

MÉTODO DE PRODUCCIÓN DE UN COMPUESTO INTERMEDIO PARA SINTETIZAR UN MEDICAMENTO

CAMPO TÉCNICO

5

Referencia cruzada a solicitud(es) relacionada(s)

La presente solicitud reivindica el beneficio de prioridad basándose en la solicitud de patente coreana n.º 10-2017-0126119 presentada el 28 de septiembre de 2017 y la solicitud de patente coreana n.º 10-2018-0115838 presentada el 28 de septiembre de 2018, y cuyo contenido completo dado a conocer en las solicitudes de patente coreanas se incorpora como referencia al presente documento.

La presente invención se refiere a un método para preparar un compuesto de la siguiente fórmula química 2 usado para la preparación de la siguiente fórmula química 1 que es un producto intermedio necesario para sintetizar agentes antidiabéticos que inhiben la enzima dipeptidil peptidasa IV (también denominada a continuación en el presente documento 'DPP-IV'), y compuestos novedosos de las siguientes fórmulas químicas 3 y 4 que se producen como productos intermedios para la realización del método.

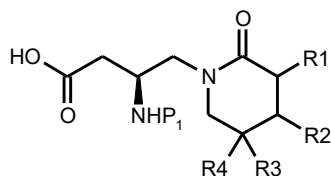
ANTECEDENTES DE LA TÉCNICA

25

Se sabe que el compuesto, que es útil como agente antidiabético que inhibe la enzima dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV) dada a conocer en la publicación de la solicitud internacional WO 06/104356 (véase el compuesto de fórmula química 1 de la publicación de solicitud internacional WO 06/104356), presenta excelente actividad inhibidora para la enzima DPP-IV y, por tanto, puede usarse eficazmente para el tratamiento y la prevención de enfermedades provocadas por la enzima incluyendo diabetes, obesidad, etc. En la preparación

de tal compuesto inhibidor de DPP-IV, la publicación de solicitud internacional WO 06/104356 da a conocer un método para prepararlo a partir del compuesto de la siguiente fórmula química 1 como producto intermedio necesario.

5 [Fórmula química 1]



Por otro lado, para la preparación del compuesto de fórmula química 1, se usa el compuesto de la siguiente fórmula química 2, y se da a conocer un
10 método para preparar el compuesto de fórmula química 2 a partir de (2S)-2-*tert*-butoxycarbonilamino-butanodioato de 4-*tert*-butilo, que es útil comercialmente, con frecuencia, para su preparación como material de partida, en la solicitud de patente coreana n.º 10-2010-0086619, pero existen los problemas de que 1) el procedimiento de preparación no es adecuado para la producción en serie
15 comercial, y 2) se vuelve un factor importante del aumento de coste de producción debido al alto precio unitario y bajo rendimiento.

DIVULGACIÓN

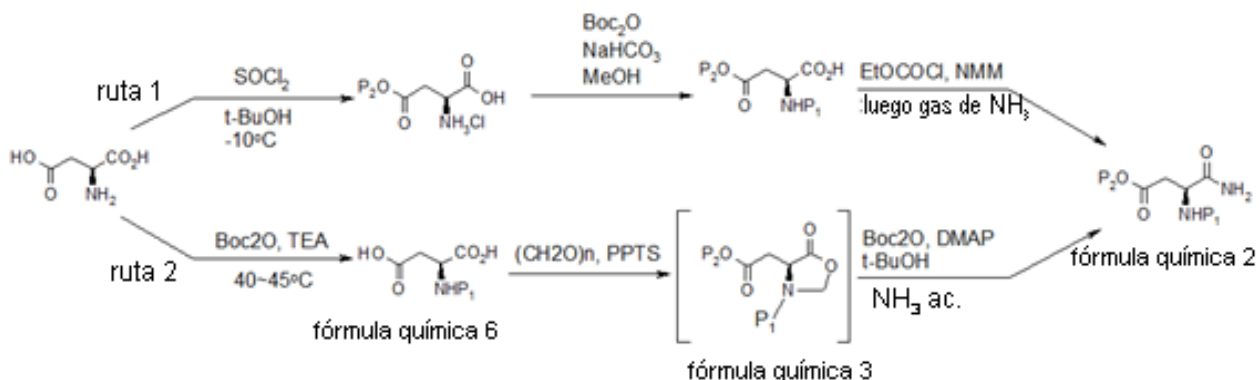
20 PROBLEMA TÉCNICO

Por consiguiente, los presentes inventores han estudiado intensamente cómo resolver las desventajas mencionadas anteriormente de la técnica anterior, y han desarrollado una técnica de introducción de un grupo protector (P₂) en un
25 grupo ácido carboxílico a través de la introducción de un grupo protector de amina (P₁) y ciclación. Además, se ha hallado que productos intermedios producidos en tal procedimiento de preparación son compuestos novedosos en sí mismos y, de ese modo, se ha completado la presente invención.

30 Para explicarlo específicamente, es según la siguiente fórmula de

reacción 1:

[Fórmula de reacción 1]



5

Para resolver los problemas mencionados anteriormente de la técnica anterior, los presentes inventores han intentado sintetizar un compuesto de fórmula química 2 a partir de un compuesto de fórmula química 6 que es económico.

10

En el caso de la ruta 1 de la fórmula de reacción 1 según la técnica anterior (*Chem. Commun.*, 2001, 1710-1711), se requieren 1) bajo rendimiento del 30 al 34%, 2) uso de materias primas tóxicas tales como cloruro de tionilo, etc., y amoníaco gas, y 3) reacción a baja temperatura, pero por otro lado, en el caso de la ruta 2 del método de preparación según la presente invención puede asegurar ventajas de obtención del compuesto de fórmula química 2 con condiciones de reacción suaves y un alto rendimiento del 57~61%.

15

Por consiguiente, un objeto de la presente invención es proporcionar un método para preparar un compuesto de fórmula química 2 que se usa necesariamente para preparar un compuesto de fórmula química 1 que es un producto intermedio usado para sintetizar agentes antidiabéticos que inhiben DPP-IV, que es adecuado para la producción en serie comercial y también es económico y tiene un alto rendimiento.

20

25

SOLUCIÓN TÉCNICA

Para resolver el problema, la presente invención:

se refiere a un método para la preparación de un compuesto de fórmula química (2) que comprende,

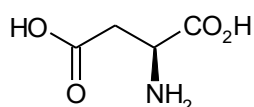
1) una etapa de introducir un grupo protector P_1 en el grupo amina de un compuesto de fórmula química 6 para obtener un compuesto de fórmula química 5 en el que el grupo amina está protegido;

2) una etapa de obtener un compuesto de fórmula química 4 mediante ciclación a través de una reacción de condensación del compuesto de fórmula química 5 producido en la etapa 1) con un catalizador ácido;

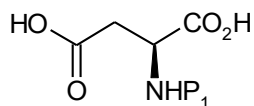
3) una etapa de introducir un grupo protector P_2 en el grupo ácido carboxílico del compuesto de fórmula química 4 producido en la etapa 2) y convertir el grupo ácido carboxílico en un grupo éster para obtener un compuesto de fórmula química 3; y

4) una etapa de hacer reaccionar con una fuente de nitrógeno el compuesto de la fórmula química 3 producido en la etapa 3) para obtener un compuesto de amida de fórmula química 2 a través de desciclación de oxazolidinona:

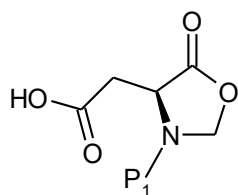
[Fórmula química 6]



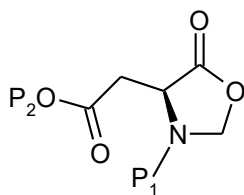
[Fórmula química 5]



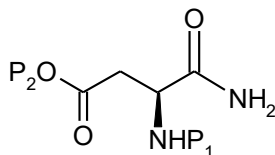
[Fórmula química 4]



[Fórmula química 3]



[Fórmula química 2]



donde P₁ puede seleccionarse de un grupo carbonilo, un grupo acilo, un grupo sulfonilo, un grupo acetilo o un grupo bencilo como grupo protector de amina, y preferiblemente, P₁ es Boc (butiloxicarbonilo), Cbz (benciloxicarbonilo) o Fmoc (9-fluorenilmetiloxicarbonilo), y más preferiblemente, P₁ es Boc (butiloxicarbonilo).

P₂ es un grupo protector de ácido carboxílico. Preferiblemente, es un grupo bencilo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo i-propilo o un grupo i-butilo, y más preferiblemente, es un grupo t-butilo.

EFFECTOS VENTAJOSOS

El método para la preparación según la presente invención es muy útil, puesto que tiene las ventajas de que 1) puede producir el compuesto de fórmula química 2 que es un producto intermedio de agentes antidiabéticos orales insulinoindependientes mediante la inhibición de DPP-IV con alta pureza a través de una ciclación y desciclación de oxazolidinona que la convierte en una amida, 2) puede aumentar el rendimiento y aumentar la productividad a través de la estabilización del procedimiento de preparación, y 3) puede lograr un efecto de mejora tal como la reducción del coste de materias primas, etc. usando un material de partida de una muestra económica.

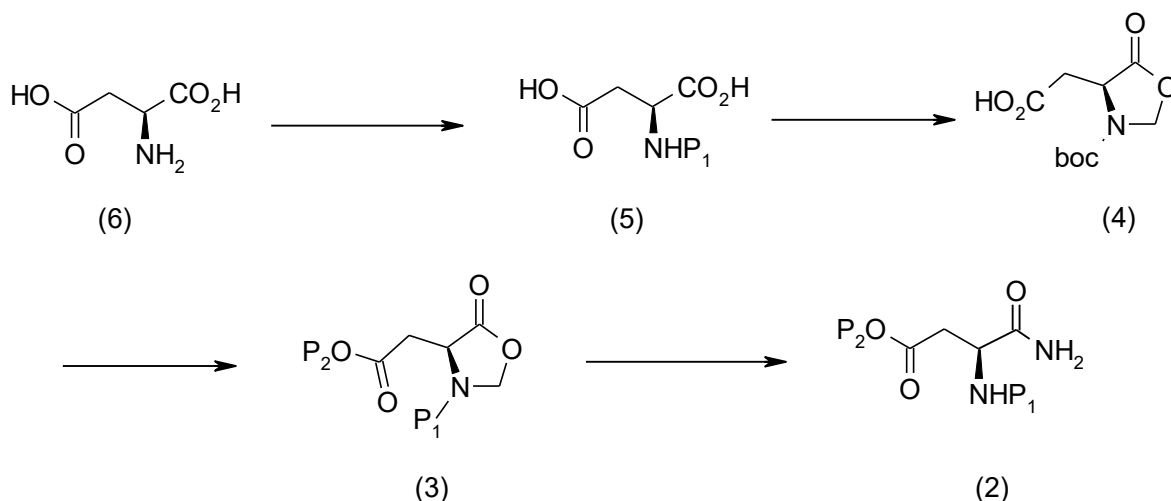
MODO PARA LA INVENCION

A continuación, en el presente documento, la presente invención se

describirá con detalle basándose en una fórmula de reacción. Sin embargo, la siguiente fórmula de reacción pretende ayudar a la comprensión de la presente invención, y no pretende limitar en ningún sentido la presente invención.

- 5 Para explicar el método de preparación según la presente invención, es según la siguiente fórmula de reacción 2:

[Fórmula de reacción 2]



10

La base de reacción usada en la reacción de protección de la primera etapa de la fórmula de reacción 2 puede ser una o más seleccionada del grupo que consiste en trietilamina, N,N-diisopropiletilamina (base de Hunig), t-butoxido de litio, t-butoxido de potasio, t-butoxido de sodio e hidróxido de sodio.

- 15 Preferiblemente, es mejor usar trietilamina. La cantidad de la base de reacción usada es preferiblemente de 1,0 equivalentes o más, particularmente, de 2,0 a 3,0 equivalentes, en base al compuesto de fórmula química 6.

Además, como disolvente de reacción, pueden seleccionarse y usarse una o más clases de disolventes orgánicos que pueden usarse con frecuencia para reacciones orgánicas tales como alcohol isopropílico, alcohol etílico, dicloroetano, diclorometano, tetrahidrofurano, acetona y dioxano y similares, y también, puede usarse un disolvente mixto (codisolvente) con agua, etc. En particular, se prefieren el alcohol isopropílico y el disolvente mixto con agua.

En un aspecto específico, 1) en caso de introducción de un grupo butiloxicarbonilo o acetilo como P₁, pueden usarse dicarbonato de di-*tert*-butilo (anhídrido de Boc) o anhídrido acético; una base tal como trietilamina (TEA), N,N-diisopropiletilamina (base de Hunig), etc.; como disolvente de reacción, dicloroetano, diclorometano, éter cíclico (por ejemplo, tetrahidrofurano (THF), dioxano), disolvente mixto de isopropanol (IPA)/H₂O o disolvente mixto de THF/H₂O, y 2) en caso de introducción del grupo Fmoc (9-fluorenilmetoxicarbonilo) como P₁, pueden usarse Fmoc-Cl; como base, carbonato de sodio (Na₂CO₃ ac.); como disolvente de reacción, dioxano, y 3) en caso de que P₁ sea 4-nitrobencenosulfonilo (Ns), pueden usarse cloruro de 4-nitrobencenosulfonilo (Ns-Cl); una base tal como trietilamina o N,N-diisopropiletilamina, hidróxido de sodio, etc.; como disolvente de reacción, acetona, y 4) en caso de que P₁ sea carboxilbencilo (Cbz), pueden usarse cloroformiato de bencilo; como base, bicarbonato de sodio (NaHCO₃); como disolvente de reacción, tetrahidrofurano/agua.

Preferiblemente, se prefiere el caso de usar dicarbonato de di-*tert*-butilo como P₁ para proteger con butiloxicarbonilo en vista del rendimiento, y la cantidad usada es preferiblemente de 1,0 equivalentes o más, particularmente de 1,0 a 1,3 equivalentes en base al compuesto de fórmula química 6. Además, el equivalente es igualmente aplicable a compuestos para introducir otros grupos protectores, es decir, anhídrido acético, Fmoc-Cl, anhídrido de acetilo y cloroformiatos de bencilo.

La ciclación de la segunda etapa se lleva a cabo a través de una reacción de condensación haciendo reaccionar con paraformaldehído con un catalizador ácido, y específicamente, puede obtenerse un compuesto de fórmula química 4 en las condiciones de 1) paraformaldehído, ácido paratoluenosulfónico (p-TsOH)-agua, tolueno o acetato de etilo-benceno, o 2) paraformaldehído, *p*-toluenosulfonato de piridinio (PPTS), tolueno-acetato de etilo. En vista de la seguridad y la viabilidad económica, se prefiere el uso de *p*-toluenosulfonato de piridinio como el catalizador ácido y de disolvente mixto de tolueno-acetato de

etilo como el disolvente de reacción. En particular, la cantidad de p-toluenosulfonato de piridinio usada es de 0,005 equivalentes o más en base al compuesto de fórmula química 5, y preferiblemente, se usa de 0,01 a 0,02 equivalentes. El compuesto de fórmula química 4 producido como resultado de la reacción de la segunda etapa puede obtenerse en forma de compuesto sólido con alta pureza, cuando se recristaliza en disolvente mixto de acetato de etilo/tolueno. Con respecto a la relación de mezcla de los disolventes de recristalización, la recristalización del compuesto de fórmula química 4 producido puede realizarse en un disolvente mixto en el que se mezclan acetato de etilo y tolueno en una relación en volumen de 1:7 a 1:10, y preferiblemente, puede realizarse en un disolvente mixto mezclado en una relación en volumen de 1:8 a 1:9.

En la esterificación de la tercera etapa, se introduce P₂ en el compuesto de fórmula química 4 y se convierte el grupo ácido carboxílico en un grupo éster, produciéndose de ese modo el compuesto de fórmula química 3. Luego, puede usarse un único disolvente tal como alcohol t-butílico, alcohol isopropílico, alcohol etílico, alcohol metílico o tetrahidrofurano, etc., o un disolvente mixto mezclando los mismos, y puede usarse una cantidad catalítica (en el intervalo de 0,05 a 0,2 equivalentes, preferiblemente 0,1 equivalentes, en base al compuesto de fórmula química 4) de 4-di(metilamino)piridina. Dependiendo del P₂ que vaya a introducirse, pueden diferir el disolvente de reacción, el reactivo, la condición de temperatura, etc. Por ejemplo, cuando P₂ es grupo t-butilo, se usa dicarbonato de di-*terc*-butilo de 1,0 a 2,0 equivalentes, y puede realizarse la tercera etapa en el intervalo de temperatura de temperatura ambiente a aproximadamente 60°C, preferiblemente en el intervalo de temperatura de 40°C a 50°C.

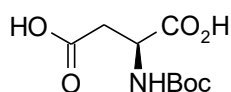
En la desciclación de oxazolidinona de la cuarta etapa, el compuesto de fórmula química 3 de la estructura de oxazolidinona reacciona con un compuesto fuente de nitrógeno para desciclarse para obtener un compuesto de amida, el compuesto de fórmula química 2. Entonces, como disolvente de reacción, puede

usarse un disolvente seleccionado del grupo que consiste en alcohol t-butílico, alcohol metílico, alcohol etílico, alcohol n-butílico y n-propanol, y preferiblemente, puede usarse alcohol isopropílico que puede acortar la velocidad de reacción y minimizar la producción de impurezas. Como el compuesto fuente de nitrógeno, se prefiere el uso de agua amoniacal (concentración del 25% al 30%), y la cantidad usada es de 1,0 veces (veces: ml/g) o más en base al compuesto de fórmula química 2, y se usa preferiblemente de 1,2 a 1,5 veces, y además, puede usarse amoniaco gas, y entonces, la cantidad usada es preferiblemente de 1,0 a 2,0 equivalentes en base al compuesto de fórmula química 2. La temperatura de reacción es el intervalo de reflujo a temperatura ambiente, y considerando la producción de impurezas y la velocidad de reacción, se prefiere de 60°C a 80°C. Después de completarse la reacción, el disolvente de reacción puede eliminarse mediante destilación a presión reducida, y puede extraerse usando tolueno o acetato de etilo como extractante. Después de eso, después de lavado en una disolución acuosa de hidróxido de sodio y una disolución acuosa de ácido clorhídrico, se destila el extractante a presión reducida, y puede obtenerse de ese modo el compuesto de fórmula química 2 con alta pureza.

A continuación en el presente documento, la presente invención se describirá con más detalle con referencia a los Ejemplos de preparación y Ejemplos, pero estos pretenden ayudar a la comprensión de la presente invención, y el alcance de la presente invención no se limita en ningún sentido a los mismos.

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Síntesis de ácido N-(*terc*-butoxicarbonil)-L-aspartico

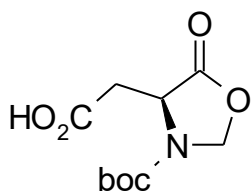


Después de añadir el material de partida, 500 kg de ácido L-aspartico,

785 kg de alcohol isopropílico, 250 kg de H₂O y 760,3 kg de trietilamina al reactor a temperatura ambiente, se añadieron lentamente gota a gota 901,9kg de carbonato de di-*terc*-butilo mientras se mantenía la temperatura de reacción de 40°C. Después de completarse la reacción, se enfrió hasta temperatura ambiente, y se añadieron gota a gota 740 kg de metil *terc*-butilmetil éter (MTBE) y disolución acuosa de NaOH al 19,7% mientras se mantenía la temperatura de 20°C o menos de modo que el pH era de 9, y se agitó, y luego se separó en fases. Se lavó la fase acuosa con 1110 kg de *terc*-butilmetil éter una vez más y luego se separó en fases. Se añadió gota a gota una disolución acuosa de ácido clorhídrico al 17,9% mientras se mantenía la temperatura de 20°C o menos de modo que el pH era de 3, y se agitó, y luego se separó en fases, y se destilaron las fases orgánicas a presión reducida para preparar 832,3 kg del compuesto del título. (rendimiento: 95%)

¹H-RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) □ 12,5 (a, 2 H), 6,97 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 4,24 (m, 1 H), 2,65 (dd, J = 16,3,5,6 Hz, 1 H), 2,50 (dd, J = 16,0, 7,9 Hz, 1 H), 1,36 (s, 9 H)

Ejemplo 2: Síntesis de ácido 2-[(4S)-3-(*terc*-butiloxicarbonil)-5-oxo-1,3-oxazolan-4-il]acético



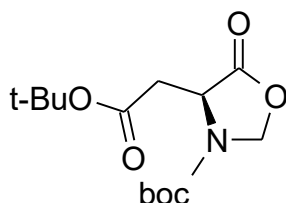
Se añadieron el material de partida preparado en el ejemplo 1, 832,3 kg de ácido N-(*t*-butoxycarbonil)-L-aspartico, 3294,6 kg de tolueno, 2118,2 kg de acetato de etilo, 214,3 kg de formaldehído, 9,44 kg de p-toluenosulfonato de piridinio (PPTS) y 217,2 kg de sulfato de magnesio (MgSO₄) a temperatura ambiente, y luego se elevó la temperatura, y se hizo avanzar la reacción. Puesto que el agua producida durante la reacción afectaba a que se completase la reacción y el rendimiento, entonces se prepararon instalaciones de Dean-Stark y luego se llevó a cabo. Después de completarse la reacción, se filtró el sulfato

de magnesio para retirarlo, se lavó la disolución filtrada usando 762,5 kg de acetato de etilo y 879,8 kg de disolución acuosa de cloruro de amonio al 15,5%, y luego se separó en fases. Se lavaron las fases orgánicas y se separaron en fases usando 737 kg de agua, y se destilaron las fases orgánicas a presión

5 reducida y luego se filtró el compuesto del título producido en forma sólido llevando a cabo el proceso de recristalización en la relación de disolvente mixto de tolueno/acetato de etilo de 8 a 9/1 (v/v) considerando el contenido de acetato de etilo del concentrado y se lavó con tolueno, y luego se secó, para preparar 673,9 kg del compuesto del título. (rendimiento: 77%)

10 ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 500 MHz) $\square$ 12,8 (a, 2 H), 5,42 (s, J = 1 H), 5,16 (s, 1 H), 4,41 (s, 1 H), 2,79 (m, 1 H), 1,47 (s, 9 H)

Ejemplo 3: Síntesis de (4S)-4-(*terc*-butiloxicarbonilmetil)-5-oxo-1,3-oxazolano-3-carboxilato de *terc*-butilo



Al reactor, se añadieron 650 kg de ácido 2-[(4S)-3-(*terc*-butiloxicarbonil)-5-oxo-1,3-oxazolan-4-il]acético preparado en el ejemplo 2, 906,8 kg de alcohol *t*-butílico y 32,4 kg de 4-dimetilaminopiridina (DMAP), y se añadieron lentamente

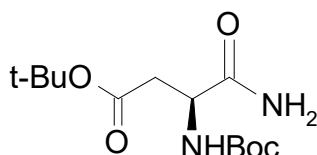
20 gota a gota 578,5 kg de dicarbonato de di-*terc*-butilo a 40°C, y luego se elevó la temperatura en el intervalo de 45-55°C, y se agitó durante 1 hora o más. Después de llevar a cabo el análisis para confirmar el fin de la reacción, cuando no se completó, se añadió más dicarbonato de di-*terc*-butilo para que se completase la reacción. Se usó para la siguiente etapa de reacción el compuesto del título, que

25 se obtuvo destilando a presión reducida para retirar el alcohol *t*-butílico después de completarse la reacción, y añadiendo 350 kg de acetato de etilo para impedir la producción de cristales de alcohol *t*-butílico en el condensador refrigerante a medida que se destilaba el alcohol *t*-butílico, y luego después de completarse la destilación a presión reducida, añadiendo 1750 kg de acetato de etilo, y

añadiendo de disolución acuosa de cloruro de amonio al 5,3% a 25°C o menos, y luego llevando a cabo agitación y separación en fases, y llevando a cabo la destilación de las fases orgánicas a presión reducida.

DP09: ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) $\square$ 1,44 (s, 9H), 1,54 (s, 9H), 2,96 (m, 1H), 4,41 (s, 1H), 5,27, (d, $J=4,0$ Hz, 1H), 5,41 (d, $J=4,0$ Hz, 1H).

Ejemplo 4: Síntesis de (3S)-3-butoxicarbonilamino-3-carbonilpropanoato de *tert*-butilo.



Después de añadirse 2824,4 kg del (4S)-4-(*tert*-butiloxycarbonilmetil)-5-oxo-1,3-oxazolano-3-carboxilato de *tert*-butilo obtenido en el ejemplo 3 y alcohol isopropílico, y 719,6 kg de disolución acuosa de amoníaco al 28%, se agitó a 70°C durante 5 horas o más. Después de completarse la reacción, se llevó a cabo la destilación a presión reducida y se añadieron 2075,5 kg de acetato de etilo al concentrado y se agitó, y luego después de añadir/agitar/fijar 650 kg de agua purificada, 125 kg de acetato de etilo, 325 kg de 3,84% hidróxido de sodio, se separó en fases, y se lavaron las fases orgánicas con 650 kg de agua purificada y 324,7 kg de disolución acuosa de ácido clorhídrico al 3,6%, y luego se llevaron a cabo la separación en fases y concentración para obtener 580,8 kg del compuesto del título. (el rendimiento final: 76%)

DP56: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl₃) $\square$ 1,29 (s, 18H), 2,64 (dd, $J=6,0$, 16,8 Hz, 1H), 2,83 (dd, $J=5,2$, 16,4 Hz, 1H), 4,48 (sa, 1H), 5,79 (d a, $J=7,6$ Hz, 1H), 6,06 (sa, 1H), 6,63 (sa, 1H).