

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 399 379**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.04.2007 E 07760872 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.12.2012 EP 2010538**

54 Título: **Procedimiento de preparación del éster de 2-[4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-metilpirrolo]2,1-f-[1,2,4-triazin-6-iloxi]-1-metilico del ácido [(1R),2S]-2-aminopropiónico**

30 Prioridad:

21.04.2006 US 745300 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

01.04.2013

73 Titular/es:

**BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)
ROUTE 206 AND PROVINCE LINE ROAD P.O.
BOX 4000
PRINCETON, NJ 08543-4000, US**

72 Inventor/es:

**CRISPINO, GERARD A.;
HAMEDI, MOURAD;
LAPORTE, THOMAS L.;
THORNTON, JOHN E.;
PESTI, JAAN A.;
XU, ZHONGMIN;
LOBBEN, PAUL C.;
LEAHY, DAVID K.;
MUSLEHIDDINOGLU, JALE;
LAI, CHIAJEN;
SPANGLER, LORI ANN y
DISCORDIA, ROBERT P.**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 399 379 T3

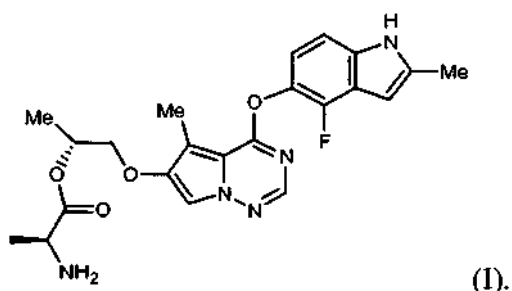
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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 del éster 2-[4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-metilpirrolo]2,1-f-[1,2,4-triazin-6-iloxi]-1-metílico del ácido [(1R),2S]-2-aminopropiónico

5 La presente invención se refiere en general a un procedimiento mejorado de preparación del éster de 2-[4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-metilpirrolo]2,1-f-[1.2.4]triazin-6-iloxi]-1-metiletilo del ácido [(1R),2S]-2-aminopropiónico, un nuevo inhibidor dual de las tirosina quinasas VEGFR y FGFR, actualmente en ensayos clínicos para el tratamiento del cáncer.

Se desvela un procedimiento mejorado de preparación del éster de 2-[4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-metilpirrolo]2,1-f-[1.2.4]triazin-6-iloxi]-1-metiletilo del ácido [(1R),2S]-2-aminopropiónico, de fórmula I:



10

El Compuesto I, las composiciones que comprenden el Compuesto I y los procedimientos de uso del Compuesto I se desvelan en la Patente de los Estados Unidos de América N° 6.869.952 B2, transferida al cesionario presente y que se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

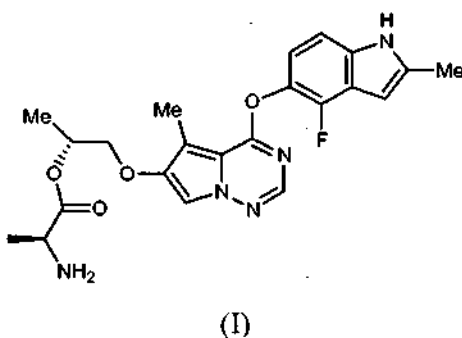
15

El Compuesto I, un profármaco, es adecuado para inhibir la actividad de tirosina quinasa de los receptores del factor de crecimiento tales como VEGFR-2 y FGFR-1 y es útil en el tratamiento del cáncer. El Compuesto I también es útil en el tratamiento de otras enfermedades distintas del cáncer que están asociadas con las rutas de transducción de la señal que operan a través de los factores de crecimiento y de los receptores de angiogénesis tales como VEGFR-2.

Sumario de la invención

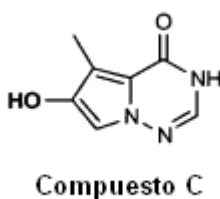
20

Un aspecto de la presente invención proporciona un procedimiento mejorado para la preparación del Compuesto I, éster de 2-[4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-metilpirrolo]2,1-f-[1.2.4]triazin-6-iloxi]-1-metiletilo del ácido [(1R),2S]-2-aminopropiónico, un nuevo inhibidor de VEGFR-2 actualmente en ensayos clínicos para el tratamiento del cáncer.



25

Un segundo aspecto de la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación del Compuesto C de fórmula



mediante una oxidación e inactivación continuas. El procedimiento continuo implica una mejor transferencia de calor y el uso significativamente inferior de material en el reactor que en un proceso discontinuo para prevenir el incremento térmico potencialmente peligroso.

5 Un tercer aspecto de la presente invención proporciona una preparación y una purificación mejoradas del Compuesto H, un precursor clave del Compuesto I.

Un aspecto final de la presente invención proporciona un procedimiento para tratar una enfermedad proliferativa, que comprende administrar a una especie de mamífero en necesidad del mismo, una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto I, en el que el Compuesto I se prepara usando las etapas del nuevo procedimiento de la presente invención.

10 Los procedimientos de la presente invención tienen varias ventajas importantes sobre las síntesis anteriores del Compuesto I. En particular, debido a la naturaleza altamente peligrosa de algunos de los reactivos, el procedimiento continuo desarrollado es la manera más segura encontrada para preparar los compuestos intermedios para el compuesto I a escala comercial. Adicionalmente, el procedimiento proporciona sistemáticamente el Compuesto I con una alta calidad para su uso como una API farmacéutica.

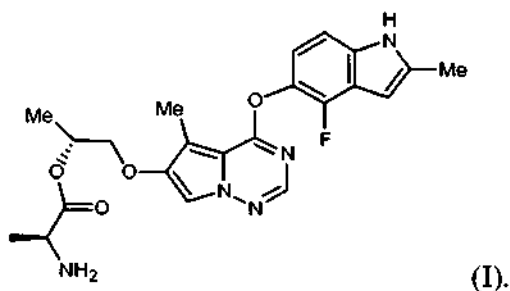
15 **Breve descripción de los dibujos**

La presente invención se ilustra por referencia a los dibujos adjuntos que se describen a continuación.

La Figura 1 muestra la reacción de oxidación y la organización general de la etapa 2.

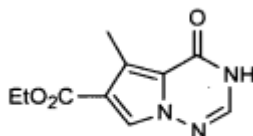
Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona un procedimiento mejorado para la preparación del Compuesto I,



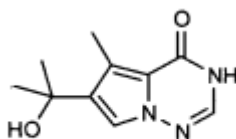
20 que comprende las etapas de

a) hacer reaccionar el Compuesto A de fórmula



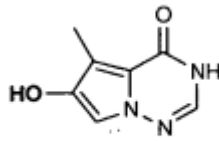
Compuesto A

25 con un agente de metilación, tal como cloruro de metilmagnesio, en un disolvente adecuado para producir el Compuesto B de fórmula



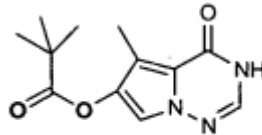
Compuesto B

b) usar una reacción de oxidación y de inactivación continuas para preparar el Compuesto C de fórmula



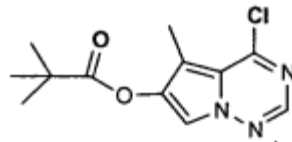
Compuesto C

a partir del Compuesto B y después protección para convertir el Compuesto C en el Compuesto D de fórmula



Compuesto D

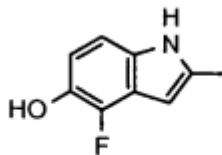
c) clorar el Compuesto D para producir el Compuesto E de fórmula



Compuesto E

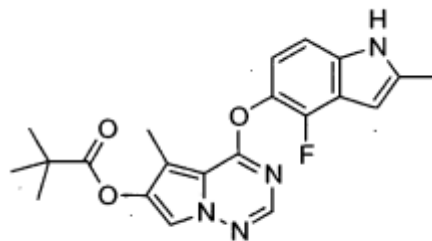
5

d) que se acopla con el Compuesto F de fórmula



Compuesto F

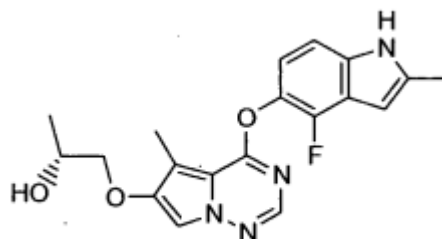
para producir el Compuesto G de fórmula



Compuesto G

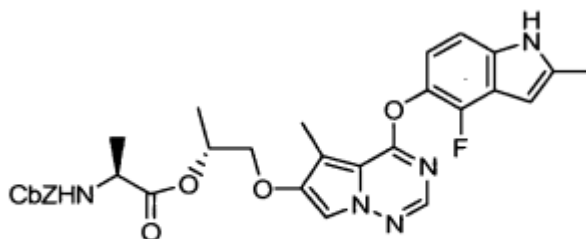
10

e) que posteriormente se desprotege y se hace reaccionar con óxido de (R)-(+)-propileno en un disolvente adecuado y opcionalmente se decrystaliza para mejorar su calidad, para producir el Compuesto H de fórmula



Compuesto H

que se hace reaccionar con Cbz-L-alanina y un reactivo de acoplamiento para producir el Compuesto J de fórmula



Compuesto J

- 5 que se desprotege y se cristaliza para producir el Compuesto I cristalino, como Forma N-1. La Forma N-1 del Compuesto I se describe y se reivindica en el documento USSN 11/527.864, presentado el 27 de Septiembre de 2006, cuya materia objeto se incorpora por referencia en el presente documento.

Uso y utilidad

- 10 El Compuesto I es útil para inhibir las proteínas quinasas, tales como, por ejemplo, VEGF. Más específicamente, el Compuesto I inhibe los efectos de VEGF y de FGF que han sido asociados con la angiogénesis y/o la permeabilidad vascular aumentada tal como el cáncer. La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende el Compuesto I y a un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable; y al uso de esta composición farmacéutica en el tratamiento de trastornos hiperproliferativos en mamíferos. En particular, la composición farmacéutica se puede usar para inhibir el crecimiento de los tumores sólidos primarios y recurrentes que están asociados con VEGF y con FGF, en especial los tumores que son significativamente dependientes de VEGF para su crecimiento y su propagación, que incluyen por ejemplo, cánceres de vejiga, hígado, células escamosas, cabeza, colorrectal, esofágico, ginecológico (tal como ovarios), páncreas, mama, próstata, pulmón, vulva, piel, cerebro, tracto genitourinario, cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), sistema linfático (tal como tiroides), estómago, laringe y pulmón. En otra realización, el Compuesto I también puede ser útil en el
- 15 tratamiento de trastornos no cancerosos tales como diabetes, retinopatía diabética, psoriasis, artritis reumatoide, obesidad, sarcoma de Kaposi, hemangioma, nefropatías aguda y crónica, ateroma, reestenosis arterial, enfermedades autoinmunes, inflamación aguda y enfermedades oculares con proliferación de vasos retinianos, retinopatía diabética, retinopatía por degeneración prematura y macular. El Compuesto I posee buena actividad frente al receptor VEGF de la tirosina quinasa mientras que posee alguna actividad frente a otras tirosina quinasas.
- 20 El Compuesto I también puede inhibir otros receptores de tirosina quinasas que incluyen FGFR, HER1 y HER2 y por lo tanto es útil en el tratamiento de trastornos proliferativos tales como psoriasis y cáncer. Se ha mostrado que el receptor de quinasa HER1 se expresa y se activa en muchos tumores sólidos que incluyen cáncer de pulmón de células no pequeñas, colorrectal y mama. De forma análoga, se ha mostrado que el receptor de quinasa HER2 se sobreexpresa en el cáncer de mama, ovario, pulmón y gástrico. Los anticuerpos monoclonales que reducen la abundancia del receptor HER2 o que inhiben la señalización mediante el receptor HER1 han mostrado eficacia antitumoral en estudios preclínicos y clínicos. Por lo tanto se espera que los inhibidores de las quinasas HER1 y/o HER2 tengan eficacia en el tratamiento de tumores que dependen de la señalización de cualquiera de los dos receptores. La capacidad del Compuesto I para inhibir HER1 se añade adicionalmente a su uso como agente antiangiogénico.
- 25 El tratamiento para reducir la permeabilidad antiproliferativa, antiangiogénica y/o vascular que se ha definido anteriormente en el presente documento se puede aplicar como una terapia única o puede implicar, además del Compuesto I, una u otras sustancias y/o tratamientos más. Dicho tratamiento combinado se puede conseguir por medio de la administración simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento. El
- 30
- 35

Compuesto I también puede ser útil en combinación con otros agentes anticáncer y citotóxicos y tratamientos conocidos, que incluyen radiación. Si se formulan como una dosis fija, dichos productos de combinación usan el Compuesto I en el intervalo de dosificación que se describe a continuación y el otro agente farmacéuticamente activo dentro de su intervalo de dosificación aprobado. El Compuesto I se puede usar secuencialmente con agentes anticáncer o citotóxicos y tratamiento conocidos, que incluyen radiación cuando es inapropiada una formulación de la combinación.

En el campo de la oncología médica es una práctica habitual usar una combinación de diferentes formas de tratamiento para tratar a cada paciente con cáncer. En oncología médica, el otro componente o componentes de dicho tratamiento de combinación además del tratamiento para reducir la permeabilidad antiproliferativa, antiangiogénica y/o vascular que se ha definido anteriormente en el presente documento pueden ser: cirugía, radioterapia o quimioterapia. Dicha quimioterapia puede cubrir tres categorías principales de agentes terapéuticos:

(i) agentes antiangiogénicos que operan mediante diferentes mecanismos de los que se han definido anteriormente en el presente documento (por ejemplo, linomida, inhibidores de la función $\alpha v\beta 3$ de la integrina, angiostatina y razoxano);

(ii) agentes citostáticos tales como antiestrógenos (por ejemplo, tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yododxifeno), progestágenos (por ejemplo, acetato de megestrol), inhibidores de la aromatasa (por ejemplo, anastrozol, letrozol, borazol y exemestano), antihormonas, antiprogéstágenos, antiandrógenos (por ejemplo, flutamida, nilutamida, bicalutamida y acetato de ciproterona), agonistas y antagonistas de la LHRH (por ejemplo, acetato de goserelina y leuprolida), inhibidores de la testosterona 5 α -dihidrorreductasa (por ejemplo, finasterida), inhibidores de la farnesiltransferasa, agentes antiinvasivos (por ejemplo, inhibidores de metaloproteinasas tales como marimastat e inhibidores de la función del receptor del activador plasminógeno uroquinasa) e inhibidores de la función del factor de crecimiento, (dichos factores de crecimiento incluyen por ejemplo, EGF, FGF, factor de crecimiento derivado de las plaquetas de factor de crecimiento de los hepatocitos tales como anticuerpos del factor de crecimiento, anticuerpos del receptor del factor de crecimiento tales como Avastin® (bevacizumab) y Erbitux® (cetuximab); inhibidores de la tirosina quinasa e inhibidores de la serina/treonina quinasa); y

(iii) fármacos antiproliferativos/antineoplásicos y combinaciones de los mismos, como se usan en oncología médica, tales como antimetabolitos (por ejemplo, antifolatos tales como metotrexato, fluoropirimidinas tales como 5-fluorouracilo, análogos de purina y de adenosina, arabinósido de citosina); antibióticos antitumorales intercalantes (por ejemplo, antraciclinas tales como doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarrubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); derivados de platino (por ejemplo, cisplatino y carboplatino); agentes de alquilación (por ejemplo, mostaza de nitrógeno, melfalán, clorambucilo, busulfán, ciclofosfamida, ifosfamida, nitrosoureas, tiotepa; agentes antimitóticos (por ejemplo, alcaloides de la vinca como vincristina y taxoides como Taxol® (paclitaxel), Taxotere® (docetaxel) y agentes de microtúbulos más nuevos tales como análogos de epotilona, análogos de discodermolida y análogos de eleuterobina); inhibidores de topoisomerasas (por ejemplo, epipodofilotoxinas como etopósido, tenipósido, amsacrina y topotecán); inhibidores del ciclo celular (por ejemplo, flavopiridoles); modificadores de la respuesta biológica e inhibidores de proteasoma tales como Velcade® (bortezomib).

Como se indicó anteriormente, el Compuesto I es de interés por sus efectos para reducir la permeabilidad antiangiogénica y/o vascular. Se espera que este compuesto sea útil en una amplia variedad de estados de enfermedad que incluyen cáncer, diabetes, psoriasis, artritis reumatoide, sarcoma de Kaposi, hemangioma, obesidad, nefropatías aguda y crónica, ateroma, reestenosis arterial, enfermedades autoinmunes, inflamación aguda y enfermedades oculares asociadas con la proliferación de vasos retinianos tales como retinopatía diabética.

Más específicamente, el Compuesto I es útil en el tratamiento de una diversidad de cánceres, que incluyen (pero no se limitan a) los siguientes:

- carcinoma, que incluye el de vejiga, mama, colon, riñón, hígado, pulmón, incluyendo el cáncer de pulmón de células pequeñas, esófago, vesícula biliar, ovarios, páncreas, estómago, cuello del útero, tiroides, próstata y piel, incluyendo el carcinoma de células escamosas;

- tumores hematopoyéticos de linaje linfoide, que incluyen leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma Hodgkins, linfoma no Hodgkins, linfoma de células peludas y linfoma de Burkett;

- tumores hematopoyéticos de linaje mielóide, que incluyen leucemias mielógenas agudas y crónicas, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica;

- tumores de origen mesenquimal, que incluyen fibrosarcoma y rhabdomyosarcoma;

- tumores del sistema nervioso central y periférico, que incluyen astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannomas; y

- otros tumores, que incluyen melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentoso, queratoacantoma, cáncer folicular del tiroides y sarcoma de Kaposi.

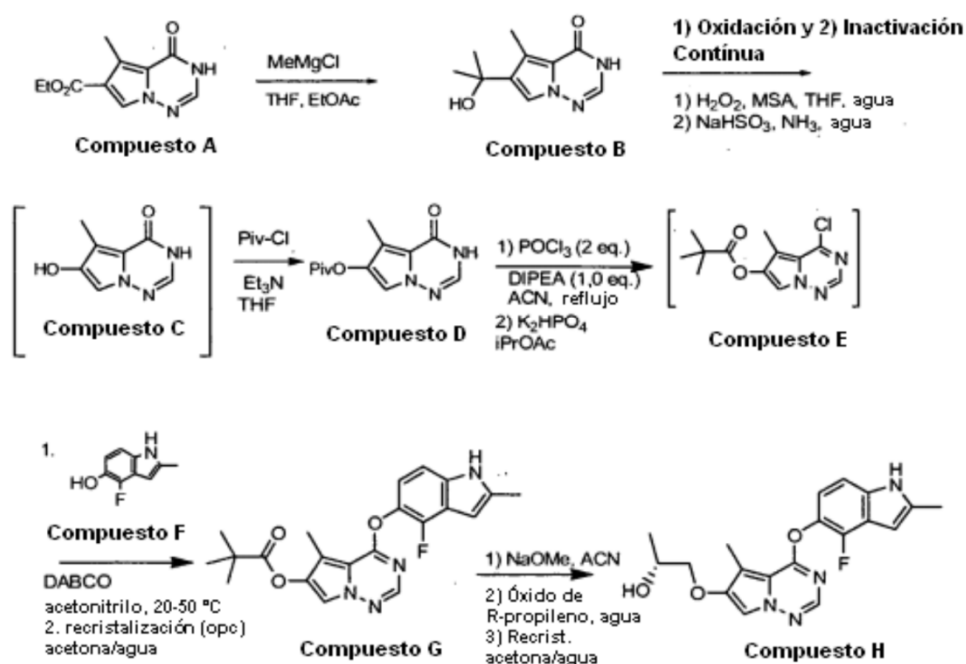
El Compuesto I es especialmente útil en el tratamiento de tumores que tienen una alta incidencia de la actividad de tirosina quinasa, tales como tumores de colon, pulmón, hepatocelular y pancreático. Mediante la administración de una composición (o una combinación) que comprende el Compuesto I, se reduce el desarrollo de tumores en un huésped mamífero.

- 5 El Compuesto I también puede ser útil en el tratamiento de otras enfermedades distintas del cáncer que pueden estar asociadas con las rutas de transducción de señales que operan a través de los receptores del factor de crecimiento tales como VEGFR-2 y FGFR-1.

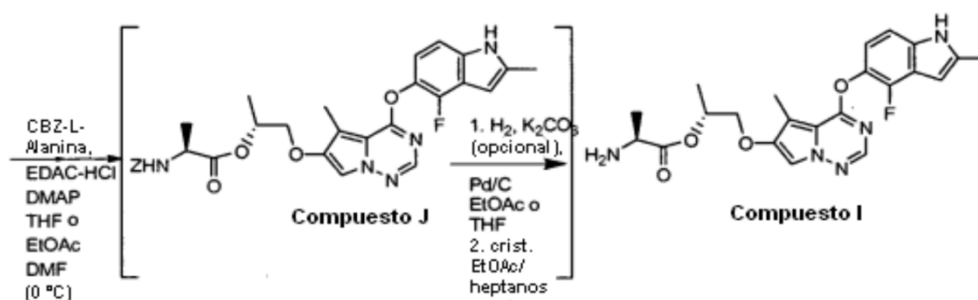
10 El Compuesto I se puede formular con un vehículo o con un diluyente farmacéutico para su administración oral, intravenosa o subcutánea. La composición farmacéutica se puede formular de una manera clásica usando vehículos, diluyentes y/o aditivos sólidos o líquidos adecuados para el modo deseado de administración. Por vía oral, el Compuesto I se puede administrar en forma de comprimidos, que incluyen comprimidos recubiertos, cápsulas, gránulos, polvos y similares. El Compuesto I también se puede administrar en forma de una suspensión que usa vehículos adecuados para este modo de administración.

15 La cantidad eficaz del Compuesto I la puede determinar alguien con experiencia habitual en la materia e incluye cantidades de dosificación ejemplares para un mamífero de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 300 mg/kg/día, preferentemente menos de aproximadamente 200 mg/kg/día, en una dosis única o en 2 a 4 dosis divididas. En particular, es preferente una dosis de 600-800 mg/día. Se entenderá que el nivel de dosis específico y la frecuencia de dosificación para cualquier sujeto en particular puede variar y dependerá de una diversidad de factores, la biodisponibilidad del Compuesto I en la Forma N-1, la estabilidad metabólica y la duración de la acción del Compuesto I, la especie, edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del sujeto, el modo y tiempo de administración, tasa de excreción, combinación de fármacos y gravedad de la afección en particular. Los sujetos preferentes para el tratamiento incluyen animales, más preferentemente especies de mamíferos tales como seres humanos y animales domésticos tales como perros, gatos, caballos y similares.

El procedimiento de la presente invención se desvela en el siguiente esquema de reacción:



25



En general, el Compuesto A se puede convertir en el Compuesto B por tratamiento con un agente de metilación, tal como un reactivo de Grignard, es decir, cloruro de metilmagnesio en un disolvente adecuado. Los disolventes adecuados incluyen disolventes etéreos tales como THF, metil-THF, MTBE o éter dietílico. THF es el disolvente preferente para la reacción. El Compuesto A se desvela en la Patente de los Estados Unidos de América número N° 6.982.265 y el Compuesto B se desvela en el documento USSN 11/165.875 presentado el 24 de Junio de 2005.

El Compuesto C se prepara a partir del Compuesto B con una oxidación continua que es una de las etapas clave de la presente invención. La reacción de oxidación del Compuesto B al Compuesto C se puede llevar a cabo en un proceso discontinuo o continuo. La mezcla de reacción tiene el potencial de incremento térmico y un proceso continuo minimiza la cantidad de material en riesgo en cualquier momento dado para minimizar el impacto explosivo y ofrece una transferencia de calor más eficaz para minimizar el potencial de incremento. En general, las reacciones continuas se pueden llevar a cabo usando un reactor de tanque agitado de flujo continuo o un reactor de flujo pistón. Teniendo en cuenta la naturaleza de la reacción, llevarla a cabo en un reactor de tanque agitado de flujo continuo necesitaría una mayor concentración de peróxido de hidrógeno que para un reactor de flujo pistón para obtener un producto de la misma calidad. Además, los reactores de flujo pistón presentan mucha mayor transferencia de calor que los reactores de tanque agitado de flujo continuo. Por consiguiente, por razones de seguridad y de calidad del producto, el modo preferente de llevar a cabo la oxidación del Compuesto B al Compuesto C es un reactor de flujo pistón y un proceso continuo.

En esta etapa, se mezcla y se enfría una solución del compuesto B (en THF y agua) y peróxido de hidrógeno. Se añade un ácido a la mezcla de reacción y la corriente de reacción entra en lo que se conoce como Etapa de Reacción a Baja Temperatura. Por lo general esto se produce a una temperatura de aproximadamente 0 °C (de -5 °C a 5 °C). A continuación, la mezcla de reacción circula hacia la Etapa de Reacción a Alta Temperatura, que se mantiene a una temperatura de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 18 °C. Una temperatura preferente para esta etapa es aproximadamente 14 °C. Los caudales relativos para las 3 corrientes de entrada se ajustan para controlar la estequiometría de la reacción y la calidad del producto. Los caudales y el intervalo de temperatura del proceso continuo se controlan de tal modo que el tiempo de permanencia total en el reactor continuo sea de 12-18 minutos. Finalmente, el compuesto deseado circula por un tanque de inactivación en el que se puede tratar de un número de formas antes de ser usado en la siguiente etapa. Preferentemente, el exceso de peróxido de hidrógeno se inactiva con un agente reductor y se ajusta el pH. La corriente de salida continua se puede dirigir hacia un tanque único de inactivación durante un periodo de 4-30 horas.

Una clave para el procedimiento es que el Compuesto C, que se desvela en el documento USSN 11/165.875 presentado el 24 de Junio de 2005, no está aislado. La corriente inactivada se protege para formar el Compuesto D, que también se desvela en el documento USSN 11/165.875 presentado el 24 de Junio de 2005, que usa cloruro de pivaloilo y una base de amina.

En la siguiente etapa del procedimiento, el Compuesto D se clora usando oxiclorigen de fósforo para producir el Compuesto E. El Compuesto E también se desvela en el documento USSN 11/165.875 presentado el 24 de Junio de 2005.

En la preparación del Compuesto G a partir de los Compuestos E y F, en general el Compuesto F se activa al mezclarlo con una base tal como DABCO, después se combina con el Compuesto E para formar el Compuesto G. La preparación del Compuesto F se desvela y se reivindica en la Patente de los Estados Unidos de América N° 6.933.386. El Compuesto G se puede purificar opcionalmente por recristalización a partir de acetona/agua.

El Compuesto H se puede preparar a partir del Compuesto G por medio del compuesto intermedio K usando un número de reactivos para conseguir la desprotección del Compuesto G. Estos incluyen NaOMe, KOMe, KOEt, KOiPr, NaOEt y NaOiPr. El reactivo preferente es NaOMe. En lugar de acetonitrilo, se pueden usar otros disolventes tales como metanol, etanol, isopropanol, DMF y THF. Además, otras combinaciones de disolventes capaces de conseguir la reacción de acoplamiento del Compuesto K con óxido de propileno incluyen acetona y agua o metanol y agua, aunque ninguna combinación de disolventes proporciona el alto rendimiento y pureza de la combinación acetonitrilo/agua que se muestra en el esquema.

Opcionalmente, el Compuesto H se puede cristalizar a partir de acetona/agua o acetonitrilo/agua para producir el Compuesto H de alta calidad. Acetona/agua es preferente.

5 La etapa final, la preparación del Compuesto I a partir del Compuesto H, implica la formación de éster entre el Compuesto H y CBz-L-alanina, usando un agente de acoplamiento para producir el Compuesto J. El Compuesto J por lo general no se aísla. Esta reacción se produce por lo general en THF o acetato de etilo con DMF añadida a 0 °C a temperatura ambiente. El agente de acoplamiento preferente es EDAC-HCl (hidrocloruro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida). En una segunda fase de esta etapa, el Compuesto J se desprotege, mediante hidrogenación y se cristaliza para producir el Compuesto I.

10 En general, el Compuesto I se puede cristalizar por tratamiento con heptanos y lavando con acetato de etilo/heptanos y THF/heptanos.

Otros disolventes que se han usado de forma satisfactoria en las condiciones preferentes de reacción y los reactivos alternativos que se han mencionado anteriormente incluyen acetatos de alquilo, tales como EtOAc, nBuOAc e iPrOAc; éteres, tales como THF y 2-metil THF; disolventes halogenados tales como diclorometano y disolventes apróticos polares tales como DMF y NMP. Estos también son útiles como codisolventes.

15 Otros disolventes adecuados para la cristalización incluyen una diversidad de acetatos de alquilo, tales como nBuOAc, iBuOAc, iPrOAc, y éteres tales como THF. Los disolventes que han sido demostrados como antidisolventes son: n-heptano, heptanos, tolueno, MTBE. Se pueden usar potencialmente otros disolventes tales como cloruro de metileno, ciclohexano, acetona, alcohol isopropílico, NMP, DMF, DMA en la cristalización de I. Las condiciones de cristalización también se pueden variar en términos de temperatura, concentración, estrategia de sembrado, perfil de calentamiento/enfriamiento y tasas de agitación.

20

Ejemplos

La presente invención se describirá ahora adicionalmente mediante el ejemplo o ejemplos siguientes de trabajo, que son realizaciones preferentes de la presente invención. Todas las temperaturas se dan en grados Celsius (°C) a menos que se indique lo contrario. Estos ejemplos son ilustrativos más que limitantes y se debe entender que pueden existir otras realizaciones que entren dentro del espíritu y del alcance de la presente invención como se define mediante las reivindicaciones adjuntas a la misma.

25

Ejemplo 1

Conversión del Compuesto A en el Compuesto B

Una mezcla del compuesto A (22,0 kg, 99,5 moles) y tetrahidrofurano seco (257,3 kg) se purgó con nitrógeno y se enfrió a 7 °C. Se añadió una solución de cloruro de metilmagnesio en tetrahidrofurano (3 M, 169,4 kg, 503,1 moles) durante más de 25 min a 6-12 °C seguido de tetrahidrofurano (2 kg) para lavar la línea. La solución se calentó a 28 °C/10 min y se mantuvo a aproximadamente 30 °C durante otras 2 h. La mezcla de reacción se transfirió a una solución de cloruro de amonio (75,9 kg) en agua (303 kg) durante más de 3 horas y 20 minutos a 0-4 °C. El recipiente de reacción se aclaró con otros 22 kg of tetrahidrofurano y se añadió acetato de etilo (237,7 kg) a la mezcla. Se permitió que las fases reposaran durante 1,5 h y se recuperaron 750 l de la fase orgánica superior. La fase orgánica se lavó con una solución de cloruro sódico (24 kg) en agua (83,6 kg) y se filtró a través de un lecho de Celite (11 kg) para producir 750 l de filtrado. El filtrado se destiló al vacío hasta 160 l. Se cargó acetato de etilo y la destilación se repitió hasta 160 l. Este ciclo se repitió con 49,6 kg de acetato de etilo. La mezcla se diluyó con 60,7 kg de heptano y se repitió la destilación. La masa de cristalización se mantuvo a 31 °C durante 1 h y se enfrió a 2 °C durante más de 4 h. Los cristales se recogieron por filtración y se lavaron con una solución de acetato de etilo (22 kg) y heptano (11,8 kg). Una vez que se hubieron retirado las aguas madres de la torta, se secó a 35 °C al vacío durante más de 3 días para proporcionar 19,6 kg del Compuesto B al 92% en peso (rendimiento de un 87,5%).

30

35

40

Ejemplo 2

Ejemplo 2A: (inactivación inversa a pH variable)

45 Se preparan tres soluciones de alimentación y se usan para la reacción de conversión del Compuesto B en el Compuesto C mediante un procedimiento de oxidación continua. Se prepara primero una mezcla del compuesto B (120 g) más tetrahidrofurano (1452,15 g) y agua (245,66 g). Esta solución se denomina solución de material de partida (SMS). Las otras dos soluciones de alimentación que se necesitan para la reacción son: ácido metanosulfónico (MSA) comercial al 70% (acuoso) y peróxido de hidrógeno al 50% disponible en el mercado (acuoso). La corriente de SMS se bombea a través del sistema con un caudal de 31,9 gramos/hora. Primero la SMS se enfría previamente a 0 °C mediante un intercambiador de calor y después se mezcla con la solución de peróxido de hidrógeno que se está bombeando a través del sistema con un caudal de 6,1 gramos/hora. La mezcla se produce en un mezclador en línea (microreactor o mezclador estático). La mezcla resultante después se enfría a 0 °C mediante un intercambiador de calor y se mezcla en línea con una solución enfriada previamente (0 °C) de ácido metanosulfónico en un microreactor o en un mezclador estático con camisa. El caudal de la solución de ácido metanosulfónico es de 17,5 g/h. La secuencia de mezclado es importante en este proceso. Además, los caudales

50

55

relativos de cada solución de alimentación influyen en el tiempo de reacción y en la calidad del producto. Para asegurar que la temperatura de la reacción se controla para mitigar cualquier riesgo de reacción en cadena, al tiempo que aún se permite una reacción completa en un plazo de tiempo razonable, la corriente de la reacción circula a través de dos zonas de temperatura. La primera zona de temperatura tiene un intervalo de -5 a 5 °C. El tiempo de permanencia en esta zona de baja temperatura es de aproximadamente dos minutos (incluyendo el mezclador en línea). La segunda zona de temperatura presenta un tiempo de permanencia de diez a doce minutos y un intervalo de temperatura de aproximadamente 10-18 °C.

La corriente de la reacción que sale del proceso continuo es ácida y contiene un exceso de peróxido de hidrógeno. La salida de la reacción continua se refiere a un tanque de inactivación. En esta ejecución, el tanque de inactivación se carga inicialmente con 216,4 gramos de bisulfito sódico (NaHSO_3), 517,06 gramos de agua y 296,34 gramos de hidróxido de amonio acuoso al 28% (NH_4OH). La solución del tanque de inactivación se mantiene a 5-18 °C. El pH inicial de la solución de inactivación es 10,7. La reacción continua y la inactivación se ejecutan durante veinticuatro horas. A las veintitrés horas de la ejecución, el pH del tanque de inactivación es aproximadamente 6,23 y después se ajusta hasta 7,3 con la adición de 12,62 gramos de hidróxido de amonio al 28%. Al final de la ejecución, el pH se ajusta a 7,1 con la adición de 4,19 gramos de hidróxido de amonio. Las fases orgánica y acuosa en el tanque de inactivación se separan y se recuperan 624,06 gramos de solución orgánica. La fase acuosa se lava con 208 gramos de THF. La cantidad de las fases orgánicas combinadas llega a ser de 859,21 gramos y el rendimiento del proceso se estima en un 86%.

Ejemplo 2B: (inactivación inversa con control del pH)

Las condiciones de reacción son las mismas que las anteriores pero a una escala mayor y el procedimiento de inactivación es diferente. Las tres soluciones de alimentación son de la misma composición. Las tasas de alimentación son 52,1 g/min para la solución de material de partida, 9,91 g/min para el peróxido de hidrógeno acuoso y 27,9 g/min para la solución acuosa de ácido metanosulfónico. Se usa peróxido de hidrógeno acuoso al 50% en peso disponible en el mercado. Se prepara ácido metanosulfónico en forma de una mezcla de 9,18 kg de agua y 22,776 kg del ácido metanosulfónico al 99%. La SMS se prepara con una mezcla de 42,35 kg de tetrahidrofurano (THF), 7,00 kg de agua y 3,495 kg del Compuesto B.

En este ejemplo se usó un procedimiento alternativo de inactivación. El tanque de inactivación se carga inicialmente con 15,580 kg de bisulfito sódico, 41,155 kg de agua y 22,302 de hidróxido de amonio al 28%. El pH inicial de la solución es 7,6. El proceso continuo se ejecuta durante 16 horas. El pH del tanque de inactivación se ajusta continuamente durante toda la ejecución para que esté en el intervalo de 6,3 a 8,5 mediante la adición de hidróxido de amonio al 28%, cuando sea necesario. Durante la ejecución, la temperatura del tanque de inactivación estuvo en el intervalo de 5 a 18 °C.

Después de completar la ejecución, se separan las fases acuosa y orgánica y la fase acuosa (129,8 kg) se lava con tetrahidrofurano (18,6 kg). Después de la extracción y de la separación de las fases, la fase acuosa se descarga a los residuos y la fase orgánica pobre (24,1 kg) se combina con la fase orgánica rica (39,7 kg). El rendimiento estimado del Compuesto C es de un 82%.

Ejemplo 3

Síntesis del Compuesto D a partir del Compuesto C en THF acuoso

Una solución acuosa del Compuesto C en THF (4005 kg de solución, 132,9 kg del Compuesto C mediante ensayo por HPLC) se filtró a través de un paño de polipropileno de 10 micrómetros para retirar cualquier sólido residual. El volumen se redujo a un 60% mediante destilación al vacío hasta el Compuesto C al 7-8% en p/p mediante análisis por HPLC. Un ensayo para el pH indicó que la solución estaba en el intervalo deseado de 7,0-7,5. El contenido de agua mediante valoración con KF encontró que la solución estaba dentro del intervalo deseado de agua al 20-25% en p/p. La solución se enfrió a 5 °C, después se añadió trietilamina (242,9 kg) durante más de 30 minutos. Se añadió de cloruro de trimetilacetilo (169,1 kg) durante más de 30 minutos, dando como resultado un exotermia suave. La reacción se consideró finalizada después de 30 minutos mediante análisis por HPLC.

La mezcla bifásica se calentó a 20 °C, se mantuvo sin agitación durante 2 horas, después la fase acuosa inferior consumida se separó y se descargó. La fase superior se concentró mediante destilación al vacío (40 °C), tiempo durante el cual el producto cristalizó. La suspensión se diluyó después con agua (1323 kg), se enfrió a < 10 °C durante dos horas, se filtró y se lavó con agua (600 l) tres veces. El polvo cristalino de color blanco se secó al vacío a 75 °C durante 18 horas. El rendimiento fue de 173,8 kg para el Compuesto D, un 85,1% en base al ensayo de la solución de entrada del Compuesto C. La pureza fue de un 98,2% en p/p mediante análisis por hplc.

Ejemplo 4

Ejemplo 4A: Preparación del Compuesto G a partir del Compuesto D y del Compuesto F

El Compuesto D (119,8 kg, 98,2% en peso puro, 472 moles) en acetonitrilo seco (287 kg, 0,02% de agua) se puso en una atmósfera de nitrógeno y se añadió oxiclورو de fósforo (148 kg, 966 moles). Se añadió diisopropiletilamina

(62,2 kg, 481 moles) durante más de 15 minutos y la mezcla se calentó a reflujo durante más de 45 min. Una vez que se completó la reacción para convertir el Compuesto D en el Compuesto E, la mitad de la masa de reacción se transfirió a una solución de inactivación con una solución acuosa de hidrogenofosfato dipotásico al 12,4% en peso (1950 kg) y de acetato de isopropilo (501 kg) durante más de 1 h a 12-21 °C. La segunda mitad se inactivó de forma similar en un segundo recipiente. Las soluciones inactivadas se agitaron durante 1 h, se permitió que reposaran durante 1-2,5 h y se separaron. Las fases orgánicas se combinaron. Las soluciones combinadas se lavaron con una solución acuosa de hidrogenofosfato dipotásico al 15% en peso (537 kg) durante 15 min seguido de 80 min de reposo antes de la separación para producir un pH final de 8,3.

En otro recipiente, el Compuesto F (87,4 kg, 98,7% en peso puro, 522 moles) se disolvió en acetonitrilo (150 kg) y se pasó a través de un filtro de 1 micrómetro para retener partículas. Se usó acetonitrilo (30 kg) adicional para lavar las cantidades restantes. Se cargó 1,4-diaza-biciclo[2.2.2]octano (59,4 kg, 530 moles) a la solución seguido de más acetonitrilo (50 kg). Se añadió a esta mezcla la solución del Compuesto E, a través de un filtro, durante más de 35 min. Las cantidades residuales se transfirieron con más acetonitrilo (71 kg). La mezcla se agitó durante 65 min y se concentró por destilación a 20 kPa a 960 l, punto en el que el volumen se mantuvo a ~1000 l mediante la adición de acetonitrilo. El intercambio de disolvente se detuvo después de un total de 8 ¾ h cuando se midió el contenido de acetato de isopropilo por GC como un 1,1% en volumen. La mezcla se enfrió a 40 °C y se añadió agua a 5 °C (1200 l) durante más de 1 h. La mezcla se agitó 2 h y se recogió por filtración en un filtro secador. Los contenidos del recipiente se lavaron con agua (200 l), se retiraron las aguas madres de la torta y se lavó con agua (3 X 450 l). La torta se secó a 75 °C (camisa) con agitación ocasional una vez que la pérdida en el valor de secado (LOD) fue < 25%. La torta se secó hasta que el LOD alcanzó un 0,3% para dar 180,2 kg de sólidos de color crema (98,8% en peso, rendimiento de un 95,2%).

Recristalización del Compuesto G a partir de acetona acuosa (opcional)

Una mezcla del Compuesto G (254 kg de disolvente-compuesto húmedo, LOD = 19,7%) en acetona (1500 kg) se agitó a 55-60 °C durante 1 h para formar una solución transparente. La solución se enfrió a 40-45 °C y se clarificó por pasaje a través de un filtro de 10 µm durante más de 45 min. El reactor se aclaró con más acetona (176 kg) y la solución combinada se concentró mediante la destilación al vacío de 645 kg de acetona. La solución se enfrió a 20 °C y se añadió agua (840 kg) durante más de 36 min. La suspensión resultante se enfrió a 0-5 °C y se mantuvo durante 2 h. Los sólidos se recogieron por filtración durante más de 80 min y se lavaron con agua (390 kg). Esto produjo 284 kg de cristales húmedos que se secaron al vacío a 75 °C para producir 199,4 kg (recuperación de un 98%; 99,91% de pureza en el área LC; < 0,05% de LOD; 0,07% de agua).

Preparación alternativa

Ejemplo 4B: Preparación del Compuesto G a partir del Compuesto D y del Compuesto F mediante el uso de tratamiento con ditionito sódico

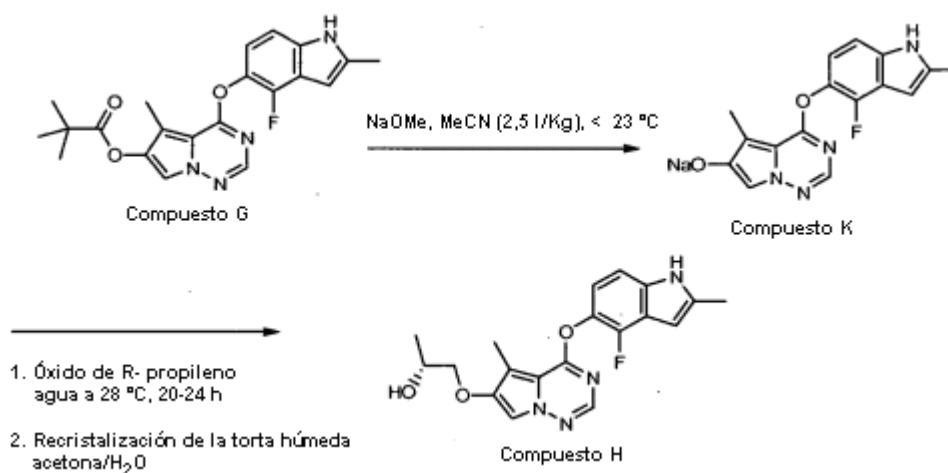
El Compuesto D (10,00 g, 99,3% en peso puro, 39,8 mmol) en acetonitrilo seco (36 ml, < 100 ppm de agua) se colocó en una atmósfera de nitrógeno y se añadió oxiclórico de fósforo en una porción (12,3 g, 99% en peso, 79,4 mmol). Se añadió diisopropiletilamina (5,1 g, > 99% en peso, 39,5 mmol) durante más de 4 min y la mezcla se calentó a reflujo durante 30 min. Después de 10 horas a reflujo y 9 horas de enfriamiento, la solución del Compuesto E se transfirió a una solución de inactivación de una solución acuosa de hidrogenofosfato dipotásico al 12% en peso (349 g) y de acetato de isopropilo (76 ml) a 5 °C. La mezcla inactivada se agitó durante 10 min, se permitió el reposo durante 15 min y se separó. La fase orgánica se lavó con solución acuosa de hidrogenofosfato dipotásico al 15% en peso (49 g) durante 1 min seguido de 15 min de reposo antes de la separación de las fases (pH final = 9).

En otro recipiente, el Compuesto F (7,27 g, 99% en peso puro, 43,6 mmol) se disolvió en acetonitrilo (24 ml) durante 30 min y se pasó a través de un filtro de papel Whatman #4. Se usó acetonitrilo (4 ml) adicional para aclarar el papel. Se cargó a la solución 1,4-diaza-biciclo[2.2.2]octano (4,89 g, 98% en peso, 42,7 mmol). Después de 25 min, la solución del Compuesto E se añadió a esta suspensión a través de un filtro de papel Whatman #4, durante más de 5 min. Las cantidades residuales se transfirieron con más acetonitrilo (3 ml). La mezcla se agitó durante 18 h y se concentró por destilación a 20 kPa hasta 100 ml, punto en el que volumen se mantuvo mediante la adición de acetonitrilo. El intercambio de disolvente se detuvo después de 3,5 h cuando se habían recogido un total de 365 ml de destilado. El nivel se redujo hasta ~80 ml en este punto. La mezcla se enfrió a 40 °C y se cargaron 10 ml de tetrahidrofurano seguido de acetonitrilo suficiente para recuperar los 100 ml del nivel de suspensión. Esta mezcla se cargó con 1,60 ml de una solución recién preparada de ditionito sódico en agua (100 mg/2,00 ml de agua). La mezcla se llevó a reflujo durante más de 10 min. Después de 30 min de reflujo, se cargó una solución adicional de 1,60 ml de ditionito sódico recién preparado. Después de otros 15 min, se cargó agua (1,00 ml) y se mantuvo el reflujo durante un periodo adicional de 5 min para disolver los sólidos adicionales. Se permitió que la solución se enfriara a 30 °C durante más de 100 min. Se añadió agua (100 ml) durante más de 105 min y la suspensión se agitó durante 2,5 días. Los cristales se recogieron por filtración en un filtro Buchner en un papel Whatman #4 y se lavaron con agua (4 X 38 ml). La torta se secó con un vacío de 0,1 kPa durante 2 h para dar 15,39 g de Compuesto G en forma de un sólido, (99,93% de pureza en el área LC, un 98% de rendimiento). Este material contenía 20-100 ppm del Compuesto D y 5-20 ppm del Compuesto E. Este material se recristalizó opcionalmente a partir de acetona acuosa. Una mezcla del Compuesto G (15,00 g) en acetona (90 ml) a 45-55 °C se clarificó a través de un papel

5 Whatman #4 y se lavó a través de este con otros 5 ml de acetona. Los sólidos precipitados se volvieron a disolver por calentamiento a reflujo en atmósfera de nitrógeno. La solución se enfrió y se sembró hasta que hubo comenzado la nucleación. Se permitió que evolucionara el crecimiento del cristal mientras que se enfriaba lentamente durante más de 17 h tras lo cual se cargó agua (62 ml) durante más de 105 min. Después de 3 h, los sólidos se recogieron en un papel Whatman #4, se lavaron con agua (40 ml) y se secaron en el filtro protegido en atmósfera de nitrógeno para retirar la porción principal del disolvente. Los cristales se secaron adicionalmente a vacío de 0,1 kPa durante 24 h para producir 14,24 g de cristales (recuperación de un 97%; 99,94% de pureza en el área LC). Este Compuesto G purificado contenía 5-20 ppm del Compuesto D y < 5 ppm del Compuesto E.

Ejemplo 5

10 Preparación del Compuesto H a partir del Compuesto G y de óxido de propileno



Desprotección del Compuesto G para dar el Compuesto K

15 Se equipó un recipiente de reacción de 4000 l con camisa con un agitador mecánico, condensador de reflujo y termopar de temperatura. Se cargó acetonitrilo al reactor de barrido de nitrógeno (188,9 kg), seguido sucesivamente del Compuesto G (170,8 kg, 430,8 moles) y acetonitrilo (103 kg). La mezcla de reacción se enfrió a 10 °C en barrido de nitrógeno. Se añadió lentamente a la mezcla de reacción una solución de metóxido sódico al 25% en peso en metanol (91,5 kg, 430,8 mmol), seguido de un aclarado con acetonitrilo (28 kg) mientras que se mantenía la temperatura interna por debajo de 23 °C. La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 1 hora, momento en el que el análisis por HPLC de la alícuota de la reacción indicó el consumo completo del Compuesto G.

Alquilación del Compuesto K para dar el Compuesto H

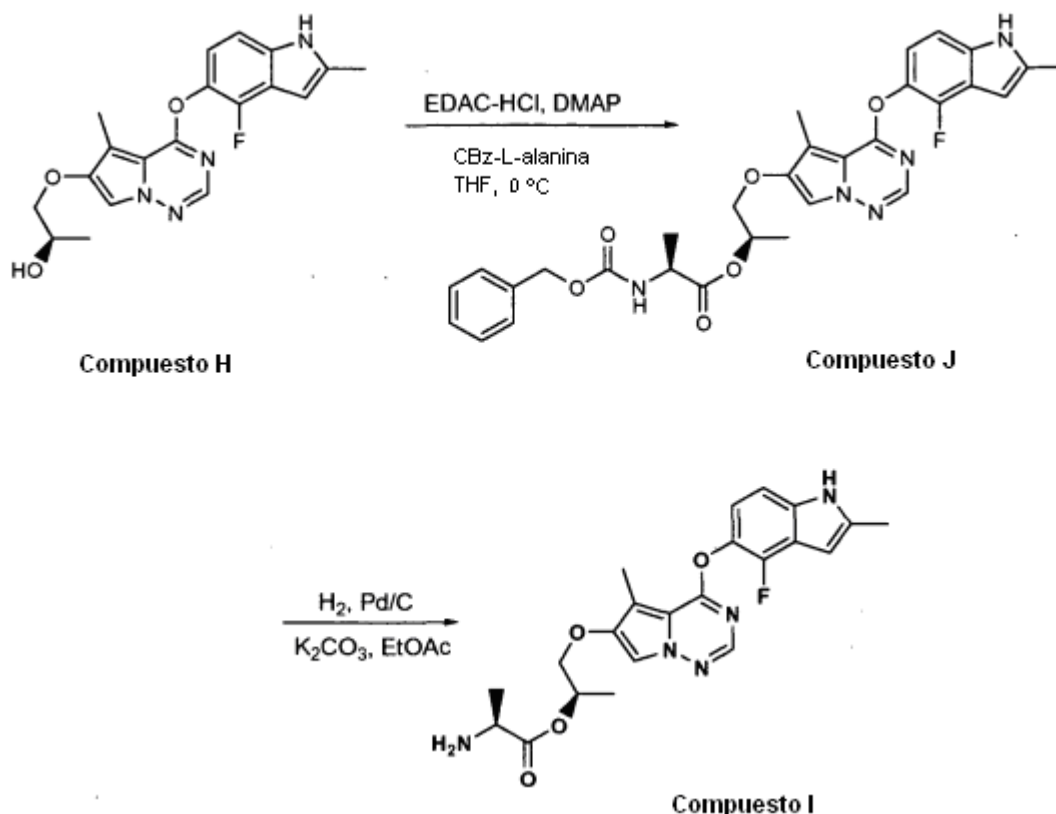
25 Se cargó agua (854 kg) a la solución del Compuesto K seguido de óxido de (R)-(+)-propileno (128,7 kg, 2218,4 moles) y aclarado con acetonitrilo (22 kg). Después de cerrar la ventilación del recipiente de reacción, la mezcla resultante se mantuvo a 20-30 °C durante 17 horas para dar como resultado una suspensión. En ese momento el análisis por HPLC de la alícuota de la reacción indicó una conversión > 98% en el Compuesto H.

La mezcla de suspensión se filtró en un filtro secador a través de filtro de tela de 20 µm a 207 kPa de presión de nitrógeno. La torta del producto se lavó con una solución acuosa de acetona al 20% y resultó un LOD típico de un 25-35% después de la retirada total de las aguas madres.

30 Se cargó en el filtro secador una solución mezclada previamente de acetona/agua (729 kg de acetona/92,4 kg de agua) para dar como resultado una suspensión. La suspensión se calentó a 50-58 °C y se agitó a esta temperatura durante 20-90 min para dar una solución, que se transfirió a un recipiente de reacción de 4000 l con camisa. El filtro secador se aclaró con una solución mezclada previamente de acetona/agua (182 kg acetona/23,1 kg agua) y la solución de aclarado se combinó con solución de la disolución. La solución combinada se calentó a 50-58 °C. Se añadió agua (1039,6 kg) durante más de 50 min manteniendo la temperatura interna entre 50-56 °C. La suspensión resultante se enfrió a 18 - 20 °C durante más de 2 horas y se envejeció durante 6-20 horas. Los sólidos se aislaron por filtración en un filtro secador. La torta húmeda se lavó con una solución mezclada previamente de acetona/agua (1366 kg agua y 266 kg acetona) y se secó a 50-60 °C al vacío para producir 120 kg (75%) del Compuesto H.

Ejemplo 6

Ejemplo 6A: Preparación del Compuesto I a partir del Compuesto H y estructura de CBz-alanina del compuesto H que presentó un punto de corte extraño en la copia que enviaste



5

Conversión del Compuesto H en el Compuesto J

Un reactor forrado de vidrio de 4546 l se inertizó tres veces con nitrógeno, después se cargó con 557,1 kg de THF seguido de 73,7 kg de DMF. A esto se cargaron 77,4 kg del Compuesto H, 60,2 kg de EDAC-HCl y 0,760 kg de 4-dimetilaminopiridina. La reacción se enfrió de -1,7 a 2,7 °C. Después de alcanzar la temperatura fijada, se cargaron 60,8 kg de CBz-L-alanina seguido de un aclarado con 65,0 kg de THF. La reacción se envejeció durante 3 horas momento en el que se tomó una muestra y el análisis por HPLC indicó que el Compuesto H no se detectaba. Después de 20 minutos, la reacción se interrumpió mediante una carga de 878,7 kg de ácido fosfórico 0,5 M en solución de salmuera al 18% en peso, seguido de un aclarado con 39,4 kg de agua. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y después se agitó durante 30 minutos. La agitación se detuvo y se permitió la separación de las dos fases durante más de 30 minutos. La fase acuosa inferior consumida se transfirió a los residuos. La fase orgánica se lavó con 880,3 kg de K₂CO₃ al 5% en peso en una solución de salmuera al 18% en peso. La mezcla se agitó durante 30 minutos, se detuvo la agitación y se permitió la separación de las dos fases durante más de 30 minutos. La fase acuosa inferior consumida se transfirió a los residuos. La corriente orgánica rica se mantuvo durante una noche. Al día siguiente la corriente orgánica rica se concentró desde un volumen inicial de 540 l hasta un volumen final de 295 l (temperatura de la camisa < 80 °C, 20 kPa). Se transfirió acetato de etilo desde otro reactor hasta que el volumen se ajustó a aproximadamente 475 l. El disolvente se cambió por acetato de etilo mediante destilación. La corriente del Compuesto J en acetato de etilo se filtró a través de un filtro de pulido de 10 micrómetros y se recogió dando como resultado 425,1 kg de un Compuesto J al 26,6% en peso en una corriente de acetato de etilo. El reactor se cargó con 50,3 kg de un aclarado de acetato de etilo, después el aclarado se pasó a través del filtro de pulido y se recogió de forma separada. Esto corresponde a 114,28 kg del Compuesto J (rendimiento de la etapa de un 92,7%).

30

Desprotección para dar el Compuesto I

El Compuesto J en forma de una solución en EtOAc (corriente total de 467 kg, que contiene 120 kg del Compuesto J) se añadió a un reactor de acero inoxidable de tamaño mínimo de 1137 l. La línea se aclaró con 25 kg de EtOAc que después fue seguido de la adición al reactor de Pd al 5%/C (24 kg, 50% en peso de agua) y carbonato potásico (20 kg). La concentración se ajustó a 5 l/kg de Compuesto J mediante la carga de aproximadamente 80 kg de EtOAc. El reactor se purgó tres veces con nitrógeno hasta una presión de 207 kPa, y dos veces con hidrógeno hasta una presión de 138 kPa. La temperatura del lote se fijó a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno a 138 kPa durante 7 horas. La mezcla de reacción se muestreó; el análisis por HPLC indicó una conversión de un 99,45%. El recipiente se despresurizó y se purgó con nitrógeno. Los Compuestos J e I y el producto secundario de CO₂ se controlaron mediante un FTIR en línea durante toda la reacción y el CO₂ se controló durante las purgas de nitrógeno para garantizar que no quedara CO₂ en la solución de la reacción. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de bolsa de 5 micrómetros seguido de un burbujeador de 3 micrómetros y después un filtro Cuno de 0,5 micrómetros. Los sólidos consumidos se lavaron con 180 kg de EtOAc recién preparado. Las corrientes orgánicas combinadas se ensayaron por HPLC para indicar un rendimiento en el proceso de 80,98 kg, (rendimiento de un 88% en base a la entrada de compuesto H).

Cristalización y aislamiento del Compuesto I**Ejemplo A. Cristalización a partir de EtOAc/heptanos.**

El Compuesto I en forma de una solución en EtOAc (713,4 kg, 11,6% en peso) se cargó a un reactor de 2000 l con camisa equipado con agitador mecánico, condensador de reflujo y un termopar. Con la temperatura de la camisa fijada a aproximadamente 50 °C, la solución se destiló a presión reducida (aproximadamente 20 kPa) hasta una concentración de aproximadamente un 20% en peso. Después de alcanzar la concentración aproximada, la destilación se cambió por destilación a volumen constante, con EtOAc recién preparado que se alimentaba desde un reactor de 4000 l. Se usaron aproximadamente 400 kg de EtOAc para la destilación a volumen constante para producir una concentración de la solución final de un 18,9% en peso del Compuesto I. Durante la destilación la temperatura del lote se mantuvo entre 30-40 °C.

Después de la finalización de la destilación, se liberó el vacío y la solución se calentó a aproximadamente 45-50 °C, y se obtuvo una solución transparente. Se añadieron a la solución 275,0 kg de heptanos durante más de 20-30 minutos mientras que aún se mantenía la temperatura de lote a 40-50 °C. El tratamiento de la mezcla de reacción con 0,3 kg de semillas y envejeciendo la mezcla durante 10 minutos produjo una suspensión agitable. Se añadieron 275,0 kg adicionales de heptanos durante más de 20-30 minutos. La suspensión resultante se enfrió a 20 °C durante más de 2 horas y se envejeció durante un periodo adicional de una hora. La suspensión se sometió a molienda en húmedo durante aproximadamente 30 minutos para producir el material con un tamaño de partícula menor que 120 µm. Los sólidos se aislaron por centrifugación operando a 500-700 rpm. La torta húmeda resultante se lavó sucesivamente con aproximadamente 300 kg de EtOAc/heptanos (1:4 en v/v) y con aproximadamente 300 kg de heptanos y se secó a 50 °C al vacío en un secador cónico para producir 69,9 kg del Compuesto I (~84,1% de rendimiento).

Ejemplo B. Cristalización del Compuesto I a partir de BuOAc/heptano.

El Compuesto I, en forma de una solución en BuOAc (~150 kg, ~18% en peso) en un reactor de 2000 l con camisa equipado con agitador mecánico, condensador de reflujo y un termopar, se calentó a aproximadamente 60 °C y se obtuvo una solución transparente. Se cargaron 40,9 kg de heptano en el reactor de 2000 l durante más de 25 minutos para convertir la solución en una solución sobresaturada. La temperatura del lote se mantuvo a aproximadamente 60 °C durante la carga de heptano y se cargaron al reactor 50 g semillas, dispersas en 0,7 kg de n-heptano mediante una sembradora para iniciar la cristalización. Después de la primera carga de heptano, el lote se enfrió a 50-55 °C durante más de 30 minutos y se mantuvo a la misma temperatura durante ½ hora. Se estableció una suspensión durante el periodo de enfriamiento y de envejecimiento. Después del envejecimiento, se cargaron al reactor 98,0 kg adicionales de n-heptano durante más de 2 horas. Después el lote se enfrió a 15-20 °C durante más de 2 horas y después se mantuvo a 15-20 °C durante 1 hora. La suspensión resultante se sometió a molienda en húmedo con el molino húmedo preparado en un bucle de recirculación del reactor de 2000 l, colocado entre la válvula del fondo y una bomba de diafragma. La suspensión se molió durante aproximadamente 4,5 horas hasta que el tamaño de partícula del material estaba dentro de la especificación.

La suspensión se filtró a través de un filtro secador con un área de filtración eficaz de ~0,6 m². La torta húmeda aislada después se lavó con aproximadamente 34,3 kg de mezcla de BuOAc/n-heptano (1/4) y con 58,9 kg de n-heptano. La torta húmeda se secó *in-situ* a 20 °C durante 10 horas (al vacío), seguido de secado al vacío a 50 °C durante 2 horas. Se descargaron 19,3 kg del Compuesto I seco desde el filtro secador, produciendo un rendimiento global de un 69,3% a partir del compuesto H.

Ejemplo 6B: (Procedimiento alternativo)**Conversión del Compuesto H en el Compuesto J**

Un reactor forrado de vidrio de 9092 l se inertizó tres veces con nitrógeno y se cargó con 1056,7 kg de THF seguido de 140,9 kg de DMF. Se cargaron a esta mezcla 147,9 kg del Compuesto H. Se cargaron 115,9 kg de EDAC-HCl y 1,46 kg de 4-dimetilaminopiridina y la mezcla de reacción se enfrió. Al alcanzar la temperatura deseada de menos de 5 °C, se cargaron 116,8 kg de CBz-L-alanina seguido de 132,6 kg de THF en forma de un aclarado. La reacción se envejeció durante 3,5 horas momento en el que se tomó la muestra. El análisis por HPLC indicó que estaba presente menos de un 0,10% del Compuesto H. Después de un periodo adicional de una hora, la reacción se interrumpió mediante una carga de 1253,8 kg de ácido fosfórico 0,5 M en solución de salmuera al 15%, seguido de un aclarado con 44,4 kg de agua. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente con agitación moderada y después se envejeció durante un periodo adicional de 30 minutos. La agitación se detuvo y se permitió que las dos fases se separaran durante más de 30 minutos. La fase acuosa inferior consumida se transfirió a los residuos. La fase orgánica se lavó posteriormente con 1684,9 kg de K₂CO₃ al 4% en peso en solución de salmuera al 15% en peso. La mezcla se agitó durante 30 minutos, la agitación se detuvo y se permitió que las dos fases se separaran durante más de 60 minutos. La fase acuosa inferior consumida se transfirió a los residuos. La fase orgánica se lavó con 1825,7 kg de solución de salmuera al 15% en peso. La mezcla se agitó de nuevo durante 30 minutos, después la agitación se detuvo y se permitió que las dos fases se separaran durante más de 120 minutos. La fase acuosa inferior consumida se transfirió a los residuos. La corriente orgánica rica se concentró desde un volumen inicial de 897 l hasta un volumen final de 526 l a presión atmosférica. La destilación posterior a volumen constante hasta un punto final de Karl-Fischer (KF) de un 0,5% en peso se consiguió usando 902 kg de THF transferidos desde un recipiente adicional. La corriente del Compuesto J en THF se filtró a través de un filtro y se recogió dando como resultado 1018,5 kg del Compuesto J en la corriente de THF. El reactor se aclaró con 98,5 kg de una solución de THF; el aclarado se pasó a través del filtro y se recogió separadamente. El rendimiento cuantitativo de la corriente orgánica rica se determinó por HPLC.

25 Desprotección para producir el Compuesto I

El Compuesto J en forma de una solución en THF (corriente total de 472 kg, que contiene 112 kg) se añadió a un reactor de acero inoxidable de tamaño mínimo de 1137 l, seguido después de la adición al reactor de Pd al 5%/C (11,5 kg, 50% en peso de agua). La concentración se ajustó a 5 l/kg del Compuesto J mediante la carga de 58 kg adicionales de THF. El reactor se purgó tres veces con nitrógeno hasta una presión de 207 kPa, seguido de tres purgas de hidrógeno en el ciclo del espacio de cabeza entre 69 y 138 kPa, con agitación mínima. La temperatura del lote se fijó en 25 °C. La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno alimentada mediante la adición bajo la superficie a 138 kPa durante 85 minutos. El punto fijado para la presión inicial fue 172 kPa para tener en cuenta el rápido consumo de gas. La mezcla de reacción se muestreó; el análisis por HPLC indicó una conversión de un 99,9%. El recipiente se despresurizó y se purgó con nitrógeno. Los Compuestos J e I y el producto secundario de CO₂ se controlaron mediante un FTIR en línea durante toda la reacción y el CO₂ se controló durante las purgas de nitrógeno para garantizar que no quedara CO₂ en la solución de la reacción. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de bolsa de 1 micrómetro seguido de dos filtros de polipropileno de 0,5 micrómetros en serie. Las corrientes orgánicas combinadas (598,6 kg, 15,0% en peso) se ensayaron por HPLC para indicar un rendimiento cuantitativo en el proceso en base a una entrada del compuesto H).

40 Cristalización y aislamiento del Compuesto I**Cristalización a partir de EtOAc/heptanos.**

El Compuesto I en forma de una solución en THF se cargó a un reactor de 4000 l con camisa equipado con agitador mecánico, condensador de reflujo y termopar para producir 1233,9 kg (incluyendo los aclarados) en forma de una solución al 13,9% en peso. Con la temperatura de la camisa fijada a aproximadamente 80 °C, la solución se destiló a presión reducida (aproximadamente 20 kPa) hasta un volumen mínimo de aproximadamente 560 l. La destilación posterior a volumen constante y el intercambio de disolvente por EtOAc se produjo con los siguientes criterios de valoración de THF residual al 4,2% en volumen y la concentración del compuesto I de un 21% en peso en EtOAc. Durante la destilación la temperatura del lote se mantuvo entre 20-40 °C.

Después de la finalización de la destilación, se liberó el vacío y la solución se calentó a aproximadamente 50-55 °C. Se añadieron a la solución 459 kg de heptanos durante más de 40 minutos mientras que la temperatura del lote se mantenía a 50-55 °C. El tratamiento de la solución transparente resultante con 0,6 kg de semillas del Compuesto I suspendidas en 30,2 kg de heptanos, produjo una suspensión agitable que se envejeció durante 10 min. Se añadió una cantidad adicional de 459 kg de heptanos durante más de 40 minutos. La suspensión resultante se enfrió a 20 °C durante más de 2 horas y se envejeció durante una noche. La suspensión se sometió a molienda en húmedo durante aproximadamente 60 minutos para producir una suspensión con un 90% del tamaño de partícula inferior a 54 µm.

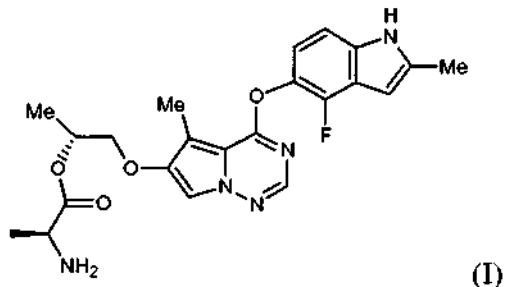
Los sólidos se aislaron en dos cargas mediante centrífuga y secador cónico o mediante filtro secador. La primera carga se lavó sucesivamente con 158 kg de heptanos/EtOAc a 4:1 y con 143,4 kg de heptanos, antes de su

transferencia a un secador cónico. La segunda carga se lavó sucesivamente con 149 kg de heptanos/EtOAc a 4:1 y con 143,1 kg de heptanos, antes de su transferencia al mismo secador cónico. La torta húmeda resultante se secó a 50 °C al vacío en un secador cónico para producir 130,1 kg del Compuesto I (rendimiento de un 75%). Se pierden 12,9 kg (8%) en las aguas madres y se espera que aproximadamente una parte final adicional de 17 kg (10%) permanezca en el secador.

5

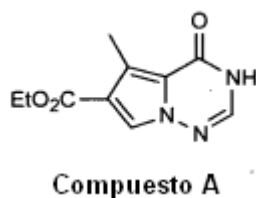
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación del Compuesto I de fórmula

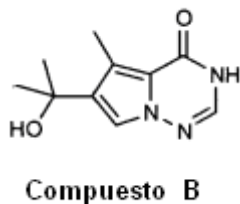


que comprende las etapas de

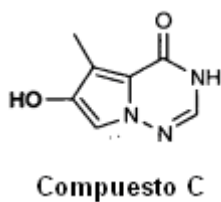
5 a) hacer reaccionar el Compuesto A de fórmula



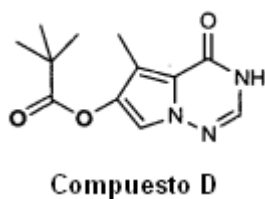
con un agente de metilación en un disolvente adecuado para producir el Compuesto B de fórmula



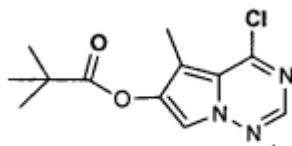
10 b) que se hace reaccionar en una oxidación continua seguido de una reacción de inactivación para preparar el Compuesto C de fórmula



y protección para convertir el Compuesto C en el Compuesto D de fórmula

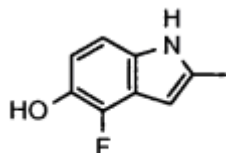


c) cloración del Compuesto D para producir el Compuesto E de fórmula



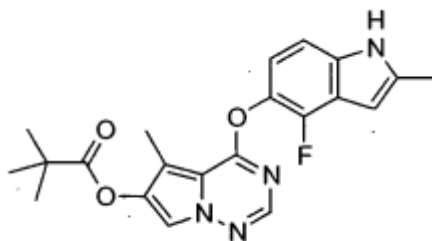
Compuesto E

d) que se acopla con el Compuesto F de fórmula



Compuesto F

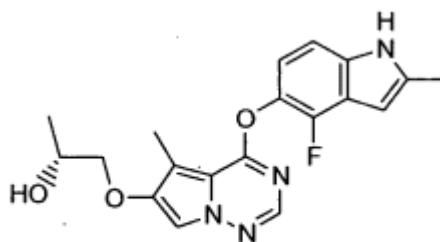
para producir el Compuesto G de la fórmula, que se cristaliza opcionalmente para mejorar la calidad, y



Compuesto G

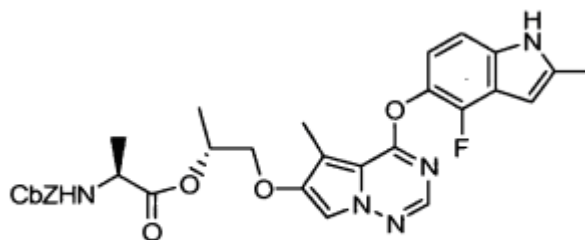
5

e) que se desprotege posteriormente y se hace reaccionar con óxido de (R)-(+)-propileno en un disolvente adecuado, y que se recristaliza opcionalmente para mejorar la calidad, para producir el Compuesto H de fórmula



Compuesto H

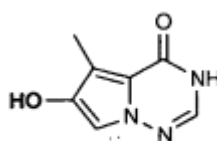
10 f) que se hace reaccionar con una Cbz-L-alanina y con un agente de acoplamiento para producir el Compuesto J de fórmula



Compuesto J

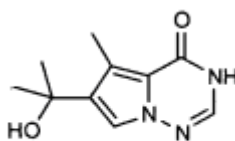
g) que se desprotege y se cristaliza para producir el Compuesto I cristalino.

2. Un procedimiento de reacción continua para la preparación del Compuesto C de fórmula



Compuesto C

5 a partir del Compuesto B de fórmula



Compuesto B

que comprende la oxidación del Compuesto B en un reactor continuo a través del que se ponen en contacto una solución del Compuesto B y peróxido de hidrógeno y un ácido, mientras que se están enfriando, mientras que circulan de manera continua a través del reactor.

- 10 3. El procedimiento de acuerdo con la Reivindicación 2 en el que el Compuesto C, que no está aislado, se protege con cloruro de pivaloilo y con una base para producir el Compuesto D.
4. El procedimiento de acuerdo con la Reivindicación 2 en el que el procedimiento de reacción continua implica llevar a cabo la reacción a través de una zona de baja temperatura y una zona de alta temperatura estrictamente controlada para evitar el incremento térmico.
- 15 5. El procedimiento de acuerdo con la Reivindicación 4 en el que la temperatura de los reactivos en la zona de baja temperatura se mantiene en un intervalo de aproximadamente 0-5 °C.
6. El procedimiento de acuerdo con la Reivindicación 4 en el que la temperatura de los reactivos en la zona de alta temperatura se mantiene en un intervalo de aproximadamente 12-18 °C.
- 20 7. El procedimiento de acuerdo con la Reivindicación 2 en el que la corriente de la reacción se inactiva con un agente reductor y el pH está ajustado.
8. El procedimiento de acuerdo con la Reivindicación 7 en el que el agente reductor que es usado es bisulfito sódico.
9. El procedimiento de acuerdo con la Reivindicación 2 en el que el ácido que es usado es ácido metanosulfónico.
10. El procedimiento de acuerdo con la Reivindicación 7 en el que el pH de inactivación es ajustado continuamente entre 6,3 y 8,5 usando amoníaco.
- 25 11. El procedimiento de acuerdo con la Reivindicación 1 en el que el Compuesto H se hace reaccionar con Cbz-L-alanina en presencia de THF o de acetato de etilo y un agente de acoplamiento de -5 a 5 °C para producir el Compuesto J, que después es desprotegido para producir el Compuesto I.

12. El procedimiento de acuerdo con la Reivindicación 11 en el que el agente de acoplamiento es EDAC-HCl.
13. El procedimiento de acuerdo con la Reivindicación 1 en el que el Compuesto I es cristalizado a partir de acetato de etilo/heptanos o de acetato de butilo/heptanos.
- 5 14. El procedimiento de acuerdo con la Reivindicación 1 en el que en la etapa e) se usa NaOMe en acetonitrilo y óxido de (R)-(+)-propileno en agua para producir el Compuesto H.
15. El procedimiento de acuerdo con la Reivindicación 14 en el que el Compuesto G es desprotegido y después se hace reaccionar con óxido de propileno para producir el Compuesto H.
16. El procedimiento de acuerdo con la Reivindicación 14 en el que el Compuesto H es recristalizado opcionalmente usando acetona y agua.

FIGURA 1

