



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 246 381**

51 Int. Cl.:
C07D 263/44 (2006.01)
C07D 269/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA MODIFICADA

T5

- 96 Número de solicitud europea: **02291225 .7**
96 Fecha de presentación : **17.05.2002**
97 Número de publicación de la solicitud: **1262480**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **04.12.2002**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de n-carboxianhídridos de aminoácidos.**

30 Prioridad: **31.05.2001 FR 01 07140**

45 Fecha de publicación de la mención y de la traducción de patente europea: **16.02.2006**

45 Fecha de la publicación de la mención de la patente europea modificada BOPI: **18.01.2011**

45 Fecha de publicación de la traducción de patente europea modificada: **18.01.2011**

73 Titular/es: **ISOCHEM**
12, quai Henri IV
75194 Paris Cédex 04, FR

72 Inventor/es: **Cornille, Fabrice y**
Lebon, Marc

74 Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

ES 2 246 381 T5

Descripción:

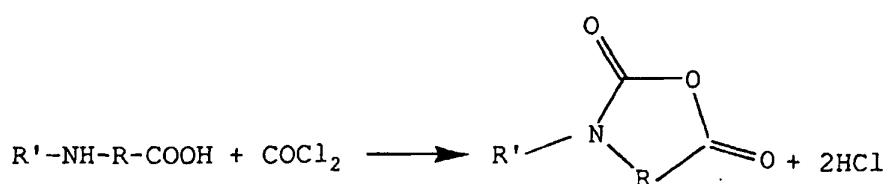
La presente invención se refiere a un procedimiento mejorado para la preparación de los N-carboxianhídridos a partir de los aminoácidos correspondientes y del fosgeno, del difosgeno o del trifosgeno.

Los N-carboxianhídridos (abreviado NCA) obtenidos a partir de los α -, β -, o γ -aminoácidos son unos compuestos muy útiles debido a la activación de su función ácida. Permiten en efecto la reacción de esta función ácida con cualquier entidad nucleófila. Así se facilita la obtención de la función amida por reacción con una función amina. Debido a este hecho polimerizan fácilmente y son utilizados para formar péptidos. También se crea fácilmente el enlace éster por reacción con un alcohol. También son interesantes cuando se desea reducir una función ácida.

Se conocen varios procedimientos para preparar los carboxianhídridos. Uno de los más corrientes y de los más directos es el procedimiento según el cual se hace reaccionar un aminoácido o su clorhidrato con fosgeno, difosgeno o trifosgeno, en un medio solvente.

Por ejemplo, la solicitud de patente GB 10 38 913 da a conocer un procedimiento de síntesis de N-carboxianhídridos, en el que al α -aminoácido, en suspensión en un solvente, reacciona con fosgeno y a continuación el solvente es destilado.

El esquema de reacción general con el fosgeno es el siguiente:



en el que R representa el radical principal del α -, β -, o γ -aminoácido y R' representa un átomo de hidrógeno o el radical del grupo amino secundario del aminoácido, pudiendo formar R' un ciclo con R.

Se constata que además del N-carboxianhídrido, se forma también ácido clorhídrico en gran cantidad, es decir 2 moles por mol de NCA. El ácido clorhídrico es muy reactivo. Su presencia en el medio provoca unas reacciones secundarias y la aparición de subproductos clorados. Estas impurezas cloradas que permanecen en los NCA producidos

son completamente indeseables tanto en términos cualitativos como en términos de rendimiento. En efecto, entorpecen enormemente la reacción de polimerización de los NCA. Para que esta polimerización se lleve a cabo convenientemente, es necesario que la cantidad de compuestos clorados contenidos en los NCA monoméricos sea
5 suficientemente baja. Así, la proporción de cloro hidrolizable debe de ser generalmente inferior a 0,05% en peso.

Ahora bien según los procedimientos conocidos, cuando la reacción se realiza sin la presencia de un compuesto básico, es difícil obtener de forma repetitiva una proporción de cloro hidrolizable tan baja. Por otro lado, cuando se añade un compuesto básico para
10 neutralizar el ácido clorhídrico, la polimerización de los NCA, que no se desea en esta fase, se activa y corre el riesgo de producirse en el medio.

Por otra parte, una de las otras dificultades de los procedimientos anteriores es la elección del solvente. Se ha constatado en efecto que en solventes tales como los ésteres alifáticos como el acetato de etilo o unos solventes apróticos apolares como el diclorometano
15 el tolueno, la reacción de formación de los NCA es generalmente muy lenta e incompleta. En un solvente de la familia de los éteres tal como el tetrahidrofurano, o el dioxano, la reacción es más rápida, pero estos solventes no son completamente inertes respecto al fosgeno y al ácido clorhídrico, lo que genera otras impurezas.

Existía, por consiguiente, la necesidad de mejorar el procedimiento existente en el que se hace reaccionar el aminoácido directamente con el fosgeno, el difosgeno o el trifosgeno a fin de obtener los NCA con mejores rendimientos y una pureza mejorada, en particular que posean una proporción de cloro hidrolizable inferior al 0,05%. También era
20 muy deseable la disminución de la duración de la reacción en los solventes más inertes.

El procedimiento según la presente invención responde a estas necesidades. Este
25 procedimiento está caracterizado porque para preparar los N-carboxianhídridos, la reacción del α -, β -, ó γ -aminoácido correspondiente o de una de sus sales, con el fosgeno, el difosgeno y/o el trifosgeno, en un medio solvente, se realiza al menos en parte a una presión inferior a 1.000 mbar (10^5 Pa).

El objetivo de la presente invención es proporcionar un procedimiento según la
30 reivindicación 1.

Este nuevo procedimiento permite resolver los problemas que se planteaban en la ejecución de los procedimientos según la técnica anterior. Así, una parte del ácido clorhídrico es eliminada del medio de reacción a medida que tiene lugar su formación. Las

numerosas reacciones secundarias que provocaba son suprimidas y, en consecuencia, también la aparición de impurezas molestas. Además, se favorece también el desplazamiento del equilibrio de la reacción en el sentido de la obtención del NCA deseado y también se acelera entonces la cinética de la reacción.

5 Asimismo se ha descubierto que en el caso de la transformación de los aminoácidos cuya función amina es secundaria, la realización de la reacción bajo esta presión reducida hacía inútil la adición, en el medio, de una amina terciaria tal como la trietilamina o la N-metilmorfolina. Sin embargo, una amina de este tipo era, hasta hoy, juzgada necesaria por el experto en la materia para realizar la ciclización a partir del
10 cloruro de carbamoilo que se forma inicialmente en el medio, como intermediario.

La ausencia de un reactivo adicional simplifica además las operaciones de separación y de recuperación de los productos. Por esta razón, el procedimiento resulta también más económico.

El procedimiento según la invención permite obtener los N-carboxianhídridos de la
15 mayoría de los α -aminoácidos y de sus derivados, cíclicos o no, naturales o sintéticos, cuya función amina es primaria o secundaria y en particular de todos los ya conocidos por reaccionar con el fosgeno, el difosgeno y/o el trifosgeno.

Asimismo, es muy útil para obtener los N-carboxianhídridos de los β - y γ -aminoácidos y de sus derivados, con función amina primaria o secundaria. Estos
20 compuestos son en efecto considerados, según los procedimientos anteriores, difíciles de preparar.

Los aminoácidos que son utilizados como compuestos de partida son preferentemente los α -, β -, ó γ -aminoácidos de los que el carbono o los carbonos α , β y γ si
25 llega el caso, situados entre el grupo ácido y el grupo amino reactivos, forman una cadena hidrocarbonada alquilo, sustituida o no, que puede estar comprendida en su totalidad o en parte en un radical alquilo lineal o ramificado, sustituido o no, y/o en un ciclo alquilo o heteroalquilo, sustituido o no. Los sustituyentes son los grupos o átomos que se encuentran habitualmente en los aminoácidos, tales como, por ejemplo, los grupos hidroxí, carboxí, mercapto, alquiltio, alquilditio, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo,
30 heteroarilo, alquiloxi, ariloxi, los átomos de halógenos tales como de flúor, de cloro, de bromo o de yodo, los grupos amino, guanidino o amido sustituidos o no por unos grupos alquilos.

Más precisamente en los aminoácidos considerados los grupos alquilo comprenden de 1 a 7 átomos de carbono y están sustituidos o no por los sustituyentes indicados anteriormente. Los grupos arilo están no sustituidos o sustituidos por unos sustituyentes seleccionados de entre los átomos de halógeno tales como de flúor, de cloro, de bromo, o de yodo y los grupos alquilo, alcoxi, ariloxi, arilo, mercapto, alquitio, hidroxilo, carboxi, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro, trifluorometilo. Cuando están presentes, estos grupos sustituyentes lo están más particularmente en número de uno a tres. Los grupos arilos son en particular radicales fenilo o naftilo sustituidos o no.

Los grupos cicloalquilos están constituidos por unos ciclos que tienen de 3 a 7 átomos de carbono, sustituidos o no. Los heterociclos, que pueden ser sustituidos o no, son unos grupos cicloalquilos o arilos que comprenden en el ciclo al menos un heteroátomo seleccionado de entre el átomo de nitrógeno, de oxígeno o de azufre.

Los sustituyentes de los grupos cicloalquilos o heterocicloalquilos son seleccionados de entre los sustituyentes indicados anteriormente para los radicales alquilos y arilos. Los sustituyentes de los grupos heteroarilos son seleccionados de entre los sustituyentes indicados para los grupos arilos.

Los grupos heteroarilos son preferentemente unos grupos 2- ó 3-furanilo, 2- o 3-tienilo, 2-, 3- ó 4-piridinilo, 4-imidazolilo y 3-indolilo, sustituidos o no.

Los aminoácidos pueden presentarse en sus diferentes formas y en particular cuando poseen uno o varios carbonos asimétricos en sus diferentes formas enantioméricas, mezclas o bien racémicas o bien de diastereoisómeros o incluso en forma de estereoisómeros puros.

Cuando el radical del aminoácido contiene unos grupos funcionales, distintos del grupo amino y el grupo ácido que forman el ciclo anhídrido, susceptibles de reaccionar en las condiciones del procedimiento, son enmascarados de forma conocida mediante unos grupos protectores.

El grupo amino reactivo puede ser un grupo amino primario o secundario. Por consiguiente, el átomo de nitrógeno puede llevar un radical alifático, cicloalifático, aralifático o arilo, sustituido o no, como es habitual para la clase de las aminas. En particular, este radical puede ser sustituido por los grupos indicados anteriormente como sustituyentes.

El radical del grupo amino puede también formar un ciclo, no sustituido o sustituido como se ha indicado anteriormente, con el resto del radical del aminoácido, como por ejemplo en la prolina.

5 Cuando el radical del grupo amino comprende unos grupos reactivos, se les protege de forma clásica.

10 Como radical de este grupo amino, se pueden citar en particular los grupos alquilos, cicloalquilos o aralquilos no sustituidos o sustituidos, por ejemplo por unos grupos tales como los descritos en la patente US nº 4.686.295 para los nuevos NCA formados por medio del fosgeno, y en particular sustituidos por uno o varios grupos seleccionados de entre los grupos alcóxicarbonilos, arilóxicarbonilos y aralquiloalcoxycarbonilos.

15 Como ejemplos de aminoácidos, se pueden citar los aminoácidos más corrientes tales como la glicina, la alanina, la valina, la leucina, la isoleucina, la fenilalanina, la serina, la treonina, la lisina, la δ -hidroxilisina, la arginina, la ornitina, el ácido aspártico, la asparagina, el ácido glutámico, la glutamina, la cisteína, la cistina, la metionina, la tirosina, la tiroxina, la prolina, la hidroxiprolina, el triptófano, la histidina y sus derivados.

20 Como compuesto de partida, se puede utilizar, en lugar del aminoácido, una de sus sales. Por sales del aminoácido, se entienden las sales obtenidas por reacción del grupo amino con unos ácidos orgánicos o minerales, tales como por ejemplo los sulfatos, acetatos, toluensulfonatos, metansulfonatos y preferentemente los halohidratos, en particular los clorhidratos y los bromhidratos.

Los clorhidratos son las sales preferidas.

25 El procedimiento es muy conveniente para la obtención de los N-carboxianhídridos de los aminoácidos tales como la N-(1-etoxi-carbomil-3-fenilpropil)alanina, la leucina, la alanina, la N-trifluoroacetil-lisina, el éster γ -bencílico o el éster γ -metílico del ácido glutámico.

Para la realización del procedimiento, el fosgeno, el difosgeno y/o el trifosgeno pueden ser puestos a reaccionar con el aminoácido para formar el ciclo del N-carboxianhídrido. El fosgeno es el compuesto preferido.

30 Con respecto al aminoácido, no es necesario un gran exceso de fosgeno. Así preferentemente, se añaden aproximadamente de 1 a 3 moles de fosgeno por mol de aminoácido o de su sal.

El difosgeno o el trifosgeno son añadidos en cantidad correspondiente con la finalidad de obtener las mismas relaciones fosgeno/aminoácido.

La reacción se realiza en un solvente aprótico y polar. Se selecciona un solvente que pertenece a la familia de los ésteres alifáticos.

Los solventes que pertenecen a la familia de los ésteres tienen la ventaja de no reaccionar con el fosgeno o el ácido clorhídrico.

5 Según la invención, la reacción es al menos en parte realizada a una presión inferior o igual a 960 mbar ($96 \cdot 10^3 \text{Pa}$).

El solvente es el acetato de etilo y la presión se selecciona de entre el intervalo comprendido entre 800 y 960 mbar.

10 La temperatura de la reacción es generalmente la temperatura habitual, comprendida entre 0°C y 120°C o igual a estos valores, y preferentemente comprendida entre aproximadamente 40°C y aproximadamente 90°C .

Preferentemente, la reacción es realizada en condiciones anhidras.

15 Una de las ventajas del procedimiento según la invención es que se acorta la duración de la reacción y se puede incluso disminuir a la mitad con respecto a la de la técnica anterior, en particular en unos solventes tales como los ésteres. Siendo además estos últimos solventes menos caros, la realización del procedimiento según la invención implica una economía real.

20 Una vez terminada la reacción, los productos son aislados según los procedimientos clásicos. El fosgeno y el solvente son generalmente eliminados por destilación a una presión muy baja.

Se ha mejorado claramente el rendimiento obtenido en NCA, después de la cristalización, y es a menudo superior o igual al 90%. La proporción de cloro hidrolizable es inferior a 0,05%,

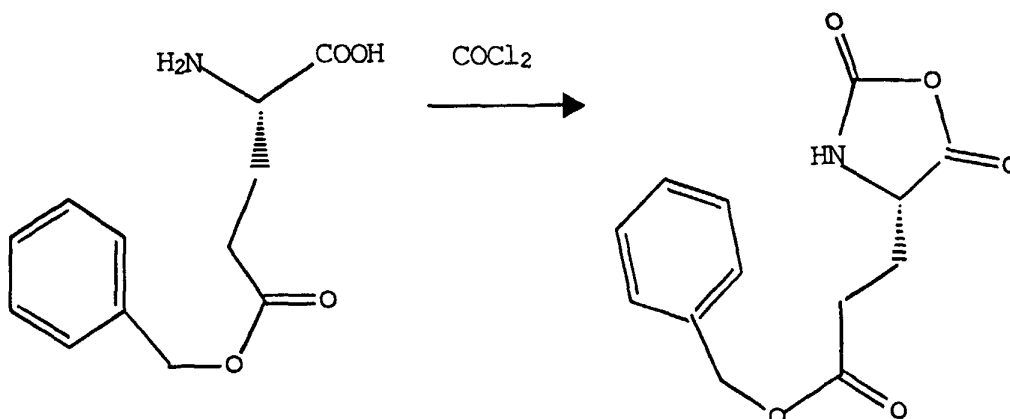
25 En consecuencia, los NCA preparados según el procedimiento de la invención podrán ser utilizados en las numerosas aplicaciones para las que se exigen productos muy puros y en particular para la obtención de productos farmacéuticos.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención sin por ello limitarla.

EJEMPLO 1

Preparación del N-carboxianhídrido del éster γ -bencílico del ácido glutámico
(H-Glu(OBzl)-NCA):

5



100 g (0,42 mol) de H-Glu(OBzl)-OH son puestos en suspensión en 885 ml de acetato de etilo. Se enfría la suspensión a 5°C y seguidamente se introducen en ésta 90 g (0,91 mol, 2,16 eq) de fosgeno gaseoso en 1 hora 30, a una temperatura de 10°C .

10 Se lleva la temperatura del medio de reacción a 60°C y seguidamente se pone el medio de la reacción a una presión reducida (850-950 mbar) y se deja constante durante 3 horas a una temperatura másica de 60°C . El medio se vuelve límpido al cabo de una hora.

15 Se realiza a continuación una destilación alrededor de 13 mbar para separar 600 ml de una mezcla de acetato de etilo y de fosgeno. Se añaden en caliente en el medio restante 600 ml de heptano industrial y se enfría a 0°C durante 1 hora. El producto que ha cristalizado es filtrado y lavado con heptano industrial.

Después del secado, se obtienen 106 g (rendimiento: 95,5%) de H-Glu(OBzl)-NCA cuya proporción de cloro hidrolizable es inferior al 0,05%.

EJEMPLO COMPARATIVO 1

Preparación de N-carboxianhídrido del éster γ -bencilico del ácido glutámico
(H-Glu(OBzl)-NCA).

5

100 g (0,42 mol) de H-Glu(OBzl)-OH son puestos en suspensión en 885 ml de acetato de etilo. Se enfría la suspensión a 5°C y seguidamente se introducen 90 g (0,91 mol, 2,16 eq) de fosgeno gaseoso.

10

Se calienta el medio de reacción a 60°C. La reacción se desarrolla lentamente. El medio de reacción debe permanecer constante 6 horas a esta temperatura en lugar de 3 horas del ejemplo anterior.

15

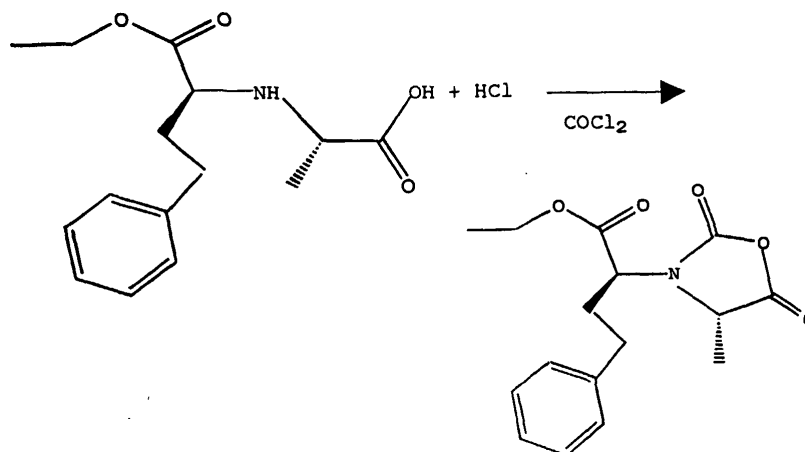
Se destila a continuación como anteriormente para separar 600 ml de una mezcla de acetato de etilo y fosgeno. Se añaden al medio restante, en caliente 600 ml de heptano industrial y se enfría a -10°C durante 2 horas. El producto que ha cristalizado es filtrado y lavado con heptano industrial.

Después del secado, se obtienen 88 g de H-Glu(OBzl)-NCA, cuya proporción de cloro hidrolizable es del 0,13%. El rendimiento es únicamente del 74,6%.

EJEMPLO 2

20

Preparación del N-carboxianhídrido de la N-(1-etoxicarbonil-3-fenilpropil)alanina
(EPAL-NCA).



En un reactor con termostato de 1 litro inertizado previamente con nitrógeno, se introducen 350 ml de acetato de etilo anhidro y seguidamente 42g (0,15 mol, 1 equivalente) de N-(1-etoxicarbonil-3-fenilpropil)alanina (EPAL). En la suspensión
5 obtenida agitada mecánicamente, se introducen entonces 6 g (0,165 mol, 1,1 equivalente/EPAL) de ácido clorhídrico gaseoso anhidro, en 15 minutos a una temperatura entre 10°C y 28°C para formar el clorhidrato de EPAL.

Se añaden a continuación en el medio de reacción 30 g (0,3 mol, 2 equivalentes/EPAL) de fosgeno gaseoso en una hora. Se calienta seguidamente el
10 medio a 60°C y se disminuye la presión hasta aproximadamente 800 mbar para estar en reflujo del acetato de etilo. Se mantienen estas condiciones durante 3 horas. Se comprueba entonces, por análisis HPLC, que ya no queda EPAL en el medio de reacción.

Se elimina el exceso de fosgeno, el ácido clorhídrico restante y se separa el acetato de etilo bajando la presión hasta aproximadamente 13 mbar (1,3 KPa).

Se añaden a continuación 200 ml de éter diisopropílico en el medio de reacción concentrado y se enfría a 0°-5°C. El EPAL-NCA cristaliza. Se recoge por filtración bajo atmósfera de nitrógeno.

Después del secado al vacío a la temperatura de 20°-25°C, se obtienen 41,2 g de EPAL-NCA (sólido blanco) de una pureza superior al 99,7% determinada por HPLC y cuya
20 proporción de cloro hidrolizable es inferior al 0,05%. El rendimiento es del 90%.

EJEMPLO 2 COMPARATIVO

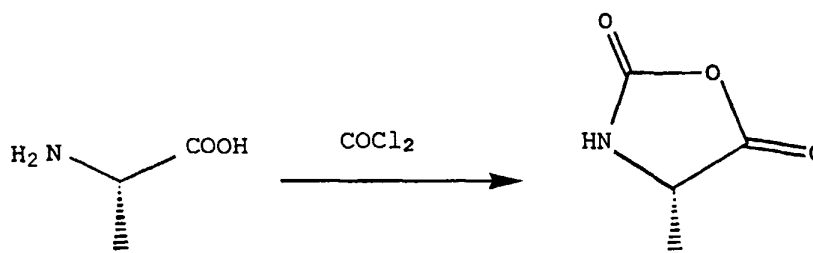
Preparación del N-carboxianhídrido de la N-(1-etoxicarbonil-3-fenilpropilalanina)
25 (EPAL-NCA).

Se utilizan las mismas cantidades de compuestos que en el ejemplo anterior y se procede de la misma forma y en las mismas condiciones con la excepción de la presión de la reacción que no es disminuida y sigue siendo la presión atmosférica normal.

Después de ocho horas de reacción a 60°C, 3,73% en peso de EPAL que no ha reaccionado sigue aún en el medio de reacción no observándose ninguna transformación
30 más.

EJEMPLO 3

Preparación del N-carboxianhídrido de alanina (H-Ala-NCA).



10 Son puestos en suspensión 25 g (0,285 mol) de alanina (H-Ala-OH) en 200 ml de acetato de etilo. Se introducen seguidamente en la suspensión 70,5 g (0,71 mol, 2,5 eq) de fosgeno gaseoso en 1 hora 30 a una temperatura de 10°C.

Se calienta el medio de reacción a 55°C y a continuación se pone a presión reducida (850-950 mbar) y se deja así constante durante 6 horas a una temperatura másica de 55°C. Se vuelve límpido al cabo de 3 horas.

Se destila seguidamente a una presión muy baja para separar 200 ml de una mezcla de acetato de etilo y fosgeno.

15 Se añaden entonces en caliente, en el medio restante, 80 ml de tolueno y se realiza otra destilación para separar 78 g de una mezcla de acetato de etilo y tolueno. Se enfría a continuación a 0°C el medio restante durante 1 hora. El producto que ha cristalizado es filtrado y lavado con 39 g de tolueno frío.

20 Después de secado, se obtienen 19, 4 g (rendimiento: 59,2 %) de H-Ala-NCA cuya proporción de cloro hidrolizable es inferior al 0,05%.

Reivindicaciones

- 5 1. Procedimiento para la preparación de los N-carboxianhídridos por reacción del α -, β -, ó γ -aminoácido correspondiente o una de sus sales obtenidas por reacción del grupo amino con unos ácidos, con el fosgeno, el difosgeno y/o el trifosgeno, en un medio solvente, caracterizado porque el medio solvente es acetato de etilo y por lo menos una parte de la reacción se lleva a cabo a una presión seleccionada dentro del intervalo comprendido entre 800 y 960 mbar.
- 10 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se realiza con el fosgeno.
- 15 3. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque cuando el radical del aminoácido comprende grupos reactivos distintos del grupo ácido y el grupo amino que forman el anhídrido, los mismos están protegidos.
- 20 4. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el aminoácido de partida es seleccionado de entre el grupo constituido por la leucina, la alanina, la N-trifluoroacetil-lisina, el éster γ -bencílico y el éster γ -metílico del ácido glutámico, la N-(1-etoxicarbonil-3-fenilpropil)alanina y sus sales.
- 25 5. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la sal del aminoácido es un sulfato, un acetato, un toluensulfonato o un metansulfonato.
- 30 6. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la sal del aminoácido es un halohidrato.
7. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la reacción se realiza a una temperatura comprendida entre 0°C y 120°C.