

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 439 246**

51 Int. Cl.:

C07D 209/52 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.12.2007 E 07867798 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.11.2013 EP 2121605**

54 Título: **Procedimiento de preparación de (1R,2S,5S)-N-[(1S)-3-amino-1-(ciclobutilmetil)-2,3-dioxopropil]-3-[(2S)-2-[[[(1,1-dimetiletil)amino]carbonil]amino]-3,3-dimetil-1-oxobutil]-6,6-dimetil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-carboxamida**

30 Prioridad:

20.12.2006 US 876447 P

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

22.01.2014

73 Titular/es:

**MERCK SHARP & DOHME CORP. (100.0%)
126 East Lincoln Avenue
Rahway, NJ 07065-0907, US**

72 Inventor/es:

**WONG, GEORGE S.K.;
LEE, HONG-CHANG;
VANCE, JENNIFER A.;
TONG, WEIDONG y
IWAMA, TETSUO**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 439 246 T3

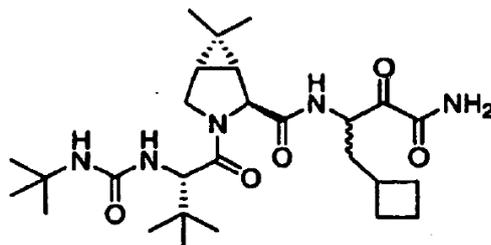
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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 (1R,2S,5S)-N-[(1S)-3-amino-1-(ciclobutilmetil)-2,3-dioxopropil]-3-[(2S)-2-[[[(1,1-dimetiletil)amino]carbonil]amino]-3,3-dimetil-1-oxobutil]-6,6-dimetil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-carboxamida

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de compuestos de fórmula I que han demostrado tener actividad como inhibidores de proteasas de HCV. La presente invención se refiere también a un procedimiento para la preparación de compuestos intermedios útiles para preparar los compuestos de fórmula I.



Fórmula I

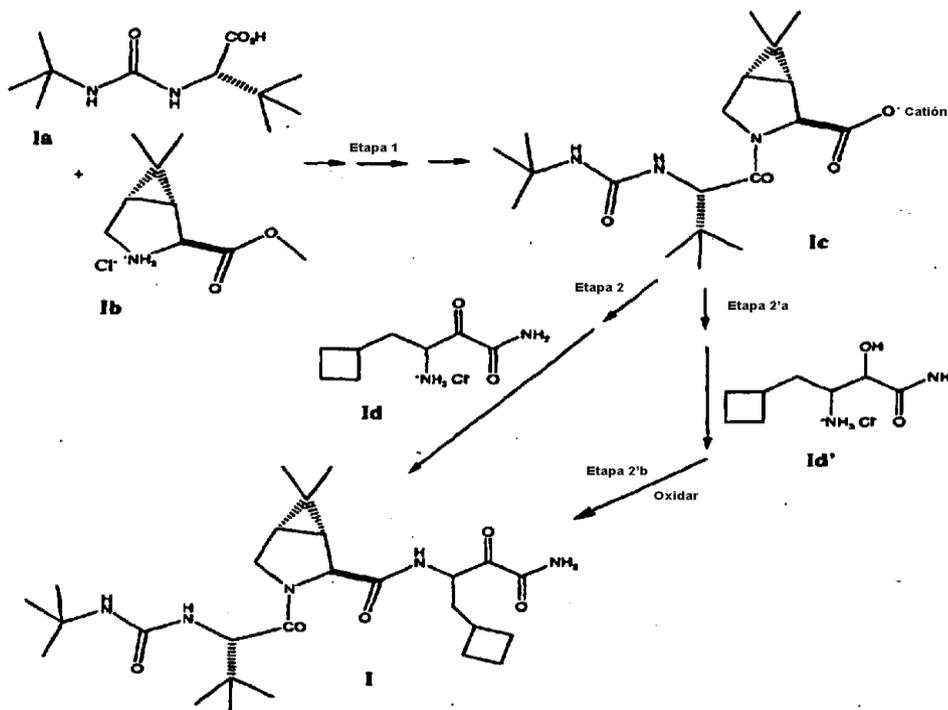
Antecedentes

10 La identificación de cualquier publicación en esta sección o en cualquier sección de la presente solicitud no es un reconocimiento de que dicha publicación constituya la técnica anterior de la presente invención.

Se describe un procedimiento de preparación del compuesto de fórmula I, (1R,2S,5S)-N-[(1S)-3-amino-1-(ciclobutilmetil)-2,3-dioxopropil]-3-[(2S)-2-[[[(1,1-dimetiletil)amino]carbonil]amino]-3,3-dimetil-1-oxobutil]-6,6-dimetil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-carboxamida en la patente de EEUU n.º 7.012.066 (la patente '066), ejemplo XXIV, que comienza en la columna 448 de la patente. Otros procedimientos para la preparación de los compuestos de fórmula I se describen en las solicitudes de patente de EEUU publicadas n.º 2005/0249702, publicada el 10 de noviembre, 2005, y 2005/0059800, publicada el 17 de marzo, 2005.

15 En general, el procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula I se ilustra en el esquema I:

Esquema I



Según el esquema I, los compuestos de fórmula I se han preparado acoplado el compuesto de fórmula Ia con el compuesto de fórmula Ib, preferiblemente según se ilustra en la solicitud de EEUU publicada n.º 2005/0059800, tratando una disolución en acetonitrilo de 2,6-lutidina y el compuesto de fórmula Ia con una disolución en acetonitrilo que contiene el compuesto de fórmula Ib, sal hidrocloreto de etil-[(3-dimetilamino)propil]carbodiimida (EDCI-HCl), e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBt). Después de que la reacción de acoplamiento se complete, la mezcla de reacción proporcionada en la etapa 1 se trata añadiendo metil terc-butil éter (MTBE), ajustando el pH con HCl, extrayendo con bicarbonato de sodio y concentrando la disolución orgánica. El concentrado después se diluye con acetonitrilo y se reconcentra, después se trata con hidróxido de litio acuoso, seguido de una disolución de HCl/acetato de isopropilo para liberar el ácido libre y, por último, se trata con L- α -metilbencilamina para precipitar la sal 1c a partir del producto acoplado, en la que la "sal" es el contraión de fórmula 1f (L- α -metilbencilamina).

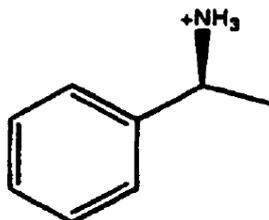
Fórmula 1f

Tal como se ilustra en el esquema I, se proporciona el compuesto de fórmula I a partir del compuesto de fórmula Ic utilizando uno de dos procedimientos. En un procedimiento, que se muestra en las etapas 2'a y 2'b, un procedimiento en tres etapas, el ácido libre se genera a partir del compuesto de fórmula Ic (mediante un tratamiento con un ácido, eliminando después el contraión de L- α -metilbencilamina). La forma de ácido libre de Ic se acopla con la amina Id', seguido de la oxidación del producto acoplado.

En un procedimiento alternativo, mostrado en el esquema I como etapa 2, la forma de ácido libre del compuesto Ic se acopla con la amina Id para proporcionar el compuesto de fórmula I directamente. Por consiguiente, haciendo referencia a la patente '066, el procedimiento de acoplamiento de la etapa 2 puede realizarse tratando una disolución de DMF/CH₂Cl₂ de la forma de ácido libre del compuesto Ic con la amina Id' en presencia de EDCI, HOBt y N-metilmorfolina para proporcionar el producto acoplado. Después de completar la reacción de acoplamiento, la mezcla de reacción se concentra, se trata con HCl acuoso y la capa acuosa se extrae con diclorometano. El extracto de diclorometano se lava a su vez con NaHCO₃ acuoso, HCl acuoso y salmuera, se seca con MgSO₄ y se seca al vacío para formar un sólido. El grupo funcional de alcohol del producto acoplado después se oxida para proporcionar el compuesto de fórmula I. La oxidación puede realizarse mediante un tratamiento con EDCI en una mezcla de tolueno/DMSO en presencia de ácido dicloroacético.

Según lo anterior, los procedimientos previos para la preparación del compuesto de fórmula I utilizando el esquema I requieren el uso de 1-hidroxibenzotriazol en la primera reacción de amidación que acopla los compuestos de fórmula Ia y Ib para formar el compuesto intermedio de fórmula Ic. Puesto que HOBt se clasifica como un sólido reactivo y, por tanto, el almacenamiento y el transporte del material está regulado, su uso en la fabricación a escala comercial implica dificultades para la manipulación y el almacenamiento y, por tanto, resulta deseable minimizar el número de etapas en que se emplea. Además, cuando se genera la forma de ácido libre del compuesto de fórmula Ic, es necesaria una etapa de destilación del disolvente y/o una etapa de intercambio del disolvente para mejorar la eficacia de la reacción, aumentando cualquiera de ambas la degradación del ácido libre. Además, el procedimiento del esquema I utiliza la formación de sales de α -metilbencilamina para proporcionar el intermedio Ic en una forma lo suficientemente pura para que pueda utilizarse en la posterior etapa del procedimiento. Sin embargo, se ha descubierto que el contraión de L- α -metilbencilamina reacciona con el disolvente de aislamiento, por ejemplo, acetato de isopropilo, para formar una impureza de N-acetil- α -metilbencilamina. Además, se ha descubierto que el contraión de L- α -metilbencilamina compite con las aminas de fórmulas Id y Id' en la posterior reacción de acoplamiento, y forma subproductos no deseados bajo las condiciones de reacción de interés. Así, cuando el intermedio de sal se convierte en el ácido libre, la amina debe separarse del ácido libre antes de realizar la segunda reacción de acoplamiento cuando se emplean dichos esquemas de procedimientos.

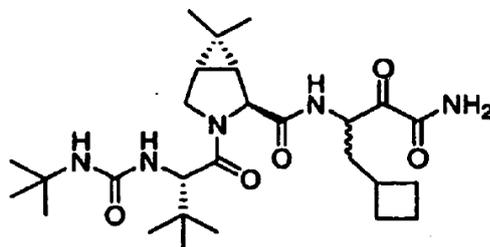
Se necesita un procedimiento para proporcionar el compuesto de fórmula I que minimice el uso de HOBt y que



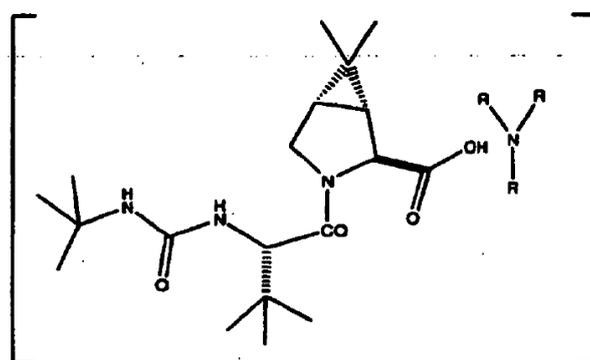
obvie la necesidad de regenerar la forma de ácido libre del compuesto intermedio Ic para realizar la segunda etapa de acoplamiento (etapa 2) ilustrada en el esquema I.

Sumario de la invención

Se describe un procedimiento para el suministro de un compuesto de fórmula I,



Fórmula I

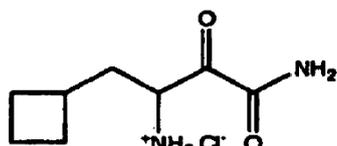


Fórmula Ic

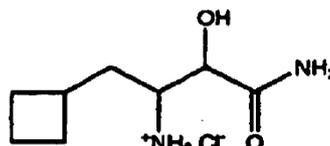
comprendiendo dicho procedimiento: (i) acoplar una sal de amina terciaria del compuesto de fórmula **Ic**,

5

con un compuesto salino de fórmulas **Id** o **Id'**,



Fórmula Id



Fórmula Id'

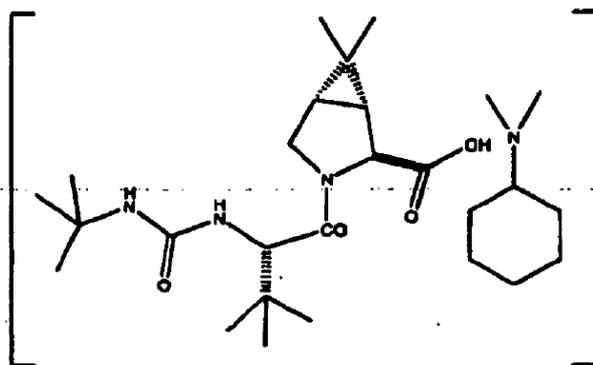
en presencia de al menos un reactivo de acoplamiento y al menos un resto añadido que porta un átomo de nitrógeno básico seleccionado de una amina terciaria, una amida terciaria, un compuesto de morfolina y mezclas de dos o más de los anteriores; y (ii) cuando el compuesto de fórmula **Id** seleccionado en la etapa (i) es un compuesto de fórmula **Id'**, oxidar el compuesto producido en la etapa de acoplamiento (i) para producir el compuesto de fórmula I.

10

En algunas realizaciones, se prefiere utilizar un disolvente orgánico polar no prótico en el que realizar la reacción de acoplamiento. En algunas realizaciones de la invención, se prefiere preparar la realización de la reacción de acoplamiento con un reactivo de acoplamiento en un medio seleccionado de acetato de etilo, N-metil-2-pirrolidiona (NMP), dimetilformamida (DMF) y mezclas de dos o más de los anteriores, más preferiblemente el disolvente de la reacción de acoplamiento es acetato de etilo en combinación con un disolvente seleccionado de dimetilformamida (DMF) y N-metil-2-pirrolidiona (NMP). En algunas realizaciones, se prefiere utilizar dimetilciclohexilamina como el contrarión en la sal de amina terciaria del compuesto de fórmula **Ic**, proporcionando con ello un compuesto de fórmula **Ic'**.

15

20



Fórmula Ic'

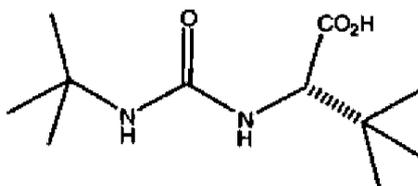
5 En algunas realizaciones de la invención, se prefiere realizar la reacción utilizando un reactivo de acoplamiento de péptidos que comprende al menos un resto seleccionado de etil-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida-HCl (EDCI-HCl), carbonildiimidazol (CDI), y 1-cloro-3,5-dimetoxitriazina (DMT-Cl), opcionalmente junto con uno o más reactivos seleccionados de 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), dimetilaminopiridina (DMAP), y 2-hidroxipiridina.

En algunas realizaciones de la invención, se prefiere realizar la reacción de acoplamiento en presencia de una amina terciaria añadida, más preferiblemente una amina terciaria seleccionada de diisopropiletilamina (DIPEA), trietilamina (TEA), 2,6-lutidina, N-metilmorfolina (NMM) y tetraetilendiamina.

10 En algunas realizaciones de la invención, se prefiere utilizar un reactivo de acoplamiento seleccionado de los reactivos de acoplamiento que comprenden: (i) HOBt-monohidrato en combinación con EDCI-HCl; (ii) HOBt humedecido con agua en N-metilpirrolidinona en combinación con EDCI-HCl; (iii) DMAP en combinación con EDCI-HCl; (iv) carbonildiimidazol (CDI) en DMF; (v) 1-cloro-3,5-dimetoxitriazina; (vi) triazina, por ejemplo, pero sin limitarse a 1,3,5-trimetoxi-2,4,6-triazina y 2-hidroxipiridina en combinación con EDCI-HCl. En algunas realizaciones, se prefiere añadir una amina terciaria seleccionada de N-metilmorfolina y diisopropiletilamina.

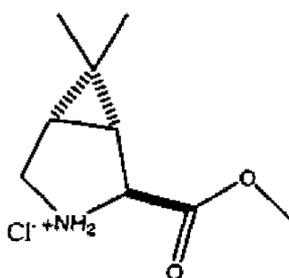
15 En un aspecto de la invención, el procedimiento de la invención comprende un procedimiento para formar el compuesto de fórmula Ic, comprendiendo dicho procedimiento:

(a) tratar un compuesto de fórmula Ia,



Fórmula Ia

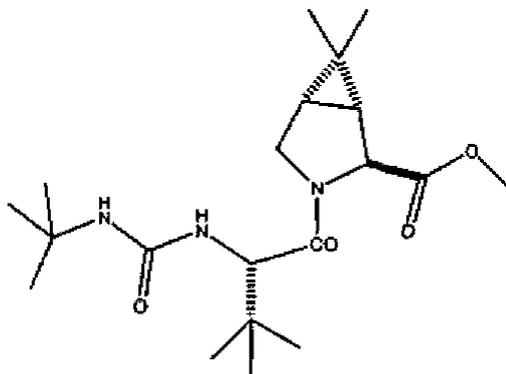
con un compuesto de fórmula Ib,



Fórmula Ib

20

en presencia de EDCI-HCl y 2,6-lutidina y un disolvente aprótico no polar adecuado para proporcionar condiciones para formar el producto de amida-éster acoplado de fórmula Ica, por ejemplo, pero sin limitarse a dimetilformamida (DMF), N-metil-2-pirrolidinona (NMP), acetonitrilo (ACN), o en un disolvente mixto que comprende acetonitrilo y MTBE o EtOAc;



Fórmula Ia

(b) tratar el producto de la reacción mediante un tratamiento secuencial con LiOH acuoso, seguido de HCl y acetato de isopropilo para liberar el ácido libre de la forma de carboxilato de litio del producto; y

5 (c) tratar el ácido libre con una amina terciaria en un disolvente seleccionado de acetato de isopropilo, heptanos, heptano y mezclas de dos o más de los anteriores, para precipitar la sal de amina terciaria de fórmula Ic.

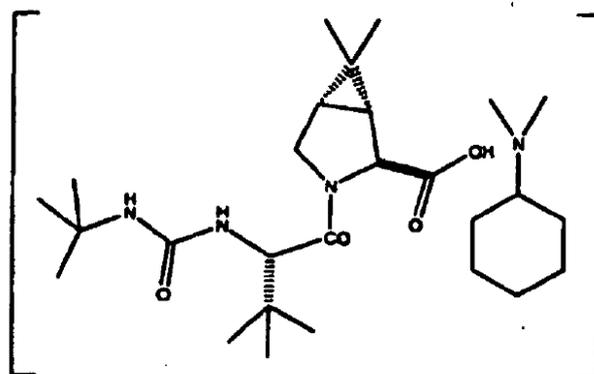
En algunas realizaciones, se prefiere utilizar acetonitrilo como disolvente para la etapa "a". En algunas realizaciones, se prefiere utilizar N,N-dimetil-N-ciclohexilamina como la amina terciaria en la etapa "c".

10 En algunas realizaciones, se prefiere utilizar una forma del compuesto de fórmula Ib que comprende el (1R,2S,5S)-enantiómero en al menos aproximadamente 90% de ee, más preferiblemente que comprende el (1R,2S,5S)-enantiómero en al menos aproximadamente 95% de ee, más preferiblemente que comprende el (1R,2S,5S)-enantiómero en al menos aproximadamente 98% de ee, manteniéndose dicho ee en la reacción de acoplamiento para proporcionar un compuesto de fórmula Ic que refleje el mismo exceso diastereomérico. En algunas realizaciones, se prefiere utilizar una forma del compuesto de fórmula Ib en la que al menos aproximadamente 90%

15 de la cantidad del compuesto de fórmula Ib comprende una mezcla de los dos enantiómeros, el (1R,2S,5S)-enantiómero y el (1S,2R,5R)-enantiómero, manteniéndose dicha composición de isómeros en el procedimiento para preparar el compuesto de fórmula Ic. En algunas realizaciones, se prefiere emplear una mezcla en la que al menos 95% de la cantidad del compuesto de fórmula Ib proporcionada comprende una mezcla del (1S,2R,5R)-enantiómero y el (1R,2S,5S)-enantiómero en el procedimiento para la formación del compuesto de fórmula Ic, más preferiblemente al menos aproximadamente 99% de la cantidad del compuesto de fórmula Ib proporcionada

20 comprende una mezcla del (1R,2S,5S)-enantiómero y el (1S,2R,5R)-enantiómero en el procedimiento para la formación del compuesto de fórmula Ic.

Otro aspecto de la presente invención es el suministro del compuesto de fórmula Ic',



Fórmula Ic'

Descripción detallada

25 Tal como se han empleado anteriormente y se emplearán a lo largo de la memoria descriptiva, debe entenderse que los siguientes términos y expresiones, a menos que se indique lo contrario, tienen los siguientes significados.

"Alquilo" significa un grupo hidrocarbonado alifático que puede ser lineal o ramificado y comprende de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquilo preferidos

5 contienen de aproximadamente 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquilo más preferidos contienen de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena. Ramificado significa que uno o más grupos alquilo inferior, tales como metilo, etilo o propilo, están unidos a una cadena de alquilo lineal. "Alquilo inferior" significa un grupo que tiene de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena que puede ser lineal o ramificada. La expresión "alquilo sustituido" significa que el grupo alquilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo, arilo, cicloalquilo, ciano, hidroxilo, alcoxi, alquiltio, amino, -NH(alquilo), -NH(cicloalquilo), -N(alquilo)₂, carboxi y -C(O)O-alquilo. Los ejemplos no limitantes de grupos alquilo adecuados incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, n-pentilo, heptilo, nonilo, decilo, fluorometilo, trifluorometilo y ciclopropilmetilo.

10 "Cicloalquilo" significa un sistema de anillo mono- o multicíclico no aromático que comprende de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono, preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos de carbono. Los anillos cicloalquilo preferidos contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 7 átomos del anillo. El cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más "sustituyentes del sistema de anillo" que pueden ser iguales o diferentes, y son como se definió anteriormente. Los ejemplos no limitantes de cicloalquilos monocíclicos adecuados incluyen ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares. Los ejemplos no limitantes de cicloalquilos multicíclicos adecuados incluyen 1-decalina, norbornilo, adamantilo y similares.

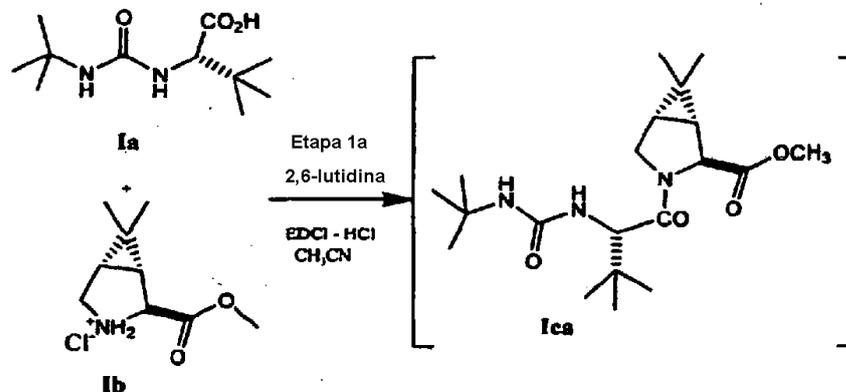
15 "Heterociclilo" significa un sistema de anillo cíclico que contiene uno o más átomos de N, S u O como miembros de la estructura del anillo, en combinación con hasta 10 átomos de carbono.

20 Se emplean las siguientes abreviaturas en la descripción y los siguientes ejemplos: TA (temperatura ambiente); TEA (triethylamina); CDI (carbonyldiimidazol); DIPEA (diisopropyletilamina); DMAP (N,N-dimetilaminopiridina); DMF (dimetilformamida); DMT-Cl (1-cloro-3,5-dimetoxitriazina); EDCI (etil-[(3-dimetilamino)propil]carbodiimida); EtOAc (acetato de etilo); HOBt (1-hidroxibenzotriazol); IPA (alcohol isopropílico); NMM (N-metilmorfolina); NMP (N-metil-2-pirrolidinona); Ac (acetilo); Et (etilo); THF (tetrahidrofurano); eq. (equivalente o equivalentes); MTBE (terc-butil metil éter); Boc (t-butoxicarbonilo).

25 Tal como se mencionó anteriormente, los compuestos de fórmula I tienen actividad útil como inhibidores de proteasas de HCV. Los inventores han descubierto, de modo sorprendente, que los compuestos de fórmula I pueden prepararse según el siguiente esquema II, en el que los grupos "R" de la amina utilizada en la etapa Ic se seleccionan de alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo y alquilcicloalquilo, y restos cicloalquilo sustituidos de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono.

Esquema II

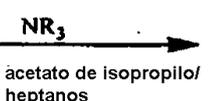
Etapa 1



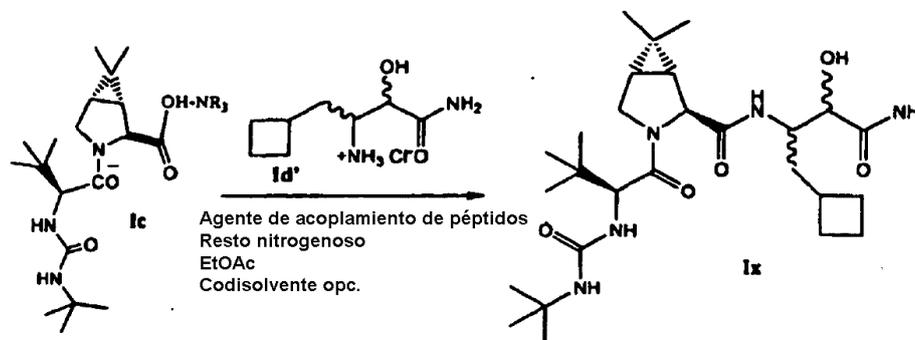
Etapa 1b



Etapa 1c



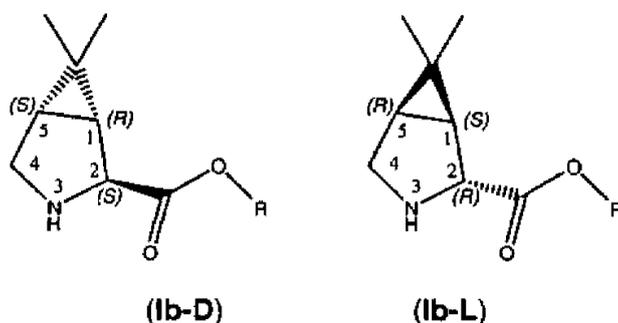
Etapa 2



Haciendo referencia al esquema II, de modo sorprendente, en comparación con procedimientos previos, se produce un acoplamiento de amidación fácil y de alto rendimiento en la etapa 1 del procedimiento de la invención, acoplándose el ácido 2-terc-butilureido-3,3-dimetilbutírico (el compuesto de fórmula (Ia)) con el compuesto de fórmula (Ib), en una amidación realizada sin utilizar 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) para mediar en la reacción de acoplamiento. Además, se realiza la etapa 1 en acetonitrilo (ACN) o en un disolvente mixto compuesto por acetonitrilo y MTBE o EtOAc. Preferiblemente, se emplea ACN en una cantidad de aproximadamente 3x a aproximadamente 8x en v/p con relación al material de partida. La etapa 1 del esquema II utiliza una amina terciaria para precipitar una forma salina del compuesto de fórmula (Ic), que puede emplearse directamente en la posterior etapa de acoplamiento sin regenerar primer el ácido libre y eliminar el resto de contraión utilizado para preparar la sal, tal como era necesario en los procedimientos previos, por ejemplo, los procedimientos que emplean L- α -metilbencilamina. Esto da como resultado un procedimiento más eficaz y una mejor utilización de los reactivos de intermedios de las etapas posteriores en la preparación en múltiples etapas de los compuestos de fórmula I.

Como se apreciará, el compuesto de fórmula Ib puede tener cuatro estereoisómeros, el (1S,2R,5R)-estereoisómero (mostrado en el esquema III como compuesto **Ib-L**), el (1R,2R,5S)-estereoisómero (no mostrado), el (1S,2S,5R)-estereoisómero (no mostrado) y el (1R,2S,5S)-estereoisómero (mostrado en el esquema III como compuesto **Ib-D**). En algunas realizaciones se prefiere utilizar, en la etapa I, el compuesto de fórmula Ib en una forma en la que más del 90%, por ejemplo, más del 98% de la cantidad de los isómeros presentes comprenden una mezcla del (1S,2R,5R)-estereoisómero y el (1R,2S,5S)-estereoisómero, en el que los dos enantiómeros están presentes en

- cantidades iguales. En algunas realizaciones, se prefiere utilizar, en la etapa I, el compuesto de fórmula **1b** en una forma en la que un estereoisómero, el (1R,2S,5S)-isómero (fórmula **1b-D**), está presente en un alto exceso enantiomérico, por ejemplo, mayor que aproximadamente 90% de ee, preferiblemente al menos aproximadamente 95% de ee, más preferiblemente al menos aproximadamente 98% de ee. El exceso enantiomérico ("e.e.") es un porcentaje que expresa el grado en que un enantiómero (por ejemplo, R-enantiómero) está presente frente a los otros (por ejemplo, S-enantiómero), calculado restando la diferencia en la cantidad de cada enantiómero presente dividido entre la suma de la cantidad de cada enantiómero presente. La utilización de una forma del compuesto de fórmula **1b** que se selecciona para la mezcla deseada de enantiómero permite el control de la cantidad relativa de los isómeros presentes en el producto acoplado de la reacción.
- La patente de EEUU n.º 7.012.066 y las publicaciones de solicitudes de patente de EEUU n.º 2005/0249702, publicada el 10 de noviembre, 2005, 2005/0059800, publicada el 17 de marzo, 2005, mencionadas anteriormente, y 2005/0059648, publicada el 17 de marzo, 2005, junto con una solicitud en tramitación junto con la presente basada y que reivindica la prioridad de la solicitud de patente provisional de EEUU n.º 60/753.215, presentada el 22 de diciembre, 2005, describen cómo proporcionar el compuesto de fórmula **1b** en una forma que contiene la mezcla deseada de isómeros o enriquecimiento en un isómero concreto.



- La etapa II del procedimiento de la invención, la segunda etapa de acoplamiento, se realiza acoplado el producto de sal de amina cuaternaria intermedia producida en la etapa I del procedimiento de la invención, por ejemplo, el compuesto de fórmula **1c**, por ejemplo con los compuestos de fórmulas **1d** y **1d'**, preferiblemente el compuesto de fórmula **1d'**. Los inventores han descubierto que el uso de una mezcla de acetato de etilo y DMF o acetato de etilo y NMP como sistema disolvente en el que se realiza el acoplamiento, y la selección de una amina terciaria como contraión en la forma salina del reactivo en esta segunda etapa permite que el procedimiento de la presente invención utilice el compuesto salino directamente en la reacción, en lugar de ser necesario regenerar primero la forma de ácido libre del producto (**1c**), tal como era necesario en los procedimientos previos mencionados anteriormente. La etapa 2 del procedimiento de la presente invención se realiza en presencia de al menos otro resto que porta un átomo de nitrógeno básico y al menos un reactivo de acoplamiento de péptidos. Las condiciones seleccionadas del procedimiento de la invención proporcionan menos impurezas en el producto de fórmula I.

- Aunque resulta ventajoso utilizar la etapa I y II del presente procedimiento juntas, se apreciará que algunas de las ventajas que ofrece cada una de las etapas individuales pueden realizarse cuando se practican de modo individual y se integran en los procedimientos publicados. Cada una de estas etapas del procedimiento se analiza a continuación con más detalle.

Etapa I - Primera reacción de acoplamiento de amidación

- La primera etapa implica acoplar el compuesto de azabiciclo de fórmula (**1b**) con el compuesto ácido de fórmula (**1a**). La reacción de acoplamiento se realiza en presencia de uno o más compuestos de piridina 2,6-sustituida, por ejemplo, 2,6-lutidina, y un reactivo de acoplamiento, por ejemplo, la sal hidrocioruro de (etil-[(3-dimetilamino)propil]carbodiimida) (fórmula **1a1**).



Fórmula 1a1

Los disolventes adecuados para realizar la reacción son disolventes orgánicos, polares y apróticos, por ejemplo,

5 acetonitrilo y acetato de etilo (EtOAc). Preferiblemente, la reacción se realiza a una temperatura de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 30 °C. En general, la reacción se realiza utilizando un equivalente del compuesto de fórmula **1a** y una cantidad del compuesto de fórmula **1b** que es de aproximadamente 0,9 equivalentes a aproximadamente 1,1 equivalentes, en comparación con la cantidad del compuesto de fórmula **1a** empleado. En general, la reacción empleará una o más bases de piridina en una cantidad de aproximadamente 0,5 eq. a aproximadamente 2,5 eq. con relación a la cantidad del compuesto de fórmula **1a** empleado. En general, la reacción se realizará durante cuatro horas para asegurar el acoplamiento completo de los materiales de partida. Generalmente, a la reacción le sigue una LC y se considera completa cuando menos de aproximadamente 0,75% del compuesto de fórmula **1a** de partida sigue en la mezcla de reacción.

10 Aunque se prefiere emplear EDCI como agente de acoplamiento en la reacción, pueden utilizarse otros reactivos de acoplamiento en lugar de EDCI o además de EDCI, por ejemplo, cloruro de pivaloilo, anhídrido del ácido propanfosónico y mezclas (EDCI/DMAP). Se prefiere emplear 2,6-lutidina como base de piridina sustituida, pero se apreciará que también pueden emplearse otras bases de piridina, por ejemplo, otras piridinas sustituidas con 2,6-alquilo, trietilamina y NMM, en lugar de 2,6-lutidina o además de 2,6-lutidina.

15 Después de que la reacción de acoplamiento se haya desarrollado hasta que se complete, la mezcla de reacción se trata añadiendo metil terc-butil éter a la mezcla de reacción, y lavando la mezcla resultante con una disolución de HCl acuoso, seguido de una disolución de bicarbonato de sodio, después concentrando la capa orgánica hasta 3x (es decir, hasta aproximadamente 1/3 de su volumen inicial) que, después de una concentración, contiene principalmente acetonitrilo. Después la mezcla de reacción se trata con una base de hidróxido metálico en agua, seguido por HCl u otro ácido adecuado, por ejemplo, H₂SO₄, seguido por un disolvente seleccionado de acetato de isopropilo y 2-metiltetrahidrofurano (Me-THF), liberando con ello la forma de ácido libre del producto de fórmula **1c**.

20

Después de la liberación de la forma de ácido libre del compuesto de fórmula **1c**, la mezcla de reacción se trata con una amina terciaria para precipitar una forma de sal de amonio del compuesto de fórmula **1c**. Tal como se muestra en el esquema II, la amina terciaria interacciona con la funcionalidad de ácido libre del compuesto, formando un contraión en la sal. En algunas realizaciones, se prefiere utilizar un disolvente de un único componente, preferiblemente acetato de isopropilo. En algunas realizaciones, se prefiere incluir un antidisolvente mezclado con el disolvente en el que se disuelve la amina terciaria, por ejemplo, acetato de isopropilo/heptano. En estas realizaciones, la mezcla de la mezcla de reacción con la disolución de la amina terciaria produce la precipitación de una forma salina de un compuesto de fórmula **1c**, que puede recogerse mediante filtración y secarse para su uso en la etapa 2. En algunas realizaciones, se prefiere utilizar N,N-dimetil-N-ciclohexilamina como la amina terciaria para precipitar el producto acoplado.

25

30

Etapa II - Segunda reacción de acoplamiento de amidación

La segunda etapa del procedimiento de la invención para preparar el compuesto de fórmula **1** es realizar una segunda reacción de acoplamiento entre el compuesto de sal de amonio **1c** proporcionado por la etapa I, y un compuesto salino seleccionado del compuesto de fórmula **1d** y el compuesto de fórmula **1d'**. En algunas realizaciones de la invención, es preferible utilizar el compuesto de fórmula **1d'**. Por consiguiente, la segunda reacción de acoplamiento de amidación se realiza haciendo reaccionar el compuesto de fórmula **1c** con el compuesto salino seleccionado de fórmula **1d** en presencia de al menos un reactivo de acoplamiento de péptidos y uno o más reactivos que contienen un átomo de nitrógeno básico seleccionados de una amina terciaria, una amida y un compuesto de morfolina y mezclas de dos o más de los anteriores. En general, la reacción se realiza a una temperatura de aproximadamente -10 °C a aproximadamente +30 °C, preferiblemente menor que aproximadamente 30 °C.

35

40

En algunas realizaciones, se prefiere utilizar acetato de etilo como disolvente. Otros disolventes que pueden utilizarse incluyen dimetilformamida (DMF), N-metilpirrolidona (NMP), dimetilacetamida y acetonitrilo (ACN) y mezclas de dos o más de los anteriores. Los reactivos de acoplamiento de péptidos adecuados para su uso en la etapa II del procedimiento de la presente invención incluyen, pero no se limitan, por ejemplo, a 1-hidroxibenzotriazol (HOBt, humedecido con agua e hidratado), hidrocloreto de etil-[(3-dimetilamino)propil]carbodiimida (EDCI-HCl), carbonildiimidazol (CDI), 1-cloro-3,5-dimetoxitriazina (DMT-Cl), 2-hidroxipiridina, y combinaciones de dos o más de los anteriores. En algunas realizaciones de la presente invención, se prefiere utilizar el agente o agentes de acoplamiento seleccionados en un disolvente seleccionado de acetato de etilo, dimetilformamida (DMF), N-metil-2-pirrolidona (NMP) y combinaciones de dos o más de los anteriores. En algunas realizaciones de la presente invención, se prefiere utilizar uno o más restos que contienen un átomo de nitrógeno básico seleccionados de trietilamina, diisopropilamina, 2,6-lutidina, N-metilmorfolina y tetrametiletildiamina.

45

50

En algunas realizaciones de la invención, se prefiere utilizar un reactivo de acoplamiento que comprende uno o más agentes de acoplamiento y un disolvente seleccionado de las siguientes combinaciones: (i) HOBt-monohidrato en acetato de etilo con DMF o NMP en combinación con EDCI-HCl; (ii) HOBt humedecido con agua en acetato de etilo con N-metilpirrolidona en combinación con EDCI-HCl; (iii) DMAP en acetato de etilo con DMF o N-

55

metilpirrolidinona (NMP) en combinación con EDCI-HCl; (iv) carbonildiimidazol (CDI) en acetato de etilo y DMF; (v) 1-cloro-3,5-dimetoxitriazina en acetato de etilo con DMF; (vi) 1,3,5-trimetoxi-2,4,6-triazina; y (vii) 2-hidroxipiridina en acetato de etilo con DMF con EDCI-HCl. En algunas realizaciones, se prefiere añadir la amina terciaria diisopropiletilamina o N-metilmorfolina como resto que tiene un átomo de nitrógeno básico.

5 En general, la proporción de la cantidad de sal de amonio de fórmula **Ic** a la cantidad de compuesto salino de fórmula **Id** utilizada será de aproximadamente 0,76 equivalentes de sal de amonio **Ic**:1,0 equivalente de compuesto salino de fórmula **Id** a aproximadamente 1,0 equivalente de sal de amonio **Ic**:1,1 equivalentes de compuesto salino de fórmula **Id**, y preferiblemente se empleará una proporción de 1:1,1. En general, la cantidad de agente de acoplamiento utilizado será al menos aproximadamente 1,05 equivalentes, basados en la cantidad de sal de amonio de fórmula **Ic** empleada. En general, la cantidad de amina terciaria añadida será de aproximadamente 0,5 equivalentes a aproximadamente 2,5 equivalentes, preferiblemente de aproximadamente 0,75 equivalentes a aproximadamente 2,0 equivalentes, basados en la cantidad de compuesto de fórmula **Ic** presente.

10 En aquellas realizaciones en las que se emplea el compuesto salino de fórmula **Id'**, haciendo referencia al anterior esquema I, se realiza una segunda etapa (2'b) en la que el grupo funcional -OH del aducto se oxida para proporcionar la correspondiente cetona, proporcionando así el compuesto de fórmula **I**. La oxidación puede realizarse según los procedimientos en las patentes y solicitudes publicadas mencionadas anteriormente. Por ejemplo, el procedimiento descrito en la solicitud de patente de EEUU n.º 7.012.066 en la columna 451, líneas 20 a 29, y el procedimiento descrito en la solicitud de EEUU en tramitación junto con la presente presentada el 13 de noviembre, 2006, con el número de expediente del abogado n.º CD06366L01.

20 Los materiales de partida utilizados en la etapa I del presente procedimiento y los compuestos salinos de fórmula **Id** utilizados en la etapa II del presente procedimiento pueden prepararse según los procedimientos descritos en cualquiera de las patentes y solicitudes publicadas mencionadas anteriormente.

Ejemplos

Ejemplo I - Preparación de **Ic'** (sal de N,N-dimetilciclohexilamina) según el esquema II, etapa I

25 En un reactor (R-1) se cargaron 351 kg del compuesto **Ia**, 314 kg del compuesto **Ib**, y 807 l de acetonitrilo. La temperatura del lote se ajustó de 0 °C a 10 °C. Se cargaron 323 kg de 2,6-lutidina, seguido de 123 l de acetonitrilo a R-1, mientras se mantiene la temperatura de 0 °C a 15 °C. Se cargaron 351 kg de EDCI-HCl, seguido de 123 l de acetonitrilo entre 5 °C y 25 °C. La mezcla se agitó de 20 °C a 30 °C durante 4 h. Se comprobó que la reacción se había completado mediante una HPLC para demostrar menos del 0,75% de compuesto **Ia** sin reaccionar. Se cargaron 1755 l de MTBE, seguido de 807 kg de HCl al 9,9% a R-1 entre 15 °C y 25 °C. El lote se agitó durante 15 minutos y se dejó en reposo durante al menos 30 minutos, y la capa acuosa se trasladó al TANQUE DE ALMACENAMIENTO. Se cargaron 807 kg de HCl al 9,9% a R-1 de 15 °C a 25 °C. El lote se agitó durante 15 minutos y se dejó en reposo durante 30 minutos, y la capa acuosa se trasladó al TANQUE DE ALMACENAMIENTO. Se cargaron 211 kg de bicarbonato de sodio, seguido de 4001 l de agua a R-2, y el conjunto se agitó hasta que disolvió todo el sólido. Se trasladaron 1404 l de la disolución de NaHCO₃ en R-2 a R-1 de 15 °C a 25 °C. La mezcla se agitó durante 15 minutos y se dejó en reposo durante al menos 30 minutos. La capa acuosa se trasladó al TANQUE DE ALMACENAMIENTO. Se cargaron 140 kg de cloruro de sodio a la disolución de NaHCO₃ en R-2. La mitad de la disolución de NaHCO₃/NaCl en R-2 se trasladó a R-1. El conjunto en R-1 se agitó durante 15 minutos y se dejó en reposo durante al menos 30 minutos. La capa acuosa se trasladó al TANQUE DE ALMACENAMIENTO. El resto de la disolución de NaHCO₃/NaCl en R-2 se trasladó a R-1. El conjunto en R-1 se agitó durante 15 minutos y se dejó en reposo durante al menos 30 minutos. La capa acuosa se trasladó al TANQUE DE ALMACENAMIENTO. El lote en R-1 se concentró hasta aproximadamente 1053 l al vacío. Se cargaron 97 kg de hidróxido de litio monohidrato, seguido de 1404 l de agua, a R-2, y la mezcla se agitó de 20 °C a 30 °C hasta que todos los sólidos se disolvieron. La disolución de hidróxido de litio en R-2 se trasladó a R-1. El conjunto se agitó de 20 °C a 30 °C durante 3 h. Se comprobó que la hidrólisis se había completado mediante una HPLC para mostrar una conversión del 100%. Se cargaron 1053 l de MTBE, seguido de 1404 l de agua, a R-1. La mezcla se agitó durante 20 minutos y se dejó en reposo durante al menos 30 minutos. La capa acuosa se trasladó a R-2. La capa orgánica se trasladó al TANQUE DE ALMACENAMIENTO. Se cargaron 1053 l de MTBE a R-2. La mezcla se agitó durante aproximadamente 10 minutos y se dejó en reposo durante al menos 30 minutos. La capa acuosa se trasladó a R-1. La capa orgánica se trasladó al TANQUE DE ALMACENAMIENTO. Se cargaron 293 kg de HCl al 9,9%, seguido de 1530 kg de acetato de isopropilo, y se cargaron 660 kg de HCl al 9,9% a R-1 de 20 °C a 30 °C. La mezcla en R-1 se agitó durante 30 minutos y se dejó en reposo durante al menos 30 minutos. La capa acuosa se trasladó al TANQUE DE ALMACENAMIENTO. Se cargaron 35 kg de cloruro de sodio, seguido de 702 l de agua, a R-2. La disolución de NaCl en R-2 se trasladó a R-1. La mezcla se agitó durante 15 minutos de 15 °C a 25 °C y se dejó en reposo durante al menos 30 minutos. La capa acuosa se trasladó al TANQUE DE ALMACENAMIENTO. El lote en R-1, seguido de 306 kg del enjuagado de acetato de isopropilo se trasladaron a R-2 a través de un filtro en línea de 1 µm. El lote en R-2 se concentró hasta aproximadamente 1404 l al vacío de 35 °C a 60 °C. Se cargaron

918 kg de acetato de isopropilo a R-2, y el lote se concentró hasta aproximadamente 1404 l al vacío de 35 °C a 60 °C. El contenido en agua del lote era <0,5% en p/p. Se cargaron 1530 kg de acetato de isopropilo a R-2. La temperatura del lote se ajustó de 43 °C a 48 °C, y se cargaron 109 kg de N,N-dimetilciclohexilamina (DMCA) a R-2. Se cargaron 4 kg del siembra del compuesto **Ic'** en 11 l de acetato de isopropilo, a R-2. El lote se agitó durante 5 h de 43 °C a 48 °C durante 1 h. Se cargaron 130 kg de DMCA a R-2 a lo largo de 2 h de 43 °C a 48 °C. Se cargaron 153 kg del enjuagado de acetato de isopropilo a R-2. El lote se enfrió de 5 ° a 10 °C a lo largo de un periodo de 3 horas. El lote se filtró en porciones con una centrifuga. La torta húmeda se lavó con acetato de isopropilo frío y se secó al vacío a 25 °C durante 4 h, seguido de 45 °C durante al menos 8 h. Se obtuvieron 706 kg del compuesto **Ic'** (rendimiento del 90%). RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 0,80 (s, 3H), 0,91 (s, 9H), 0,99 (s, 3H), 1,02-1,25 (m, 5H), 1,17 (s, 9H), 1,35 (d, J = 8 Hz, 1H), 1,43 (dd, J = 5 y 8 Hz, 1H), 1,54-1,58 (m, 1H), 1,68-1,78 (m, 3H), 2,23 (s, 6H), 2,28 (m, 1H), 3,73 (dd, J = 5 y 10 Hz, 1H), 3,96 (d, J = 10 Hz, 1H), 4,08 (s, 1H), 4,15 (d, J = 10 Hz, 1H), 5,87 (d, J = 10 Hz, 1H), 5,95 (sa, 1H).

Ejemplo 2- Preparación del compuesto de fórmula Ix según el esquema II, etapa 2, utilizando HOBT húmedo en NMP con EDCI-HCl presente

En un reactor se cargaron 80 ml de acetato de etilo, seguido de 20,01 g (40,4 mmol) de **Ic'**, y 9,20 g (44,1 mmol, 1,09 equivalentes) de **Id'**. Se cargaron 20 ml más de acetato de etilo y 20,5 g de N-metilpirrolidinona al reactor. Los contenidos del reactor se enfriaron hasta 15 °C. Además se cargaron 3,67 g (27,16 mmol, 0,59 equivalentes) de 1-hidroxibenzotriazol monohidrato, seguido de 2,96 g de agua. Se cargaron secuencialmente N-metilmorfolina (2,83 g, 28,0 mmol, 0,63 equivalentes) y después hidrocloreuro de etil-[(3-dimetilamino)propil]carbodiimida (EDCI-HCl) (9,98 g, 52,1 mmol, 1,30 equivalentes) en la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a 15 °C hasta que se completó (queda <0,05% del área de **Ic'** mediante un análisis de LC), en este caso 3 h.

La temperatura del reactor aumentó hasta 20 °C y se añadieron 80 ml de agua DI, seguido de 40 ml de ácido clorhídrico acuoso al 9,9%. El reactor se agitó a 20 °C durante 13 minutos, y después se dejó que se separase durante 90 minutos. La capa acuosa se retiró y se trató con 60 ml de acetato de etilo. Esta mezcla se agitó a 20 °C durante 20 min, y después se dejó que se separase durante 25 minutos. La capa orgánica se reunió con la capa orgánica previa. Las capas orgánicas reunidas se trataron con 80 ml de agua DI y 40 ml de ácido clorhídrico acuoso al 9,9%. La mezcla se agitó a 20 °C durante 15 minutos y después se dejó que se separase durante 28 minutos. La capa acuosa se retiró como desecho. La capa orgánica se trató con 120 ml de una disolución de carbonato de potasio 0,45 M y se agitó a 20 °C durante 21 minutos, y después se dejó que se separase durante 30 minutos. La capa acuosa se retiró como desecho. La capa orgánica después se trató con 120 ml de una disolución de carbonato de potasio 0,45 M y se agitó durante 20 °C durante 31 minutos, y después se dejó que se separase durante 28 minutos, con la posterior retirada de la capa acuosa como desecho. La capa orgánica se trató con 120 ml de agua DI y se agitó a 20 °C durante 15 minutos, y después las capas se dejaron que se separasen durante 59 minutos. La acuosa se retiró como desecho. El rendimiento de la disolución mediante LC del compuesto de fórmula **Ix** en la capa orgánica es del 92%.

Ejemplo 2a

En un lote similar con 100 g de **Ic'** de partida, la capa orgánica obtenida que contiene el compuesto de fórmula **Ix** se concentró después hasta 486,45 g. Se trataron 162,17 g de este material (KF = 5,6%) con 92 ml de acetato de etilo y se concentró mediante una evaporación rotatoria hasta 98 ml, y después se trató con 7 ml de acetato de etilo (KF = 3,0%). Se añadieron 0,75 ml de agua DI para hacer que el KF sea 3,8%. Esta disolución de acetato de etilo se añadió lentamente mediante una bomba de jeringa a lo largo de 2 h a -10 °C de heptanos en un matraz de fondo redondo. Después de la adición, la suspensión se agitó a -10 °C durante 15 minutos, después se filtró y se lavó con 68 ml y después con 55 ml de heptanos fríos. El sólido blanco se secó sobre el filtro durante 30 minutos, y después a temperatura ambiente en una estufa de vacío durante 3 días. La temperatura en la estufa de vacío aumentó hasta 70 °C durante 1 día. La cantidad de sólido final del compuesto de la fórmula fue de 31,51 g, rendimiento del 89,6%.

Ejemplo 3 - Preparación del compuesto de fórmula Ix según el esquema II, etapa 2, utilizando HOBT monohidrato con EDCI-HCl presente

Se cargó EDCI-HCl (244,00 kg, 1272 mol, 1,27 equiv.), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (80,00 kg, 592 mol, 0,59 equiv.), y 236,00 kg (1131 mol, 1,13 equiv.) del compuesto de fórmula **1d'** (esquema II, etapa 2) en un reactor y se disolvieron en DMF (1407 kg) y acetato de etilo (1492 l). La reacción se enfrió hasta 6,2 °C y se añadió diisopropiletilamina (80,00 kg, 619 mol, 0,62 equiv.), seguido de 525,00 kg del compuesto de fórmula **Id'** (94,68% en p/p, 1004 mol, 1,00 equiv.) como una carga sólida. La mezcla de reacción se mantuvo a una temperatura de 0 °C a 10 °C, con agitación, durante 30 min, después se calentó de 20 °C a 25 °C a lo largo de 1,5 horas y se mantuvo a una temperatura de 20 °C a 25 °C durante 3,5 h con agitación continua. La temperatura de la reacción se ajustó de 15 °C a 25 °C y se añadió agua (2486,5 l) y acetato de etilo (3486,8 l), seguido de HCl al 36% (224,00 kg). Esta mezcla se agitó durante 15 minutos y después se retiró la capa acuosa. La capa acuosa se retroextrajo con acetato de etilo (5438 l). Las capas orgánicas reunidas se trataron con agua (1988,5 l) y HCl al 36% (70,00 kg). Esta mezcla

se agitó durante 15 minutos y se retiró la capa acuosa. La capa orgánica después se trató con K_2CO_3 0,45 M (ac.) (1991,2 l de agua y 124,00 kg de K_2CO_3). Esta mezcla se agitó durante 15 minutos y se retiró la capa acuosa. La capa orgánica se trató con $KHCO_3$ 0,75 M (ac.) (2010 l). Esta mezcla se agitó durante 15 minutos y se retiró la capa acuosa. La capa orgánica se trató con $KHCO_3$ 0,75 M (ac.) (1935 l). Esta mezcla se agitó durante 15 minutos y se retiró la capa acuosa. La capa orgánica se trató con agua (1989,6 l). Esta mezcla se agitó durante 15 minutos y se retiró la capa acuosa. La capa orgánica se concentró al vacío hasta 1590 l, se añadió agua (19,1 l), y la mezcla se añadió a heptanos a $-10\text{ }^\circ\text{C}$ (7457,3 l) a lo largo de 2,5 h. El producto sólido resultante se aisló mediante filtración con centrífuga, se lavó con heptanos fríos, y se secó al vacío a $30\text{ }^\circ\text{C}$ durante 6 h, después a $70\text{ }^\circ\text{C}$ durante 15 h, para producir el compuesto de fórmula **Ix** como un sólido blanco (473,55 kg, 90,4%).

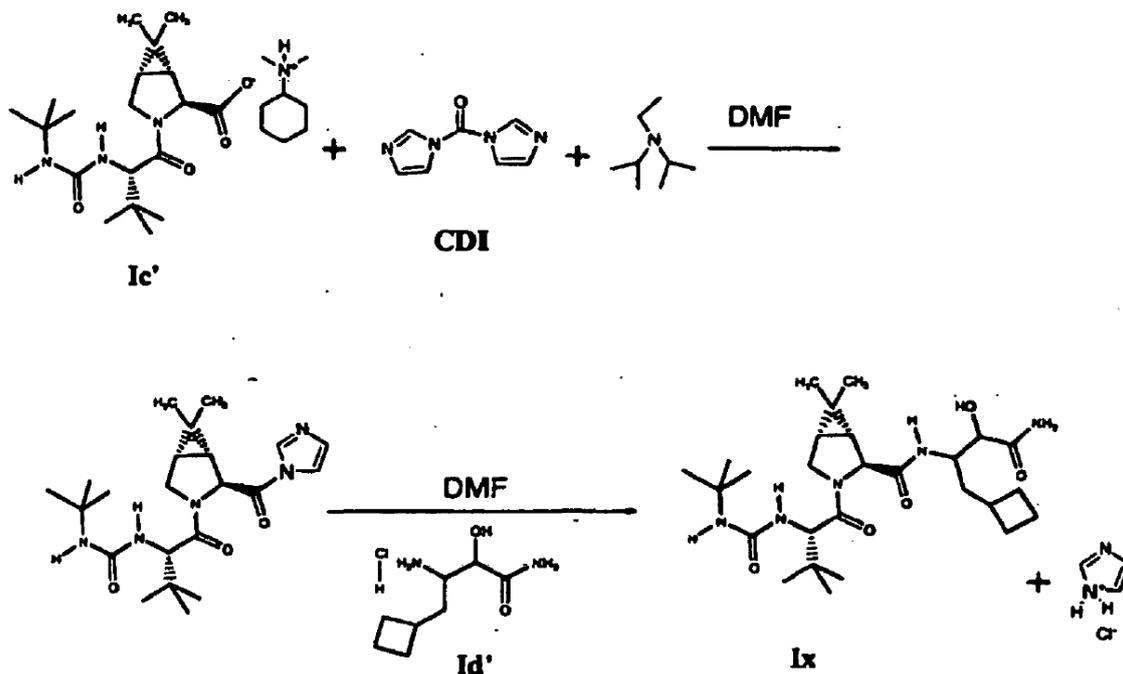
Ejemplo 4 - Preparación del compuesto de fórmula Ix según el esquema II, etapa 2, utilizando HOBT con EDCI-HCl presente y enantiómeros seleccionados del compuesto de fórmula 1d'

El compuesto de fórmula **1d'** (esquema II, etapa 2) que comprende 2,5 g (12 mmol) de los enantiómeros (S,S y R,R) combinados y 0,25 g (1,2 mmol) de los enantiómeros (R,S y S,R) combinados (proporción de la pareja enantiomérica 87/13, [(RR+SS)/(RS+SR)]) se reunieron con 1,0 g de 1-hidroxibenzotriazol hidrato (HOBT, 7,4 mmol) en 21 ml de acetato de etilo. Esta mezcla se enfrió hasta una temperatura entre $0\text{ }^\circ\text{C}$ y $5\text{ }^\circ\text{C}$. A la mezcla de reacción se le añadieron 2,1 g de N,N-diisopropiletilamina (16,2 mmol), 5 ml de 1-metil-2-pirrolidinona, y 4,7 g del compuesto de fórmula 1c' (9,5 mmol), seguido de 2,85 g de hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI-HCl, 14,9 mmol). La temperatura de la mezcla de reacción se mantuvo entre $0\text{ }^\circ\text{C}$ y $10\text{ }^\circ\text{C}$ con agitación durante 15 min, después se calentó lentamente hasta una temperatura entre $20\text{ }^\circ\text{C}$ y $25\text{ }^\circ\text{C}$ y se mantuvo en ese intervalo de temperatura con agitación durante la noche. Al final del periodo de agitación se añadieron 40 ml de acetato de etilo y 25 ml de HCl 3 N a la mezcla de reacción mientras se mantiene la temperatura entre $15\text{ }^\circ\text{C}$ y $25\text{ }^\circ\text{C}$. Las capas se separaron. La capa orgánica se lavó sucesivamente con una parte alícuota de 15 ml de HCl 3 N, una parte alícuota de 15 ml de agua, tres partes alícuotas de 20 ml de carbonato de potasio al 10% en agua, y una parte alícuota de 20 ml de agua. La capa orgánica se concentró, se añadió de nuevo acetato de etilo, y se concentró hasta la sequedad. Se obtuvo el producto de fórmula **Ix** como un polvo blanco (3,3 g, en una proporción de 87/13 de (RR+SS)/(RS+SR)).

Ejemplo 5 - Preparación del compuesto de fórmula Ix según el esquema II, etapa 2, utilizando HOBT con EDCI-HCl presente y enantiómeros seleccionados del compuesto de fórmula 1d'

El compuesto de fórmula **1d'** (esquema II, etapa 2) que comprende 2,5 g (12 mmol) de los enantiómeros (S,R y S,R) combinados y 0,25 g (1,2 mmol) de los enantiómeros (S,S y R,R) combinados (proporción de la pareja enantiomérica 10/90, [(RR+SS)/(RS+SR)]) se reunieron con 1,0 g de 1-hidroxibenzotriazol hidrato (HOBT, 7,4 mmol) en 21 ml de acetato de etilo. Esta mezcla se enfrió hasta una temperatura entre $0\text{ }^\circ\text{C}$ y $5\text{ }^\circ\text{C}$. A la mezcla de reacción se le añadieron 1,8 g de N,N-diisopropiletilamina (13,9 mmol), 5 ml de 1-metil-2-pirrolidinona, y 4,7 g del compuesto de fórmula 1c' (9,5 mmol), seguido de 2,35 g de hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI-HCl, 12,2 mmol). La temperatura de la mezcla de reacción se mantuvo entre $0\text{ }^\circ\text{C}$ y $10\text{ }^\circ\text{C}$ con agitación durante 15 min, después se calentó lentamente hasta una temperatura entre $20\text{ }^\circ\text{C}$ y $25\text{ }^\circ\text{C}$ y se mantuvo en ese intervalo de temperatura con agitación durante la noche. Al final del periodo de agitación se añadieron 40 ml de acetato de etilo y 25 ml de HCl 3 N a la mezcla de reacción mientras se mantiene la temperatura entre $15\text{ }^\circ\text{C}$ y $25\text{ }^\circ\text{C}$. Las capas se separaron. La capa orgánica se lavó sucesivamente con una parte alícuota de 15 ml de HCl 3 N, una parte alícuota de 15 ml de agua, una parte alícuota de 20 ml de carbonato de potasio al 10% en agua, y una parte alícuota de 20 ml de agua. La capa orgánica se concentró, se añadió de nuevo acetato de etilo, y se concentró hasta la sequedad. Se obtuvo el producto de fórmula **Ix** como un polvo blanco (3,8 g, en una proporción de 10/90 de (RR+SS)/(RS+SR)).

Ejemplo 6 - Preparación del compuesto de fórmula Ix a través del intermedio preparado a partir del tratamiento con CDI del compuesto de fórmula 1c'



El compuesto de fórmula 1x se produjo en reacciones de acoplamiento utilizando CDI según el siguiente procedimiento:

1. Se cargan 53,2 g de la sal **1c'** (94,3% en p/p, 50 g activos).
 2. Se cargan 150 ml (3x) de DMF (KF: 0,1%).
 - 5 3. Se cargan 11-16 ml de DIPEA (0,8-1,2 eq., KF: 0,04%) y después 19,2 g (1,15 eq.) de CDI.
 4. Se agita el lote a temperatura ambiente durante 2-3 hr.
- Nota: Se añade más CDI para impulsar la reacción si es necesario.
5. Se cargan 23,75 g (1,12 eq.) de **1d'** a temperatura ambiente, y se agita a temperatura ambiente hasta la reacción se completa.
 - 10 6. Se enfría el lote hasta 10 °C y se añaden 350 ml (7x) de EtOAc y después 250 ml (5x) de agua.
 7. Se ajusta el pH de la capa acuosa hasta -0,5 con HCl concentrado mientras se mantiene la mezcla de reacción a 15 °C-20 °C y se dividen las capas.
 8. Se lava la capa orgánica con HCl 1 N 2-3 veces.
 9. Se lava la capa orgánica con dos partes alícuotas de K₂CO₃ acuoso al 8-10% y/o una disolución de KHCO₃.
 - 15 10. Se lava la capa orgánica con 4x de agua.
 11. Se ensaya y/o se aísla de la capa orgánica, generalmente un rendimiento de la disolución del 80,3% del compuesto de fórmula **1x** con un área del 98,95% de pureza.

Ejemplo 7a - Preparación del compuesto de fórmula 1x según el esquema II utilizando 2-hidroxipiridina como agente de acoplamiento en presencia de EDCI-HCl

- 20 En un recipiente de reacción que contiene 100 ml de una mezcla 1:1 de metil t-butil éter y DMF a temperatura ambiente se suspendieron 11,70 g de EDCI-HCl (61,0 mmol, 1,62 equiv.), 11,31 g del compuesto de fórmula **1d'** (54,2 mmol, 1,44 equiv.), y 2,64 g de 2-hidroxipiridina (27,8 mmol, 0,74 equiv.). Se añadió diisopropiltilamina (12,8 ml, 73,5 mmol, 1,95 equiv.) a la mezcla de reacción, seguido de una carga de 20,00 g del compuesto de fórmula **1c'** en forma sólida (al 93,1% en p/p), 37,6 mmol, 1,00 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente (de 19 °C a 22 °C) y se controló mediante HPLC para determinar que se había completado.
- 25 Al final del periodo de agitación se añadieron 50 ml de metil t-butil éter y 50 ml de HCl acuoso al 2,5% a la mezcla de reacción. La capa acuosa se retroextrajo con 4 partes alícuotas de 50 ml de metil t-butil éter. Las capas

orgánicas reunidas se lavaron secuencialmente con 100 ml de HCl al 2,5% (ac.), 100 ml de HCl al 1% (ac.), 100 ml de agua, 100 ml de K₂CO₃ 0,45 M (ac.), 100 ml de KHCO₃ 0,75 M (ac.), y 100 ml de agua. La capa orgánica se concentró hasta 136 ml y se enfrió hasta 10 °C. A la capa orgánica concentrada fría se le añadieron 200 ml de heptanos a 0 °C a lo largo de 50 minutos. La suspensión resultante se agitó durante 50 minutos, y los sólidos se aislaron mediante filtración y se lavaron con 35 ml de heptanos. Los sólidos obtenidos de esta manera se secaron al vacío a 75 °C durante la noche para producir aproximadamente 1 g de un sólido blanco (4,59 g de pérdidas por filtrado y paredes del matraz) del producto deseado (rendimiento total del 26,6%).

Ejemplo 7b - Preparación del compuesto de fórmula Ix según el esquema II utilizando DMAP como agente de acoplamiento en presencia de EDCI-HCl

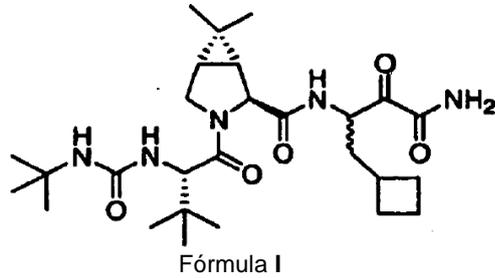
En un recipiente de reacción que contiene 120 ml de una mezcla 1:1 de acetato de etilo y DMF a temperatura ambiente se suspendieron 9,75 g de EDCI-HCl (50,9 mmol, 1,35 equiv.), 9,79 g del compuesto de fórmula Id' (46,9 mmol, 1,24 equiv.), y 2,76 g de DMAP (22,6 mmol, 0,60 equiv.). Se añadió diisopropiltilamina (10,2 ml, 58,6 mmol, 1,51 equiv.) a la mezcla de reacción, seguido de una carga de 20,03 g del compuesto de fórmula Ic' en forma sólida ((al 93,1% en p/p), 37,7 mmol, 1,00 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 17 horas a temperatura ambiente (de 19 °C a 22 °C) y controló mediante HPLC para determinar que se había completado. Cuando la reacción se hubo completado se añadieron 50 ml de acetato de etilo y 100 ml de HCl acuoso al 2,5% a la mezcla de reacción. La capa acuosa se retroextrajo con 60 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se lavaron secuencialmente con 80 ml de HCl al 1% (ac.), 80 ml de agua, 80 ml de K₂CO₃ 0,45 M (ac.), 80 ml de KHCO₃ 0,75 M (ac.), 80 ml de KHCO₃ 0,75 M (ac.), y 80 ml de agua, y después se concentró mediante una evaporación rotatoria hasta 47,45 g. El isómero SS cristalizó a partir del concentrado y se añadieron 2,75 ml de agua a la suspensión. El isómero SS se disolvió en 4-5 horas. El concentrado orgánico se añadió a 171 ml de heptanos a 0 °C a lo largo de 47,5 min, y se agitó a 0 °C durante 30 min. Los sólidos precipitaron de la mezcla, y el producto sólido se aisló mediante una filtración al vacío. Los sólidos obtenidos de esta manera se secaron a 75 °C en una estufa de vacío a lo largo de 18 h para proporcionar 11,2 g (rendimiento del 56,9%, pureza del 91,0% en p/p) del compuesto de fórmula Ix.

Ejemplo 7c - Preparación del compuesto de fórmula Ix según el esquema II utilizando 1,3,5-trimetoxi-2,4,6-triazina como agente de acoplamiento en presencia de EDCI-HCl

En un recipiente de reacción que contiene 100 ml de una mezcla 1:1 de acetato de etilo y DMF a temperatura ambiente se suspendieron 7,56 g de 1,3,5-trimetoxi-2,4,6-triazina (43,1 mmol, 1,13 equiv.) y 9,79 g del compuesto de fórmula Id' (46,9 mmol, 1,23 equiv.). Se añadió N-metilmorfolina (4,7 ml, 42,7 mmol, 1,12 equiv.) a la mezcla de reacción, seguido de una carga de 20,01 g del compuesto de fórmula Ic' en forma sólida ((al 93,9% en p/p), 38,0 mmol, 1,00 equiv.). La reacción se agitó durante 25,5 horas a temperatura ambiente (de 19 °C a 22 °C) y se controló mediante HPLC para determinar que se había completado. Cuando la reacción se hubo completado se añadieron a la mezcla de reacción 50 ml de acetato de etilo y 100 ml de ácido cítrico acuoso 1 M. La capa acuosa se retroextrajo con 60 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se lavaron secuencialmente con 100 ml de ácido cítrico 1 M (ac.), 80 ml de ácido cítrico 1 M (ac.), 85 ml de agua, 80 ml de K₂CO₃ 0,45 M (ac.), 80 ml de KHCO₃ 0,75 M (ac.), 80 ml de agua, y 80 ml de ácido cítrico 1 M (ac.). Una análisis de HPLC indicó que la disolución contenía un rendimiento del 84,7% del compuesto de fórmula Ix.

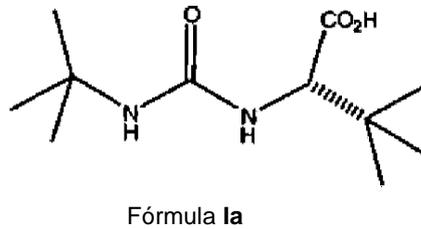
REIVINDICACIONES

1.- Un procedimiento de suministro de un compuesto de fórmula I,

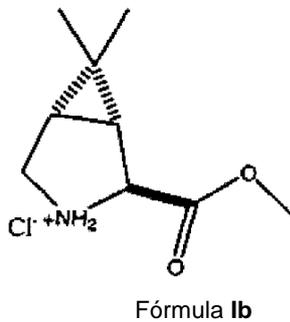


comprendiendo dicho procedimiento:

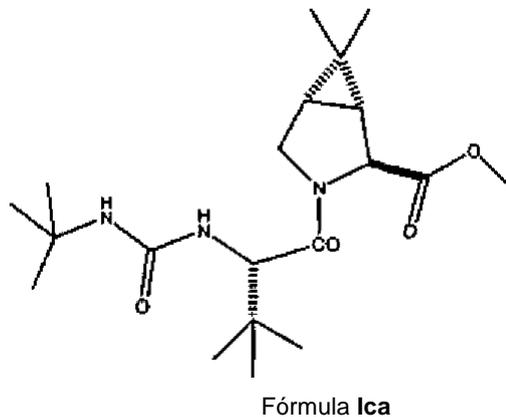
5 (i) acoplar un compuesto de fórmula Ia,



con un compuesto de fórmula Ib,



10 en presencia de hidrocloreto de etil-[(3-dimetilamino)propil]carbodiimida (EDCI-HCl), 2,6-lutidina y un disolvente adecuado para proporcionar condiciones para formar una mezcla de reacción que contiene el producto de amida acoplada de fórmula Ica;

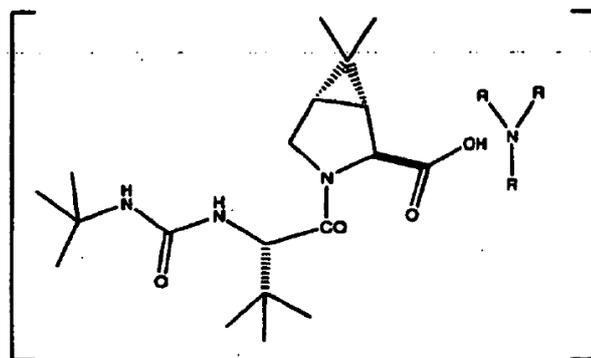


(ii) tratar la mezcla de reacción producida en la etapa (i) mediante un tratamiento secuencial de dicha mezcla de

reacción con LiOH en agua, seguido de HCl y acetato de isopropilo para liberar el ácido libre de la forma de acetato del producto;

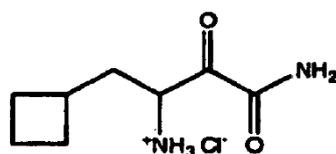
(iii) tratar el ácido libre producido en la etapa (ii) con una amina terciaria en acetato de isopropilo para precipitar la sal de amina terciaria de fórmula **1c**;

5 (iv) acoplar una sal de amina terciaria del compuesto de fórmula **1c**,

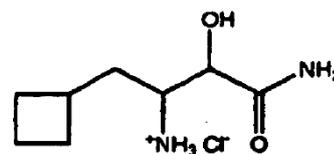


Fórmula 1c

con un compuesto seleccionado de los compuestos salinos de fórmulas **1d** y **1d'**,



Fórmula 1d



Fórmula 1d'

10 en presencia de al menos un reactivo de acoplamiento de péptidos y al menos un reactivo que porta un átomo de nitrógeno básico seleccionado de una amina terciaria, una amida terciaria, un compuesto de morfolina y mezclas de dos o más de los anteriores; y

(v) cuando el compuesto salino seleccionado en la etapa (iv) es un compuesto de fórmula **1d'**, oxidar el compuesto **1c** producido en la etapa (iv) para producir el compuesto de fórmula **1**.

15 2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, **que se caracteriza porque** la etapa (iv) se realiza en un disolvente orgánico polar seleccionado de acetato de etilo, acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilacetamida, y N-metil-2-pirrolidina (NMP) y mezclas de dos o más de los anteriores.

3.- Un procedimiento según la reivindicación 1 o 2, **que se caracteriza porque** el contraión R₃N en el compuesto de fórmula **1c** es N,N-dimetilciclohexilamina.

20 4.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **que se caracteriza porque** el reactivo de acoplamiento de péptidos se selecciona de: (i) HOBt-monohidrato en acetato de etilo con dimetilformamida (DMF) en combinación con EDCI-HCl; (ii) HOBt-monohidrato en acetato de etilo con NMP en combinación con EDCI-HCl; (iii) HOBt humedecido en agua en acetato de etilo con NMP en combinación con EDCI-HCl; (iv) DMAP en acetato de etilo con NMP en combinación con EDCI-HCl; (v) DMAP en acetato de etilo con DMF en combinación con EDCI-HCl; (vi) carbonildiimidazol (CDI) en acetato de etilo con DMF; (vii) 1-cloro-3,5-dimetoxitriazina en acetato de etilo con DMF; (viii) 1,3,5-trimetoxi-2,4,6-triazina en acetato de etilo con DMF; y (ix) 2-hidroxipiridina en una mezcla de acetato de etilo/DMF en presencia de EDCI-HCl.

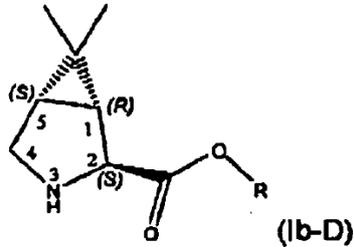
5.- Un procedimiento según la reivindicación 4, **que se caracteriza porque** el reactivo que tiene un átomo de nitrógeno básico añadido en la etapa (iv) se selecciona de diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, trietilamina, 2,6-lutidina y tetrametiletilendiamina.

30 6.- Un procedimiento según la reivindicación 1, **que se caracteriza porque** el disolvente seleccionado en la etapa (i) es acetonitrilo.

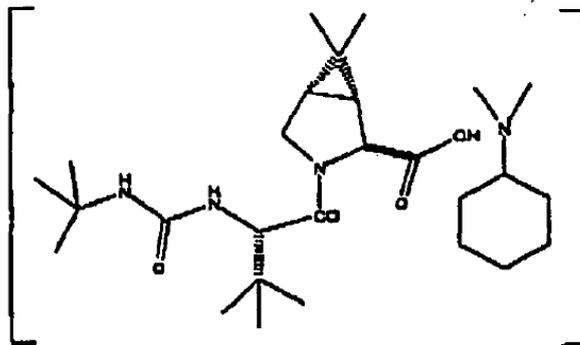
7.- Un procedimiento según la reivindicación 1, **que se caracteriza porque** la amina terciaria utilizada en la etapa

(iii) es N,N-dimetil-N-ciclohexilamina.

8.- Un procedimiento según la reivindicación 7, **que se caracteriza porque** la forma del compuesto de fórmula Ib que se utiliza en la etapa de acoplamiento (i) comprende al menos 90% de ee del (S,R,S)-enantiómero de fórmula (Ib-D),



- 5 9.- Un procedimiento según la reivindicación 8, **que se caracteriza porque** el compuesto de fórmula Ib comprende al menos 95% de ee del (S,R,S)-enantiómero de fórmula (Ib-D).
- 10.- Un procedimiento según la reivindicación 8, **que se caracteriza porque** el compuesto de fórmula Ib comprende al menos 98% de ee del (S,R,S)-enantiómero de fórmula (Ib-D).
- 10 11.- Un procedimiento según la reivindicación 8, **que se caracteriza porque** el compuesto de fórmula Ib comprende al menos 99% de ee del (S,R,S)-enantiómero de fórmula (Ib-D).
- 12.- Un compuesto de fórmula Ic',



Fórmula Ic'.