medido: C 46,92, H 5,40, N 19,14, S 6,20, F 0,35
KF = 0,81%

Ejemplo 2

Sal sulfato de (2S,4R)-1-acetil-N-[(1S)-1-(2-benzotiazolilcarbonil)-4-[(imino-(amino)metil]amino]butil]-4-hidroxi-pirrolidina-2-carboxamida



A una solución de la sal de TFA del diastereómero individual (2S,4R)-1-acetil-N-[(1S)-1-(2-benzotiazolilcarbonil)-4-[(imino-(amino)metil]amino]butil]-4-hidroxi-pirrolidina-2-carboxamida (0,30 g, 0,493 mmoles) en acetonitrilo (4 ml) se añadió una solución de ácido sulfúrico (48,3 mg, 0,493 mmoles) en acetonitrilo (1 ml). Se formó una suspensión al mezclar. La suspensión se calentó para disolver parcialmente el sólido, se enfrió entonces el compuesto del título precipitado como un sólido. El sólido se filtró y se secó en una estufa de vacío a 30°C.

ES 2 314 449 T3

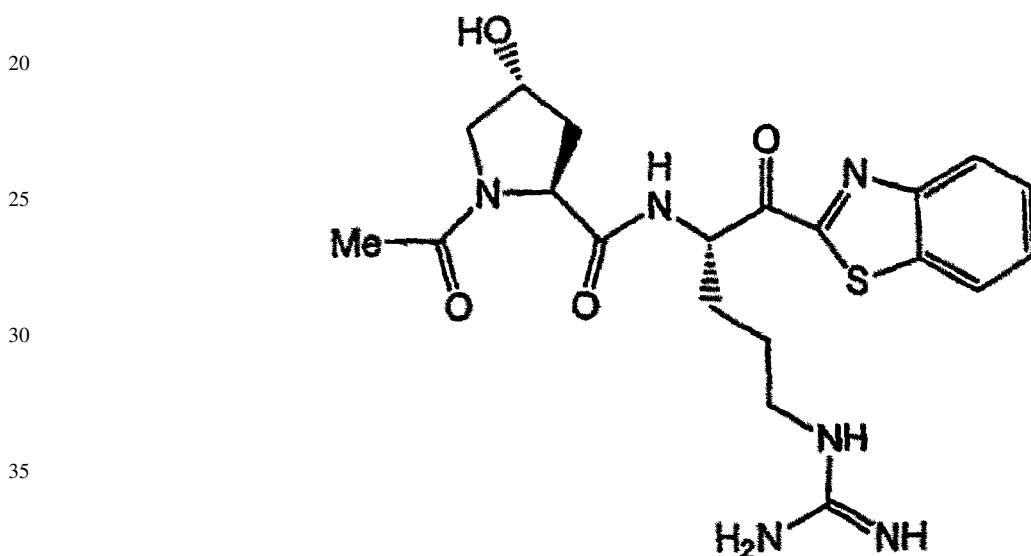
Punto de fusión: 214-216°C.

Análisis elemental para $C_{20}H_{26}N_6O_4S \cdot H_2SO_4 \cdot 0,29H_2O$

5	Calculado:	C 43,69,	H 5,24	N 15,29,	S 11,67
		KF = 0,96%			
10	Medido:	C 44,18,	H 5,32,	N 15,22	S 10,73, F 1,15
		KF = 0,96%			

Ejemplo 3

15 *(2S,4R)-1-Acetil-N-[(1S)-1-(2-benzotiazolilcarbonil)-4-[(imino-(amino)metil]-amino]butil]-4-hidroxi-pirrolidina-2-carboxamida*



40 Se disolvió N-(4-amino-6-benzotiazol-2-il-5-oxo-fenil-guanidina) (1.06 g, 3,6 mmoles) en THF (20 ml) y agua (5 ml). A la mezcla de reacción se añadió hidroxil acetil prolina (0,63 g, 3,6 mmoles) para dar una solución de pH 1,2, que se enfrió a 0°C. A la mezcla de reacción se añadió entonces 4% de $NaHCO_3$ (3,5 ml) para ajustar el pH de la solución a 6. Se añadió entonces a la mezcla de reacción hidrocloreto de 1-etil-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,64 g, 4,4 mmoles) y se mantuvo la reacción a 0°C durante 1 hora. Durante este tiempo, se observó un incremento del pH de la solución. Para mantener el pH a aproximadamente 6 se añadieron una o dos gotas de TsOH 1N según era necesario. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3.5 horas adicionales.

50 Se purificó la mezcla de reacción por cromatografía de fase inversa (Kromasil C18 eluido con gradiente de acetonitrilo de 5 a 22% en 30 minutos en una mezcla de acetonitrilo y agua con 0,1% de TFA) para dar la sal de TFA de [1-(benzotiazol-2-carbonil)-4-guanidino-butil]-amida de ácido 1-acetil-1-hidroxi-pirrolidina-2-carboxílico.

55 RMN- 1H (CD_3OD): δ 1,85 (2H), 1,85 (1H), 2,04 (1H), 2,08 (3H), 2,23 (1H), 2,24 (1H), 3,29 (2H), 3,55 (1H), 3,75 (1H), 4,46 (1H), 4,57 (1H), 5,74 (1H), 7,61 (1H), 7,64 (1H), 8,10 (1H), 8,20 (1H).

60 RMN- ^{13}C (CD_3OD): δ 22,38, 26,21, 29,89, 39,31, 41,69, 55,82, 57,47, 60,04, 70,87, 123,70, 126,35, 128,46, 129,29, 138,28, 154,64, 158,49, 165,36, 172,21, 174,66, 193,38.

65

65

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (IIa)

5

10

15

20

25

30

35

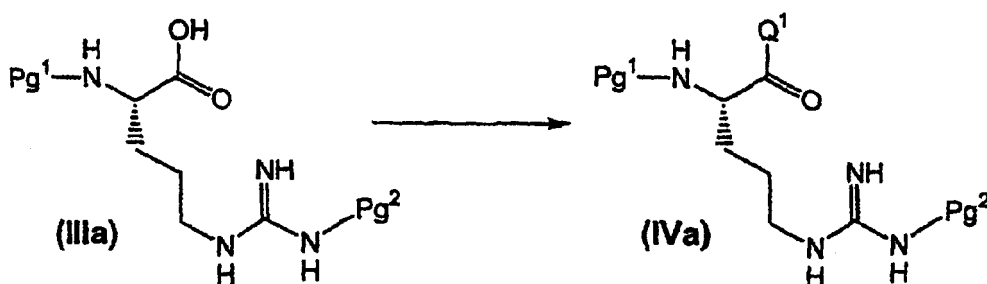
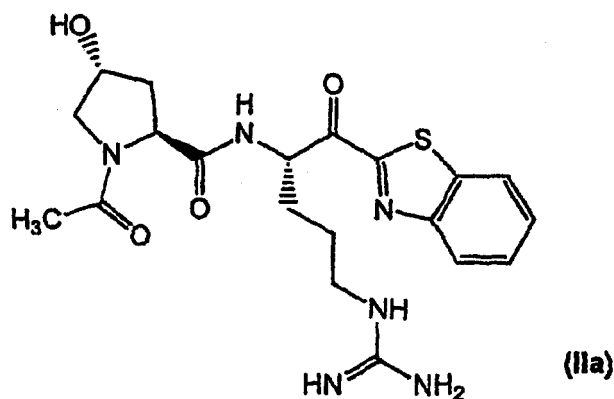
40

45

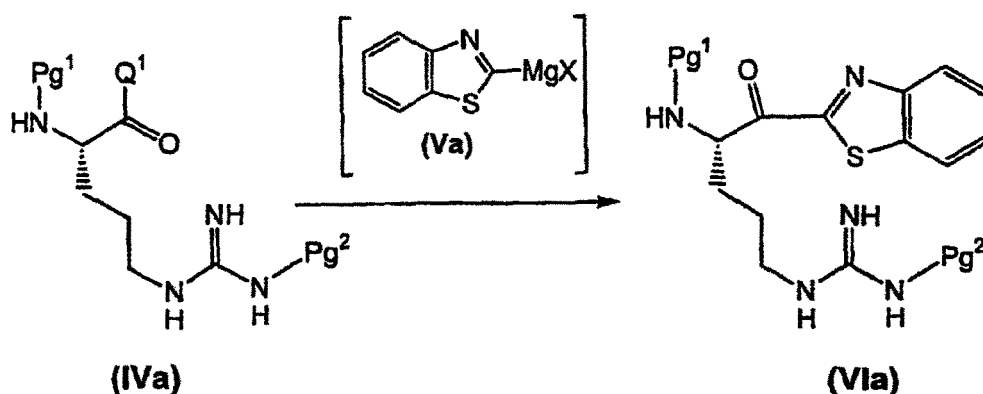
50

55

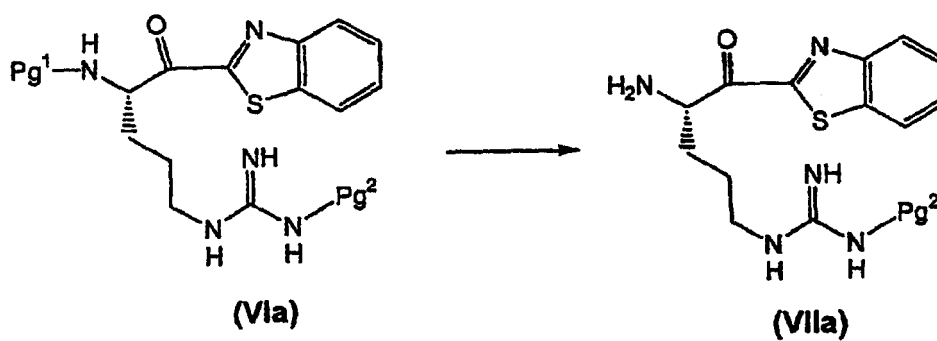
60



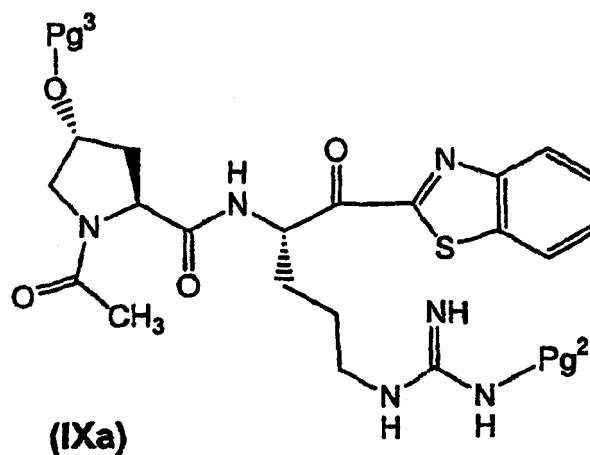
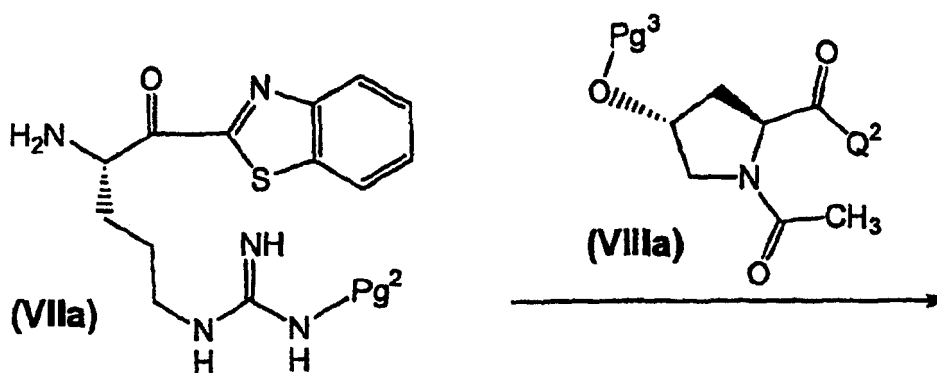
que comprende la reacción de un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (IIIa), donde Pg¹ es un primer grupo protector de nitrógeno y Pg² es un segundo grupo protector de nitrógeno y donde Pg¹ y Pg² se seleccionan de manera que el grupo protector Pg¹ puede separarse en condiciones que no separan el grupo protector Pg²; con un agente activante adecuado para dar el correspondiente compuesto de fórmula (IVa) donde Q¹ es un grupo saliente



reacción del compuesto de fórmula (IVa) con una solución o suspensión de un compuesto adecuadamente sustituido de la fórmula (Va) donde X se selecciona del grupo consistente en cloro, bromo y yodo, en un disolvente orgánico anhidro que es inerte para el compuesto de fórmula (Va) para dar el correspondiente compuesto de fórmula (VIa);



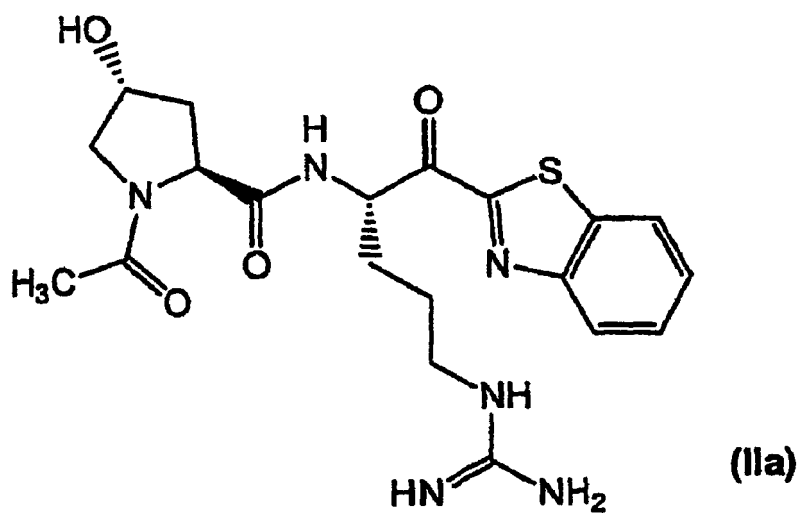
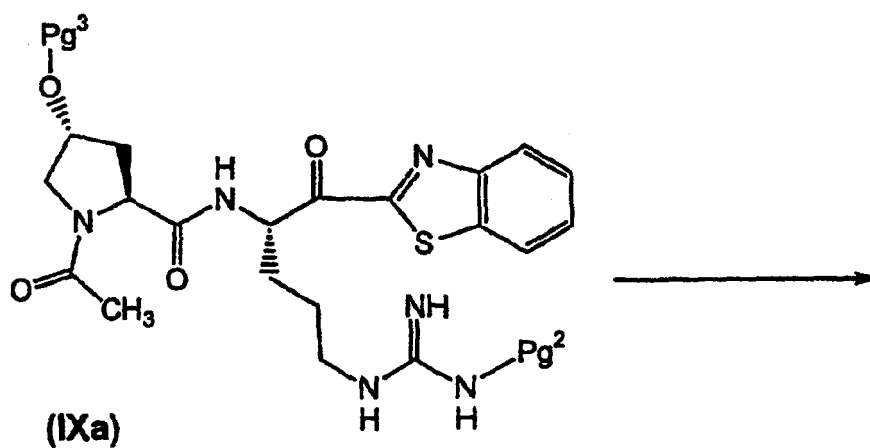
15 sometiendo el compuesto de fórmula (VIa) a des-protección selectiva, para dar el compuesto correspondiente de fórmula (VIIa) o su correspondiente sal de adición de ácido;



55 reacción del compuesto de fórmula (VIIa) con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (VIIIa), donde Pg^3 es un grupo protector de oxígeno, y donde Q^2 es un grupo saliente, en presencia de una base amina terciaria, en un disolvente orgánico aprótico, para dar el correspondiente compuesto de fórmula (IXa);

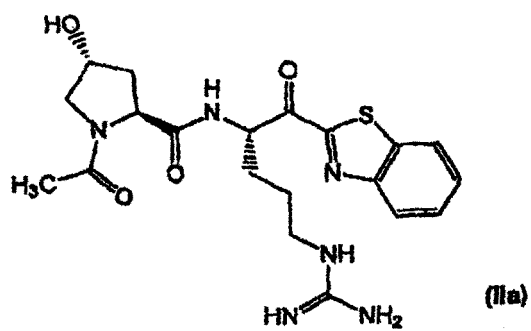
60

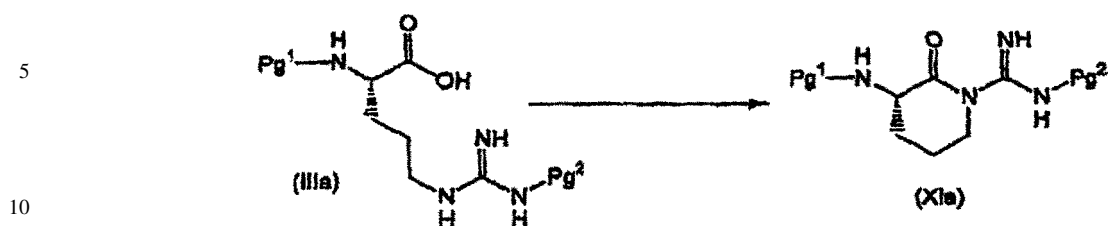
65



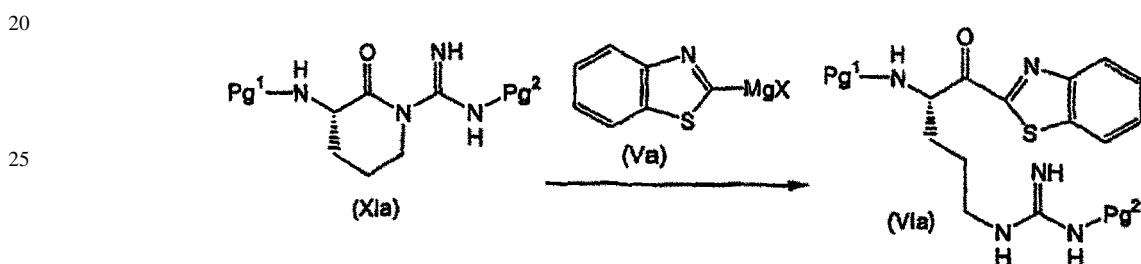
desprotección del compuesto de fórmula (IXa) para dar el correspondiente compuesto de fórmula (IIa).

2. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (IIa)

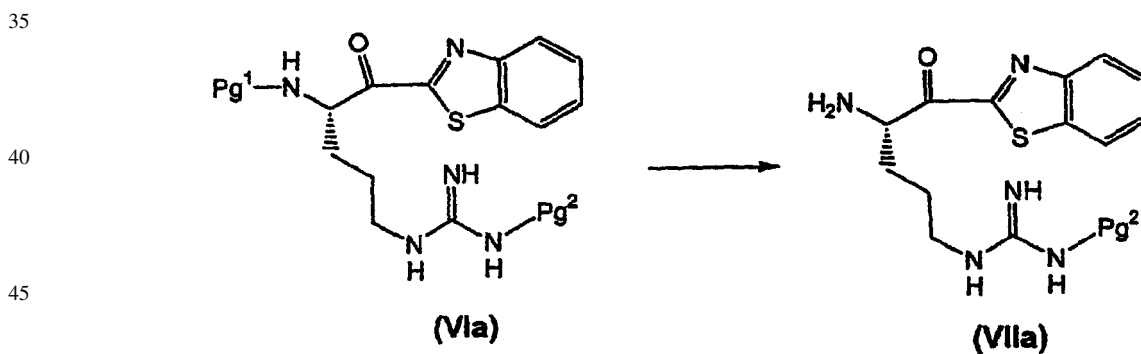




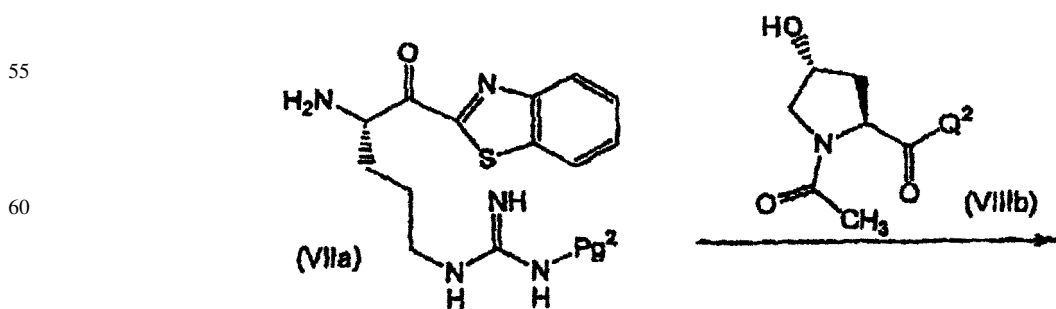
15 que comprende la reacción de un compuesto adecuadamente sustituido de la fórmula (IIIa), donde Pg^1 es un primer grupo protector de nitrógeno y Pg^2 es un segundo grupo protector de nitrógeno y donde Pg^1 y Pg^2 se seleccionan de manera que el grupo protector Pg^1 puede separarse en condiciones que no separan el grupo protector Pg^2 , con un agente activante capaz de ciclar el compuesto de fórmula (IIIa) para dar el correspondiente compuesto de fórmula (XIa)

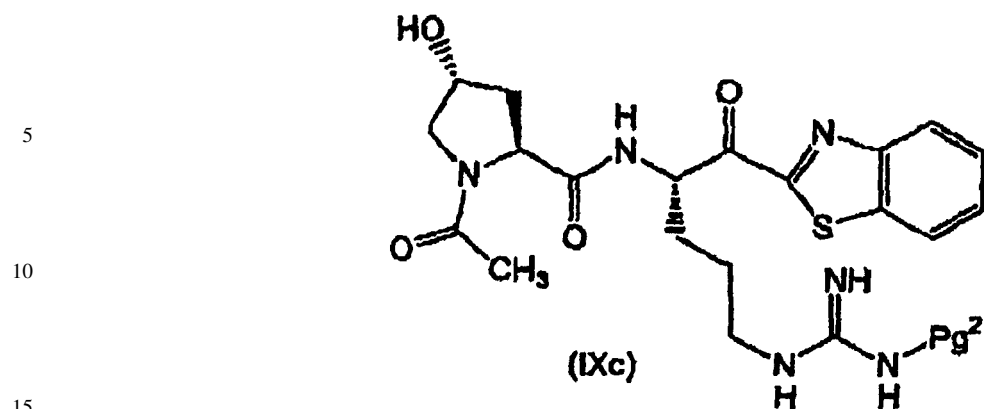


30 reacción del compuesto de fórmula (XIa) con una solución o suspensión de un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (Va), donde X se selecciona del grupo consistente en cloro, bromo y yodo, en un disolvente orgánico anhidro que es inerte para el compuesto de fórmula (Va) para dar el correspondiente compuesto de fórmula (VIa)



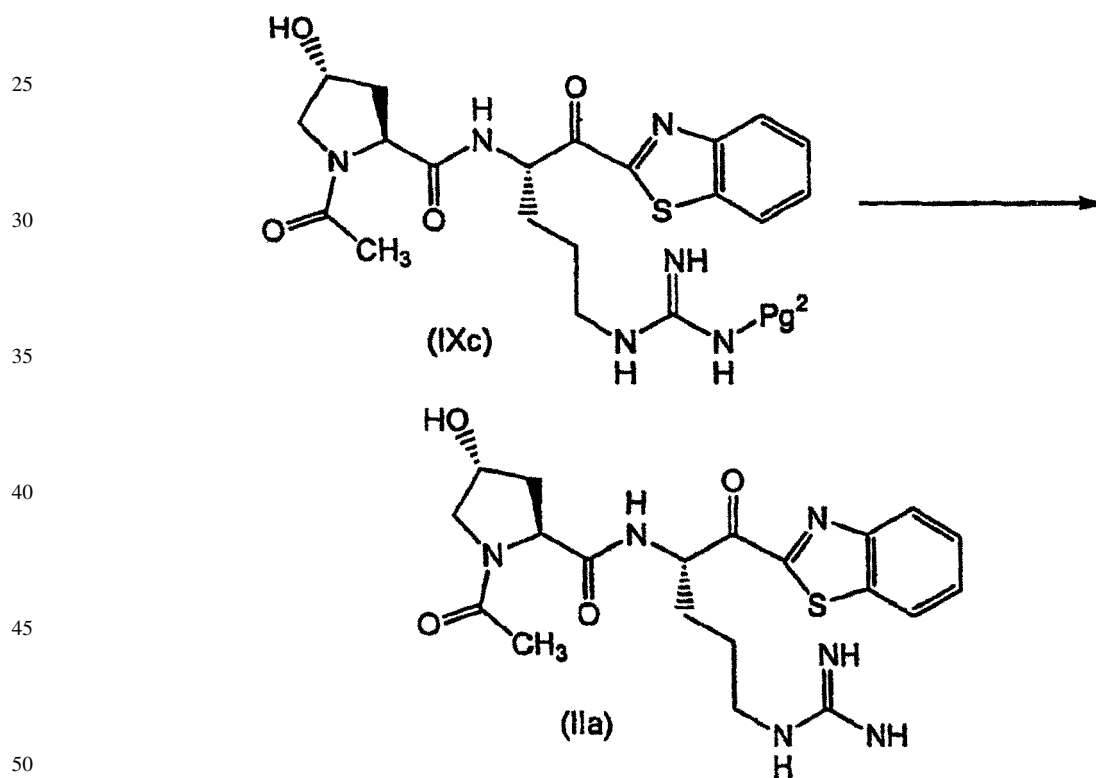
50 donde el compuesto de la fórmula (VIa) se somete a desprotección selectiva para dar el compuesto de fórmula (VIIa) o la correspondiente sal de adición de ácido





20

reacción del compuesto de fórmula (VIIa) con un compuesto de fórmula (VIIIb), donde Q² es un grupo saliente, en la presencia de una base amina terciaria, en un disolvente orgánico aprótico, para dar el correspondiente compuesto de fórmula (IXc)



55

sometiendo el compuesto de fórmula (IXc) a des-protección, para obtener el correspondiente compuesto de la fórmula (IIa).

60

65