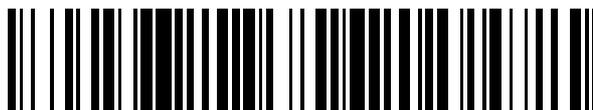


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 370 472**

51 Int. Cl.:
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 207/273 (2006.01)
A61K 31/4025 (2006.01)
C07D 317/72 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **10001989 .2**
96 Fecha de presentación: **26.07.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2194051**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.06.2010**

54 Título: **PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN DE COMPUESTOS ÚTILES COMO INTERMEDIOS PARA LA PREPARACIÓN DE MODULADORES DE LA ACTIVIDAD DEL RECEPTOR DE QUIMIOCIN.**

30 Prioridad:
28.07.2006 US 834235 P
21.03.2007 US 896026 P
25.07.2007 US 782742

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.12.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.12.2011

73 Titular/es:
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
ROUTE 206 & PROVINCE LINE ROAD
PRINCETON, NJ 08543, US

72 Inventor/es:
Randazzo, Michael, E.;
Zhao, Rulin y
Mudryk, Boguslaw, M.

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 370 472 T3

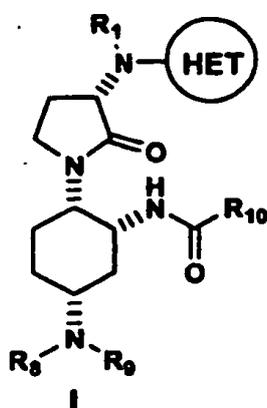
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Procedimiento de preparación de compuestos útiles como intermedios para la preparación de moduladores de la actividad del receptor de quimiocin.

Campo de la invención

- 5 La presente invención proporciona N-((1R,2S,5R)-5-(*tert*-butilamino)-2-((S)-2-oxo-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)ciclohexil)acetamida o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma, que tiene una combinación inesperada de características farmacológicas deseables. También se proporcionan las formas cristalinas de la presente invención. Las composiciones farmacéuticas que contienen las mismas y procedimientos de uso de las mismas como agentes para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, alérgicas, autoinmunitarias, metabólicas, cáncer y/o enfermedades cardiovasculares también son un objetivo de la presente invención. La presente invención también proporciona un procedimiento para preparar compuestos de Fórmula (I), incluyendo N-((1R,2S,5R)-5-(*tert*-butilamino)-2-((S)-2-oxo-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)ciclohexil)acetamida:



15

en la que R¹, R⁸, R⁹, R¹⁰, y

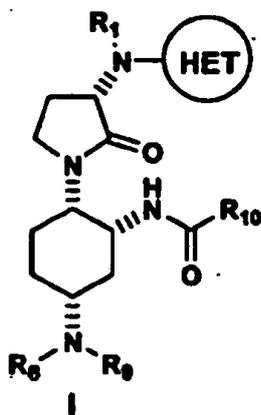


son como se describe en el presente documento. Los compuestos que son intermedios útiles del procedimiento también se proporcionan en el presente documento.

Sumario de la invención

- La presente invención proporciona un antagonista nuevo o un agonista parcial/antagonista parcial de la actividad del receptor de MCP-1: N-((1R,2S,SR)-5-(*tert*-butilamino)-2-((S)-2-oxo-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)ciclohexil)acetamida o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma, que tiene una combinación no esperada de características farmacológicas deseables. Las formas cristalinas de la presente invención también se proporcionan. Las composiciones farmacéuticas que contienen las mismas y procedimientos de uso o las mismas como agentes para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, alérgicas, autoinmunitarias, metabólicas, cancerosas y/o cardiovasculares son también un objetivo de la presente invención. La presente divulgación también proporciona un proceso para la preparación de compuestos de Fórmula (I), incluyendo N-((1R,2S,SR)-5-(*tert*-butilamino)-2-((S)-2-oxo-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)ciclohexil)acetamida:

30



en la que R^1 , R^8 , R^9 , R^{10} , y



5 son como se describe en el presente documento. Los compuestos que son intermediarios útiles del procedimiento también se proporcionan en el presente documento.

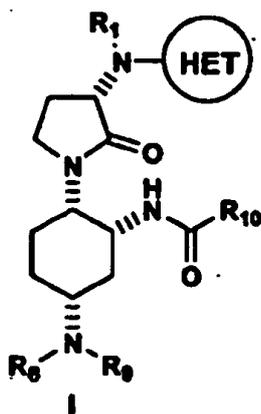
La presente invención proporciona el uso de N-((1R,2S,SR)-5-(*tert*-butilamino)-2-((S)-2-oxo-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)ciclohexil)acetamida o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias, alérgicas, autoinmunitarias, metabólicas, cancerosas y/o enfermedades cardiovasculares.

Descripción detallada

La presente invención proporciona un nuevo antagonista o un agonista parcial/antagonista parcial de la actividad del receptor de MCP-1: N-((1R,2S,SR)-5-(*tert*-butilamino)-2-((S)-2-oxo-3-(6-trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)ciclohexil)acetamida o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma, que tiene una combinación inesperada de características farmacológicas deseables. Las formas cristalinas de la presente invención también se proporcionan.

Las composiciones farmacéuticas que contienen las mismas y procedimientos de uso de las mismas como agentes para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, alérgicas, autoinmunitarias, metabólicas, cancerosas y/o enfermedades cardiovasculares también son un objetivo de la presente invención.

La presente invención también proporciona un procedimiento para preparar compuestos de Fórmula (I), incluida N-((1R,2S,SR)-5-(*tert*-butilamino)-2-((S)-2-oxo-3-(6-trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)ciclohexil)acetamida:



en la que R¹, R⁸, R⁹, R¹⁰, y



son como se ha descrito en el presente documento. Los compuestos que son intermediarios útiles del procedimiento también se proporcionan en el presente documento.

5 La N-((1R,2S,SR)-5-(*terc*-butilamino)-2-((S)-2-oxo-3-(6-trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)cyclohexil)acetamida, demuestra de manera inesperada una combinación deseable de características farmacológicas incluyendo un grado sorprendentemente alto de biodisponibilidad oral en combinación con indicaciones de que es altamente eficaz y tiene excelentes criterios de seguridad.

10 Los moduladores conocidos de receptores CCR2, tales como aquellos descritos en la publicación de patente WO2005021500 publicada el 10 de marzo de 2005 (Patente de Estados Unidos N° 7.163.937, emitida el 16 de enero de 2007, asignada al presente Solicitante) que demuestran un grado adecuado de permeabilidad de membrana (un factor crítico para la biodisponibilidad oral), no son suficientemente eficaces, como se mide mediante su capacidad de unión a CCR2 (una medida de eficacia) y/o su carencia de criterios adecuados de seguridad como se indica mediante la selectividad de canales iónicos como se mide mediante los estudios de canales iónicos hERG y Na⁺.

15 Por el contrario, como se ilustra mediante los datos presentados en el presente documento en la sección denominada "Características Farmacológicas Comparativas", posteriormente, la molécula relativamente polar, N-((1R,2S,SR)-5-(*terc*-butilamino)-2-((S)-2-oxo-3-(6-trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)cyclohexil)acetamida demuestra un grado sorprendentemente alto de permeabilidad de membrana y a pesar de todo todavía mantiene la potente capacidad de unión a CCR2 junto con la excelente selectividad de los canales iónicos.

20 Por consiguiente, la presente invención proporciona un nuevo modulador de quimiocinas que tiene características farmacológicas mejoradas y que se espera que sea útil en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias, alérgicas, autoinmunitarias, metabólicas, cancerosas y cardiovasculares.

25 Realizaciones

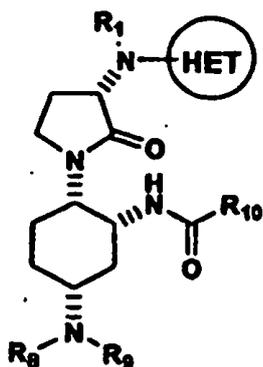
En una realización, la divulgación se refiere a N-((1R,2S,SR)-5-(*terc*-butilamino)-2-((S)-2-oxo-3-(6-trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)cyclohexil)acetamida y sales farmacéuticamente aceptables de la misma.

30 Otra realización es una forma cristalina de N-((1R,2S,SR)-5-(*terc*-butilamino)-2-((S)-2-oxo-3-(6-trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)cyclohexil)acetamida, base libre.

Otra realización es una forma cristalina de N-((1R,2S,SR)-5-(*terc*-butilamino)-2-((S)-2-oxo-3-(6-trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)cyclohexil)acetamida, base libre, en la que la forma cristalina comprende la Forma N-2.

Realizaciones del procedimiento

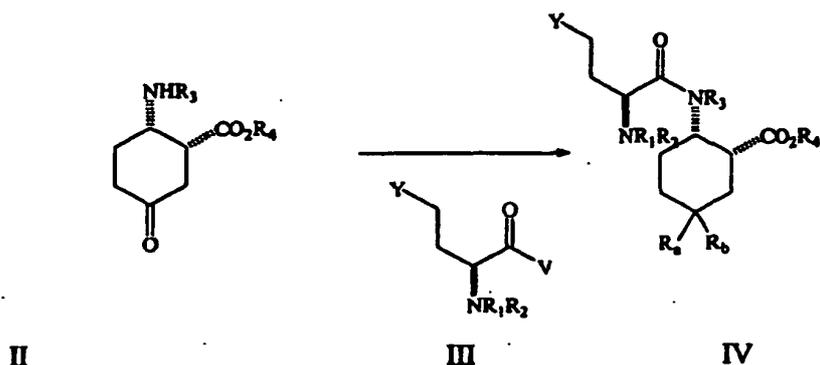
35 La presente divulgación también proporciona un procedimiento nuevo para fabricar compuestos de fórmula I:



incluyendo N-((1R,2S,5R)-5-(terc-butilamino)-2-((S)-2-,oxo-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)ciclohexil) acetamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

5 En una 1ª realización, la presente divulgación proporciona un nuevo procedimiento para preparar un compuesto de fórmula IV, en el que el procedimiento comprende:

acoplar un derivado de aminoácido de la estructura III, o una sal del mismo, con una ciclohexanona de fórmula II, o una sal de la misma (véase la preparación en el documento WO2005021500), para dar un compuesto de estructura IV, o una sal del mismo, que tiene una cadena lateral de amida sustituida



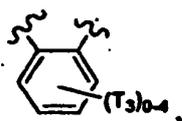
10

en la que:

R_a y R_b son, de forma independiente, alcoxi C₁₋₆;

15

o R_a y R_b junto con el átomo de carbono al que están unidos se combinan para formar un carbonilo, un tiocarbonilo, un acetal cíclico o tioacetal cíclico, en el que el acetal cíclico o tioacetal cíclico se selecciona de -Z-O- y -S-ZS-, Z es -(CT₁T₂)₂, -(CT₁T₂)₃, o



20

y T₁, T₂ y T₃, cada vez, se seleccionan de forma independiente de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, CF₃, Oalquilo C₁₋₄, OCF₃ y C(=O)alquilo C₁₋₄ (preferentemente T₁, T₂ y T₃ son, cada uno, hidrógeno);

R₁, R₂ y R₃ son, de forma independiente, hidrógeno o un grupo protector de amino;

R₄ es alquilo C₁₋₆ inferior o bencilo opcionalmente sustituido;

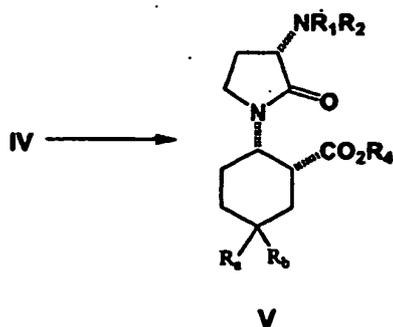
Y es halógeno, SMe, S(Me)⁺R₁₂, o OSO₂R₁₃;

V es OH, halógeno o OSO₂R₁₃;

R₁₂ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, -(CH₂)C(O)O alquilo C₁₋₆, o -(CH₂)C(O)O alquilo C₁₋₆; y

R₁₃ cada vez es alquilo C₁₋₆.

- 5 Grupos protectores de amina preferidos son grupos que se pueden eliminar mediante hidrólisis o hidrogenólisis en condiciones estándar. Dichos grupos incluyen, sin limitaciones, un grupo carbobenciloxi (Cbz), un grupo terc-butiloxycarbonilo (BOC), un grupo fluorenilmetiloxycarbonilo (FMOC), un grupo bencilo (Bn) o un grupo p-metoxibencilo (PMB). Más preferidos son los grupos Cbz, BOC, o Bn (especialmente Cbz y Bn).
- 10 En una 2ª realización, la presente divulgación proporciona un procedimiento nuevo en el que:
- R_a y R_b junto con el átomo de carbono al que están unidos se combinan para formar un carbonilo o un grupo 1,3-dioxolano (especialmente un grupo 1,2-dioxolano);
- R₁ es hidrógeno;
- R₂ es Cbz;
- 15 R₃ es hidrógeno;
- R₄ es alquilo C₁₋₆;
- Y es S(Me); y
- V es OH.
- 20 En una 3ª realización, en la que Y es -Sme, la divulgación proporciona un procedimiento que además comprende alquilar el compuesto de fórmula IV con un grupo R₁₂X, en el que x es halógeno, para formar una sal de sulfonio del mismo. El agente alquilante es, preferentemente, yoduro de metilo.
- En una 4ª realización, la divulgación proporciona un procedimiento en el que la ciclohexanona de fórmula IV es una sal de toluenosulfonato.
- 25 En una 5ª realización, la divulgación proporciona un procedimiento en el que el compuesto de fórmula IV es una sal de sulfonio.
- En una 6ª realización, la divulgación proporciona un procedimiento en el que el acoplamiento se realiza en una atmósfera inerte, tal como nitrógeno, argón (preferentemente nitrógeno) en un disolvente aprótico, tal como propionitrilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo, acetato de terc-butilo o acetonitrilo (especialmente acetonitrilo y/o acetato de etilo).
- 30 En una 7ª realización, la divulgación proporciona un procedimiento en el que el acoplamiento se puede realizar mediante el contacto de un compuesto de fórmula II con un reactivo de acoplamiento de dimida en presencia de un activador y una base de amina terciaria. El reactivo de acoplamiento de dimida incluye reactivos tales como, por ejemplo EDAC. Ejemplos de activadores incluyen HOBt ((dicho término incluye hidratos del mismo) y N',N'-4-dimetilamino-piridina. Una base de amina terciaria incluye, por ejemplo, trietilamina, N-N-diisopropil-N-etilamina y tri-n-propilamina.
- 35 En una 8ª realización, la divulgación proporciona un procedimiento en el que el reactivo de acoplamiento de dimida es EDAC, el activador es HOBt (dicho término incluye hidratos del mismo) y la base de amina terciaria es trietilamina.
- 40 En una 9ª realización, la divulgación proporciona un procedimiento en el que las proporciones molares de un compuesto de fórmula II y el reactivo de acoplamiento con el activador y con la amina terciaria es de aproximadamente uno a aproximadamente 0,090-1,50 a aproximadamente 0,95-1,50 a aproximadamente 2,00 a 3,00, respectivamente. Dichas proporciones molares son, preferentemente, de uno a aproximadamente 0,095-1,05 a aproximadamente 0,095-1,10 y a aproximadamente 2,10 a 2,20, respectivamente.
- 45 En una 10ª realización, la presente divulgación proporciona un nuevo procedimiento para preparar un compuesto de fórmula V, que tiene un resto éster



el procedimiento comprende:

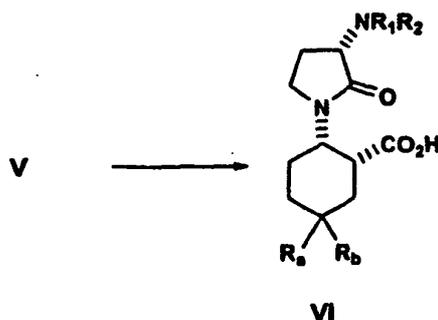
ciclar la cadena lateral del derivado de aminoácido de un compuesto de fórmula IV, o una sal del mismo, para dar un compuesto de fórmula V que tiene un resto éster.

- 5 En una 11ª realización, en la que R_a y R_b son, de forma independiente, alcoxi C_1-C_6 , o R_a y R_b junto con el carbono al que están unidos se combinan para formar un tiocarbonilo, un acetal cíclico o tioacetal cíclico, la divulgación proporciona un procedimiento que opcionalmente comprende además la etapa de hidrolizar los grupos R_a y R_b de modo que la combinación de R_a y R_b junto con el carbono al que están unidos forman un carbonilo. La hidrolización se puede realizar en un disolvente tal como acetona, butanona, acetonitrilo e isopropanol, o soluciones acuosas de los mismos, y, preferentemente, se lleva a cabo en acetona acuosa. Preferentemente, la etapa de hidrólisis sigue a la etapa de ciclación.

- En una 12ª realización, la divulgación proporciona un procedimiento en el que la ciclación se realiza combinando un compuesto de fórmula IV, o una sal del mismo, con una base en presencia de un disolvente. Dichas bases pueden ser, por ejemplo, sin limitaciones, carbonato de cesio, bicarbonato de cesio, carbonato de potasio, terc-butilato de sodio, hexametildisilazida de sodio y, preferentemente, carbonato de cesio.

En una 13ª realización, la divulgación proporciona un procedimiento en el que la ciclación se realiza en una atmósfera inerte, tal como nitrógeno, argón (preferentemente nitrógeno) en un disolvente incluido, por ejemplo, sin limitaciones, DMSO, DMF, DMA, N-metilpirrolidona, sulfolano (especialmente DMSO y/o DMF).

En una 14ª realización, la divulgación proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula VI:



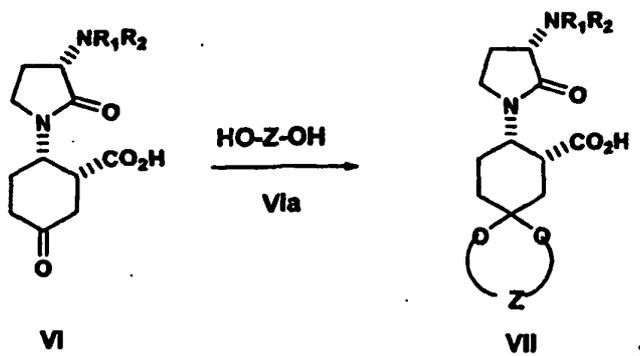
20

el procedimiento comprende:

- hidrolizar el resto éster del compuesto de fórmula V con un agente de hidrólisis para formar el ácido del compuesto VI a temperaturas de aproximadamente -5 a aproximadamente 5 °C. Los agentes de hidrólisis de éster son bien conocidos para los expertos en la técnica e incluyen hidróxidos de metales alcalinos, MOH, en los que M es Li, Na o K, preferentemente el agente de hidrólisis es NaOH acuoso. Preferentemente, la etapa de hidrólisis se realiza en condiciones bifásicas con un disolvente orgánico que es parcialmente miscible en agua. Los disolventes orgánicos preferidos son éteres acíclicos o cíclicos incluyen THF, 2-metil-THF, 1,2 dimetoxietano, 1,4-dioxano, especialmente THF.

- Como alternativa, en una 15ª realización, cuando R_a y R_b junto con el átomo al que están unidos se combinan para formar un carbonilo, la divulgación proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula VII:

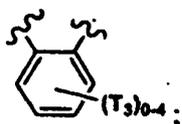
30



el procedimiento comprende:

hacer reaccionar un compuesto de fórmula VIa, HO-Z-OH, con un compuesto de fórmula IV (opcionalmente *in situ*) en presencia de un catalizador ácido, para dar un compuesto de fórmula VII, en el que Z es $-(CT_1T_2)_2-$, $-(CT_1T_2)_3-$, o

5



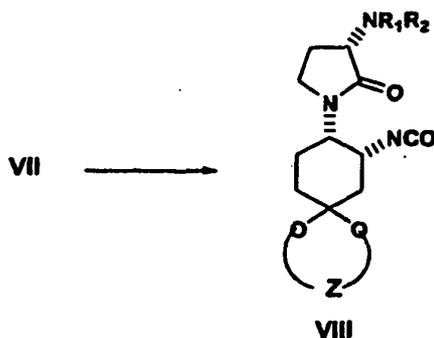
y

T₁, T₂ y T₃, cada vez, se seleccionan de forma independiente de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, CF₃, O(alquilo C₁₋₄, OCF₃ y C(=O)alquilo C₁₋₄) (preferentemente, T₁, T₂ y T₃ son, cada uno, hidrógeno).

10

Preferentemente, el compuesto de fórmula VIa es etilenglicol y el catalizador ácido es ácido p-toluenosulfónico o un hidrato del mismo.

En una 16ª realización, la divulgación proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula VIII:



15

el procedimiento comprende:

transformar el cetal de fórmula VII en un correspondiente isocianato de fórmula VIII.

Preferentemente, la transformación se realiza mediante reordenación de Curtius.

En una 17ª realización, la divulgación proporciona un procedimiento en el que la etapa de transformación se realiza mediante reordenación de Curtius, que comprende las etapas de:

20

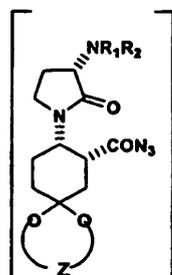
a) mezclar una solución sustancialmente anhidra de fórmula VII con una base (la base es, por ejemplo, sin limitaciones, una alquilamina, especialmente una amina terciaria, preferentemente trietilamina);

b) añadir un haloformiato (p. e., un cloroformiato, preferentemente *i*-BuO₂CCl) a la solución a una temperatura de aproximadamente -10 °C a aproximadamente 0 °C, para formar un anhídrido mixto del ácido de fórmula VII;

25

c) tratar el anhídrido mixto con un reactivo azida (preferentemente NaN_3) en presencia de un catalizador de transferencia de fase (preferentemente una sal de tetraalquilamonio, tal como bromuro de tetrabutilamonio a aproximadamente 5 % mol) a una temperatura de aproximadamente $-10\text{ }^\circ\text{C}$ a aproximadamente $0\text{ }^\circ\text{C}$, para formar la azida ácida de fórmula VIIa:

5



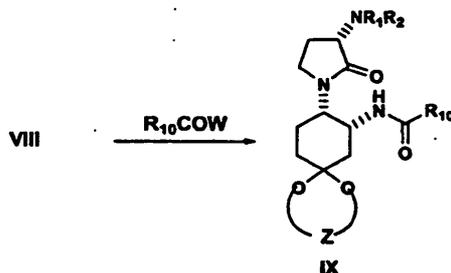
VIIa ;

y

d) calentar una solución sustancialmente anhidra de la azida de acilo de fórmula VIIa, para formar el correspondiente isocianato de fórmula VIII. Preferentemente, la solución sustancialmente anhidra de la azida de acilo se seca sobre tamices moleculares.

10

En una 18 realización, la divulgación proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula IX que tiene un resto cetal:

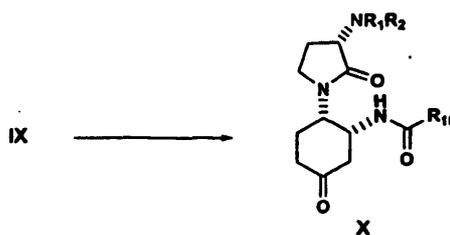


15 el procedimiento comprende:

poner en contacto el isocianato de fórmula VIII (opcionalmente *in situ*) con un compuesto de fórmula R_{10}COW (p. ej., ácido acético) en presencia de un correspondiente anhídrido ácido, (es decir, R_{10}CO) $_2\text{O}$, para formar la amida de fórmula IX, en la que: R_{10} es alquilo C_{1-6} (R_{10} es, preferentemente, metilo): y

W es OH o alquilo C_{1-6} ;

20 En una 19ª realización, la divulgación proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula X:

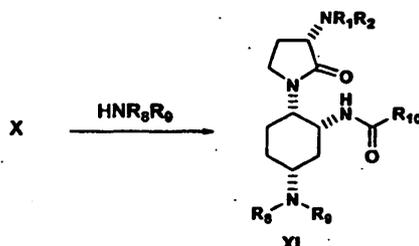


el procedimiento comprende:

hidrolizar el resto cetal de la amida de fórmula IX para formar un compuesto de fórmula X. Las condiciones y

reactivos de la hidrólisis de cetal son bien conocidos para los expertos en la técnica. Preferentemente, la hidrólisis se realiza calentando una solución del compuesto IX que tiene un resto cetal en un disolvente orgánico (p. ej., acetona) y ácido clorhídrico (aproximadamente 1N) a aproximadamente 45 °C a aproximadamente 55 °C durante aproximadamente 2-4 horas.

5 En una 20ª realización, la divulgación proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula XI:

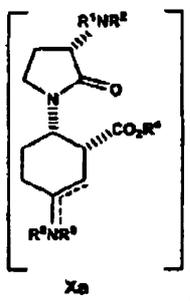


el procedimiento comprende:

10 aminación reductora del compuesto de fórmula X con una amina de fórmula HNR_8R_9 en presencia de un ácido de Lewis, seguido de un agente reductor para formar un compuesto de fórmula XI que tiene un resto pirrolidonilamina.

En una 21ª realización, la divulgación proporciona un procedimiento en el que la afinación reductora comprende las etapas de:

15 a) añadir un ácido de Lewis (preferentemente un reactivo de titanio, que incluye, sin limitaciones, $\text{TiCl}_2(\text{O-isopropil})_2$) a una solución del compuesto X y la amina que tiene la fórmula HNR_8R_9 en un disolvente aprótico para formar una imina-enamina de fórmula Xa:

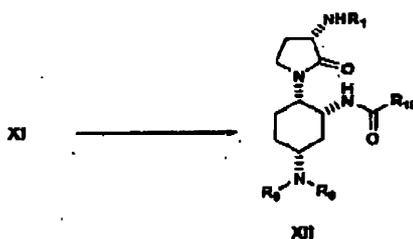


y

20 b) tratar la imina-enamina de fórmula Xa con un agente reductor (preferentemente sulfuro de dimetilborano), para dar el compuesto de fórmula XI que tiene un resto pirrolidonilamina. en las etapas anteriores, el disolvente aprótico puede ser, por ejemplo, sin limitaciones, diclorometano, acetonitrilo, DMSO, DMF y N-metil-pirrolidinona (preferentemente diclorometano).

En una 22ª realización, la divulgación proporciona un procedimiento en el que la amina de fórmula $\text{HN}(\text{R}_8)(\text{R}_9)$ es, preferentemente, terc-butilamina.

25 En una 23ª realización, la divulgación proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula XII:



el procedimiento comprende:

desproteger la pirrolidonilamina de fórmula XI para formar un compuesto de fórmula XII.

5 En una 24ª realización, la divulgación proporciona un procedimiento en el que la etapa de desprotección se lleva a cabo mediante hidrogenación de una solución del compuesto de fórmula XII en presencia de un catalizador tal como paladio. Preferentemente, la hidrogenación se lleva a cabo a aproximadamente 20 a aproximadamente 40 psig en un disolvente, incluido, sin limitaciones, metanol, sobre 5 % del catalizador Pd/C a aproximadamente 25 °C durante de aproximadamente dos a aproximadamente seis horas.

10 En una 25ª realización, la divulgación proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula I que comprende el acoplamiento del compuesto de fórmula XII con un compuesto de fórmula



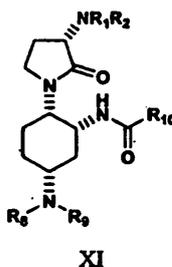
para dar un compuesto de fórmula I, en el que:

15 HET es un anillo heteroarilo de 3-14 miembros que tiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados de N, O o S (preferentemente de uno a tres heteroátomos, especialmente de uno a dos átomos de nitrógeno) en al menos uno de los anillos (HET es, preferentemente, una quinazolin-4-ilo 6-sustituido, más preferentemente 6-trifluorometil-quinazolin-4-ilo); y

20 LG es un grupo saliente seleccionado de halógeno o $\text{OSO}_2\text{R}_{16}$, en el que R_{16} es fenilo, un heteroarilo de 5 a 7 miembros que tiene uno o más átomos seleccionados de N, S u O, alquilo C_{1-6} o un cicloalquilo de 3 a 7 miembros, todos ellos opcionalmente sustituidos con de uno a tres grupos seleccionados de halógeno, CF_3 y alquilo C_{1-6} (preferentemente, LG es un halógeno, especialmente cloro).

25 Un grupo saliente, como se usa en el presente documento, incluye, sin limitaciones, grupos tales como halógenos, mesilato, nonaftalatos, sulfonatos, tosilatos y triflato. Un grupo saliente preferido es halógeno o $\text{OSO}_2\text{R}_{16}$, en el que R_{16} es fenilo, un heteroarilo de 5 a 7 miembros que tiene uno o más átomos seleccionados de N, S u O, alquilo C_{1-6} o un cicloalquilo de 3 a 7 miembros, todos ellos opcionalmente sustituidos con de uno a tres grupos seleccionados de halógeno, CF_3 y alquilo C_{1-6} . En la realización más preferida, LG es un halógeno, especialmente cloro.

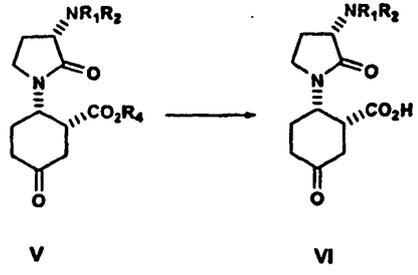
En una 26ª realización, la divulgación proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula X:



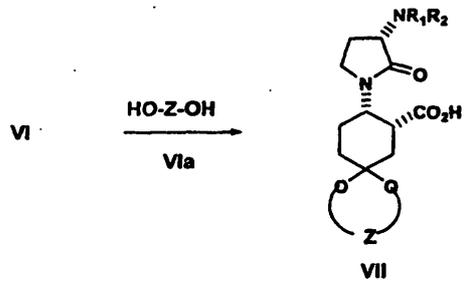
30

que comprende las etapas de:

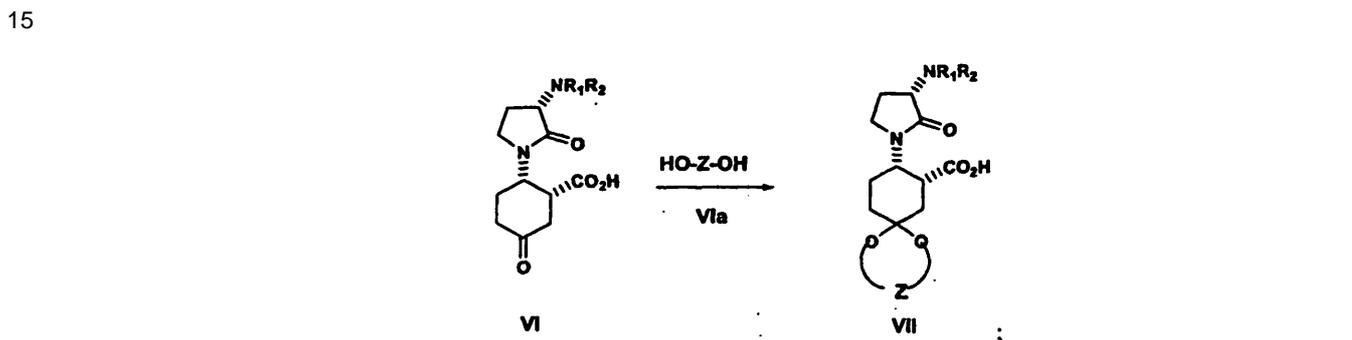
hidrolizar un resto éster del compuesto de fórmula V con un agente de hidrólisis para formar el ácido del compuesto VI a temperaturas de aproximadamente -5 a aproximadamente 5 °C:



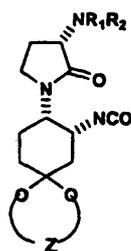
5 hacer reaccionar un compuesto de fórmula VIa, HO-Z-OH, con un compuesto de fórmula IV (opcionalmente *in situ*) en presencia de un catalizador ácido, para dar un compuesto de fórmula VII que tiene un resto ácido carboxílico:



10 hacer reaccionar un compuesto de fórmula VIa, HO-Z-OH (preferentemente alquilenglicol, especialmente etilenglicol), con un compuesto de fórmula IV (opcionalmente *in situ*) en presencia de un catalizador ácido (preferentemente ácido p-toluenosulfónico o un hidrato del mismo), para dar un compuesto de fórmula VII que tiene un resto ácido carboxílico:

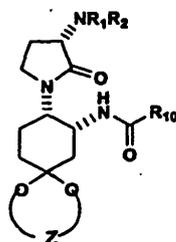


20 transformar el resto ácido carboxílico del cetal de fórmula VII en un correspondiente isocianato intermedio de fórmula VIII:



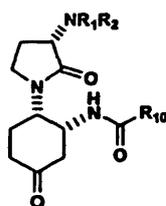
VIII;

5 poner en contacto el isocianato de fórmula VIII (opcionalmente *in situ*) con un compuesto de fórmula $R_{10}COW$ (p. ej., ácido acético) en presencia de un correspondiente anhídrido ácido, (es decir, $R_{10}CO)_2O$, para formar la amida de fórmula IX, que tiene un resto cetal:



IX; and

10 hidrolizar el resto cetal de la amida de fórmula IX para formar el compuesto de fórmula X:



X;

en la que:

R_1 y R_2 son, de forma independiente, hidrógeno o un grupo protector de amina;

R_4 y R_{10} son, de forma independiente, alquilo C_{1-6} o bencilo opcionalmente sustituido;

15 R_8 y R_9 son, de forma independiente, hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

W es OH o alquilo C_{1-6} ;

Z es $-(CT_1T_2)_{2-}$, $-(CT_1T_2)_{3-}$, o



y

T₁, T₂ y T₃, cada vez que aparecen se seleccionan de forma independiente de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, CF₃, Oalquilo C₁₋₄, OCF₃ y C(=O)alquilo C₁₋₄.

5 En una 27^a realización, la divulgación proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula XI, en el que:

el compuesto de fórmula VII es ácido (7R,8S)-8-((3S)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-2-oxo-1-pirrolidinil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-7-carboxílico, o una sal del mismo;

el compuesto de fórmula VIIa es ((3S)-1-((7R,8S)-7-(azidocarbonil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-2-oxo-3-pirrolidinil)carbamato de bencilo, o una sal del mismo;

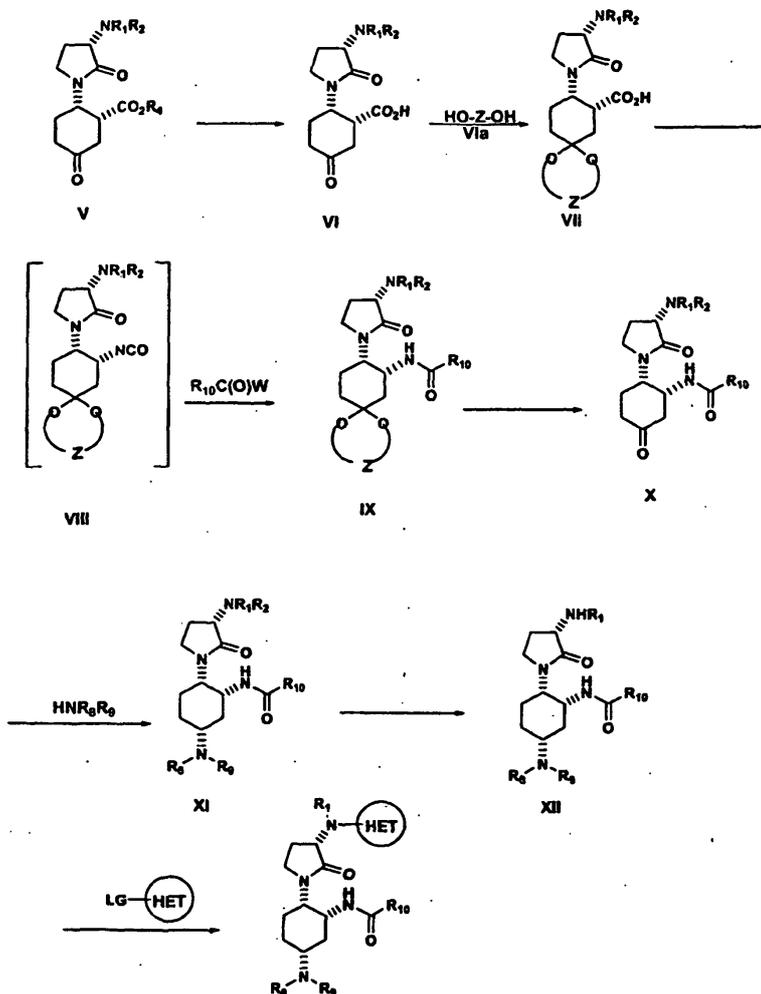
10 el compuesto de fórmula VIII es ((3S)-1-((7R,8S)-7-isocianato-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-2-oxo-3-pirrolidinil)carbamato de bencilo, o una sal del mismo;

el compuesto de fórmula IX es ((3S)-1-((7R,8S)-7-acetamido-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-2-oxo-3-pirrolidinil)carbamato de bencilo, o una sal del mismo;

15 el compuesto de fórmula X es ((3S)-1-((1S,2R)-2-acetamido-4-oxociclohexil)-2-oxo-3-pirrolidinil)carbamato de bencilo, o una sal del mismo;

el compuesto de fórmula XI es ((3S)-1-((1S,2R,4R)-2-acetamido-4-(terc-butilamino)ciclohexil)-2-oxo-3-pirrolidinil)carbamato de bencilo, o una sal del mismo;

En una 28^a realización, la divulgación proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula I:



el procedimiento comprende:

hidrolizar el resto éster del compuesto de fórmula V con un agente de hidrólisis (preferentemente un hidróxido de álcali, especialmente hidróxido sódico), para formar un compuesto de fórmula VI;

5 hacer reaccionar un compuesto de fórmula Va, HO-Z-OH, con un compuesto de fórmula VI, opcionalmente *in situ*, en presencia de un catalizador ácido (preferentemente ácido p-toluenosulfónico o un hidrato del mismo), para dar un compuesto de fórmula VII que tiene un resto ácido carboxílico;

transformar el resto ácido carboxílico del cetal de fórmula VII para formar un correspondiente isocianato intermedio de fórmula VIII;

10 poner en contacto el isocianato de fórmula VIII (opcionalmente *in situ*) con un compuesto de fórmula R₁₀COW (preferentemente ácido acético) en presencia de un correspondiente anhídrido ácido, R₁₀(CO)₂O, (preferentemente, anhídrido acético) para formar la amida de fórmula IX, que tiene un resto cetal;

hidrolizar el resto cetal de la amida de fórmula IX para formar el compuesto de fórmula X; y

15 aminación reductora del compuesto de fórmula X con una amina de fórmula HNR₈R₉ (preferentemente terc-butilamina) en presencia de un ácido de Lewis (preferentemente un reactivo de titanio, tal como TiCl₂(O-isopropil)₂), para formar un compuesto de fórmula XI que tiene un resto pirrolidonilamina;

desproteger la pirrolidonilamina de fórmula XI para formar un compuesto de fórmula XII.

y

acoplar el compuesto de fórmula XII con un compuesto de fórmula

20



para dar un compuesto de fórmula I;

en la que:

25 R₁ y R₂ son, de forma independiente, hidrógeno o un grupo protector de amina;

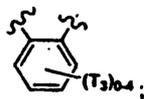
R₄ y R₁₀ son, de forma independiente, alquilo C₁₋₆ o bencilo opcionalmente sustituido;

R₈ y R₉ son, de forma independiente, hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

W es OH o alquilo C₁₋₆;

Z es -(CT₁T₂)₂-, -(CT₁T₂)₃-, o

30

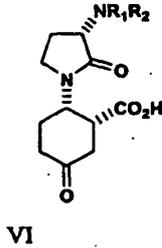


T₁, T₂ y T₃, cada vez que aparecen se seleccionan de forma independiente de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, CF₃, Oalquilo C₁₋₄, OCF₃ y C(=O)alquilo C₁₋₄ (preferentemente Z es -(CH₂)₂-);

35 HET es un anillo heteroarilo de 3-14 miembros que tiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados de N, O o S (preferentemente de uno a tres heteroátomos, especialmente de uno a dos átomos de nitrógeno) en al menos uno de los anillos (HET es, preferentemente, una quinazolin-4-ilo 6-sustituido, más preferentemente 6-trifluorometilquinazolin-4-ilo); y

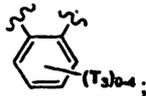
40 LG es un grupo saliente seleccionado de halógeno o OSO₂R₁₆, en el que R₁₆ es fenilo, un heteroarilo de 5 a 7 miembros que tiene uno o más átomos seleccionados de N, S u O, alquilo C₁₋₆ o un cicloalquilo de 3 a 7 miembros, todos ellos opcionalmente sustituidos con de uno a tres grupos seleccionados de halógeno, CF₃ y alquilo C₁₋₆ (preferentemente, LG es un halógeno, especialmente cloro).

En una 29ª realización, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula VI o una sal del mismo:



en la que:

- 5 R_1 y R_2 se seleccionan de forma independiente de hidrógeno y un grupo protector de amina seleccionado de BOC, Cbz y bencilo (preferentemente R_1 es hidrógeno y R_2 es Cbz);
- Z es $-(CT_1T_2)_2-$, $-(CT_1T_2)_3-$, o



- 10
- y
- T_1 , T_2 y T_3 , cada vez que aparecen se seleccionan de forma independiente de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, CF_3 , Oalquilo C_{1-4} , OCF_3 y $C(=O)$ alquilo C_{1-4} (preferentemente Z es $-(CH_2)_2-$);
- 15 Un compuesto preferido de fórmula VI es ácido (1R,2S)-2-((S)-3-(benciloxycarbonilamino)-2-oxopirrolidin-1-il)-5-oxociclohexanocarboxílico, o una sal del mismo.

En una 30ª realización, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula VI que es ácido (1R,2S)-2-((S)-3-(benciloxycarbonilamino)-2-oxopirrolidin-1-il)-5-oxociclohexanocarboxílico, o una sal del mismo.

En una 31ª realización, la divulgación proporciona un nuevo compuesto de fórmula VII o una sal del mismo:



en la que:

- 25 R_1 y R_2 se seleccionan de forma independiente de hidrógeno y un grupo protector de amina seleccionado de BOC, Cbz y bencilo (preferentemente R_1 es hidrógeno y R_2 es Cbz);
- Z es $-(CT_1T_2)_2-$, $-(CT_1T_2)_3-$, o



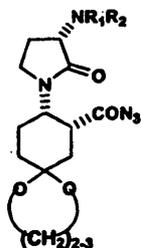
y

- 5 T₁, T₂ y T₃, cada vez, se seleccionan de forma independiente de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, CF₃, Oalquilo C₁₋₄, OCF₃ y C(=O)alquilo C₁₋₄ (preferentemente Z es -(CH₂)₂-);

el compuesto de fórmula VII es ácido (7R,8S)-8-((3S)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-2-oxo-1-pirrolidinil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-7-carboxílico.

En una 32^a realización, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula VII es ácido (7R,8S)-8-((3S)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-2-oxo-1-pirrolidinil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-7-carboxílico, o una sal del mismo.

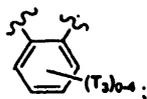
- 10 En una 33^a realización, la divulgación proporciona nuevos compuestos de fórmula VIIa o una sal del mismo:



en la que:

- 15 R₁ y R₂ se seleccionan de forma independiente de hidrógeno y un grupo protector de amina seleccionado de BOC, Cbz y bencilo (preferentemente R₁ es hidrógeno y R₂ es Cbz);

Z es -(CT₁T₂)₂-, -(CT₁T₂)₃-, o



20

y

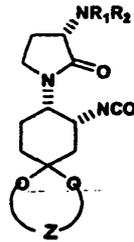
T₁, T₂ y T₃, cada vez que aparecen se seleccionan de forma independiente de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, CF₃, Oalquilo C₁₋₄, OCF₃ y C(=O)alquilo C₁₋₄ (preferentemente Z es -(CH₂)₂-);

- 25 Un compuesto preferido de fórmula VIIa es ((3S)-1-((7R,8S)-7-(azidocarbonil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-2-oxo-3-pirrolidinil)carbamato de bencilo.

En una 34^a realización, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula VIIa es ((3S)-1-((7R,8S)-7-(azidocarbonil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-2-oxo-3-pirrolidinil)carbamato de bencilo, o una sal del mismo.

En una 35^a realización, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula VIII o una sal del mismo:

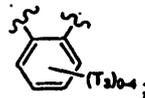
30



en la que:

5 R₁ y R₂ se seleccionan de forma independiente de hidrógeno y un grupo protector de amina seleccionado de BOC, Cbz o bencilo (preferentemente R₁ es hidrógeno y R₂ es Cbz);

Z es -(CT₁T₂)₂-, -(CT₁T₂)₃-, o



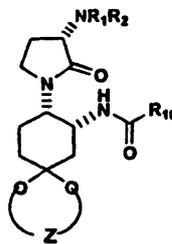
10 y

T₁, T₂ y T₃, cada vez que aparecen se seleccionan de forma independiente de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, CF₃, Oalquilo C₁₋₄, OCF₃ y C(=O)alquilo C₁₋₄ (preferentemente Z es -(CH₂)₂-);

15 Un compuesto preferido de fórmula VIII es ((3S)-1-((7R,8S)-7-isocianato-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-2-oxo-3-pirrolidinil)carbamato de bencilo.

En una 36^a realización, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula VIII que es ((3S)-1-((7R,8S)-7-isocianato-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-2-oxo-3-pirrolidinil)carbamato de bencilo, o una sal del mismo.

En una 37^a realización, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula IX o una sal del mismo:



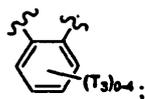
20

IX

en la que:

R₁ y R₂ se seleccionan de forma independiente de hidrógeno y un grupo protector de amina seleccionado de BOC, Cbz o bencilo (preferentemente R₁ es hidrógeno y R₂ es Cbz);

25 Z es -(CT₁T₂)₂-, -(CT₁T₂)₃-, o



5

T₁, T₂ y T₃, cada vez que aparecen se seleccionan de forma independiente de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, CF₃, Oalquilo C₁₋₄, OCF₃ y C(=O)alquilo C₁₋₄ (preferentemente Z es -(CH₂)₂-); y

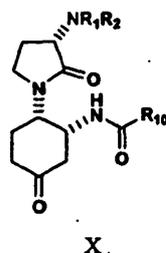
R₁₀ es alquilo C₁₋₆ (preferentemente, metilo).

Un compuesto preferido de fórmula IX es ((3S)-1-((7R,8S)-7-acetamido-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-2-oxo-3-pirrolidinil)carbamato de bencilo.

10

En una 38^a realización, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula IX que es ((3S)-1-((7R,8S)-7-acetamido-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-2-oxo-3-pirrolidinil)carbamato de bencilo, o una sal del mismo.

En una 39^a realización, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula X o una sal del mismo:



15 en la que:

R₁ y R₂ son, de forma independiente, hidrógeno o un grupo protector de amina seleccionado de BOC, Cbz y bencilo; y

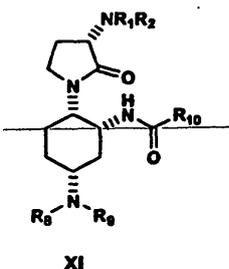
R₁₀ es alquilo C₁₋₆.

20

Preferentemente, R₁ es hidrógeno, R₂ es Cbz y R₁₀ es metilo. Un compuesto preferido de fórmula X es ((3S)-1-((1S,2R)-2-acetamido-4-oxociclohexil)-2-oxo-3-pirrolidinil)carbamato de bencilo

En una 40^a realización, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula X que es ((3S)-1-1-((7R,8S)-2-acetamido-4-oxociclohexil)-2-oxo-3-pirrolidinil)carbamato de bencilo, o una sal del mismo.

En una 40^a realización, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula XI o una sal del mismo:



25

en la que:

R₁ y R₂ son, de forma independiente, hidrógeno o un grupo protector de amina seleccionado de BOC, Cbz y bencilo;

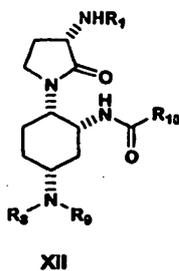
R₈ y R₉ son, de forma independiente, hidrógeno o alquilo C₁₋₆; y

R₁₀ es alquilo C₁₋₆.

- 5 Preferentemente, R₁ es hidrógeno, R₂ es Cbz, R₈ es hidrógeno, R₉ es terc-butilo y R₁₀ es metilo. Un compuesto preferido de fórmula XI es ((3S)-1-((1S,2R,4R)-2-acetamido-4-(terc-butilamino)ciclohexil)-2-oxo-3-pirrolidinil)carbamato de bencilo.

En una 41ª realización, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula XI que es ((3S)-1-((1S,2R,4R)-2-acetamido-4-(terc-butilamino)ciclohexil)-2-oxo-3-pirrolidinil)carbamato de bencilo, o una sal del mismo.

- 10 En una 42ª realización, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula XII o una sal del mismo:



en la que:

- 15 R₁ es hidrógeno o un grupo protector de amina seleccionado de BOC, Cbz y bencilo;

R₈ y R₉ son, de forma independiente, hidrógeno o alquilo C₁₋₆; y

R₁₀ es alquilo C₁₋₆.

- 20 Preferentemente, R₁ es hidrógeno, R₈ es hidrógeno, R₉ es terc-butilo y R₁₀ es metilo. Un compuesto preferido de fórmula XII es N-((1R,2S,5R)-2-((3S)-3-amino-2-oxo-1-pirrolidinil)-5-(terc-butilamino)ciclohexil)acetamida.

En una 43ª realización, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula XII que es N-((1R,2S,5R)-2-((3S)-3-amino-2-oxo-1-pirrolidinil)-5-(terc-butilamino)ciclohexil)acetamida, o una sal de la misma.

En una 44ª realización, la divulgación proporciona un compuesto seleccionado de:

- 25 ácido (7R,8S)-8-((3S)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-2-oxo-1-pirrolidinil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-7-carboxílico, o una sal del mismo;

((3S)-1-((7R,8S)-7-(azidocarbonil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-2-oxo-3-pirrolidinil)carbamato de bencilo, o una sal del mismo;

((3S)-1-((7R,8S)-7-isocianato-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-2-oxo-3-pirrolidinil)carbamato de bencilo, o una sal del mismo;

- 30 ((3S)-1-((7R,8S)-7-acetamido-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-2-oxo-3-pirrolidinil)carbamato de bencilo, o una sal del mismo;

((3S)-1-((1S,2R)-2-acetamido-4-oxociclohexil)-2-oxo-3-pirrolidinil)carbamato de bencilo, o una sal del mismo;

((3S)-1-((1S,2R,4R)-2-acetamido-4-(terc-butilamino)ciclohexil)-2-oxo-3-pirrolidinil)carbamato de bencilo, o una sal del mismo

- 35 En una 45ª realización, la divulgación proporciona un procedimiento en el que:

un compuesto de fórmula VII es ácido (7R,8S)-8-((3S)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-2-oxo-1-pirrolidinil)-1,4-

dioxaspiro[4.5]decano-7-carboxílico, o una sal del mismo;

un compuesto de fórmula VIIa es ((3S)-1-((7R,8S)-7-(azidocarbonil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-2-oxo-3-pirrolidinil)carbamato de bencilo, o una sal del mismo;

5 un compuesto de fórmula VIII es ((3S)-1-((7R,8S)-7-isocianato-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-2-oxo-3-pirrolidinil)carbamato de bencilo, o una sal del mismo;

un compuesto de fórmula IX es ((3S)-1-((7R,8S)-7-acetamido-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-2-oxo-3-pirrolidinil)carbamato de bencilo, o una sal del mismo;

un compuesto de fórmula X es ((3S)-1-((1S,2R)-2-acetamido-4-oxociclohexil)-2-oxo-3-pirrolidinil)carbamato de bencilo, o una sal del mismo;

10 un compuesto de fórmula XI es ((3S)-1-((1S,2R,4R)-2-acetamido-4-(terc-butilamino)ciclohexil)-2-oxo-3-pirrolidinil)carbamato de bencilo, o una sal del mismo;

15 En una realización nº 46, la divulgación proporciona un procedimiento en el que un compuesto de fórmula I es – ((1R,2S,5R)-5-(terc-butilamino)-2-((S)-2-oxo-3-(6-trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)ciclohexil)-acetamida o una sal de la misma.

20 La presente invención puede estar contenida en otras formas específicas sin alejarse del espíritu o los atributos esenciales de la misma. Por tanto, las realizaciones anteriores no deben considerarse limitantes, Se entiende que cualquiera y todas las realizaciones de la presente invención pueden tomarse junto con cualquier otra realización o realizaciones para describir realizaciones adicionales. Cada elemento individual (incluyendo los aspectos preferidos) de las realizaciones es su propia realización independiente. Además, la presente abarca todas las combinaciones de diferentes realizaciones, partes de realizaciones, definiciones, descripciones y ejemplos de la invención indicados en el presente documento..

Definiciones

25 Las siguientes son definiciones de términos usados en esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas. La definición inicial proporcionada para un grupo o término en la presente memoria descriptiva, se aplica a ese grupo o término a través de la memoria descriptiva y reivindicaciones, individualmente o como parte de otro grupo, a no ser que se especifique lo contrario.

30 El término “alquilo” se refiere a grupos hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 6 átomos de carbono. Cuando los números aparecen en un subíndice tras el símbolo “C”, el subíndice define con más especificidad el número de átomos de carbono que puede contener un grupo concreto. Por ejemplo, “alquilo C₁₋₆” se refiere a grupos hidrocarburo de cadena lineal y ramificada con de 1 a 6 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, n-pentilo y así sucesivamente. El subíndice “0” se refiere a un enlace. Por tanto, el término hidroxialquil(C₀₋₂) incluye hidroxil, hidroximetilo e hidroxietilo. Los grupos alquilo pueden estar sustituidos con de uno a tres grupos seleccionados de alquilo(C₁₋₆), alqueno(C₂₋₆), hidroxil, halógeno, ciano, nitro, CF₃, O(alquilo C₁₋₆), OCF₃, C(=O)H, C(=O)(alquilo C₁₋₆), CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₆), NHCO₂(alquilo C₁₋₆), -S(alquilo C₁₋₆), NH₂, NH(alquilo C₁₋₆), N(alquilo C₁₋₆)₂, N(CH₃)₃⁺, SO₂(alquilo C₁₋₆), C(=O)(alquilo C₁₋₄)NH₂, C(=O)(alquilo C₁₋₄)NH(alquilo), C(=O)(alquilo C₁₋₄)N(alquilo C₁₋₄)₂, cicloalquilo C₃₋₇, fenilo, bencilo, feniletilo, feniloxil, benciloxil, naftilo, un heterociclo de cuatro a siete miembros y/o un heteroarilo de cinco a seis miembros. Cuando un alquilo sustituido está sustituido con un grupo arilo, heterociclo, cicloalquilo o heteroarilo, dichos sistemas de anillo son como se define más adelante y, por tanto, pueden tener 35 cero, uno, dos o tres sustituyentes, también como se define más adelante.

40 Cuando el término “alquilo” se usa junto con otro grupo, tal como en “arilalquilo”, este conjunto define con más especificidad al menos uno de los sustituyentes que el alquilo sustituido contendrá. Por ejemplo, “arilalquilo” se refiere a un grupo alquilo sustituido como se ha definido antes, en el que al menos uno de los sustituyentes es un arilo, tal como bencilo. Por tanto, el término aril(alquilo C₀₋₄) incluye un alquilo menor sustituido que tiene al menos un sustituyente arilo y también incluye un arilo unido directamente a otro grupo, es decir arilo(alquilo C₀). 45

El término “alqueno” se refiere a grupos hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tienen de 2 a 12 átomos de carbono y al menos un doble enlace. Los grupos alqueno de 2 a 6 átomos de carbono y que tienen un doble enlace son los más preferidos. Los grupos alqueno pueden estar sustituidos como se ha descrito anteriormente para los grupos alquilo. 50

El término “alquino” se refiere a grupos hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tienen de 2 a 12 átomos de carbono y al menos un triple enlace. Los grupos alquino de 2 a 6 átomos de carbono y que tienen un triple enlace

son los más preferidos. Los grupos alquilo pueden estar sustituidos como se ha descrito anteriormente para los grupos alquilo.

5 El término "alquileo" se refiere a grupos hidrocarburo bivalentes de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 8 átomos de carbono, por ejemplo $\{-\text{CH}_2-\}_n$, en el que n es de 1 a 12, preferentemente 1-8. Los grupos alquileo menores, es decir los grupos alquileo de 1 a 2 átomos de carbono, son los más preferidos. Los términos "alquenileno" y "alquinileno" se refieren a radicales bivalentes de grupos alquenilo y alquinilo, respectivamente, como se ha definido anteriormente. Los grupos alquenileno pueden estar sustituidos como se ha descrito anteriormente para todos los grupos alquilo.

10 El término "alcoxi" se refiere a un átomo de oxígeno sustituido por alquilo, como se define en el presente documento. Por ejemplo, el término "alcoxi" o incluye el grupo $-\text{O}$ -alquilo C_{1-6} .

Cuando se usa un subíndice en referencia a un alcoxi, tioalquilo o aminoalquilo, el subíndice se refiere al número de átomos de carbono que puede contener el grupo además de los heteroátomos.

Debe entenderse que las selecciones para todos los grupos, incluidos, por ejemplo, alcoxi, tioalquilo y aminoalquilo, serán realizadas por un experto en la técnica para proporcionar compuestos estables.

15 El término "carbonilo" se refiere a un grupo carbonilo bivalente $-\text{C}(=\text{O})-$.

El término "acilo" se refiere a un grupo carbonilo unido a un radical orgánico, más particularmente el grupo $\text{C}(=\text{O})\text{R}_e$, así como el grupo bivalente $\text{C}(=\text{O})\text{R}_e-$, que están unidos a radicales orgánicos. El grupo R_e se puede seleccionar de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo o heteroarilo, como se define en el presente documento, o, cuando sea adecuado, el correspondiente grupo bivalente, por ejemplo alquileo.

20 El término "cicloalquilo" se refiere a anillos de hidrocarburo completamente saturados y parcialmente insaturados (y, por tanto, incluye "anillos cicloalquileo") de 3 a 9, preferentemente de 3 a 7, átomos de carbonos. El término "cicloalquilo" incluye anillos que tienen cero, dos o tres sustituyentes seleccionados de alquilo(C_{1-4}), alquenilo(C_{2-4}), halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, CF_3 , O (alquilo C_{1-4}), OCF_3 , $\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $\text{C}(=\text{O})$ (alquilo C_{1-4}), CO_2H , CO_2 (alquilo C_{1-4}), NHCO_2 (alquilo C_{1-4}), $-\text{S}$ (alquilo C_{1-4}), NH_2 , NH (alquilo C_{1-4}), N (alquilo C_{1-4}) $_2$, N (alquilo C_{1-4}) $_3^+$, SO_2 (alquilo C_{1-4}), $\text{C}(=\text{O})$ (alquileo C_{1-4}) NH_2 , $\text{C}(=\text{O})$ (alquileo C_{1-4}) NH (alquilo), y/o $\text{C}(=\text{O})$ (alquileo C_{1-4}) N (alquilo C_{1-4}) $_2$. El término "cicloalquilo" también incluye anillos que tienen un segundo anillo condensado al mismo (p. ej., que incluyen anillos benzo, heterociclo o heteroarilo) o que tienen un puente carbono-carbono de 3 a 4 átomos de carbono.

El término "halo" o "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

30 El término "haloalquilo" quiere decir un alquilo sustituido que tiene uno o más sustituyentes halo. Por ejemplo, "haloalquilo" incluye mono, bi y trifluorometilo.

El término "haloalcoxi" quiere decir un grupo alcoxi que tiene uno o más sustituyentes halo. Por ejemplo, "haloalcoxi" incluye OCF_3 .

El término "heteroátomo" deberá incluir oxígeno, azufre y nitrógeno.

35 El término "arilo" se refiere a fenilo, bifenilo, fluórenilo, 1-naftilo y 2-naftilo. El término "arilo" incluye anillos que tienen cero, uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de alquilo(C_{1-4}), alquenilo(C_{2-4}), halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, CF_3 , O (alquilo C_{1-4}), OCF_3 , $\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $\text{C}(=\text{O})$ (alquilo C_{1-4}), CO_2H , CO_2 (alquilo C_{1-4}), NHCO_2 (alquilo C_{1-4}), $-\text{S}$ (alquilo C_{1-4}), NH_2 , NH (alquilo C_{1-4}), N (alquilo C_{1-4}) $_2$, N (alquilo C_{1-4}) $_3^+$, SO_2 (alquilo C_{1-4}), $\text{C}(=\text{O})$ (alquileo C_{1-4}) NH_2 , $\text{C}(=\text{O})$ (alquileo C_{1-4}) NH (alquilo), y/o $\text{C}(=\text{O})$ (alquileo C_{1-4}) N (alquilo C_{1-4}) $_2$.

40 Los términos "heterociclo" o "heterocíclico" se refiere a anillos insustituidos y sustituidos no aromáticos (que pueden estar parcial o completamente saturados) de 3 a 15 miembros que tienen de uno a cuatro heteroátomos. Dichos anillos pueden ser grupos monocíclicos de 3 a 7 miembros, grupos bicíclicos de 7 a 11 miembros y grupos tricíclicos de 10 a 15 miembros. Cada anillo del grupo heterociclo que contiene un heteroátomo puede contener uno o dos átomos de oxígeno o de azufre y/p de uno a cuatro átomos de nitrógeno, siempre que el número total de heteroátomos en cada anillo sea de cuatro o menos y también siempre que el anillo contenga al menos un átomo de carbono. Los anillos condensados que completan los grupos bicíclicos y tricíclicos pueden contener sólo átomos de carbono y pueden estar saturados, parcialmente saturados o insaturados. Los átomos de nitrógeno y de azufre pueden oxidarse opcionalmente y los átomos de nitrógeno pueden cuaternizarse opcionalmente. El grupo heterociclo puede estar unido a cualquier átomo de nitrógeno o de carbono disponible. El anillo heterociclo puede contener cero, uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de alquilo(C_{1-4}), alquenilo(C_{2-4}), halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, CF_3 , O (alquilo C_{1-4}), OCF_3 , $\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $\text{C}(=\text{O})$ (alquilo C_{1-4}), CO_2H , CO_2 (alquilo C_{1-4}), NHCO_2 (alquilo C_{1-4}), $-\text{S}$ (alquilo C_{1-4}), NH_2 , NH (alquilo C_{1-4}), N (alquilo C_{1-4}) $_2$, N (alquilo C_{1-4}) $_3^+$, SO_2 (alquilo C_{1-4}), $\text{C}(=\text{O})$ (alquileo C_{1-4}) NH_2 ,

C(=O)(alquileo C₁₋₄)NH(alquilo), y/o C(=O) (alquileo C₁₋₄)N(alquilo C₁₋₄)₂. Ejemplos de grupos heterocíclicos incluyen azetidino, pirrolidino, oxetano, imidazolino, oxazolidino, isoxazolino, tiazolidino, isotiazolidino, tetrahidrofuranilo, piperidilo, piperazino, 2-oxopiperazino, 2-oxopiperidilo, 2-oxopirrolodino, 2-oxoazepino, azepino, 4-piperidono, tetrahidropirano, morfolino, tiamorfolino, tiamorfolino sulfóxido, tiamorfolino sulfona, 1,3-dioxolano, quinuclidino y tetrahydro-1,1-dioxotieno y similares.

El término "heteroarilo" se refiere a anillos sustituidos e insustituidos aromáticos de 3 a 14 miembros que tienen de uno a cuatro heteroátomos seleccionados de O, S o N en al menos uno de los anillos. Dichos anillos pueden ser grupos monocíclicos de 5 o 6 miembros, grupos bicíclicos de 9 o 10 miembros y grupos tricíclicos de 11 a 14 miembros. Cada anillo del grupo heteroarilo que contiene un heteroátomo puede contener uno o dos átomos de oxígeno o de azufre y/p de uno a cuatro átomos de nitrógeno, siempre que el número total de heteroátomos en cada anillo sea de cuatro o menos y cada anillo tiene al menos un átomo de carbono. Los anillos condensados que completan los grupos bicíclicos y tricíclicos pueden contener sólo átomos de carbono y pueden estar saturados, parcialmente saturados o insaturados. Los átomos de nitrógeno y de azufre pueden oxidarse opcionalmente y los átomos de nitrógeno pueden cuaternizarse opcionalmente. Los grupos heteroarilo que son bicíclicos o tricíclicos deben incluir al menos un anillo completamente aromático, pero el otro anillo o anillos condensados pueden ser aromáticos o no aromáticos. El grupo heteroarilo puede estar unido a cualquier átomo de nitrógeno o de carbono disponible de cualquier anillo. El sistema de anillo heteroarilo puede contener cero, uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de alquilo(C₁₋₄), alqueno(C₂₋₄), halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, CF₃, O(alquilo C₁₋₄), OCF₃, C(=O)H, C(=O)(alquilo C₁₋₄), CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -S(alquilo C₁₋₄), NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, N(alquilo C₁₋₄)₃⁺, SO₂(alquilo C₁₋₄), C(=O)(alquileo C₁₋₄)NH₂, C(=O)(alquileo C₁₋₄)NH₂, C(=O)(alquileo C₁₋₄)NH(alquilo), y/o C(=O)(alquileo C₁₋₄)N(alquilo C₁₋₄)₂.

Ejemplos de grupo heteroarilo incluyen pirrolilopirazolilo, pirazolinilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, furanilo, tienilo, oxadiazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, indolilo, benzotiazolilo, benzodioxolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, quinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, benzopirano, indolizino, benzofuranilo, cromonilo, coumarinilo, benzopirano, cinnolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridilo, dihidroisoindolilo, tetrahidroquinolinilo y similares. Grupos heteroarilo concretos incluyen, por ejemplo, quinazolin-4-ilo 6-sustituido y 6-trifluorometil-quinazolin-4-ilo.

Cuando un grupo se denomina "opcionalmente sustituido", en el presente documento el término se define como que incluye un grupo tanto sustituido como insustituido.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden tener centros asimétricos. Los compuestos de la presente invención que contienen un átomo sustituido asimétricamente pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. En la técnica se sabe bien cómo preparar formas ópticamente, tal como mediante resolución de formas racémicas o mediante síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos. Muchos isómeros geométricos de olefinas, dobles enlaces C=N y similares pueden también estar presentes en los compuestos descritos en el presente documento y todos estos isómeros estables se contemplan en la presente invención. Se han descrito isómeros geométricos cis y trans de los compuestos de la presente invención y se pueden aislar como mezcla de isómeros o como formas isoméricas distintas. Se pretenden todas las formas quirales, diaestereoméricas, racémicas y todas las formas isoméricas geométricas de una estructura, a menos que se indique específicamente la estereoquímica o forma isomérica específica.

Un enantiómero de los compuestos divulgados en el presente documento puede mostrar una actividad superior en comparación con el otro. Por tanto, todas las estereoquímicas se consideran una parte de la presente invención. Cuando sea necesario se puede conseguir la separación del material racémico mediante HPLC usando una columna quiral o mediante resolución usando un agente de resolución tal como cloruro canfónico, como en Steven D. Young, y col., *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1995, 2602-2605.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" se emplea en la presente memoria descriptiva para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas farmacéuticas que están, dentro del ámbito del buen juicio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de los seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otros problemas o complicaciones, correspondientes a un porcentaje de beneficio/riesgo razonable.

Como se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos descritos en los que el compuesto parental se modifica mediante la preparación de sales ácidas o básicas del mismo. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales ácidas minerales u orgánicas de residuos básicos tales como aminos; sales alcalinas o sales orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto parental formado, por ejemplo, a partir de ácidos no tóxicos inorgánicos u orgánicos. Por ejemplo, tales sales convencionales no tóxicas incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos tales como clorhídricos, bromhídricos, sulfúricos, sulfámicos, fosfóricos, nítricos y

similares; y las sales preparadas de ácidos orgánicos tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etano disulfónico, oxálico, isetiónico, y similares.

5 Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir del compuesto parental que contiene un resto básico o ácido por medio de procedimientos químicos convencionales. Generalmente, tales sales se pueden preparar haciendo reaccionar las formas ácidas o básicas libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada o el ácido en agua o un disolvente inorgánico o en una mezcla de los dos; generalmente, un medio no acuoso como éter, etil acetato, etanol, isopropanol o acetronitrilo se prefieren. Las listas de sales adecuadas se encuentran en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, ed. 17^a, Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, pág. 1418, cuya descripción se incorpora en el presente documento mediante referencia.

15 Ya que los profármacos son conocidos por potenciar numerosas cualidades deseables de productos farmacéuticos (por ejemplo, solubilidad, biodisponibilidad, fabricación, etc.) los compuestos de la presente invención se pueden suministrar en forma de profármaco. De esta forma, la presente invención está pensada para cubrir los compuestos actualmente reivindicados, procedimientos para suministrar los mismos, y composiciones que contienen los mismos. Está pensado que los "profármacos" incluyan cualquier vehículo unido de forma covalente que libere un fármaco parental activo de la presente invención *in vivo* cuando dicho profármaco se administra a un sujeto mamífero. Los profármacos de la presente invención se preparan por medio de la modificación de grupos funcionales presentes en el compuesto, de tal forma que las modificaciones se escinden, o bien por manipulación rutinaria o bien *in vivo*, al compuesto parental. Los profármacos incluyen compuestos de la presente invención en los que un grupo hidroxilo, amino o sulfhidrilo está unido a cualquier grupo que, cuando el profármaco de la presente invención se administra a un sujeto mamífero, escinde para formar un grupo hidroxilo libre, amino libre, o sulfhidrilo libre, respectivamente. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, derivados acetato, formato y benzoato de alcohol y grupos amino funcionales en los compuestos de la presente invención.

"Compuesto estable" y "estructura estable" pretenden indicar un compuesto que es suficientemente resistente para sobrevivir al aislamiento a un grado útil de pureza de una mezcla de reacción y a la formulación en un agente terapéutico eficaz. La presente invención pretende contener compuestos estables.

30 "Cantidad terapéuticamente efectiva" pretende incluir una cantidad de un compuesto de la presente invención sola o una cantidad de la combinación de compuestos reivindicada o una cantidad de un compuesto de la presente invención en combinación con otros ingredientes activos eficaces para inhibir MCP-1 o eficaces para tratar o prevenir trastornos.

35 Como se usa en el presente documento, "tratar" o "tratamiento" cubre un tratamiento de un estado de enfermedad en un mamífero, particularmente en un ser humano e incluye: (a) la prevención del estado de enfermedad de producirse en un mamífero, en particular, cuando dicho mamífero está predispuesto al estado de enfermedad pero todavía no se ha diagnosticado que la tiene; (b) la inhibición del estado de enfermedad, es decir, la detención de su desarrollo y/o (c) el alivio del estado de la enfermedad, es decir, produciendo la regresión del estado de enfermedad.

40 Los nombres que se usan en la presente memoria descriptiva para denominar una forma específica, por ejemplo, "N-2", no deben considerarse limitantes con respecto a otra sustancia cualquiera que posea características físicas y químicas similares o idénticas, sino más bien debe entenderse que estas denominaciones son meros identificadores que deben interpretarse de acuerdo con la caracterización de la información también presentada en el presente documento.

45 La presente invención proporciona, al menos en parte, formas cristalinas de la base libre de N-((1R,2S,5R)-5-(terc-butilamino)-2-((S)-2-oxo-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)ciclohexil)acetamida, como un material nuevo, en particular, en una forma farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones preferidas, las formas cristalinas de la base libre están en forma sustancialmente pura. Las realizaciones preferentes de las formas cristalinas de la base libre se describen en el Ejemplo 2 como las Formas E-1, HAC-1, IPA-1, N-2, RPG-3, H0,5-4, y H1,75-5.

50 Como se usa en el presente documento, "polimorfo" se refiere a formas cristalinas que tienen la misma composición química pero distintas configuraciones espaciales de las moléculas, átomos y/o iones que forman el cristal.

55 Como se usa en el presente documento, "solvato" se refiere a una forma cristalina de una molécula, átomo y/o iones que además contienen moléculas de un disolvente o disolventes incorporadas en la estructura cristalina. Las moléculas de disolvente pueden estar presentes en el solvato en una configuración regular y/o en una configuración no ordenada. El solvato puede comprender una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de las moléculas de

disolvente. Por ejemplo, un solvato con una cantidad no estequiométrica de moléculas de disolvente puede ser el resultado de la pérdida parcial de disolvente del solvato.

Como se usa en el presente documento, "amorfo" se refiere a una forma sólida de una molécula, átomo y/o iones que no es cristalina. Un sólido amorfo no presenta un patrón de difracción de rayos X definitivo.

5 Como se usa en el presente documento, "sustancialmente pura", cuando se usa en referencia a una forma cristalina, significa un compuesto que tiene una pureza mayor del 90% en peso, incluyendo mayor de 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 y 99% en peso, y también incluye igual a aproximadamente el 100% en peso del compuesto, basado en el peso del compuesto. El material restante comprende otra/s forma/s del compuesto y/o las impurezas de la reacción y/o las impurezas del procesamiento que surgen de su preparación. Por ejemplo, una forma cristalina
 10 de N-((1R,2S,5R)-5-(terc-butilamino)-2-((S)-2-oxo-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)ciclohexil)acetamida, puede considerarse sustancialmente pura en que tiene una pureza mayor del 90% en peso, como se mide por medios que se conocen en este momento y son generalmente aceptados en la técnica, en la que menos del 10% restante de material en peso comprende otra/s forma/s de N-((1R, 2S, 5R)-5-(terc-butilamino)-2-((S)-2-oxo-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)ciclohexil)acetamida, y/o impurezas de la
 15 reacción y/o impurezas del procesamiento.

Las muestras de las formas cristalinas pueden proporcionarse con homogeneidad de fases sustancialmente pura, que indica la presencia de una cantidad dominante de una sola forma cristalina y opcionalmente cantidades menores de una o más de otras formas cristalinas. La presencia de más de una forma cristalina en una muestra puede determinarse mediante técnicas tales como la difracción de rayos X en polvo (PXRD) o la espectroscopía de resonancia magnética nuclear de estado sólido (SSNMR). Por ejemplo, la presencia de picos extra en la
 20 comparación con un patrón de PXRD medido experimentalmente con un patrón de PXRD estimulado puede indicar más de una forma cristalina en la muestra. El PXRD estimulado puede calcularse a partir de un solo dato de rayos X por cristal. Véase Smith, D. K., "A FORTRAN Program for Calculating X-Ray Powder Diffraction Patterns", Lawrence Radiation Laboratory, Livermore, California, UCRL-7196 (Abril 1963).

25 Preferiblemente, la forma cristalina tiene una homogeneidad de fases sustancialmente pura como se indica mediante menos del 10%, preferiblemente menos del 5% y más preferiblemente menos del 2% del área de pico total en el patrón de PXRD medido experimentalmente que surge de los picos extras que están ausentes en el patrón PXRD estimulado. Más preferiblemente es una forma cristalina que tiene una homogeneidad de fases sustancialmente pura con menos del 1% del área de pico total en el patrón de PXRD medido experimentalmente
 30 que surge de los picos extras que están ausentes en el patrón PXRD estimulado.

Los procedimientos para la preparación de las formas cristalinas se conocen en la técnica. Las formas cristalinas se pueden preparar por una variedad de procedimientos, incluyendo por ejemplo, la cristalización o recristalización de un disolvente adecuado, la sublimación, el desarrollo a partir de un material fundido, la transformación al estado sólido a partir de otra fase, la cristalización de un fluido supercrítico y la pulverización por chorro. Las técnicas para
 35 la cristalización o recristalización de formas cristalinas a partir de una mezcla de disolventes incluyen, por ejemplo, la evaporación del disolvente, la disminución de la temperatura de la mezcla de disolventes, la colocación de la mezcla de disolventes supersaturada de la molécula y/o sal en cristales seminales, el secado por congelación de la mezcla de disolventes y la adición de antidisolventes (contradisolventes) a la mezcla de disolventes.

Las formas se pueden caracterizar y distinguir usando una sola difracción de rayos X por cristales, que está basada
 40 en mediciones de celdillas unitarias de un solo cristal de una forma a una temperatura analítica fijada. Una descripción detallada de las celdillas unitarias se proporciona en Stout & Jensen, X-Ray Structure Determination: A Practical Guide, Macmillan Co., Nueva York (1968), Capítulo 3, que se incorpora en el presente documento mediante referencia. Como alternativa, la única configuración de átomos en la relación espacial dentro de la red cristalina se puede caracterizar de acuerdo con las coordenadas atómicas fraccionales observadas. Véase la
 45 referencia Stout & Jensen para la determinación experimental de coordenadas fraccionales para análisis estructural. Otros medios de caracterizar la estructura cristalina son mediante el análisis de la difracción de rayos X en polvo en el que el perfil de difracción experimental u observado se compara con un perfil estimulado que representa el material en polvo puro, ambos a la misma temperatura analítica y las medidas para la forma sujeto caracterizadas como series de valores de 2θ e intensidades.

50 La expresión "pérdida de peso insignificante", como se emplea en el presente documento, como se caracteriza mediante TGA se indica la presencia de una forma de cristal pura (no solvatada).

La expresión "% de captación de agua insignificante", como se emplea en el presente documento, como se caracteriza mediante la isoterma de sorción de humedad indica que la forma ensayada no es higroscópica.

55 En una realización de la invención, una forma cristalina de N-((1R,2S,5R)-5-(terc-butilamino)-2-((S)-2-oxo-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)ciclohexil)acetamida se proporciona en una forma

sustancialmente pura. Esta forma cristalina puede emplearse en composiciones farmacéuticas que pueden incluir opcionalmente uno o más de otros componentes seleccionados, por ejemplo, del grupo que está constituido por excipientes, vehículos y uno de otros ingredientes farmacéuticamente activos o entidades químicas activas de diferentes estructuras moleculares.

- 5 Preferiblemente, la forma cristalina tiene una homogeneidad de fases sustancialmente pura como se indica mediante menos del 10%, preferiblemente menos del 5%, y más preferiblemente menos del 2% del área de pico total en el patrón de PXRD medido experimentalmente que surge de los picos extras que están ausentes en el patrón PXRD estimulado. Más preferiblemente es una forma cristalina que tiene una homogeneidad de fases sustancialmente pura con menos del 1% del área de pico total en el patrón de PXRD medido experimentalmente que surge de los picos extras que están ausentes en el patrón PXRD estimulado.

En otra realización, se proporciona una composición que está constituida esencialmente de las formas cristalinas de N-((1R,2S,5R)-5-(terc-butilamino)-2-((S)-2-oxo-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)ciclohexil)acetamida. La composición de esta realización puede comprender al menos el 90% en peso de la forma, que se basa en su peso en la composición.

- 15 La presencia de impurezas de la reacción y/o impurezas del procesamiento puede determinarse mediante técnicas analíticas que se conocen en la técnica, tales como, por ejemplo, cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectroscopía de masas o espectroscopía infrarroja.

Las formas cristalinas se pueden preparar mediante una variedad de procedimientos, incluyendo por ejemplo, la cristalización o recristalización a partir de un disolvente adecuado, la sublimación, el desarrollo a partir de un material fundido, la transformación al estado sólido a partir de otra fase, la cristalización a partir de un fluido supercrítico y la pulverización por chorro. Las técnicas para la cristalización o recristalización de formas cristalinas a partir de una mezcla de disolventes incluyen, por ejemplo, la evaporación del disolvente, la disminución de la temperatura de la mezcla de disolventes, la colocación de una mezcla de disolvente supersaturada de la molécula y/o sal en cristales seminales, el secado por congelación de la mezcla de disolventes y la adición de antidisolventes (contradisolventes) a la mezcla de disolventes. Las técnicas de cristalización de alto rendimiento pueden emplearse para preparar formas cristalinas incluyendo polimorfos.

Los cristales de fármacos, incluyendo polimorfos, procedimientos de preparación y caracterización de los cristales de los fármacos se analizan en Solid-State Chemistry of Drugs, S. R. Byrn. R. R. Pfeiffer y J. G. Stowell, 2ª Edición, SSCI, West Lafayette, Indiana (1999).

- 30 Para las técnicas de cristalización que emplean disolventes, la elección de disolvente o disolventes depende típicamente de uno o más factores, tales como la solubilidad de los compuestos, la técnica de cristalización y la presión de vapor del disolvente. Se pueden emplear las combinaciones de disolvente; por ejemplo, el compuesto puede solubilizarse en un primer disolvente para proporcionar una solución, seguido de la adición de un antidisolvente para disminuir la solubilidad del compuesto en la solución y para proporcionar la formación de cristales. Un "antidisolvente" es un disolvente en el que el compuesto tiene baja solubilidad. Los disolventes adecuados para preparar cristales incluyen disolventes polares y no polares.

En un procedimiento para preparar cristales, N-((1R,2S,5R)-5-(terc-butilamino)-2-((S)-2-oxo-3-((trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)ciclohexil)acetamida, se suspende y/o se agita en un disolvente adecuado para proporcionar una suspensión, que se puede calentar para promover la disolución. El término "suspensión", como se usa en el presente documento, significa una solución saturada de la base libre, que también puede contener una cantidad adicional del compuesto para proporcionar una mezcla heterogénea del compuesto y un disolvente a una temperatura dada. Los disolventes adecuados en este sentido incluyen, por ejemplo, disolventes polares apróticos y disolventes polares próticos y mezclas de dos o más de estos, como se describe en el presente documento.

- 45 Los cristales seminales se pueden añadir a cualquier mezcla de cristalización para promover la cristalización. Como será evidente para el especialista en la técnica, la siembra se usa como un medio de controlar el crecimiento de una forma cristalina particular o como un medio de controlar la distribución del tamaño de partícula del producto cristalino. Por consiguiente, el cálculo de la cantidad de semillas necesario depende del tamaño de semilla disponible y el tamaño deseado de una partícula media de producto como se describe, por ejemplo, en "Programmed cooling of batch crystallizes", J.W. Mullin y J. Nyvlt, Chemical Engineering Science 1971, 26: 369 – 377. En general, las semillas de pequeño tamaño se necesitan para controlar de manera eficaz el crecimiento de los cristales en el lote. Las semillas de pequeño tamaño se pueden generar mediante el tamizado, la molienda o la micronización de cristales más grandes o mediante microcristalización de soluciones. Se debe tener cuidado de que la molienda o el micronizado de cristales no dé como resultado ningún cambio en la cristalinidad de la forma cristalina deseada (es decir, cambio a amorfo o a otro polimorfo).

Una mezcla enfriada puede filtrarse al vacío, y los sólidos aislados pueden lavarse con un disolvente adecuado, tal como disolvente de recristalización frío, y secarse en una purga de nitrógeno para proporcionar la forma cristalina deseada. Los sólidos aislados pueden analizarse con una técnica espectroscópica o analítica adecuada, tal como SSNMR, DSC, PXRD o similar, para asegurar la formación de la forma cristalina preferida del producto. La forma cristalina resultante se produce típicamente en una cantidad de más de aproximadamente el 70% en peso de rendimiento aislado, pero preferiblemente más del 90% en peso basándose en el peso de N-((1R,2S,5R)-5-(terc-butilamino)-2-((S)-2-oxo-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)ciclohexil)acetamida, empleada originalmente en el procedimiento de cristalización. El producto puede co-molerse o pasarse a través de un tamiz de malla para desaglomerar el producto, si es necesario.

- 5
- 10 Pueden prepararse formas cristalinas directamente a partir del medio de reacción de la etapa de proceso final para preparar N-((1R,2S,5R)-5-(terc-butilamino)-2-((S)-2-oxo-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)ciclohexil)acetamida. Esto puede conseguirse, por ejemplo, empleando en la etapa de proceso final un disolvente o mezcla de disolventes a partir de la cual puede cristalizarse la base libre. Como alternativa, las formas cristalinas pueden obtenerse por técnicas de destilación o de adición de disolvente. Los disolventes adecuados para este propósito incluyen cualquiera de los disolventes descritos en el presente documento, incluyendo disolventes
- 15
- próticos polares, tales como alcoholes, y disolventes apróticos polares, tales como cetonas.

- A modo de directriz general, la mezcla de reacción puede filtrarse para retirar cualquier impureza indeseada, sales inorgánicas, y similares, seguido de lavado con un disolvente de reacción o cristalización. La solución resultante puede concentrarse para retirar el exceso de disolvente o constituyentes gaseosos. Si se emplea destilación, la última cantidad de destilado recogido puede variar, dependiendo de factores de proceso incluyendo, por ejemplo, tamaño del recipiente, capacidad de agitación, y similares. A modo de directriz general, la solución de reacción puede destilarse a aproximadamente 1/10 del volumen original antes de que se realice el reemplazo del disolvente. Pueden tomarse muestras de la reacción y ensayarse para determinar el grado de reacción y el % en peso de producto de acuerdo con técnicas de procesamiento convencionales. Si se desea, puede añadirse o retirarse un disolvente de reacción para optimizar la concentración de la reacción. Preferiblemente, la concentración final se ajusta a aproximadamente el 50% en peso, punto en el que típicamente se forma una suspensión.
- 20
- 25

- Puede ser preferible añadir disolventes directamente al recipiente de reacción sin destilar la mezcla de reacción. Los disolventes preferidos para este propósito son los que participan en último lugar en la estructura reticular cristalina, como se ha analizado anteriormente con respecto al intercambio de disolvente. Aunque la concentración final puede variar dependiendo de la pureza deseada, recuperación y similar, la concentración final de la base libre en solución es preferiblemente de aproximadamente el 4% a aproximadamente el 7%. La mezcla de reacción puede agitarse seguido de adición del disolvente y calentamiento simultáneo. A modo de ilustración, la mezcla de reacción puede agitarse durante aproximadamente 1 hora mientras se calienta a aproximadamente 70°C. La reacción se filtra preferiblemente mientras permanece caliente y se lava con el disolvente de reacción, el disolvente añadido o una combinación de los mismos. Pueden añadirse cristales seminales a cualquier solución de cristalización para iniciar la cristalización.
- 30
- 35

- Las diversas formas descritas en el presente documento pueden distinguirse entre sí mediante el uso de varias técnicas analíticas conocidas por un especialista en la técnica. Dichas técnicas incluyen, pero sin limitación a, difracción de rayos X en polvo (PXRD), y/o análisis termogravimétrico (TGA). De forma específica, las formas pueden caracterizarse y distinguirse usando difracción de rayos X de monocristal, que se basa en mediciones de celdillas unitarias de un monocristal de una forma dada a una temperatura analítica fija. Una descripción detallada de celdillas unitarias se proporciona en Stout & Jensen, X-Ray Structure Determination: A Practical Guide, Macmillan Co., Nueva York (1968), Capítulo 3, que se incorpora en el presente documento como referencia. Como alternativa, la disposición única de átomos en relación espacial dentro de la estructura reticular cristalina puede caracterizarse de acuerdo con las coordenadas atómicas fraccionarias observadas. Otro medio para caracterizar la estructura cristalina es por análisis de difracción de rayos X de polvo en el que el perfil de difracción se compara con un perfil simulado que representa el material en polvo puro, ambos se desarrollan a la misma temperatura analítica, y mediciones para la forma objeto se caracterizan como una serie de valores 2θ (normalmente cuatro o más).
- 40
- 45

- Puede usarse otro medio para caracterizar la forma, tal como espectroscopía por resonancia magnética nuclear en estado sólido (SSNMR), calorimetría diferencial de barrido (DSC), termografía y reconocimiento grueso de la morfología cristalina o amorfa. Estos parámetros también pueden usarse en combinación para caracterizar la forma objeto.
- 50

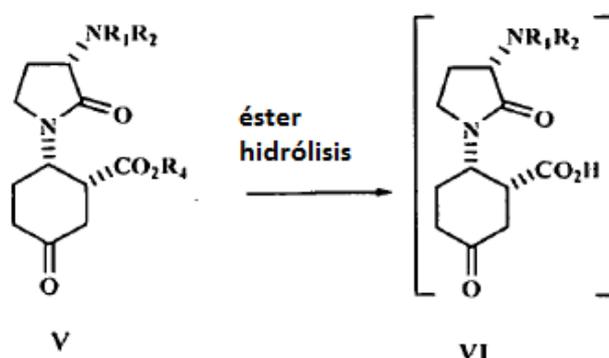
- Un especialista en la técnica apreciará que un patrón de difracción de rayos X puede obtenerse con un error de medición que depende de las condiciones de medición empleadas. En particular, generalmente se sabe que las intensidades en un patrón de difracción de rayos X pueden fluctuar dependiendo de las condiciones de medición empleadas y de la forma y morfología del cristal. Debe entenderse también que las intensidades relativas también pueden variar dependiendo de las condiciones experimentales y, por consiguiente, no debe tenerse en cuenta el
- 55

orden exacto de la intensidad. De forma adicional, un error de medición del ángulo de difracción para un patrón de difracción de rayos X convencional es típicamente de aproximadamente $0,2^\circ$ o menos, preferiblemente de aproximadamente $0,1^\circ$ (como se analiza más adelante en el presente documento), y dicho grado de error de medición debe tenerse en cuenta como concerniente a los ángulos de difracción mencionados anteriormente. Por consiguiente, debe entenderse que las formas de cristal de la presente invención no se limitan a las formas de cristal que proporcionan patrones de difracción de rayos X completamente idénticos a los patrones de difracción de rayos X representados en las Figuras adjuntas descritas en el presente documento. Cualquier forma de cristal que proporcione patrones de difracción de rayos X sustancialmente idénticos a los descritos en las figuras adjuntas está dentro del alcance de la presente invención. La capacidad de determinar identidades sustanciales de patrones de difracción de rayos X está dentro del ámbito de un especialista en la técnica.

Síntesis

Esquema 1

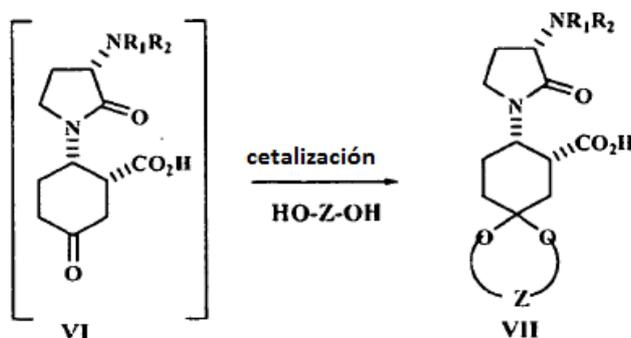
Hidrólisis de cetoéster V a cetoácido VI



El cetoéster **V** se hidroliza a su cetoácido **VI** correspondiente suspendiendo **V** en un disolvente orgánico parcialmente miscible con agua, tal como éteres cíclicos o acíclicos que incluyen THF, 2-metil THF, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, siendo preferido THF, y añadiendo una base acuosa tal como soluciones acuosas de hidróxidos de metales alcalinos MOH, en los que M es Li, Na o K, siendo NaOH 1N la base preferida, de -5°C a $+5^\circ\text{C}$. La mezcla bifásica se agita después a $\leq 5^\circ\text{C}$ durante al menos una hora. La baja temperatura para la adición y reacción de la base es importante para minimizar la epimerización en el carbono adyacente al grupo éster. Después se añade un disolvente no miscible en agua, preferiblemente metil terc-butil éter y se separan las fases. Después el producto se transfiere de la solución acuosa de vuelta al disolvente orgánico, preferiblemente diclorometano, ajustando el pH con ácido, preferiblemente HCl 3N, y **VI** se usa en solución para la siguiente etapa.

Esquema 2

Cetalización de cetoácido VI a cetal ácido VII

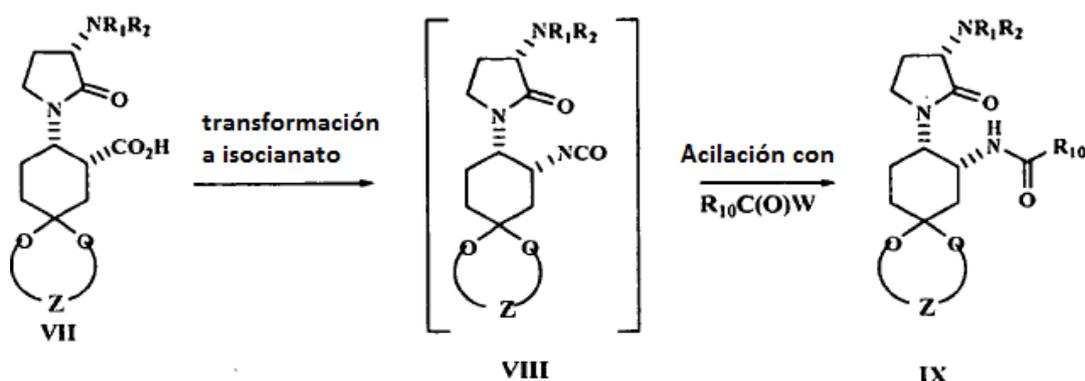


La solución de **VI**, preferiblemente en diclorometano, se intercambia a través de destilación en un disolvente de ebullición más elevada, no higroscópico, tal como tolueno, trifluorotolueno, xilenos, ésteres de ebullición más elevada tales como acetato de n-butilo o isobutilo, preferiblemente tolueno. Después se añade un glicol de la fórmula HO-Z-OH., (en la que Z es como se define *supra*), preferiblemente etilenglicol (1,2 eq), seguido de una cantidad catalítica (0,5 – 2 M %) de un ácido, preferiblemente ácido p-toulenosulfónico, y la mezcla se destila a presión atmosférica hasta que se completa la formación del compuesto **VII**. El producto **VII** cristaliza tras la adición

de acetato de etilo después de enfriar a aproximadamente 70°C. Después de enfriamiento adicional a temperatura ambiente, **VII** se aísla por filtración y secado subsiguiente en aproximadamente el 70% de rendimiento (para HO(CH₂)₂OH, R₁=H, R₂=CBz).

Esquema 3

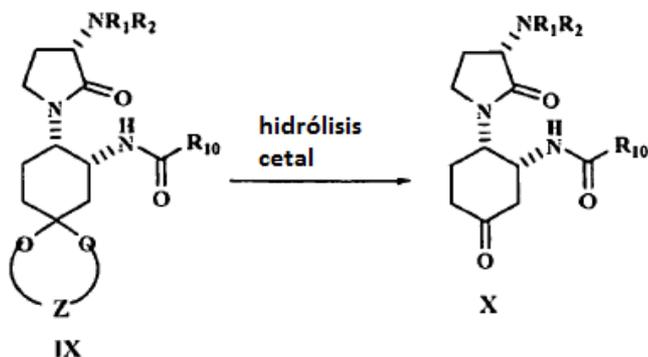
- 5 **Transformación de cetal ácido VII a cetal isocianato no aislado VIII y después a cetal amida IX a través de activación / azidación ácida, reordenación de Curtius y acilación**



El cetoácido **VII** se activa primero por medio de su transformación a su anhídrido mezclado usando aminas terciarias, preferiblemente trietilamina, y haloformatos, preferiblemente clorofornato de isobutilo en disolventes secos, tales como tolueno, trifluorotolueno, 1,2-dicloroetano, 1-clorobutano, xilenos, preferiblemente tolueno seco, por medio de la adición de un haloformato a una solución pre-enfriada de **VII** y trialquilamina. La temperatura preferida para la formación anhídrida mezclada es de -10°C a 0°C. Después de aproximadamente 30 minutos, se añade una solución acuosa de azida de metales alcalinos, preferiblemente azida de sodio al ~30% en peso y un catalizador de transferencia de fase, tal como sales de tetralquilamonio, preferiblemente bromuro de tetrabutilamonio (5 mol %) y la mezcla bifásica se agita energicamente durante aproximadamente 1h de -10°C a 0°C. Después la fase orgánica se separa y la solución azida de acilo se seca, prefiriéndose cribas moleculares de 4 Å como agente de secado. La transposición y atrapado concomitante del isocianato **VIII** *in situ* con un ácido carboxílico para formar una cetal amida **IX** se lleva a cabo añadiendo primero un ácido carboxílico, preferiblemente ácido acético y su anhídrido correspondiente, hasta obtener una solución seca de la azida de acilo, y después calentando la mezcla de 80° a 90°C durante de 1 a 4 horas. El uso de un anhídrido junto con ácido carboxílico es crítico para minimizar la formación de impurezas. Después de retirar parcialmente el disolvente y el ácido carboxílico por destilación, el producto cristaliza tras el enfriamiento a temperatura ambiente. **IX** se aísla por filtración y secado en rendimiento al 65% - 78% (para Z = -(CH₂)₂-, R₁=H, R₂=CBz, R₁₀=Me).

Esquema 4

- 25 **Hidrólisis de cetal amida IX a cetoamida X**



La hidrólisis cetal del compuesto **IX** a la cetoamida **X** se lleva a cabo calentando una solución de **IX** en disolvente orgánico, miscible en agua, preferiblemente acetona y una solución acuosa de ácido fuerte, preferiblemente HCl 1N, durante 2 - 4 horas. La temperatura preferida para la hidrólisis es de 45°C - 55°C. Después de retirar la acetona, el producto se extrae a diclorometano, que se intercambia a acetato de etilo por destilación. El producto **X** cristaliza a partir de acetato de etilo tras enfriamiento a temperatura ambiente, y se aísla por filtración y secado en rendimiento

al 85% – 90% (para HO(CH₂)₂OH, R₁=H, R₂=CBz, R₁₀=Me).

Esquema 5

Aminación reductora de cetoamida X al aminoácido XI



- 5 A una solución seca de **X**, preferiblemente en diclorometano, se añade una amina primaria o secundaria, preferiblemente *tert*-butilamina (5 eq), seguido de un ácido Lewis, preferiblemente TiCl₂(OPr-*i*)₂ (1,2 eq), de –20°C a 0°C. La mezcla de imina resultante se calienta a 10°C – 20°C y se añade borano (1,1 – 1,2 eq) en forma de un complejo con sulfuro de dimetilo o THF, preferiblemente sulfuro de dimetilo. La mezcla de la reacción se agita durante 4 – 6 horas y después se añade acetato de etilo saturado con agua. Las sales de titanio se retiran por filtración y el producto **XI** se extrae del filtrado orgánico a agua en forma de su sal con un ácido acuoso, preferiblemente HCl 1N. Después se añade diclorometano y base acuosa, preferiblemente hidróxido de amonio concentrado, a la mezcla bifásica concentrada hasta que se ajusta el pH a 8,0 – 8,5. La fase de diclorometano rica en producto se separa después y se lava dos veces con solución de cloruro de amonio acuosa para retirar el isómero *trans* no deseado de **XI**, y finalmente con agua. El diclorometano se intercambia en acetato de etilo por destilación y **XI** cristaliza a partir de acetato de etilo tras el enfriamiento y adición de heptano. **XI** se aísla por filtración y secado en rendimiento al 65% – 70% (para R₁=H, R₂=CBz, R₈=H, R₉=*tert*-Bu, R₁₀=Me).

Esquema 6

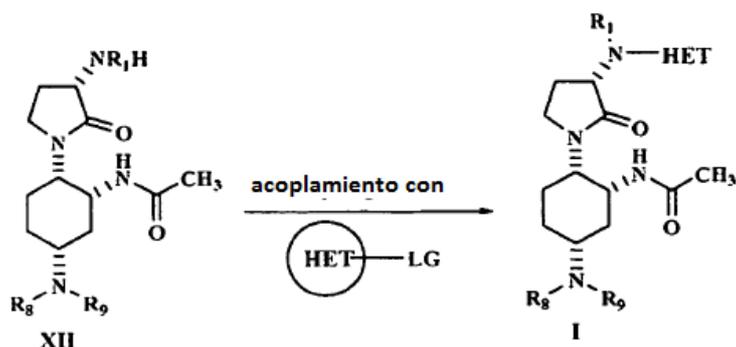
Desprotección de amina de pirrolidono XI



- 20 La retirada del grupo de protección amina R₂, en el que R₂ es CO₂CH₂Ph o CH₂Ph, se lleva a cabo por medio de la hidrogenación de una solución de **XI** en un alcohol, preferiblemente metanol, en presencia de catalizador Pd, preferiblemente Pd/C al 5% en peso durante varias horas. Después se retira el catalizador por filtración, y el metanol se intercambia en acetato de etilo por destilación. El producto **XII**, que cristaliza a partir de acetato de etilo tras el enfriamiento y la adición de heptano, se aísla por filtración y secado en rendimiento al 90% – 95% (para R₁=H, R₂=CBz, R₈=H, R₉=*tert*-Bu, R₁₀=Me).

Esquema 7

Acoplamiento de amina XII con heterociclo que soporta un grupo saliente HET-LG



La síntesis del compuesto I se lleva a cabo por medio del acoplamiento de la pirrolidonilamina **XII** y un heterociclo que soporta un grupo saliente en presencia de una amina terciaria, preferiblemente trietilamina, en un disolvente compatible, tal como diclorometano, isopropanol o acetonitrilo, prefiriéndose diclorometano. Por lo tanto, todos los componentes se combinan y la solución se hace reaccionar durante 24 – 48 horas a temperatura ambiente. También se puede emplear una solución de componente heterocíclico bruto previamente preparada. Después de completar la reacción, el diclorometano se lava con ácido diluido, preferiblemente ácido acético acuoso al 5% en peso, la fase acuosa se separa y el diclorometano se intercambia después en acetato de etilo por destilación. El producto **I**, que cristaliza a partir de acetato de etilo tras el enfriamiento y la adición de heptano, se aísla por filtración y secado en rendimiento al 75% – 80% (para $R_1=H$, $R_8=H$, $R_9=tert\text{-}Bu$, $R_{10}=Me$, H ET=6–(trifluorometil)quinazolin–4–ilo).

Para el procedimiento de la presente invención, los materiales de partida están disponibles en el mercado o se pueden preparar fácilmente por parte de un experto habitual en la técnica. Los disolventes, temperaturas, presiones, materiales de partida que tienen los grupos deseados, y otras condiciones de reacción, se pueden seleccionar fácilmente como apropiados por un experto habitual en la técnica. El procedimiento se puede ampliar con el fin de preparar cantidades mayores del compuesto de la fórmula I, tales como en una instalación de producción comercial.

Ejemplos

Los siguientes Ejemplos ilustran realizaciones de los compuestos y materiales de partida de la invención, y no pretenden limitar el alcance de las reivindicaciones.

En su caso, las reacciones se realizaron en una atmósfera de nitrógeno seco (o argón). Para las reacciones anhidras, se utilizaron disolventes Dri-Solv de EM. Para otras reacciones, se utilizaron disolventes de calidad reactiva o de calidad HPLC. A menos que se indique otra cosa, todos los reactivos que se obtuvieron en el mercado se usaron tal como se recibieron.

Las mediciones de CL/EM se obtuvieron usando un sistema de espectrómetro de masas cuadrupolo único híbrido Shimadzu HPLC/Waters ZQ. Los datos para el pico de interés se indican a partir de ionización por electronebulización en modo positivo. Los espectros RMN (resonancia magnética nuclear) se obtuvieron típicamente en instrumentos Bruker o JEOL de 400 MHz y 500 MHz en los disolventes indicados. Todos los desplazamientos químicos se indican en ppm a partir de tetrametilsilano con la resonancia del disolvente como patrón interno. Los datos espectrales RMN 1H se indican típicamente como sigue: desplazamiento químico, multiplicidad (s = singlete, s a = singlete ancho, d = doblete, dd = doblete de dobletes, t = triplete, c = cuadruplete, sept. = septuplete, m = multiplete, ap. = aparente), constantes de acoplamiento (Hz) e integración.

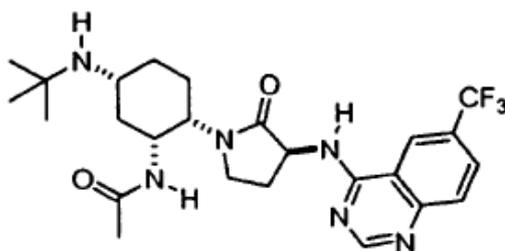
Un especialista en la técnica reconocerá las abreviaturas convencionales utilizadas en el presente documento, a través de la memoria descriptiva. Para facilidad de referencia, las abreviaturas incluyen, pero no se limitan necesariamente a: saturado = saturado, HPLC = cromatografía líquida de alto rendimiento, PA = porcentaje de área, KF = Karl-Fischer, TA = temperatura ambiente, mmol = milimoles, EMAR = espectroscopía de masas de alta resolución. TBTU = tetrafluoroborato de O-benzotriazol-2-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio, MTBE = TBME = *tert*-butil metil éter, EDAC = clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida, EDC = N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida, TEA = trietilamina, DPPA = difenil fosforil azida, IPA = alcohol isopropílico, TFA = ácido trifluoroacético, DCM = diclorometano, THF = tetrahidrofurano, DMF = N,N-dimetilformamida, BOP = hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio, EtOAc = acetato de etilo, DMSO = dimetilsulfóxido. °C = grados Centígrados, eq. = equivalente o equivalentes, g = gramo o gramos, mg = miligramo o miligramos, ml = mililitro o mililitros, h = hora u horas, M = molar, N = normal, min = minuto o minutos, MHz = megahercio, tlc = cromatografía de capa fina y v/v = relación volumen a volumen, y aproximadamente =

aproximadamente.

“ α ”, “ β ”, “R” y “S” son designaciones estereoquímicas familiares para los especialistas en la técnica.

Ejemplo 1

5 N-((1R,2S,5R)-5-(terc-butilamino)-2-((S)-2-oxo-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)ciclohexil)acetamida



Ejemplo 1, Etapa 1: Se disolvió 2-benciloxycarbonilamino-7-oxo-6-aza-biciclo[3.2.1]octano-6-carboxilato de (1R,2S, 5R)-terc-butilo (89,6 g, 0,24 mol, véase: P. H. Carter, y col. solicitud PCT WO 2005/021500) en acetato de etilo (1,5 l) y la solución resultante se lavó con NaHCO₃ saturado (2 x 0,45 l) y NaCl saturado (1 x 0,45 l). La solución se secó (Na₂SO₄) y después se filtró directamente en un matraz de fondo redondo de 3 l de 3 bocas. La solución se purgó con una inyección de nitrógeno directa antes de cargarse con Pd/C al 10% (13,65 g) en una atmósfera de nitrógeno. El matraz se evacuó y se recargó con hidrógeno; esto se repitió dos veces más. Se burbujó hidrógeno a través de la solución durante 30 min y después la reacción se agitó en una atmósfera de H₂ durante 18 h. El matraz se evacuó, se recargó con nitrógeno y se cargó con catalizador recién preparado (6 g de Pd/C al 10%). Se burbujó hidrógeno a través de la solución durante 30 min y después la reacción se agitó en una atmósfera de H₂ durante 18 h. El matraz se evacuó y se recargó con nitrógeno. La mezcla se filtró a través de Celite; después, la capa de filtro se lavó con acetato de etilo. El filtrado (volumen de ~1,6 l de EtOAc) se diluyó con acetonitrilo (0,3 l) y se cargó secuencialmente con L-N-Cbz-metionina (68 g, 0,24 mol), TBTU (77 g, 0,24 mol) y N,N-diisopropiletilamina (42 ml, 0,24 mol). La reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 4 h, tiempo durante el cual cambió de una suspensión a una solución transparente. La reacción se inactivó con la adición de NH₄Cl saturado (0,75 l) y agua (0,15 l); la mezcla se diluyó adicionalmente con EtOAc (0,75 l). Las fases se mezclaron y se separaron y la fase orgánica se lavó con Na₂CO₃ saturado (2 x 0,9 l) y NaCl saturado. (1 x 0,75 l). La solución se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío, dando 2-((S)-2-(benciloxycarbonilamino)-4-(metiltio)butanamido)-7-oxo-6-aza-biciclo[3.2.1]octano-6-carboxilato de (1R,2S,5R)-terc-butilo en forma de un aceite, que se recogió en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL/EM para el pico principal: [M-Boc+H]⁺ = 406,3; [M+Na]⁺ = 528,3. RMN ¹H (400 MHz, d₄-MeOH): □ 7,36 (m, 5H), 5,11 (s, 2H), 4,32 (m, 1H), 4,2 (m, 1H), 4,0 (m, 1H), 2,5 – 2,7 (m, 3H), 2,25 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,05 (m, 4H), 1,9 (m, 1H), 1,7 (m, 2H), 1,54 (s, 9H). También están presentes EtOAc [1,26 (t), 2,03 (s), 4,12 (c)] y N,N,N,N-tetrametilurea [2,83 (s)].

Ejemplo 1, Etapa 2: Una muestra de 2-((S)-2-(benciloxycarbonilamino)-4-(metiltio)butanamido)-7-oxo-6-aza-biciclo[3.2.1]octano-6-carboxilato de (1R,2S,5R)-terc-butilo (0,24 mol supuesto; véase el procedimiento previo) se disolvió en yodometano (1,250 g) y se agitó durante 48 h a la temperatura ambiente. La reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano y se concentró al vacío. Esto se repitió dos veces más. El lodo resultante se disolvió en diclorometano (0,4 l) y se vertió en una solución en agitación rápida de MTBE (4,0 l). Los sólidos amarillos resultantes se recogieron mediante filtración por succión y se secaron a alto vacío, proporcionando la sal sulfonio (179 g). Este material se recogió en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL/EM para el pico principal: [M-Me₂S+ H]⁺ = 458,4; [M]⁺ = 520,4. RMN ¹H (400 MHz, d₄-MeOH): □ 7,35 (m, 5H), 5,09 (s, 2H), 4,33 (m, 1H), 4,28 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,3 – 3,45 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,78 (m, 1H), 2,0 – 2,3 (m, 4H), 1,7 (m, 2H), 1,52 (s, 9H). También están presentes MTBE [1,18 (s), 3,2 (s)] e indicios de N,N,N,N-tetrametilurea [2,81 (s)].

Ejemplo 1, Etapa 3: Toda la sal sulfonio de la etapa anterior (0,24 mol supuesto) se disolvió en DMSO (2,0 l). La solución resultante se agitó en una atmósfera de nitrógeno a la temperatura ambiente y se cargó en porciones con carbonato de cesio (216 g). La suspensión se agitó a la temperatura ambiente durante 3 h y después se filtró para retirar los sólidos. La solución se dividió en porciones de ~0,22 l y se trató como sigue: la mezcla de reacción (~0,22 l) se diluyó con acetato de etilo (1,5 l) y se lavó sucesivamente con agua (3 x 0,5 l) y salmuera (1 x 0,3 l). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El 2-((S)-3-(benciloxycarbonilamino)-2-oxopirrolidin-1-il)-7-oxo-6-azabiciclo[3.2.1]octano-6-carboxilato de (1R,2S,5R)-terc-butilo deseado (90,8 g, 83%) se obtuvo en forma de una espuma microcristalina, libre de impurezas de tetrametilurea. CL/EM para el pico principal: [M-Boc+H]⁺ = 358,4; [M+Na]⁺ = 480,4. RMN ¹H (400 MHz, d₄-MeOH): □ 7,35 (m, 5H), 5,12 (s, 2H), 4,35 (m, 2H), 4,2

(m, 1H), 3,6 (m, 1H), 3,3 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,28–2,42 (m, 2H), 2,15 (m, 1H), 1,7–2,0 (m, 5H), 1,55 (s, 9H). Si se desea, este material se puede aislar en forma de un sólido mediante disolución en MTBE (1 volumen), adición a heptano (3,3 volúmenes) y recogida del precipitado resultante.

Ejemplo 1, Etapa 4: Una solución en agitación de 2-((S)-3-(benciloxicarbonilamino)-2-oxopirrolidin-1-il)-7-oxo-6-azabicyclo[3.2.1]octano-6-carboxilato de (1R,2S,5R)-terc-butilo (108 g, 0,236 mol) en THF (1 l) se cargó con hidróxido de litio monohidrato (21,74 g, 0,519 mol). Se añadió lentamente agua (0,3 l), de tal manera que la temperatura no excediera de 20°C. La reacción se agitó a la temperatura ambiente durante una noche y los compuestos volátiles se retiraron al vacío. El pH se ajustó a ~4 mediante la adición de HCl 1 N (450 ml) y NaH₂PO₄. Los precipitados blancos resultantes se recogieron por filtración y se lavaron con agua (2 x 1 l). El sólido se disolvió en diclorometano (1,5 l) y agua (1 l). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (0,7 l) y la solución resultante se calentó a reflujo durante 1 h. Después de enfriar a la TA, los sólidos se separaron y se recogieron mediante filtración. Estos sólidos se purificaron por recristalización en isopropanol, proporcionando el ácido (1R,2S,5R)-2-((S)-3-(benciloxicarbonilamino)-2-oxopirrolidin-1-il)-5-(tercbutoxicarbonilamino) ciclohexanocarboxílico deseado en forma de un sólido de color blanco (104,5 g, rendimiento del 93%). CL/EM para el pico principal: [M-tBu+H]⁺ = 420,2; [M-Boc+H]⁺ = 376,2; [M+H]⁺ = 476,2. RMN ¹H (400 MHz, d₄-MeOH): □ 7,35 (m, 5H), 5,11 (s, 2H), 4,35 (m, 2H), 3,71 (m, 1H), 3,45 – 3,6 (m, 2H), 2,99 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 2,0 (m, 2H), 1,6–1,9 (m, 4H), 1,46 (s, 9H).

Ejemplo 1, Etapa 5: Un matraz de fondo redondo de 3 l se cargó con ácido (1R,2S,5R)-2-((S)-3-(benciloxicarbonilamino)-2-oxopirrolidin-1-il)-5-(terc-butoxicarbonilamino)ciclohexanocarboxílico (75,5 g, 0,158 mol), EDC•HCl (33,5 g, 0,175 mol), 1-hidroxibenzotriazol (23,6 g, 0,175 mol) y diclorometano (1 l). La reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 2 h, tiempo durante cual cambió de una suspensión blanca a una solución transparente. Se burbujeó amoníaco (gas) a través de la solución hasta que el pH fue fuertemente básico (papel) y la reacción se agitó durante 10 min; esta adición de amoníaco se repitió y la reacción se agitó durante 10 minutos más. Se añadió agua. Antes de concentrarse al vacío, la fase orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado, NaH₂PO₄ y salmuera. El residuo se suspendió con acetonitrilo (0,5 l) y después se concentró, dando (1R,2S,5R)-2-((S)-3-(benciloxicarbonilamino)-2-oxopirrolidin-1-il)-5-(terc-butoxicarbonilamino)ciclohexanocarboxamida en forma de un sólido de color blanco (75,9 g, ~100%), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL/EM para el pico principal: [M-Boc+H]⁺ = 375,3; [M+H]⁺ = 475,4. [M-tBu+H]⁺ = 419,3, RMN ¹H (400 MHz, d₄-MeOH): □ 7,35 (m, 5H), 5,11 (s, 2H), 4,25 (m, 2H), 3,70 (m, 1H), 3,6 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 1,9 – 2,05 (m, 2H), 1,65 – 1,9 (m, 4H), 1,46 (s, 9H).

Ejemplo 1, Etapa 6: La reacción se realizó en tres porciones iguales y se combinaron para el tratamiento acuoso. Un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 5 l se cargó con (1R,2S,5R)-2-((S)-3-(benciloxicarbonilamino)-2-oxopirrolidin-1-il)-5-(terc-butoxicarbonilamino)ciclohexanocarboxamida (25,3 g, 53 mmol), acetonitrilo (1,9 l) y 2,6 l de agua/hielo. La mezcla se agitó y se enfrió a 0°C. Se añadió diacetato de yodobenceno (25,77 g, 80 mmol) y la reacción se agitó durante 2 h; se añadieron otros 0,5 eq. de diacetato de yodobenceno. La reacción se agitó durante 9 h (temperatura de reacción < 10°C). La mezcla se cargó con 8 eq. de N,N-diisopropiletilamina y 2 equiv. de anhídrido acético. Durante los treinta minutos siguientes, se añadieron 4 eq. de N,N-diisopropiletilamina y 2 eq. de anhídrido acético cada diez minutos hasta que la reacción se completó (HPLC). El acetonitrilo se retiró al vacío; algo de líquido se separó del residuo y esto se recogió por filtración. El residuo restante se extrajo con diclorometano (3 l, después 1 l). La fase orgánica se lavó secuencialmente con agua, NaHCO₃ saturado y salmuera. Los sólidos recogidos se añadieron a la fase orgánica, junto con carbono activado (15 g). La mezcla se agitó durante 30 minutos a 40°C antes de filtrarse y concentrarse al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (1 l) y la solución resultante se agitó a 75°C durante 1 h antes de dejarse enfriar a la temperatura ambiente. Se separó un sólido y se recogió por filtración. Este sólido se purificó adicionalmente por recristalización: primero se disolvió en 0,5 l de CH₂Cl₂, después se concentró al vacío y después se recristalizó a partir de 1 l de EtOAc; esto se repitió tres veces. Los sólidos obtenidos a partir de aguas madre de antes se recristalaron tres veces usando el mismo procedimiento. Los sólidos combinados se recristalaron dos veces más en acetonitrilo (0,7 l), proporcionando 66 g (84%) de (1R,3R,4S)-3-acetamido-4-((S)-3-(benciloxicarbonilamino)-2-oxopirrolidin-1-il)ciclohexilcarbamato de terc-butilo (con una pureza de > 99,5% mediante HPLC). CL/EM para el pico principal: [M+H]⁺ = 489,4; [M-tBu+H]⁺ = 433,3. RMN ¹H (400 MHz, d₄-MeOH): □ 7,3 – 7,4 (m, 5H), 5,11 (s, 2H), 4,35 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,8 (m, 1H), 3,6 (m, 2H), 2,44 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 1,87 – 2,05 (m, 4H), 1,87 (s, 3H), 1,55 – 1,7 (m, 2H), 1,46 (s, 9H). La fidelidad estereoquímica de la transposición de Hofmann se confirmó a través del análisis de la estructura de cristal de rayos X de este compuesto, como se muestra en la Figura 1.

Ejemplo 1, Etapa 7: A una solución de (1R,3R,4S)-3-acetamido-4-((S)-3-(benciloxicarbonilamino)-2-oxopirrolidin-1-il)ciclohexilcarbamato de terc-butilo (100 g, 0,205 mol) en diclorometano (400 ml) se añadió TFA (400 ml) a -20°C. La solución de la reacción se agitó durante 2 h a la temperatura ambiente. El disolvente y la mayor parte del TFA se retiraron bajo presión reducida, y el residuo se diluyó con diclorometano (2 l) y solución de K₂CO₃ acuosa (2 l). El pH se ajustó a 10 con HCl 1N. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 1 l). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró proporcionando (S)-1-((1S,2R,4R)-2-acetamido-4-

aminociclohexil)-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de bencilo en forma de un aceite (81 g, rendimiento al 100%). Esta amina se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo 1, Etapa 8: Una solución de (S)-1-((1S,2R,4R)-2-acetamido-4-aminociclohexil)-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de bencilo (13,3 g, 34 mmol) y 3,5-di-*terc*-butilciclohexa-3,5-dien-1,2-diona (7,54 g, 34 mmol) en metanol (160 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución se concentró y se diluyó con acetona (132 ml) y agua (33 ml), seguido de la adición de Dowex-50WX8-200 (33 g). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Dowex-50WX8-200 se retiró por filtración y se lavó con diclorometano (300 ml). El filtrado se concentró al vacío para retirar la mayor parte de la acetona. El residuo se diluyó con diclorometano (200 ml) y se lavó con solución NaHCO₃ acuosa (200 ml) y salmuera (200 ml). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con diclorometano (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El producto (S)-1-((1S,2R)-2-acetamido-4-oxociclohexil)-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de bencilo se obtuvo en forma de un sólido (12 g, rendimiento al 90%) por cristalización en EtOAc (100 ml) y Hexano (200 ml). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 7,99 (d, *J*=9,35 Hz, 1 H), 7,44 (d, *J*=8,80 Hz, 1 H), 7,28 – 7,39 (m, 5 H), 5,03 (s, 2 H), 4,50 (s, 1 H), 4,31 (d, *J*= 12,10 Hz, 1 H), 4,18 (c, *J*=8,98 Hz, 1 H), 3,27 (m, 2 H), 2,82 (dd, *J*=15,12, 5,22 Hz, 1 H), 2,52 – 2,65 (m, 1 H), 2,40 (dd, *J*= 12,92, 4,67 Hz, 1 H), 2,15 – 2,31 (m, 2 H), 2,09 (d, *J*= 15,40 Hz, 1 H), 1,90 (m, 1 H), 1,81 (s, 3 H), 1,68 (m, 1 H), *m/z* 388,46 [M+H].

Ejemplo 1, Etapa 9: A una solución de TiCl₄ (1M en diclorometano, 36 ml, 36 mmol) en diclorometano (30 ml) a 0 °C se le añadió Ti(OiPr)₄ (10,8 ml, 36 mmol). Después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. A una solución de (S)-1-((1S,2R)-2-acetamido-4-oxociclohexil)-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamate de bencilo (23,25 g, 60 mmol) en diclorometano (600 ml) se añadió *terc*-butilamina (30 ml, 300 mmol) a temperatura ambiente, seguido de la adición de la solución de TiCl₄/Ti(OiPr)₄ a -50 °C. La reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente. La reacción se terminó después de 2 h (La reacción se controló en HPLC por medio de la inactivación de una muestra de HPLC con NaBH₄ en metanol). La solución se enfrió a 10 °C y se añadió BH₃•SMe₂ (1M en diclorometano, 66 ml, 66 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h después se inactivó con solución acuosa de Na₂CO₃ (300 ml). Se filtró el precipitado. Las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (600 ml). Las fases de diclorometano combinadas se extrajeron con HCl 1N dos veces (150 ml y 15 ml). (El producto y el isómero *trans* no deseado estaban ambos en la fase acuosa ácida.) Las fases acuosas ácidas combinadas se neutralizaron con solución acuosa de NH₄OH 12M (12 ml) a pH-8 y se extrajeron con diclorometano dos veces (600 ml, 450 ml). (El producto estaba en fase inorgánica, mientras que el isómero *trans* estaba todavía en la fase acuosa.) Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa de NH₄Cl 3 veces (3 x 200 ml) hasta que no se dejó ningún isómero *trans* en la fase orgánica. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cristalización en EtOAc/Hexano (200 ml / 800 ml) proporcionando el deseado (S)-1-((1S,2R,4R)-2-acetamido-4-(*terc*-butilamino)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de bencilo deseado (20,80 g, rendimiento al 78%) en forma de un sólido de color blanco con pureza al 99,5%. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 8,76 (s, 1H), 7,27 – 7,46 (m, 6 H), 5,03 (m, 2 H), 4,14 (m, 1 H), 4,07 (q, *J*=8,80 Hz, 1H), 3,83(m, 1H), 3,36 (m, 2H), 2,91 (s, 1H), 2,18 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 1,78 (s, 3H), 1,41 – 1,74 (m, 7H), 1,04 (s, 9H), *m/z* 445,54 [M+H].

Ejemplo 1, Etapa 10: A una solución de (S)-1-((1S,2R,4R)-2-acetamido-4-(*terc*-butilamino)-ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de bencilo (43,3 g, 98 mmol) en metanol (400 ml) se le añadió Pd/C húmedo al 10% (4,34 g). La mezcla se evacuó y se volvió a filtrar con hidrógeno con un globo de hidrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla se filtró y se lavó con metanol (500 ml) y se concentró en vacío hasta que se secó. El producto bruto obtenido se destiló con IPA (2 x 100 ml) a presión reducida proporcionando el producto N-((1R,2S,SR)-2-((S)-3-amino-2-oxopirrolidin-1-il)-5-(*terc*-butilamino)ciclohexil)acetamida en forma de un aceite (30 g, rendimiento al 98%). Esta amina se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo 1, Etapa 11: A una solución de N-((1R,2S,SR)-2-((S)-3-amino-2-oxopirrolidin-1-il)-5-(*terc*-butilamino)ciclohexil)acetamida (30 g, 97 mmol) en IPA (400 ml) se le añadió TEA (27 ml, 195 mmol) y 4-cloro-6-(trifluorometil)quinazolina (25 g, 107 mmol); véase: P. H. Carter y col., solicitud PCT WO 2005/021500). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante una noche a 70 °C durante 1 hora. La solución resultante se concentró a presión reducida hasta que se secó. El residuo se disolvió en diclorometano (1 l) y se extrajo con solución de ácido acético I (preparada combinando 700 ml de agua y 22,6 ml de ácido acético glaciar) dos veces (500 ml, 200 ml). La fase acuosa ácida (pH 4 – 5) se extrajo con diclorometano (2 x 300 ml). La fase de diclorometano se extrajo con solución de ácido acético II (300 ml; preparada combinando 300 ml de agua con 4 ml de ácido acético glaciar). Las fases de ácido acético combinadas se basificaron con NaOH 1M a pH > 12 y se extrajeron con diclorometano (3 x 700 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron proporcionando el producto bruto en forma de un sólido (45,6 g, rendimiento al 93%). El producto bruto se purificó por recristalización a partir de EtOAc (400 ml)/Hexano (900 ml) proporcionando 42,86 g (88%) de N-((1R,2S,5R)-5-(*terc*-butilamino)-2-((S)-2-oxo-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)ciclohexil)acetamida con el 99,7% pureza. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 9,71 (1 H, s, s.), 9,02 (1 H, s), 8,71 (1 H, d, *J*=7,97 Hz), 8,59 (1 H, s), 8,04 (1 H, dd, *J*=8,66, 1,79 Hz), 7,88 (1 H, d, *J*=8,52 Hz), 4,91 – 5,13 (1 H, m), 4,30 – 4,57 (1 H, m), 3,86 (1 H, dt, *J*=11,89, 3,71, 3,64 Hz), 3,43

– 3,57 (1 H, m), 3,35 – 3,45 (1 H, m), 3,04 (1 H, t, $J=3,85$ Hz), 2,23 – 2,40 (1 H, m), 2,05 – 2,22 (1 H, m), 1,90 – 1,98 (1 H, m), 1,86 – 1,93 (3 H, m), 1,50 – 1,78 (5 H, m), 0,98 – 1,15 (9 H, m), RMN ^{13}C (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 171,23, 169,35, 159,54, 156,87, 151,17, 128,97, 128,20, 125,76 (1 C, c, $J=30,52$ Hz), 121,55 (1 C, s, s.), 124,04 (1 C, c, $J=272,11$ Hz), 114,31, 53,26, 52,39, 50,81, 47,56, 45,70, 42,77, 34,52, 32,17, 29,14 (3 C, s), 26,49, 23,29, 20,30, RMN ^{19}F (471 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm –60,34 (s), m/z 507,0 [M+H], Anal, Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_2\text{F}_3$: C, 59,27; H, 6,56; N, 16,59; F, 11,25 Encontrado: C, 59,44; H, 6,64; N, 16,74; F, 10,99,

Preparación alternativa del Ejemplo 1

Ejemplo 1, Preparación Alternativa, Etapa 1: Un matraz de fondo redondo de 3 bocas secado en horno se equipó con una barra de agitación seca, un condensador de reflujo seco y dos tabiques. Después de enfriar bajo N_2 , el matraz se cargó secuencialmente con ácido (1R,2S,5R)–2–((S)–3–(benziloxycarbonilamino)–2–oxopirrolidin–1–il)–5–(terc–butoxicarbonilamino)ciclohexanocarboxílico (60 g, 126 mmol; Véase el Ejemplo 1, Etapa 4), acetonitrilo (800 ml), N–metilmorfolina (27,7 ml, 252 mmol), y azida de difenilfosforilo (29,9 ml, 139 mmol). La reacción se agitó a TA durante 1 h y 40 min, momento en el que se añadió 2–trimetilsililetanol (90 ml, 631 mmol). La reacción se dejó calentar, y alcanzó reflujo 30 minutos más tarde. Se dejó a reflujo durante 1 h, momento en el que se dejó enfriar a 50 °C gradualmente y después se enfrió a 15 °C con enfriamiento externo. La reacción se inactivó con la adición de ácido acético (1,734 ml, 30,3 mmol). La reacción se concentró en vacío y después se disolvió en EtOAc (1,2 l). Se lavó secuencialmente con agua (1 x 0,3 l), NaHCO_3 saturado (2 x 0,3 l), HCl 1N (1 x 0,3 l), y salmuera (2 x 0,3 l). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró en vacío. Apareció un sólido muy temprano en el proceso de concentración. Después de que se retiraran los compuestos volátiles, se añadió 800 ml de EtOAc/ Hexanos al 10%, y la mezcla se agitó durante toda la noche. El sólido se recogió y se secó para proporcionar (1R,3R,4S)–4–((S)–3–benziloxycarbonilamino–2–oxopirrolidin–1–il)–3–((2–trimetilsilil) etoxicarbonilamino) ciclohexilcarbamato de terc–butilo (60,5 g, 102 mmol, rendimiento al 81%). HPLC mostró que el material era puro al 72%, con dos impurezas del 12%. Este material se tomó en la siguiente etapa sin purificación. El filtrado se concentró más tarde para proporcionar otros 4,38 g de producto. Rendimiento total = 64,9 g (87%).

Ejemplo 1, Preparación Alternativa, Etapa 2: Un matraz de fondo redondo de 500 ml seco se equipó con una barra de agitación y se cargó secuencialmente con (1R,3R,4S)–4–((S)–3–benziloxycarbonilamino–2–oxopirrolidin–1–il)–3–((2–trimetilsilil) etoxicarbonilamino) ciclohexilcarbamato de terc–butilo (60,5 g), CH_2Cl_2 (180 ml), y una solución de monohidrato del ácido para–toluenosulfónico (19,48 g, 102 mmol) en CH_2Cl_2 (120 ml) y metanol (30 ml). La mezcla se colocó en un evaporador de rotación y se eliminó el grueso de CH_2Cl_2 (temperatura de baño aproximadamente 20 °C). Cuando la mezcla empezó a espumar, se liberó el vacío, y la temperatura del baño aumentó a 46 °C (la temperatura varió entre 44 °C and 51 °C; se controló con la adición de hielo externo). La mezcla se rotó a esta temperatura durante exactamente una hora (la evolución de gas era visible por todas partes) y después diluyó con EtOAc (1 l). La fase orgánica se lavó con NH_4OH 0,5 N (2 x 250 ml). Los lavados acuosos se combinaron y se apartaron. La fase orgánica se lavó con NH_4Cl saturado (1 x 250 ml) y NaCl saturado (1 x 250 ml); Estos lavados acuosos se descartaron. Los lavados iniciales de NH_4OH combinados se volvieron a extraer con EtOAc (1 x 250 ml), y este extracto orgánico se lavó con NH_4C saturado (1 x 60 ml) y NaCl saturado (1 x 60 ml). Todos los extractos orgánicos se combinaron, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó por elución a través de un lecho de SiO_2 (13 cm de ancho x 7,5 cm de alto). El primer eluyente era EtOAc puro (aproximadamente 4 l). El segundo eluyente era 1:9 (NH_4OH al 10% en MeOH) / CH_2Cl_2 (aproximadamente 5 l). Las fracciones que contenían el producto deseado se reunieron en conjunto y se evaporaron para proporcionar el 2–(trimetilsilil)etil(1R,2S,5R)–5–amino–2–((S)–3–benziloxycarbonilamino–2–oxopirrolidin–1–il)ciclohexilcarbamato deseado (31,6 g, 64,4 mmol, rendimiento al 63 %).

Ejemplo 1, Preparación Alternativa, Etapa 3: Una solución en agitación de (1R,2S,5R)–5–amino–2–((S)–3–benziloxycarbonilamino–2–oxopirrolidin–1–il)ciclohexilcarbamato de 2–(trimetilsilil)etilo (400 mg, 0,82 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se cargó secuencialmente con se cargó secuencialmente con diisopropiletilamina (315,8 mg, 3 eq.) y bromoacetonitrilo (109,5 mg, 1,1 eq.). La mezcla se agitó a 40 °C durante 30 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando 1,5% de metanol en diclorometano en forma de eluyente. El (1R,2S,5R)–2–((S)–3–benziloxycarbonilamino–2–oxopirrolidin–1–il)–5–(cianometilamino)ciclohexilcarbamato de 2–(trimetilsilil)etilo deseado se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (400 mg, 93%). CL/EM encontrado $[M + H]^+ = 530$.

Ejemplo 1, Preparación Alternativa, Etapa 4: Una solución en agitación de 2–(trimetilsilil)etil(1R,2S,SR)–2–((S)–3–benziloxycarbonilamino–2–oxopirrolidin–1–il)–5–(cianometilamino)ciclohexilcarbamato (400 mg, 0,76 mmol) en diclorometano (5 ml), se enfrió a 0 °C y se cargó con m–CPBA (372,6 mg, 2,2 eq) en porciones. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se añadió solución $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ saturada (3 ml) y solución NaHCO_3 saturada (3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. La mezcla se diluyó con diclorometano (80 ml), se lavó con NaHCO_3 saturada (20 ml) y salmuera (20 ml). La solución se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró *in vacuo*. El residuo obtenido se disolvió en metanol (5 ml) y la solución se cargó con $\text{NH}_2\text{OH}-\text{HCl}$ (262,7 mg, 5 eq). La mezcla se agitó a 60 °C durante 2,5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó

con diclorometano (80 ml) y se filtró a través de un lecho de celita. El filtrado se lavó con NaHCO₃ saturado (2 x 20 ml). Los lavados acuosos se extrajeron con diclorometano (30 ml). Las fases de diclorometano se combinaron y se lavaron con salmuera (30 ml). La solución se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró *in vacuo* proporcionando

5 2-(trimetilsilil)etil(1R,2S,5R)-2-((S)-3-benziloxicarbonilamino-2-oxopirrolidin-1-il)-5-(hidroxiaminolciclohexilcarbamato (350 mg, 91%). CL/EM encontrado [M + H]⁺ = 507.

Ejemplo 1, Preparación Alternativa, Etapa 5: Una solución de (1R,2S,5R)-2-((S)-3-benziloxicarbonilamino-2-oxopirrolidin-1-il)-5-(hidroxiaminolciclohexilcarbamato de 2-(trimetilsilil)etilo (350 mg, 0,69 mmol) en acetona (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se concentró *in vacuo*. El residuo se disolvió en THF anhidro (7 ml) y se enfrió a 0°C. Una solución de MeMgBr (1,1 ml, 3M en éter dietílico, 5 eq) se añadió gota a gota.

10 La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La reacción se inactivó con agua (5 ml) a 0°C. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se filtró a través de un lecho de celita. El filtrado se lavó con salmuera (30 ml). La solución se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró *in vacuo*. El residuo se disolvió en 2 ml de acetonitrilo y se añadió 1 ml de CS₂. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando el 1,5% de metanol en diclorometano en forma del eluyente, proporcionando el (1R,2S,5R)-2-((S)-3-benziloxicarbonilamino-2-

15 oxopirrolidin-1-il)-5-(*tert*-butilamino)ciclohexilcarbamato de 2-(trimetilsilil)etilo deseado (160 mg, 42%). CL/EM encontrado [M + H]⁺ = 547.

Ejemplo 1, Preparación Alternativa, Etapa 6: Una solución en agitación de (1R,2S,5R)-2-((S)-3-benziloxicarbonilamino-2-oxopirrolidin-1-il)-5-(*tert*-butilamino)ciclohexilcarbamato de 2-(trimetilsilil)etilo (100 mg, 0,183 mmol) en diclorometano (3 ml) se cargó con ácido trifluoroacético (2 ml). La reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. El residuo se disolvió en diclorometano (50 ml) y se lavó con NaHCO₃ saturado (20 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml). Las fases de diclorometano se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄ saturado, se filtraron, y se concentraron *in vacuo* proporcionando (S)-1-

20 ((1S,2R,4R)-2-amino-4-(*tert*butilamino)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de bencilo (66 mg, 90%). CL/EM encontrado [M + H]⁺ = 403.

Ejemplo 1, Preparación Alternativa, Etapa 7: Una solución de (S)-1-((1S,2R,4R)-2-amino-4-(*tert*-butilamino)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de bencilo (22 mg, 0,055 mmol) en diclorometano (2 ml) se cargó secuencialmente con trietilamina (11,1 mg, 2 eq) y anhídrido acético (6,1 mg, 1,1 eq). La reacción se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano (50 ml) y se lavó con NaHCO₃ saturado (20 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y se concentró *in vacuo* proporcionando (S)-1-((1S,2R,4R)-2-

30 acetamido-4-(*tert*-butilamino)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de bencilo (22 mg, 90%). CL/EM encontrado [M + H]⁺ = 445.

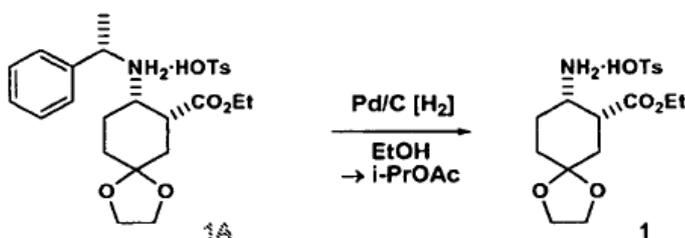
Ejemplo 1, Preparación Alternativa, Etapa 8: A una solución de (S)-1-((1S,2R,4R)-2-acetamido-4-(*tert*-butilamino)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de bencilo (22 mg, 0,05 mmol) en metanol (2 ml) se añadió Pd (OH)₂ (20 mg de catalizador húmedo al 50%). El matraz se evacuó y se volvió a rellenar con hidrógeno a partir de un globo de hidrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se retiró el catalizador por filtración. El filtrado se concentró *in vacuo* proporcionando N-((1R,2S,5R)-2-((S)-3-amino-2-oxopirrolidin-1-il)-5-

35 (*tert*-butilamino)ciclohexil)acetamida (13 mg, 85%). CL/EM encontrado [M + H]⁺ = 311.

Ejemplo 1, Preparación Alternativa, Etapa 9: A una solución de N-((1R,2S,5R)-2-((S)-3-amino-2-oxopirrolidin-1-il)-5-(*tert*-butilamino)ciclohexil)acetamida (70 mg, 0,225 mmol) en isopropanol (3 ml) se añadió 4-cloro-6-(trifluorometil)quinazolina (63 mg, 1,2 eq.) y trietilamina (56,9 mg, 2,5 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. El disolvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se purificó con HPLC preparativo proporcionando el compuesto del título en forma de su sal bis-TFA (110 mg, 67%). CL/EM encontrado [M + H]⁺ =

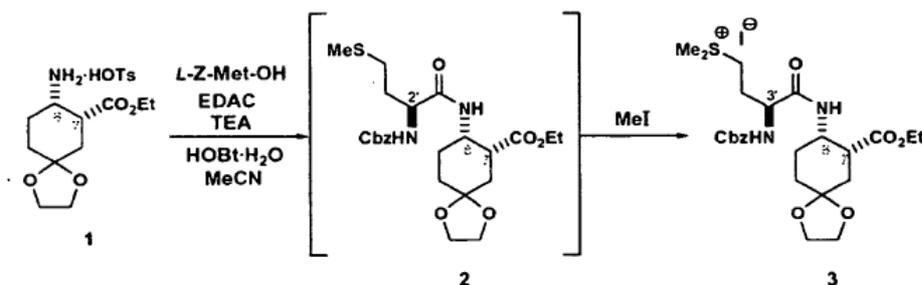
40 507.

45 Segunda preparación alternativa del ejemplo 1

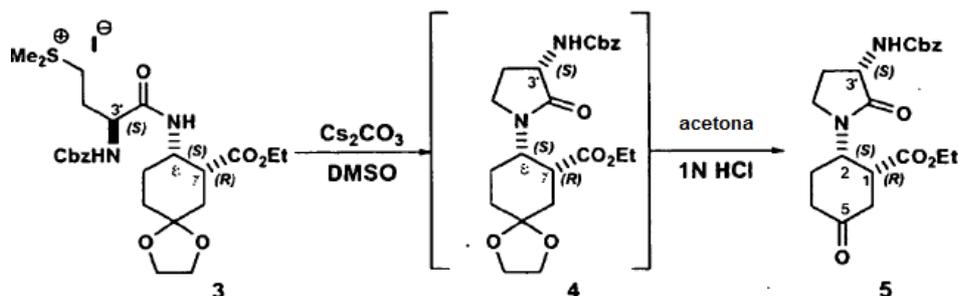


Ejemplo 1, Segunda preparación alternativa, Etapa 1a: Se cargaron en un hidrogenador sal 4-toluenosulfonato de (7R,8S)-8-((S)-1-fenil-etilamino)-1,4-dioxa-espiro[4.5]decano-7-carboxilato de etilo **1A** (1417 g, 2,8 mol,

consúltese: documento WO2004098516, preparado de forma análoga a la patente de Estados Unidos 6.835.841),
 etanol (200 prueba, 11,4 l) y catalizador Pd/C al 10% (al 50% humedad, 284 g). La mezcla se hizo inerte con
 nitrógeno, después se presurizó con gas hidrógeno (45 psig) y se agitó enérgicamente a aprox. 40°C hasta que el
 material de partida se consumió (HPLC). La suspensión se enfrió, se purgó con gas nitrógeno y el catalizador se
 retiró por filtración mientras se hacía inerte. El catalizador gastado se lavó con etanol (4,3 l). El filtrado y los lavados
 se combinaron y se concentraron al vacío hasta un volumen de 2 – 3 l, manteniendo mientras el lote entre 40°C –
 60°C. Se cargó acetato de isopropilo (5 l) y la mezcla se concentró hasta un volumen de ~2 l hasta que la mayoría
 del etanol se eliminó (< 0,5%) y el contenido en humedad residual fue < 1.000 ppm. El volumen del lote se ajustó a
 ~7,5 l mediante la adición de acetato de isopropilo. La mezcla se calentó a 80°C hasta que se hizo transparente y
 después se enfrió a 65°C – 70°C. Se añadieron cristales seminales de 1 (5 g) y el lote se enfrió a 50°C durante 2
 horas, después se enfrió a 20°C durante 4 horas más y se mantuvo durante ~10 horas. La suspensión resultante se
 filtró y la torta se lavó con acetato de isopropilo (2 l). El producto se secó al vacío a ~35°C hasta que los
 compuestos volátiles se redujeron por debajo del ~1% (LOD). Se obtuvo sal 4-toluenosulfonato de (7R,8S)-8-
 amino-1,4-dioxa-espiro[4.5]decano-7-carboxilato de etilo 1 en forma de un sólido cristalino de color blanco (936 g,
 rendimiento del 83%, pureza mediante HPLC: 99,8%). RMN ¹H: (300 MHz, CDCl₃) 8,14 – 7,89 (s a, 3H), 7,75 (d, J
 9,0 Hz, 2H), 7,15 (d, J 8,0 Hz, 2H), 4,22 – 4,04 (m, 2H), 4,01 – 3,77 (m, 4H), 3,55 – 3,43 (m, 1H), 3,20 – 3,13 (m,
 1H), 2,40 – 2,27 (m, 4H), 2,21 – 1,94 (m, 2H), 1,81 – 1,51 (m, 3H), 1,23 (t, J 7,0 Hz, 3H); HPLC: Waters Xterra EM
 C18 4,6 mm x 150 mm d.i., tamaño de partículas de 3,5 µm, NH₄OH al 0,05% (ACN al 5%, H₂O al 95%, disolvente
 A), a NH₄OH al 0,05% (ACN al 95%, H₂O al 5%, disolvente B), del 5% de B al 20% de B en 10 minutos, cambiado al
 95% de B a los 25 minutos y después cambiado al 5% de B al 1 minuto; 11,1 minutos (aminoéster 1).

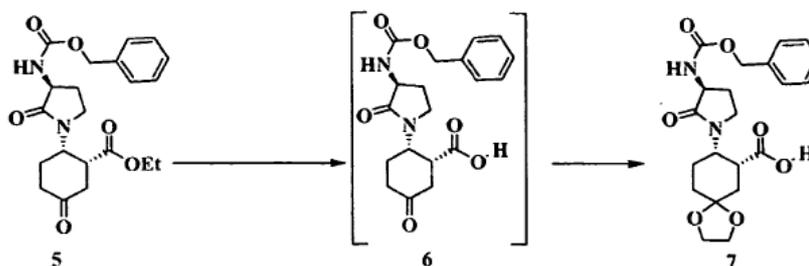


Ejemplo 1, Segunda preparación alternativa, Etapa 1b: Se combinó sal de 4-toluenosulfonato (7R,8S)-8-
 amino-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-7-carboxilato de etilo 1 (450,1 g); el producto de desprotección reductora de un
 compuesto conocido, véase R. J. Cherney, documento WO2004/098516 y G. V. Delucca & S. S. Ko, documento
 WO2004/110993) con clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetil-amino-propil)carbodiimida (236,3 g), 1-hidroxi
 benzotriazol hidrato (171,9 g), N-carbobenciloxi-L-metionina (333,4 g) y acetonitrilo (3,1 l). A la mezcla agitada se
 le añadió trietilamina (249,5 g) por debajo de 30°C. Después de que la reacción se completara (HPLC), la mezcla se
 diluyó con acetato de etilo (8,2 l) y se lavó con solución de bicarbonato potásico acuoso al 5% (2 x 4,5 l) seguido de
 agua (4,5 l). La fase orgánica se separó y se concentró a presión reducida, obteniendo una solución de (7R,8S)-8-
 ((S)-2-benciloxycarbonilamino-4-metilsulfanyl-butirilamino)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-7-carboxilato de etilo 2
 (1,4 l). Se añadió yoduro de metilo (2,39 kg), el recipiente se protegió de la luz y la mezcla se mantuvo en agitación
 lenta durante aprox. 24 h. Al precipitado amarillo espeso se le añadió terc-butil metil éter (2,7 l) y la mezcla se
 mantuvo durante aprox. 1 h. El producto se aisló por filtración y la torta se lavó con terc-butil metil éter (2 x 1,4 l) y
 después se secó al vacío, produciendo yoduro de [(S)-3-benciloxi-carbonilamino-3-((7R,8S)-7-etoxicarbonil-1,4-
 dioxa-espiro[4.5]dec-8-ilcarbamoil)-propil]-dimetilsulfonio 3 (671,4 g, rendimiento de ~94%) en forma de un sólido
 de color blanquecino (pureza del 99,9% por HPLC).

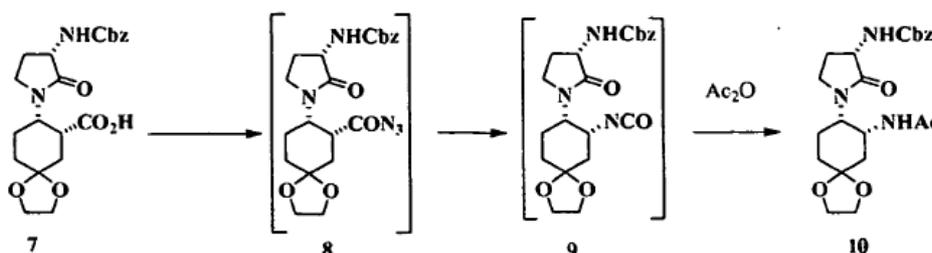


Ejemplo 1, Segunda preparación alternativa, Etapa 2: Se combinaron en un reactor equipado con una torre de

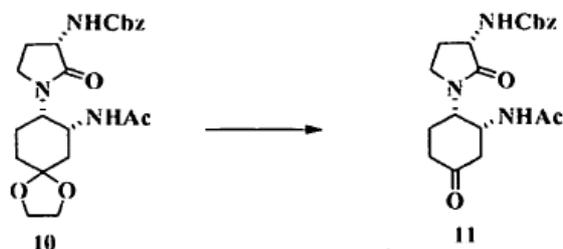
lavado la sal sulfonio **3** (619,4 g), carbonato de cesio (416,8 g) y dimetilsulfóxido anhidro (6,2 l) para neutralizar los sulfuros volátiles. Se mantuvo en agitación enérgica hasta que se obtuvo la conversión completa (HPLC). Se añadió acetato de etilo (12,4 l), seguido de salmuera al 20% (3 l). La fase orgánica se separó, se lavó dos veces con salmuera (2 x 3 l) y se evaporó, obteniendo una solución de (7R,8S)-8-((S)-3-benciloxicarbonilamino-2-oxo-pirrolidin-1-il)-1,4-dioxaspiro [4.5]decano-7-carboxilato de etilo **4** en acetato de etilo (~0,8 l). Se añadió acetona (2,55 l) seguido de solución acuosa 0,5 M de ácido clorhídrico (2,3 l). Con buen mezclado, la solución se calentó de 50°C a 60°C hasta que se completó la conversión de **4** a (1R,2S)-2-((S)-3-benciloxicarbonilamino-2-oxo-pirrolidin-1-il)-5-oxo-ciclohexanocarboxilato de etilo **5** (HPLC). La mezcla se concentró a presión reducida mientras permanecía por debajo de 40°C, se enfrió a ~30°C y se añadió agua (4,1 l). La suspensión resultante se enfrió de 5 a 10°C y se agitó durante ~1 hora. El producto se filtró y la torta se lavó con agua (2 x 2,5 l). Después de la destilación, la torta se secó a un peso constante por debajo de 40°C en un horno de vacío. Se obtuvo ciclohexanona **5** (272 g, rendimiento del 70%) (pureza del 98,7% por HPLC).



Ejemplo 1, Segunda preparación alternativa, Etapa 3: Se suspendió ciclohexanona **5** (100 g) en THF (500 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió NaOH 1N (271 g) a 0°C – 5°C y la mezcla bifásica se agitó a ≤ 5°C durante al menos una hora. Se añadió MTBE (500 ml) y se separaron las fases. La fase acuosa del fondo se lavó otra vez con MTBE (500 ml) y se separaron las fases. Se cargó diclorometano (500 ml) a la fase acuosa rica en producto, y la mezcla se enfrió a 0°C. Se cargó HCl 3N (156 g) manteniendo ≤ 5°C. Después de agitar durante al menos 10 min, la mezcla se calentó a 20°C – 25°C, y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (100 ml). Las fases orgánicas se combinaron y el disolvente se intercambiaba en tolueno a través de destilación. El volumen de la solución de tolueno se ajustó a aproximadamente 1 l, y se añadió monohidrato del ácido p-toluenosulfónico (0,24 g). Se añadió etilenglicol (16,22 g), y la mezcla se destiló a presión atmosférica hasta que se completó la formación del compuesto **7** y el volumen del recipiente era aproximadamente 500 ml – 700 ml. La solución se enfrió a aproximadamente 70°C, y se añadió acetato de etilo (500 ml) manteniendo aproximadamente 70°C. La mezcla se enfrió y se filtró proporcionando 73 g (rendimiento al 70%) del compuesto **7**, ácido (7R,8S)-8-((3S)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-2-oxo-1-pirrolidinil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-7-carboxílico.



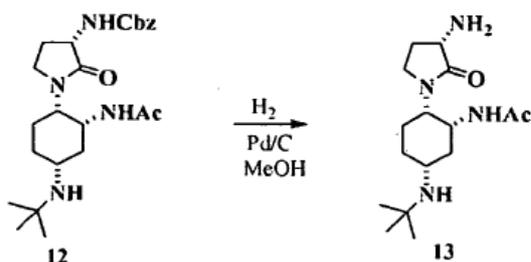
Ejemplo 1, Segunda preparación alternativa, Etapa 4: A una suspensión del compuesto **7** (147 g) en tolueno seco (370 ml) se cargó trietilamina (32,7 g) a 15°C – 25°C. Después de que la suspensión se convirtiera en solución después de agitación durante 10 – 15 minutos a 25°C, el matraz se enfrió a –10°C y se cargó clorofornato de isobutilo (44,1g) a –10° – 0°C. La mezcla se agitó a –10° – 0°C durante aproximadamente 30 min. Se añadió una solución de azida de sodio (42 g) y bromuro de tetrabutilamonio (5,2 g) en agua (130 ml) a –10° – 0°C. La suspensión bifásica se agitó enérgicamente durante al menos una hora y se añadió tolueno (1750 ml) seguido de agua (300 ml). Las dos fases se agitaron durante al menos 10 min y la fase orgánica superior se separó y se secó con cribas moleculares de 4Å. Se añadió anhídrido acético (76 ml) y ácido acético (28 ml) y la solución se calentó a 80°C – 90°C durante 1 – 4 horas, hasta que se detectó <2 AP de intermedio **9** por HPLC. El disolvente se destiló parcialmente a aproximadamente dos tercios del volumen inicial bajo presión atmosférica, la solución se enfrió a temperatura ambiente y la suspensión resultante se agitó durante 16 horas. Se añadió lentamente heptano (350 ml) y la suspensión se agitó durante 1 hora. Los sólidos se filtraron, se lavaron con tolueno / heptano 4:1 (300 ml), y se secaron proporcionando 109 g (rendimiento al 78%) del compuesto **10**, ((3S)-1-((7R,8S)-7-acetamido-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-2-oxo-3-pirrolidinil)carbamato de bencilo.



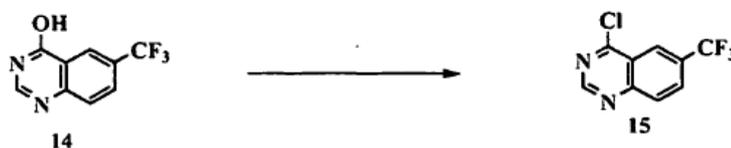
Ejemplo 1, Segunda preparación alternativa, Etapa 5: A una solución del compuesto **10** (109 g) en acetona (760 ml) se cargó HCl 1N (760 ml). La mezcla se calentó a 50°C durante 2,5 horas. La acetona se destiló a presión reducida y el producto se extrajo con diclorometano dos veces 1 x 1 l y 1 x 0,5 l. Las fases de diclorometano se combinaron y el diclorometano se intercambió en acetato de etilo por destilación hasta que el punto de ebullición en el recipiente alcanzó 78°C y el volumen final era aproximadamente 10 ml/g de la entrada del compuesto **10**. La suspensión de acetato de etilo se enfrió a temperatura ambiente, se agitó durante 16 horas y los sólidos se filtraron y se lavaron con acetato de etilo (400 ml). El sólido se secó proporcionando 84 g (rendimiento al 87%) del compuesto **11**, ((3S)-1-((1S,2R)-2-acetamido-4-oxociclohexil)-2-oxo-3-pirrolidinil)carbamato de bencilo.



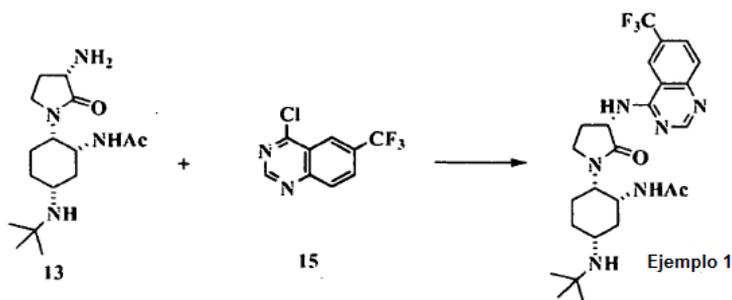
Ejemplo 1, Segunda preparación alternativa, Etapa 6: El reactivo $\text{TiCl}_2(\text{OPr})_2$ se pre-formó por medio de la adición de $\text{Ti}(\text{OPr})_4$ (11,5 ml) a una solución de TiCl_4 1M en diclorometano (39 ml) a 5°C – 10°C y agitación subsiguiente a temperatura ambiente durante 15 min. El compuesto **11** (25 g) se disolvió en diclorometano (500 ml) y se añadió t-butilamina (34 ml) a temperatura ambiente. Después de 10 min la solución se enfrió a de –25°C a –20°C y la solución de reactivo de titanio preformada se añadió a una temperatura por debajo de –20°C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se tomó una muestra para confirmar la formación completa de imina por mini-inactivación con borohidruro de sodio en metanol (la ausencia de alcoholes indicó el consumo completo de la cetona de partida **11**). Después se añadió sulfuro de dimetilo borano (7,0 ml) at 0°C – 5°C y la mezcla de la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante al menos 5 horas. El diclorometano se evaporó parcialmente (aproximadamente la mitad) bajo presión reducida y se añadió acetato de etilo húmedo (300 ml, preformado agitando acetato de etilo con agua) en 30 – 60 min. La suspensión resultante se agitó durante al menos 4 h, los sólidos se filtraron y se lavaron varias veces con diclorometano hasta que no más del 5% M del producto se retenía en la torta. El filtrado y los lavados se combinaron, se añadió HCl 1N (200 ml) y la mezcla bifásica se agitó durante al menos 30 min (la evolución de gas cesó después de ~20 min). La fase acuosa rica en producto (fase superior) se separó y se añadió diclorometano (500 ml). Se añadió hidróxido de amonio concentrado a la mezcla bifásica concentrada hasta que el pH se ajustó a 8 – 8,5 (~15 ml). La fase orgánica se separó y se lavó 2 x 100 ml con cloruro de amonio al 14% en peso, para eliminar el isómero trans no deseado del compuesto **12**, y finalmente con agua (25 ml). El diclorometano se intercambió en acetato de etilo por destilación bajo presión normal hasta que el punto de ebullición del recipiente alcanzó los 78°C y el volumen final era aproximadamente 5 ml/g de la entrada del compuesto **11** (~140 ml). La solución se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió heptano (250 ml) lentamente a 40°C – 50°C y el compuesto **12** empezó a cristalizar. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y los sólidos se filtraron, se lavaron con heptano (100 ml) y se secaron proporcionando 20,1 g (rendimiento al 70%) del compuesto **12**, ((3S)-1-((1S,2R,4R)-2-acetamido-4-(*tert*-butilamino)ciclohexil)-2-oxo-3-pirrolidinil)carbamato de bencilo, en forma de cristales esponjosos de color blanco.



5 **Ejemplo 1, Segunda preparación alternativa, Etapa 7:** El compuesto **12** (20 g) se disolvió en metanol (400 ml) y se añadió catalizador Pd/C al 5% (1,8 g, 9% en peso). La mezcla se hidrogenó a 25°C y 25 psig durante 3 horas. El catalizador se retiró por filtración, y el metanol se intercambiaba en acetato de etilo por destilación continua. El producto cristalizó a partir de acetato de etilo (160 ml) después de enfriamiento. Se añadió heptano (160 ml) a 25°C, la suspensión se agitó durante 1 hora y el producto se filtró, se lavó con heptano y se secó proporcionando 12,8 g (rendimiento al 94%) del compuesto **13**, *N*-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-((3*S*)-3-amino-2-oxo-1-pirrolidinil)-5-(*tert*-butilamino)ciclohexil)acetamida.



10 **Ejemplo 1, Segunda preparación alternativa, Etapa 8:** Se suspendió 6-(trifluorometil)-4-quinazolinol, **14** (5 g; véase P. H. Carter, y col. Solicitud de PCT WO 2005/021500) en diclorometano (100 ml). Se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (4,2 ml, 1,05 eq) y DMF (0,4 ml, 0,2 eq). Después se añadió cloruro de oxalilo (3,0 ml, 1,5 eq) a la suspensión agitada a 20°C – 25°C bajo enfriamiento (adición exotérmica). La suspensión de color naranja se agitó a 30°C – 35°C durante 2 horas. Se observó evolución de gas constante durante ~1,5 horas, momento en el
15 que la suspensión se volvió una solución naranja. Después de enfriar a 20 °C, la solución de la reacción se añadió gota a gota a K₂HPO₄ acuoso al 20% (50 ml) bajo agitación energética y evolución de gas. La fase orgánica inferior se separó y se lavó una vez más con K₂HPO₄ acuoso al 20% (50 ml). La solución orgánica se usó como es para la siguiente etapa en 16h.



20 **Ejemplo 1, Segunda preparación alternativa, Etapa 8:** A una solución de **15** en diclorometano (22 ml, 5,5 mmol), se añadió el sólido **13** (1,55 g, 5 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que se disolvieron los sólidos. Se añadió trietilamina (1,4 ml, 11 mmol) y la mezcla se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua (10 ml), las dos fases se agitaron durante 10 min y se separó la fase orgánica. Se intercambiaba diclorometano en acetato de etilo por destilación continua hasta que el punto de ebullición del recipiente alcanzó los
25 78°C y el volumen final era aproximadamente 10 ml/g de la entrada del compuesto **13** (~15 ml). La suspensión se enfrió a temperatura ambiente, se añadió heptano (15 ml) lentamente y la suspensión se agitó durante 16 h. Los sólidos se filtraron, se lavaron con heptano/acetato de etilo 1:1 (5 ml) y se secaron proporcionando 1,83 g (rendimiento al 72 %) de cristales de color beige (forma N-2 por XRD) de *N*-((1*R*,2*S*,5*R*)-5-(*tert*-butilamino)-2-((*S*)-2-oxo-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)ciclohexil)acetamida, Ejemplo 1.

30 Ejemplo 2

Formas cristalinas de *N*-((1*R*,2*S*,5*R*)-5-(*tert*-butilamino)-2-((*S*)-2-oxo-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)ciclohexil)acetamida

Diversas formas de cristal de N-((1R,2S,5R)-5-(terc-butilamino)-2-((S)-2-oxo-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)ciclohexil)acetamida, base libre, se prepararon y se caracterizaron como se describe a continuación.

Procedimientos de caracterización de las formas

5 Datos de un monocristal

Los datos se recogieron en un difractoro Bruker-Nonius (**BRUKER AXS, Inc.**, 5465 East Cheryl Parkway Madison. Documento WI 53711 Estados Unidos) de serie CAD4. Los parámetros de celdilla unitaria se obtuvieron a través de análisis por mínimos cuadrados de los ajustes del difractoro experimental de 25 reflexiones de ángulo elevado. Las intensidades se midieron usando radiación Cu K α ($\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$) a una temperatura constante con la técnica de barrido variable de ω - 2θ y se corrigieron sólo para los factores de polarización de Lorentz. Los recuentos de fondo se recogieron en los extremos del barrido para la mitad del tiempo del barrido. Como alternativa, se recogieron los datos de un monocristal en un sistema Bruker-Nonius Kappa CCD 2000 usando radiación Cu K α ($\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$). La indexación y el procesamiento de los datos de intensidad medidos se realizaron con el paquete de software HKL2000 (Otwinowski, Z. & Minor, W. (1997) en *Macromolecular Crystallography*, eds. Carter, W.C. Jr & Sweet, R.M. (Academic. Nueva York), Vol. 276, pág. 307 – 326) en el conjunto de programas Collect. (Collect Data collection and processing user interface: Collect: Data collection software, R. Hoof, Nonius B.V., 1998,). Como alternativa, los datos de un monocristal se recogieron en un sistema Bruker-AXS APEX2 CCD usando radiación Cu K α ($\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$). La indexación y el procesamiento de los datos de intensidad medidos se realizaron con el paquete de software/conjunto de programas APEX2 (APEX2 Data collection and processing user interface: APEX2 User Manual, v1.27; **BRUKER AXS, Inc.**, 5465 East Cheryl Parkway Madison, WI 5371 Estados Unidos).

Cuando se indicó, los cristales se enfriaron en la corriente fría de un sistema Oxford cryo (Oxford Cryosystems Cryostream cooler: J. Cosier and A.M. Glazer, *J. Appl. Cryst.*, 1986, 19, 105) durante la recogida de datos.

Las estructuras se disolvieron mediante procedimientos directos y se refinaron en base a las reflexiones observadas usando el paquete de software SDP (SDP, Structure Determination Package, Enraf-Nonius, Bohemia NY 11716, Factores de dispersión, incluyendo f' y f''), en el programa SDP se tomaron "International Tables for Crystallography", Kynoch Press, Birmingham, Inglaterra, 1974; Vol. IV, Tablas 2,2A and 2,3,1) con pequeñas modificaciones locales o los paquetes cristalográficos MAXUS (solución maXus y refinamiento de paquete de software: S. Mackay, C.J. Gilmore, C. Edwards, M. Tremayne, N. Stewart, K. Shankland. maXus: un programa informático para la solución y refinamiento de estructuras de cristales a partir de datos de difracción o SHELXL4. Los parámetros atómicos de derivación (factores de coordinación y temperatura) se refinaron a través de una matriz de mínimos cuadrados completa. La función minimizada en los refinamientos fue $\sum_w (|F_o| - |F_c|)^2$ R se definió como $\sum (|F_o| - |F_c|) / \sum |F_o|$ mientras $R_w = [\sum_w (|F_o| - |F_c|)^2 / \sum_w |F_o|^2]^{1/2}$ en la que w es una función de ponderación apropiada basada en los errores de intensidades observados. Mapas diferentes se examinaron en todas las etapas de refinamiento. Se introdujeron hidrógenos en posiciones ideales con factores de temperatura isotrópicos, pero no se variaron los parámetros de hidrógeno.

Datos de difracción de rayos X en polvo (PXRD)

Los datos PXRD se obtuvieron usando un Bruker C2 GADDS. La radiación era Cu K α (40 KV, 50 mA). La distancia entre la muestra y el detector era de 15 cm. Las muestras en polvo se colocaron en capilares de vidrio sellados de 1 mm o menos de diámetro; el capilar se hizo rotar durante la recogida de datos. Los datos se recogieron durante $3 \leq 2\theta \leq 35^\circ$ con un tiempo de exposición de muestra de al menos 2000 segundos. Los arcos de difracción bidimensionales resultantes se integraron para crear un patrón PXRD unidimensional con un tamaño de etapa de 0,02 grados 2θ en el intervalo de 3 a 35 grados 2θ .

Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

Los experimentos de DSC se realizaron en un InstrumentsTM TA modelo Q1000 ó 2920. La muestra (aproximadamente 2 – 6 mg) se pesó en un recipiente de aluminio y se registró con una precisión de una centésima de miligramo y se transfirió al DSC. El instrumento se purgó con gas nitrógeno a 50 ml/min. Los datos se recogieron entre la temperatura ambiente y 300°C a una velocidad de calentamiento de 10°C/min. La representación se hizo con los picos endotérmicos orientados hacia abajo.

Análisis termogravimétrico (ATG)

Los experimentos ATG se realizaron en un InstrumentsTM TA modelo Q500 ó 2950. La muestra (aproximadamente 10 – 30 mg) se colocó en un recipiente de platino previamente tarado. El peso de la muestra se midió con precisión y se registró hasta milésimas de miligramo con el instrumento. El horno se purgó con gas nitrógeno a 100 ml/min. Los datos se recogieron entre temperatura ambiente y 300°C a una velocidad de calentamiento de 10°C/min.

Preparación y análisis de las formas

Los datos de celdilla unitaria y otras propiedades de estos ejemplos se presentan en la Tabla 1. Los parámetros de celdilla unitaria se obtuvieron a partir de análisis cristalográfico por rayos X de un monocristal. Una explicación detallada de celdillas unitarias se puede encontrar en el capítulo 3 de Stout & Jensen, X-Ray Structure Determination: a Practical Guide, (MacMillian, 1968).

Las coordenadas atómicas fraccionarias para los Ejemplos 2a, b, c, d, e, f y g, y las condiciones en las que se miden se presentan en las Tablas 2 – 9.

Además, las posiciones características de los picos de difracción de rayos X en polvo (grados $2\theta \pm 0,1$) a TA para los Ejemplos 2a, b, d, e y f se presentan en la Tabla 9, todos los cuales están basados en patrones de alta calidad recogidos con un difractorómetro (CuK α) con un capilar para centrífuga con calibrado 2θ con NIST de otro patrón adecuado.

Finalmente, las Figuras 1, 2, 3, 4, 5 y 6 presentan patrones de PXRD para los Ejemplos 2a, b, c, d, e y f. Las Figuras 8, 10, 13, 15, 17 y 19 describen el ATG de los Ejemplos 2a, b, c, d, e y f, respectivamente. Las Figuras 7, 9, 12, 14, 16 y 18 describen la DSC de los Ejemplos 2a, b, c, d, e y f, respectivamente. La Figura 11 describe la Isoterma de Absorción de Humedad del Ejemplo 2b.

Preparación de las formas, caracterización por DSC y ATG

Ejemplo 2a, Forma H0,5-4: 150 mg de N-((1R,2S,5R)-5-(terc-butilamino)-2-((S)-2-oxo-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)ciclohexil)acetamida, base libre se disolvió en acetato de n-butilo templado saturado con agua. Se añadió heptano hasta que se observó una nube persistente. La suspensión se dejó enfriar a temperatura ambiente. La Forma H0,5-4 se caracterizó por 0,5 moles de agua por moles de N-((1R,2S,5R)-5-(terc-butilamino)-2-((S)-2-oxo-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)ciclohexil)acetamida, base libre. La Forma H0,5-4 se caracterizó por un termograma de DSC que tenía un inicio de endotermy amplio típicamente en el intervalo entre aproximadamente TA y aproximadamente 67°C de acuerdo con la curva de ATG; a temperaturas más elevadas, pueden resultar otras circunstancias. La Forma H0,5-4 se caracterizó por una curva térmica de ATG que tiene una pérdida de peso típicamente desde el 0,6% hasta aproximadamente el 1,4% hasta aproximadamente 100°C. La pérdida de peso teórica para la Forma H0,5-4 es del 1,7%, sin embargo, es normal que los hidratos inestables se deshidraten parcialmente después del secado.

Ejemplo 2b, Forma N-2: 1 g de N-((1R,2S,5R)-5-(terc-butilamino)-2-((S)-2-oxo-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)ciclohexil)acetamida, base libre se disolvió en 10 ml de EtOAc libre de agua a 77°C. La solución se enfrió a 70°C. Se añadieron 10 mg de semillas de N-2. A la suspensión se añadió 18 ml de n-heptano durante 1 con una bomba de jeringa. La suspensión se enfrió de 70°C a 20°C durante 1 hora, y se agitó a 20°C durante toda la noche. El sólido se aisló por filtración, se lavó con 3 ml de n-heptano, se secó a 50°C en un horno de vacío durante toda la noche. La Forma N-2 es N-((1R,2S,5R)-5-(terc-butilamino)-2-((S)-2-oxo-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)ciclohexil) acetamida, base libre, una forma pura (sin moléculas adicionales de agua o disolvente). La Forma N-2 se caracterizó por termograma de DSC que tenía un inicio de endotermy típicamente entre aproximadamente 230°C y aproximadamente 232°C en forma de una sola fusión sin transformaciones adicionales. La forma N-2 se caracterizó por una curva del ATG que tenía pérdida de peso insignificante hasta aproximadamente 200 °C y de acuerdo con la estructura del monocristal.

Ejemplo 2c, Forma H1,75-5: Una suspensión de 50 mg de N-((1R,2S,5R)-5-(terc-butilamino)-2-((S)-2-oxo-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)ciclohexil)acetamida, base libre se agitó enérgicamente en 1 ml de agua durante más de 16 horas. La Forma H1,75-5 se caracteriza por 1,75 moles de agua por un mol de N-((1R,2S,5R)-5-(terc-butilamino)-2-((S)-2-oxo-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)ciclohexil)acetamida, base libre. La Forma H1,75-5 se caracterizó por un termograma de DSC que tenía un inicio de endotermy típicamente entre aproximadamente TA Y aproximadamente 70°C de acuerdo con la curva del ATG; a temperaturas más elevadas, pueden resultar otras circunstancias. La Forma H1,75-5 se caracterizó por una curva del ATG que tenía pérdida de peso aproximadamente del 4,3% hasta aproximadamente el 5,3%, a temperaturas hasta aproximadamente 100°C. La pérdida de peso teórica es aproximadamente del 5,9%, sin embargo, es normal que los hidratos inestables se deshidraten parcialmente después del secado.

Ejemplo 2d, HAC-1: 100 mg de N-((1R,2S,5R)-5-(terc-butilamino)-2-((S)-2-oxo-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)ciclohexil)acetamida, base libre, se disolvió en 0,1 ml de HOAc a 80°C. A esto, se añadió 0,2 ml de t-BuOAc y la solución se enfrió a 20°C. La solución se evaporó hasta que se secó. El sólido resultante se agitó en heptano a 50°C durante 15 horas, seguido de enfriamiento a 20°C. HAC-1 se filtró y se secó a 25°C bajo vacío durante toda la noche. La Forma HAC-1 se caracteriza por 1 mol de ácido acético por un mol de N-((1R,2S,5R)-5-(terc-butilamino)-2-((S)-2-oxo-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)ciclohexil)acetamida, base libre. La Forma HAC-1 se caracterizó por un termograma de DSC que tenía un inicio

de endotermia típicamente entre aproximadamente 100°C de acuerdo con la curva del ATG; a temperaturas más elevadas, pueden resultar otras circunstancias. La Forma HAC-1 también se caracterizó por una curva del ATG que tiene aproximadamente el 15,3% de pérdida de peso hasta aproximadamente 200°C. La pérdida de peso teórica es aproximadamente el 10,5%, sin embargo es normal que cantidades menores de disolventes con elevado punto de ebullición sigan asociadas con el sólido. En casos como este, PXRD es diagnóstico de la Forma pero no es sensible a pequeñas cantidades de disolvente adventicio.

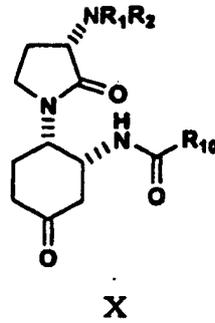
Ejemplo 2e, Forma E-1: 50 mg de N-((1R,2S,5R)-5-(*tert*-butilamino)-2-((S)-2-oxo-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)ciclohexil)acetamida, base libre se disolvió en <1ml de etanol en ebullición. La solución se enfrió a TA y se dejó evaporar lentamente. La Forma E-1 se caracteriza por 1 mol de etanol por un mol de N-((1R,2S,5R)-5-(*tert*-butilamino)-2-((S)-2-oxo-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)ciclohexil) acetamida, base libre. La Forma E-1 se caracterizó por un termograma de DSC que tenía un inicio de endotermia típicamente a aproximadamente 100°C de acuerdo con la curva del ATG; a temperaturas más elevadas, pueden resultar otras circunstancias. La Forma E-1 se caracterizó por una curva térmica del ATG que tiene una pérdida de peso de aproximadamente del 7,1% a aproximadamente el 7,6% hasta aproximadamente 150°C. La pérdida de peso teórica es aproximadamente del 8,3%, sin embargo, es normal que los hidratos inestables se disuelvan parcialmente después del secado.

Ejemplo 2f, RPG-3: De 30 a 40 mg of N-((1R,2S,SR)-5-(*tert*-butilamino)-2-((S)-2-oxo-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)ciclohexil)acetamida, base libre, se disolvió en 2 ml de propilenglicol racémico. Se añadió agua hasta que se observó una nube. El disolvente se dejó evaporar lentamente hasta que se secó. La Forma RPG-3 se caracteriza por 1 molécula de R-propilenglicol por una molécula de N-((1R,2S,5R)-5-(*tert*-butilamino)-2-((S)-2-oxo-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)ciclohexil)acetamida, base libre. La Forma RPG-3 se caracterizó por un termograma de DSC que tenía un inicio de endotermia típicamente a aproximadamente 70 °C de acuerdo con la curva del ATG, a temperaturas más elevadas, pueden resultar otras circunstancias. La Forma RPG-3 se caracterizó por una curva de ATG que tiene una pérdida de peso de aproximadamente el 16,4% hasta aproximadamente 110°C. La pérdida de peso teórica es aproximadamente del 13.1%, sin embargo es normal que cantidades menores de disolventes con elevado punto de ebullición sigan asociadas con el sólido. En casos como este, PXRD es diagnóstico de la Forma pero no es sensible a pequeñas cantidades de disolvente adventicio.

Ejemplo 2g, Forma IPA-1: 40 mg de N-((1R,2S,5R)-5-(*tert*-butilamino)-2-((S)-2-oxo-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)ciclohexil)acetamida, base libre se suspendió en <1ml de alcohol isopropílico. La suspensión se calentó suavemente para disolver el sólido restante. La solución se enfrió a TA y se dejó evaporar lentamente hasta que se observaron cristales. La Forma IPA-1 se caracteriza por 1 mol de alcohol isopropílico por un mol de N-((1R,2S,5R)-5-(*tert*-butilamino)-2-((S)-2-oxo-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)ciclohexil)acetamida, base libre.

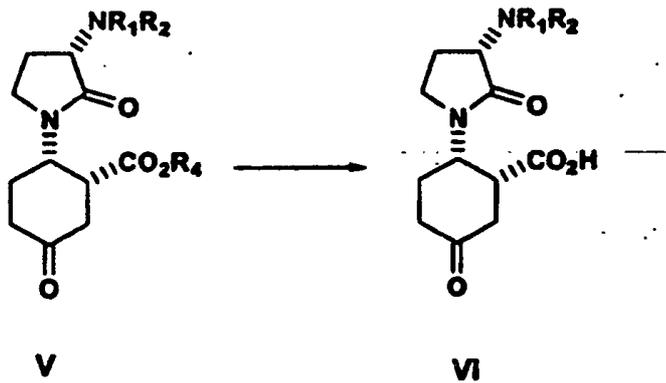
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar un compuesto que tiene la fórmula (X)

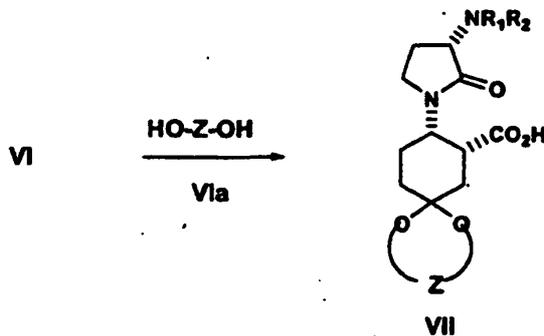


5 que comprende las etapas de:

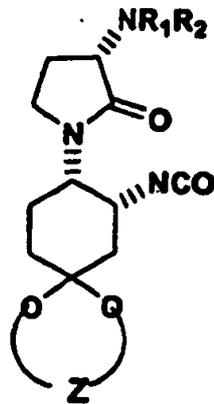
hidrolizar un resto éster del compuesto de fórmula V con un agente de hidrólisis para formar el ácido del compuesto VI a temperaturas de aproximadamente -5 a aproximadamente 5 °C:



10 hacer reaccionar un compuesto de fórmula VIa, HO-Z-OH, con un compuesto de fórmula IV (opcionalmente *in situ*) en presencia de un catalizador ácido, para dar un compuesto de fórmula VII que tiene un resto ácido carboxílico:

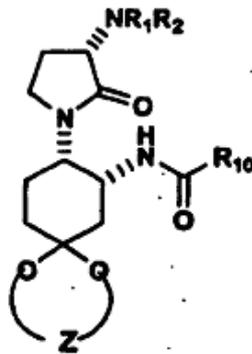


transformar el resto ácido carboxílico del cetal de fórmula VII en un correspondiente isocianato de fórmula VIII:



VIII;

poner en contacto el isocianato de fórmula VIII con un compuesto de fórmula $R_{10}COW$ en presencia de un correspondiente anhídrido ácido, $(R_{10}CO)_2O$, para formar la amida de fórmula IX que tiene un resto cetal:



IX; y

5

hidrolizar el resto cetal de la amida de fórmula IX para formar el compuesto de fórmula X, en la que:

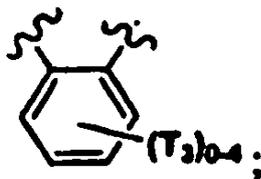
R_1 y R_2 son, de forma independiente, hidrógeno o un grupo protector de amina;

R_4 y R_{10} son, de forma independiente, alquilo C_{1-6} o bencilo opcionalmente sustituido;

10 R_8 y R_9 son, de forma independiente, hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

W es OH o alquilo C_{1-6} ;

Z es $-(CT_1T_2)_2-$, $-(CT_1T_2)_3-$, o



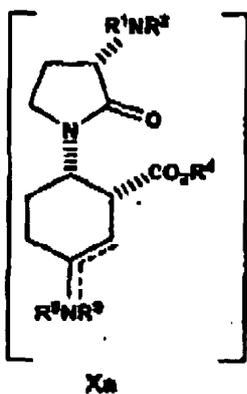
y

15 T_1 , T_2 y T_3 , cada vez que aparecen se seleccionan de forma independiente de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} ,

halógeno, hidroxí, ciano, nitro, CF₃, Oalquilo C₁₋₄, OCF₃ y C(=O)alquilo C₁₋₄.

2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la etapa de afinación reductora comprende:

a) añadir un ácido de Lewis a una solución del compuesto X y la amina que tiene la fórmula HNR₈R₉, en un disolvente aprótico, para formar una imina-enamina de fórmula Xa;



5

y

b) tratar la imina-enamina de fórmula Xa con un agente reductor, para dar el compuesto de fórmula X que tiene un resto pirrolidonilamina.

3. El procedimiento de las reivindicaciones 1-2, en el que:

10 el compuesto de fórmula VII es ácido (7R,8S)-8-((3S)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-2-oxo-1-pirrolidinil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-7-carboxílico, o una sal del mismo;

el compuesto de fórmula VIIa es ((3S)-1-((7R,8S)-7-(azidocarbonil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-2-oxo-3-pirrolidinil)carbamato de bencilo, o una sal del mismo;

15 el compuesto de fórmula VIII es ((3S)-1-((7R,8S)-7-isocianato-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-2-oxo-3-pirrolidinil)carbamato de bencilo, o una sal del mismo;

el compuesto de fórmula IX es ((3S)-1-((7R,8S)-7-acetamido-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-2-oxo-3-pirrolidinil)carbamato de bencilo, o una sal del mismo;

el compuesto de fórmula X es ((3S)-1-((1S,2R)-2-acetamido-4-oxociclohexil)-2-oxo-3-pirrolidinil)carbamato de bencilo, o una sal del mismo;

20 el compuesto de fórmula XI es ((3S)-1-((1S,2R)-2-acetamido-4-oxociclohexil)-2-oxo-3-pirrolidinil)carbamato de bencilo, o una sal del mismo.

4. Un compuesto seleccionado de entre:

ácido (7R,8S)-8-((3S)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-2-oxo-1-pirrolidinil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-7-carboxílico, o una sal del mismo;

25 ((3S)-1-((7R,8S)-7-(azidocarbonil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-2-oxo-3-pirrolidinil)carbamato de bencilo, o una sal del mismo;

((3S)-1-((7R,8S)-7-isocianato-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-2-oxo-3-pirrolidinil)carbamato de bencilo, o una sal del mismo;

30 ((3S)-1-((7R,8S)-7-acetamido-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-2-oxo-3-pirrolidinil)carbamato de bencilo, o una sal del mismo;

((3S)-1-((1S,2R)-2-acetamido-4-oxociclohexil)-2-oxo-3-pirrolidinil)carbamato de bencilo, o una sal del mismo;

((3S)-1-((1S,2R,4R)-2-acetamido-4-(terc-butilamino)ciclohexil)-2-oxo-3-pirrolidinil)carbamato de bencilo, o una sal del mismo.