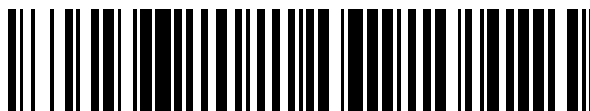


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 802 428**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/445** (2006.01)

**C07D 211/60** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.09.2015 PCT/US2015/052697**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.04.2016 WO16053890**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.09.2015 E 15845610 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.04.2020 EP 3200791**

54 Título: **Procesos e intermedios en la preparación de antagonistas de C5aR**

30 Prioridad:

**29.09.2014 US 201462057107 P**

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

**19.01.2021**

73 Titular/es:

**CHEMOCENTRYX, INC. (100.0%)  
850 Maude Avenue  
Mountain View, California 94043, US**

72 Inventor/es:

**FAN, PINGCHEN;  
KALISIAK, JAROSLAW;  
KRASINSKI, ANTONI;  
LUI, REBECCA;  
POWERS, JAY;  
PUNNA, SREENIVAS;  
TANAKA, HIROKO y  
ZHANG, PENGLIE**

74 Agente/Representante:

**PONS ARIÑO, Ángel**

ES 2 802 428 T3

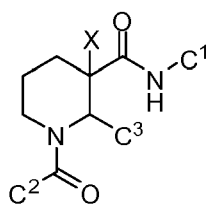
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

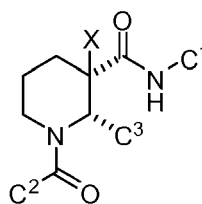
Procesos e intermedios en la preparación de antagonistas de C5aR

## 5 Antecedentes de la invención

- El sistema del complemento desempeña un papel fundamental en la eliminación de complejos inmunitarios y en las respuestas inmunitarias a agentes infecciosos, antígenos extraños, células infectadas por virus y células tumorales. La activación inadecuada o excesiva del sistema del complemento puede conducir a consecuencias dañinas e incluso potencialmente mortales debido a la inflamación severa y la destrucción del tejido resultante. Estas consecuencias se manifiestan clínicamente en diversos trastornos, incluido el choque séptico; cardiogénico, así como isquemia intestinal/lesión por reperfusión; rechazo de injertos; fallo de órganos; nefritis; inflamación patológica; y enfermedades autoinmunes.
- 15 La activación de la vía del complemento genera fragmentos biológicamente activos de proteínas del complemento, por ejemplo anafilatoxinas C3a, C4a y C5a y complejos de ataque a membrana C5b-9 (MAC), todos ellos median las respuestas inflamatorias al afectar a la quimiotaxis de leucocitos; activar los macrófagos, neutrófilos, plaquetas, mastocitos y células endoteliales; y aumentar la permeabilidad vascular, la citolisis y la lesión de tejidos.
- 20 El complemento C5a es uno de los mediadores proinflamatorios más potentes del sistema del complemento. (El péptido anafilático C5a es 100 veces más potente, sobre una base molar, al provocar respuestas inflamatorias que C3a.) C5a es la forma activada de C5 (190 kD, peso molecular). C5a está presente en suero humano a aproximadamente 80 µg/ml (Kohler, P. F. et al., *J. Immunol.* 99: 1211-1216 (1967)). Está compuesto por dos cadenas de polipéptidos,  $\alpha$  y  $\beta$ , con pesos moleculares aproximados de 115 kD y 75 kD, respectivamente (Tack, B. F. et al., *Biochemistry* 18: 1490-1497 (1979)). Biosintetizado como una promolécula de cadena sencilla, C5 se escinde enzimáticamente en una estructura de dos cadenas durante el procesamiento y la secreción. Después de la escisión, las dos cadenas se mantienen unidas por al menos un enlace disulfuro así como por interacciones no covalentes (Ooi, Y. M. et al., *J. Immunol.* 124: 2494-2498 (1980)).
- 30 C5 se escinde en los fragmentos C5a y C5b durante la activación de las vías del complemento. Las enzimas convertidas responsables de la activación de C5 son complejos de múltiples subunidades de C4b, C2a y C3b para la vía clásica y de (C3b)<sub>2</sub>, Bb y P para la vía alternativa (Goldlust, M. B. et al., *J. Immunol.* 113: 998-1.007 (1974); Schreiber, R. D. et al, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 75: 3948-3952 (1978)). C5 se activa por escisión en la posición 74-75 (Arg-Leu) de la cadena  $\alpha$ . Después de la activación, el péptido C5a de 74 aminoácidos de 11,2 kD se libera de la porción del extremo amino de la cadena  $\alpha$ . Tanto C5a como C3a son potentes estimuladores de neutrófilos y monocitos (Schindler, R. et al., *Blood* 76: 1631-1638 (1990); Haeffner-Cavaillon, N. et al., *J. Immunol.* 138: 794-700 (1987); Cavaillon, J. M. et al., *Eur. J. Immunol.* 20: 253-257 (1990)).
- 40 Además de sus propiedades anafilatóxicas, C5a induce la migración quimiotáctica de neutrófilos (Ward, P. A. et al., *J. Immunol.* 102: 93-99 (1969)), eosinófilos (Kay, A. B. et al., *Immunol.* 24: 969-976 (1973)), basófilos (Lett-Brown, M. A. et al., *J. Immunol.* 117: 246-252 1976) y monocitos (Snyderman, R. et al., *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 138: 387-390 (1971)).
- 45 Se cree que los efectos anafiláticos y quimiotácticos de C5a están mediados a través de su interacción con el receptor C5a. El receptor C5a humano (C5aR) es un receptor acoplado a la proteína G unido a membrana de 52 kD, y se expresa en neutrófilos, monocitos, basófilos, eosinófilos, hepatocitos, músculo liso pulmonar y células endoteliales, y tejidos glomerulares renales (Van-Epps, D. E. et al., *J. Immunol.* 132: 2862-2.867 (1984); Haviland, D. L. et al., *J. Immunol.* 154:1.861-1.869 (1995); Wetsel, R. A., *Immunol. Leff.* 44: 183-187 (1995); Buchner, R. R. et al., *J. Immunol.* 155: 308-315 (1995); Chenoweth, D. E. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.* 75: 3943-3947 (1978); Zwirner, J. et al., *Mol. Immunol.* 36:877-884 (1999)). El sitio de unión a ligando de C5aR es complejo y consta de al menos dos dominios de unión físicamente separables. Uno une el extremo amino de C5a (aminoácidos 1-20) y el núcleo unido a disulfuro (aminoácidos 21-61), mientras que el segundo une el extremo carboxi de C5a (aminoácidos 62-74) (Wetsel, R. A., *Curr. Opin. Immunol.* 7: 48-53 (1995)).
- 55 Solo recientemente se han descrito en la bibliografía antagonistas del receptor C5a no basados en péptidos (por ejemplo, Sumichika, H., et al., *J. Biol. Chem.* (2002), 277, 49403-49407). Se ha informado de que el antagonista del receptor C5a no basado en polipéptidos es eficaz para tartar el choque endotóxico en ratas (Stracham, A.J., et al., *J. of Immunol.* (2000), 164(12): 6560-6565); y para tratar IBD en un modelo de rata (Woodruff, T.M., et al., *J of Immunol.*, 2003, 171: 5514-5520). Los moduladores del receptor C5a no basados en polipéptidos también se han descrito en la bibliografía de patentes por Neurogen Corporation, (por ejemplo, en los documentos WO2004/043925, WO2004/018460, WO2005/007087, WO03/082826, WO03/08828, WO02/49993, WO03/084524); Dompe S.P.A. (WO02/029187); y la Universidad de Queensland (documento WO2004/100975).
- 60 Más recientemente, se han identificado y descrito compuestos que tienen actividad como antagonistas de C5aR en la patente de EE.UU. n.º 8.445.515 B2. En general, los compuestos se representan por la fórmula A, mientras que en realizaciones seleccionadas se describe que tienen la fórmula B:

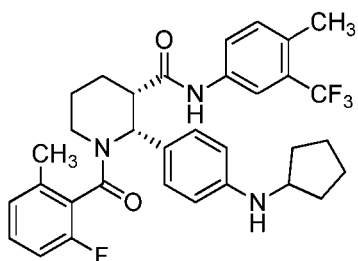


A

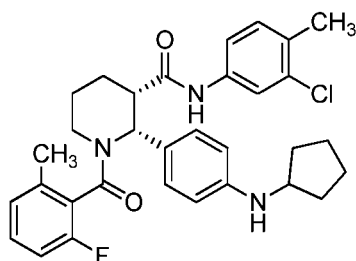


B

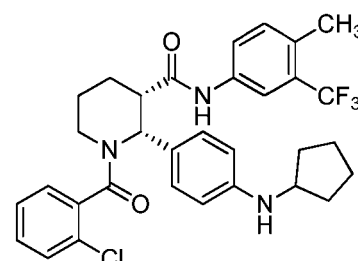
5 Los compuestos seleccionados descritos allí son particularmente activos cuando se resuelven en sus isómeros (2R,3S) y se proporcionan como:



IA



IB



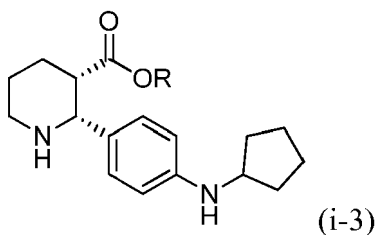
IC

10 La preparación del compuesto IA se ha proporcionado como se muestra en la Fig. 4, e implica una síntesis larga que incluye una resolución clásica de isómeros (véase, por ejemplo, la conversión de 6 en 7).

Existe una necesidad en la técnica de métodos más eficaces de preparación de compuestos IA, IB e IC. La presente divulgación proporciona dichos métodos, así como intermedios en las rutas sintéticas.

15 **Breve resumen de la invención**

En un aspecto, en el presente documento se proporciona un compuesto útil en la preparación de diversos antagonistas de C5aR, que tiene la fórmula (i-3):



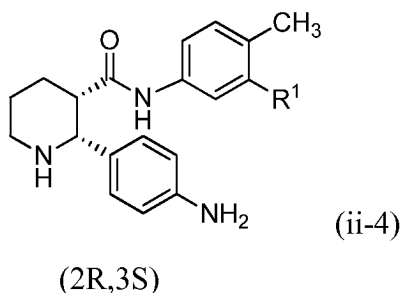
(i-3)

(2R,3S)

20

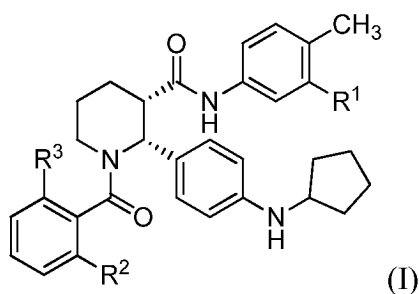
en donde R se selecciona entre H, alquilo C<sub>1-8</sub>, arilo y aril-alquilo C<sub>1-4</sub>, o una sal del mismo, estando dicho compuesto al menos al 95 % libre de impurezas enantioméricas o diastereoméricas (los isómeros (2R,3R), (2S,3R) y (2S,3S)).

25 En el presente documento se describe un compuesto útil en la preparación de diversos antagonistas de C5aR, teniendo el compuesto la fórmula (ii-4):



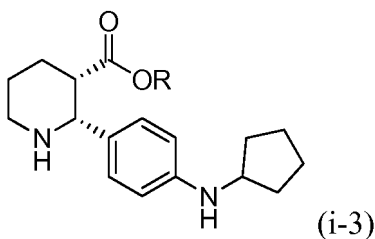
o una sal del mismo, en donde R<sup>1</sup> es Cl o CF<sub>3</sub>, y en donde el compuesto está básicamente libre de impurezas enantioméricas o diastereoméricas (los isómeros (2R,3R), (2S,3R) y (2S,3S) correspondientes).

5 En otro aspecto más, en el presente documento se proporciona un método para preparar un compuesto que tiene la fórmula (I):

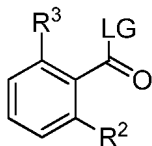


10 o una sal del mismo, en donde R<sup>1</sup> es Cl o CF<sub>3</sub>; R<sup>2</sup> es F o Cl; y R<sup>3</sup> es H o CH<sub>3</sub>; y en donde dicho compuesto de fórmula (I) está al menos al 95 % libre de impurezas enantioméricas o diastereoméricas, comprendiendo el método:

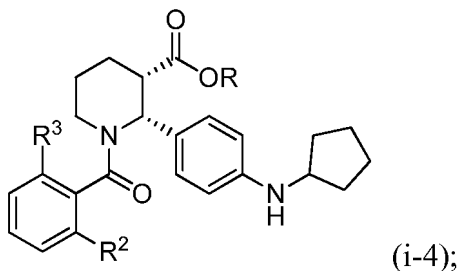
15 (a) poner en contacto un compuesto que tiene la fórmula (i-3):



20 en donde R se selecciona entre H, alquilo C<sub>1-8</sub>, arilo y aril-alquilo C<sub>1-4</sub>, que está al menos al 95 % libre de impurezas enantioméricas o diastereoméricas, o una sal del mismo, con un compuesto que tiene la fórmula:



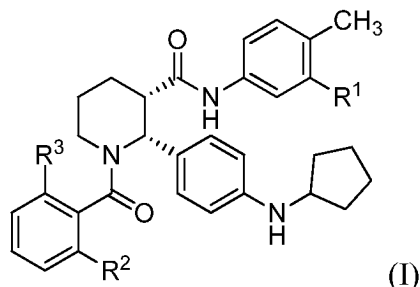
25 en donde LG es un grupo saliente; R<sup>2</sup> es F o Cl; y R<sup>3</sup> es H o CH<sub>3</sub>; en condiciones suficientes para formar un compuesto de fórmula (i-4):



y  
(b) convertir el compuesto de fórmula (i-4) en dicho compuesto de fórmula (I) en donde dicho compuesto de fórmula (I) está al menos al 95 % libre de impurezas enantioméricas o diastereoméricas.

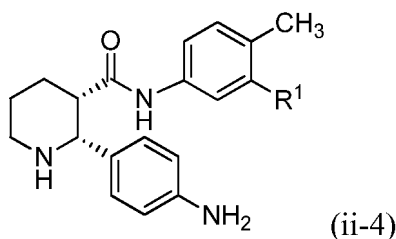
5

En el presente documento se describe otro método para preparar un compuesto que tiene la fórmula (I):



10 o una sal del mismo, en donde R<sup>1</sup> es Cl o CF<sub>3</sub>; R<sup>2</sup> es F o Cl; y R<sup>3</sup> es H o CH<sub>3</sub>; y en donde el compuesto de fórmula (I) está básicamente libre de impurezas enantioméricas o diastereoméricas, comprendiendo el método:

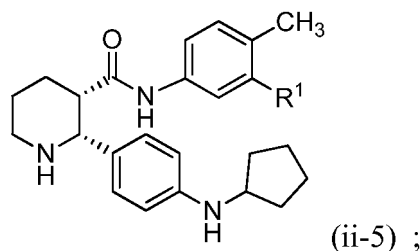
(a) poner en contacto un compuesto que tiene la fórmula (ii-4):



15

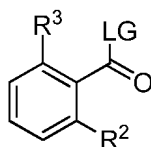
o una sal del mismo, estando dicho compuesto básicamente libre de impurezas enantioméricas o diastereoméricas, con ciclopentanona y un agente reductor en condiciones suficientes para formar un compuesto que tiene la fórmula (ii-5):

20



y  
(b) poner en contacto dicho compuesto de fórmula (ii-5) con un compuesto que tiene la fórmula:

25



en donde LG es un grupo saliente; en condiciones suficientes para formar un compuesto de fórmula (I) que está básicamente libre de impurezas enantioméricas o diastereoméricas.

30

Se proporcionan otros procesos adicionales como se describe a continuación que tienen dos, tres o cuatro transformaciones sintéticas más que dan como resultado la preparación de compuestos IA, IB y/o IC, o sus sales farmacéuticamente aceptables.

### 35 Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 proporciona un esquema que ilustra de forma general las etapas útiles en la preparación de compuestos

IA, IB e IC, utilizando una etapa de hidrogenación para establecer la estereoquímica (2R,3S), seguido de una aminación reductora de ciclopentanona, benzoilación del nitrógeno de la piperidina y adición de una anilina para formar la amida C3.

5 La Fig. 2 proporciona un esquema en el que la formación de la amida C3 (etapa final del Esquema 1) se realiza por conversión de un éster C3 en un ácido carboxílico C3 - que tras el tratamiento con una anilina adecuada puede proporcionar compuestos tales como IA, IB e IC.

10 La Fig. 3 proporciona un esquema en el que la amida C3 se construye en una etapa de síntesis anterior, seguido de las etapas en las que se usa hidrogenación para establecer la estereoquímica (2R,3S), seguido de una aminación reductora de ciclopentanona, y terminando con la benzoilación del nitrógeno de la piperidina para proporcionar compuestos tales como IA, IB e IC.

15 La Fig. 4 proporciona un esquema para la preparación de IA como se describe en la patente de EE.UU. n.º 8.445.515 B2, utilizando una etapa de resolución clásica para preparar el compuesto 7 que tiene la estereoquímica (2R,3S).

## Descripción detallada de la invención

### 20 Definiciones

El término "alquilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa, salvo que se indique otra cosa, un radical de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, que tiene el número de átomos de carbono indicado (es decir, C<sub>1-8</sub> significa de uno a ocho carbonos). Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, sec-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo y similares. El término "alqueno" se refiere a un grupo alquilo insaturado que tiene uno o más dobles enlaces. De forma análoga, el término "alquino" se refiere a un grupo alquilo insaturado que tiene uno o más triples enlaces. Los ejemplos de dichos grupos alquilo insaturados incluyen vinilo, 2-propenilo, crotilo, 2-isopentenilo, 2-(butadienilo), 2,4-pentadienilo, 3-(1,4-pentadienilo), etinilo, 1- y 3-propinilo, 3-butinilo, y los homólogos e isómeros superiores.

El término "arilo" significa, salvo que se indique otra cosa, un grupo hidrocarburo poliinsaturado, normalmente aromático, que puede ser un único anillo o múltiples anillos (hasta tres anillos) que están fusionados entre sí o unidos covalentemente. Los ejemplos no limitantes de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo y bifenilo. Los sustituyentes para los sistemas de anillo arilo indicados anteriormente se seleccionan entre el grupo de sustituyentes aceptables que se describen a continuación.

El término "arilalquilo" o "aril-alquilo C<sub>1-4</sub>" pretende incluir aquellos radicales en los que un grupo arilo está unido a un grupo alquilo (por ejemplo, bencilo, fenetilo y similares).

40 Los términos anteriores (por ejemplo, "alquilo" y "arilo"), en algunas realizaciones, se referirán tanto a formas sustituidas como a formas no sustituidas del radical indicado. Los sustituyentes preferentes para cada tipo de radical se proporcionan a continuación.

Los sustituyentes para los radicales alquilo (que incluyen los grupos con frecuencia denominados alqueno, alqueno, alquino y cicloalquilo) pueden ser una diversidad de grupos seleccionados entre: -halógeno, -OR', -NR'R'', -SR', -SiR'R''R''', -OC(O)R', -C(O)R', -CO<sub>2</sub>R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR''C(O)NR''R''', -NR''C(O)<sub>2</sub>R', -NH-C(NH<sub>2</sub>)=NH, -NR''C(NH<sub>2</sub>)=NH, -NH-C(NH<sub>2</sub>)=NR', -S(O)R', -S(O)<sub>2</sub>R', -S(O)<sub>2</sub>NR'R'', -NR''S(O)<sub>2</sub>R'', -CN y -NO<sub>2</sub> en un número que varía entre cero y (2 m'+1), donde m' es el número total de átomos de carbono en dicho radical. cada uno de R', R'' y R''' se refiere independientemente a hidrógeno, alquilo C<sub>1-8</sub> no sustituido, arilo no sustituido, arilo sustituido con 1-3 halógenos, alquilo C<sub>1-8</sub> no sustituido, grupos alcoxi C<sub>1-8</sub> o tioalcoxi C<sub>1-8</sub>, o grupos aril-alquilo C<sub>1-4</sub> no sustituidos. Cuando R' y R'' se unen al mismo átomo de nitrógeno, se pueden combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros. Por ejemplo, -NR'R'' pretende incluir 1-pirrolidinilo y 4-morfolinilo.

De forma análoga, los sustituyentes para los grupos arilo son variados y generalmente se seleccionan entre: -halógeno, -OR', -OC(O)R', -NR'R'', -SR', -R', -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R', -CONR'R'', -C(O)R', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR''C(O)<sub>2</sub>R', -NR''C(O)NR''R''', -NH-C(NH<sub>2</sub>)=NH, -NR''C(NH<sub>2</sub>)=NH, -NH-C(NH<sub>2</sub>)=NR', -S(O)R', -S(O)<sub>2</sub>R', -S(O)<sub>2</sub>NR'R'', -NR''S(O)<sub>2</sub>R'', -N<sub>3</sub>, perfluoroalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y perfluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en un número que varía entre cero y el número total de valencias abiertas en el sistema de anillo aromático; y donde R', R'' y R''' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>1-8</sub>, haloalquilo C<sub>1-8</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alqueno C<sub>2-8</sub> y alquino C<sub>2-8</sub>. Otros sustituyentes adecuados incluyen cada uno de los sustituyentes arilo anteriores unidos a un átomo del anillo mediante una correa de alqueno de 1-4 átomos de carbono.

65 Dos de los sustituyentes de los átomos adyacentes del anillo arilo o heteroarilo pueden reemplazarse opcionalmente por un sustituyente de fórmula -T-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-U-, en donde T y U son independientemente -NH-, -O-, -CH<sub>2</sub>- o un enlace sencillo, y q es un número entero de 0 a 2. Como alternativa, dos de los sustituyentes de los

átomos adyacentes del anillo de arilo o heteroarilo pueden reemplazarse opcionalmente por un sustituyente de fórmula  $-A-(CH_2)_r-B-$ , en donde A y B son independientemente  $-CH_2-$ ,  $-O-$ ,  $-NH-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-S(O)_2NR'-$  o un enlace sencillo, y r es un número entero de 1 a 3. Uno de los enlaces sencillos del nuevo anillo así formado puede reemplazarse opcionalmente por un doble enlace. Como alternativa, dos de los sustituyentes de los átomos adyacentes del anillo arilo o heteroarilo pueden reemplazarse opcionalmente por un sustituyente de fórmula  $-(CH_2)_s-X-(CH_2)_t-$ , donde s y t son independientemente números enteros de 0 a 3, y X es  $-O-$ ,  $-NR'-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$  o  $-S(O)_2NR'-$ . El sustituyente R' en  $-NR'-$  y  $-S(O)_2NR'-$  se selecciona entre hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$  no sustituido. Como se usa en el presente documento, una línea ondulada, "www", que cruza un enlace sencillo, doble o triple en cualquier estructura química representada en el presente documento, representa el punto de unión del enlace sencillo, doble o triple al resto de la molécula.

Los términos "halo" o "halógeno", por sí mismos o como parte de otro sustituyente, significan, salvo que se indique otra cosa, un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo. Además, términos tales como "haloalquilo", pretenden incluir monohaloalquilo y polihaloalquilo. Por ejemplo, la expresión "haloalquilo  $C_{1-4}$ " pretende incluir trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4-clorobutilo, 3-bromopropilo y similares.

"Poner en contacto" se refiere al proceso de hacer que se pongan en contacto al menos dos especies distintas de tal forma que puedan reaccionar. Debería apreciarse, sin embargo, que el producto de reacción resultante se puede producir directamente a partir de una reacción entre los reactivos añadidos o a partir de un producto intermedio derivado de uno o más de los reactivos añadidos que se puede producir en la mezcla de reacción.

La expresión "en condiciones suficientes para" se refiere a la selección de las condiciones de reacción (incluyendo disolventes o mezclas de disolventes, selección de la temperatura incluyendo un cambio en la temperatura a medida que progresa la reacción, concentración de reactivos, orden de adición de los reactivos y reactantes a una mezcla de reacción, periodo de tiempo para la reacción, etc.) que pueden provocar la reacción o transformación deseada de una molécula en otra.

"Convertir" se refiere a realizar una transformación en un compuesto para cambiar el compuesto a un compuesto diferente, tal como modificando un grupo funcional para dar otro grupo funcional, uniendo dos moléculas para formar una molécula nueva, o en algunos casos formación de sales. Sin embargo, 'convertir' también puede implicar más de una transformación.

"Disolvente" se refiere a una sustancia, tal como un líquido, capaz de disolver un soluto. Los disolventes pueden ser polares o no polares, próticos o apróticos. Los disolventes polares normalmente tienen una constante dieléctrica mayor de aproximadamente 5 o un momento dipolar por encima de aproximadamente 1,0, y los disolventes no polares tienen una constante dieléctrica inferior a aproximadamente 5 o un momento dipolar por debajo de aproximadamente 1,0. Los disolventes próticos se caracterizan por tener un protón disponible para su eliminación, tal como por que tienen un grupo hidroxilo o carboxilo. Los disolventes apróticos carecen de dicho grupo. Los disolventes próticos polares representativos incluyen alcoholes (metanol, etanol, propanol, isopropanol, etc.), ácidos (ácido fórmico, ácido acético, etc.) y agua. Los disolventes apróticos polares representativos incluyen diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, éter dietílico, acetona, acetato de etilo, dimetilformamida, acetonitrilo y dimetilsulfóxido. Los disolventes no polares representativos incluyen alcanos (pentanos, hexanos, etc.), cicloalcanos (ciclopentano, ciclohexano, etc.), benceno, tolueno y 1,4-dioxano.

"Agente reductor" se refiere a un agente capaz de reducir un átomo de un estado de oxidación mayor a un estado de oxidación menor. Los agentes reductores pueden incluir, pero sin limitación, cinc, hierro, níquel Raney, platino, iridio, rodio, paladio, sulfuro de sodio, ditionito de sodio, sulfuro de amonio y donadores de hidrógeno tales como hidruro de litio y aluminio, borohidruro de sodio y triacetoxiborohidruro de sodio.

"Grupo saliente" se refiere a grupos que mantienen el par de electrones de enlace durante la escisión del enlace heterolítico. Por ejemplo, un grupo saliente se desplaza fácilmente durante una reacción de desplazamiento nucleófila. Los grupos salientes adecuados incluyen, pero sin limitación, cloro, bromo, yodo, hidroxilo, metanosulfonato (o mesilato), trifluorometanosulfonato (triflato), bencenosulfonato, 4-metilbencenosulfonato (tosilato), 4-nitrobencenosulfonato, 4-clorobencenosulfonato, y el componente de carboxilato de un anhídrido mixto o simétrico. Un experto en la materia reconocerá otros grupos salientes útiles en la presente invención.

"Básicamente libre de impurezas enantioméricas o diastereoméricas" se refiere a un compuesto que tiene al menos un centro quiral que está presente en forma de un enantiómero o diastereómero individual en una cantidad de al menos el 80 % con respecto a otros enantiómeros o diastereómeros del compuesto. En algunas realizaciones, el término se referirá a un compuesto que está presente como un solo enantiómero o diastereómero en una cantidad de al menos el 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99% o 99,5% con respecto a los otros enantiómeros o diastereómeros del compuesto.

"Agente de nitración" se refiere a un reactivo capaz de añadir un grupo nitro,  $-NO_2$ , a un compuesto. Los agentes de nitración representativos incluyen, pero sin limitación, ácido nítrico.

"Agente de cloración" se refiere a un reactivo capaz de añadir un grupo cloro, -Cl, a un compuesto. Los agentes de cloración representativos incluyen, pero sin limitación, oxiclورو de fósforo, cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo y cloruro de sulfurilo.

5 La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" o "sales" pretende incluir sales de los compuestos que se preparan con bases o ácidos relativamente no tóxicos, dependiendo de los sustituyentes particulares que se encuentren en los compuestos descritos en el presente documento. Cuando los compuestos contienen funcionalidades relativamente ácidas, se pueden obtener sales de adición de base poniendo en contacto la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada, pura o en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales procedentes de bases inorgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen de aluminio, amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, litio, magnesio, mangánicas, manganosas, potasio, sodio, cinc y similares. Las sales procedentes de bases orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, incluyendo aminas sustituidas, aminas cíclicas, aminas de origen natural y similares, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, *N,N*-dibenciletildiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, *N*-etilmorfolina, *N*-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente básicas, pueden obtenerse sales de adición de ácido poniendo en contacto la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, pura o en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen las procedentes de ácidos inorgánicos como ácidos clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, monohidrogenocarbónico, fosfórico, monohidrogenofosfórico, dihidrogenofosfórico, sulfúrico, monohidrogenosulfúrico, yodhídrico o fosforoso, y similares, así como las sales procedentes de ácidos orgánicos relativamente no tóxicos como acético, propiónico, isobutírico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, mandélico, ftálico, bencenosulfónico, *p*-tolilsulfónico, cítrico, tartárico, metanosulfónico y similares. También se incluyen sales de aminoácidos, tales como arginato y similares, y sales de ácidos orgánicos como ácidos glucurónico o galactunórico y similares (véase, por ejemplo, Berge, S.M., et al, "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19). Determinados compuestos específicos de la presente invención contienen funcionalidades tanto básicas como ácidas que permiten que los compuestos se conviertan en sales de adición de bases o de ácidos.

Las formas neutras de los compuestos se pueden regenerar poniendo en contacto la sal con una base o un ácido y aislando el precursor de la manera convencional. La forma original del compuesto difiere de las diversas formas de sal en determinadas propiedades físicas, tales como la solubilidad en disolventes polares, pero por lo demás, las sales son equivalentes a la forma precursora del compuesto para los fines de la presente invención.

Además de las formas de sal, la presente invención proporciona compuestos que pueden estar en forma de co-cristal. Los co-cristales son aquellos complejos de los compuestos descritos en el presente documento en donde el compuesto se cristaliza en presencia de un segundo compuesto tal como un aminoácido, un glicol o un alcohol inferior.

Determinados compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas así como en formas solvatadas, incluyendo formas hidratadas. En general, las formas solvatadas son equivalentes a las formas no solvatadas y pretenden incluirse dentro del alcance de la presente invención. Determinados compuestos de la presente invención pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados en la presente invención y se pretende que estén dentro del alcance de la presente invención.

Determinados compuestos de la presente invención poseen átomos de carbono asimétricos (centros ópticos) o dobles enlaces; los racematos, diastereómeros, isómeros geométricos, regioisómeros e isómeros individuales (por ejemplo, enantiómeros separados) pretenden incluirse, todos ellos, dentro del alcance de la presente invención, a menos que se indique otra cosa. Los compuestos de la presente invención también pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen dichos compuestos. Las proporciones no naturales de un isótopo se pueden definir por variar entre la cantidad que se encuentra en la naturaleza y una cantidad que consiste en el 100 % del átomo en cuestión. Por ejemplo, los compuestos pueden incorporar isótopos radiactivos, tales como, por ejemplo, tritio ( $^3\text{H}$ ), yodo-125 ( $^{125}\text{I}$ ) o carbono-14 ( $^{14}\text{C}$ ), o isótopos no radiactivos, tales como deuterio ( $^2\text{H}$ ) o carbono-13 ( $^{13}\text{C}$ ). Dichas variaciones isotópicas pueden proporcionar utilidades adicionales a las descritas en otros lugares de esta solicitud. Por ejemplo, las variantes isotópicas de los compuestos de la invención pueden encontrar una utilidad adicional, incluyendo, pero sin limitación, como reactivos de diagnóstico y/o de formación de imágenes, o como agentes terapéuticos citotóxicos/radiotóxicos. Además, las variantes isotópicas de los compuestos de la invención pueden tener características farmacocinéticas y farmacodinámicas alteradas que pueden contribuir a potenciar la seguridad, la tolerabilidad o la eficacia durante el tratamiento. Todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente invención, ya sean radioactivas o no, pretenden incluirse dentro del alcance de la presente invención.

"Escala de kilogramos" se refiere a una reacción realizada donde al menos uno de los reactivos empleados está en una cantidad de al menos 1 kilogramo.

## General



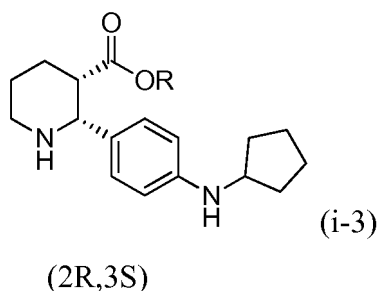
Como se ha señalado anteriormente, en el presente documento se proporcionan intermedios y procesos útiles en la preparación de compuestos antagonistas de C5aR que son útiles en el tratamiento de enfermedades o trastornos caracterizados generalmente como trastornos o enfermedades inflamatorias, trastornos o enfermedades cardiovasculares o cerebrovasculares y trastornos o enfermedades autoinmunes.

Los intermedios particulares que tienen una configuración (2R, 3S) pueden prepararse de acuerdo con métodos del presente documento, y posteriormente convertirse en los compuestos antagonistas de C5aR.

10 **Realizaciones de la invención**

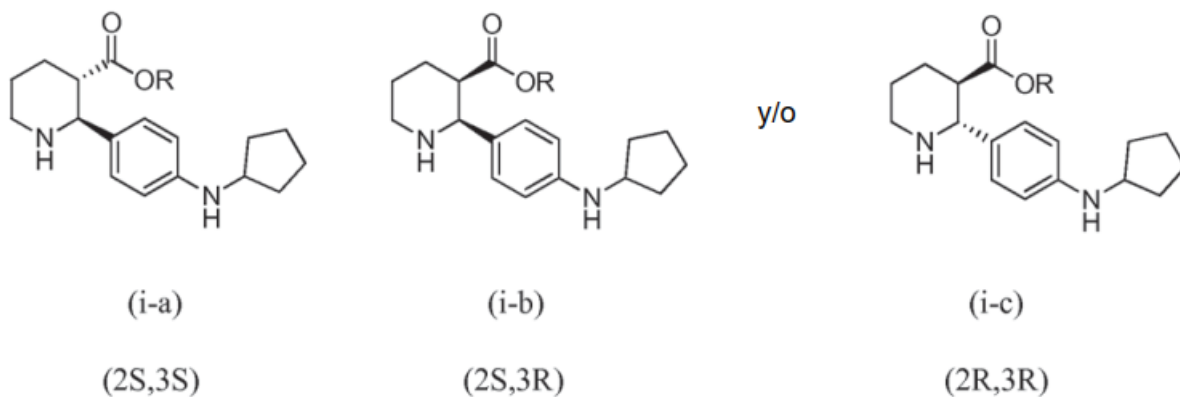
**Intermedios antagonistas de C5aR**

15 En un aspecto, en el presente documento se proporciona un compuesto útil en la preparación de diversos antagonistas de C5aR, teniendo el compuesto la fórmula (i-3):



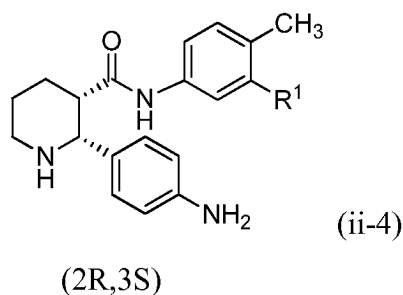
20 en donde R se selecciona entre H, alquilo C<sub>1-8</sub>, arilo y aril-alquilo C<sub>1-4</sub>, o una sal del mismo, estando el compuesto al menos 95 % libre de impurezas enantioméricas o diastereoméricas. En un grupo de realizaciones, el compuesto (i-3) se proporciona en forma de una sal L-DTTA (sal del ácido (-)-O,O'-di-p-toluoil-L-tartárico); y en algunas realizaciones el compuesto (i-3) se proporciona en forma de una sal bis L-DTTA.

25 Un compuesto de fórmula (i-3) que está al menos al 95 % libre de impurezas enantioméricas o diastereoméricas, se refiere al compuesto que está al menos al 95 % libre de uno o más de los siguientes isómeros (o cualquier forma de sal de los mismos):



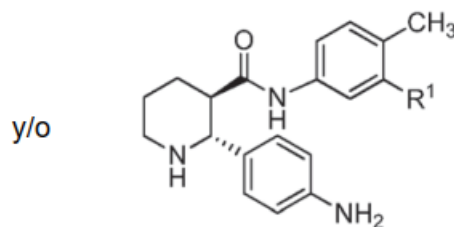
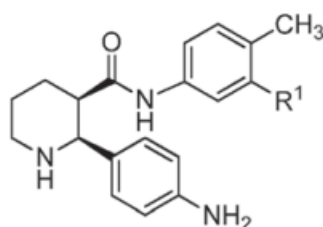
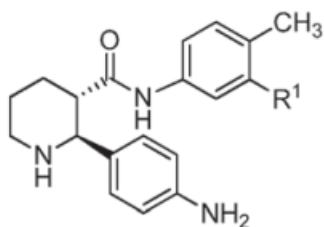
30 Tal como se proporciona en el presente documento, la cantidad total de uno cualquiera de (i-a), (i-b) o (i-c) es menor del 5 % en peso con respecto a los pesos combinados de (i-3), (i-a), (i-b) y (i-c). Más normalmente, la cantidad de cualquier combinación de (i-a), (i-b) y/o (i-c) es menor del 5 %, menor de aproximadamente el 4 %, menor de aproximadamente el 3 % y en algunas realizaciones menor del 2,5, 2,0, 1,5 o 1,0 % en una base en peso con respecto a (i-3).

35 En otro aspecto, en el presente documento se describe un compuesto útil en la preparación de diversos antagonistas de C5aR, teniendo el compuesto la fórmula (ii-4):



o una sal del mismo, en donde R<sup>1</sup> es Cl o CF<sub>3</sub>. En un grupo de aspectos, el compuesto está básicamente libre de impurezas enantioméricas o diastereoméricas. En otro grupo de aspectos, el compuesto (ii-4) se proporciona en forma de una sal L-DTTA (sal del ácido (-)-O,O'-di-p-toluoil-L-tartárico); y en algunos aspectos, el compuesto (ii-4) se proporciona en forma de una sal bis L-DTTA.

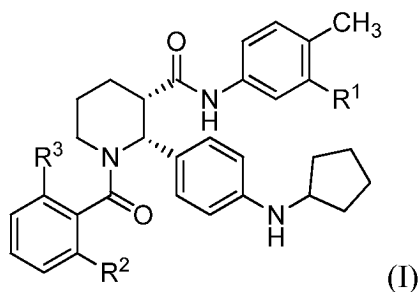
Un compuesto de fórmula (ii-4) que está básicamente libre de impurezas enantioméricas o diastereoméricas, se refiere al compuesto que está básicamente libre de uno o más de los siguientes isómeros (o cualquier forma de sal de los mismos):



Tal como se proporciona en el presente documento, la cantidad total de uno cualquiera de (ii-a), (ii-b) o (ii-c) es normalmente menor de aproximadamente el 5 % en peso con respecto a los pesos combinados de (ii-4), (ii-a), (ii-b) y (ii-c). Más normalmente, la cantidad de cualquier combinación de (ii-a), (ii-b) y/o (ii-c) es menor de aproximadamente el 5 %, menor de aproximadamente el 4 %, menor de aproximadamente el 3 % y en algunas realizaciones es menor de aproximadamente el 2,5, 2,0, 1,5 o 1,0 % en una base en peso con respecto a (ii-4).

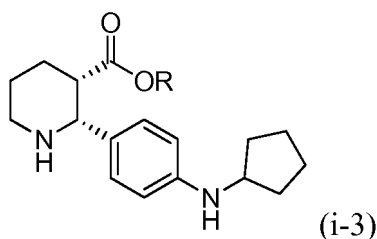
## 20 Procesos para la preparación de antagonistas de C5aR

En otro aspecto, en el presente documento se proporciona un método para preparar un compuesto que tiene la fórmula (I):



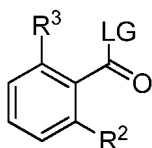
o una sal del mismo, en donde R<sup>1</sup> es Cl o CF<sub>3</sub>; R<sup>2</sup> es F o Cl; y R<sup>3</sup> es H o CH<sub>3</sub>; y en donde dicho compuesto de fórmula (I) está al menos al 95 % libre de impurezas enantioméricas o diastereoméricas, comprendiendo el método:

(a) poner en contacto un compuesto que tiene la fórmula (i-3):



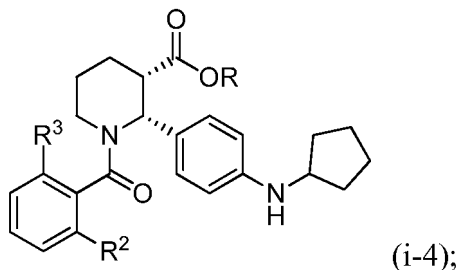
en donde R se selecciona entre H, alquilo C<sub>1-8</sub>, arilo y aril-alquilo C<sub>1-4</sub>, o una sal del mismo, que está al menos al 95 % libre de impurezas enantioméricas o diastereoméricas, con un compuesto que tiene la fórmula:

5



en donde LG es un grupo saliente, R<sup>2</sup> es F o Cl; y R<sup>3</sup> es H o CH<sub>3</sub>; en condiciones suficientes para formar un compuesto de fórmula (i-4):

10



y

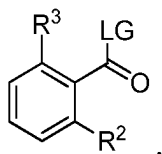
(b) convertir el compuesto de fórmula (i-4) en dicho compuesto de fórmula (I) en donde dicho compuesto de fórmula (I) está al menos al 95 % libre de impurezas enantioméricas o diastereoméricas.

15

Con respecto a la etapa (a), en un grupo de realizaciones, se proporciona un compuesto de fórmula (i-3) que está básicamente libre de isómeros (i-a), (i-b) y (i-c). Se proporciona el compuesto (i-3) y está al menos al 95 % puro, más preferentemente al menos al 96 %, al 97% o al menos al 98 % puro, con respecto a los otros isómeros. En realizaciones aún más preferentes, se proporciona el compuesto (i-3) y está al menos al 99 % o al 99,5 % puro, con respecto a los otros isómeros.

20

En la etapa (a), el compuesto (i-3) se pone en contacto con un compuesto que tiene la fórmula:



25

en donde LG es un grupo saliente. Un experto en la materia apreciará que un grupo saliente adecuado es uno que facilita la participación del compuesto en la formación del enlace amida deseado. Más particularmente, LG es un grupo saliente que facilita la reacción en el centro de carbonilo que tiene LG. En un grupo de realizaciones, LG es un halógeno. En otro grupo de realizaciones, LG es Cl. Aún en otro grupo de realizaciones, -LG se selecciona entre -OH, -OAc, -O-S(O)<sub>2</sub>-(4-tolilo) y -O-S(O)<sub>2</sub>metilo. Aún en otro grupo de realizaciones, -LG es -OC(O)Ph(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>) que forma un anhídrido simétrico con el resto de la molécula. En algunas realizaciones, la puesta en contacto se realiza en un disolvente orgánico o mezcla de disolventes, o una mezcla acuosa de disolventes, por ejemplo, una mezcla de agua y un éter tal como metil t-butil éter (MTBE). En otras realizaciones, la mezcla de disolventes es una mezcla acuosa de disolventes de THF, dioxano o acetonitrilo. En otras realizaciones más, la puesta en contacto se realiza en presencia de una base. Las bases adecuadas incluyen trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, DBU y *N*-metil morfolina, así como carbonato potásico (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), bicarbonato potásico (KHCO<sub>3</sub>), carbonato sódico (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) o bicarbonato sódico (NaHCO<sub>3</sub>). En un grupo de realizaciones, la puesta en contacto se realiza a temperaturas de - 20 °C a aproximadamente 50 °C. En otro grupo de realizaciones, la puesta en contacto se realiza a temperatura ambiente (aproximadamente 25 °C ± 5 °C). Después de la puesta en contacto inicial, la reacción puede controlarse hasta que

30

35

40

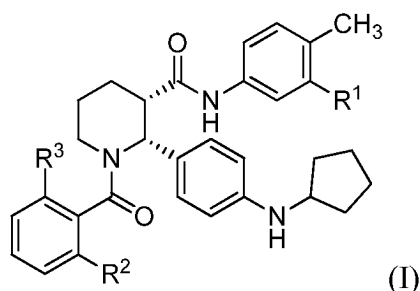
se complete, lo cual, dependiendo de las condiciones específicas (y disolventes) empleadas puede implicar un periodo de aproximadamente 20 minutos a aproximadamente 3 días. Generalmente, la producción del compuesto (i-4) se completa en aproximadamente 1-2 horas. En algunas realizaciones, el compuesto (i-4) se aísla de acuerdo con protocolos convencionales, tales como los proporcionados en los Ejemplos a continuación.

El compuesto (i-4) puede convertirse después en el compuesto de fórmula (I) por amidación directa en el éster (presente en (i-4)) o convirtiendo primero el éster en un ácido carboxílico, seguido de formación de la amida usando una anilina adecuada. Tal como se proporciona en el presente documento, una anilina adecuada se selecciona entre el grupo que consiste en 4-metil-3-(trifluorometil)anilina y 3-cloro-4-metil-anilina.

Para la amidación directa, la anilina se combina generalmente con el compuesto (i-4) en presencia de un reactivo metálico tal como reactivos de organoaluminio o compuestos (sales) de aluminio, compuestos de alquil litio, reactivos de Grignard, reactivos de organocinc o compuestos (sales) de cinc, hidruro sódico, o sales HMDS de sodio, potasio o litio. En algunas realizaciones, el reactivo metálico está en disolvente de organoaluminio, tal como  $\text{Al}(\text{Me})_3$  o DABAL- $\text{Me}_3$  (un complejo de trimetilaluminio con DABCO). En algunas realizaciones seleccionadas, el reactivo metálico es  $\text{Al}(\text{Me})_3$ .

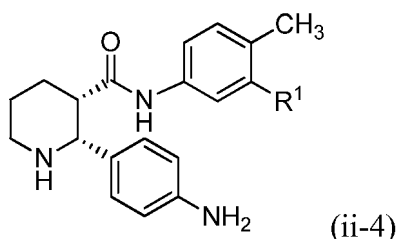
Para las realizaciones en las que la forma de éster del compuesto (i-4) se convierte en un ácido carboxílico, la hidrólisis puede tener lugar utilizando una solución acuosa de un ácido tal como ácido sulfúrico. En algunas realizaciones, pueden emplearse temperaturas por encima de la temperatura ambiente, por ejemplo de hasta 100 °C. El acoplamiento de la forma de ácido carboxílico de (i-4) con una anilina, por ejemplo, 4-metil-3-(trifluorometil)anilina o 3-cloro-4-metil-anilina, puede tener lugar a través de un método de éster activado (usando cloruro de metanosulfonilo con una base tal como *N,N*-diisopropiletilamina) u otro reactivo de acoplamiento tal como HATU con una base tal como *N*-metilmorfolina.

En otro aspecto, en el presente documento se describe otro método de preparación de un compuesto que tiene la fórmula (I):

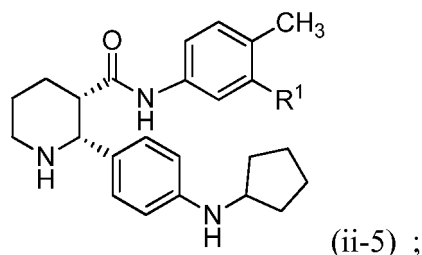


o una sal del mismo, en donde  $\text{R}^1$  es Cl o  $\text{CF}_3$ ;  $\text{R}^2$  es F o Cl; y  $\text{R}^3$  es H o  $\text{CH}_3$ ; y en donde el compuesto de fórmula (I) está básicamente libre de impurezas enantioméricas o diastereoméricas, comprendiendo el método:

(a) poner en contacto un compuesto que tiene la fórmula (ii-4):

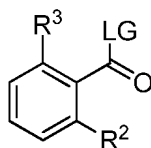


o una sal del mismo, estando dicho compuesto básicamente libre de impurezas enantioméricas o diastereoméricas, con ciclopentanona y un agente reductor en condiciones suficientes para formar un compuesto que tiene la fórmula (ii-5):



y  
(b) poner en contacto dicho compuesto de fórmula (ii-5) con un compuesto que tiene la fórmula:

5



en donde LG es un grupo saliente; en condiciones suficientes para formar un compuesto de fórmula (I) que está básicamente libre de impurezas enantioméricas o diastereoméricas

10

En un grupo de aspectos, R<sup>1</sup> es CF<sub>3</sub>; R<sup>2</sup> es F; y R<sup>3</sup> es CH<sub>3</sub>. En otro grupo de aspectos, R<sup>1</sup> es CF<sub>3</sub>; R<sup>2</sup> es Cl; y R<sup>3</sup> es H. Aún en otro grupo de aspectos, R<sup>1</sup> es Cl; R<sup>2</sup> es F; y R<sup>3</sup> es CH<sub>3</sub>.

15

Con respecto a la etapa (a), En un grupo de aspectos, se proporciona un compuesto de fórmula (ii-4) que está básicamente libre de isómeros (ii-a), (ii-b) y (ii-c). En determinados aspectos preferentes, se proporciona el compuesto (ii-4) y está al menos al 95 % puro, más preferentemente al menos al 96 %, al 97% o al menos al 98 % puro, con respecto a los otros isómeros. En aspectos aún más preferentes, se proporciona el compuesto (ii-4) y está al menos al 99 % o al 99,5 % puro, con respecto a los otros isómeros.

20

El compuesto (ii-4) primero se pone generalmente en contacto con ciclopentanona y un ácido para facilitar la formación de una imina intermedia, que posteriormente se reduce para dar la amina correspondiente usando un agente reductor adecuado. Los ejemplos de agentes reductores adecuados incluyen gas hidrógeno (con un catalizador de paladio o de otro metal), reactivos de borohidruro y reactivos de hidruro de aluminio. Los agentes reductores pueden ser reactivos de borohidruro, tales como borohidruro sódico o de litio, cianoborohidruro sódico o triacetoxiborohidruro sódico. Las condiciones para la formación de la imina y la posterior reducción pueden variar de acuerdo con métodos convencionales. Por ejemplo, la formación de imina puede realizarse en un solo disolvente, o una mezcla de disolventes (tal como diclorometano y *p*-dioxano). De forma análoga, la temperatura para las reacciones se seleccionará para reducir la cantidad de productos secundarios y mantener un buen rendimiento. Generalmente, dichas reacciones puede realizarse a temperatura ambiente durante periodos de 1-2 horas hasta 18 horas, o más.

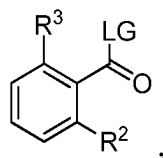
25

30

El compuesto de fórmula (ii-5) puede aislarse usando condiciones de tratamiento convencionales para un procedimiento de aminación reductora. Dichas condiciones pueden incluir, por ejemplo, neutralizar cualquier ácido en la mezcla de reacción (o poner en contacto) y separar el compuesto (ii-5) extrayendo la mezcla con un disolvente orgánico y después eliminado el disolvente de las partes orgánicas. Normalmente, no es necesaria una purificación adicional del compuesto (ii-5) antes de iniciar la etapa (b).

35

En la etapa (b), el producto de la etapa (a) se pone en contacto con un compuesto que tiene la fórmula:



40

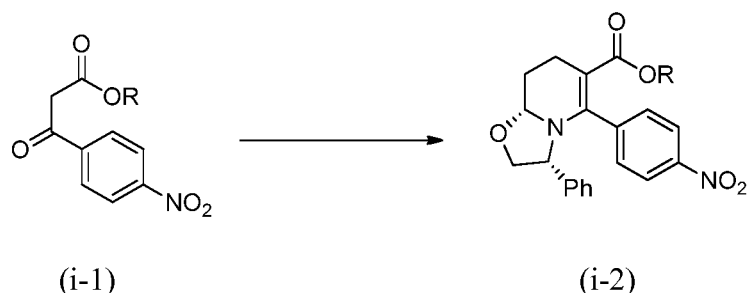
en donde LG es un grupo saliente. Como con el método descrito anteriormente, un experto en la materia apreciará que un grupo saliente adecuado es uno que facilita la participación del compuesto en la formación del enlace amida deseado. Más particularmente, LG es un grupo saliente que facilita la reacción en el centro de carbonilo que tiene LG. LG puede ser un halógeno. LG puede ser Cl. -LG puede seleccionarse entre -OH, -OAc, -O-S(O)<sub>2</sub>-(4-tolilo) y -O-S(O)<sub>2</sub>metilo. -LG puede ser -OC(O)Ph(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>)- que forma un anhídrido simétrico con el resto de la molécula. La puesta en contacto puede realizarse en un disolvente orgánico o mezcla de disolventes, o una mezcla acuosa de disolventes, por ejemplo, una mezcla de agua y un éter tal como metil *t*-butil éter (MTBE). El disolvente puede ser un disolvente orgánico tal como THF u otro disolvente de éter. La puesta en contacto puede realizarse en presencia de una base. Las bases adecuadas incluyen trietilamina, diisopropil etil amina, DBU y *N*-metil morfolina, así como carbonato potásico

45

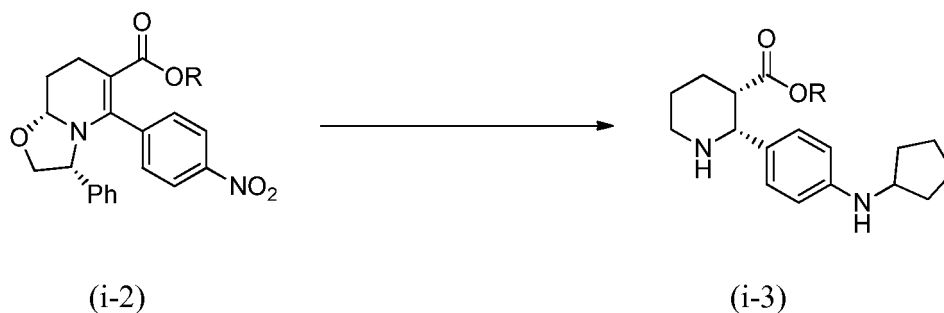
(K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), bicarbonato potásico (KHCO<sub>3</sub>), carbonato sódico (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) o bicarbonato sódico (NaHCO<sub>3</sub>). La puesta en contacto puede realizarse a temperaturas de -20 °C a aproximadamente 50 °C. La puesta en contacto puede realizarse a temperatura ambiente (aproximadamente 25 °C ± 5 °C). Después de la puesta en contacto inicial, la reacción puede controlarse hasta que se complete, lo cual, dependiendo de las condiciones específicas (y disolventes) empleadas puede implicar un periodo de aproximadamente 20 minutos a aproximadamente 3 días. Generalmente, la producción del (I) se completa en aproximadamente 1-2 horas. El compuesto de fórmula (I) puede aislarse de acuerdo con protocolos convencionales tales como los proporcionados en los Ejemplos a continuación.

En otro aspecto más, en el presente documento se describen procesos para la preparación de compuestos de fórmula (I), o una sal, solvato, hidrato o rotámero farmacéuticamente aceptable de los mismos, que comprende dos, tres o cuatro cualesquiera de las etapas (a), (b), (c), (d), (d1) y (d2), pudiendo ser las etapas contiguas o no contiguas en el esquema sintético:

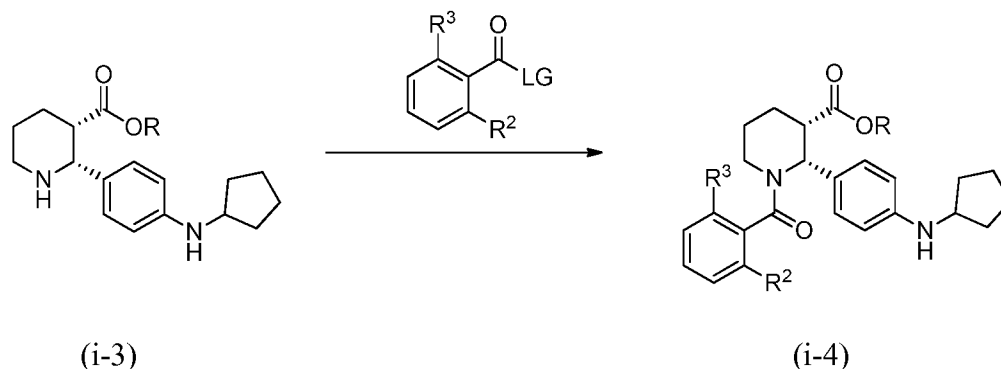
(a) hacer reaccionar un éster (R es alquilo, preferentemente alquilo C<sub>1-8</sub>, arilo o aril-alquilo C<sub>1-4</sub>) de 3-(4-nitrofenil)-3-oxo-propanoato (i-1), (R)-(-)-2-fenilglicinol, y acroleína dietil acetal o un equivalente del mismo, para producir el compuesto (i-2);



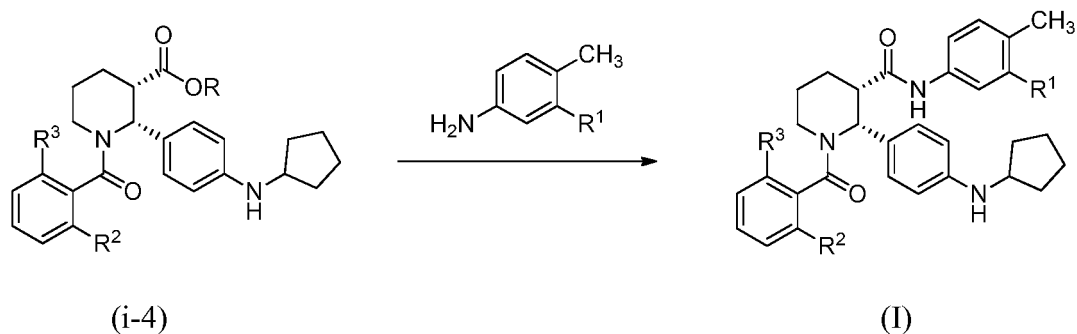
(b) hidrogenar o reducir (i-2) para proporcionar una amina intermedia y convertir el intermedio en (i-3) con ciclopentanona y un agente reductor;



(c) combinar (i-3) con cloruro de 2-fluoro-6-metilbenzoilo o cloruro de 2-clorobenzoilo para proporcionar (i-4);



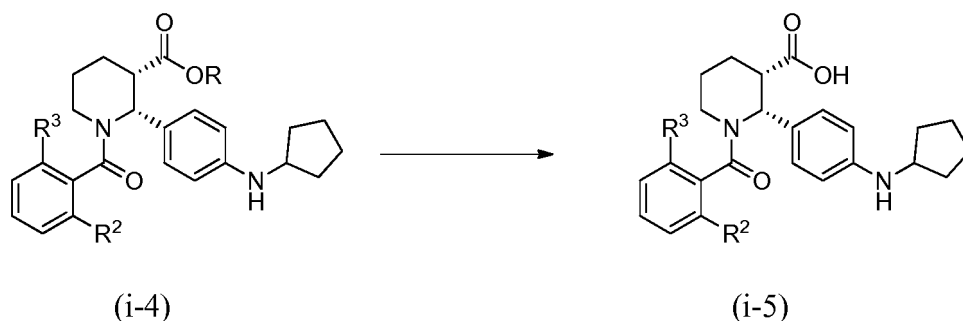
(d) combinar (i-4) con 3-cloro-4-metilanimilina o 3-trifluorometil-4-metilanimilina en condiciones suficientes para proporcionar un compuesto de fórmula (I).



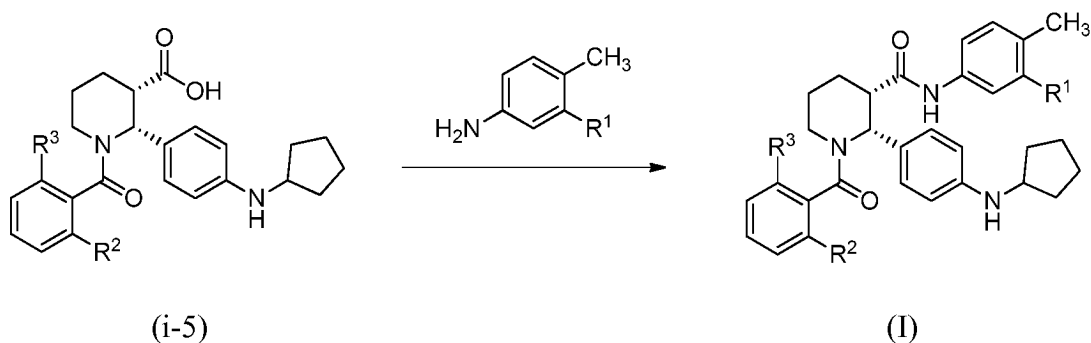
Opcionalmente, en algunos aspectos, la transformación proporcionada en la etapa (d) puede realizarse en un proceso de dos pasos, que implica:

5

(d)(1) conversión del éster (i-4) en un ácido carboxílico (i-5):



10 (d)(2) combinar (i-5) con 3-cloro-4-metil-anilina o 3-trifluorometil-4-metil-anilina en condiciones suficientes para proporcionar un compuesto de fórmula (I).



15 En otras realizaciones, el proceso de preparar compuestos de fórmula (I) comprende las etapas (b) y (c). En otras realizaciones más, el proceso de preparar compuestos de fórmula (I) comprende las etapas (c) y (d). En otras realizaciones más, el proceso de preparar compuestos de fórmula (I) comprende las etapas (c) y (d)(1). En otras realizaciones, el proceso de preparar compuestos de fórmula (I) comprende las etapas (c) y (d)(2).

20 En algunas realizaciones, el proceso de preparar compuestos de fórmula (I) comprende las etapas (a) y (c). [0067] En otros aspectos, el proceso de preparar compuestos de fórmula (I) comprende al menos tres de las etapas (a), (b), (c) y (d), u opcionalmente (d)(1) y (d)(2). En algunas realizaciones, el proceso de preparar compuestos de fórmula (I) comprende las etapas (a), (b) y (c). En otro grupo de realizaciones, el proceso de preparar compuestos de fórmula (I) comprende las etapas (b), (c) y (d). En otras realizaciones más, el proceso de preparar compuestos de fórmula (I) comprende las etapas (b), (c) y (d1). En otras realizaciones, el proceso de preparar compuestos de fórmula (I) comprende las etapas (b), (c) y (d2).

30 Los procesos proporcionados anteriormente y en el presente documento proporcionan procesos rentables, seguros, eficientes y/o fácilmente escalables útiles para la producción comercial o a gran escala de cada uno de IA, IB y IC, o una sal, solvato, hidrato o rotámero farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una realización, en el presente documento se proporcionan procesos para la preparación de compuestos de fórmula (I), o una sal, solvato, hidrato o rotámero farmacéuticamente aceptable de los mismos, que son básicamente puros.

En una realización, en el presente documento se proporcionan procesos para la preparación de compuestos de fórmula (I), o una sal, solvato, hidrato o rotámero farmacéuticamente aceptable de los mismos, que son básicamente químicamente puros. En una realización, en el presente documento se proporcionan procesos para la preparación de compuestos de fórmula (I), o una sal, solvato, hidrato o rotámero farmacéuticamente aceptable de los mismos, que son adecuados para su uso en seres humanos, tal como para tratar, prevenir y/o abordar enfermedades o afecciones, incluyendo, pero sin limitación, enfermedades mediadas por antagonistas del receptor C5a.

En una realización, en el presente documento se proporcionan procesos para la preparación de compuestos de fórmula (I), o una sal, solvato, hidrato o rotámero farmacéuticamente aceptable de los mismos, a una escala mayor de 1 gramo, mayor de 10 gramos, mayor de 100 gramos, mayor de 1.000 gramos, mayor de 10.000 gramos o mayor de 100.000 gramos.

En una realización, en el presente documento se proporcionan procesos para la preparación de compuestos de fórmula (I), o una sal, solvato, hidrato o rotámero farmacéuticamente aceptable de los mismos, en un rendimiento global de más de aproximadamente el 10 %, más de aproximadamente el 15 %, más de aproximadamente el 20 %, más de aproximadamente el 25 %, más de aproximadamente el 30 %, más de aproximadamente el 40 %, más de aproximadamente el 50 %, más de aproximadamente el 60 %, más de aproximadamente el 70 %, más de aproximadamente el 80 %, más de aproximadamente el 90 % o más de aproximadamente el 95 %, en donde el rendimiento se calcula basándose en el material de partida limitante.

En una realización, en el presente documento se proporcionan procesos para la preparación de compuestos de fórmula (I), o una sal, solvato, hidrato o rotámero farmacéuticamente aceptable de los mismos, que son básicamente puros. En una realización, la pureza de los compuestos de fórmula IA, IB y IC, o una sal, solvato, hidrato o rotámero farmacéuticamente aceptable de los mismos, es mayor de aproximadamente el 95 % p/p, mayor de aproximadamente el 96 % p/p, mayor de aproximadamente el 97 % p/p, mayor de aproximadamente el 98 % p/p, mayor de aproximadamente el 99 % p/p, mayor de aproximadamente el 99,5 % p/p, mayor de aproximadamente el 99,8 % p/p, mayor de aproximadamente el 99,9 % p/p, mayor de aproximadamente el 99,95 % p/p, mayor de aproximadamente el 99,98 % p/p o mayor de aproximadamente el 99,99 % p/p con respecto al lote total.

En una realización, las impurezas totales en los compuestos de fórmula IA, IB y/o IC, o una sal, solvato, hidrato o rotámero farmacéuticamente aceptable de los mismos, producidos por un proceso proporcionado en el presente documento, es menor de aproximadamente el 5 % p/p, menor de aproximadamente el 4 % p/p, menor de aproximadamente el 3 % p/p, menor de aproximadamente el 2 % p/p, menor de aproximadamente el 1 % p/p, menor de aproximadamente el 0,5 % p/p, menor de aproximadamente el 0,2 % p/p, menor de aproximadamente el 0,1 % p/p, menor de aproximadamente el 0,05 % p/p, menor de aproximadamente el 0,02 % p/p, menor de aproximadamente el 0,01 % p/p, menor de aproximadamente el 0,005 % p/p, o menor de aproximadamente el 0,001 % p/p con respecto al lote total.

En una realización, una impureza individual en los compuestos de fórmula (I), o una sal, solvato, hidrato o rotámero farmacéuticamente aceptable de los mismos, producidos por un proceso proporcionado en el presente documento, es menor de aproximadamente el 5 % p/p, menor de aproximadamente el 2 % p/p, menor de aproximadamente el 1 % p/p, menor de aproximadamente el 0,9 % p/p, menor de aproximadamente el 0,8 % p/p, menor de aproximadamente el 0,7 % p/p, menor de aproximadamente el 0,6 % p/p, menor de aproximadamente el 0,5 % p/p, menor de aproximadamente el 0,4 % p/p, menor de aproximadamente el 0,3 % p/p, menor de aproximadamente el 0,2 % p/p, menor de aproximadamente el 0,1 % p/p, menor de aproximadamente el 0,05 % p/p, menor de aproximadamente el 0,01 % p/p, menor de aproximadamente el 0,005 % p/p, menor de aproximadamente el 0,001 % p/p, menor de aproximadamente el 0,0005 % p/p, o menor de aproximadamente el 0,0001 % p/p con respecto al lote total.

En una realización, los procesos del presente documento proporcionan compuestos de fórmula (I), o una sal, solvato, hidrato o rotámero farmacéuticamente aceptable de los mismos, que son básicamente químicamente puros. En una realización, la pureza química del compuesto de fórmula IA, IB o IC, o una sal, solvato, hidrato o rotámero farmacéuticamente aceptable de los mismos, es mayor de aproximadamente el 95 % p/p, mayor de aproximadamente el 96 % p/p, mayor de aproximadamente el 97 % p/p, mayor de aproximadamente el 98 % p/p, mayor de aproximadamente el 99 % p/p, mayor de aproximadamente el 99,5 % p/p, mayor de aproximadamente el 99,8 % p/p, mayor de aproximadamente el 99,9 % p/p, mayor de aproximadamente el 99,95 % p/p, mayor de aproximadamente el 99,98 % p/p o mayor de aproximadamente el 99,99 % p/p con respecto al lote total.

En una realización, el perfil de pureza de una mezcla de reacción o un producto aislado de los procesos proporcionados en el presente documento se analiza por uno o más métodos analíticos, tales como, por ejemplo, HPLC (cromatografía de líquidos de alta resolución), GC (cromatografía de gases) y TLC (cromatografía de capa fina). En una realización, una impureza es detectable por un método analítico, tal como, por ejemplo, HPLC, GC o TLC. En una realización, la impureza o la impureza contemplada en la mezcla de reacción o el producto aislado del proceso proporcionado en el presente documento incluye, pero sin limitación, el material de partida usado en la reacción o cualquier material de partida usado en las etapas precedentes.

En algunos casos, una impureza en un producto aislado de los procesos proporcionados en el presente documento



puede ser un compuesto orgánico volátil, tal como, por ejemplo, metanol, dimetilformamida, diclorometano, tolueno, acetona, metil t-butil éter, etanol o tetrahidrofurano.

5 En algunos casos, la pérdida de peso tras el secado (LOD) del compuesto de fórmula IA, IB o IC, o una sal, solvato, hidrato o rotámero farmacéuticamente aceptable del mismo, producido por un proceso proporcionado en el presente documento, es menor de aproximadamente el 5 % p/p, menor de aproximadamente el 2 % p/p, menor de aproximadamente el 1 % p/p, menor de aproximadamente el 0,9 % p/p, menor de aproximadamente el 0,8 % p/p, menor de aproximadamente el 0,7 % p/p, menor de aproximadamente el 0,6 % p/p, menor de aproximadamente el 0,5 % p/p, menor de aproximadamente el 0,4 % p/p, menor de aproximadamente el 0,3 % p/p, menor de aproximadamente el 0,2 % p/p, menor de aproximadamente el 0,1 % p/p, menor de aproximadamente el 0,05 % p/p, o menor de aproximadamente el 0,01 % p/p con respecto al lote total.

15 En una realización, el residuo tras la ignición del compuesto de fórmula IA, IB o IC, o una sal, solvato, hidrato o rotámero farmacéuticamente aceptable del mismo, producido por un proceso proporcionado en el presente documento, es menor de aproximadamente el 1 % p/p, menor de aproximadamente el 0,9 % p/p, menor de aproximadamente el 0,8 % p/p, menor de aproximadamente el 0,7 % p/p, menor de aproximadamente el 0,6 % p/p, menor de aproximadamente el 0,5 % p/p, menor de aproximadamente el 0,4 % p/p, menor de aproximadamente el 0,3 % p/p, menor de aproximadamente el 0,2 % p/p, menor de aproximadamente el 0,1 % p/p, menor de aproximadamente el 0,05 % p/p, o menor de aproximadamente el 0,01 % p/p con respecto al lote total.

20 En una realización, la impureza total basada en metales pesados en el compuesto de fórmula IA, IB o IC, o una sal, solvato, hidrato o rotámero farmacéuticamente aceptable del mismo, producido por un proceso proporcionado en el presente documento, es menor de aproximadamente 500 ppm (partes por millón) p/p, menor de aproximadamente 200 ppm p/p, menor de aproximadamente 100 ppm p/p, menor de aproximadamente 50 ppm p/p, menor de aproximadamente 20 ppm p/p, menor de aproximadamente 10 ppm p/p, menor de aproximadamente 5 ppm p/p, menor de aproximadamente 2 ppm p/p, menor de aproximadamente 1 ppm p/p, menor de aproximadamente 0,5 ppm p/p, menor de aproximadamente 0,2 ppm p/p o menor de aproximadamente 0,1 ppm p/p con respecto al lote total.

30 En una realización, en el presente documento se proporcionan procesos para preparar el compuesto de fórmula IA, IB o IC, o una sal, solvato, hidrato o rotámero farmacéuticamente aceptable del mismo, que está básicamente libre de uno o más disolventes residuales, incluyendo, pero sin limitación, metanol, etanol, dimetilformamida, tolueno, diclorometano, acetona, metil t-butil éter y tetrahidrofurano. En una realización, el disolvente residual o el disolvente residual contemplado es menor de aproximadamente 5.000 ppm p/p, menor de aproximadamente 2.000 ppm p/p, menor de aproximadamente 1.000 ppm p/p, menor de aproximadamente 500 ppm p/p, menor de aproximadamente 200 ppm p/p, menor de aproximadamente 100 ppm p/p, menor de aproximadamente 50 ppm p/p, menor de aproximadamente 20 ppm p/p, menor de aproximadamente 10 ppm p/p, menor de aproximadamente 5 ppm p/p, menor de aproximadamente 2 ppm p/p, menor de aproximadamente 1 ppm p/p, menor de aproximadamente 0,5 ppm p/p, menor de aproximadamente 0,2 ppm p/p o menor de aproximadamente 0,1 ppm p/p con respecto al lote total. En una realización, el disolvente residual contemplado, tal como, por ejemplo, metanol, etanol, dimetilformamida, tolueno, diclorometano, acetona, metil t-butil éter y tetrahidrofurano, no puede detectarse.

45 En una realización, en el presente documento se proporcionan procesos para preparar el compuesto de fórmula IA, IB o IC, o una sal, solvato, hidrato o rotámero farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene un contenido de agua menor de aproximadamente el 5 % p/p, menor de aproximadamente el 4 % p/p, menor de aproximadamente el 3 % p/p, menor de aproximadamente el 2 % p/p, menor de aproximadamente el 1 % p/p, menor de aproximadamente el 0,9 % p/p, menor de aproximadamente el 0,8 % p/p, menor de aproximadamente el 0,7 % p/p, menor de aproximadamente el 0,6 % p/p, menor de aproximadamente el 0,5 % p/p, menor de aproximadamente el 0,4 % p/p, menor de aproximadamente el 0,3 % p/p, menor de aproximadamente el 0,2 % p/p, o menor de aproximadamente el 0,1 % p/p con respecto al lote total.

50 En una realización, en el presente documento se proporcionan procesos para preparar el compuesto de fórmula IA, IB o IC, o una sal, solvato, hidrato o rotámero farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la apariencia de un sólido de color blanco o blanquecino.

55 En una realización, una o más etapas de los procesos proporcionados en el presente documento se realizan en condiciones GMP (Buenas Prácticas de Fabricación, por sus siglas en inglés). En una realización, una o más etapas de los procesos proporcionados en el presente documento se realizan en condiciones no GMP.

## 60 Ejemplos

Las abreviaturas usadas en los ejemplos a continuación tienen los siguientes significados:

65 ac.: acuoso; BBr<sub>3</sub>: tribromuro de boro; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> o DCM: diclorometano; CH<sub>3</sub>CN: acetonitrilo; CH<sub>3</sub>OH o MeOH: metanol; DIEA: *N,N*-diisopropiletilamina; DMF: dimetil formamida; DMSO: dimetilsulfóxido; equiv. o eq.: equivalentes; Et<sub>3</sub>N: trietilamina; Et<sub>2</sub>O: éter dietílico; EtOH: etanol; h: hora(s); HATU, Hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio;

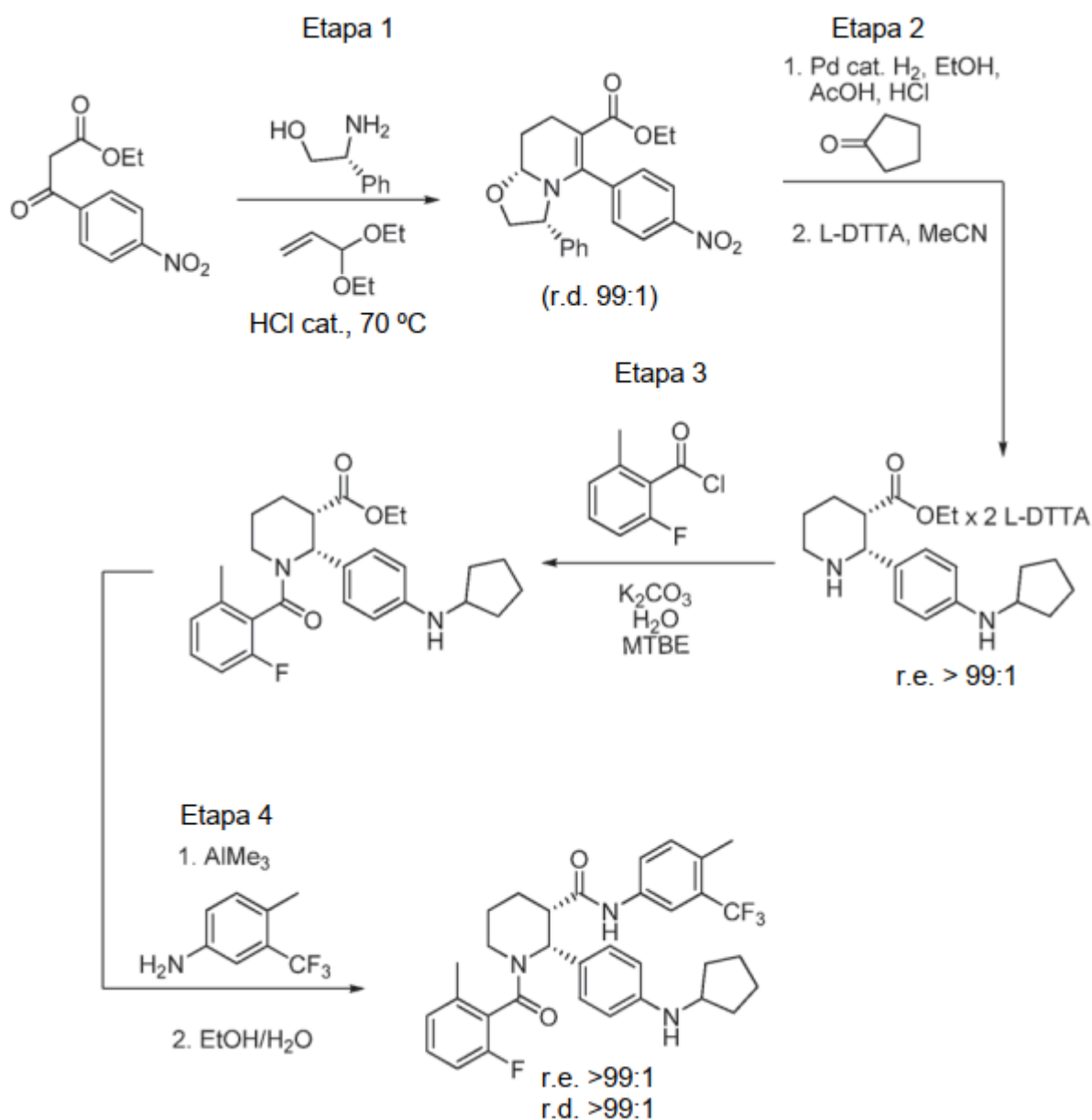
HCl: cloruro de hidrógeno; H<sub>2</sub>O: agua; K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>: carbonato potásico;  
 KHSO<sub>4</sub>: bisulfato potásico; MgSO<sub>4</sub>: sulfato de magnesio; ml: mililitro; NaCl: cloruro sódico;  
 NaH: hidruro sódico; NaHCO<sub>3</sub>: bicarbonato sódico; NaOEt: etóxido sódico; NaOH: hidróxido sódico; NaOMe:  
 metóxido sódico; Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>: sulfato sódico; NH<sub>4</sub>Cl: cloruro de amonio;  
 5 NMP: *N*-metil pirrolidinona  
 pH: -log [H<sup>+</sup>]; POCl<sub>3</sub>: tricloruro de fosforilo; PPTS: p-toluenosulfonato de piridinio; RP-HPLC: cromatografía de  
 líquidos de alta presión de fase inversa; TA: temperatura ambiente; TFA: ácido trifluoroacético; THF:  
 tetrahidrofurano; TLC: cromatografía de capa fina

10 **EJEMPLO 1**

Este ejemplo ilustra la preparación de (2*R*,3*S*)-2-[4-(ciclopentilamino)fenil]-1-(2-fluoro-6-metil-benzoil)-*N*-[4-metil-3-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxamida por el método proporcionado de forma más general en la Fig. 1 (Esquema 1) usando los reactivos que se proporciona a continuación:

15

Ruta 1:



20 Etapa 1: Un matraz de 3 bocas, de 12 l, secado al horno, equipado con un agitador mecánico, condensador y termopar se cargó con acroleína dietil acetal (1127 g, 8,666 mol, 1,05 equiv.) y se calentó a 40 °C. Una mezcla de 3-(4-nitrofenil)-3-oxo-propanoato de etilo sólido (1956 g, 8,253 mol) y (R)-(-)-2-fenilglicinol (>99,5% de e.e., 1187 g, 8,666 mol, 1,05 equiv.) se añadió en porciones durante 40 min para mantener una mezcla agitable a una

temperatura interna de aproximadamente 40 °C. Después de que se añadieran todos los sólidos, la mezcla se agitó a 40 °C durante 10 minutos. Posteriormente, se añadió HCl 4 M en dioxano (206,2 ml, 0,825 mol, 10 % en mol) a través del condensador en 2 minutos y la temperatura interna se aumentó hasta 70 °C. La reacción se agitó durante 22 h, después de lo cual el análisis por LC-MS mostró el consumo de los materiales de partida y el intermedio de enamina. El calentamiento se detuvo y se añadió etanol (6,6 l). Después, la solución se pipeteó con 4 g de (3*R*,8*aR*)-5-(4-nitrofenil)-3-fenil-3,7,8,8*a*-tetrahidro-2H-oxazolo[3,2-*a*]piridin-6-carboxilato de etilo y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Posteriormente, el sólido se retiró por filtración y se usaron 0,1 l de etanol para aclarar el matraz y el equipo del filtro. Después, el sólido aislado se lavó tres veces en el filtro con etanol (250 ml cada vez) y se secó al vacío para generar 1253 g de (3*R*,8*aR*)-5-(4-nitrofenil)-3-fenil-3,7,8,8*a*-tetrahidro-2H-oxazolo[3,2-*a*]piridin-6-carboxilato de etilo en forma de un sólido de color amarillo brillante (rendimiento del 38 %, pureza del 98,5 % p/p por HPLC, 0,15 % en peso de EtOH).

**Etapla 2:** 260 g de (3*R*,8*aR*)-5-(4-nitrofenil)-3-fenil-3,7,8,8*a*-tetrahidro-2H-oxazolo[3,2-*a*]piridin-6-carboxilato de etilo (0,659 mol), 0,66 l de etanol y 56 g de catalizador de paladio (Pd al 10%/C, tipo Degussa E101 NE/W, húmedo al 50 %, al 21,5 % en peso de polvo, Pd al 4,0 % en mol) se pusieron en un agitador Parr de 2,2 l y se purgaron con nitrógeno. La botella se montó en un aparato agitador Parr y se añadió hidrógeno a una velocidad suficiente para mantener la temperatura externa de la botella por debajo de 30 °C. Después de 4 horas, se ralentizó el consumo de hidrógeno. Después, la botella se agitó a 344,74 kPa (50 psi) de hidrógeno durante 2 horas. Posteriormente, a la botella se le añadieron 94 ml de ácido acético glacial (1,65 mol, 2,5 equiv.) y la botella se purgó tres veces con hidrógeno a 344,74 kPa (50 psi). Después, la botella se agitó a 241,32 - 379,21 kPa (35 - 55 psi) de hidrógeno durante 48 horas, manteniendo la temperatura por debajo de 30 °C. La botella se retiró del aparato y se añadieron 55 ml de HCl ac. 12 M (0,659 mol, 1 equiv.) seguido de 87 ml de ciclopentanona (0,989 mol, 1,5 equiv.). La botella se purgó tres veces con hidrógeno a 344,74 kPa (50 psi) y después se agitó a 344,74 kPa (50 psi) de hidrógeno durante 16 - 20 horas. La mezcla se retiró del aparato, se filtró a través de un embudo de decantación que contenía celite (80 g) y después se lavó tres veces con 0,125 l de etanol. Se añadieron 54,1 g de acetato sódico anhidro (0,659 mol, 1 equiv.) y la mezcla se concentró al vacío a 40 - 55 °C para retirar 0,9 l de los componentes volátiles. Se añadieron 2,0 l de acetonitrilo y se retiraron al vacío 2,0 l de componentes volátiles. El material en bruto se diluyó con 1,0 l de acetonitrilo y se agitó mecánicamente a t.a. durante 30 minutos. La mezcla se filtró a través de Celite (40 g) y la torta se lavó con 0,28 l de acetonitrilo. Los filtrados combinados dieron una solución del acetato de amina en bruto (Solución A, e.e. = 78 %). Las soluciones A de dos realizaciones independientes se combinaron para el procesamiento adicional.

En un matraz de 3 bocas de 12 l equipado con un agitador mecánico, termómetro interno y condensador de reflujo, se disolvió ácido (-)-*O*,*O'*-di-*p*-toluoil-*L*-tartárico (1,019 kg, 2,64 mol, 2 equiv.) en 5,8 l de acetonitrilo. La mezcla se calentó a 60 °C con agitación, seguido de una rápida adición de 1 l de Solución A. La solución resultante se pipeteó con 4 g de (2*R*,3*S*)-2-[4-(ciclopentilamino)fenil]piperidin-3-carboxilato de etilo cristalino sal del ácido (-)-*O*,*O'*-di-*p*-toluoil-*L*-tartárico (1:2) y se agitó a 60 °C durante 15 minutos. Después de 15 minutos a 60 °C, se formó el lecho de sembrado. Se añadió la cantidad restante de Solución A durante un periodo de 2,5 horas, manteniendo la temperatura interna a 60 °C. Cuando se completó la adición, la fuente de calor se apagó y la mezcla se agitó durante 17 horas, alcanzando una temperatura final de 22,5 °C. La suspensión se filtró y los sólidos se lavaron con 0,50 l de acetonitrilo para aclarar el equipo y transferir todos los sólidos al filtro. Los sólidos húmedos resultantes se lavaron en el embudo con 3,0 l de acetonitrilo y se secaron en una estufa de vacío a 45 °C durante 48 horas para proporcionar 1,005 kg de (2*R*,3*S*)-2-[4-(ciclopentilamino)fenil]piperidin-3-carboxilato de etilo sal del ácido (-)-*O*,*O'*-di-*p*-toluoil-*L*-tartárico (1:2) en forma de un sólido de color blanquecino (rendimiento del 70 %, que contenía 1 % en peso de acetonitrilo). La relación enantiomérica del producto fue 99,4:0,6.

**Etapla 3:** En un matraz de 3 bocas de 5 l equipado con un agitador mecánico y un embudo de adición, se disolvió carbonato potásico anhidro sólido (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 226 g, 1,64 mol, 4,1 equiv.) en H<sub>2</sub>O (0,82 l) y se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió MTBE (0,82 l), seguido de (2*R*,3*S*)-2-[4-(ciclopentilamino)fenil]piperidin-3-carboxilato de etilo sólido sal del ácido (-)-*O*,*O'*-di-*p*-toluoil-*L*-tartárico (1:2) (436 g, 0,400 mol). La mezcla se agitó vigorosamente a t.a. durante 1 hora, después se añadió gota a gota cloruro de 2-fluoro-6-metilbenzoilo (72,5 g, 0,420 mmol, 1,05 equiv.) en MTBE (0,14 l) durante 1 hora. El producto comenzó a precipitar a la reacción antes de que se completara la adición del cloruro de ácido. La reacción se agitó vigorosamente a t.a. durante 30 minutos y se controló mediante análisis por LC-MS para determinar la desaparición del material de partida. La mezcla se transfirió posteriormente a un matraz de evaporación de 5 l usando 0,3 l de MTBE para aclarar el equipo y retirar los sólidos. La mezcla se concentró al vacío para retirar el MTBE, después se añadieron 0,3 l de heptano y la mezcla se evaporó de nuevo para dejar solamente el producto suspendido en solución acuosa. El matraz se retiró del evaporador rotatorio y se añadieron agua (0,82 l) y heptano (0,82 l). La suspensión se agitó vigorosamente durante 16 horas usando un agitador mecánico. Después, los contenidos se filtraron y el sólido se lavó con agua (2 x 0,42 l) y heptano (0,42 l). El sólido se secó en una estufa de vacío a 45 °C para proporcionar 172 g de (2*R*,3*S*)-2-[4-(ciclopentilamino)fenil]-1-(2-fluoro-6-metil-benzoil)piperidin-3-carboxilato de etilo en forma de un polvo blanquecino (rendimiento del 95 %).

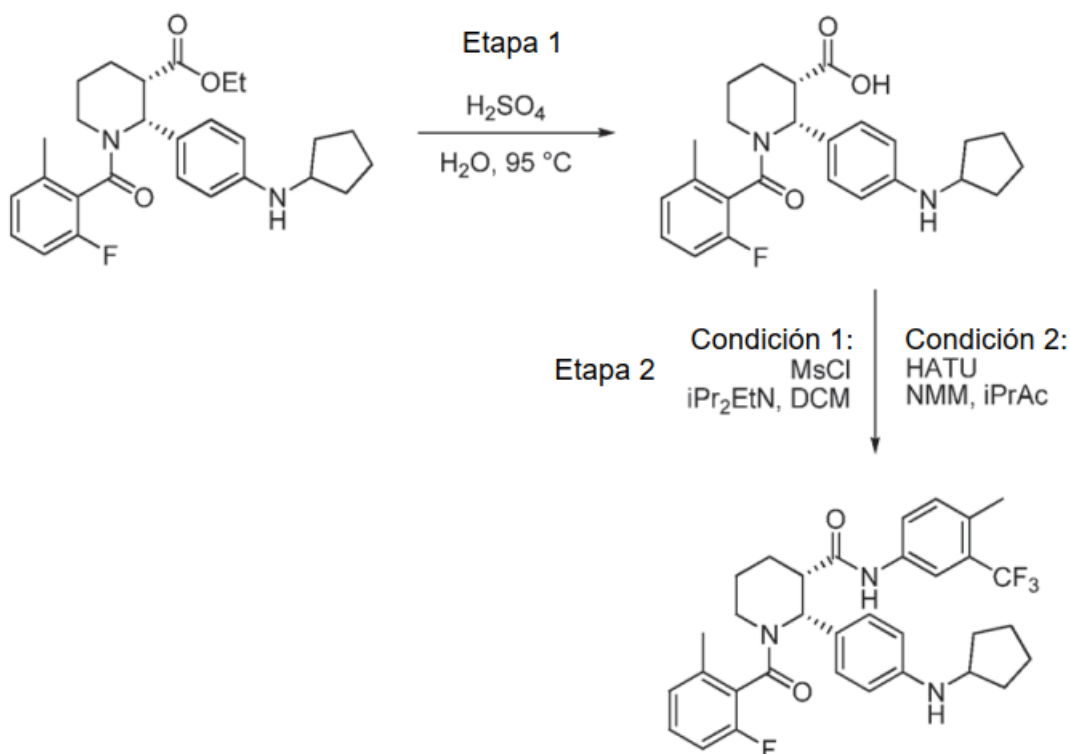
**Etapla 4:** Un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 0,5 l se secó durante una noche en una estufa a 200 °C y después se enfrió en una corriente de nitrógeno. El matraz se equipó con una barra de agitación magnética, entrada de nitrógeno y un termómetro. El matraz se cargó con 30,2 g de (2*R*,3*S*)-2-[4-(ciclopentilamino)fenil]-1-(2-fluoro-6-metil-benzoil)piperidin-3-carboxilato de etilo (66,7 mmol), 11,5 ml de 4-metil-5-trifluorometilaniilina (80 mmol, 1,2 equiv.) y 141 ml de tolueno seco en una atmósfera de nitrógeno. Se burbujeó nitrógeno a través de la solución

resultante durante 10 minutos y después la solución se calentó a 30 °C. El baño de aceite se retiró y se canularon 100 ml de una solución 2 M de AlMe<sub>3</sub> en tolueno (Aldrich, 200 mmol, 3 equiv.) en la mezcla de reacción a una velocidad suficiente para mantener la temperatura de reacción entre 35 - 40 °C, durando este proceso aproximadamente 45 minutos. Después, la temperatura de la mezcla de reacción se aumentó a 55 °C durante un periodo de 1 hora y la mezcla de reacción se agitó a 55 °C durante 8 horas, después de lo cual todo el éster de partida se consumió (controlado por LC-MS). La reacción se enfrió posteriormente durante una noche a temperatura ambiente y después la solución se canuló en un matraz de 1 l agitado mecánicamente que contenía una solución de 67,8 g de tartrato de sodio y potasio tetrahidrato (240 mmol, 3,6 equiv.) en 237 ml de agua, enfriado previamente a 10 °C en un baño de hielo. El proceso de adición duró aproximadamente 30 minutos, durante lo cual la mezcla de reacción se autocalentó a 57 °C. El matraz de reacción vacío se aclaró posteriormente con 20 ml de tolueno seco y la solución se combinó con la mezcla inactiva. Después, la mezcla se enfrió a t.a. con agitación, se añadieron 91 ml de acetato de etilo y la mezcla se agitó durante 15 minutos más. Posteriormente, la mezcla se filtró a través de una capa de Celite y se dejó que el filtrado se separase en dos capas. Después, la capa orgánica se separó y se lavó con una solución de 5,7 g de tartrato de sodio y potasio tetrahidrato (20 mmol) en 120 ml de agua y después con dos porciones de 120 ml de agua. La solución orgánica húmeda se concentró al vacío hasta un peso de ~150 g y se realizó un intercambio de disolventes manteniendo un volumen total de 0,2 - 0,3 l, hasta que se observó una relación de tolueno <1 % en mol con respecto a etanol por <sup>1</sup>H RMN. Después, la solución se evaporó a temperatura elevada hasta un peso de 223 g y se calentó a reflujo. Se inició la agitación mecánica y se añadieron 41 ml de agua. La solución resultante se pipeteó con cristales de (2R,3S)-2-[4-(ciclopentilamino)fenil]-1-(2-fluoro-6-metil-benzoil)-N-[4-metil-3-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxamida a 60 °C y después se enfrió lentamente a t.a. durante 2 horas. Posteriormente, la suspensión se agitó durante 18 horas y los sólidos se retiraron por filtración. Después, los sólidos se lavaron con dos porciones de 30 ml de 7:3 etanol/agua y se secaron en una estufa de vacío durante 24 horas a 50 °C para proporcionar 31,0 g de (2R,3S)-2-[4-(ciclopentilamino)fenil]-1-(2-fluoro-6-metil-benzoil)-N-[4-metil-3-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxamida en forma de cristales de color blanquecino (rendimiento del 80 %). Datos analíticos: Pureza por HPLC: 99,59 %; >99,8 % de d.e. y e.e. por HPLC; ICP-OES Pd: <1 ppm; Al: 6 ppm; tolueno residual por GC-MS de espacio de cabeza: 15 ppm; cenizas micrométricas <0,1 %; K-F 0,1 %. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, TFA-*d*) δ 7,91 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 7,84 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 7,58 - 6,82 (m, 8 H), 6,75 (t, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 4,10-4,00 (m, 1H), 3,60-3,47 (m, 1H), 3,45-3,41 (m, 1H), 3,33-3,25 (m, 1H), 2,44-2,22 (m, 7H), 2,04-1,92 (m, 4H), 1,82-1,69 (m, 7H), MS: (ES) *m/z* 582 (M+H<sup>+</sup>).

## EJEMPLO 2

Este ejemplo ilustra la preparación de (2R,3S)-2-[4-(ciclopentilamino)fenil]-1-(2-fluoro-6-metil-benzoil)-N-[4-metil-3-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxamida por el método general proporcionado en la Fig. 2 (Esquema 2) usando los reactivos mostrados en la Ruta 2:

### Ruta 2:



**Etap 1:** Se añadió en porciones (2*R*,3*S*)-2-[4-(ciclopentilamino)fenil]-1-(2-fluoro-6-metilbenzoil)piperidin-3-carboxilato de etilo sólido (316 g, 0,698 mol) a un matraz de 12 l que contenía 2,80 l de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 0,44 M agitado mecánicamente en agua calentada a 70 °C. Se usaron 0,36 l más de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 0,44 M para retirar por lavado los sólidos del embudo. La suspensión se llevó a 95 °C y se agitó a esta temperatura durante 21 horas, después de lo cual se produjo la disolución completa y no quedó más del 4 % del material de partida. La reacción se enfrió a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadieron 2,80 l de NaOH 1 M en agua durante un periodo de 30 minutos manteniendo la temperatura a aproximadamente 20 °C, seguido de 1,58 l de MTBE y de nuevo 1,40 l de NaOH 1 M. La mezcla se agitó vigorosamente durante 1 hora hasta que todos los sólidos se disolvieron (el pH final fue 13,1). Las capas se separaron y la capa orgánica se desechó. La capa acuosa se extrajo de nuevo con 1,58 l de MTBE. La capa acuosa se concentró al vacío para retirar el exceso de MTBE. La solución se transfirió de nuevo al matraz agitado mecánicamente y la solución se acidificó con H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 1 M durante 25 minutos hasta que se alcanzó un pH de 4,8 (aproximadamente 0,71 l de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 1 M) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La suspensión se filtró y los sólidos se lavaron con dos porciones de 2,0 l de agua seguido de 1,0 l de heptano. El sólido se secó en una estufa de vacío a 45 °C para dar 279 g de ácido (2*R*,3*S*)-2-[4-(ciclopentilamino)fenil]-1-(2-fluoro-6-metilbenzoil)piperidin-3-carboxílico en forma de un sólido de color blanco (rendimiento del 94 %).

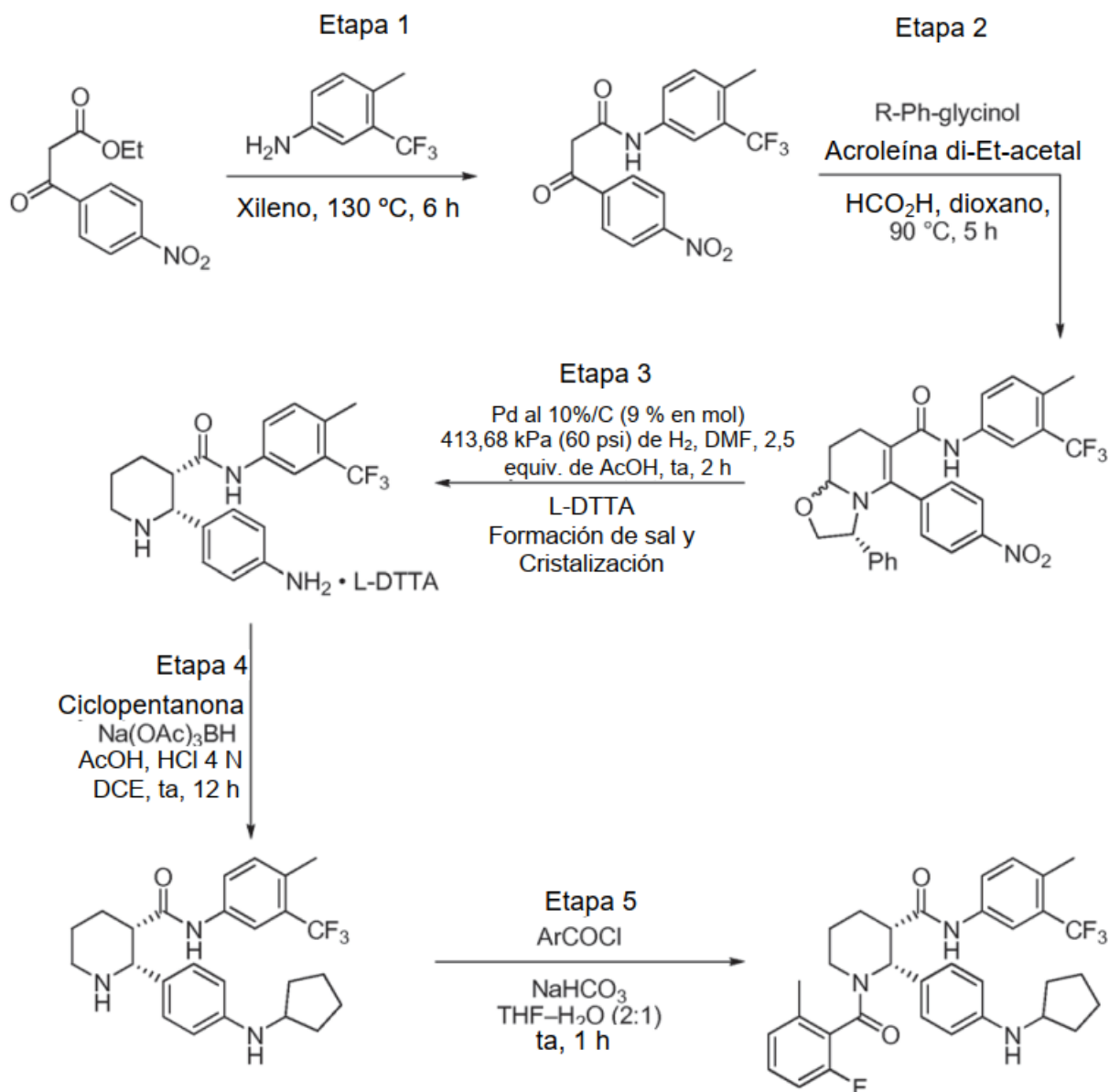
**Etap 2, condición 1:** A un matraz de 12 l que contenía ácido (2*R*,3*S*)-2-[4-(ciclopentilamino)fenil]-1-(2-fluoro-6-metilbenzoil)piperidin-3-carboxílico (277 g, 0,652 mol) en 1,66 l de diclorometano se le añadió 4-metil-3-(trifluorometil)anilina (112 ml, 137 g, 0,782 mol, 1,2 equiv.) seguido de *N,N*-diisopropiletilamina (204 ml, 152 g, 1,17 mol, 1,8 equiv.). La solución se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (65,6 ml, 97,1 g, 0,848 mol, 1,3 equiv.). Después de agitar durante 18 horas a temperatura ambiente, se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (114 ml, 84,2 g, 0,652 mol, 1,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y al matraz se le añadieron 2,22 l de acetato de isopropilo y 0,55 l de DCM. La solución se lavó con 2,22 l de agua y después de nuevo con 1,11 l de agua. La capa orgánica se lavó dos veces con porciones de 2,22 l de hidróxido sódico 0,1 M en agua. Se añadieron 139 g de sulfato sódico anhidro a la capa orgánica y se agitó durante 15 minutos. A la suspensión se le añadieron 544 g de gel de sílice (malla 230-400) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La suspensión se filtró usando un embudo alto sinterizado y el lecho de gel de sílice se lavó en el embudo con 2,50 l de acetato de isopropilo/DCM (1:1). La solución combinada se concentró al vacío a 40 °C hasta un peso aproximado de 760 g. El matraz se equipó con un agitador mecánico, momento en el que comenzó una cristalización espontánea. Después de 15 minutos de agitación, a la suspensión se le añadieron 1,14 l de heptano durante un periodo de 20 minutos. 16 horas de agitación a temperatura ambiente produjeron cristales incoloros, que se retiraron por filtración y se lavaron secuencialmente en el embudo con dos porciones de heptano (0,76 l y 0,38 l). Los sólidos se secaron en una estufa de vacío durante 16 h a 45 °C para proporcionar 289 g de (2*R*,3*S*)-2-[4-(ciclopentilamino)fenil]-1-(2-fluoro-6-metilbenzoil)-*N*-[4-metil-3-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxamida en forma de cristales incoloros (rendimiento del 76 %, e.e. del 98,6 %, 1,4 % en peso de acetato de isopropilo (por <sup>1</sup>H RMN); pureza del 98,1 % por HPLC a 220 nm). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, TFA-*d*) δ 7,91 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 7,84 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 7,58 - 6,82 (m, 8 H), 6,75 (t, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 4,10-4,00 (m, 1H), 3,60-3,47 (m, 1H), 3,45-3,41 (m, 1H), 3,33-3,25 (m, 1H), 2,44-2,22 (m, 7H), 2,04-1,92 (m, 4H), 1,82-1,69 (m, 7H), MS: (ES) *m/z* 582 (M+H<sup>+</sup>).

**Etap 2, condición 2:** A un matraz de 250 ml que contenía ácido (2*R*,3*S*)-2-[4-(ciclopentilamino)fenil]-1-(2-fluoro-6-metilbenzoil)piperidin-3-carboxílico (8,01 g, 18,8 mmol) en 40 ml de acetato de isopropilo se le añadió 4-metil-3-(trifluorometil)anilina (2,97 ml, 3,62 g, 20,7 mmol, 1,1 equiv.) seguido de *N*-metilmorfolina (3,10 ml, 2,85 g, 28,2 mmol, 1,5 equiv.) y HATU (9,29 g, 24,4 mmol, 1,3 equiv.). Después de agitar durante 44 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con 100 ml de acetato de isopropilo y 60 ml de agua y se agitó durante 15 minutos. Los sólidos no disueltos se retiraron por filtración y la capa acuosa se desechó. La fase orgánica se lavó dos veces con 60 ml de agua y después se concentró al vacío hasta un peso de 58 g. Después, el disolvente se intercambió con etanol por codestilación y la solución se concentró al vacío hasta un peso de 74 g (0,6 % en peso de acetato de isopropilo restante). La mezcla se calentó a reflujo y se añadieron 14 ml de agua. La solución resultante se pipeteó con cristales de (2*R*,3*S*)-2-[4-(ciclopentilamino)fenil]-1-(2-fluoro-6-metilbenzoil)-*N*-[4-metil-3-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxamida a 60 °C y después se enfrió lentamente a t.a. durante 2 horas. Posteriormente, la suspensión se agitó durante 18 horas y los sólidos se retiraron por filtración. Después, los sólidos se lavaron con dos porciones de 8 ml de 7:3 etanol/agua y se secaron en una estufa de vacío durante 24 horas a 50 °C para proporcionar 7,91 g de (2*R*,3*S*)-2-[4-(ciclopentilamino)fenil]-1-(2-fluoro-6-metilbenzoil)-*N*-[4-metil-3-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxamida en forma de cristales incoloros (rendimiento del 72 %). Datos analíticos: Pureza por HPLC: 99,26 %; >99,8 % de d.e. y e.e. por HPLC. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, TFA-*d*) δ 7,91 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 7,84 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 7,58 - 6,82 (m, 8 H), 6,75 (t, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 4,10-4,00 (m, 1H), 3,60-3,47 (m, 1H), 3,45-3,41 (m, 1H), 3,33-3,25 (m, 1H), 2,44-2,22 (m, 7H), 2,04-1,92 (m, 4H), 1,82-1,69 (m, 7H), MS: (ES) *m/z* 582 (M+H<sup>+</sup>).

### 60 EJEMPLO 3 (Referencia)

Este ejemplo ilustra la preparación de (2*R*,3*S*)-2-[4-(ciclopentilamino)fenil]-1-(2-fluoro-6-metilbenzoil)-*N*-[4-metil-3-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxamida por el método general proporcionado en la Fig. 3 (Esquema 3), usando los reactivos mostrados en la Ruta 3:

65 Ruta 3:



- Etapa 1:** A un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 500 ml equipado con un termómetro se le añadieron 3-(4-nitrofenil)-3-oxo-propanoato de etilo (50 g, 211 mmol) y o-xileno (100 ml) seguido de 4-metil-3-(trifluorometil)anilina (33,25 ml, 232 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a 130 °C durante 6 h (el etanol generado durante la reacción se retiró usando un condensador de destilación a medida que se formaba). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se dejó envejecer durante una noche. Los cristales obtenidos se recogieron por filtración, se lavaron con éter dietílico (500 ml) y se secaron a alto vacío para obtener *N*-[4-metil-3-(trifluorometil)fenil]-3-(4-nitrofenil)-3-oxo-propanamida (74,4 g) con un rendimiento del 96 % en forma de un sólido cristalino de color amarillo brillante. La <sup>1</sup>H RMN mostró una mezcla ~2:1 de tautómeros ceto-enol. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,61 (s a, 1H), 10,48 (s, 1H), 8,37 - 8,31 (m, 2 H), 8,21 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 8,0-7,95 (m, 2H), 7,65 (dd, *J* = 21,2, 8,2 Hz, 1 H), 7,37 (dd, *J* = 13,3, 8,2 Hz, 1 H), 6,06 (s, 1H), 4,25 (s, 2 H), 2,37, 2,36 (2s, 3 H); MS: (ES) *m/z* 367 (M+H<sup>+</sup>).
- Etapa 2:** Una mezcla de (*R*)-(-)-2-fenilglicinol (3,02 g, 22 mmol), *N*-[4-metil-3-(trifluorometil)fenil]-3-(4-nitrofenil)-3-oxo-propanamida (7,32 g, 20 mmol), acroleína dietil acetal (4 ml, 28,6 mmol) y ácido fórmico (0,8 ml, 20 mmol) en *p*-dioxano (10 ml) se agitó a 90 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano (20 ml), se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna (el producto se eluyó con acetato de etilo al 30 % en hexanos) para obtener (3*R*)-*N*-[4-metil-3-(trifluorometil)fenil]-5-(4-nitrofenil)-3-fenil-3,7,8,8a-tetrahidro-2*H*-oxazolo[3,2-*a*]piridin-6-carboxamida (8,4 g) con un rendimiento del 80 % en forma de una espuma de color amarillo con una proporción diastereomérica de ~3:2. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,96-786 (s a, 1H), 7,20-7,15 (m, 3H), 7,15-7,0 (m, 6H), 6,9 (dd, *J* = 7,81, 1,57 Hz, 1H), 6,7 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,44 (d, *J* = 29,7 Hz, 1H), 5,26 (dd, *J* = 8,6, 3,5 Hz, 0,6 H), 5,06 (dd, *J* = 9,77, 2,73 Hz, 0,4 H), 4,48 (d, *J* = 6,25 Hz, 0,5H), 4,36-4,28 (m,

1H), 4,22-4,17 (m, 0,5H), 4,02 (dd,  $J = 8,99, 1,56$  Hz, 0,5H), 3,8 (dd,  $J = 8,6, 5,08$  Hz, 0,5H), 3,2-2,8 (m, 1H), 2,7-2,4 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,95-1,85 (m, 1H); MS: (ES)  $m/z$  524 ( $M+H^+$ ).

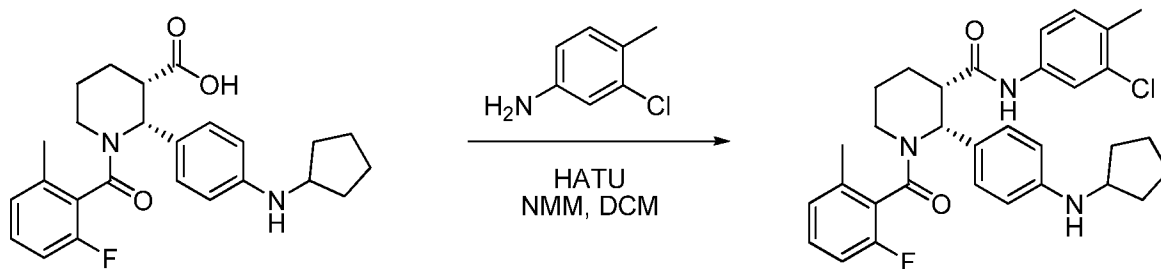
5 **Etapas 3:** (3*R*)-*N*-[4-metil-3-(trifluorometil)fenil]-5-(4-nitrofenil)-3-fenil-3,7,8,8a-tetrahidro-2*H*-oxazolo[3,2-*a*]piridin-6-carboxamida (2,1 g, 4 mmol), DMF (12 ml), catalizador de paladio (Pd al 10 %/C, tipo Degussa E101 NE/W, húmedo al 50 %, 800 mg, 45 % en peso de polvo, 0,36 mmol) y ácido acético (0,6 ml, 10 mmol) se pusieron en una botella Parr y se agitaron en gas hidrógeno (413,68 kPa (60 psi)) durante 20 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se pasó a través de una frita para retirar el catalizador de paladio, se lavó con metanol (2 x 20 ml) y se evaporó a sequedad en el evaporador rotatorio al vacío para obtener el producto en bruto. A este producto en bruto se le añadieron acetato de etilo (30 ml), diclorometano (60 ml), ácido (-)-*O,O'*-di-*p*-toluoil-L-tartárico (L-DTTA, 1,55 g, 4 mmol) y la mezcla resultante se dejó envejecer a temperatura ambiente durante una noche. Los cristales obtenidos se recogieron por filtración, se lavaron con acetato de etilo frío (2 x 10 ml) y se secaron a alto vacío para obtener (2*R,3S*)-2-[4-aminofenil]-*N*-[4-metil-3-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxamida en forma de una sal L-DTTA 1:1 (1,32 g) con un rendimiento del 43 % con una proporción enantiomérica de 98:2 (columna quiral: Regis Cell, Sistema de HPLC: Agilent 1200 Series Modelo G1312A, disolvente: dietilamina al 0,1 % en MeOH, isocrático, caudal: 1 ml/min, temperatura ambiente, tiempo de retención para el isómero principal: 6,86 min). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,01 (d,  $J = 6,6$  Hz, 4H), 7,88 (d,  $J = 2,35$  Hz, 1H), 7,5 (dd,  $J = 8,4, 2,34$  Hz, 1H), 7,28 (d,  $J = 7,8$  Hz, 2H), 7,26 (d,  $J = 8,99$  Hz, 2H), 7,14 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H), 6,68 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H), 5,87 (s, 2H), 4,35 (d,  $J = 3,12$  Hz, 1H), 3,52-3,58 (m, 1H), 3,06-3,23 (m, 2H), 2,40 (s, 9H), 2,18-2,12 (m, 2H), 1,84 (d,  $J = 14,46$  Hz, 1H); MS: (ES)  $m/z$  378 ( $M+H^+$ ).

20 **Etapas 4:** A (2*R,3S*)-2-[4-aminofenil]-*N*-[4-metil-3-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxamida sal del ácido (-)-*O,O'*-di-*p*-toluoil-L-tartárico (1:1) (15,17 g, 19,85 mmol) en diclorometano (100 ml) se le añadieron ciclopentanona (1,93 ml, 21,84 mmol), HCl 4 N en *p*-dioxano (6,31 ml, 25,24 mmol) y ácido acético (3,57 ml, 59,55 mmol) seguido de triacetoxiborohidruro sódico (6,31 g, 29,78 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió lentamente una solución saturada de bicarbonato sódico (100 ml) y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con diclorometano (2 x 100 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío para obtener (2*R,3S*)-2-[4-(ciclopentilamino)fenil]-*N*-[4-metil-3-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxamida en bruto (9,5 g) que se usó tal cual en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,71 (d,  $J = 1,96$  Hz, 1H), 7,43 (dd,  $J = 8,2, 1,95$  Hz, 1H), 7,22 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 7,08 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H), 6,58 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H), 3,88 (d,  $J = 3,52$  Hz, 1H), 3,69 (c,  $J = 12,1, 6,3$  Hz, 1H), 3,33-3,35 (m, 1H), 2,88-2,78 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,16-1,85 (m, 5H), 1,75-1,5 (m, 5H), 1,45-1,35 (m, 2H); MS: (ES)  $m/z$  446 ( $M+H^+$ ).

35 **Etapas 5:** A un matraz que contenía una solución de bicarbonato sódico (1,9 g, 22,62 mmol) en 45 ml de agua se le añadió una solución de (2*R,3S*)-2-[4-(ciclopentilamino)fenil]-*N*-[4-metil-3-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxamida en bruto (5,0 g, 11,23 mmol) en 90 ml de tetrahidrofurano durante un periodo de 10 minutos. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió gota a gota cloruro de 2-fluoro-6-metilbenzoilo (1,73 g, 8,98 mmol) en 5 ml de tetrahidrofurano durante 10 minutos. Después de que se completara la reacción, el sólido no disuelto se retiró por filtración y el filtrado se concentró al vacío. Se añadió heptano (50 ml) a la capa acuosa restante y la mezcla se agitó vigorosamente durante 16 h a temperatura ambiente. Los contenidos se filtraron y el sólido se lavó con agua (2 x 30 ml) seguido de heptano (30 ml). El sólido se secó a alto vacío para obtener el producto en bruto (3,68 g) que se disolvió en etanol (22 ml) con calentamiento suave y después se añadió agua (4 ml). La solución transparente de color pardo obtenida se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Los cristales se recogieron por filtración, se lavaron con etanol frío (5 ml) y se secaron a alto vacío para dar (2*R,3S*)-2-[4-(ciclopentilamino)fenil]-1-(2-fluoro-6-metil-benzoil)-*N*-[4-metil-3-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxamida (1,66 g) con un rendimiento del 28 % en dos etapas con una proporción enantiomérica de 98:2 (columna quiral: Pirkle Covalent, (S,S) Whelk-OI, 5/100, 25 cm x 4,6 mm Kromasil, S/N 50404, Sistema de HPLC: Agilent 1200 Series Modelo G1312A, disolvente: hexanos al 15 % en iso-propanol, isocrático, caudal: 1 ml/min, temperatura de la columna: 75 °C, tiempo de retención del isómero principal: 9,9 min). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, TFA-*d*) δ 7,91 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1 H), 7,84 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1 H), 7,58 - 6,82 (m, 8 H), 6,75 (t,  $J = 8,6$  Hz, 1 H), 4,10-4,00 (m, 1H), 3,60-3,47 (m, 1H), 3,45-3,41 (m, 1H), 3,33-3,25 (m, 1H), 2,44-2,22 (m, 7H), 2,04-1,92 (m, 4H), 1,82-1,69 (m, 7H), MS: (ES)  $m/z$  582 ( $M+H^+$ ).

#### EJEMPLO 4

55 Este ejemplo ilustra la síntesis de (2*R,3S*)-2-[4-(ciclopentilamino)fenil]-1-(2-fluoro-6-metil-benzoil)-*N*-[4-metil-3-clorofenil]piperidin-3-carboxamida:

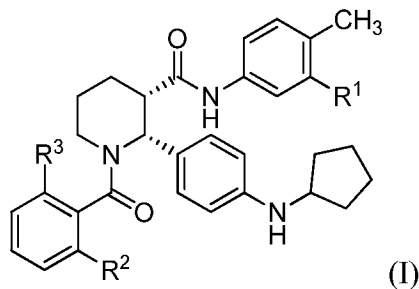


- A un matraz de 100 ml que contenía ácido (2R,3S)-2-[4-(ciclopentilamino)fenil]-1-(2-fluoro-6-metil-benzoil)piperidin-3-carboxílico (2,71 g, 6,38 mmol) en 20 ml de diclorometano se le añadió 3-cloro-4-metilanilina (0,85 ml, 7,01 mmol, 1,1 equiv.) seguido de N-metilmorfolina (1,05 ml, 968 mg, 9,57 mmol, 1,5 equiv.) y HATU (2,91 g, 7,66 mol, 1,2 equiv.).
- 5 Después de agitar durante 24 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío, se diluyó con 50 ml de acetato de isopropilo y 20 ml de agua y se agitó durante 15 minutos. Los sólidos no disueltos se retiraron por filtración y la capa acuosa se desechó. La fase orgánica se lavó dos veces con 20 ml de agua y después se concentró al vacío a sequedad. Los sólidos se evaporaron dos veces con 30 ml de etanol. Después, el residuo
- 10 resultante se disolvió en 22 ml de etanol a reflujo y se añadieron 4 ml de agua. Después, la solución resultante se calentó a reflujo durante 15 minutos (hasta que se formó el lecho de sembrado inicial) y después se enfrió lentamente a t.a. Posteriormente, la suspensión se agitó durante 3 horas y los sólidos se retiraron por filtración. Después, los sólidos se lavaron con 10 ml de 7:3 de etanol/agua y se secaron en una estufa de vacío durante 24 horas a 50 °C para proporcionar 2,95 g de (2R,3S)-2-[4-(ciclopentilamino)fenil]-1-(2-fluoro-6-metil-benzoil)-N-[4-metil-3-clorofenil]piperidin-3-carboxamida en forma de cristales incoloros (rendimiento del 84 %).
- 15



## REIVINDICACIONES

1. Un método de preparación de un compuesto que tiene la fórmula (I):

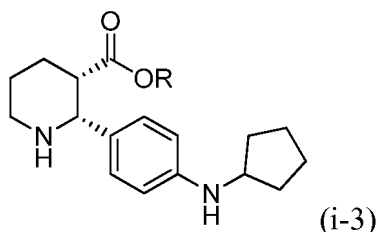


5

o una sal del mismo, en donde

10 R<sup>1</sup> es Cl o CF<sub>3</sub>;  
R<sup>2</sup> es F o Cl; y R<sup>3</sup> es H o CH<sub>3</sub>;  
y en donde dicho compuesto de fórmula (I) está al menos al 95 % libre de impurezas enantioméricas o diastereoméricas, comprendiendo dicho método:

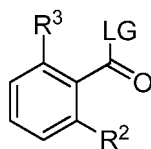
15 (a) poner en contacto un compuesto que tiene la fórmula (i-3):



20

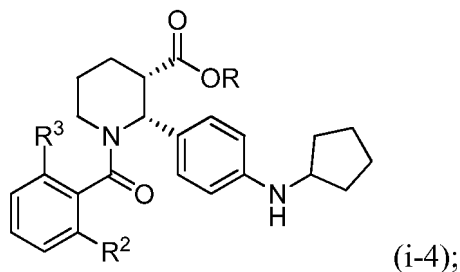
en donde R se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1-8</sub>, arilo y aril-alquilo C<sub>1-4</sub>, que está al menos al 95 % libre de impurezas enantioméricas o diastereoméricas, o una sal del mismo, con un compuesto que tiene la fórmula:

20



25

en donde LG es un grupo saliente; R<sup>2</sup> es F o Cl; y R<sup>3</sup> es H o CH<sub>3</sub>; en condiciones suficientes para formar un compuesto de fórmula (i-4):

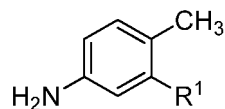


30

y  
(b) convertir dicho compuesto de fórmula (i-4) en dicho compuesto de fórmula (I) en donde dicho compuesto de fórmula (I) está al menos al 95 % libre de impurezas enantioméricas o diastereoméricas.

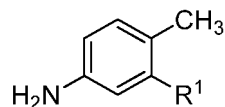
2. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la etapa (b) incluye poner en contacto dicho compuesto de fórmula (i-4) con una anilina que tiene la fórmula:

35



en donde R<sup>1</sup> es Cl o CF<sub>3</sub>; en presencia de un reactivo metálico.

- 5 3. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la etapa (b) incluye la hidrólisis del éster presente en dicho compuesto de fórmula (i-4), y poner en contacto el compuesto intermedio de ácido carboxílico producido con una anilina que tiene la fórmula:



10 en donde R<sup>1</sup> es Cl o CF<sub>3</sub>; en condiciones suficientes para proporcionar dicho compuesto de fórmula (I).

4. Un método de cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 3, en donde R<sup>1</sup> es CF<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> es F y R<sup>3</sup> es CH<sub>3</sub>.

15 5. Un método de cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 3, en donde R<sup>1</sup> es CF<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> es Cl y R<sup>3</sup> es H.

6. Un método de cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 3, en donde R<sup>1</sup> es Cl, R<sup>2</sup> es F y R<sup>3</sup> es CH<sub>3</sub>.

20 7. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde LG se selecciona entre el grupo que consiste en cloro, bromo, yodo, hidroxilo, metanosulfonato (o mesilato), trifluorometanosulfonato (triflato), benzenosulfonato, 4-metilbenzenosulfonato (tosilato), 4-nitrobenzenosulfonato, 4-clorobenzenosulfonato y el compuesto de carboxilato de un anhídrido mixto o simétrico.

25 8. El método de la reivindicación 2 o de las reivindicaciones 4-6 dependientes de la reivindicación 2, en donde el reactivo metálico se selecciona entre el grupo que consiste en un reactivo de organoaluminio, compuestos de aluminio, un compuesto de alquil litio, un reactivo de Grignard, un reactivo de organocinc, un compuesto de cinc, hidruro sódico, y sales HMDS de sodio, potasio o litio.

30 9. El método de la reivindicación 2 o de las reivindicaciones 4-6 dependientes de la reivindicación 2, en donde el reactivo metálico es un reactivo de organoaluminio.

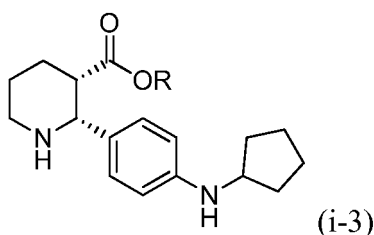
10. El método de la reivindicación 9, en donde el reactivo metálico es Al(Me)<sub>3</sub> o trimetilaluminio complejado con DABCO (DABALME<sub>3</sub>).

35 11. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde las condiciones suficientes para formar un compuesto de fórmula (i-4) incluyen una base, opcionalmente en donde la base se selecciona entre el grupo que consiste en trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, DBU, N-metil morfolina, carbonato potásico (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), bicarbonato potásico (KHCO<sub>3</sub>), carbonato sódico y bicarbonato sódico (NaHCO<sub>3</sub>).

40 12. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 3, 4, 5, 6, 7 y 11, en donde las condiciones suficientes para proporcionar dicho compuesto de fórmula (I) incluyen un reactivo de acoplamiento y una segunda base, opcionalmente en donde el reactivo de acoplamiento es hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) o cloruro de metanosulfonilo (MsCl);

45 y la segunda base es N-metilmorfolina o N,N-diisopropiletilamina.

13. Un compuesto que tiene la fórmula (i-3):



50 en donde R se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1-8</sub>, arilo y aril-alquilo C<sub>1-4</sub>, o una sal del mismo, estando dicho compuesto al menos al 95 % libre de impurezas enantioméricas o diastereoméricas.

14. Un compuesto de la reivindicación **13**, en forma de sal como una sal bis L-DTTA.

**Fig 1.**

**Esquema 1:**

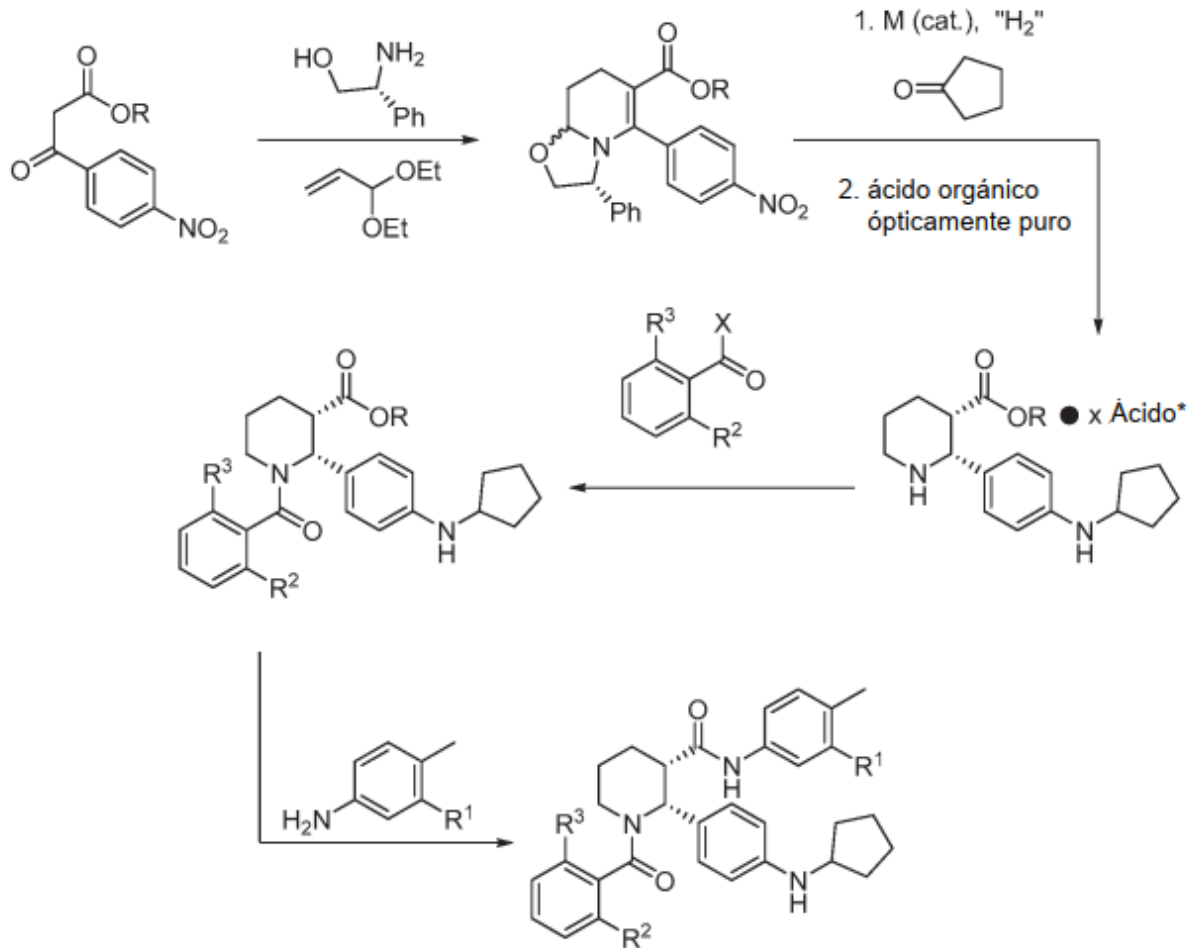
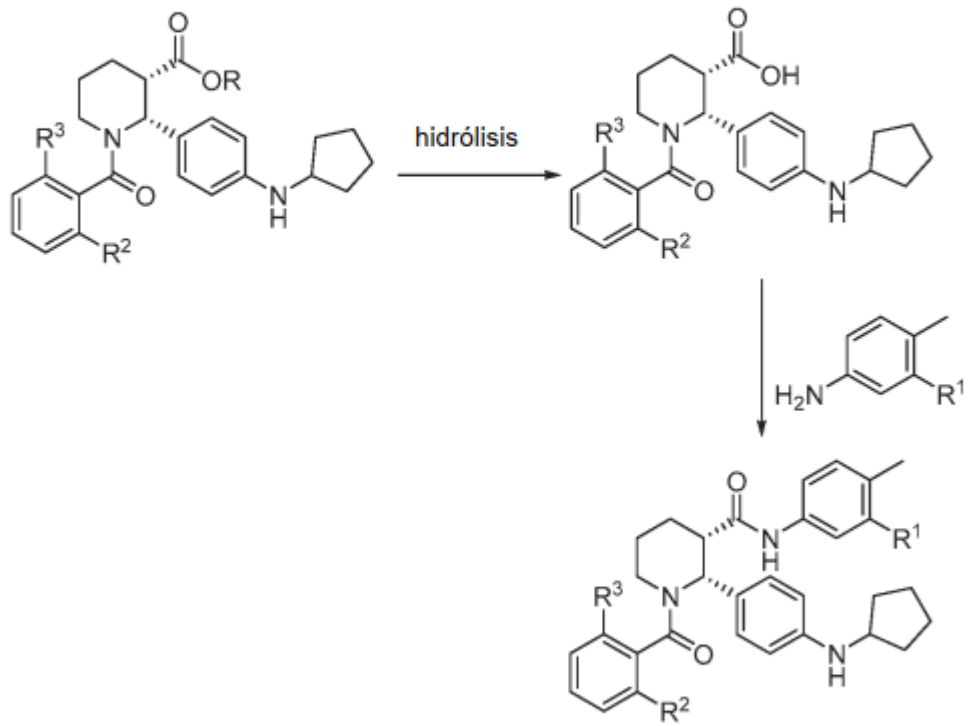


Fig 2.

## Esquema 2:



**Fig 3.**

**Esquema 3:**

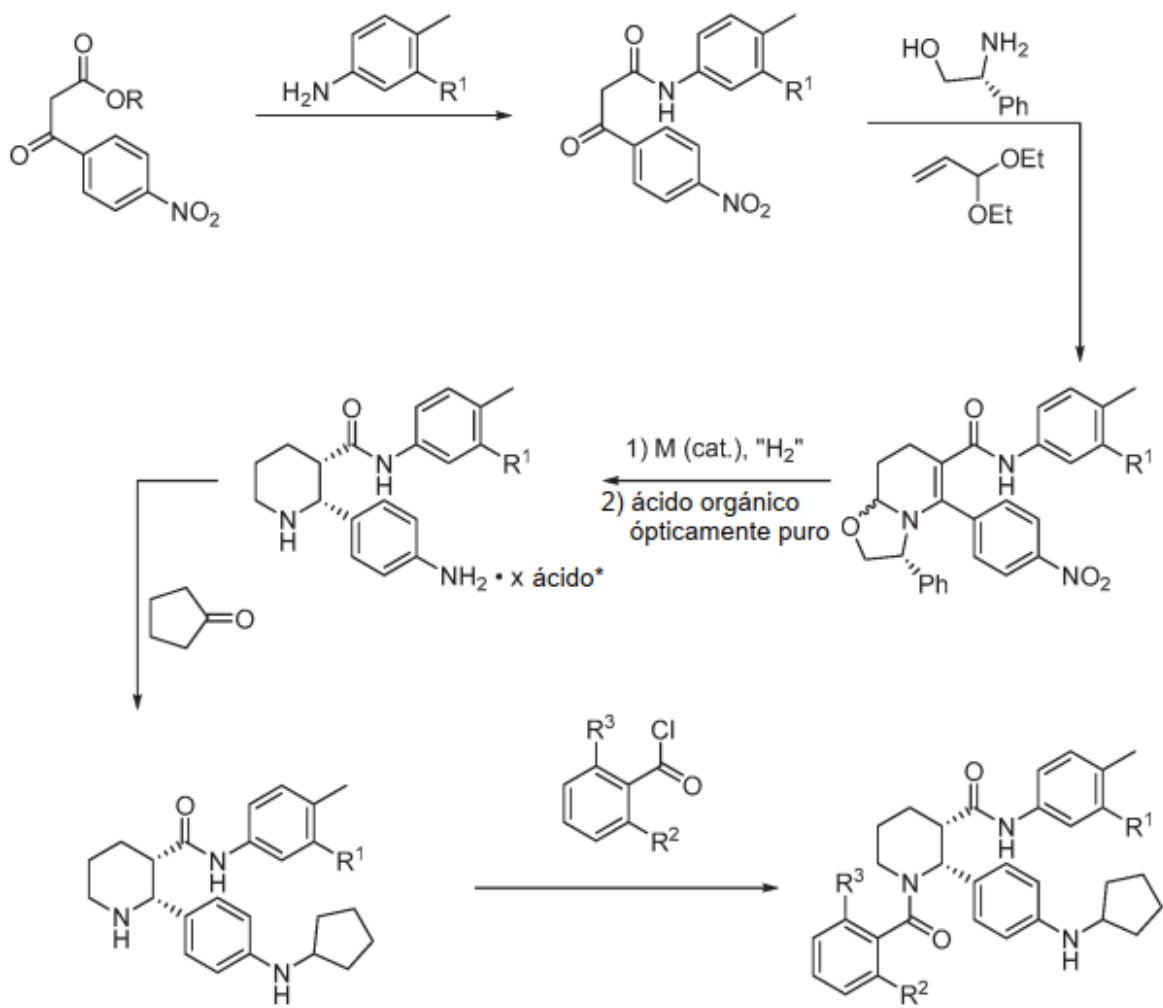


Fig 4.

