

OK



Libertad y Orden

REPUBLICA DE COLOMBIA
DIVISION DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

PCT
PATENTE DE INVENCION



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

06-51757

TITULO METODOS PARA PREPARAR COMPUESTOS UTILES COMO
INHIBIDORES DE PROTEASA

CIP C07D207/16, A61M31/201, A61P31/18

SOLICITANTE PFIZER INC

DIRECCIÓN. 235 East 42nd Street, New York NY 10017 E U A

APODERADO CARLOS R OLARTE

BOGOTA. Mayo 30 de 2006

OLARTE RAISBECK

06/82



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad 06-051757- 00000-0000
Fec 2006-05-30 17:49:26 Dep 2020 NUECREACIONES
Trz 11 PATENTE/VI
Ene 379 FASE NACIONAL
Act 411 PRESENTACION Folio 290

PETITORIO - FORMULARIO ÚI PATENTE PL ENTRADA EN FASE NACIONAL

04-07-2006

SOLICITUD DE

1

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Capitulo I

☒

Capitulo II

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre PFIZER INC

Dirección 235 East 42nd Street, New York, NY
10017 E U A

Nacionalidad o Domicilio ESTADOUNIDENSE
Lugar de Constitución Delaware, Estados
Unidos de América

Teléfono _____ Fax _____
E-mail _____

IDENTIFICACIÓN

C C ☐ NIT ☐

C E ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

**REPRESENTANTE
APODERADO**

Nombre CARLOS R. OLARTE

Dirección World Trade Center Torre A,
Calle 100 No 8A-37 Piso 10

Teléfono 601-7700 Fax 601-7799
E-mail office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C C ☒ NIT ☐

C E ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79 782 747Bta
TP 74 295

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre (1) DAVID JOHN KUCERA, (2) NABIL LAUZE SAEED, (3) ROBERT
WILLIAM SCOTT

Dirección (1, 2 y 3) 10777 Science Center Drive, San Diego, California
92121, E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio (1, 2 y 3) ESTADOUNIDENSE

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No PCT/IB2004/003810

Fecha Noviembre 22, 2004

Publicación Internacional No WO 2005/054187

Fecha Junio 16, 2005

6

**Título (54) MÉTODOS PARA PREPARAR COMPUESTOS ÚTILES COMO
INHIBIDORES DE PROTEASA**

Clasificación Internacional (51) C07D 207/16, A61K 31/401, A61P 31/18

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

US

(32) Fecha

Diciembre 4, 2003

Julio 26, 2004

(31) Número de Solicitud

60/527,470

60/591,354

9

Comprobante de pago No 06-39,466

Fecha Mayo 25, 2006

10

ANEXOS

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica

☒

Poderes, si fuere el caso

☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante

☐

Declaraciones

☒

Copia de la solicitud Internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)

☒

Traducción de la solicitud Internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)

☒

Copia del examen preliminar Internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA)

☒

Traducción del examen preliminar Internacional efectuado por la IPEA

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico

☐

Arte final 12 x 12

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud

☒

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud Internacional

☒

Otros Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE CARLOS R. OLARTE

FIRMA

C C 79 782 747 Btá T P 74 295

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

33

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Rad 06-051757-00000-0000

Fec 2006-05-30 17:49:26 Dep 2020 NUECREACIONES

Tra 11 PATENTEYII

Eve 379 FASENACIONALI

Act411 PRESENTACION Folios 293

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 39,466
FECHA MAYO 25 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No PAGO	FECHA PGO	Vr PAGO
OLARTE RAISDEGR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	52332390	24/05/2006	3,329,000 00

***** CONCEPTO *****

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL DE PATENTE DE IN	463,000 00
		TOTAL	\$ 463,000 00

SON CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No _____

44

APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE

PFIZER INC

Bilingüe inglés- español otorgado en Nueva York, Estados Unidos el 14 de julio de 2003 y firmado por J Trevor Lumb, Vicepresidente de Pfizer Products Inc

CERTIFICACION NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, el 14 de julio de 2003 el suscrito notario Kenneth Greenwood certifica que J Trevor Lumb, domiciliado en Nueva York ejercia funciones de Asistente General Consejero de Patentes la Compañia Pfizer Inc , con sede en Nueva York, Nueva York, Estados Unidos

Firma del notario Kenneth Greenwood

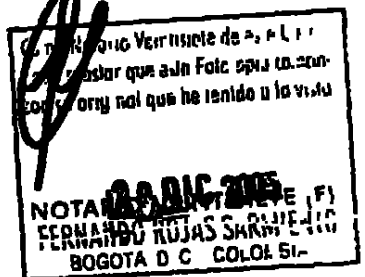
Sello notarial certificado, verificado y autenticado en la Localidad de Egham en Surrey, 14 julio, 2003 por el Notario Kenneth Greenwood-Horne Engall & Freeman

Sello Notario Publico en alto relieve rojo

APOSTILLA

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

- 1 País Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
- Este documento Público
- 2 ha sido firmado por K Greenwood
- 3 ejerce funciones de Notario Público
- 4 Lleva el sello de dicho Notario Público



CERTIFICADO

- 5 En Londres 6 El 17 de julio de 2003
- 7 Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad
- 8 No G210434
- 9 Sello del Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad
- 10 Firma de R Bawden - Por Secretario de Estado

Si el documento se usa en un país que no es parte de la convención de la Haya del 5 de octubre 1961, debe presentarse en sección consular de la misión que representa el país

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación Bogotá 25 de julio-2003 Marlén Neira C

Marlén Neira C
MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución No 2117 del 7 Oct 1997

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE +57 1 638-6200
FAX +57 1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

235 East 42nd Street, New York, NY 10017 USA

by means of these presents hereby grants to Carlos R. Olarte, J Ian Ralsbeck and Ana María Frieri full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and amittes, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Signature/Firma. _____

Date/Fecha July 14, 2003

City/Country/Ciudad,País New York, USA

Poder

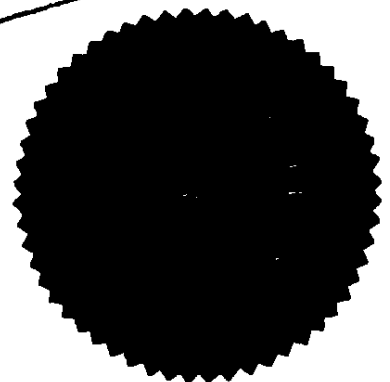
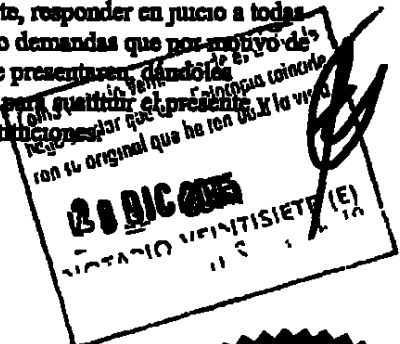
El suscrito,

Pfizer Inc

domiciliado en

235 East 42nd Street, New York, NY 10017 USA

por medio del presente otorga a Carlos R. Olarte, J Ian Ralsbeck y Ana María Frieri poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presenten, dandoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 Piso 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57 1 638-6200
FAX: +57 1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

On this date,

July 14, 2003

The undersigned Notary Public certifies

1 That *J. Trevor Lumb*
of legal age and domiciled in
New York, USA
signed the foregoing document.

2 That the grantor has executed the foregoing
document as Assistant General Patent Counsel
of Pfizer Inc

3 That Pfizer Inc,
having its principal place of business located in
New York, New York, U.S.A
is duly incorporated, is currently in existence, and
that the purposes for which the Power of Attorney is
granted are within the scope of its corporate
purposes.

4 That the grantor has the authority to execute the
Power of Attorney and that his/her representation is
legal.

5 The foundation for my certifications contained in
points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following
authentic document(s)

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica

1 Que
J Trevor Lumb
mayor de edad y domiciliado
New York
suscribió el documento que antecede.

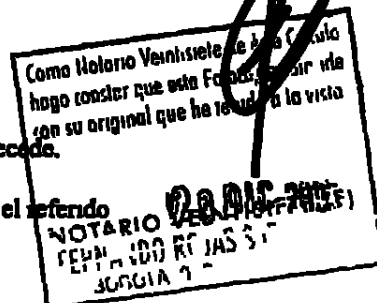
2 Que el otorgante ha suscrito el referido
documento en su carácter de
de

4 Que
con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia
legal vigente y que los propósitos para los cuales
se otorga el poder se encuentra dentro de los que
comprenden su objeto social.

4 Que el otorgante tiene la representación para
suscribir el poder, y que ésta es legítima.

5 El fundamento de mis certificaciones
contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición
de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s)



NOTARY PUBLIC (Signature)

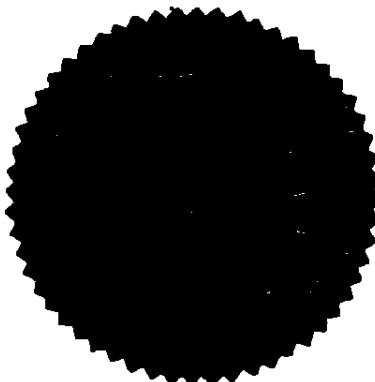
EXECUTION
Certified Verified and Authenticated
In The Town Of Egham In Surrey

This 14th

Day Of July

2003

KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HORNBEING AND FREEMAN



APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)
UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

- 1 Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

- 2 Has been signed by K Greenwood
a été signé par
- 3 Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de
- 4 Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

- 5 at London/Londres
- 6, the/le 17 July 2003
- 7 by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth
8. Number/sous No G210434
- 9 Stamp:
timbre:
10. Signature: R. Bowden



For the Secretary of State Pour le Secrétaire d'Etat

A handwritten signature in black ink, appearing to be "R. Bowden", written over a horizontal line.



If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961
it should be presented to the consular section of the mission representing that country

From the INTERNATIONAL BUREAU

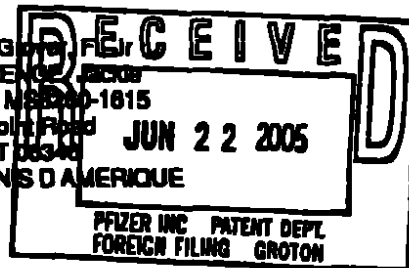
PCT

INFORMATION CONCERNING ELECTED
OFFICES NOTIFIED OF THEIR ELECTION

(PCT Article 31(7) and Rule 61.3)

To

FULLER G...
c/o LAWRENCE...
Pfizer Inc. N...-1815
Eastern Point Road
Groton CT 06340
ETATS-UNIS D'AMERIQUE



Date of mailing (day/month/year) 16 June 2005 (16 06 2005)		
Applicant's or agent's file reference PC26124A		IMPORTANT INFORMATION
International application No PCT/IB2004/003810	International filing date (day/month/year) 22 November 2004 (22 11 2004)	Priority date (day/month/year) 04 December 2003 (04 12 2003)
Applicant PFIZER INC. et al		

- The applicant is hereby informed that the International Bureau has, according to Article 31(7), notified each of the following Offices of its election
EP- AT, BE, BG CH CY CZ, DE, DK, EE, ES FI FR, GB GR, HU IE, IS IT, LU MC NL, PL, PT RO, SE, SI
SK TR
National BG CA CN CZ, DE JP KP KR MN NO PL, RO RU SK US
- The following Offices have waived the requirement for the notification of their election: the notification will be sent to them by the International Bureau only upon their request.
AP- BW GH GM KE, LS MW MZ, NA, SD SL, SZ, TZ, UG ZM ZW
EA AM AZ, BY KG KZ, MD RU TJ TM
OA BF BJ, CF CG CL, CM, GA GN GQ OW ML, MR, NE, SN, TD TG
National AE, AG, AL, AM AT, AU AZ, BA, BB BR, BW BY, BZ, CH, CO, CR, CU, DK, DM DZ, EC EE, EG
ES, FI, GB GD GB, GH, GM, HR, HU ID, IL, IN IS KE, KG KZ, LC LK, LR, LS LT LU LV MA, MD
MG MK MW MX, MZ, NA NI NZ, OM PG PH, PT SC SD SE, SG, SL, SY TJ TM TN TR, TT TZ, UA,
UG UZ, VC VN YU ZA ZM ZW
- Since the election(s) was (were) made before the expiration of 19 months from the priority date, the applicant is reminded that he must enter the national phase before the expiration of 30 months from the priority date before each of the Offices listed above. This must be done by paying the national fee(s) and furnishing, if prescribed, a translation of the international application (Article 39(1)(a)), as well as, where applicable, by furnishing a translation of any summary of the international preliminary report on patentability (Chapter II of the Patent Cooperation Treaty) (Article 36(3)(b) and Rule 74.1).
Some Offices have fixed time limits expiring later than the above-mentioned time limit. See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the PCT Applicant's Guide Volume II, National Chapters, the PCT Newsletter and the WIPO Internet site, updated regularly.

The International Bureau of WIPO 34 chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Gabriele Bähr
Facsimile No.+41 22 740 14 35	Facsimile No.+41 22 338 70 60

PATENT COOPERATION TREATY

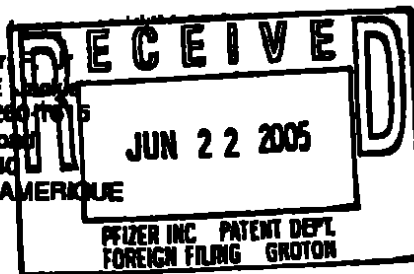
From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
TRANSMITTAL OF COPY OF INTERNATIONAL
APPLICATION AS PUBLISHED OR REPUBLISHED

To

FULLER Grover
c/o LAWRENCE
Pfizer Inc MS8250 (1015
Eastern Point Road
Groton CT 06340
ETATS-UNIS D'AMERIQUE



Date of mailing (day/month/year)
16 June 2005 (16 06 2005)

Applicant's or agent's file reference
PC26124A

IMPORTANT NOTICE

International application No
PCT/IB2004/003810

International filing date (day/month/year)
22 November 2004 (22 11 2004)

Priority date (day/month/year)
04 December 2003 (04 12 2003)

Applicant
PFIZER INC. et al

The International Bureau transmits herewith the following documents.

- ☒ copy of the international application as published by the International Bureau on 16 June 2005 (16.06.2005) under No. WO 2005/054187
- ☐ copy of international application as republished by the International Bureau on under No. WO
For an explanation as to the reason for this republication of the international application reference is made to INID codes (15) (48) or (88) (as the case may be) on the front page of the attached document.

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Gabriele Bähr

Facsimile No. +41 22 740 14 35

Facsimile No +41 22 338 70 60

Form PCT/IB/311 (January 2004)

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
16 June 2005 (16.06.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/054187 A1

(51) International Patent Classification⁷ C07D 207/16, A61K 31/401

(74) Agent FULLER, Grover, F., Jr c/o LAWRENCE, Jackie, Pfizer Inc MS8260-1615, Eastern Point Road Groton, CT 06340 (US)

(21) International Application Number
PCT/IB2004/003810

(22) International Filing Date
22 November 2004 (22.11.2004)

(25) Filing Language English

(26) Publication Language English

(30) Priority Data
60/527,470 4 December 2003 (04.12.2003) US
60/591,354 26 July 2004 (26.07.2004) US

(71) Applicant (for all designated States except US): PFIZER INC. [US/US] 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 (US).

(72) Inventors and

(75) Inventors/Applicants (for US only). KUCERA, David, John [US/US] Agouron Pharmaceuticals Inc., a Pfizer Company 10777 Science Center Drive, San Diego CA 92121 (US). SAEED, Nabil, Lawrence [US/US], Agouron Pharmaceuticals Inc., a Pfizer Company 10777 Science Center Drive San Diego, CA 92121 (US). SCOTT, Robert, William [US/US] Agouron Pharmaceuticals Inc. a Pfizer Company, 10777 Science Center Drive San Diego, CA 92121 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

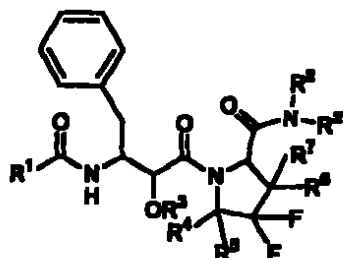
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW) Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: METHODS OF PREPARING COMPOUNDS USEFUL AS PROTEASE INHIBITORS



(I)

(57) Abstract The invention relates to methods of preparing compounds of formula (I) that are useful as inhibitors of the HIV protease enzyme. The present invention also relates to intermediate compounds useful in the preparation of compounds of formula (I)

WO 2005/054187 A1

70
10

- 1 -

METHODS OF PREPARING COMPOUNDS USEFUL AS PROTEASE INHIBITORS

This application claims priority to United States Provisional Application Nos 60/527 470 filed December 4, 2003, and 60/591,354 filed July 26, 2004, both of which are hereby
5 Incorporated by reference.

Field of the Invention

The present invention concerns methods of preparing compounds useful as inhibitors of the HIV protease enzyme, intermediates in the preparation of such compounds, as well as crystal forms of such compounds.

10

Background of the Invention

The present invention relates to methods of preparing and intermediate compounds useful in the preparation of inhibitors of the human immunodeficiency virus (HIV) protease.

15

Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) causes a gradual breakdown of the body's immune system as well as progressive deterioration of the central and peripheral nervous systems. Since its initial recognition in the early 1980's, AIDS has spread rapidly and has now reached epidemic proportions within a relatively limited segment of the population. Intensive research has led to the discovery of the responsible agent, human T-lymphotropic retrovirus III (HTLV-III) now more commonly referred to as HIV.

20

HIV is a member of the class of viruses known as retroviruses and is the etiologic agent of AIDS. The retroviral genome is composed of RNA which is converted to DNA by reverse transcription. This retroviral DNA is then stably integrated into a host cell's chromosome and, employing the replicative processes of the host cells, produces new retroviral particles and advances the infection to other cells. HIV appears to have a particular affinity for the human T-4 lymphocyte cell that plays a vital role in the body's immune system. HIV infection of these white
25 blood cells depletes this white cell population. Eventually, the immune system is rendered inoperative and ineffective against various opportunistic diseases such as, among others, pneumocystic carini pneumonia, Kaposi's sarcoma, and cancer of the lymph system.

30

Although the exact mechanism of the formation and working of the HIV virus is not understood, identification of the virus has led to some progress in controlling the disease. For example, the drug azidothymidine (AZT) has been found effective for inhibiting the reverse transcription of the retroviral genome of the HIV virus, thus giving a measure of control, though not a cure, for patients afflicted with AIDS. The search continues for drugs that can cure or at least provide an improved measure of control of the deadly HIV virus and thus the treatment of AIDS and related diseases.

-2-

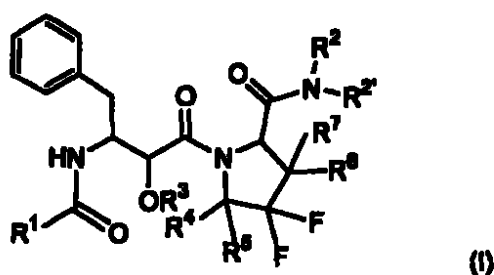
Retroviral replication routinely features post-translational processing of polyproteins. This processing is accomplished by virally encoded HIV protease enzyme. This yields mature polypeptides that will subsequently aid in the formation and function of infectious virus. If this molecular processing is stifled, then the normal production of HIV is terminated. Therefore, inhibitors of HIV protease may function as anti-HIV viral agents.

HIV protease is one of the translated products from the HIV structural protein pol 25 gene. This retroviral protease specifically cleaves other structural polypeptides at discrete sites to release these newly activated structural proteins and enzymes, thereby rendering the virion replication-competent. As such, inhibition of the HIV protease by potent compounds may prevent proviral integration of infected T-lymphocytes during the early phase of the HIV-1 life cycle, as well as inhibit viral proteolytic processing during its late stage. Additionally the protease inhibitors may have the advantages of being more readily available, longer lived in virus, and less toxic than currently available drugs, possibly due to their specificity for the retroviral protease.

Methods for preparing compounds useful as HIV protease inhibitors have been described in, e.g., U.S. Patent No. 5,962,640; U.S. Patent No. 5,932,550, U.S. Patent No. 6,222,043, U.S. Patent No. 5,644,028, WO 02/100844, Australian Patent No. 705193, Canadian Patent Application No. 2,179,935, European Patent Application No. 0 751 145; Japanese Patent Application No. 100867488; Y. Hayashi, et al., *J. Org. Chem.*, 66, 5537-5544 (2001), K. Yoshimura et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 96, 8875-8880 (1999), and, T. Mimoto, et al., *J. Med. Chem.*, 42, 1789-1802 (1999). Thus, methods of preparing compounds useful as protease inhibitors have previously been known. However, these methods were linear and thus inefficient. The improved methods of the invention provide for convergent synthetic routes having maximized efficiency.

Summary of the Invention

25 The present invention relates to methods of preparing compounds of formula (I), or a salt or solvate thereof



wherein

72
12

- 3 -

R^1 is phenyl optionally substituted by at least one substituent independently chosen from C_{1-6} alkyl, hydroxyl, C_{1-6} alkylcarbonyloxy, C_{6-10} arylcarbonyloxy, and heteroarylcarbonyloxy;

R^2 is C_{2-6} alkenyl or C_{1-6} alkyl optionally substituted with at least one halogen,

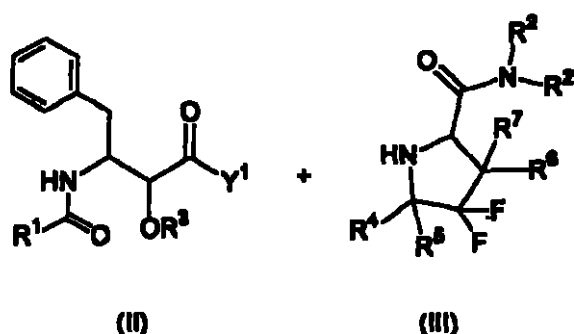
R^3 is H or C_1-C_4 alkyl

R^4 is hydrogen or a hydroxyl protecting group; and

R^5 , R^6 , R^7 and R^8 are independently selected from H and C_1-C_6 alkyl,

comprising

reacting a compound of formula (II), wherein Y^1 is hydroxyl or a leaving group and R^1 is as described for formula (I), with a compound of formula (III), or a salt or solvate thereof

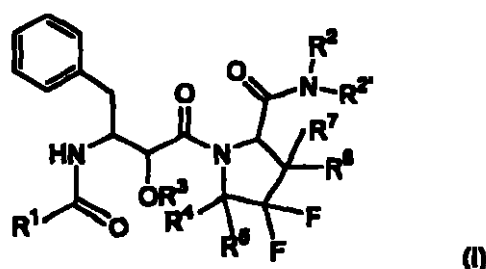


The present invention further comprises deprotecting the compound of formula (I) when R^4 is a hydroxyl-protecting group to afford a compound of formula (I) wherein R^4 is hydrogen.

The present invention also provides intermediate compounds that are useful for the preparation of compounds of formula (I)

The following describe further embodiments of the present invention

In another aspect of the present invention are provided methods for preparing compounds of formula (I),



wherein,

- 4 -

R^1 is phenyl optionally substituted by at least one substituent independently chosen from C_{1-6} alkyl, hydroxyl, C_{1-6} alkylcarbonyloxy, C_{6-10} arylcarbonyloxy, and heteroarylcarbonyloxy,

R^2 is C_{2-6} alkenyl or C_{1-6} alkyl optionally substituted with at least one halogen,

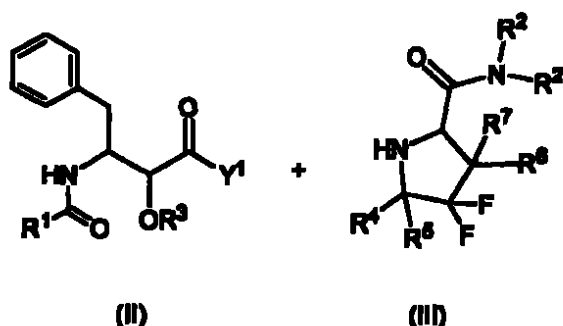
5 R^3 is H or C_1-C_4 alkyl,

R^3 is a hydroxyl protecting group; and

R^4 , R^5 , R^6 and R^7 are independently selected from H and C_1-C_6 alkyl,

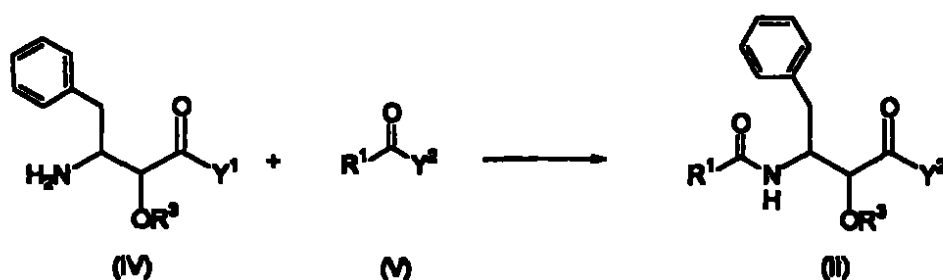
comprising.

10 reacting a compound of formula (II), wherein Y^1 is hydroxyl or a leaving group, with a compound of formula (III) or a salt or solvate thereof



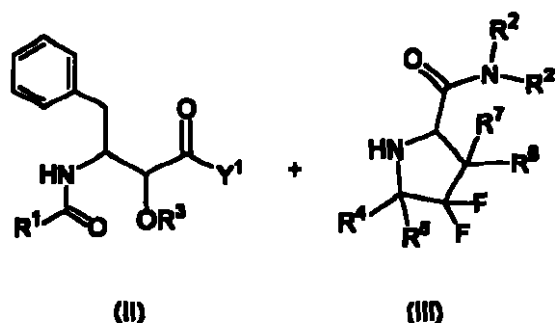
In another aspect of the present invention are provided methods for the preparation of compounds of formula (I), comprising.

15 (i) reacting a compound of formula (IV), wherein Y^1 is hydroxy or $-OP^1$, wherein P^1 is a suitable protecting group, and R^2 is hydrogen, C_1-C_4 alkyl, or a suitable hydroxyl protecting group, with a compound of formula (V), wherein Y^2 is a leaving group, to afford a compound of formula (II),



20 (ii) reacting the compound of formula (II) with a compound of formula (III), or a salt or solvate thereof, to afford a compound of formula (I), and

- 5 -



(II)

(III)

(ii) optionally deprotecting those compounds of formula (I) wherein R^3 is a hydroxyl protecting group, to afford a compound of formula (I) wherein R^3 is hydrogen.

In another aspect of the present invention are provided any of the methods described herein of preparing the compounds of the formula (I) wherein in the compound of (II) Y^1 is hydroxyl.

In still another aspect of the present invention are provided any of the methods described herein for the preparation of compounds of formula (I), wherein:

R^1 is phenyl optionally substituted by at least one substituent independently chosen from C_{1-6} alkyl hydroxyl, C_{1-6} alkylcarbonyloxy, C_{6-10} arylcarbonyloxy, and heteroarylcarbonyloxy;

R^2 is C_{2-6} alkenyl or C_{1-6} alkyl optionally substituted with at least one halogen,

R^2 is H, methyl, or ethyl,

R^3 is a hydroxyl protecting group, and

R^4 , R^5 , R^6 and R^7 are independently chosen from H and C_1-C_6 alkyl

Yet another aspect of the present invention provides any of the methods described herein for the preparation of compounds of formula (I), wherein

R^1 is phenyl substituted with at least one substituent independently chosen from C_{1-6} alkyl, hydroxyl, C_{1-6} alkylcarbonyloxy, C_{6-10} arylcarbonyloxy and heteroarylcarbonyloxy;

R^2 is C_{2-6} alkenyl or C_{1-6} alkyl optionally substituted with at least one halogen,

R^2 is H, methyl, or ethyl,

R^3 is C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{6-10} arylcarbonyl, or heteroarylcarbonyl,

R^4 and R^5 are each H; and

R^6 and R^7 are independently chosen from H and methyl.

In yet another aspect of the present invention provides any of the methods described herein for the preparation of compounds of formula (I), wherein

R^1 is phenyl substituted with at least one substituent independently chosen from C_{1-6} alkyl, hydroxyl, C_{1-6} alkylcarbonyloxy, C_{6-10} arylcarbonyloxy, and heteroarylcarbonyloxy;

74
15

- 6 -

R^2 is C_{2-6} alkanyl or C_{1-6} alkyl optionally substituted with at least one halogen,

R^2 is H,

R^3 is C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{6-10} arylcarbonyl, or heteroarylcarbonyl,

R^4 and R^5 are each H, and

5 R^6 and R^7 are independently chosen from H and methyl

Another aspect of the present invention provides any of the methods described herein for the preparation of compounds of formula (I), wherein:

R^1 is phenyl substituted with at least one substituent independently chosen from methyl, hydroxyl, C_{1-6} alkylcarbonyloxy, C_{6-10} arylcarbonyloxy, and heteroarylcarbonyloxy;

10 R^2 is C_{2-6} alkanyl or C_{1-6} alkyl optionally substituted with at least one halogen,

R^2 is H,

R^3 is C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{6-10} arylcarbonyl, or heteroarylcarbonyl,

R^4 and R^5 are each H, and

R^6 and R^7 are methyl

15 The present invention also provides any of the methods described herein for the preparation of compounds of formula (I), wherein:

R^1 is phenyl substituted with at least one substituent independently chosen from methyl, hydroxyl, C_{1-6} alkylcarbonyloxy, C_{6-10} arylcarbonyloxy, and heteroarylcarbonyloxy;

R^2 is C_{2-6} alkanyl or C_{1-6} alkyl optionally substituted with at least one fluorine,

20 R^2 is H,

R^3 is C_{1-6} alkylcarbonyl;

R^4 and R^5 are each H, and

R^6 and R^7 are methyl

25 In yet another aspect of the present invention are provided any of the methods described herein for the preparation of compounds of formula (I), wherein:

R^1 is phenyl substituted with at least one substituent independently chosen from methyl, hydroxyl, C_{1-6} alkylcarbonyloxy, C_{6-10} arylcarbonyloxy, and heteroarylcarbonyloxy;

R^2 is C_{1-6} alkyl optionally substituted with at least one fluorine;

R^2 is H,

30 R^3 is C_{1-6} alkylcarbonyl;

R^4 and R^5 are each H, and

R^6 and R^7 are methyl.

In still another aspect of the invention are provided any of the methods described herein for the preparation of compounds of formula (I) wherein

- 7 -

R^1 is phenyl substituted with at least one substituent independently chosen from methyl, hydroxyl, and methycarbonyloxy;

R^2 is C_{1-8} alkyl substituted with at least one fluorine;

R^3 is H

5 R^4 is C_{1-8} alkylcarbonyl,

R^5 and R^6 are each H; and

R^8 and R^7 are methyl.

In yet another aspect of the present invention are provided any of the methods described herein for the preparation of compounds of formula (I), wherein.

10 R^1 is phenyl substituted with at least one substituent independently chosen from methyl, hydroxyl, and methycarbonyloxy,

R^2 is $-CH_2CF_3$.

R^3 is H

R^4 is methycarbonyl;

15 R^5 and R^6 are each H; and

R^8 and R^7 are methyl

In another aspect of the present invention are provided any of the methods described herein for the preparation of compounds of formula (I), wherein

20 R^1 is phenyl substituted with at least one substituent independently chosen from methyl and methycarbonyloxy;

R^2 is $-CH_2CF_3$.

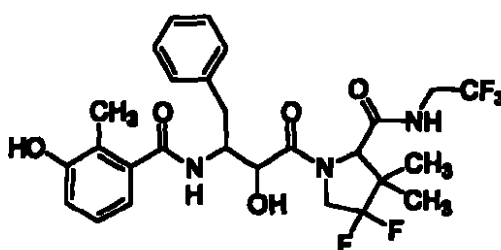
R^3 is H,

R^4 is methycarbonyl;

R^5 and R^6 are each H, and

25 R^8 and R^7 are methyl

Also in the present invention are provided any of the methods described herein for the preparation of compounds of formula (I), wherein the compound of formula (I) is.



16
17

- 8 -

In the present invention are provided any of the methods described herein for the preparation of compounds of formula (I), wherein:

R^1 is phenyl substituted with at least one substituent independently chosen from methyl, hydroxyl, C_{1-6} alkylcarbonyloxy, C_{6-10} arylcarbonyloxy, and heteroarylcarbonyloxy;

5 R^2 is C_{1-6} alkyl;

R^3 is H,

R^4 is C_{1-6} alkylcarbonyl,

R^5 and R^6 are each H; and

R^7 and R^8 are methyl

10 In yet another aspect of the present invention are provided any of the methods described herein for the preparation of compounds of formula (I), wherein

R^1 is phenyl substituted with at least one substituent independently chosen from methyl, hydroxyl, and methylcarbonyloxy;

R^2 is $-CH_2CH_3$,

15 R^3 is H,

R^4 is methylcarbonyl;

R^5 and R^6 are each H, and

R^7 and R^8 are methyl.

20 Also provided in the present invention are any of the methods described herein for the preparation of compounds of formula (I), wherein:

R^1 is phenyl substituted with at least one substituent independently chosen from methyl and methylcarbonyloxy,

R^2 is $-CH_2CH_3$,

R^3 is H,

25 R^4 is methylcarbonyl;

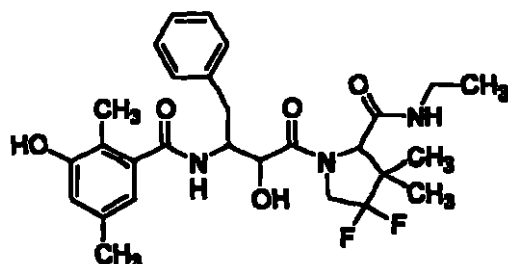
R^5 and R^6 are each H, and

R^7 and R^8 are methyl

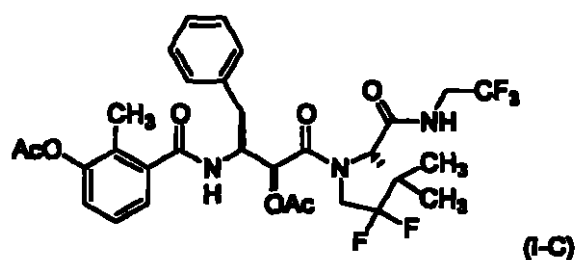
Also provided are any of the methods described herein of preparation for the compounds of formula (I), wherein the compound of formula (I) is.

A

- 9 -

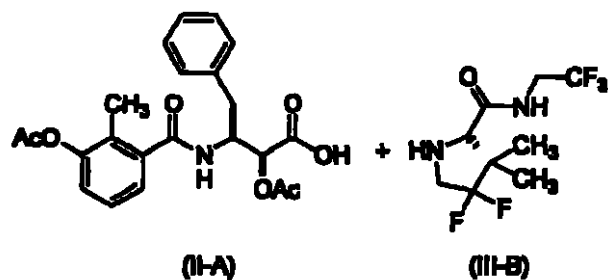


In still another aspect of the present invention are provided methods for the preparation of compounds of formula (I-C),



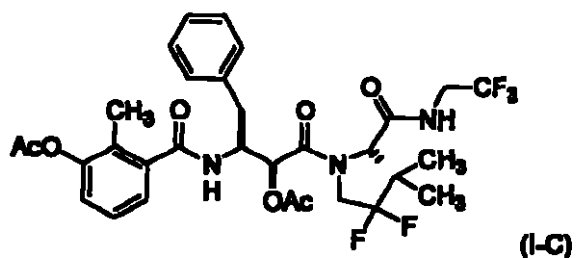
5 comprising

reacting a compound of formula (II-A) with a compound of formula (II-B), or a salt or solvate thereof.



Still another aspect of the present invention provides a method of preparing a compound of formula (I-C),

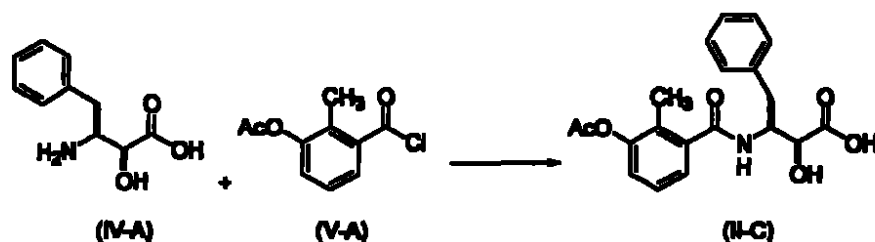
10



comprising

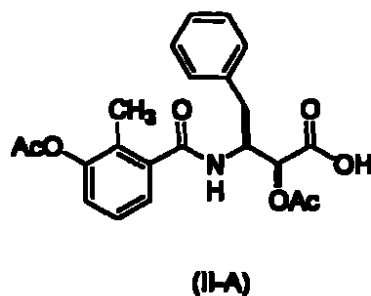
- 10 -

- (i) reacting a compound of formula (IV-A) with a compound of formula (V-A),

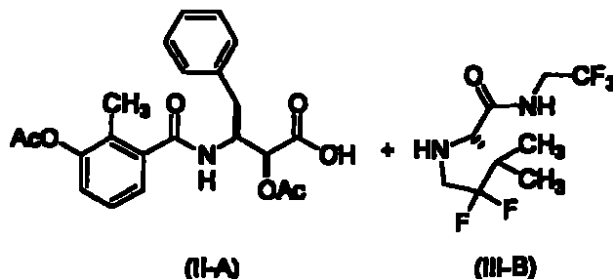


to afford a compound of formula (II-C),

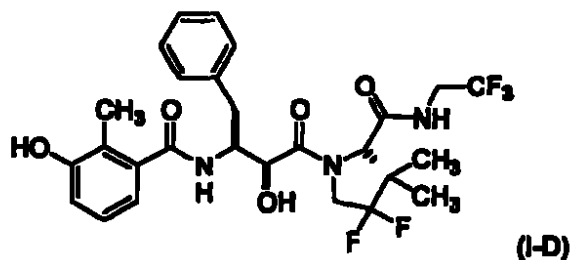
- (ii) treating the compound of formula (II-C) with an acetylating agent to afford a compound of formula (II-A); and



- (iii) reacting the compound of formula (II-A) with a compound of formula (III-B)



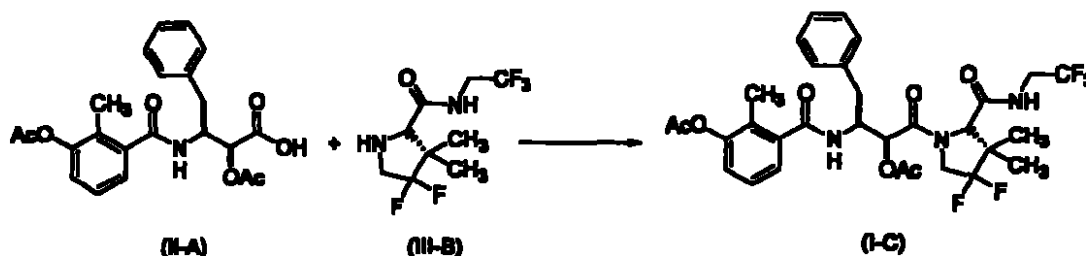
The present invention also provides methods for the preparation of compounds of formula (I-D),



said method comprising

- 11 -

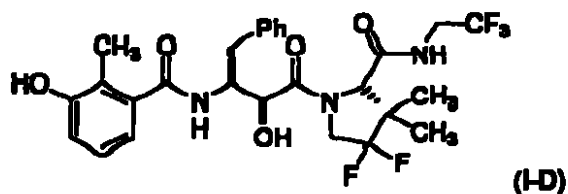
(I) reacting a compound of formula (II-A) with a compound of formula (III-B), or a salt or solvate thereof,



to afford a compound of formula (I-C), and

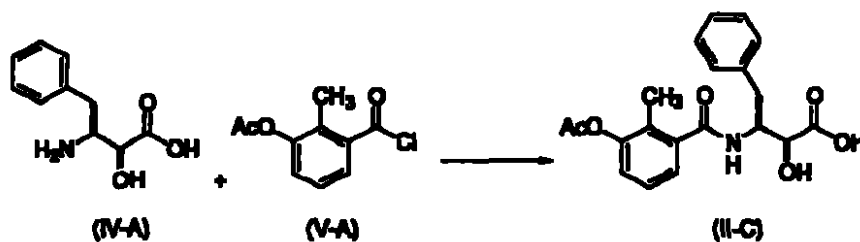
5 (II) deprotecting the compound of formula (I-C)

In yet another aspect of the present invention are provided methods for the preparation of compounds of formula (I-D)



comprising

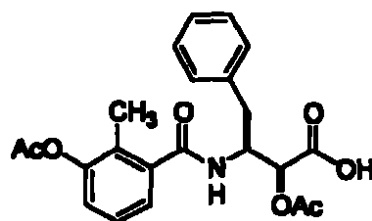
10 (I) reacting a compound of formula (IV-A) with a compound of formula (V-A),



to afford a compound of formula (II-C)

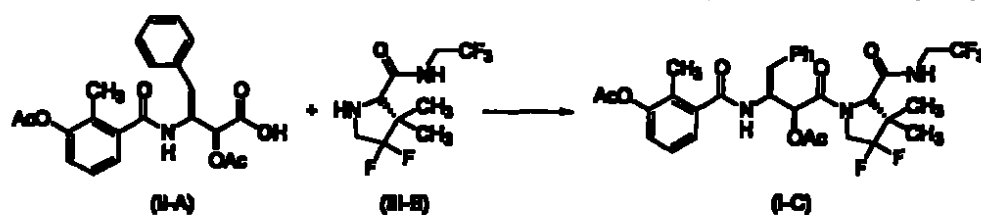
(II) treating the compound of formula (II-C) with an acetylating agent to afford a compound of formula (II-A), and

- 12 -



(II-A)

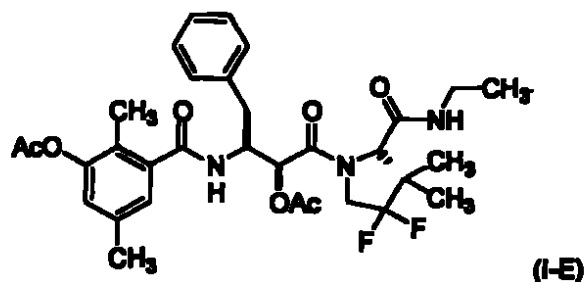
(B) reacting the compound of formula (II-A) with a compound of formula (II-B),



to afford a compound of formula (I-C), and

5 (B) deprotecting the compound of formula (I-C).

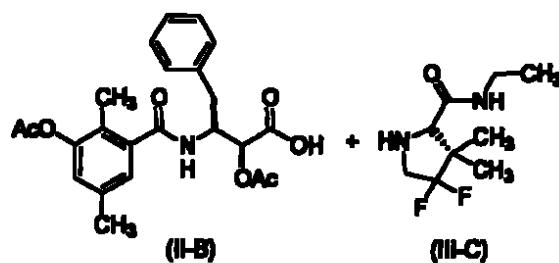
Another aspect of the present invention provides methods for the preparation of compounds of formula (I-E),



(I-E)

comprising

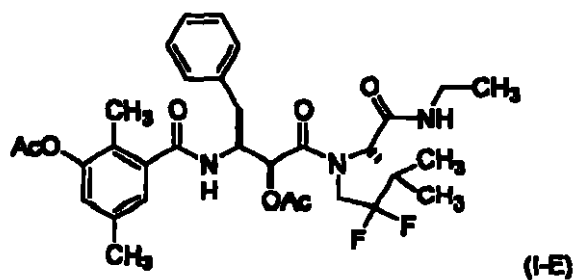
10 reacting a compound of formula (II-B) with a compound of formula (II-C), or a salt or solvate thereof



27
22

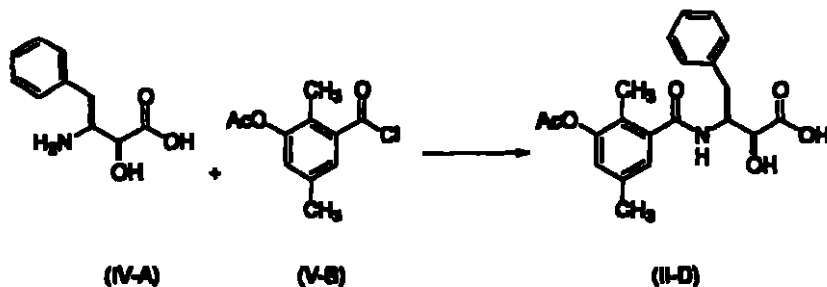
- 13 -

A still further aspect of the present invention provides methods for the preparation of compounds of formula (I-E)



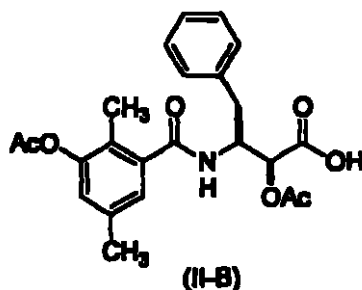
comprising

- 5 (I) reacting a compound of formula (IV-A) with a compound of formula (V-B)



to afford a compound of formula (II-D),

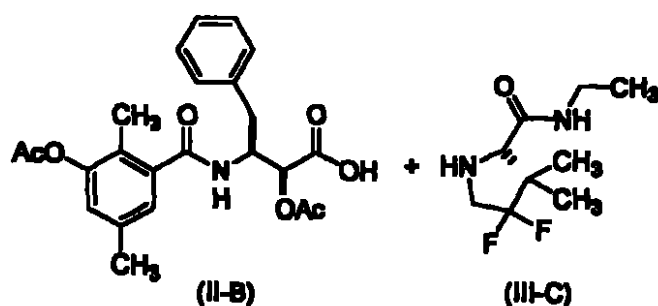
- (II) treating the compound of formula (II-D) with an acetylating agent,



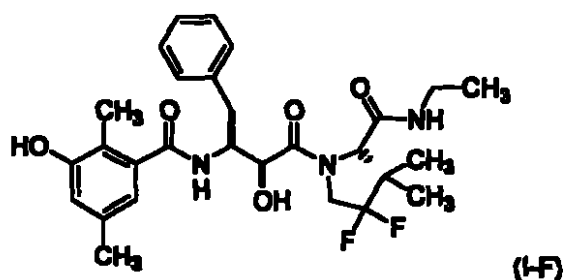
- 10 to afford a compound of formula (II-B); and

- (III) reacting the compound of formula (II-B) with a compound of formula (III-C)

- 14 -

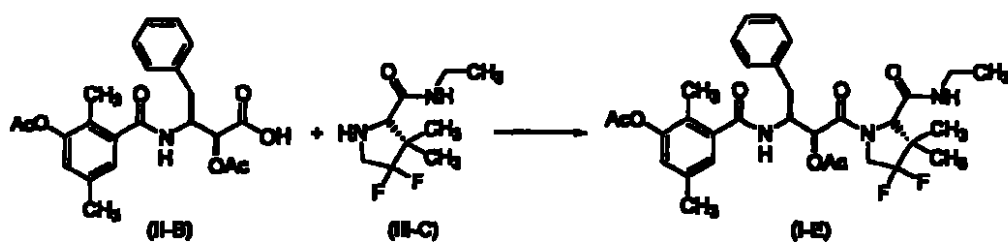


Also provided are methods for the preparation of compounds of formula (I-F),



5 said method comprising

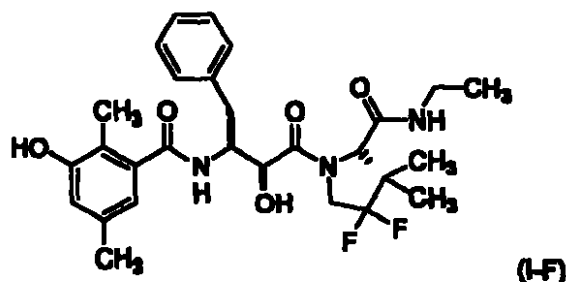
(i) reacting a compound of formula (II-B) with a compound of formula (III-C), or a salt or solvate thereof,



to afford a compound of formula (I-E), and

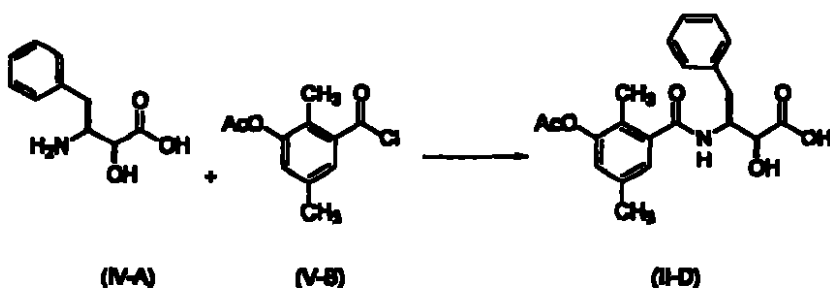
10 (ii) deprotecting the compound of formula (I-E).

In still a further aspect of the present invention are provided methods of preparing compounds of formula (I-F),



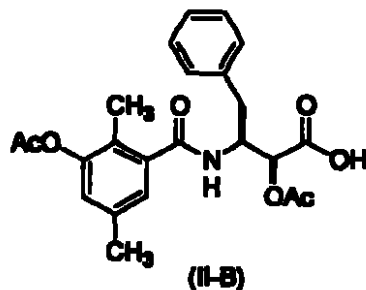
comprising:

- (i) reacting a compound of formula (IV-A) with a compound of formula (V-B),



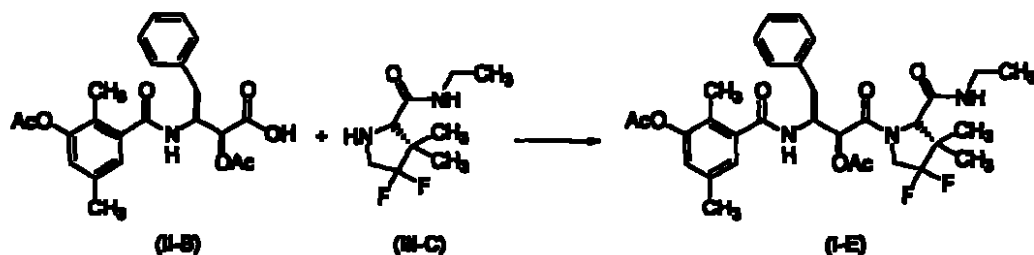
- 5 to afford a compound of formula (II-D);

- (ii) treating the compound of formula (II-D) with an acetylating agent,



to afford a compound of formula (II-B),

- (iii) reacting the compound of formula (II-B) with a compound of formula (III-C),



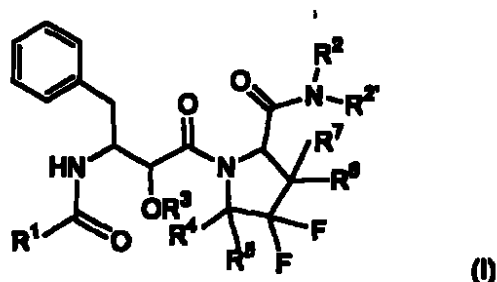
10

to afford a compound of formula (I-E); and

- 16 -

(iv) deprotecting the compound of formula (I-E).

Another aspect of the present invention provides compounds of formula (I), or a salt or solvate thereof



5 wherein

R¹ is phenyl optionally substituted by at least one substituent independently chosen from C₁₋₆ alkyl, hydroxyl, C₁₋₆ alkylcarbonyloxy, C₆₋₁₀ arylcarbonyloxy, and heteroarylcarbonyloxy;

R² is C₂₋₆ alkanyl or C₁₋₆ alkyl optionally substituted with at least one halogen,

10 R^{2'} is H or C₁₋₆ alkyl;

R³ is a hydroxyl protecting group; and

R⁴, R⁵, R⁶ and R⁷ are independently chosen from H and C₁₋₆ alkyl.

In yet another aspect of the present invention are provided compounds of formula (I), wherein.

15 R¹ is phenyl optionally substituted by at least one substituent independently chosen from C₁₋₆ alkyl, hydroxyl, C₁₋₆ alkylcarbonyloxy, C₆₋₁₀ arylcarbonyloxy, and heteroarylcarbonyloxy,

R² is C₁₋₆ alkyl optionally substituted with at least one halogen,

R^{2'} is H or C₁₋₆ alkyl;

20 R³ is a hydroxyl protecting group, and

R⁴, R⁵, R⁶ and R⁷ are independently chosen from H and C₁₋₆ alkyl; or a salt or solvate thereof

In still a further aspect of the present invention are provided compounds of formula (I), wherein

25 R¹ is phenyl optionally substituted by at least one substituent independently chosen from C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkylcarbonyloxy, C₆₋₁₀ arylcarbonyloxy, and heteroarylcarbonyloxy;

R² is C₁₋₆ alkyl optionally substituted with at least one halogen,

- 17 -

R^2 is H or C_1-C_4 alkyl,

R^3 is a hydroxyl protecting group; and

R^4 , R^5 , R^6 and R^7 are independently selected from H and C_1-C_6 alkyl; or a salt or solvate thereof

5 The present invention also provides compounds of formula (I) wherein

R^1 is phenyl substituted by at least one substituent independently chosen from methyl and methylcarbonyloxy

R^2 is C_{1-6} alkyl optionally substituted with at least one halogen

R^2 is hydrogen,

10 R^3 is a hydroxyl-protecting group;

R^4 and R^5 are hydrogen, and

R^6 and R^7 are independently selected from H and C_1-C_6 alkyl; or a salt or solvate thereof

Also provided are compounds of formula (I), wherein

15 R^1 is phenyl substituted by at least one substituent independently chosen from methyl and methylcarbonyloxy,

R^2 is C_{1-6} alkyl optionally substituted with at least one fluorine,

R^2 is hydrogen,

R^3 is a hydroxyl-protecting group;

20 R^4 and R^5 are hydrogen, and

R^6 and R^7 are C_1-C_6 alkyl; or

a salt or solvate thereof

In addition, the present invention provides compounds of formula (I), wherein

25 R^1 is phenyl substituted by at least one substituent independently chosen from methyl and methylcarbonyloxy;

R^2 is C_{1-6} alkyl substituted with at least one fluorine;

R^2 is hydrogen,

R^3 is a hydroxyl protecting group;

R^4 and R^5 are hydrogen, and

30 R^6 and R^7 are methyl; or

a salt or solvate thereof

Also provided are compounds of formula (I), wherein

R^1 is phenyl substituted by at least one substituent independently chosen from methyl and methylcarbonyloxy;

- 18 -

R^6 is $-\text{CH}_2\text{CF}_3$,
 R^7 is hydrogen,
 R^8 is a hydroxyl protecting group;
 R^9 and R^{10} are hydrogen, and
 R^{11} and R^{12} are methyl; or
 a salt or solvate thereof

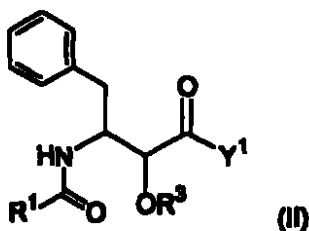
In still a further aspect of the present invention are provided compounds of formula (I), wherein,

R^1 is phenyl substituted by at least one substituent independently chosen from methyl and methoxycarbonyl;

R^2 is CH_2CH_3 ,
 R^3 is hydrogen,
 R^4 is a hydroxyl protecting group;
 R^5 and R^6 are hydrogen, and
 R^7 and R^8 are $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl; or
 a salt or solvate thereof

Also provided are compounds of formula (I), wherein R^9 is C_{1-6} alkylcarbonyl and compounds of formula (I) wherein R^9 is methoxycarbonyl, or a salt or solvate thereof

In yet another aspect of the present invention are provided compounds of formula (II),



wherein,

R^1 is phenyl optionally substituted by at least one substituent independently chosen from C_{1-6} alkyl, hydroxyl, C_{1-6} alkylcarbonyloxy, C_{6-10} arylcarbonyloxy, and heteroarylcarbonyloxy;

R^2 is hydrogen or a hydroxyl protecting group; and
 Y^1 is a leaving group or hydroxyl.

In another aspect of the present invention are provided compounds of formula (II), wherein

27
28

- 19 -

R^1 is phenyl optionally substituted by at least one substituent independently chosen from C_{1-6} alkyl, hydroxyl, C_{1-6} alkylcarbonyloxy, C_{6-10} arylcarbonyloxy, and heteroarylcarbonyloxy;

R^2 is a hydroxyl protecting group, and

Y^1 is a leaving group or hydroxyl, or

5 a salt or solvate thereof

In yet another aspect of the present invention are provided compounds of formula (II) wherein

R^1 is phenyl optionally substituted by at least one substituent independently chosen from C_{1-6} alkyl, hydroxyl, C_{1-6} alkylcarbonyloxy, C_{6-10} arylcarbonyloxy, and heteroarylcarbonyloxy;

10 R^2 is a hydroxyl protecting group, and

Y^1 is hydroxyl, or

a salt or solvate thereof

In still a further aspect of the present invention are provided compounds of formula (II), wherein

15 R^1 is phenyl optionally substituted by at least one substituent independently chosen from methyl, hydroxyl, and C_{1-6} alkylcarbonyloxy

R^2 is a hydroxyl protecting group; and

Y^1 is hydroxyl or

a salt or solvate thereof.

20 The present invention also provides compounds of formula (II), wherein:

R^1 is phenyl optionally substituted by at least one substituent independently chosen from methyl, hydroxyl, and methylcarbonyloxy;

R^2 is a hydroxyl protecting group; and

Y^1 is hydroxyl or

25 a salt or solvate thereof

Another aspect of the present invention also provides compounds of formula (II), wherein

R^1 is phenyl substituted by methyl and methylcarbonyloxy,

R^2 is a methylcarbonyl; and

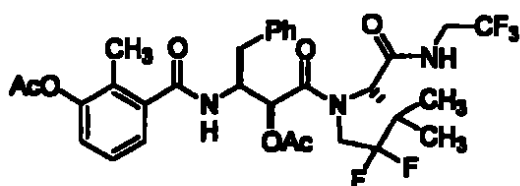
Y^1 is hydroxyl; or

30 a salt or solvate thereof

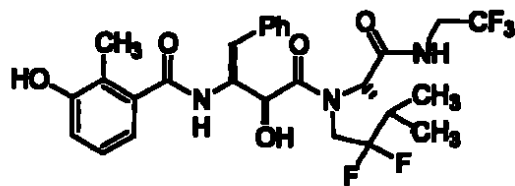
Another aspect of the present invention features compounds of formulae (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (II-A), (II-B), (III-B), and (III-C):

28
29

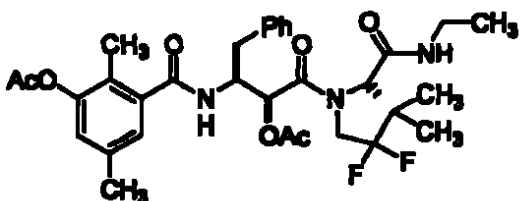
- 20 -



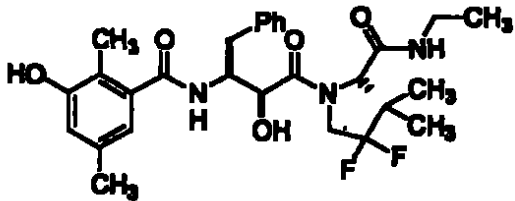
(I-C)



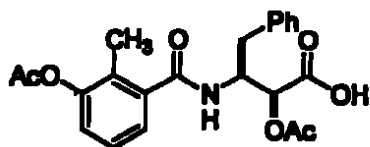
(I-D)



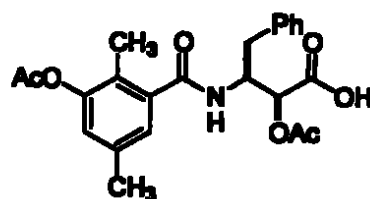
(I-E)



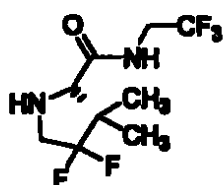
(I-F)



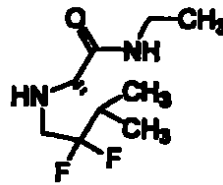
(II-A)



(II-B)



(III-B)



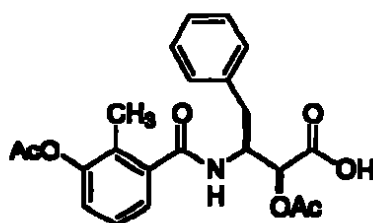
(III-C)

all of which are intermediates useful in the preparation of compounds of formula (I)

Another aspect of the present invention provides for the preparation of compounds of formula (II-A),

5

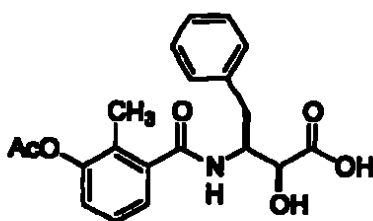
- 21 -



(II-A)

comprising

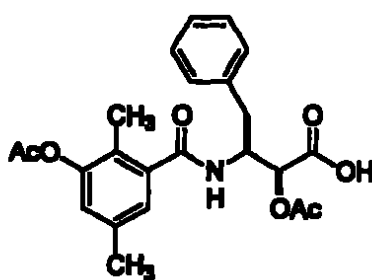
treating a compound of formula (II-C) with an acetylating agent.



(II-C)

5 In another aspect of the present invention are provided methods of preparing compounds of formula (II-A) wherein the acetylating agent is acetic anhydride

Another aspect of the present invention provides for the preparation of compounds of formula (II-B),

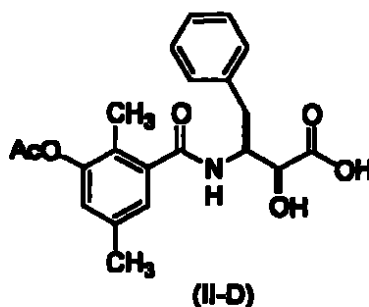


(II-B)

10 comprising.

treating a compound of formula (II-D) with an acetylating agent.

- 22 -



In another aspect of the present invention are provided methods of preparing compounds of formula (II-B) wherein the acetylating agent is acetic anhydride.

The present invention also concerns amorphous (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2-methyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyl]-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid (2,2,2-trifluoroethyl)-amide, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof

In still another aspect of the present invention is provided crystalline (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2-methyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyl]-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid (2,2,2-trifluoroethyl)-amide (compound I-D) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof

The invention also provides a crystal form of (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2-methyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyl]-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid (2,2,2-trifluoroethyl)-amide, exhibiting a characteristic peak in the powder x-ray diffraction pattern, expressed in degrees two-theta, of about 8.7

In another aspect, is provided a crystal form of (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2-methyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyl]-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid (2,2,2-trifluoroethyl)-amide exhibiting characteristic peaks in the powder x-ray diffraction pattern, expressed in degrees two-theta, at about 8.7 and about 20.4. In yet another aspect, the crystal form exhibits characteristic peaks in the powder x-ray diffraction pattern, expressed in degrees two-theta, at about 8.7, about 20.4, and about 16.2. In still another aspect, the crystal form exhibits characteristic peaks in the powder x-ray diffraction pattern, expressed in degrees two-theta, at about 8.7, about 20.4, about 16.2, and about 11.7. In still another aspect, the crystal form exhibits characteristic peaks in the powder x-ray diffraction pattern, expressed in degrees two-theta, at about 8.7, about 20.4, about 16.2, about 11.7, and about 8.0

Still another aspect of the present invention provides a crystal form of (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2-methyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyl]-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid (2,2,2-trifluoroethyl)-amide exhibiting characteristic peaks in the powder x-ray diffraction pattern, expressed in degrees two-theta, in the range 8.6-8.8. A still

- 23 -

further aspect provides a crystal form of (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2-methyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyryl]-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid (2,2,2-trifluoroethyl)-amide exhibiting characteristic peaks in the powder x-ray diffraction pattern, expressed in degrees two-theta, in the range 8.6-8.8 and in the range 20.3-20.5. In yet another aspect, the crystal form exhibits characteristic peaks in the powder x-ray diffraction pattern, expressed in degrees two-theta, in the range 8.6-8.8, in the range 20.3-20.5, and in the range 16.1-16.3. In still another aspect, the crystal form exhibits characteristic peaks in the powder x-ray diffraction pattern, expressed in degrees two-theta, in the range 8.6-8.8, in the range 20.3-20.5, in the range 16.1-16.3, and in the range 11.6-11.8. In still another aspect, the crystal form exhibits characteristic peaks in the powder x-ray diffraction pattern, expressed in degrees two-theta, in the range 8.6-8.8, in the range 20.3-20.5, in the range 16.1-16.3, in the range 11.6-11.8, and in the range 7.9-8.1.

The present invention further provides a crystalline form of (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2-methyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyryl]-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid (2,2,2-trifluoroethyl)-amide exhibiting peaks in the Raman scattering spectrum, expressed in Raman shift (wavenumbers, cm^{-1}), at about 1004, or at about 1004, and about 1079, or at about 1004, about 1079, and about 760, or at about 1004, about 1079, about 760, and about 838, or at about 1004, and about 1079, at about 1004, about 1079, and about 760, or at about 1004, about 1079, about 760, about 838, about 518, about 540, about 599, about 1475, and about 1715.

Also provided herein is a crystalline form of (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2-methyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyryl]-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid (2,2,2-trifluoroethyl)-amide exhibiting any combination of characteristic peaks in the powder X-ray diffraction pattern described above and any combination of the peaks in the Raman scattering spectrum described above. For example, the present invention affords a crystalline form of (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2-methyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyryl]-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid (2,2,2-trifluoroethyl)-amide exhibiting a characteristic peak in the powder x-ray diffraction pattern, expressed in degrees two-theta, in the range 8.6-8.8, and a peak in the Raman scattering spectrum expressed in Raman shift (wavenumbers, cm^{-1}), at about 1004.

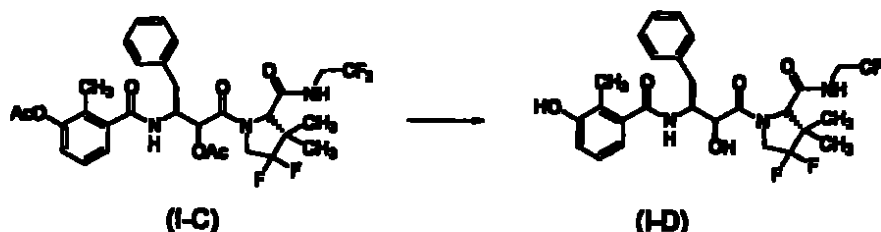
A still further aspect of the present invention provides a crystalline form of (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2-methyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyryl]-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid (2,2,2-trifluoroethyl)-amide exhibiting a melting temperature of between about 191 °C and about 200 °C.

32
33

- 24 -

In yet another aspect are afforded methods of preparing a crystalline form of (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2-methyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyryl]-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid (2,2,2-trifluoroethyl)-amide, comprising.

- a) deprotecting the compound of formula (I-C),



to afford amorphous (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2-methyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyryl]-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid (2,2,2-trifluoroethyl)-amide (I-D); and

- b) slurrying amorphous (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2-methyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyryl]-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid (2,2,2-trifluoroethyl)-amide in water to afford a crystalline form of (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2-methyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyryl]-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid (2,2,2-trifluoroethyl)-amide. In other aspects are provided such methods wherein the crystalline form of (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2-methyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyryl]-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid (2,2,2-trifluoroethyl)-amide exhibits characteristic peaks in the powder x-ray diffraction pattern, expressed in degrees two-theta, at about 8.7, or about 8.7 and about 20.4, or about 8.7, about 20.4, and about 16.2; or about 8.7, about 20.4, about 16.2, and about 11.7; or about 8.7, about 20.4, about 16.2, about 11.7, and about 8.0. In yet another aspect are provided such methods wherein the crystalline form of (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2-methyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyryl]-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid (2,2,2-trifluoroethyl)-amide exhibits characteristic peaks in the powder x-ray diffraction pattern, expressed in degrees two-theta, in the range 8.6-8.8. A still further aspect provides such methods wherein the crystal form of (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2-methyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyryl]-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid (2,2,2-trifluoroethyl)-amide exhibits characteristic peaks in the powder x-ray diffraction pattern, expressed in degrees two-theta, in the range 8.6-8.8 and in the range 20.3-20.5. In yet another aspect are provided such methods wherein the crystal form exhibits characteristic peaks in the powder x-ray diffraction pattern, expressed in degrees two-theta, in the range 8.6-8.8, in the range 20.3-20.5, and in the range 16.1-16.3. In still another aspect, are

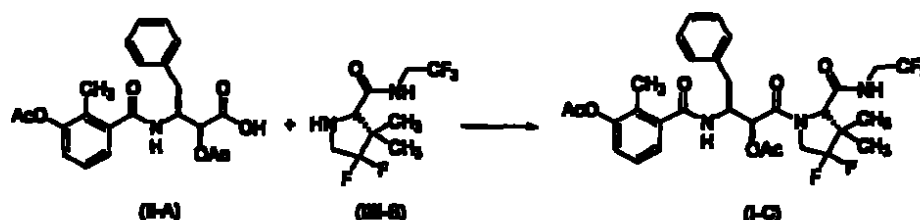
- 25 -

provided such methods wherein the crystal form exhibits characteristic peaks in the powder x-ray diffraction pattern, expressed in degrees two-theta, in the range 8.6-8.8, in the range 20.3-20.5, in the range 18.1-18.3, and in the range 11.6-11.8. In still another aspect, are provided such methods wherein the crystal form exhibits characteristic peaks in the powder x-ray diffraction pattern, expressed in degrees two-theta, in the range 8.6-8.8, in the range 20.3-20.5, in the range 18.1-18.3, in the range 11.6-11.8, and in the range 7.9-8.1. A still further aspect provides such methods wherein the crystal form of (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2-methyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyryl]-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid (2,2,2-trifluoroethyl)-amide exhibits peaks in the Raman scattering spectrum, expressed in Raman shift (wavenumbers, cm^{-1}), at about 1004 or at about 1004, and about 1079; or at about 1004, about 1079, and about 760, or at about 1004, about 1079, about 760, and about 838, or at about 1004 and about 1079, at about 1004, about 1079 and about 760; or at about 1004, about 1079, about 760, about 838, about 518, about 540, about 569, about 1475, and about 1715. Yet another aspect of the present invention provides such methods wherein the crystalline form of (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2-methyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyryl]-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid (2,2,2-trifluoroethyl)-amide exhibits a melting temperature of between about 181 °C and about 200 °C.

Further provided are methods of preparing a crystalline form of (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2-methyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyryl]-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid (2,2,2-trifluoroethyl)-amide comprising stirring amorphous (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2-methyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyryl]-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid (2,2,2-trifluoroethyl)-amide in the presence of water.

In still another aspect of the present invention are provided methods of preparing a crystalline form of (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2-methyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyryl]-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid (2,2,2-trifluoroethyl)-amide, comprising

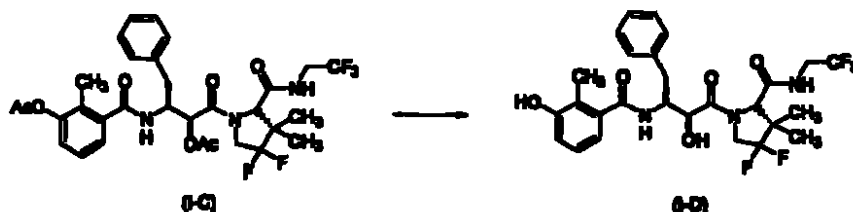
- a) reacting a compound of formula (II-A) with a compound of formula (III-B),



to afford a compound of formula (I-C)

- b) deprotecting the compound of formula (I-C),

- 28 -



to afford amorphous (2S)-4,4-difluoro-1-((2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2-methyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyryl)-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid (2,2,2-trifluoroethyl)-amide (I-D), and

- 6 c) slurrying amorphous (2S)-4,4-difluoro-1-((2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2-methyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyryl)-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid (2,2,2-trifluoroethyl)-amide in water to afford a crystalline form of (2S)-4,4-difluoro-1-((2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2-methyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyryl)-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid (2,2,2-trifluoroethyl)-amide. In other aspects are provided such methods wherein the crystalline
- 10 form of (2S)-4,4-difluoro-1-((2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2-methyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyryl)-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid (2,2,2-trifluoroethyl)-amide exhibits characteristic peaks in the powder x-ray diffraction pattern, expressed in degrees two-theta, at about 8.7, or about 8.7 and about 20.4, or about 8.7, about 20.4, and about 16.2, or about 8.7, about 20.4, about 16.2, and about 11.7, or about 8.7, about 20.4, about 16.2, about 11.7, and
- 15 about 8.0. In yet another aspect are provided such methods wherein the crystalline form of (2S)-4,4-difluoro-1-((2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2-methyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyryl)-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid (2,2,2-trifluoroethyl)-amide exhibits characteristic peaks in the powder x-ray diffraction pattern, expressed in degrees two-theta, in the range 8.6-8.8. A still further aspect provides such methods wherein the crystal form of (2S)-4,4-difluoro-1-((2S,3S)-2-
- 20 hydroxy-3-(3-hydroxy-2-methyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyryl)-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid (2,2,2-trifluoroethyl)-amide exhibits characteristic peaks in the powder x-ray diffraction pattern, expressed in degrees two-theta, in the range 8.6-8.8 and in the range 20.3-20.5. In yet another aspect are provided such methods wherein the crystal form exhibits characteristic peaks in the powder x-ray diffraction pattern, expressed in degrees two-theta, in the range 8.6-8.8, in the range 20.3-20.5, and in the range 16.1-16.3. In still another aspect, are provided such methods wherein the crystal form exhibits characteristic peaks in the powder x-ray
- 25 diffraction pattern, expressed in degrees two-theta, in the range 8.6-8.8, in the range 20.3-20.5, in the range 16.1-16.3, and in the range 11.6-11.8. In still another aspect, are provided such methods wherein the crystal form exhibits characteristic peaks in the powder x-ray diffraction
- 30 pattern, expressed in degrees two-theta, in the range 8.6-8.8, in the range 20.3-20.5, in the range

- 27 -

16 1-18.3, in the range 11.6-11.8 and in the range 7.9-8.1. A still further aspect provides such methods wherein the crystal form of (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2-methyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyl]-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid (2,2,2-trifluoroethyl)-amide exhibits peaks in the Raman scattering spectrum, expressed in Raman shift (wavenumbers, cm^{-1}), at about 1004, or at about 1004, and about 1079; or at about 1004, about 1079, and about 760, at about 1004, about 1079, about 760, and about 838, or at about 1004, and about 1079, at about 1004, about 1079, and about 760; or at about 1004, about 1079, about 760, about 838, about 518, about 540, about 568, about 1476, and about 1716. Yet another aspect of the present invention provides such methods wherein the crystalline form of (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2-methyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyl]-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid (2,2,2-trifluoroethyl)-amide exhibits a melting temperature of between about 191 °C and about 200 °C.

The present invention also concerns amorphous (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2,5-dimethyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyl]-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid ethylamide, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

The present invention also concerns crystalline (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2,5-dimethyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyl]-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid ethylamide (compound I-F), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

Another aspect of the present invention provides a crystalline form of (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2,5-dimethyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyl]-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid ethylamide exhibiting a characteristic peak in the powder x-ray diffraction pattern, expressed in degrees two-theta, at about 8.6.

A further aspect of the present invention provides a crystalline form of (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2,5-dimethyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyl]-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid ethylamide exhibiting characteristic peaks in the powder x-ray diffraction pattern, expressed in degrees two-theta, at about 8.2 and about 8.6.

In still a further aspect of the present invention is a crystalline form of (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2,5-dimethyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyl]-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid ethylamide exhibiting characteristic peaks in the powder x-ray diffraction pattern, expressed in degrees two-theta, at about 8.2, about 8.6, and about 11.1, or at about 8.2, about 8.6, about 11.1, and about 14.7; or at about 8.2, about 8.6, about 11.1, about 14.7, and about 15.5, or about 8.2, about 8.6, about 11.1, about 14.7, about 15.5, and about 16.4, or at about 8.2, about 8.6, about 11.1, about 14.7, about 15.5, about 16.4, and about 17.0; or at

- 28 -

about 8.2, about 8.6, about 11.1, about 14.7, about 15.5, about 16.4, about 17.0, about 17.8, about 18.4, and about 20.7

In yet another aspect of the present invention is a crystalline form of (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2,5-dimethyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyryl]-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid ethylamide exhibiting characteristic peaks in the powder x-ray diffraction pattern, expressed in degrees two-theta, in the range 8.1-8.3. A further aspect provides such a crystal form that exhibits characteristic peaks in the powder x-ray diffraction pattern in the range 8.1-8.3, the range 8.5-8.7, and 11.0-11.2, or in the range 8.1-8.3, in the range 8.5-8.7, in the range 11.0-11.2, and in the range 14.6-14.8, or in the range 8.1-8.3, in the range 8.5-8.7, in the range 11.0-11.2, in the range 14.6-14.8, and in the range 15.4-15.6, or in the range 8.1-8.3, in the range 8.5-8.7, in the range 11.0-11.2, in the range 14.6-14.8, in the range 15.4-15.6, and in the range 16.3-16.5 or in the range 8.1-8.3, in the range 8.5-8.7, in the range 11.0-11.2, in the range 14.6-14.8, in the range 15.4-15.6, in the range 16.3-16.5, and in the range 16.9-17.1, or in the range 8.1-8.3, in the range 8.5-8.7, in the range 11.0-11.2, in the range 14.6-14.8, in the range 15.4-15.6, in the range 16.3-16.5, in the range 16.9-17.1, in the range 17.7-17.9, in the range 18.3-18.5, and in the range 20.6-20.8

The present invention further provides a crystalline form of (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2,5-dimethyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyryl]-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid ethylamide exhibiting peaks in the Raman scattering spectrum, expressed in Raman shift (wavenumbers, cm^{-1}), at about 1002, or at about 1002, and about 1471, or at about 1002, about 1471, and about 463, or at about 1002 about 1471, about 463, and about 1695, or at about 1002, about 1471, about 463, about 1695, about 555, about 622, about 655, about 753, about 781, about 899, about 976, about 1032, about 1320, and about 1536.

Also provided herein is a crystalline form of (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2,5-dimethyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyryl]-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid ethylamide exhibiting any combination of characteristic peaks in the powder X-ray diffraction pattern described above and any combination of the characteristic peaks in the Raman scattering spectrum described above. For example, the present invention affords a crystalline form of (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2,5-dimethyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyryl]-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid ethylamide exhibiting a characteristic peak in the powder x-ray diffraction pattern, expressed in degrees two-theta, in the range 8.1-8.3, and a peak in the Raman scattering spectrum, expressed in Raman shift (wavenumbers, cm^{-1}), at about 1002

A still further aspect of the present invention provides a crystalline form of (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2,5-dimethyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyryl]-3,3-

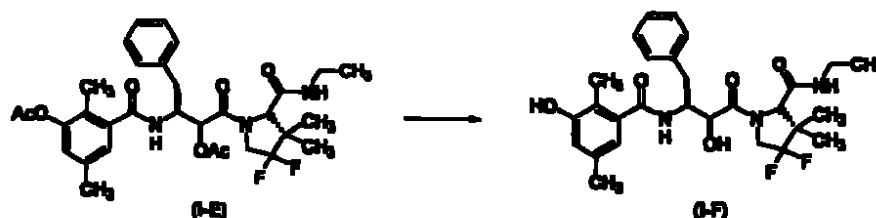
- 29 -

dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid ethylamide exhibiting a melting temperature of between about 208 °C and about 217 °C

Further provided are methods of preparing a crystalline form of (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2,5-dimethyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyryl]-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid ethylamide, comprising stirring amorphous (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2,5-dimethyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyryl]-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid ethylamide in the presence of water

In yet another aspect are afforded methods of preparing a crystalline form of (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2,5-dimethyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyryl]-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid ethylamide, comprising

a) deprotecting the compound of formula (I-E),



to afford amorphous (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2,5-dimethyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyryl]-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid ethylamide (I-F); and

b) stirring amorphous (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2,5-dimethyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyryl]-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid ethylamide in water to afford a crystalline form of (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2,5-dimethyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyryl]-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid ethylamide. Further provided are such methods wherein the crystalline form of (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2,5-dimethyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyryl]-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid ethylamide exhibits a characteristic peak in the powder x-ray diffraction pattern, expressed in degrees two-theta, at about 8.2. Also provided are such methods wherein the crystalline form of (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2,5-dimethyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyryl]-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid ethylamide exhibits characteristic peaks in the powder x-ray diffraction pattern, expressed in degrees two-theta, at about 8.2, about 8.6, and about 11.1, or at about 8.2, about 8.6, about 11.1, and about 14.7; or at about 8.2, about 8.6, about 11.1, about 14.7, and about 15.5, or about 8.2, about 8.6, about 11.1, about 14.7, about 15.5, and about 16.4, or at about 8.2, about 8.6, about 11.1, about 14.7, about 15.5, about 16.4, and about 17.0; or at about 8.2, about 8.6, about 11.1, about 14.7, about 15.5, about 16.4, about 17.0, about 17.8, about 18.4, and about 20.7. In yet another aspect of the

- 30 -

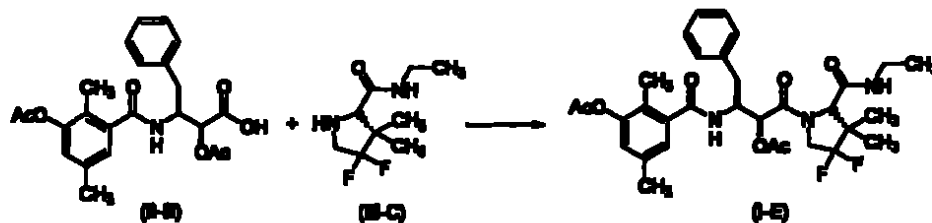
present invention are methods wherein the crystalline form of (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2,5-dimethyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyryl]-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid ethylamide exhibiting characteristic peaks in the powder x-ray diffraction pattern, expressed in degrees two-theta, in the range 8.1-8.3. A further aspect provides such methods

5 wherein the crystal form exhibits characteristic peaks in the powder x-ray diffraction pattern in the range 8.1-8.3, the range 8.5-8.7, and 11.0-11.2; or in the range 8.1-8.3, in the range 8.5-8.7, in the range 11.0-11.2, and in the range 14.6-14.8, or in the range 8.1-8.3, in the range 8.5-8.7, in the range 11.0-11.2, in the range 14.6-14.8, and in the range 15.4-15.6, or in the range 8.1-8.3, in the range 8.5-8.7 in the range 11.0-11.2, in the range 14.6-14.8, in the range 15.4-15.6, and in the range 16.3-16.5, or in the range 8.1-8.3, in the range 8.5-8.7, in the range 11.0-11.2, in the range 14.6-14.8, in the range 15.4-15.6, in the range 16.3-16.5, and in the range 16.9-17.1, or in the range 8.1-8.3, in the range 8.5-8.7, in the range 11.0-11.2, in the range 14.6-14.8, in the range 15.4-15.6 in the range 16.3-16.5, in the range 16.9-17.1, in the range 17.7-17.9, in the range 18.3-18.5, and in the range 20.6-20.8. In still another aspect are provided such methods

15 wherein the crystalline form of (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2,5-dimethyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyryl]-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid ethylamide exhibits peaks in the Raman scattering spectrum expressed in Raman shift (wavenumbers, cm^{-1}), at about 1002, or at about 1002, and about 1471, or at about 1002, about 1471, and about 463, or at about 1002, about 1471, about 463, and about 1695, or at about 1002, about 1471, about 463, about 1695, about 555, about 622, about 655, about 753, about 781, about 898, about 976, about 1032, about 1320, and about 1536. Further provided herein are such methods wherein the crystalline form of (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2,5-dimethyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyryl]-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid ethylamide exhibiting a melting temperature of between about 206 °C and about 217 °C.

25 In still another aspect of the present invention are provided methods of preparing a crystalline form of (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2,5-dimethyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyryl]-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid ethylamide, comprising,

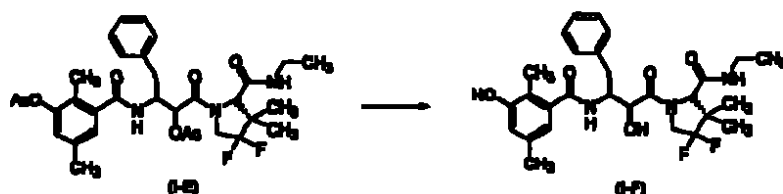
a) reacting a compound of formula (II-B) with a compound of formula (III-C),



- 31 -

to afford a compound of formula (I-E),

b) deprotecting the compound of formula (I-E),



to afford amorphous (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2,5-dimethyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyryl]-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid ethylamide (I-F); and

- c) slurrying amorphous (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2,5-dimethyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyryl]-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid ethylamide in water to afford a crystalline form of (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2,5-dimethyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyryl]-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid ethylamide.
- Further provided are such methods wherein the crystalline form of (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2,5-dimethyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyryl]-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid ethylamide exhibits a characteristic peak in the powder x-ray diffraction pattern, expressed in degrees two-theta, of about 8.2. Also provided are such methods wherein the crystalline form of (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2,5-dimethyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyryl]-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid ethylamide exhibits characteristic peaks in the powder x-ray diffraction pattern, expressed in degrees two-theta, at about 8.2, about 8.6, and about 11.1, or at about 8.2, about 8.6, about 11.1, and about 14.7, or at about 8.2, about 8.6, about 11.1, about 14.7, and about 15.5, or about 8.2, about 8.6, about 11.1, about 14.7, about 15.5, and about 16.4, or at about 8.2, about 8.6, about 11.1, about 14.7, about 15.5, about 16.4, and about 17.0; or at about 8.2, about 8.6, about 11.1, about 14.7, about 15.5, about 16.4, about 17.0, about 17.8, about 18.4, and about 20.7. In yet another aspect of the present invention are methods wherein the crystalline form of (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2,5-dimethyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyryl]-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid ethylamide exhibiting characteristic peaks in the powder x-ray diffraction pattern expressed in degrees two-theta, in the range 8.1-8.3. A further aspect provides such methods wherein the crystal form exhibits characteristic peaks in the powder x-ray diffraction pattern in the range 8.1-8.3, the range 8.5-8.7, and 11.0-11.2, or in the range 8.1-8.3, in the range 8.5-8.7, in the range 11.0-11.2, and in the range 14.6-14.8, or in the range 8.1-8.3, in the range 8.5-8.7, in the range 11.0-11.2, in the range 14.6-14.8, and in the range 15.4-15.6; or in the range 8.1-8.3, in the range 8.5-8.7, in the range 11.0-11.2, in the range 14.6-14.8, in the range 15.4-15.6, and in

- 32 -

the range 16.3-16.5, or in the range 8.1-8.3, in the range 8.5-8.7, in the range 11.0-11.2, in the range 14.6-14.8, in the range 15.4-15.6, in the range 16.3-16.5, and in the range 16.9-17.1, or in the range 8.1-8.3, in the range 8.5-8.7 in the range 11.0-11.2, in the range 14.6-14.8, in the range 15.4-15.6, in the range 16.3-16.5, in the range 16.9-17.1, in the range 17.7-17.9, in the range 18.3-18.5, and in the range 20.6-20.8. In still another aspect are provided such methods wherein the crystalline form of (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2,5-dimethyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyryl]-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid ethylamide exhibits peaks in the Raman scattering spectrum, expressed in Raman shift (wavenumbers, cm^{-1}), at about 1002, or at about 1002, and about 1471, or at about 1002, about 1471, and about 463, or at about 1002, about 1471, about 463, and about 1695, or at about 1002, about 1471, about 463, about 1695, about 555, about 622, about 655, about 753, about 781, about 898, about 976, about 1032, about 1320 and about 1536. Further provided herein are such methods wherein the crystalline form of (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2,5-dimethyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyryl]-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid ethylamide exhibiting a melting temperature of between about 206 °C and about 217 °C

Also provided herein are any of the above-described methods of preparing a crystalline form of a compound of the invention wherein the slurry of the amorphous form of the compound with water is performed at a concentration of from about 1 mg to about 100 mg of compound per milliliter of water, or from about 1 mg to about 75 mg of compound per milliliter of water, or from about 5 mg to about 75 mg of compound per milliliter of water, or from about 10 mg to about 75 mg of compound per milliliter of water, or from about 15 mg to about 50 mg of compound per milliliter of water, or from about 25 mg to about 50 mg of compound per milliliter of water, or about 30 mg of compound per milliliter of water

Further provided herein are any of the above-described methods of preparing a crystalline form of a compound of the invention wherein the slurry with water is held at a temperature of from about 25 °C to about 95 °C; or from about 25 °C to about 85 °C, or from about 30 °C to about 75 °C, or from about 45 °C to about 75 °C, or from about 50 °C to about 75 °C, or about 60 °C.

Further provided herein are any of the above-described methods of preparing a crystalline form of a compound of the invention wherein the slurry with water is stirred for a time period of between about 6 hours and about 48 hours, or from about 6 hours to about 24 hours, or from about 12 hours to about 24 hours, or about 16 hours.

The term "reacting," as used herein, refers to a chemical process or processes in which two or more reactants are allowed to come into contact with each other to effect a chemical

44
42

- 33 -

change or transformation. For example, when reactant A and reactant B are allowed to come into contact with each other to afford a new chemical compound(s) C, A is said to have "reacted" with B to produce C.

5 The term "protecting," as used herein, refers to a process in which a functional group in a chemical compound is selectively masked by a non-reactive functional group in order to allow a selective reaction(s) to occur elsewhere on said chemical compound. Such non-reactive functional groups are herein termed "protecting groups." For example, the term "hydroxyl protecting group," as used herein refers to those groups that are capable of selectively masking the reactivity of a hydroxyl (-OH) group. The term "suitable protecting group," as used herein
10 refers to those protecting groups that are useful in the preparation of the compounds of the present invention. Such groups are generally able to be selectively introduced and removed using mild reaction conditions that do not interfere with other portions of the subject compounds. Protecting groups that are suitable for use in the processes and methods of the present invention are known to those of ordinary skill in the art. The chemical properties of such protecting groups,
15 methods for their introduction and their removal can be found, for example, in T. Greene and P. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis* (3rd ed.), John Wiley & Sons, NY (1999). The terms "deprotecting," "deprotected," or "deprotect," as used herein, are meant to refer to the process of removing a protecting group from a compound.

The term "slurry," as used herein, means a liquid containing suspended solids, or a
20 suspension of dispersed particles in a liquid medium, that usually must be agitated to retain its consistency. In the present invention it is specifically contemplated that the compound or compounds comprising the dispersed particles in the slurry may be insoluble, slightly soluble, or somewhat soluble in the liquid comprising the other portion of the slurry. Furthermore, the dispersed particles comprising the slurry may be of any size that is consistent with the formation
25 of a slurry. The amount of the compound or compounds comprising the dispersed solids, the amount of the liquid or mixture of liquids forming the liquid phase of the slurry, and the temperature of the liquid/dispersed solid mixture, required to form a useful slurry will depend on the at least the identity of the compound or compounds comprising the dispersed solids and the liquid or liquids comprising the liquid phase of the slurry. The identities and amounts of the
30 dispersed solids, liquids, and the temperature of the mixture required to form a useful slurry according to the present invention are choices within the knowledge of those of ordinary skill in the art and can be determined without undue experimentation.

42
43

- 34 -

The term "slurrying," as used herein, means the process of creating a slurry. Such slurries may be prepared by any method known to those of skill in the art. For example, they can be prepared by adding the compound or compounds comprising the dispersed solid to the liquid or mixture of liquids comprising the liquid phase, followed by agitation. Alternatively, such a slurry may be formed by adding the liquid or mixture of liquids comprising the liquid phase of the slurry to the compound or compounds comprising the dispersed solid, followed by agitation. Useful methods of agitation are known to those of ordinary skill in the art and include, but are not limited to, rapid stirring using mechanical means, such as a magnetic stir bar or a paddle, and sonication.

The term "leaving group," as used herein refers to a chemical functional group that generally allows a nucleophilic substitution reaction to take place at the atom to which it is attached. For example, in acid chlorides of the formula Cl-C(O)R , wherein R is alkyl, aryl, or heterocyclic, the $-\text{Cl}$ group is generally referred to as a leaving group because it allows nucleophilic substitution reactions to take place at the carbonyl carbon. Suitable leaving groups are known to those of ordinary skill in the art and can include halides, aromatic heterocycles, cyano, amino groups (generally under acidic conditions), ammonium groups, alkoxide groups, carbonate groups, formates, and hydroxy groups that have been activated by reaction with compounds such as carbodimides. For example, suitable leaving groups can include, but are not limited to, chloride, bromide, iodide, cyano, imidazole, and hydroxy groups that have been allowed to react with a carbodimide such as dicyclohexylcarbodiimide (optionally in the presence of an additive such as hydroxybenzotriazole) or a carbodimide derivative.

The term "acetylating agent," as used herein refers to chemical compounds that are useful for the introduction of an acetyl group, $-\text{C(O)CH}_3$, onto a hydroxyl group in the compounds of the invention. The symbol "Ac-," as used in chemical structures herein, is meant to represent an acyl group in the compounds of the invention. Useful acetylating agents include, but are not limited to, acetic anhydride, acetyl chloride, acetyl bromide, and acetyl iodide. In addition, such acetylating agents can be prepared *in situ* by reaction of an appropriate combination of compounds, such as the reaction of acetyl chloride with sodium iodide in acetone to afford an intermediate acetyl iodide agent. The term "acetic anhydride," as used herein is meant to represent a compound with the chemical formula $\text{CH}_3\text{C(O)OC(O)CH}_3$.

As used herein, the term "aliphatic" represents a saturated or unsaturated, straight- or branched-chain hydrocarbon, containing 1 to 10 carbon atoms which may be unsubstituted or

43
44

- 35 -

substituted by one or more of the substituents described below. The term "aliphatic" is intended to encompass alkyl, alkenyl and alkynyl groups.

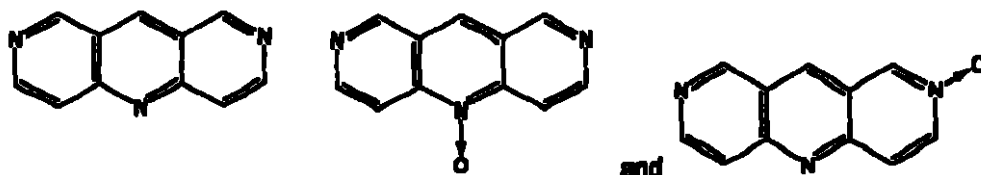
As used herein, the term "C₁₋₆alkyl" represents a straight- or branched-chain saturated hydrocarbon, containing 1 to 6 carbon atoms that may be unsubstituted or substituted by one or more of the substituents described below. Exemplary alkyl substituents include, but are not limited to methyl (Me), ethyl (Et), propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, t-butyl, and the like.

The term "alkenyl" represents a straight- or branched-chain hydrocarbon, containing one or more carbon-carbon double bonds and having 2 to 10 carbon atoms which may be unsubstituted or substituted by one or more of the substituents described below. Exemplary alkenyl substituents include but are not limited to ethenyl, propenyl, butenyl, allyl, pentenyl and the like.

The term "phenyl," as used herein refers to a fully unsaturated 6-membered carbocyclic group. A "phenyl" group may also be referred to herein as a benzene derivative.

The term "heteroaryl," as used herein refers to a group comprising an aromatic monovalent monocyclic, bicyclic, or tricyclic group, containing 5 to 18 ring atoms, including 1 to 5 heteroatoms selected from nitrogen, oxygen and sulfur which may be unsubstituted or substituted by one or more of the substituents described below. As used herein, the term "heteroaryl" is also intended to encompass the N-oxide derivative (or N-oxide derivatives, if the heteroaryl group contains more than one nitrogen such that more than one N-oxide derivative may be formed) of the nitrogen-containing heteroaryl groups described herein. Illustrative examples of heteroaryl groups include, but are not limited to, thienyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, furyl, isothiazolyl, furazanyl, isoxazolyl, thiazolyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, triazinyl, benzo[b]thienyl, naphtho[2,3-b]thienanthrenyl, isobenzofuranyl, chromenyl, xanthenyl, phenoxathieryl, indolizyl, isoindolyl, indolyl, indazolyl, purinyl, isoquinolyl, quinolyl, phthalazinyl, naphthyndinyl, quinoxalyl, quinoxalinyl, benzothiazolyl, benzimidazolyl, tetrahydroquinolyl, cinchoninyl, pteridinyl, carbazolyl, beta-carbolinyl, phenanthridinyl, acridinyl, perimidinyl, phenanthrolinyl, phenazinyl, isothiazolyl, phenothiazinyl, and phenoxazinyl. Illustrative examples of N-oxide derivatives of heteroaryl groups include, but are not limited to, pyridyl N-oxide, pyrazinyl N-oxide, pyrimidinyl N-oxide, pyridazinyl N-oxide, triazinyl N-oxide, isoquinolyl N-oxide, and quinolyl N-oxide. Further examples of heteroaryl groups include the following moieties.

- 37 -



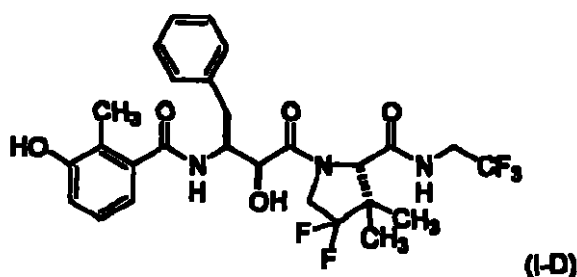
wherein R is H, alkyl, hydroxyl or represents a compound according to Formula I
The terms "halogen" and "halo" represent chloro, fluoro, bromo or iodo substituents.

The term "C₁₋₆ alkylcarbonyloxy," as used herein, refers to groups of the formula
5 -OC(O)R, wherein R is an alkyl group comprising from 1 to 6 carbon atoms

The term "C₆₋₁₀ arylcarbonyloxy," as used herein, refers to a group of the formula -
OC(O)R, wherein R is an aryl group comprising from 6 to 10 carbons.

The term "heteroarylcarbonyloxy," as used herein, refers to a group of the formula -
OC(O)R, wherein R is a heteroaromatic group as defined above.

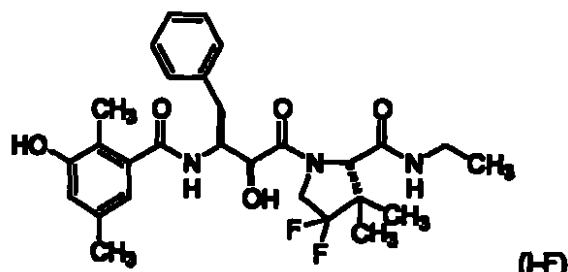
10 The term "(2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2-methyl-benzoylamino)-
4-phenyl-butyl]-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid (2,2,2-trifluoroethyl)-amide," as used
herein, refers to a compound that is also named 4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-
2-methylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl]-3,3-dimethyl-N-(2,2,2-trifluoroethyl)-L-prolinamide, or
"2-pyrrolidinecarboxamide, 4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2-
15 methylbenzoyl)amino]-1-oxo-4-phenylbutyl]-3,3-dimethyl-N-(2,2,2-trifluoroethyl)- (2S)" and is
represented by chemical formula (I-D).



The term "(2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2,5-dimethyl-
benzoylamino)-4-phenyl-butyl]-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid ethylamide," as used
20 herein, refers to a compound that is also named "2-pyrrolidinecarboxamide, N-ethyl-4,4-difluoro-
1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2,5-dimethylbenzoyl)amino]-1-oxo-4-phenylbutyl]-3,3-
dimethyl-, (2S)-," or "N-ethyl-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2,5-
dimethylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl]-3,3-dimethyl-L-prolinamide," and is represented by
chemical formula (I-F).

46
47

- 38 -



The term "crystalline," as used herein, means the compound exhibits long-range order in three dimensions.

The term "amorphous," as used herein is meant that the compound is not "crystalline." Thus, the term amorphous is intended to include not only material which has essentially no order, but also material which may have some small degree of order, but the order is in less than three dimensions and/or is only over short distances. Amorphous material may be characterized by techniques known in the art such as powder x-ray diffraction (PXRD) crystallography, solid state NMR, or thermal techniques such as differential scanning calorimetry (DSC). It is specifically contemplated herein that "amorphous" materials referred to herein may comprise both amorphous and crystalline material. For example, a composition of the present invention may comprise the compound (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2-methyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyryl]-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid (2,2,2-trifluoroethyl)-amide, wherein 75% of the compound is an amorphous form and the remaining 25% is in a crystalline form. Such compositions herein are referred to as "amorphous."

The compositions of the present invention may comprise both amorphous and crystalline (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2-methyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyryl]-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid (2,2,2-trifluoroethyl)-amide. In one embodiment, the composition comprises at least about 5% w/w of crystalline (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2-methyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyryl]-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid (2,2,2-trifluoroethyl)-amide of the total amount of (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2-methyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyryl]-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid (2,2,2-trifluoroethyl)-amide present. In other embodiments, the crystalline form is at least about 10% w/w, about 20% w/w, about 25% w/w, about 50% w/w, about 75% w/w, about 80% w/w, about 85% w/w, about 90% w/w, or at least about 95% w/w, of the total amount of (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2-methyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyryl]-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid (2,2,2-trifluoroethyl)-amide.

47
48

- 39 -

The compositions of the present invention may comprise both amorphous and crystalline (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2,5-dimethyl-benzoylamino)-4-phenyl-buteryl]-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid ethylamide. In one embodiment, the composition comprises at least about 5% w/w of crystalline (2S)-4,4-Difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2,5-dimethyl-benzoylamino)-4-phenyl-buteryl]-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid ethylamide of the total amount of (2S)-4,4-Difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2,5-dimethyl-benzoylamino)-4-phenyl-buteryl]-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid ethylamide present. In other embodiments, the crystalline form is at least about 10% w/w, about 20% w/w, about 25% w/w, about 50% w/w, about 75% w/w, about 80% w/w, about 85% w/w, about 90% w/w, or at least about 95% w/w, of the total amount of (2S)-4,4-Difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2,5-dimethyl-benzoylamino)-4-phenyl-buteryl]-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid ethylamide present.

Brief Description of the Drawings

FIG. 1 is an X-ray diffraction pattern of a crystalline form of (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2-methyl-benzoylamino)-4-phenyl-buteryl]-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid (2,2,2-trifluoroethyl)-amide.

FIG. 2 is a characteristic differential Scanning Calorimetry Thermogram of a crystal form of (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2-methyl-benzoylamino)-4-phenyl-buteryl]-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid (2,2,2-trifluoroethyl)-amide. Scan rates, 10°C per minute. Vertical axis: Heat flow (w/g); Horizontal axis: Temperature (°C).

FIG. 3 is an X-ray diffraction pattern of a crystalline form of (2S)-4,4-Difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2,5-dimethyl-benzoylamino)-4-phenyl-buteryl]-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid ethylamide.

FIG. 4 is a characteristic differential Scanning Calorimetry Thermogram of a crystal form of (2S)-4,4-Difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2,5-dimethyl-benzoylamino)-4-phenyl-buteryl]-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid ethylamide. Scan rates, 10°C per minute. Vertical axis: Heat flow (w/g); Horizontal axis: Temperature (°C).

FIG. 5 is a characteristic Raman Scattering spectra of a crystalline form of (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2-methyl-benzoylamino)-4-phenyl-buteryl]-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid (2,2,2-trifluoroethyl)-amide, measured at a resolution of 4 cm⁻¹.

FIG. 6 is a characteristic Raman Scattering spectra of a crystalline form of (2S)-4,4-Difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2,5-dimethyl-benzoylamino)-4-phenyl-buteryl]-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid ethylamide, measured at a resolution of 4 cm⁻¹.

- 40 -

Detailed Description

In accordance with a convention used in the art,  is used in structural formulas herein to depict the bond that is the point of attachment of the moiety or substituent to the core or backbone structure. When the phrase, "substituted with at least one substituent" is used herein, it is meant to indicate that the group in question may be substituted by at least one of the substituents chosen. The number of substituents a group in the compounds of the invention may have depends on the number of positions available for substitution. For example, an aryl ring in the compounds of the invention may contain from 1 to 5 additional substituents, depending on the degree of substitution present on the ring. Those of ordinary skill in the art can determine the maximum number of substituents that a group in the compounds of the invention may have.

The crystal forms comprising the present invention have been characterized using X-ray diffractometry. One of ordinary skill in the art will appreciate that an X-ray diffraction pattern may be obtained with a measurement error that is dependent upon the measurement conditions employed. In particular, it is generally known that intensities in an X-ray diffraction pattern may fluctuate depending upon measurement conditions employed. It should be further understood that relative intensities may also vary depending upon experimental conditions and, accordingly, the exact order of intensity should not be taken into account. Additionally, a measurement error of diffraction angle for a conventional X-ray diffraction pattern is typically about 0.1 expressed in degrees 2-theta, and such degree of measurement error should be taken into account as pertaining to the aforementioned diffraction angles. Consequently, it is to be understood that the crystal form of the present invention is not limited to the crystal form that provides an X-ray diffraction pattern completely identical to the X-ray diffraction pattern depicted in the accompanying Figures disclosed herein. Any crystal form that provides an X-ray diffraction pattern substantially identical to the one disclosed in the accompanying Figures falls within the scope of the present invention. The ability to ascertain substantial identities of X-ray diffraction patterns is within the purview of one of ordinary skill in the art.

If an inventive compound or an intermediate in the present invention is a base, a desired salt may be prepared by any suitable method known in the art, including treatment of the free base with an inorganic acid, such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid, nitric acid, phosphoric acid, and the like, or with an organic acid, such as acetic acid, maleic acid, succinic acid, mandelic acid, fumaric acid, malonic acid, pyruvic acid, oxalic acid, glycolic acid, salicylic

- 41 -

acid, pyranocaldyl acid, such as glucuronic acid or galacturonic acid, alpha-hydroxy acid, such as citric acid or tartaric acid, amino acid, such as aspartic acid or glutamic acid, aromatic acid, such as benzoic acid or cinnamic acid, sulfonic acid, such as p-toluenesulfonic acid or ethanesulfonic acid, or the like

5 If an inventive compound or an intermediate in the present invention is an acid, a desired salt may be prepared by any suitable method known to the art, including treatment of the free acid with an inorganic or organic base, such as an amine (primary, secondary, or tertiary), an alkali metal or alkaline earth metal hydroxide; or the like. Illustrative examples of suitable salts include organic salts derived from amino acids such as glycine and arginine; ammonia; primary,
10 secondary, and tertiary amines, and cyclic amines, such as piperidine, morpholine and piperazine; as well as inorganic salts derived from sodium, calcium, potassium, magnesium, manganese, iron, copper, zinc, aluminum, and lithium

The compounds of the present invention contain at least one chiral center and may exist as single stereoisomers (e.g., single enantiomers or single diastereomers), any mixture of stereoisomers (e.g., any mixture of enantiomers or diastereomers) or racemic mixtures thereof. It is specifically contemplated that, unless otherwise indicated, all stereoisomers, mixtures and racemates of the present compounds are encompassed within the scope of the present invention. Compounds identified herein as single stereoisomers are meant to describe compounds that are present in a form that contains at least from at least about 90% to at least about 99% of a single stereoisomer of each chiral center present in the compounds. Where the stereochemistries of the chiral carbons present in the chemical structures illustrated herein are not specified, it is specifically contemplated that all possible stereoisomers are encompassed therein. The compounds of the present invention may be prepared and used in stereoisomerically pure form or substantially stereoisomerically pure form. As used herein, the term "stereoisomeric" purity refers to the "enantiomeric" purity and/or "diastereomeric" purity of a compound. The term "stereoisomerically pure form," as used herein, is meant to encompass those compounds that contain from at least about 95% to at least about 99%, and all values in between, of a single stereoisomer. The term "substantially enantiomerically pure," as used herein is meant to encompass those compounds that contain from at least about 90% to at least about 95%, and all values in between, of a single stereoisomer. The term "diastereomerically pure," as used herein, is meant to encompass those compounds that contain from at least about 95% to at least about 99%, and all values in between, of a single diastereoisomer. The term "substantially diastereomerically pure," as used herein, is meant to encompass those compounds that contain

50
51

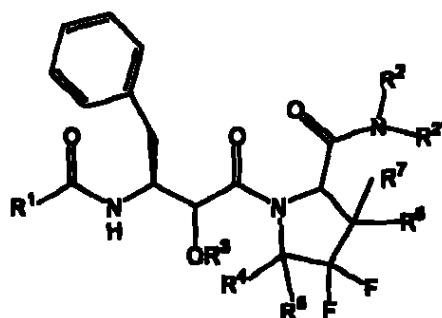
- 42 -

from at least about 90% to at least about 95%, and all values in between, of a single diastereoisomer. The terms "racemic" or "racemic mixture," as used herein, refer to a mixture containing equal amounts of stereoisomeric compounds of opposite configuration. For example, a racemic mixture of a compound containing one stereoisomeric center would comprise equal amount of that compound in which the stereoisomeric center is of the (S)- and (R)-configurations. The term "enantiomerically enriched," as used herein, is meant to refer to those compositions wherein one stereoisomer of a compound is present in a greater amount than the opposite stereoisomer. Similarly, the term "diastereomerically enriched," as used herein, refers to those compositions wherein one diastereomer of compound is present in amount greater than the opposite diastereomer. The compounds of the present invention may be obtained in stereoisomerically pure (i.e., enantiomerically and/or diastereomerically pure) or substantially stereoisomerically pure (i.e., substantially enantiomerically and/or diastereomerically pure) form. Such compounds may be obtained synthetically, according to the procedures described herein using stereoisomerically pure or substantially stereoisomerically pure materials. Alternatively these compounds may be obtained by resolution/separation of mixtures of stereoisomers, including racemic and diastereomeric mixtures, using procedures known to those of ordinary skill in the art. Exemplary methods that may be useful for the resolution/separation of stereoisomeric mixtures include derivatization with stereochemically pure reagents to form diastereomeric mixtures, chromatographic separation of diastereomeric mixtures, chromatographic separation of enantiomeric mixtures using chiral stationary phases, enzymatic resolution of covalent derivatives, and crystallization/re-crystallization. Other useful methods may be found in Enantiomers, Racemates, and Resolutions, J. Jacques, et al., 1981, John Wiley and Sons, New York, NY, the disclosure of which is incorporated herein by reference. Preferred stereoisomers of the compounds of this invention are described herein.

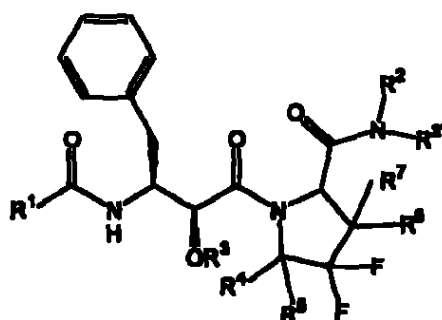
In one aspect of the present invention are provided compounds wherein the stereoisomeric centers (chiral carbons) have the following designated stereochemistry

51
52

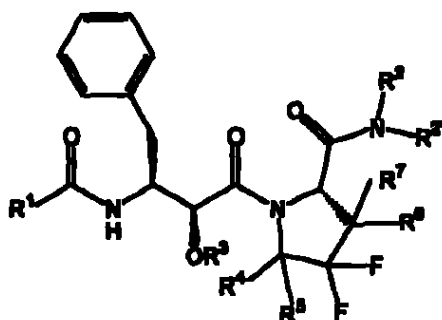
- 43 -



In still another aspect of the present invention are provided compounds wherein at least two of the stereoisomeric centers have the following stereochemistry



5 In yet another aspect of the present invention are provided compounds wherein three of the stereoisomeric centers have the following stereochemistry



10 If the substituents themselves are not compatible with the synthetic methods of this invention, the substituent may be protected with a suitable protecting group that is stable to the reaction conditions used in these methods. The protecting group may be removed at a suitable point in the reaction sequence of the method to provide a desired intermediate or target

- 44 -

compound. Suitable protecting groups and the methods for protecting and de-protecting different substituents using such suitable protecting groups are well known to those skilled in the art; examples of which may be found in T. Greene and P. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis (3rd ed.), John Wiley & Sons, New York (1999), which is incorporated herein by reference in its entirety. In some instances, a substituent may be specifically selected to be reactive under the reaction conditions used in the methods of this invention. Under these circumstances, the reaction conditions convert the selected substituent into another substituent that is either useful in an intermediate compound in the methods of this invention or is a desired substituent in a target compound.

10 In the compounds of this invention, R^2 and R^3 , independently or taken together, may be a suitable nitrogen protecting group. As indicated above, suitable nitrogen protecting groups are known to those of ordinary skill in the art and any nitrogen-protecting group that is useful in the methods of preparing the compounds of this invention or may be useful in the HIV protease inhibitory compounds of this invention may be used. Exemplary nitrogen protecting groups include alkyl, substituted alkyl, carbamate, urea, amide, imide, enamine, sulfonyl, sulfonyl, nitro, nitroso, oxide, phosphinyl, phosphoryl, silyl, organometallic, borinic acid and boronic acid groups. Examples of each of these groups, methods for protecting nitrogen moieties using these groups and methods for removing these groups from nitrogen moieties are disclosed in T. Greene and P. Wuts, *supra*. Preferably, when R^2 and/or R^3 are independently suitable nitrogen protecting groups, suitable R^2 and R^3 substituents include, but are not limited to, carbamate protecting groups such as alkoxycarbonyl (e.g., Boc: t-butyloxycarbonyl) and aryloxycarbonyl (e.g., Cbz: benzyloxycarbonyl, or Fmoc: fluorene-9-methyloxycarbonyl), alkoxycarbonyl (e.g., methyloxycarbonyl), alkyl or arylcarbonyl, substituted alkyl, especially arylalkyl (e.g., trityl (triphenylmethyl), benzyl and substituted benzyl), and the like. When R^2 and R^3 taken together are a suitable nitrogen protecting group, suitable R^2/R^3 substituents include phthalimido and a sabbase (1,2-bis (dialkylsilyl) ethylene).

30 The following processes illustrate the preparation of HIV protease inhibitors according to methods of the present invention. These compounds, prepared by the methods of the present invention, are potent inhibitors of HIV protease and thus are useful in the prevention and treatment of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and AIDS related complex ("ARC").

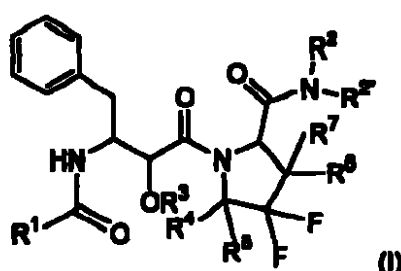
Unless otherwise indicated, variables according to the following processes are as defined above.

Starting materials, the syntheses of which are not specifically described herein or provided with reference to published references, are either commercially available or can be prepared

- 45 -

using methods known to those of ordinary skill in the art. Certain synthetic modifications may be done according to methods familiar to those of ordinary skill in the art.

Compounds of formula (I),



- 5 wherein R¹ is phenyl substituted by at least one hydroxyl group, and R², R^{2'}, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, are as hereinbefore defined may be prepared from compounds of formula I wherein R¹ is phenyl substituted by at least one group selected from C₁₋₆ alkylcarbonyloxy, C₆₋₁₀ arylcarbonyloxy, and heteroarylcarbonyloxy. The C₁₋₆ alkylcarbonyloxy, C₆₋₁₀ arylcarbonyloxy, and heteroarylcarbonyloxy groups may be cleaved under conditions that directly provide the desired hydroxyl substituted compounds of the invention. In general, the C₁₋₆ alkylcarbonyloxy, C₆₋₁₀ arylcarbonyloxy, and heteroarylcarbonyloxy groups may be cleaved under basic conditions, in a solvent that will not interfere with the desired transformation, and at a temperature that is compatible with the other reaction parameters, all of which are known to those of skill in the art. For example, appropriate bases include, but are not limited to, sodium bicarbonate, potassium bicarbonate, sodium carbonate, potassium carbonate, sodium hydroxide, potassium hydroxide, a sodium alkoxide such as sodium methoxide or sodium ethoxide, a potassium alkoxide such as potassium methoxide or potassium ethoxide, or a base formed in situ using an appropriate combination of reagents, such as a combination of a trialkyl or aryl amine in combination with an alcohol such as methanol. Or such a transformation may be accomplished using an acid that is known to those of skill in the art to be appropriate to cleave such a group without interfering with the desired transformation. Such acids include, but are not limited to, hydrogen halides such as hydrochloric acid or hydroiodic acid, an alkyl sulfonic acid such as methanesulfonic acid, an aryl sulfonic acid such as benzenesulfonic acid, nitric acid, sulfuric acid, perchloric acid, or chloric acid. Furthermore, appropriate solvents include those that are known to those of skill in the art to be compatible with the reaction conditions and include alkyl esters and aryl esters, alkyl, heterocyclic, and aryl ethers, hydrocarbons, alkyl and aryl alcohols, alkyl and aryl halogenated compounds, alkyl or aryl nitriles, alkyl and aryl ketones, and non-protic heterocyclic solvents. For example, suitable solvents include, but are not limited to, ethyl acetate, isobutyl acetate, isopropyl

SS-54

- 46 -

acetate, n-butyl acetate, methyl isobutyl ketone, dimethoxyethane, diisopropyl ether, chlorobenzene, dimethyl formamide, dimethyl acetamide, propionitrile, butyronitrile, t-amyl alcohol, acetic acid, diethyl ether, methyl-t-butyl ether, diphenyl ether, methylphenyl ether, tetrahydrofuran, 2-methyltetrahydrofuran, 1,4-dioxane, pentane, hexane, heptane, methanol, ethanol, 1-propanol, 2-propanol, t-butanol, n-butanol, 2-butanol, dichloromethane, chloroform, 1,2-dichloroethane, acetonitrile, benzonitrile, acetone, 2-butanone, benzene, toluene, anisole, xylenes, and pyridine, or any mixture of the above solvents. Additionally, water may be used as a co-solvent in this transformation if necessary. Finally, these transformations may be conducted at temperatures from -20 °C to 100 °C, depending on the specific reactants and solvents and is within the skill of one of ordinary skill in the art. Further suitable reaction conditions may be found in Greene, et al, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, (1999)

Compounds of formula I wherein R³ is hydrogen and R¹, R², R⁵, R⁴, R⁶, R⁸, and R⁷, are as hereinbefore defined, may be prepared from compounds of formula (I) wherein R³ is a hydroxyl protecting group. The choice of a suitable hydroxy protecting group is within the knowledge of one of ordinary skill in the art. Suitable hydroxyl protecting groups that are useful in the present invention include, but are not limited to, alkyl or aryl esters, alkyl silanes, aryl silanes or alkylaryl silanes, alkyl or aryl carbonates, benzyl groups, substituted benzyl groups, ethers, or substituted ethers. The various hydroxy protecting groups can be suitably cleaved utilizing a number of reaction conditions known to those of ordinary skill in the art. The particular conditions used will depend on the particular protecting group as well as the other functional groups contained in the subject compound. Choice of suitable conditions is within the knowledge of those of ordinary skill in the art.

For example, if the hydroxy protecting group is an alkyl or aryl ester, cleavage of the protecting group may be accomplished using a suitable base, such as a carbonate, a bicarbonate, a hydroxide, an alkoxide, or a base formed in situ from an appropriate combination of agents. Furthermore, such reactions may be performed in a solvent that is compatible with the reaction conditions and will not interfere with the desired transformation. For example, suitable solvents may include alkyl esters, alkylaryl esters, aryl esters, alkyl ethers, aryl ethers, alkylaryl esters, cyclic ethers, hydrocarbons, alcohols, halogenated solvents, alkyl nitriles, aryl nitriles, alkyl ketones, aryl ketones, alkylaryl ketones, or non-protic heterocyclic compounds. For example, suitable solvents include, but are not limited to, ethyl acetate, isobutyl acetate, isopropyl acetate, n-butyl acetate, methyl isobutyl ketone, dimethoxyethane, diisopropyl ether, chlorobenzene, dimethyl formamide, dimethyl acetamide, propionitrile, butyronitrile, t-amyl alcohol, acetic acid, diethyl ether, methyl-t-butyl ether, diphenyl ether, methylphenyl ether,

- 47 -

tetrahydrofuran, 2-methyltetrahydrofuran, 1,4-dioxane, pentane, hexane, heptane, methanol, ethanol, 1-propanol, 2-propanol, t-butanol, n-butanol, 2-butanol, dichloromethane, chloroform, 1,2-dichloroethane, acetonitrile, benzonitrile, acetone, 2-butanone, benzene, toluene, anisole, xylenes, and pyridine or any mixture of the above solvents. Additionally, water may be used as a
5 co-solvent in this transformation if necessary. Finally, such reactions may be performed at an appropriate temperature from -20 °C to 100 °C, depending on the specific reactants used. The choice of a suitable temperature is within the skill of one of ordinary skill in the art. Further suitable reaction conditions may be found in Greene, et al., Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, (1999).

10 Additionally, if R³ is an alkyl silane, aryl silane or alkylaryl silane, such groups may be cleaved under conditions known to those of ordinary skill in the art. For example, such silane protecting groups may be cleaved by exposure of the subject compound to a source of fluoride ions, such as the use of an organic fluoride salt such as a tetraalkylammonium fluoride salt, or an inorganic fluoride salt. Suitable fluoride ion sources include, but are not limited to,
15 tetramethylammonium fluoride, tetraethylammonium fluoride, tetrapropylammonium fluoride, tetrabutylammonium fluoride, sodium fluoride, and potassium fluoride. Alternatively, such silane protecting groups may be cleaved under acidic conditions using organic or mineral acids, with or without the use of a buffering agent. For example, suitable acids include, but are not limited to, hydrofluoric acid, hydrochloric acid, sulfuric acid, nitric acid, acetic acid, citric acid and
20 methanesulfonic acid. Such silane protecting groups may also be cleaved using appropriate Lewis acids. For example, suitable Lewis acids include, but are not limited to, dimethylbromoborane, triphenylmethyl tetrafluoroborate, and certain Pd (II) salts. Such silane protecting groups can also be cleaved under basic conditions that employ appropriate organic or inorganic basic compounds. For example, such basic compounds include, but are not limited to, sodium carbonate, potassium carbonate, sodium bicarbonate, potassium bicarbonate, sodium hydroxide,
25 and potassium hydroxide. The cleavage of a silane-protecting group may be conducted in an appropriate solvent that is compatible with the specific reaction conditions chosen and will not interfere with the desired transformation. Among such suitable solvents are, for example, alkyl esters, alkylaryl esters, aryl esters, alkyl ethers, aryl ethers, alkylaryl ethers, cyclic ethers, hydrocarbons, alcohols, halogenated solvents, alkyl nitriles, aryl nitriles, alkyl ketones, aryl
30 ketones, alkylaryl ketones, or non-protic heterocyclic compounds. For example, suitable solvents include, but are not limited to, ethyl acetate, isobutyl acetate, isopropyl acetate, n-butyl acetate, methyl isobutyl ketone, dimethoxyethane, diisopropyl ether, chlorobenzene, dimethyl formamide, dimethyl acetamide, propionitrile, butyronitrile, t-amyl alcohol, acetic acid, diethyl ether, methyl-t-

56
57

- 48 -

butyl ether, diphenyl ether, methylphenyl ether, tetrahydrofuran, 2-methyltetrahydrofuran, 1, 4-dioxane, pentane, hexane, heptane, methanol, ethanol, 1-propanol, 2-propanol, t-butanol, n-butanol, 2-butanol, dichloromethane, chloroform, 1,2-dichloroethane, acetonitrile, benzonitrile, acetone, 2-butanone, benzene, toluene, anisole, xylenes, and pyridine, or any mixture of the above solvents. Additionally, water may be used as a co-solvent in this transformation if necessary. Finally, such reactions may be performed at an appropriate temperature from -20 °C to 100 °C, depending on the specific reactants used. The choice of a suitable temperature is within the skill of one of ordinary skill in the art. Further suitable reaction conditions may be found in Greene, et al., Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, (1999).

When R² is a benzyl or substituted benzyl ether, cleavage of the protecting group may be accomplished by treating the subject compound with hydrogen in the presence of a suitable catalyst, oxidation with suitable compounds, exposure to light of particular wavelengths, electrolysis, treatment with protic acids, or treatment with Lewis acids. The choice of particular reagents to effect such a transformation will depend on the specific subject compound used and is within the skill of one of ordinary skill in the art. For example, such benzyl or substituted benzyl ethers may be cleaved using hydrogen gas in the presence of an appropriate catalyst. Suitable catalysts include, but are not limited to, 5% palladium on carbon, 10% palladium on carbon, 5% platinum on carbon, or 10% platinum on carbon. The choice of a particular catalyst and the amounts of catalyst, the amount of hydrogen gas, and the hydrogen gas pressure used to effect the desired transformation will depend upon the specific subject compound and the particular reaction conditions utilized. Such choices are within the skill of one of ordinary skill in the art. Furthermore, such benzyl and substituted benzyl ethers may be cleaved under oxidative conditions in which a suitable amount of an oxidizer is used. Such suitable oxidizers include, but are not limited to, dichlorodicyanoquinone (DDQ), ceric ammonium nitrate (CAN), ruthenium oxide in combination with sodium periodate, iron (III) chloride, or ozone. Additionally, such ethers may be cleaved using an appropriate Lewis acid. Such suitable Lewis acids include, but are not limited to, dimethylbromo borane, triphenylmethyl tetrafluoroborate, sodium iodide in combination with trifluoroborane-etherate, trichloroborane, or tin (IV) chloride. The cleavage of a benzyl or substituted benzyl ether protecting group may be conducted in an appropriate solvent that is compatible with the specific reaction conditions chosen and will not interfere with the desired transformation. Among such suitable solvents are, for example, alkyl esters, alkylaryl esters, aryl esters, alkyl ethers, aryl ethers, alkylaryl ethers, cyclic ethers, hydrocarbons, alcohols, halogenated solvents, alkyl nitriles, aryl nitriles, alkyl ketones, aryl ketones, alkylaryl ketones, or non-protic heterocyclic compounds. For example, suitable solvents include, but are not limited to,

37
58

- 49 -

ethyl acetate, isobutyl acetate, isopropyl acetate, n-butyl acetate, methyl isobutyl ketone, dimethoxyethane, diisopropyl ether, chlorobenzene, dimethyl formamide, dimethyl acetamide, propionitrile, butyronitrile, t-amyl alcohol, acetic acid, diethyl ether, methyl-t-butyl ether, diphenyl ether, methylphenyl ether, tetrahydrofuran, 2-methyltetrahydrofuran, 1,4-dioxane, pentane, hexane, heptane, methanol, ethanol, 1-propanol, 2-propanol, t-butanol, n-butanol, 2-butanol, dichloromethane, chloroform, 1,2-dichloroethane, acetonitrile, benzonitrile, acetone, 2-butanone, benzene, toluene, anisole, xylenes, and pyridine, or any mixture of the above solvents. Additionally, water may be used as a co-solvent in this transformation if necessary. Finally, such reactions may be performed at an appropriate temperature from -20 °C to 100 °C, depending on the specific reactants used. The choice of a suitable temperature is within the skill of one of ordinary skill in the art. Further suitable reaction conditions may be found in Greene, et al, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, (1990).

When R³ is a methyl ether, cleavage of the protecting group may be accomplished by treating the subject compound with organic or inorganic acids or Lewis acids. The choice of a particular reagent will depend upon the type of methyl ether present as well as the other reaction conditions. The choice of a suitable reagent for cleaving a methyl ether is within the skill of one of ordinary skill in the art. Examples of suitable reagents include, but are not limited to, hydrochloric acid, sulfuric acid, nitric acid, para-toluenesulfonic acid, or Lewis acids such as boron trifluoride etherate. These reactions may be conducted in solvents that are compatible with the specific reaction conditions chosen and will not interfere with the desired transformation. Among such suitable solvents are, for example, alkyl esters, alkylaryl esters, aryl esters, alkyl ethers, aryl ethers, alkylaryl ethers, cyclic ethers, hydrocarbons, alcohols, halogenated solvents, alkyl nitriles, aryl nitriles, alkyl ketones, aryl ketones, alkylaryl ketones, or non-protic heterocyclic compounds. For example, suitable solvents include, but are not limited to, ethyl acetate, isobutyl acetate, isopropyl acetate, n-butyl acetate, methyl isobutyl ketone, dimethoxyethane, diisopropyl ether, chlorobenzene, dimethyl formamide, dimethyl acetamide, propionitrile, butyronitrile, t-amyl alcohol, acetic acid, diethyl ether, methyl-t-butyl ether, diphenyl ether, methylphenyl ether, tetrahydrofuran, 2-methyltetrahydrofuran, 1,4-dioxane, pentane, hexane, heptane, methanol, ethanol, 1-propanol, 2-propanol, t-butanol, n-butanol, 2-butanol, dichloromethane, chloroform, 1,2-dichloroethane, acetonitrile, benzonitrile, acetone, 2-butanone, benzene, toluene, anisole, xylenes, and pyridine, or any mixture of the above solvents. Additionally, water may be used as a co-solvent in this transformation if necessary. Finally, such reactions may be performed at an appropriate temperature from -20 °C to 100 °C, depending on the specific reactants used. The choice of a suitable temperature is within the skill of one of ordinary skill in the art. Further

58
59

- 50 -

suitable reaction conditions may be found in Greene, et al, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, (1999)

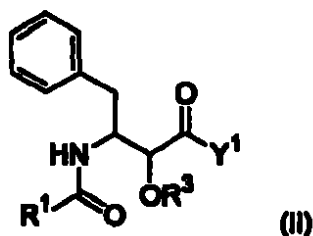
When R² is a carbonate, cleavage of the protecting group may be accomplished by treating the subject compound with suitable basic compounds. Such suitable basic compounds may include, but are not limited to, sodium carbonate, sodium bicarbonate, potassium carbonate, potassium bicarbonate, sodium hydroxide, or potassium hydroxide. The choice of a particular reagent will depend upon the type of carbonate present as well as the other reaction conditions. These reactions may be conducted in solvents that are compatible with the specific reaction conditions chosen and will not interfere with the desired transformation. Among such suitable solvents are, for example, alkyl esters, alkylaryl esters, aryl esters, alkyl ethers, aryl ethers, alkylaryl ethers, cyclic ethers, hydrocarbons, alcohols, halogenated solvents, alkyl nitriles, aryl nitriles, alkyl ketones, aryl ketones, alkylaryl ketones, or non-protic heterocyclic compounds. For example, suitable solvents include, but are not limited to, ethyl acetate, isobutyl acetate, isopropyl acetate, n-butyl acetate, methyl isobutyl ketone, dimethoxyethane, diisopropyl ether, chlorobenzene, dimethyl formamide, dimethyl acetamide, propionitrile, butyronitrile, t-amyl alcohol, acetic acid diethyl ether, methyl-t-butyl ether, diphenyl ether, methylphenyl ether, tetrahydrofuran, 2-methyltetrahydrofuran, 1,4-dioxane, pentane, hexane, heptane, methanol, ethanol, 1-propanol, 2-propanol, t-butanol, n-butanol, 2-butanol, dichloromethane, chloroform, 1,2-dichloroethane, acetonitrile, benzonitrile, acetone, 2-butanone, benzene, toluene, anisole, xylenes, and pyridine, or any mixture of the above solvents. Additionally water may be used as a co-solvent in this transformation if necessary. Finally, such reactions may be performed at an appropriate temperature from -20 °C to 100 °C, depending on the specific reactants used. The choice of a suitable temperature is within the skill of one of ordinary skill in the art. Further suitable reaction conditions may be found in Greene, et al. Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, (1999).

Furthermore, compounds of formula (I) wherein R¹ is phenyl substituted by at least one hydroxy group, and R² is hydrogen, may be prepared from compounds of formula (I) wherein R¹ is phenyl optionally substituted by at least one substituent independently chosen from C₁₋₆ alkylcarbonyloxy, C₆₋₁₀ arylcarbonyloxy, and heteroarylcarbonyloxy; and R² is a hydroxyl-protecting group. In these compounds, the R¹ C₁₋₆ alkylcarbonyloxy, C₆₋₁₀ arylcarbonyloxy, and heteroarylcarbonyloxy group and the R² hydroxyl protecting group may be removed using reactions conditions in which both groups are removed concomitantly or they may be removed in step-wise fashion. For example, when R¹ is phenyl substituted by alkylcarbonyloxy and R² is an alkyl ester, both groups may be cleaved by reacting the subject compound with a base in an

appropriate solvent and at an appropriate temperature. The choice of a suitable base, solvent, and temperature will depend on the particular subject compound and the particular protecting groups being utilized. These choices are within the skill of one of ordinary skill in the art.

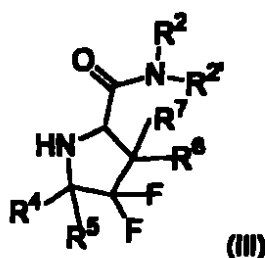
Alternatively, in compounds of formula (I) wherein R^1 is phenyl substituted by at least one group selected from C_{1-6} alkylcarbonyloxy, C_{8-10} arylcarbonyloxy, and heteroarylcarbonyloxy and R^2 is a hydroxyl protecting group, the C_{1-6} alkylcarbonyloxy, C_{8-10} arylcarbonyloxy, and heteroarylcarbonyloxy group and the R^2 hydroxyl protecting group may be cleaved in a stepwise manner to afford a compound of formula (I) wherein R^1 is phenyl substituted by hydroxy and R^2 is hydrogen. The choice of the R^2 hydroxyl protecting group and the conditions to affect its cleavage will depend upon the specific subject compound chosen and is within the knowledge of one of ordinary skill in the art. For example, in the compounds of formula (I) wherein R^1 is phenyl substituted by C_{1-6} alkylcarbonyloxy and R^2 is a silyl protecting group, the R^2 silyl protecting group may be cleaved first by treatment of the subject compound with a fluoride source such as tetrabutylammonium fluoride in acetonitrile at room temperature, followed by cleavage of the C_{1-6} alkylcarbonyloxy group in R^1 by treatment with a base such as potassium hydroxide in a mixture of methanol and acetonitrile at room temperature.

Compounds of formula I wherein Z, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 and R^7 , are as hereinbefore defined may be prepared by reacting a compound of formula (II), wherein Y^1 is a leaving group and R^1 and R^2 are as hereinbefore defined,



20

with a compound of formula (III),



wherein R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 and R^7 are as hereinbefore defined, or a salt or solvate thereof, to afford a compound of formula (I).

60
61

- 52 -

In general, these reactions may be performed in a solvent that does not interfere with the reaction, for example alkyl or aryl ethers, alkyl or aryl esters, aromatic and aliphatic hydrocarbons non-competitive alcohols, halogenated solvents, alkyl or aryl nitriles, alkyl or aryl ketones, aromatic hydrocarbons, or heteroaromatic hydrocarbons. For example, suitable solvents include, but are not limited to, ethyl acetate, isobutyl acetate, isopropyl acetate, n-butyl acetate, methyl isobutyl ketone, dimethoxyethane, diisopropyl ether, chlorobenzene, dimethyl formamide, dimethyl acetamide, propionitrile, butyronitrile, t-amyl alcohol, acetic acid, diethyl ether, methyl-t-butyl ether, diphenyl ether, methylphenyl ether, tetrahydrofuran, 2-methyltetrahydrofuran, 1,4-dioxane, pentane, hexane, heptane, methanol, ethanol, 1-propanol, 2-propanol, t-butanol, n-butanol, 2-butanol, dichloromethane, chloroform, 1,2-dichloroethane, acetonitrile, benzonitrile, acetone, 2-butanone, benzene, toluene, anisole, xylenes, and pyridine, or any mixture of the above solvents. Additionally, water may be used as a co-solvent in this transformation if necessary. Furthermore, such reactions may be performed at temperatures from -20 °C to 100 °C, depending on the specific reactants, solvents, and other optional additives used. Such reactions may also be promoted by the addition of optional additives. Examples of such additives include, but are not limited to, hydroxybenzotriazole (HOBt), hydroxyazabenzotriazole (HOAt), N-hydroxysuccinimide (HOSu), N-hydroxy-5-norbornene-endo-2,3-dicarboximide (HONB), 4-dimethylaminopyridine (DMAP). Whether these additives are necessary depends on the identity of the reactants, the solvent, and the temperature, and is within the skill of one of ordinary skill in the art.

In general, the leaving group Y^1 in the compounds of formula (II) should be such that it provides sufficient reactivity of the compounds of formula (II) with the compounds of formula (III). Compounds of formula (II) that contain such suitable leaving groups may be prepared, isolated and/or purified, and subsequently reacted with the compounds of formula (III). Alternatively, compounds of formula (II) with suitable leaving groups may be prepared and further reacted without isolation or further purification with the compounds of formula (III) to afford compounds of formula (I). Among suitable leaving groups, Y^1 , are halides, aromatic heterocycles, sulfonic acid esters, phosphoric acid esters, anhydrides, or groups derived from the reaction of compounds of formula (II) wherein Y^1 is hydroxy with reagents such as carbodilimides or carbodilimide species. Examples of suitable leaving groups include, but are not limited to, chloride, iodide, imidazole, -OC(O)alkyl, -OC(O)aryl, -OC(O)Oalkyl, -OC(O)Oaryl, -OS(O₂)alkyl, -OS(O₂)aryl, -OPO(Oalkyl)₂, OPO(Oalkyl)₂, and those derived from the reaction of the compounds of formula (II) wherein Y^1 is -OH with carbodilimides. Other suitable leaving groups are known to those of ordinary skill in the art and may be found, for example, in Humphrey, J M, Chamberlin, A.R. *Chem. Rev* 1997, 97,

2243, Comprehensive Organic Synthesis, Trost, B. M., Ed., Pergamon New York, (1991), Vol. 6, pp 301-434, and Comprehensive Organic Transformations, Larock, R. C., VCH. New York, (1989), Chapter 9

Compounds of formula (II) where in Y^1 is a halogen can be prepared from compounds of formula II wherein Y^1 is hydroxy by reaction with a suitable agent. For example, the compounds of formula II wherein Y^1 is chloro may be prepared from compounds of formula (II) wherein Y^1 is hydroxy by reaction with agents such as thionyl chloride or oxalyl chloride. These reactions may be performed in the presence of a suitable base such as sodium carbonate, sodium bicarbonate, potassium carbonate, potassium bicarbonate, sodium hydroxide, potassium hydroxide, a trialkylamine, triethylamine for example, or a heteroaromatic base, pyridine for example. The resulting compounds may be isolated and then further reacted with the compounds of formula (III) or they may be formed in situ and reacted with the compounds of formula (III) without isolation or further purification. These reactions may be performed in a solvent that does not interfere with the desired transformation. Among suitable solvents are alkyl or aryl ethers, alkyl or aryl esters, aromatic and aliphatic hydrocarbons, halogenated solvents, alkyl or aryl nitriles, alkyl or aryl ketones, aromatic hydrocarbons, or heteroaromatic hydrocarbons. For example, suitable solvents include, but are not limited to, ethyl acetate, isobutyl acetate, isopropyl acetate, n-butyl acetate, methyl isobutyl ketone, dimethoxyethane, diisopropyl ether, chlorobenzene, dimethyl formamide, dimethyl acetamide, propionitrile, butyronitrile, t-amyl alcohol, acetic acid, diethyl ether, methyl-t-butyl ether, diphenyl ether, methylphenyl ether, tetrahydrofuran, 2-methyltetrahydrofuran, 1,4-dioxane, pentane, hexane, heptane, methanol, ethanol, 1-propanol, 2-propanol, t-butanol, n-butanol, 2-butanol, dichloromethane, chloroform, 1,2-dichloroethane, acetonitrile, benzonitrile, acetone, 2-butanone, benzene, toluene, anisole, xylenes, and pyridine or any mixture of the above solvents. Additionally, water may be used as a co-solvent in this transformation if necessary. Furthermore, such reactions may be performed at temperatures from $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ to $100\text{ }^{\circ}\text{C}$. The specific reaction conditions chosen will depend on the specific subject compound and reagents chosen. Such choices are within the knowledge of one of ordinary skill in the art.

The present invention specifically contemplates that the compounds of formula (I) may be prepared by reacting compounds of formula (III) with compounds of formula (II), wherein R^3 is hydrogen, an optionally substituted C_{1-4} alkyl group, or a suitable protecting group, such as a C_{1-4} alkylcarbonyl, C_{6-10} arylcarbonyl, or heteroarylcarbonyl group.

Whether R^3 in the compounds of formula (II) is hydrogen, an optionally substituted C_{1-4} alkyl group, or a suitable protecting group is dependent on the specific product compounds

62
63

desired and/or the specific reaction conditions used. Such choices are within the knowledge of one of ordinary skill in the art.

Compounds of formula (II) where in Y^1 is an aromatic heterocycle can be prepared from compounds of formula (II) wherein Y^1 is hydroxy by reaction with a suitable agent such as carbonyl diimidazole. These compounds may be isolated and then further reacted with the compounds of formula (III) or they may be formed in situ and reacted with the compounds of formula (III) without isolation or further purification. These reactions may be performed in a solvent that does not interfere with the desired transformation. Among suitable solvents are alkyl or aryl ethers, alkyl or aryl esters, aromatic and aliphatic hydrocarbons, halogenated solvents, alkyl or aryl nitriles, alkyl or aryl ketones, aromatic hydrocarbons, or heteroaromatic hydrocarbons. For example, suitable solvents include, but are not limited to, ethyl acetate, isobutyl acetate, isopropyl acetate, n-butyl acetate, methyl isobutyl ketone, dimethoxyethane, diisopropyl ether, chlorobenzene, dimethyl formamide, dimethyl acetamide, propionitrile, butyronitrile, t-amyl alcohol, acetic acid, diethyl ether, methyl-t-butyl ether, diphenyl ether, methylphenyl ether, tetrahydrofuran, 2-methyltetrahydrofuran, 1,4-dioxane, pentane, hexane, heptane, methanol, ethanol, 1-propanol, 2-propanol, t-butanol, n-butanol, 2-butanol, dichloromethane, chloroform, 1,2-dichloroethane, acetonitrile, benzonitrile, acetone, 2-butanone, benzene, toluene, anisole, xylenes, and pyridine, or any mixture of the above solvents. Additionally, water may be used as a co-solvent in this transformation if necessary. Furthermore, such reactions may be performed at temperatures from -20°C to 100°C . The specific reaction conditions chosen will depend on the specific subject compound and reagents chosen. Such knowledge is within the skill of one of ordinary skill in the art.

Compounds of formula (II) wherein Y^1 is $-\text{OC}(\text{O})\text{alkyl}$ or $-\text{OC}(\text{O})\text{aryl}$ may be prepared from compounds of formula (II) wherein Y^1 is hydroxy by reaction with suitable reagents such as acyl halides, acyl imidazoles, or carboxylic acid under dehydrating conditions. Suitable reagents may include, but are not limited to, acetyl chloride, acetyl iodide formed in situ from acetyl chloride and sodium iodide, acetyl imidazole, or acetic acid under dehydrating conditions. These reactions may be performed in the presence of a suitable base such as sodium carbonate, sodium bicarbonate, potassium carbonate, potassium bicarbonate, sodium hydroxide, potassium hydroxide, a trialkylamine, triethylamine for example, or a heteroaromatic base, pyridine for example. The resulting compounds may be isolated and then further reacted with the compounds of formula (III) or they may be formed in situ and reacted with the compounds of formula (III) without isolation or further purification. These reactions may be performed in a solvent that does not interfere with the desired transformation. Among suitable solvents are alkyl

- 55 -

or aryl ethers, alkyl or aryl esters, aromatic and aliphatic hydrocarbons, halogenated solvents, alkyl or aryl nitriles, alkyl or aryl ketones, aromatic hydrocarbons, or heteroaromatic hydrocarbons. For example, suitable solvents include, but are not limited to, ethyl acetate, isobutyl acetate, isopropyl acetate, n-butyl acetate, methyl isobutyl ketone, dimethoxyethane, diisopropyl ether, chlorobenzene, dimethyl formamide, dimethyl acetamide, propionitrile, butyronitrile, t-amyl alcohol, acetic acid, diethyl ether, methyl-t-butyl ether, diphenyl ether, methylphenyl ether, tetrahydrofuran, 2-methyltetrahydrofuran, 1,4-dioxane, pentane, hexane, heptane, methanol, ethanol, 1-propanol, 2-propanol, t-butanol, n-butanol, 2-butanol, dichloromethane, chloroform, 1,2-dichloroethane, acetonitrile, benzonitrile, acetone, 2-butanone, benzene, toluene, anisole, xylenes, and pyridine, or any mixture of the above solvents. Additionally, water may be used as a co-solvent in this transformation if necessary. Furthermore, such reactions may be performed at temperatures from -20 °C to 100 °C. The specific reaction conditions chosen will depend on the specific subject compound and reagents chosen. Such choices are within the skill of one of ordinary skill in the art.

Compounds of formula (II) wherein Y^1 is -OC(O)Oalkyl, -OC(O)Oaryl can be prepared from compounds of formula (II) wherein Y^1 is hydroxy by reaction with a suitable agent such as chloroformates of the formula Cl-C(O)Oalkyl or Cl-C(O)Oaryl. These reactions may be performed in the presence of a suitable base such as sodium carbonate, sodium bicarbonate, potassium carbonate, potassium bicarbonate, sodium hydroxide, potassium hydroxide, a trialkylamine, triethylamine for example, or a heteroaromatic base, pyridine for example. The resulting compounds may be isolated and then further reacted with the compounds of formula (III) or they may be formed in situ and reacted with the compounds of formula (III) without isolation or further purification. These reactions may be performed in a solvent that does not interfere with the desired transformation. Among suitable solvents are alkyl or aryl ethers, alkyl or aryl esters, aromatic and aliphatic hydrocarbons, halogenated solvents, alkyl or aryl nitriles, alkyl or aryl ketones, aromatic hydrocarbons, or heteroaromatic hydrocarbons. For example, suitable solvents include, but are not limited to, ethyl acetate, isobutyl acetate, isopropyl acetate, n-butyl acetate, methyl isobutyl ketone, dimethoxyethane, diisopropyl ether, chlorobenzene, dimethyl formamide, dimethyl acetamide, propionitrile, butyronitrile, t-amyl alcohol, acetic acid, diethyl ether, methyl-t-butyl ether, diphenyl ether, methylphenyl ether, tetrahydrofuran, 2-methyltetrahydrofuran, 1,4-dioxane, pentane, hexane, heptane, methanol, ethanol, 1-propanol, 2-propanol, t-butanol, n-butanol, 2-butanol, dichloromethane, chloroform, 1,2-dichloroethane, acetonitrile, benzonitrile, acetone, 2-butanone, benzene, toluene, anisole, xylenes, and pyridine, or any mixture of the above solvents. Additionally, water may be used as a co-solvent in this

- 56 -

transformation if necessary. Furthermore, such reactions may be performed at temperatures from -20°C to 100°C . The specific reaction conditions chosen will depend on the specific subject compound and reagents chosen. Such choices are within the skill of one of ordinary skill in the art.

- 5 Compounds of formula (II) wherein Y^1 is $-\text{OS}(\text{O}_2)\text{alkyl}$ or $-\text{OS}(\text{O}_2)\text{aryl}$ can be prepared from compounds of formula (II) wherein Y^1 is hydroxy by reaction with a suitable agent such as an alkyl or aryl sulfonyl chloride. These reactions may be performed in the presence of a suitable base such as sodium carbonate, sodium bicarbonate, potassium carbonate, potassium bicarbonate, sodium hydroxide, potassium hydroxide, a trialkylamine, triethylamine for example,
- 10 or a heteroaromatic base, pyridine for example. The resulting compounds may be isolated and then further reacted with the compounds of formula (III) or they may be formed in situ and reacted with the compounds of formula (III) without isolation or further purification. These reactions may be performed in a solvent that does not interfere with the desired transformation. Among suitable solvents are alkyl or aryl ethers, alkyl or aryl esters, aromatic and aliphatic hydrocarbons,
- 15 halogenated solvents, alkyl or aryl nitriles, alkyl or aryl ketones, aromatic hydrocarbons, or heteroaromatic hydrocarbons. For example, suitable solvents include, but are not limited to, ethyl acetate, isobutyl acetate, isopropyl acetate, n-butyl acetate, methyl isobutyl ketone, dimethoxyethane, diisopropyl ether, chlorobenzene, dimethyl formamide, dimethyl acetamide, propionitrile, butyronitrile, t-amyl alcohol, acetic acid, diethyl ether, methyl-t-butyl ether, diphenyl
- 20 ether, methylphenyl ether, tetrahydrofuran, 2-methyltetrahydrofuran, 1,4-dioxane, pentane, hexane, heptane, methanol, ethanol, 1-propanol, 2-propanol, t-butanol, n-butanol, 2-butanol, dichloromethane, chloroform, 1,2-dichloroethane, acetonitrile, benzonitrile, acetone, 2-butanone, benzene, toluene, anisole, xylenes, and pyridine, or any mixture of the above solvents. Additionally, water may be used as a co-solvent in this transformation if necessary. Furthermore,
- 25 such reactions may be performed at temperatures from -20°C to 100°C . The specific reaction conditions chosen will depend on the specific subject compound and reagents chosen. Such choices are within the skill of one of ordinary skill in the art.

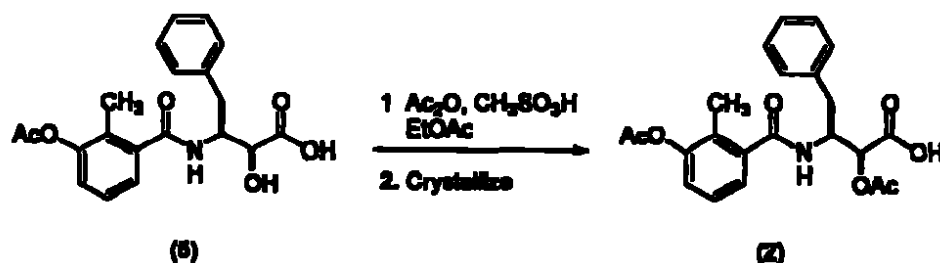
- 30 Alternatively, compounds of formula (I) may be prepared by reaction of compounds of formula (II), wherein Y^1 is $-\text{OH}$, with compounds of formula (III) under dehydrating conditions, utilizing agents such as carbodimides or carbodimide derived species. Such suitable agents include, but are not limited to, dicyclohexylcarbodiimide, diisopropylcarbodiimide, 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (EDC), 2-chloro-4,6-dimethoxy-1,3,5-triazine (CDMT), cyanuric chloride, 4-(4,6-dimethoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-methylmorpholinium chloride, O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate (HATU),

65
66

- 57 -

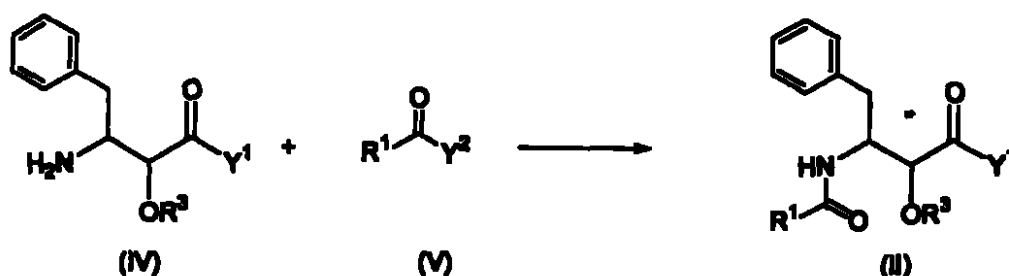
carbonyldiimidazole (CDI), benzotriazole-1-yl-oxy-tris-(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorophosphate (BOP), 2-ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydroquinoline (EEDQ), 2-(1H-benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium hexafluorophosphate (HBTU) 2-(1H-benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium tetrafluoroborate (TBTU) and 3-(diethoxyphosphoryloxy)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-one (DEPBT). These reactions may be performed in the presence of optional additives. Suitable additives include, but are not limited to, hydroxybenzotriazole (HOBt), hydroxysazabenzotriazole (HOAt), N-hydroxysuccinimide (HOSu), N-hydroxy-5-norbornene-endo-2,3-dicarboximide (HONB), and 4-dimethylaminopyridine (DMAP). Whether these additives are necessary depends on the identity of the reactants, the solvent, and the temperature, and such choices are within the knowledge of one of ordinary skill in the art.

Compounds of formula (II), wherein R^3 is a suitable protecting group and Y^1 and R^1 are as hereinbefore defined, may be prepared from compounds of formula (II) wherein R^3 is hydrogen. The choice of a suitable protecting group is dependent upon the subject compound chosen and subsequent reaction conditions to which the compound of formula (II) will be subjected. Generally, R^3 in the compounds of formula (II) can be chosen from alkyl or aryl esters, alkyl silanes, aryl silanes, alkylaryl silanes, carbonates, optionally substituted benzyl ethers, or other substituted ethers. Such protecting groups can be introduced into the compounds of formula (II) wherein R^3 is hydrogen using methods known to those of ordinary skill in the art and as found in, for example, Greene, et al., Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, (1999). For example, as shown below compound (6) was allowed to react with acetic anhydride in ethyl acetate and methanesulfonic acid at about 70 °C to afford compound (2).



Compounds of formula (II), wherein Y^1 is hydroxy and R^1 and R^3 are as hereinbefore defined can be prepared by reaction of compounds of formula (IV), wherein Y^1 and R^3 are as hereinbefore defined, with compounds of formula (V), wherein R^1 is as hereinbefore defined and Y^2 is hydroxy or a suitable leaving group, as shown below

- 58 -



In general, these reactions may be performed in a solvent that does not interfere with the reaction, for example alkyl or aryl ethers, alkyl or aryl esters, aromatic and aliphatic hydrocarbons, non-competitive alcohols, halogenated solvents, alkyl or aryl nitriles, alkyl or aryl ketones, aromatic hydrocarbons, or heteroaromatic hydrocarbons. For example, suitable solvents include, but are not limited to, ethyl acetate, isobutyl acetate, isopropyl acetate, n-butyl acetate, methyl isobutyl ketone, dimethoxyethane, diisopropyl ether, chlorobenzene, dimethyl formamide, dimethyl acetamide, propionitrile, butyronitrile, t-amyl alcohol, acetic acid, diethyl ether, methyl-t-butyl ether, diphenyl ether, methylphenyl ether, tetrahydrofuran, 2-methyltetrahydrofuran, 1,4-dioxane, pentane, hexane, heptane, methanol, ethanol, 1-propanol, 2-propanol, t-butanol, n-butanol, 2-butanol, dichloromethane, chloroform, 1,2-dichloroethane, acetonitrile, benzonitrile, acetone, 2-butanone, benzene, toluene, anisole, xylenes, and pyridine, or any mixture of the above solvents. Additionally, water may be used as a co-solvent in this transformation if necessary. Furthermore, such reactions may be performed at temperatures from -20 °C to 100 °C, depending on the specific reactants, solvents, and other optional additives used. Such reactions may also be promoted by the addition of optional additives. Examples of such additives include, but are not limited to, hydroxybenzotriazole (HOBt), hydroxyazabenzotriazole (HOAt), N-hydroxysuccinimide (HOSu), N-hydroxy-5-norbornene-endo-2,3-dicarboximide (HONB), and 4-dimethylaminopyridine (DMAP). Whether these additives are necessary depends on the identity of the reactants, the solvent, and the temperature. Such choices are within the knowledge of one of ordinary skill in the art.

In general, the leaving group Y² in the compounds of formula (V) should be such that it provides sufficient reactivity with the amine in the compounds of formula (IV). Compounds of formula (V) that contain such suitable leaving groups may be prepared, isolated and/or purified, and subsequently reacted with the compounds of formula (IV). Alternatively, compounds of formula (V) with suitable leaving groups may be prepared and further reacted without isolation or further purification with the compounds of formula IV to afford compounds of formula (II). Among suitable leaving groups in the compounds of formula (V) are halides, aromatic heterocycles,

67
68

- 59 -

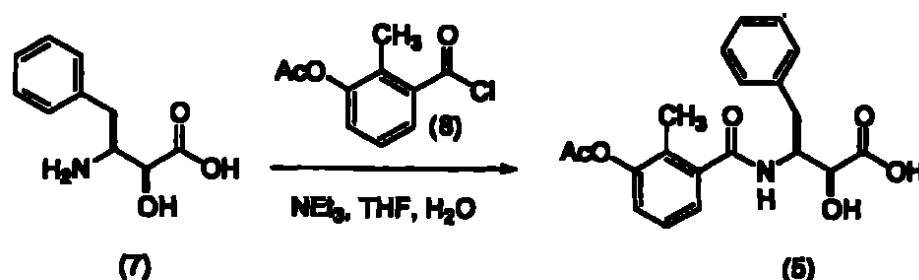
sulfonic acid esters, phosphoric acid esters, anhydrides, or groups derived from the reaction of compounds of formula (V) wherein Y^2 is hydroxy with reagents such as carbodimides or carbodiimide species. Examples of suitable leaving groups include, but are not limited to, chloride, iodide, imidazole, $-OC(O)alkyl$, $-OC(O)aryl$, $-OC(O)Oalkyl$, $-OC(O)Oaryl$, $-OS(O_2)alkyl$, $-OS(O_2)aryl$, $-OPO(Oaryl)_2$, $OPO(Oalkyl)_2$, and those derived from the reaction of the compounds of formula (V) wherein Y^2 is $-OH$ with carbodimides. Other suitable leaving groups are known to those of ordinary skill in the art and may be found, for example, in Humphrey, J M, Chamberlin, A.R. *Chem. Rev.*, 1987, 97, 2243; Comprehensive Organic Synthesis, Trost, B. M., Ed., Pergamon: New York, (1991); Vol 5, pp 301-434, and Comprehensive Organic Transformations, Larock, R. C., VCH New York, (1989), Chapter 9

Compounds of formula (V) where in Y^2 is a halogen can be prepared from compounds of formula (V) wherein Y^2 is hydroxy by reaction with a suitable agent. For example, the compounds of formula (V) wherein Y^2 is chloro may be prepared from compounds of formula (V) wherein Y^2 is hydroxy by reaction with agents such as thionyl chloride or oxalyl chloride. These reactions may be performed in the presence of a suitable base such as sodium carbonate, sodium bicarbonate, potassium carbonate, potassium bicarbonate, sodium hydroxide, potassium hydroxide, a trialkylamine, triethylamine for example, or a heteroaromatic base, pyridine for example. The resulting compounds may be isolated and then further reacted with the compounds of formula (IV) or they may be formed in situ and reacted with the compounds of formula (IV) without isolation or further purification. These reactions may be performed in a solvent that does not interfere with the desired transformation. Among suitable solvents are alkyl or aryl ethers, alkyl or aryl esters, aromatic and aliphatic hydrocarbons, halogenated solvents, alkyl or aryl nitriles, alkyl or aryl ketones, aromatic hydrocarbons, or heteroaromatic hydrocarbons. For example, suitable solvents include, but are not limited to, ethyl acetate, isobutyl acetate, isopropyl acetate, n-butyl acetate, methyl isobutyl ketone, dimethoxyethane, diisopropyl ether, chlorobenzene, dimethyl formamide, dimethyl acetamide, propionitrile, butyronitrile, t-amyl alcohol, acetic acid, diethyl ether, methyl-t-butyl ether, diphenyl ether, methylphenyl ether, tetrahydrofuran, 2-methyltetrahydrofuran, 1,4-dioxane, pentane, hexane, heptane, methanol, ethanol, 1-propanol, 2-propanol, t-butanol, n-butanol, 2-butanol, dichloromethane, chloroform, 1,2-dichloroethane, acetonitrile, benzonitrile, acetone, 2-butanone, benzene, toluene, anisole, xylenes, and pyridine, or any mixture of the above solvents. Additionally, water may be used as a co-solvent in this transformation if necessary. Furthermore, such reactions may be performed at temperatures from -20°C to 100°C . The specific reaction conditions chosen will depend on the specific subject compound and reagents chosen. Such choices are within the knowledge of one of

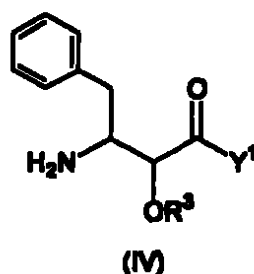
68
69

- 60 -

ordinary skill in the art. For example, as shown below, compound (7) was allowed to react with compound (8) in a mixture of tetrahydrofuran and water, in the presence of triethylamine, at room temperature to afford the desired compound (5).



- 6 Compounds of formula (IV), wherein Y^1 is hydroxy and R^3 is as defined above, are either commercially available or can be prepared by methods known to those of skill in the art.



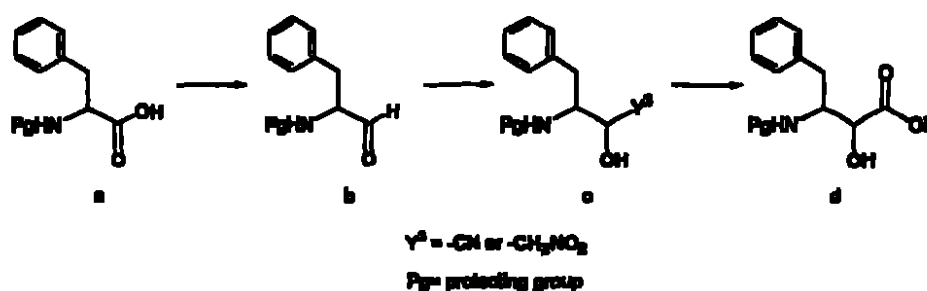
- For example, the compounds of formula (IV) can be prepared as shown in the scheme below. In general, an N-protected amino acid derivative is reduced to an aldehyde using reducing agents that are suitable for such a transformation. For example, suitable reducing agents are dialkyl aluminum hydride agents, such as diisobutyl aluminum hydride for example. Another method of preparing the compounds of formula (IV) is to reduce an appropriate carboxylic acid to an alcohol with a suitable reducing agent such as LiAlH_4 or BH_3 or NaBH_4 for example, followed by oxidation of the alcohol to the corresponding aldehyde with PCC, under Swern conditions or using $\text{pyr}\cdot\text{SO}_2/\text{DMSO}/\text{NEt}_3$ for example. Another method of preparing the compounds of formula (IV) is to reduce an appropriate carboxylic acid derivative, such as a Weinreb amide or an acyl imidazole, using a suitable reducing agent such as LiAlH_4 or diisobutyl aluminum hydride for example. Alternatively, the compounds of formula (IV) can be prepared by the preparation of an appropriate aldehyde by reduction of the corresponding acid chloride. Next, a compound is added to the aldehyde that is the equivalent of adding a carboxylate CO_2 anion. For example, cyanide can be added to the aldehyde to afford a cyanohydrin that can then be hydrolyzed under either acidic or basic conditions to afford the desired compound, (d). Alternatively, nitromethane may be added to the aldehyde under basic conditions to afford an

69
70

- 61 -

intermediate that is then converted into the desired compound. These compounds can be prepared according to the following procedures. In those compounds where Y^2 is $-\text{CN}$, R. Pedrosa, et al., *Tetrahedron Asymm.* 2001, **12**, 347. For those compounds in which Y^2 is $-\text{CH}_2\text{NO}_2$, M. Shibasaki, et al., *Tetrahedron Lett.* 1994, **35**, 6123.

5

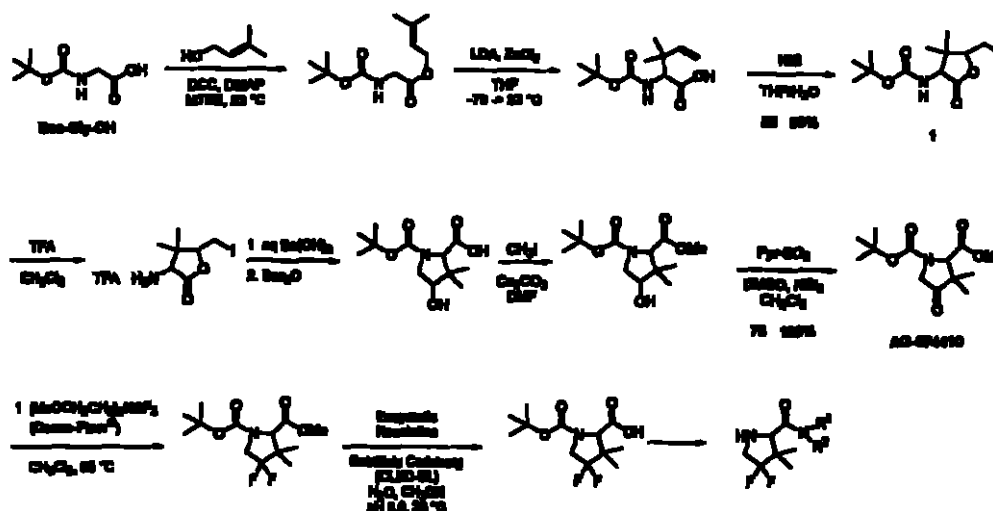


Compounds of formula (V), wherein Y^2 is hydroxy and R^1 is as hereinbefore defined, are either commercially available or can be prepared by methods known to those of skill in the art. For example, such compounds can be prepared from the corresponding alcohols by oxidation with suitable reagents. Such oxidation agents include, but are not limited to, KMnO_4 , pyridinium dichromate (PDC), $\text{H}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ (Jones' reagent), and 2,2,6,6-tetramethylpiperidinyl-2-oxyl (TEMPO)/ NaClO_2 .

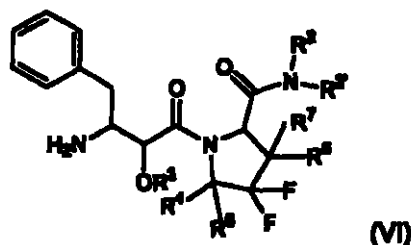
The compounds of formula (III), wherein R^4 and R^5 are hydrogen, R^6 , and R^7 are methyl, and R^2 and R^3 are as hereinbefore defined, can be prepared according to the scheme below.

The racemic material can be resolved according to methods known to those skilled in the art to provide compounds of formula (III) with an enantiomeric excess in the range of from 95% to 100%.

- 62 -



Alternatively the compounds of formula (I), wherein R^1 is phenyl optionally substituted by at least one substituent independently chosen from C_{1-8} alkyl, hydroxyl, C_{1-8} alkylcarbonyloxy, C_{6-10} arylcarbonyloxy, and heteroarylcarbonyloxy, and R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 and R^7 are as hereinbefore defined may be prepared by reaction of compounds of formula (VI),



wherein R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , and R^7 are as hereinbefore defined with compounds of formula (V), wherein R^1 and Y^2 are as hereinbefore defined.

In general, these reactions may be performed in a solvent that does not interfere with the reaction, for example alkyl or aryl ethers, alkyl or aryl esters, aromatic and aliphatic hydrocarbons, non-competitive alcohols, halogenated solvents, alkyl or aryl nitriles, alkyl or aryl ketones, aromatic hydrocarbons, or heteroaromatic hydrocarbons. For example, suitable solvents include, but are not limited to, ethyl acetate, isobutyl acetate, isopropyl acetate, n-butyl acetate, methyl isobutyl ketone, dimethoxyethane, diisopropyl ether, chlorobenzene, dimethyl formamide, dimethyl acetamide, propionitrile, butyronitrile, t-amyl alcohol, acetic acid, diethyl ether, methyl-t-butyl ether, diphenyl ether, methylphenyl ether, tetrahydrofuran, 2-methyltetrahydrofuran, 1,4-dioxane, pentane, hexane, heptane, methanol, ethanol, 1-propanol, 2-

- 63 -

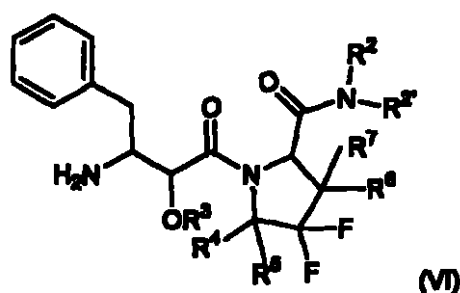
propanol, t-butanol, n-butanol, 2-butanol, dichloromethane, chloroform, 1,2-dichloroethane, acetonitrile, benzonitrile, acetone 2-butanone, benzene, toluene, anisole, xylenes, and pyridine, or any mixture of the above solvents. Additionally, water may be used as a co-solvent in this transformation if necessary. Furthermore, such reactions may be performed at temperatures from -20 °C to 100 °C, depending on the specific reactants, solvents, and other optional additives used. Such reactions may also be promoted by the addition of optional additives. Examples of such additives include, but are not limited to, hydroxybenzotriazole (HOBt), hydroxyazabenzotriazole (HOAt), N-hydroxysuccinimide (HOSu), N-hydroxy-5-norbornene-endo-2,3-dicarbodimide (HONB) and 4-dimethylaminopyridine (DMAP). Whether these additives are necessary depends on the identity of the reactants, the solvent, and the temperature. Such choices are within the knowledge of one of ordinary skill in the art.

In general, the leaving group Y^2 in the compounds of formula (V) should be such that it provides sufficient reactivity with the amino group in the compounds of formula (VI). Compounds of formula (V) that contain such suitable leaving groups may be prepared, isolated and/or purified, and subsequently reacted with the compounds of formula (VI). Alternatively, compounds of formula (V) with suitable leaving groups may be prepared and further reacted without isolation or further purification with the compounds of formula (VI) to afford compounds of formula (I). Among suitable leaving groups in the compounds of formula (V) are halides, aromatic heterocycles, sulfonic acid esters, phosphoric acid esters, anhydrides, or groups derived from the reaction of compounds of formula (V) wherein Y^2 is hydroxy with reagents such as carbodimides or carbodiimide species. Examples of suitable leaving groups include, but are not limited to, chloride, iodide, imidazole, $-OC(O)alkyl$, $-OC(O)aryl$, $-OC(O)Oalkyl$, $-OC(O)Oaryl$, $-OS(O_2)alkyl$, $-OS(O_2)aryl$, $-OPO(Oaryl)_2$, $OPO(Oalkyl)_2$, and those derived from the reaction of the compounds of formula (V), wherein Y^2 is $-OH$, with carbodimides.

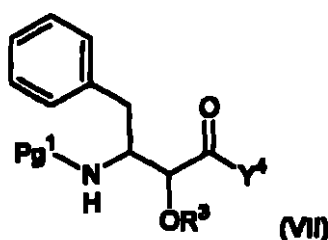
Compounds of formula (V) wherein Y^2 is a halogen can be prepared from compounds of formula (V) wherein Y^2 is hydroxy by reaction with a suitable agent. For example, the compounds of formula (V) wherein Y^2 is chloro may be prepared from compounds of formula (V) wherein Y^2 is hydroxy by reaction with agents such as thionyl chloride or oxalyl chloride. These reactions may be performed in the presence of a suitable base such as sodium carbonate, sodium bicarbonate, potassium carbonate, potassium bicarbonate, sodium hydroxide, potassium hydroxide, a trialkylamine, triethylamine for example, or a heteroaromatic base, pyridine for example. The resulting compounds may be isolated and then further reacted with the compounds of formula (VI) or they may be formed in situ and reacted with the compounds of formula (VI) without isolation or further purification. These reactions may be performed in a solvent that does not

Interfere with the desired transformation. Among suitable solvents are alkyl or aryl ethers, alkyl or aryl esters, aromatic and aliphatic hydrocarbons, halogenated solvents, alkyl or aryl nitriles, alkyl or aryl ketones, aromatic hydrocarbons, or heteroaromatic hydrocarbons. For example, suitable solvents include, but are not limited to, ethyl acetate, isobutyl acetate, isopropyl acetate, n-butyl acetate, methyl isobutyl ketone, dimethoxyethane, diisopropyl ether, chlorobenzene, dimethyl formamide, dimethyl acetamide, propionitrile, butyronitrile, t-amyl alcohol, acetic acid, diethyl ether, methyl-t-butyl ether diphenyl ether methylphenyl ether, tetrahydrofuran, 2-methyltetrahydrofuran, 1,4-dioxane, pentane, hexane, heptane, methanol, ethanol, 1-propanol, 2-propanol, t-butanol, n-butanol, 2-butanol, dichloromethane, chloroform, 1,2-dichloroethane, acetonitrile, benzonitrile, acetone, 2-butanone, benzene, toluene, anisole, xylenes, and pyridine, or any mixture of the above solvents. Additionally, water may be used as a co-solvent in this transformation if necessary. Furthermore, such reactions may be performed at temperatures from -20 °C to 100 °C. The specific reaction conditions chosen will depend on the specific subject compound and reagents chosen. Such choices are within the knowledge of one of ordinary skill in the art.

Compounds of formula (VI).



wherein R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, and R⁷ are as hereinbefore defined, may be prepared from reaction of compounds of formula (VII),



wherein Pg¹ is a suitable nitrogen protecting group, Y⁴ is hydroxy or a suitable leaving group, and R⁵ is as hereinbefore defined, with a compound of formula (III), wherein R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, and R⁷ are as hereinbefore defined, or a salt or solvate thereof

73
74

- 85 -

A suitable protecting group Pg^1 in the compounds of formula (VII) is one that is stable to subsequent reaction conditions in which the compounds of formula (VII) are allowed to react with the compounds of formula (III). Furthermore, such a protecting group should be chosen such that it can be removed after the compounds of formula (VII) have been allowed to react with the compounds of formula (III) to afford an intermediate compound that is subsequently deprotected to afford a compound of formula (VI). Suitable protecting groups include, but are not limited to, carbamates such as t-butyloxycarbonyl and benzyloxycarbonyl, imides such as phthaloyl, or suitable benzyl groups. Such protecting groups can be introduced into the compounds of formula (VII) and subsequently removed to provide compounds of formula (VI) according to methods known to those of ordinary skill in the art and as found in, for example, Greene, et al, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, (1999).

In general, the leaving group Y^4 in the compounds of formula (VII) should be such that it provides sufficient reactivity with the amino group in the compounds of formula (III). Compounds of formula (VII) that contain such suitable leaving groups may be prepared, isolated and/or purified, and subsequently reacted with the compounds of formula (III). Alternatively, compounds of formula (VII) with suitable leaving groups may be prepared and further reacted without isolation or further purification with the compounds of formula (III) to afford compounds of formula (VI). Among suitable leaving groups in the compounds of formula (VII) are halides, aromatic heterocycles, sulfonic acid esters, phosphoric acid esters, anhydrides, or groups derived from the reaction of compounds of formula (VII) wherein Y^4 is hydroxy with reagents such as carbodilimides or carbodilimide species. Examples of suitable leaving groups include, but are not limited to, chloride, iodide, imidazole, $-OC(O)alkyl$, $-OC(O)aryl$, $-OC(O)alkyl$, $-OC(O)aryl$, $-OS(O_2)alkyl$, $-OS(O_2)aryl$, $-OPO(Oaryl)_2$, $-OPO(Oalkyl)_2$, and those derived from the reaction of the compounds of formula (VII), wherein Y^4 is $-OH$, with carbodilimides.

Compounds of formula (VII) wherein Y^4 is a halogen can be prepared from compounds of formula (VII) wherein Y^4 is hydroxy by reaction with a suitable agent. For example, the compounds of formula (VII) wherein Y^4 is chloro may be prepared from compounds of formula (VII) wherein Y^4 is hydroxy by reaction with agents such as thionyl chloride or oxalyl chloride. These reactions may be performed in the presence of a suitable base such as sodium carbonate, sodium bicarbonate, potassium carbonate, potassium bicarbonate, sodium hydroxide, potassium hydroxide, a trialkylamine, triethylamine for example, or a heteroaromatic base, pyridine for example. The resulting compounds may be isolated and then further reacted with the compounds of formula (III) or they may be formed in situ and reacted with the compounds of formula (III) without isolation or further purification. These reactions may be performed in a

- 68 -

solvent that does not interfere with the desired transformation. Among suitable solvents are alkyl or aryl ethers, alkyl or aryl esters, aromatic and aliphatic hydrocarbons, halogenated solvents, alkyl or aryl nitriles, alkyl or aryl ketones, aromatic hydrocarbons, or heteroaromatic hydrocarbons. For example, suitable solvents include, but are not limited to, ethyl acetate, isobutyl acetate, isopropyl acetate, n-butyl acetate, methyl isobutyl ketone, dimethoxyethane, diisopropyl ether, chlorobenzene, dimethyl formamide, dimethyl acetamide, propionitrile, butyronitrile, t-amyl alcohol, acetic acid, diethyl ether, methyl-t-butyl ether, diphenyl ether, methylphenyl ether, tetrahydrofuran, 2-methyltetrahydrofuran, 1,4-dioxane, pentane, hexane, heptane, methanol, ethanol, 1-propanol, 2-propanol, t-butanol, n-butanol, 2-butanol, dichloromethane, chloroform, 1,2-dichloroethane, acetonitrile, benzonitrile, acetone, 2-butanone, benzene, toluene, anisole, xylenes, and pyridine, or any mixture of the above solvents. Additionally, water may be used as a co-solvent in this transformation if necessary. Furthermore, such reactions may be performed at temperatures from -20 °C to 100 °C. The specific reaction conditions chosen will depend on the specific subject compound and reagents chosen. Such choices are within the knowledge of one of ordinary skill in the art.

Compounds of formula (VII) where in Y^4 is an aromatic heterocycle can be prepared from compounds of formula (VII) wherein Y^4 is hydroxy by reaction with a suitable agent such as carbonyl diimidazole. These compounds may be isolated and then further reacted with the compounds of formula (III) or they may be formed in situ and reacted with the compounds of formula (III) without isolation or further purification. These reactions may be performed in a solvent that does not interfere with the desired transformation. Among suitable solvents are alkyl or aryl ethers, alkyl or aryl esters, aromatic and aliphatic hydrocarbons, halogenated solvents, alkyl or aryl nitriles, alkyl or aryl ketones, aromatic hydrocarbons, or heteroaromatic hydrocarbons. For example, suitable solvents include, but are not limited to, ethyl acetate, isobutyl acetate, isopropyl acetate, n-butyl acetate, methyl isobutyl ketone, dimethoxyethane, diisopropyl ether, chlorobenzene, dimethyl formamide, dimethyl acetamide, propionitrile, butyronitrile, t-amyl alcohol, acetic acid, diethyl ether, methyl-t-butyl ether, diphenyl ether, methylphenyl ether, tetrahydrofuran, 2-methyltetrahydrofuran, 1,4-dioxane, pentane, hexane, heptane, methanol, ethanol, 1-propanol, 2-propanol, t-butanol, n-butanol, 2-butanol, dichloromethane, chloroform, 1,2-dichloroethane, acetonitrile, benzonitrile, acetone, 2-butanone, benzene, toluene, anisole, xylenes, and pyridine, or any mixture of the above solvents. Additionally, water may be used as a co-solvent in this transformation if necessary. Furthermore, such reactions may be performed at temperatures from -20 °C to 100 °C. The specific reaction

- 67 -

conditions chosen will depend on the specific subject compound and reagents chosen. Such choices are within the skill of one of ordinary skill in the art.

Compounds of formula (VII) wherein Y^4 is $-OC(O)alkyl$ or $-OC(O)aryl$ may be prepared from compounds of formula (VI) wherein Y^4 is hydroxy by reaction with suitable reagents such as acyl halides, acyl imidazoles, or carboxylic acid under dehydrating conditions. Suitable reagents may include, but are not limited to, phosbyl chloride, acetyl chloride, acetyl iodide formed in situ from acetyl chloride and sodium iodide, acetyl imidazole, or acetic acid under dehydrating conditions. These reactions may be performed in the presence of a suitable base such as sodium carbonate, sodium bicarbonate, potassium carbonate, potassium bicarbonate, sodium hydroxide, potassium hydroxide, a trialkylamine, triethylamine for example, or a heteroaromatic base, pyridine for example. The resulting compounds may be isolated and then further reacted with the compounds of formula (III) or they may be formed in situ and reacted with the compounds of formula (III) without isolation or further purification. These reactions may be performed in a solvent that does not interfere with the desired transformation. Among suitable solvents are alkyl or aryl ethers, alkyl or aryl esters, aromatic and aliphatic hydrocarbons, halogenated solvents, alkyl or aryl nitriles, alkyl or aryl ketones, aromatic hydrocarbons, or heteroaromatic hydrocarbons. For example, suitable solvents include, but are not limited to, ethyl acetate, isobutyl acetate, isopropyl acetate, n-butyl acetate, methyl isobutyl ketone, dimethoxyethane, diisopropyl ether, chlorobenzene, dimethyl formamide, dimethyl acetamide, propionitrile, butyronitrile, t-amyl alcohol, acetic acid, diethyl ether, methyl-t-butyl ether, diphenyl ether, methylphenyl ether, tetrahydrofuran, 2-methyltetrahydrofuran, 1,4-dioxane, pentane, hexane, heptane, methanol, ethanol, 1-propanol, 2-propanol, t-butanol, n-butanol, 2-butanol, dichloromethane, chloroform, 1,2-dichloroethane, acetonitrile, benzonitrile, acetone, 2-butanone, benzene, toluene, anisole, xylenes, and pyridine, or any mixture of the above solvents. Additionally, water may be used as a co-solvent in this transformation if necessary. Furthermore, such reactions may be performed at temperatures from -20°C to 100°C . The specific reaction conditions chosen will depend on the specific subject compound and reagents chosen. Such choices are within the knowledge of one of ordinary skill in the art.

Compounds of formula (VII) wherein Y^4 is $-OC(O)Oalkyl$, $-OC(O)Oaryl$ can be prepared from compounds of formula (VI) wherein Y^4 is hydroxy by reaction with a suitable agents such as chloroformates of the formula $Cl-C(O)Oalkyl$ or $Cl-C(O)Oaryl$. These reactions may be performed in the presence of a suitable base such as sodium carbonate, sodium bicarbonate, potassium carbonate, potassium bicarbonate, sodium hydroxide, potassium hydroxide, a trialkylamine, triethylamine for example, or a heteroaromatic base, pyridine for example. The resulting

76
77

- 68 -

compounds may be isolated and then further reacted with the compounds of formula (III) or they may be formed in situ and reacted with the compounds of formula (III) without isolation or further purification. These reactions may be performed in a solvent that does not interfere with the desired transformation. Among suitable solvents are alkyl or aryl ethers, alkyl or aryl esters, aromatic and aliphatic hydrocarbons, halogenated solvents, alkyl or aryl nitriles, alkyl or aryl ketones, aromatic hydrocarbons, or heteroaromatic hydrocarbons. For example, suitable solvents include, but are not limited to, ethyl acetate, isobutyl acetate, isopropyl acetate, n-butyl acetate, methyl isobutyl ketone, dimethoxyethane, diisopropyl ether, chlorobenzene, dimethyl formamide, dimethyl acetamide, propionitrile, butyronitrile, t-amyl alcohol, acetic acid, diethyl ether, methyl-t-butyl ether, diphenyl ether, methylphenyl ether, tetrahydrofuran, 2-methyltetrahydrofuran, 1,4-dioxane, pentane, hexane, heptane, methanol, ethanol, 1-propanol, 2-propanol, t-butanol, n-butanol, 2-butanol, dichloromethane, chloroform, 1,2-dichloroethane, acetonitrile, benzonitrile, acetone, 2-butanone, benzene, toluene, anisole, xylenes, and pyridine, or any mixture of the above solvents. Additionally, water may be used as a co-solvent in this transformation if necessary. Furthermore, such reactions may be performed at temperatures from -20 °C to 100 °C. The specific reaction conditions chosen will depend on the specific subject compound and reagents chosen. Such choices are within the knowledge of one of ordinary skill in the art.

Compounds of formula (VI) wherein Y^4 is $-OS(O_2)alkyl$ or $-OS(O_2)aryl$ can be prepared from compounds of formula (VII) wherein Y^4 is hydroxy by reaction with a suitable agent such as an alkyl or aryl sulfonyl chloride. These reactions may be performed in the presence of a suitable base such as sodium carbonate, sodium bicarbonate, potassium carbonate, potassium bicarbonate, sodium hydroxide, potassium hydroxide, a trialkylamine, triethylamine for example, or a heteroaromatic base, pyridine for example. The resulting compounds may be isolated and then further reacted with the compounds of formula (III) or they may be formed in situ and reacted with the compounds of formula (III) without isolation or further purification. These reactions may be performed in a solvent that does not interfere with the desired transformation. Among suitable solvents are alkyl or aryl ethers, alkyl or aryl esters, aromatic and aliphatic hydrocarbons, halogenated solvents, alkyl or aryl nitriles, alkyl or aryl ketones, aromatic hydrocarbons, or heteroaromatic hydrocarbons. For example, suitable solvents include, but are not limited to, ethyl acetate, isobutyl acetate, isopropyl acetate, n-butyl acetate, methyl isobutyl ketone, dimethoxyethane, diisopropyl ether, chlorobenzene, dimethyl formamide, dimethyl acetamide, propionitrile, butyronitrile, t-amyl alcohol, acetic acid, diethyl ether, methyl-t-butyl ether, diphenyl ether, methylphenyl ether, tetrahydrofuran, 2-methyltetrahydrofuran, 1,4-dioxane, pentane,

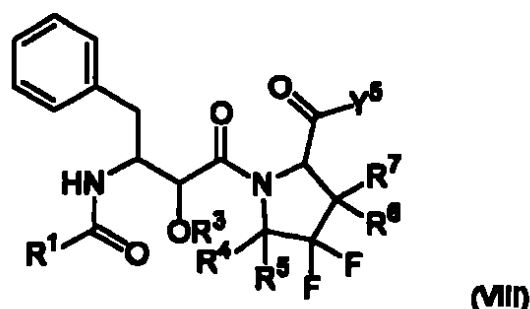
- 69 -

hexane, heptane, methanol, ethanol, 1-propanol, 2-propanol, t-butanol, n-butanol, 2-butanol, dichloromethane, chloroform, 1,2-dichloroethane, acetonitrile, benzonitrile, acetone, 2-butanone, benzene, toluene, anisole, xylenes, and pyridine, or any mixture of the above solvents. Additionally, water may be used as a co-solvent in this transformation if necessary. Furthermore, such reactions may be performed at temperatures from -20 °C to 100 °C. The specific reaction conditions chosen will depend on the specific subject compound and reagents chosen. Such choices are within the knowledge of one of ordinary skill in the art.

Alternatively, compounds of formula (VI) may be prepared by reaction of compounds of formula (VII) wherein Y⁴ is -OH, with compounds of formula (III) under dehydrating conditions, followed by deprotection. These reactions may be performed using agents such as carbodimides or carbodimide derived species. Such suitable agents include, but are not limited to dicyclohexylcarbodiimide, diisopropylcarbodiimide, 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (EDC), 2-chloro-4,6-dimethoxy-1,3,5-triazine (CDMT), cyanuric chloride, 4-(4,6-dimethoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-methylmorpholinium chloride, O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate (HATU), carbonyldiimidazole (CDI), benzotriazole-1-yl-oxy-tris-(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorophosphate (BOP), 2-ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydroquinoline (EEDQ), 2-(1H-benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium hexafluorophosphate (HBTU), 2-(1H-benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium tetrafluoroborate (TBTU), and 3-(diethoxyphosphoryloxy)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-one (DEPBT). These reactions may be performed in the presence of optional additives. Suitable additives include, but are not limited to, hydroxybenzotriazole (HOBt), hydroxyazabenzotriazole (HOAt), N-hydroxysuccinimide (HOSu), N-hydroxy-5-norbornene-endo-2,3-dicarboximide (HONB), and 4-dimethylaminopyridine (DMAP). Whether these additives are necessary depends on the identity of the reactants, the solvent, and the temperature. Such choices are within the knowledge of one of ordinary skill in the art.

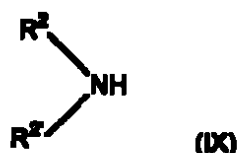
Alternatively, the compounds of formula (I) may be prepared by reaction of a compound of formula (VIII),

- 70 -



(VII)

wherein Y⁵ is hydroxy or a suitable leaving group, and R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, and R⁷ are as hereinbefore defined, with a compound of formula (IX),



(IX)

5 wherein R² and R² are hereinbefore defined or a salt or solvate thereof

In general, the leaving group Y⁵ in the compounds of formula (VII) should be such that it provides sufficient reactivity with the amino group in the compounds of formula (IX). Compounds of formula (VII) that contain such suitable leaving groups may be prepared, isolated and/or purified, and subsequently reacted with the compounds of formula (IX). Alternatively, compounds of formula (VII) with suitable leaving groups may be prepared and further reacted without isolation or further purification with the compounds of formula (IX) to afford compounds of formula (I). Among suitable leaving groups in the compounds of formula (VII) are halides, aromatic heterocycles, sulfonic acid esters, anhydrides, or groups derived from the reaction of compounds of formula (VII) wherein Y⁵ is hydroxy with reagents such as carbodimides or carbodiimide species. Examples of suitable leaving groups include, but are not limited to, chloride, iodide, imidazole, -OC(O)alkyl, -OC(O)aryl, -OC(O)alkyl, -OC(O)aryl, -OS(O₂)alkyl, -OS(O₂)aryl, -OPO(Oalkyl)₂, -OPO(Oaryl)₂, and those derived from the reaction of the compounds of formula (VII), wherein Y⁵ is -OH, with carbodimides.

Compounds of formula (VII) where in Y⁵ is a halogen can be prepared from compounds of formula (VII) wherein Y⁵ is hydroxy by reaction with a suitable agent. For example, the compounds of formula (VII) wherein Y⁵ is chloro may be prepared from compounds of formula (VII) wherein Y⁵ is hydroxy by reaction with agents such as thionyl chloride or oxalyl chloride. These reactions may be performed in the presence of a suitable base such as sodium carbonate, sodium bicarbonate, potassium carbonate, potassium bicarbonate, sodium hydroxide, potassium hydroxide, a trialkylamine, triethylamine for example, or a heteroaromatic base, pyridine for

- 71 -

example The resulting compounds may be isolated and then further reacted with the compounds of formula (IX) or they may be formed in situ and reacted with the compounds of formula (IX) without isolation or further purification. These reactions may be performed in a solvent that does not interfere with the desired transformation. Among suitable solvents are alkyl or aryl ethers, alkyl or aryl esters, aromatic and aliphatic hydrocarbons, halogenated solvents, alkyl or aryl nitriles, alkyl or aryl ketones, aromatic hydrocarbons, or heteroaromatic hydrocarbons. For example, suitable solvents include, but are not limited to, ethyl acetate, isobutyl acetate, isopropyl acetate, n-butyl acetate, methyl isobutyl ketone, dimethoxyethane, diisopropyl ether, chlorobenzene, dimethyl formamide, dimethyl acetamide, propionitrile, butyronitrile, t-amyl alcohol, acetic acid, diethyl ether, methyl-t-butyl ether, diphenyl ether, methylphenyl ether, tetrahydrofuran, 2-methyltetrahydrofuran, 1,4-dioxane, pentane, hexane, heptane, methanol, ethanol, 1-propanol, 2-propanol, t-butanol, n-butanol, 2-butanol, dichloromethane, chloroform, 1,2-dichloroethane, acetonitrile, benzonitrile, acetone, 2-butanone, benzene, toluene, anisole, xylenes and pyridine or any mixture of the above solvents. Additionally, water may be used as a co-solvent in this transformation if necessary. Furthermore, such reactions may be performed at temperatures from -20 °C to 100 °C. The specific reaction conditions chosen will depend on the specific subject compound and reagents chosen. Such choices are within the knowledge of one of ordinary skill in the art.

Compounds of formula (VIII) where Y^d is an aromatic heterocycle can be prepared from compounds of formula (VIII) wherein Y^d is hydroxy by reaction with a suitable agent such as carbonyl diimidazole. These compounds may be isolated and then further reacted with the compounds of formula (IX) or they may be formed in situ and reacted with the compounds of formula (IX) without isolation or further purification. These reactions may be performed in a solvent that does not interfere with the desired transformation. Among suitable solvents are alkyl or aryl ethers, alkyl or aryl esters, aromatic and aliphatic hydrocarbons, halogenated solvents, alkyl or aryl nitriles, alkyl or aryl ketones, aromatic hydrocarbons, or heteroaromatic hydrocarbons. For example, suitable solvents include, but are not limited to, ethyl acetate, isobutyl acetate, isopropyl acetate, n-butyl acetate, methyl isobutyl ketone, dimethoxyethane, diisopropyl ether, chlorobenzene, dimethyl formamide, dimethyl acetamide, propionitrile, butyronitrile, t-amyl alcohol, acetic acid, diethyl ether, methyl-t-butyl ether, diphenyl ether, methylphenyl ether, tetrahydrofuran, 2-methyltetrahydrofuran, 1,4-dioxane, pentane, hexane, heptane, methanol, ethanol, 1-propanol, 2-propanol, t-butanol, n-butanol, 2-butanol, dichloromethane, chloroform, 1,2-dichloroethane, acetonitrile, benzonitrile, acetone, 2-butanone, benzene, toluene, anisole, xylenes, and pyridine, or any mixture of the above solvents.

- 72 -

Additionally, water may be used as a co-solvent in this transformation if necessary. Furthermore, such reactions may be performed at temperatures from -20°C to 100°C . The specific reaction conditions chosen will depend on the specific subject compound and reagents chosen. Such choices are within the knowledge of one of ordinary skill in the art.

- 5 Compounds of formula (VIII) wherein Y^{a} is $-\text{OC}(\text{O})\text{alkyl}$ or $-\text{OC}(\text{O})\text{aryl}$ may be prepared from compounds of formula (VIII) wherein Y^{a} is hydroxy by reaction with suitable reagents such as acyl halides, acyl imidazoles, or carboxylic acid under dehydrating conditions. Suitable reagents may include but are not limited to, pivaloyl chloride, acetyl chloride, acetyl iodide formed *in situ* from acetyl chloride and sodium iodide, acetyl imidazole, or acetic acid under dehydrating
- 10 conditions. These reactions may be performed in the presence of a suitable base such as sodium carbonate, sodium bicarbonate, potassium carbonate, potassium bicarbonate, sodium hydroxide, potassium hydroxide, a trialkylamine, triethylamine for example, or a heteroaromatic base, pyridine for example. The resulting compounds may be isolated and then further reacted with the compounds of formula (IX) or they may be formed *in situ* and reacted with the
- 15 compounds of formula (IX) without isolation or further purification. These reactions may be performed in a solvent that does not interfere with the desired transformation. Among suitable solvents are alkyl or aryl ethers, alkyl or aryl esters, aromatic and aliphatic hydrocarbons, halogenated solvents, alkyl or aryl nitriles, alkyl or aryl ketones, aromatic hydrocarbons, or heteroaromatic hydrocarbons. For example, suitable solvents include, but are not limited to, ethyl acetate, isobutyl acetate, isopropyl acetate, n-butyl acetate, methyl isobutyl ketone, dimethoxyethane, diisopropyl ether, chlorobenzene, dimethyl formamide, dimethyl acetamide, propionitrile, butyronitrile, t-amyl alcohol, acetic acid, diethyl ether, methyl-t-butyl ether, diphenyl ether, methylphenyl ether, tetrahydrofuran, 2-methyltetrahydrofuran, 1,4-dioxane, pentane, hexane, heptane, methanol, ethanol, 1-propanol, 2-propanol, t-butanol, n-butanol, 2-butanol,
- 20 dichloromethane, chloroform, 1,2-dichloroethane, acetonitrile, benzonitrile, acetone, 2-butanone, benzene, toluene, anisole, xylenes, and pyridine, or any mixture of the above solvents. Additionally, water may be used as a co-solvent in this transformation if necessary. Furthermore, such reactions may be performed at temperatures from -20°C to 100°C . The specific reaction conditions chosen will depend on the specific subject compound and reagents chosen. Such
- 25 choices are within the knowledge of one of ordinary skill in the art.
- 30 Compounds of formula (VIII) wherein Y^{a} is $-\text{OC}(\text{O})\text{Oalkyl}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{Oaryl}$ can be prepared from compounds of formula (VIII) wherein Y^{a} is hydroxy by reaction with a suitable agents such as chloroformates of the formula $\text{Cl}-\text{C}(\text{O})\text{Oalkyl}$ or $\text{Cl}-\text{C}(\text{O})\text{Oaryl}$. These reactions may be performed in the presence of a suitable base such as sodium carbonate, sodium bicarbonate,

- 73 -

potassium carbonate, potassium bicarbonate, sodium hydroxide, potassium hydroxide, a trialkylamine, triethylamine for example, or a heteroaromatic base, pyridine for example. The resulting compounds may be isolated and then further reacted with the compounds of formula (IX) or they may be formed in situ and reacted with the compounds of formula (IX) without isolation or further purification. These reactions may be performed in a solvent that does not interfere with the desired transformation. Among suitable solvents are alkyl or aryl ethers, alkyl or aryl esters, aromatic and aliphatic hydrocarbons, halogenated solvents, alkyl or aryl nitriles, alkyl or aryl ketones, aromatic hydrocarbons, or heteroaromatic hydrocarbons. For example, suitable solvents include, but are not limited to, ethyl acetate, isobutyl acetate, isopropyl acetate, n-butyl acetate, methyl isobutyl ketone, dimethoxyethane, diisopropyl ether, chlorobenzene, dimethyl formamide, dimethyl acetamide, propionitrile, butyronitrile, t-amyl alcohol, acetic acid, diethyl ether, methyl-t-butyl ether, diphenyl ether, methylphenyl ether, tetrahydrofuran, 2-methyltetrahydrofuran, 1,4-dioxane, pentane, hexane, heptane, methanol, ethanol, 1-propanol, 2-propanol, t-butanol, n-butanol, 2-butanol, dichloromethane, chloroform, 1,2-dichloroethane, acetonitrile, benzonitrile, acetone, 2-butanone, benzene, toluene, anisole, xylenes, and pyridine, or any mixture of the above solvents. Additionally, water may be used as a co-solvent in this transformation if necessary. Furthermore, such reactions may be performed at temperatures from -20 °C to 100 °C. The specific reaction conditions chosen will depend on the specific subject compound and reagents chosen. Such choices are within the knowledge of one of ordinary skill in the art.

Compounds of formula (VIII) wherein Y^d is $-OS(O_2)alkyl$ or $-OS(O_2)aryl$ can be prepared from compounds of formula (VIII) wherein Y^d is hydroxy by reaction with a suitable agent such as an alkyl or aryl sulfonyl chloride. These reactions may be performed in the presence of a suitable base such as sodium carbonate, sodium bicarbonate, potassium carbonate, potassium bicarbonate, sodium hydroxide, potassium hydroxide, a trialkylamine, triethylamine for example, or a heteroaromatic base, pyridine for example. The resulting compounds may be isolated and then further reacted with the compounds of formula (IX) or they may be formed in situ and reacted with the compounds of formula (IX) without isolation or further purification. These reactions may be performed in a solvent that does not interfere with the desired transformation. Among suitable solvents are alkyl or aryl ethers, alkyl or aryl esters, aromatic and aliphatic hydrocarbons, halogenated solvents, alkyl or aryl nitriles, alkyl or aryl ketones, aromatic hydrocarbons, or heteroaromatic hydrocarbons. For example, suitable solvents include, but are not limited to, ethyl acetate, isobutyl acetate, isopropyl acetate, n-butyl acetate, methyl isobutyl ketone, dimethoxyethane, diisopropyl ether, chlorobenzene, dimethyl formamide, dimethyl

83

- 74 -

acetamide, propionitrile, butyronitrile, t-amyl alcohol, acetic acid, diethyl ether, methyl-t-butyl ether, diphenyl ether, methylphenyl ether, tetrahydrofuran, 2-methyltetrahydrofuran, 1,4-dioxane, pentane, hexane, heptane, methanol, ethanol, 1-propanol, 2-propanol, t-butanol, n-butanol, 2-butanol, dichloromethane, chloroform, 1,2-dichloroethane, acetonitrile, benzonitrile, acetone, 2-butanone, benzene, toluene, anisole, xylenes, and pyridine, or any mixture of the above solvents. Additionally, water may be used as a co-solvent in this transformation if necessary. Furthermore, such reactions may be performed at temperatures from -20 °C to 100 °C. The specific reaction conditions chosen will depend on the specific subject compound and reagents chosen. Such choices are within the knowledge of one of ordinary skill in the art.

Alternatively, compounds of formula I may be prepared by reaction of compounds of formula (VII), wherein Y⁶ is -OH, with compounds of formula (IX) under dehydrating conditions using agents such as carbodimides or carbodimide derived species. Such suitable agents include, but are not limited to, dicyclohexylcarbodiimide, diisopropylcarbodiimide, 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (EDC), 2-chloro-4,6-dimethoxy-1,3,5-triazine (CDMT), cyanuric chloride, 4-(4,6-dimethoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-methylmorpholinium chloride, O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate (HATU), carbonyldiimidazole (CDI), benzotriazole-1-yl-oxy-tris-(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorophosphate (BOP), 2-ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydroquinoline (EEDQ), 2-(1H-benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium hexafluorophosphate (HBTU), 2-(1H-benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium tetrafluoroborate (TBTU), and 3-(diethoxyphosphoryloxy)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-one (DEPBT). These reactions may be performed in the presence of optional additives. Suitable additives include, but are not limited to, hydroxybenzotriazole (HOBt), hydroxyazabenzotriazole (HOAt), N-hydroxysuccinimide (HOSu), N-hydroxy-5-norbornene-endo-2,3-dicarboximide (HONB), and 4-dimethylaminopyridine (DMAP). Whether these additives are necessary depends on the identity of the reactants, the solvent, and the temperature. Such choices are within the knowledge of one of ordinary skill in the art.

Compounds of formula (IX) are either commercially available or can be prepared by methods described herein or methods known to those of ordinary skill in the art.

Amorphous (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2-methyl-benzoylamino)-4-phenyl-buteryl]-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid (2,2,2-trifluoroethyl)-amide can be prepared by working up the final deprotection reaction using standard conditions and removing the solvents under vacuum (as described in Example 4 which follows).

Crystalline (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2-methyl-benzoylamino)-4-phenyl-buteryl]-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid (2,2,2-trifluoroethyl)-amide can be

- 76 -

prepared by allowing amorphous (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2-methyl-benzoylamino)-4-phenyl-buteryl]-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid (2,2,2-trifluoroethyl)-amide to stir in the presence of water (30mg/mL), in the form of a slurry, at a temperature of from about 50°C to about 75°C, preferably about 60°C, for a time period of between about 6 hours to about 48 hours, preferably about 16 hours. The resulting slurry can then be allowed to cool to room temperature and filtered to provide a solid. The solid may be further dried in a vacuum oven at a temperature between about 30 °C to about 60°C, preferably 40°C, for a time period of from about 2 hours to about 24 hours preferably about 2 hours, and at an atmospheric pressure of about 30 psi.

10 Amorphous (2S)-4,4-Difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2,5-dimethyl-benzoylamino)-4-phenyl-buteryl]-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid ethylamide can be prepared by working up the final deprotection reaction using standard conditions and removing the solvents under vacuum

15 Crystalline (2S)-4,4-Difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2,5-dimethyl-benzoylamino)-4-phenyl-buteryl]-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid ethylamide can be prepared by allowing amorphous (2S)-4,4-Difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2,5-dimethyl-benzoylamino)-4-phenyl-buteryl]-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid ethylamide to stir in the presence of water (30mg/mL), in the form of a slurry, at a temperature of from about 50°C to about 75°C, preferably about 60°C, for a time period of between about 6 hours to about 48 hours, preferably about 16 hours. The resulting slurry can then be allowed to cool to room temperature and filtered to provide a solid. The solid may be further dried in a vacuum oven at a temperature between about 30 °C to about 60°C, preferably 40°C, for a time period of from about 2 hours to about 24 hours, preferably about 2 hours, and at an atmospheric pressure of about 30 psi.

25 Powder X-ray diffraction patterns may be obtained using a Bruker AXS D8 Discover diffractometer equipped with a Cu X-ray source operated at 40 kV and 50 mA at a mono cap of 0.5 mm. Samples (approximately 2 to 15 mg) are laid on a glass plate and slightly flattened with a spatula. The plate is put on the stage and a preset script is used to run the sample, the script instructs the system to perform an auto alignment for X, Y and Z stages. During analysis the sample is analyzed from angles of 4° – 40° (2θ). The run time is selected at two times each 60 second and an oscillation value of 1 °. The stage oscillation will minimize crystal orientation effects.

30

84
85

- 78 -

Alternatively, powder X-ray diffraction patterns may be obtained using a Shimadzu XRD-6000 X-ray diffractometer equipped with a Cu X-ray source operated at 40 kV and 50 mA. Samples (approximately 10 to 30 mg) are laid on a Silicone plate to give no background signal. The sample is placed on the plate and then packed and smoothed with a glass slide on a sample holder. During analysis the samples are rotated at 60 rpm with a continuous scan mode and analyzed from angles of $4^{\circ} - 40^{\circ}$ (2θ) at $5^{\circ}/\text{min}$ with a 0.04° step. If limited material is available samples may be placed on a silicon plate (zero-background) and analyzed without rotation.

Alternatively, powder X-ray diffraction patterns may be obtained using a Bruker AXS D8 Advance diffractometer. Samples (approximately 100 mg) are packed in Lucite sample cups fitted with Si(511) plates as the bottom of the cup to give no background signal. Samples are spun in the φ plane at a rate of 30 rpm to minimize crystal orientation effects. The X-ray source (KCu_{α} , $\lambda = 1.54 \text{ \AA}$) is operated at a voltage of 45 kV and a current of 40 mA. Data for each sample are collected over a period of 27 minutes in continuous detector scan mode at a scan speed of 1.8 seconds/step and a step size of $0.04^{\circ}/\text{step}$. Diffractograms are collected over the 2θ range of 4° to 30° .

Alternatively, powder X-ray diffraction patterns may be obtained using a Bruker AXS D8 Advance diffractometer X-ray equipped with a Cu X-ray source operated at 40 kV and 50 mA. During analysis the samples were rotated at 60 rpm and analyzed from angles of $4^{\circ} - 40^{\circ}$ (2θ). Samples (approximately 100 mg) were packed in Lucite sample cups fitted with Si (511) plates as the bottom of the cup to give no background signal. Samples were spun in the φ plane at a rate of 30 rpm to minimize crystal orientation effects. The x-ray source (KCu_{α} , $\lambda = 1.54 \text{ \AA}$) was operated at a voltage of 45 kV and a current of 40 mA. Data for each sample were collected over a period of about 1 to 2 minutes in continuous detector scan mode at a scan speed of 1.8 seconds/step and a step size of $0.04^{\circ}/\text{step}$. Diffractograms were collected over the 2θ range of 4° to 40° .

Alternatively, powder X-ray diffraction patterns may be obtained using a Bruker AXS D8 Advance diffractometer X-ray equipped with a Cu X-ray source operated at 40 kV and 50 mA. During analysis the samples were rotated at 60 rpm and analyzed from angles of $4^{\circ} - 40^{\circ}$ (2θ). Samples (approximately 10 mg) were packed in Lucite sample cups fitted with Si (511) plates as the bottom of the cup to give no background signal. Samples were spun in the φ plane at a rate of 30 rpm to minimize crystal orientation effects. The x-ray source (KCu_{α} , $\lambda = 1.54 \text{ \AA}$) was operated at a voltage of 45 kV and a current of 40 mA. Data for each sample were collected over

- 77 -

a period of about 1 to 2 minutes in continuous detector scan mode at a scan speed of 1.8 seconds/step and a step size of 0.04°/step. Diffractograms were collected over the 2θ range of 4° to 40°

5 The examples and preparations provided below further illustrate and exemplify the methods of the present invention. It is to be understood that the scope of the present invention is not limited in any way by the scope of the following examples. In the following examples compounds with single or multiple stereoisomeric centers, unless otherwise noted, are at least 95% stereochemically pure.

10

Examples

15 In the examples described below, unless otherwise indicated, all temperatures in the following description are in degrees Celsius (°C) and all parts and percentages are by weight, unless indicated otherwise

Various starting materials and other reagents were purchased from commercial suppliers, such as Aldrich Chemical Company or Lancaster Synthesis Ltd., and used without further purification, unless otherwise indicated

20 The reactions set forth below were performed under a positive pressure of nitrogen, argon or with a drying tube, at ambient temperature (unless otherwise stated), in anhydrous solvents. Analytical thin-layer chromatography was performed on glass-backed silica gel 60°F 254 plates (Analtech (0.25 mm)) and eluted with the appropriate solvent ratios (v/v). The reactions were assayed by high-pressure liquid chromatography (HPLC) or thin-layer chromatography (TLC) and terminated as judged by the consumption of starting material. The
25 TLC plates were visualized by UV, phosphomolybdic acid stain, or iodine stain.

¹H-NMR spectra were recorded on a Bruker instrument operating at 300 MHz and ¹³C-NMR spectra were recorded at 75 MHz. NMR spectra are obtained as DMSO-d₆ or CDCl₃ solutions (reported in ppm), using chloroform as the reference standard (7.25 ppm and 77.00 ppm) or DMSO-d₆ (2.50 ppm and 39.52 ppm). Other NMR solvents were used as needed. When
30 peak multiplicities are reported, the following abbreviations are used: s = singlet, d = doublet, t = triplet, m = multiplet, br = broadened, dd = doublet of doublets, dt = doublet of triplets. Coupling constants, when given, are reported in Hertz.

86
87

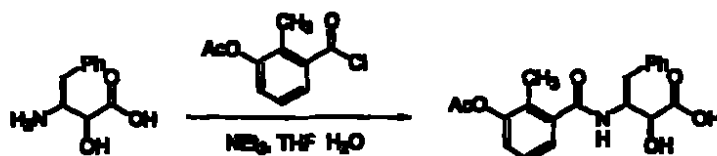
- 78 -

Infrared spectra were recorded on a Perkin-Elmer FT-IR Spectrometer as neat oils, as KBr pellets, or as CDCl_3 solutions, and when reported are in wave numbers (cm^{-1}). The mass spectra were obtained using LC/MS or APCI. All melting points are uncorrected.

All final products had greater than 95% purity (by HPLC at wavelengths of 220nm and 254nm)

In the following examples and preparations, "Et" means ethyl, "Ac" means acetyl, "Me" means methyl, "Ph" means phenyl, $(\text{PhO})_2\text{POCl}$ means chlorodiphenylphosphate, "HCl" means hydrochloric acid, "EtOAc" means ethyl acetate, " Na_2CO_3 " means sodium carbonate, "NaOH" means sodium hydroxide, "NaCl" means sodium chloride, " NEt_3 " means triethylamine, "THF" means tetrahydrofuran, "DIC" means diisopropylcarbodiimide, "HOBt" means hydroxy benzotriazole, " H_2O " means water, " NaHCO_3 " means sodium hydrogen carbonate, " K_2CO_3 " means potassium carbonate, "MeOH" means methanol, "i-PrOAc" means isopropyl acetate, " MgSO_4 " means magnesium sulfate, "DMSO" means dimethylsulfoxide, "AcCl" means acetyl chloride, " CH_2Cl_2 " means methylene chloride, "MTBE" means methyl t-butyl ether, "DMF" means dimethyl formamide, " SOCl_2 " means thionyl chloride, " H_3PO_4 " means phosphoric acid, " $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ " means methanesulfonic acid, " Ac_2O " means acetic anhydride, " CH_3CN " means acetonitrile, and "KOH" means potassium hydroxide.

Example 1 Preparation of (2S,3S)-3-(3-acetoxy-2-methyl-benzoylamino)-2-hydroxy-4-phenyl-butyric acid

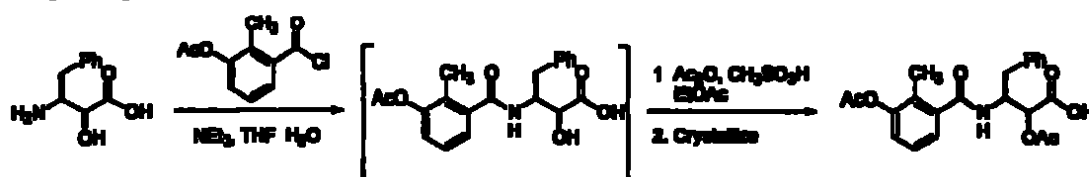


(2S,3S)-3-Amino-2-hydroxy-4-phenyl-butyric acid (which can be prepared according to the method of Pedrosa, et al, *Tetrahedron Asym* 2001, 12, 347, M Shibasaki, et al, *Tetrahedron Lett* 1994, 35, 6123; and Ikunaka, M, et al. *Tetrahedron Asym* 2002, 13, 1201, 185 g, 948 mmol) was added to a 5-L flask and was suspended in THF (895 mL). H_2O (895 mL) was poured in, followed by NEt_3 (277 mL, 1990 mmol). After stirring for 45 min, the solution was cooled to 6 °C. A solution of acetic acid 3-chlorocarbonyl-2-methyl-phenyl ester (201 g, 948 mmol) in THF (350 mL) was then added dropwise. One-half hour later, the pH was adjusted from 8.7 to 2.5 with 6 N HCl (~170 mL). Solid NaCl (48 g) was added, the ice bath was then removed and the mixture was stirred vigorously while warming to room temperature. The mixture was transferred to 4-L separatory funnel, using 1:1 THF/ H_2O (50 mL) for the transfer, and the lower

- 79 -

aqueous phase was then removed. The organic fraction was transferred to a 5-L distillation flask, and was then diluted with fresh THF (2.5 L). The solution was azeotropically dried and concentrated to a volume of 1.3 L by distillation of THF at one atmosphere. To complete the azeotropic drying, fresh THF (2.0 L) was added and the solution was concentrated to 1.65 L by distillation at one atmosphere and was then held at 55 °C. n-Heptane (230 mL) was added dropwise via addition funnel and the solution was then immediately seeded. After crystallization had initiated, additional n-heptane (95 mL) was added dropwise. The resulting crystal slurry was stirred vigorously for 7 min. Additional n-heptane (1.62 L) was then added as a slow stream. The crystal slurry was then allowed to cool to room temperature slowly and stir overnight. The suspension was vacuum-filtered and the filter cake was then washed with 1:1 THF/n-heptane (700 mL). After drying in a vacuum oven at 45 - 50 °C, 324 g (92%) of (2S,3S)-3-(3-acetoxy-2-methyl-benzoylamino)-2-hydroxy-4-phenyl-butyric acid was obtained as a crystalline solid contaminated with ~7 mol % Et₃N·HCl. mp = 189 - 191 °C, ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.65 (br s, 1H), 3.80 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.16 - 7.30 (m, 6H), 7.07 (dd, J = 1.1, 8.0 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 1.1, 7.5 Hz, 1H), 4.40 - 4.52 (m, 1H), 4.09 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 2.92 (app dd, J = 2.9, 13.9 Hz, 1H), 2.76 (app dd, J = 11.4, 13.9 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ 174.4, 169.3, 168.1, 149.5, 139.7, 139.4, 129.5, 128.3, 127.9, 126.5, 126.3, 124.8, 123.3, 73.2, 53.5, 35.4, 20.8, 12.6; MS (CI) m/z 372 1464 (372 1447 calcd for C₂₂H₂₁NO₆, M + H⁺), elemental analysis calcd for C₂₂H₂₁NO₆ · 0.07 Et₃N·HCl: C, 64.34, H, 5.86; N, 3.95, Cl, 0.70; found C, 64.27, H, 5.79; N, 3.98, Cl, 0.86.

Example 2 Preparation of (2S,3S)-2-acetoxy-3-(3-acetoxy-2-methyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyric acid



A mixture of (2S,3S)-3-Amino-2-hydroxy-4-phenyl-butyric acid (110 kg, 563 mol), NaCl (195 kg), and THF (413 L) was charged with NEt₃ (120 kg, 1183 mol) and H₂O (414 L) at ambient temperature. The resulting mixture was cooled to 0 °C. Acetic acid 3-chlorocarbonyl-2-methyl-phenyl ester (120 kg, 563 mol) was added to a separate reactor and was then dissolved in THF (185 L). The resulting solution of acetic acid 3-chlorocarbonyl-2-methyl-phenyl ester was cooled to 10 °C, and was then added to the (2S,3S)-3-amino-2-hydroxy-4-phenyl-butyric acid mixture while maintaining the temperature <10 °C during addition. The resulting biphasic mixture was

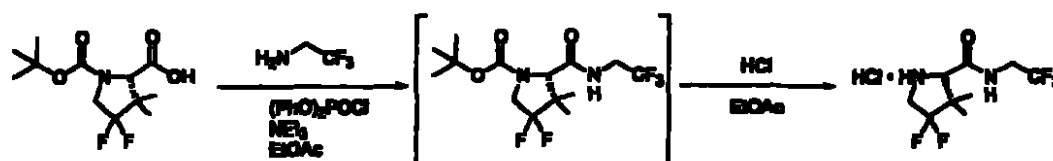
88
89

- 80 -

agitated at 5 °C for 1 h, and was then adjusted to pH 2.5-3.0 with concentrated HCl (82 kg). The mixture was then warmed to 25 °C, and the layers were separated. The resulting THF fraction, containing (2S,3S)-3-(3-acetoxy-2-methyl-benzoylamino)-2-hydroxy-4-phenyl-butyric acid, was partially concentrated by distillation at one atmosphere. THF was then replaced with ethyl acetate by distillation at one atmosphere, while maintaining a minimum pot volume of 1500 L. The resulting solution was cooled to 25 °C, and was then charged with acetic anhydride (74.8 kg, 733 mol) and methanesulfonic acid (10.8 kg, 112 mol). The mixture was heated at 70 °C for approximately 3 h. The mixture was cooled to 25 °C, and was then quenched with H₂O (1320 L) while maintaining the temperature at 20 °C. After removal of the aqueous layer, the organic fraction was charged with ethyl acetate (658 L) and H₂O (563 L). After agitation, the aqueous phase was removed. The organic fraction was washed twice with 13 wt. % aqueous NaCl (2 x 650 L). The organic fraction was partially concentrated and dried by vacuum distillation (70-140 mm Hg) to a volume of approximately 1500 L. The resulting solution was heated to 40 °C, and was then charged with n-heptane (1042 L) while maintaining the temperature at 40 °C. The solution was seeded with (2S,3S)-2-acetoxy-3-(3-acetoxy-2-methyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyric acid (0.1 kg), and additional n-heptane (437 L) was then added slowly. The crystallizing mixture was maintained at 40 °C for 1 h. Additional n-heptane (175 L) was added while maintaining the temperature at 40 °C. The crystalline suspension was cooled and held at 25 °C for 1 h, then at 0 °C for 2 h. The suspension was filtered, using n-heptane for rinsing. The wet cake was dried under vacuum at 55 °C to give 174 kg (74.5%) of (2S,3S)-2-acetoxy-3-(3-acetoxy-2-methyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyric acid as a white solid: m.p. = 152 - 154 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.21 - 7.35 (m, 5H), 7.13 (app t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.01 (app d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.94 (app d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.89 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.33 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.98 - 5.07 (m, 1H), 3.07 (dd, J = 5.5, 14.6 Hz, 1H), 2.90 (dd, J = 10.0, 14.6 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 170.4, 170.2, 169.6, 169.5, 149.5, 137.81, 136.5, 129.2, 128.6, 128.4, 127.0, 126.6, 124.5, 123.7, 73.1, 50.8, 35.9, 20.6, 20.5, 12.4, elemental analysis calcd for C₂₂H₂₃NO₇: C, 63.92, H, 5.61, N, 3.39, found: C, 64.22; H, 5.68; N, 3.33, MS (CI) m/z 414 1572 (414 1553 calcd for C₂₂H₂₄NO₇, M + H⁺).

Example 3 Preparation of (2S)-4,4-difluoro-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid (2,2,2-trifluoro-ethyl)-amide, hydrochloride

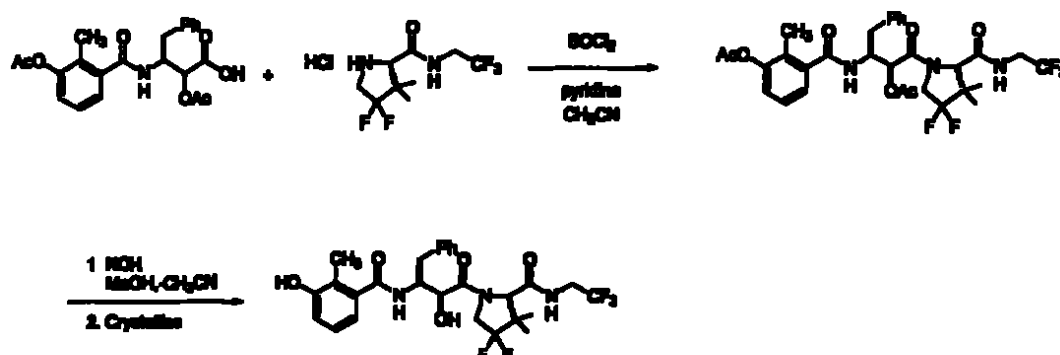
- 81 -



- NEt₃ (75.2 g, 743 mmol) was slowly added to a 10 °C solution of (2S)-4,4-difluoro-3,3-dimethyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester (98.3 g, 352 mmol), chlorodiphenylphosphate (101 g 376 mmol), and ethyl acetate (1.0 L). The mixture was warmed to ambient temperature for 45 min, and was then cooled to 10 °C. 2,2,2-Trifluoroethylamine (38.5 g, 399 mmol) was slowly added and the resultant mixture was stirred at ambient temperature for 2.75 h. 20% Aqueous citric acid (1.0 L) was added and the resulting layers were separated. The aqueous fraction was extracted with ethyl acetate (2 x 300 mL). The combined organic fractions were washed with saturated aqueous NaHCO₃ (2 x 500 mL) and then with saturated aqueous NaCl (300 mL). The resulting organic fraction was concentrated to a weight of 900 g using a rotary evaporator. A 3 N HCl/ethyl acetate solution (500 mL) was added to the concentrate, and the mixture was stirred at ambient temperature for 24 h. The resulting solid was filtered, washed with ethyl acetate (100 mL), and was then dried in a vacuum oven at 55 °C to provide 98.0 g (93.9%) of (2S)-4,4-difluoro-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid (2,2,2-trifluoroethyl)-amide; hydrochloride as a white solid. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.48 (br s, 2H), 9.50 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 4.17-4.33 (m, 2H), 3.88-4.02 (m, 3H), 1.23 (app d, J = 2.1 Hz, 3H), 0.97 (app d, J = 2.0 Hz, 3H), ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ 165.6, 127.9 (dd, J_{CF} = 250.2, 257.2 Hz), 125.6 (q, J_{CF} = 279.0 Hz), 64.8, 48.2 (t, J_{CF} = 33.4 Hz), 45.7 (t, J_{CF} = 21.2 Hz), 18.2 (d J_{CF} = 7.5 Hz), 17.2 (app dd, J_{CF} = 2.3, 5.8 Hz). MS (CI) m/z 261.1015 (261.1026 calcd for C₉H₁₄N₂OF₆, M - HCl + H⁺); elemental analysis calcd for C₉H₁₄N₂OCIF₆: C, 36.44, H, 4.78, N, 9.44, Cl, 11.85; F, 32.02, found: C, 36.45, H, 4.66, N, 9.43, Cl, 12.06, F, 32.15.

- Example 4. Preparation of (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2-methyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyl]-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid (2,2,2-trifluoroethyl)-amide**

- 82 -



Pyridine (149 g, 1.89 mol) was added to a solution of (2S,3S)-2-acetoxy-3-(3-acetoxy-2-methyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyric acid (193 g, 468 mmol) and acetonitrile (1.6 L) at ambient temperature, and the mixture was then cooled to 10 °C. A solution of SOCl₂ (82.3 g, 523 mmol) and acetonitrile (50 mL) was added over 15 min., and cooling was then discontinued. 15 minutes later, additional SOCl₂ (0.80 g, 6.7 mmol) was added. After stirring at ambient temperature for 25 min., the mixture was cooled to 10 °C. (2S)-4,4-Difluoro-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid (2,2,2-trifluoro-ethyl)-amide; hydrochloride (139 g, 468 mmol) was added in portions over 15 min. The mixture was warmed to ambient temperature for 1 h, and was then cooled to 10 °C. A 5 °C solution of KOH (85% assay; 186 g, 2.82 mol) and methanol (1.1 L) was then added over 10 min, followed by addition of K₂CO₃ (51.8 g, 375 mmol). The mixture was warmed to ambient temperature for 1 h, and was then concentrated to a weight of 1.5 kg using a rotary evaporator. The resulting mixture was partitioned between 0.5 N HCl (1.6 L) and ethyl acetate (1.4 L), and the layers were separated. The organic fraction was sequentially washed with saturated aqueous NaHCO₃ (1.4 L), 0.5 N HCl (1.6 L), and then H₂O (1.4 L). The organic fraction was concentrated to a wet solid using a rotary evaporator, and was then further dried in a vacuum oven at 50 °C for 24 h. The resulting solid was dissolved in absolute ethanol (800 mL), and was then concentrated on a rotary evaporator. The resulting solid was once again dissolved in ethanol (600 mL), then concentrated on a rotary evaporator, and then dried in a vacuum oven at 50 °C for 24 h. The solid was dissolved in ethanol and 0.11 N HCl (620 mL) was then slowly added. H₂O (950 mL) was slowly added and the resulting suspension of crystals was stirred overnight. The solid was filtered, washed with ethanol/H₂O (1.3, 200 mL), and dried in a vacuum oven at 55 °C to provide 259 g (96.9%) of (2S)-4,4-difluoro-1-((2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2-methyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyryl)-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid (2,2,2-trifluoro-ethyl)-amide as a white crystalline solid. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) displayed a ~20:1 mixture of rotamers. Major rotamer resonances δ 9.34 (s, 1H), 8.66 (app t, J = 8.3 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.15-

91
92

- 83 -

7.35 (m, 5H), 6.98 (app t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 5.68 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.26-4.54 (m, 5H), 3.81-4.07 (m, 2H), 2.86-2.90 (m, 1H), 2.71 (app dd, J = 10.5, 13.6 Hz, 1H), 1.82 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.04 (s, 3H) [characteristic minor rotamer resonances δ 8.62 (s, J = 6.6 Hz), 5.35 (d, J = 7.6 Hz), 1.86 (s)]; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) displayed a ~20:1 mixture of rotamers. Major rotamer resonances δ 171.5, 169.8, 168.6, 155.7, 139.6, 139.4, 129.8, 128.2, 127.9 (dd, J_{CF} = 251.7, 253.6 Hz), 126.2, 126.0, 125.0 (q, J_{CF} = 279.2 Hz), 121.6, 117.9, 116.8, 73.2, 68.3, 53.0, 51.4 (t, J_{CF} = 32.6 Hz), 43.8 (t, J_{CF} = 20.8 Hz), 34.5, 22.4 (d, J_{CF} = 4.1 Hz), 18.9 (d, J_{CF} = 7.3 Hz), 12.5 [characteristic minor rotamer resonances δ 171.7, 139.1, 129.5, 68.7, 47.0 (t), 18.6 (d)]; MS (CI) m/z 572.2189 (527.2184 calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_5\text{F}_8$, $\text{M} + \text{H}^+$); elemental analysis calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_5\text{F}_8$: C, 58.74, H, 5.29, N, 7.35, F, 18.62, found: C, 58.50; H, 5.50; N, 7.15, F, 18.38.

Example 6 Preparation of crystalline (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2-methyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyryl]-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid (2,2,2-trifluoro-ethyl)-amide

Amorphous (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2-methyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyryl]-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid (2,2,2-trifluoro-ethyl)-amide was allowed to stir with water (30mg of compound per mL of water), in the form of a slurry at a temperature of from about 50°C to about 75°C, for about 6 hours to about 48 hours. The slurry was then cooled to room temperature and filtered. The remaining solid was dried in a vacuum oven between about 30 °C to about 60°C for about 2 hours to about 24 hours under an atmospheric pressure of about 30 psi.

Example 7 X-ray diffraction pattern for crystalline (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2-methyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyryl]-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid (2,2,2-trifluoro-ethyl)-amide

Powder X-ray diffraction pattern for (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2-methyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyryl]-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid (2,2,2-trifluoro-ethyl)-amide were collected using a Bruker AXS D8 Advance diffractometer X-ray equipped with a Cu X-ray source operated at 40 kV and 50 mA. During analysis the samples were rotated at 60 rpm and analyzed from angles of 4°–40° (2 θ). Samples (approximately 10 mg) were packed in Lucite sample cups fitted with Si (511) plates as the bottom of the cup to give no background signal. Samples were spun in the ϕ plane at a rate of 30 rpm to minimize crystal orientation effects. The x-ray source (KCu, λ = 1.54 Å) was operated at a voltage of 45 kV and a

42
93

- 84 -

current of 40 mA. Data for each sample were collected over a period of about 1 to 2 minutes in continuous detector scan mode at a scan speed of 1.8 seconds/step and a step size of 0.04°/step. Diffractograms were collected over the 2θ range of 4° to 40°. The results are summarized in table 1.

5 Table 1

Angle 2θ	Intensity (% of highest)
6.9	7.2
7.0	7.2
7.2	7.6
7.5	9.8
7.8	9.4
7.8	15.1
8.0	43.8
8.7	100.0
9.3	8.5
9.5	8.0
9.8	8.8
9.9	8.53
10.0	9.2
10.3	14.2
10.6	9.9
11.2	23.8
11.7	43.8
12.0	10.0
12.1	9.2
12.2	8.7
12.3	9.2
12.5	8.7
12.7	8.7
12.7	8.5
12.8	9.2
12.9	9.4
13.2	9.3
13.2	9.7
13.3	10.4
13.6	11.1
13.6	10.9
13.6	10.5
13.7	10.2

98
94

14.0	10.2
14.2	20.5
14.7	31.9
15.2	21.1
15.7	32.3
16.2	40.4
16.7	35.1
17.1	24.7
17.1	24.2
17.6	24.5
18.0	29.7
18.9	30.2
19.2	28.3
20.4	51.8
21.2	25.7
21.5	21.8
21.8	22.1
21.9	22.0
23.7	18.8
24.1	16.1
24.7	31.7
25.7	15.3
26.2	19.2
27.1	28.0
28.0	20.6
28.8	16.8
30.5	17.4
32.7	13.4
32.8	13.7
33.6	13.0
33.7	14.3
33.8	15.6
33.9	16.2
35.6	10.0
36.5	10.9

*The peak intensity may change depending on the crystalline size and habit

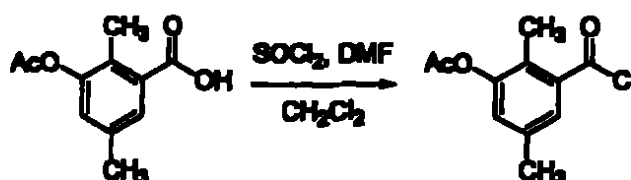
Example 8 Preparation of 3-acetoxy-2,6-dimethyl-benzolic acid

- 86 -



- Pyridine (34.0 mL, 419 mmol) and acetic anhydride (150 mL, 1.59 mol) were sequentially added to a suspension of 3-hydroxy-2,5-dimethylbenzoic acid (211 g, 1.27 mol) in toluene (1.05 L). The mixture was heated at 50 °C under argon for 6 h. Heating was discontinued and, while the mixture was still warm, n-heptane (2.10 L) was added. The mixture was allowed to cool and stir at ambient temperature overnight. The suspension was filtered, using n-heptane for rinsing and the solid was dried in a vacuum oven at 50 °C to give 212 g (80.1%) of 3-acetoxy-2,5-dimethylbenzoic acid as a pale yellow solid. m.p. = 153-154 °C, ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 11.5 (br s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.39 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ 169.3, 168.8, 149.9, 136.3, 132.9, 128.4, 128.0, 126.3, 20.8, 20.5, 13.1, MS (CI) m/z 209.0822 (209.0814 calcd for C₁₁H₁₃O₄, M + H⁺), elemental analysis calcd for C₁₁H₁₃O₄, C, 63.45, H, 5.81, found: C, 63.54, H, 5.88.

15 Example 9 Preparation of Acetic acid 3-chlorocarbonyl-2,5-dimethyl-phenyl ester

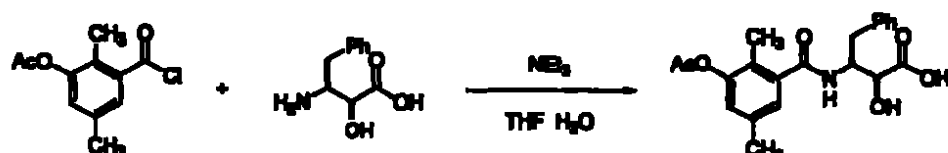


- SOCl₂ (80.0 mL, 1.09 mol) was added to a suspension of 3-acetoxy-2,5-dimethylbenzoic acid (208 g, 990 mmol), DMF (4.0 mL), and CH₂Cl₂ (1.03 L). The resulting mixture was stirred at ambient temperature for 1.5 h. n-Heptane (1.03 L) was added, followed by the slow addition of saturated aqueous NaHCO₃ (2.06 L), and the layers were then separated. The organic fraction was washed with saturated aqueous NaCl (1.00 L), dried over MgSO₄, filtered, and concentrated with a rotary evaporator to give 193 g (88.2%) of acetic acid 3-chlorocarbonyl-2,5-dimethyl-phenyl ester as a pale yellow solid. m.p. = 52-54 °C, ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.92 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.35 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 169.4, 167.7, 150.1,

- 87 -

137.3, 134.7, 132.0, 130.2, 129.1, 21.2, 21.1, 13.7 elemental analysis calcd for $C_{11}H_{11}O_3Cl$: C, 58.29; H, 4.89; found: C, 58.84; H, 4.89

Example 10- Preparation of (2S,3S)-3-(3-Acetoxy-2,5-dimethyl-benzoylamino)-2-hydroxy-4-phenyl-butyric acid



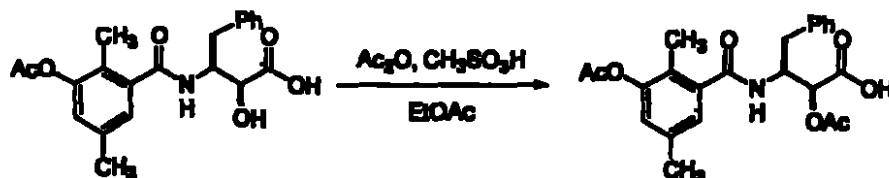
NEt₃ (265 mL, 1.88 mol) was added to a suspension of (2S,3S)-3-amino-2-hydroxy-4-phenyl-butyric acid (175 g, 888 mmol), tetrahydrofuran (875 mL), and H₂O (875 mL) at ambient temperature. The resulting solution was cooled to 0 °C. A solution of acetic acid 3-chlorocarbonyl-2,5-dimethyl-phenyl ester (193 g, 864 mmol) and tetrahydrofuran (430 mL) was slowly added. One hour later, H₂O (225 mL) was added, followed by the slow addition of 3 N HCl (390 mL). The resulting mixture was allowed to slowly warm to ambient temperature with stirring overnight. The solid was filtered, using H₂O (430 mL) for rinsing. After drying in a vacuum oven at 50 °C, 301 g (81.5%) of (2S,3S)-3-(3-acetoxy-2,5-dimethyl-benzoylamino)-2-hydroxy-4-phenyl-butyric acid was obtained as a white solid that was contaminated with ~8 mol % Et₃N·HCl. m.p. = 220-224 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.65 (br s, 1H), 8.23 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.15-7.30 (m, 5H), 6.89 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.63 (br s, 1H), 4.39-4.50 (m, 1H), 4.07 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 2.91 (app dd, J = 3.0, 14.0 Hz, 1H), 2.74 (app dd, J = 11.1, 14.1 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.72 (s, 3H) [characteristic resonances of Et₃N·HCl δ 3.09 (q, J = 7.3 Hz), 1.18 (t, J = 7.3 Hz)], ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ 174.4, 169.2, 168.2, 149.4, 139.4, 135.9, 129.5, 128.3, 126.3, 125.6, 124.7, 123.5, 73.2, 53.5, 35.4, 20.8, 20.6, 12.2 [characteristic resonances of Et₃N·HCl δ 45.9, 8.8]; MS (CI) m/z 386.1600 (386.1604 calcd for C₂₁H₂₄NO₆, M + H⁺); elemental analysis calcd for C₂₁H₂₄NO₆·0.08 Et₃N·HCl: C, 65.08; H, 6.17; N, 3.82; found: C, 64.88; H, 6.10; N, 3.68

Example 11 Preparation of (2S,3S)-2-Acetoxy-3-(3-acetoxy-2,5-dimethyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyric acid

30

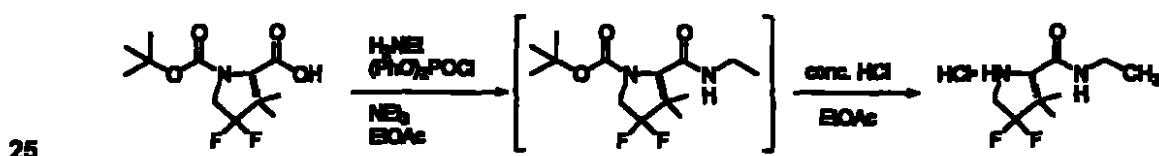
96
97

- 88 -



- Methanesulfonic acid (16.6 mL, 263 mmol) and acetic anhydride (91.0 mL, 960 mmol) were sequentially added to a suspension of (2S,3S)-3-(3-acetoxy-2,5-dimethyl-benzoylamino)-2-hydroxy-4-phenyl-butyric acid (298 g, 768 mmol) in ethyl acetate (3.00 L) at ambient temperature. The mixture was heated at 75 °C for 2 h, and the resulting solution was then cooled to ambient temperature. The solution was sequentially washed with H₂O (2.0 L), half-saturated aqueous NaCl (2.0 L), and then with saturated aqueous NaCl (1.0 L). The resulting organic fraction was concentrated to approximately half volume by distillation at one atmosphere. Heating was discontinued and the solution was allowed to cool to ambient temperature to give a suspension. n-Heptane (3.0 L) was added and the suspension stirred at ambient temperature overnight. The solid was filtered, using 1:2 ethyl acetate/n-heptane (1.6 L) for rinsing. After drying in a vacuum oven at 50 °C, 316 g (98.3%) of (2S,3S)-2-acetoxy-3-(3-acetoxy-2,5-dimethyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyric acid was obtained as a white solid: m.p. = 185-186 °C, ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13.3 (s, 1H), 8.49 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.19-7.34 (m, 5H), 6.91 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.11 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.61-4.72 (m, 1H), 2.79-2.90 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.73 (s, 3H), ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ 170.3, 169.7, 169.2, 168.5, 149.4, 139.1, 138.5, 136.1, 129.4, 128.5, 128.6, 125.4, 124.7, 123.8, 73.9, 51.1, 35.2, 20.9, 20.8, 20.6, 12.1, MS (CI) m/z 428 1713 (428 1709 calcd for C₂₅H₂₉NO₇, M + H⁺), elemental analysis calcd for C₂₅H₂₉NO₇: C, 64.63, H, 5.90, N, 3.26; found C, 64.79, H, 5.98, N, 3.15.

Example 12 Preparation of (2S)-4,4-Difluoro-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid ethylamide, hydrochloride



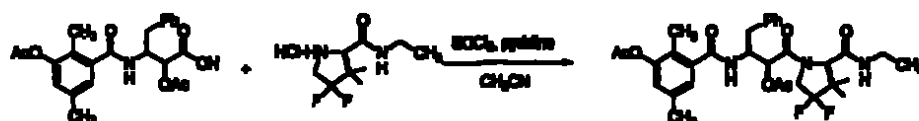
Chlorodiphenylphosphate (38.4 mL, 185 mmol) was added to a solution of (2S)-4,4-difluoro-3,3-dimethyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester (48.8 g, 175 mmol) in ethyl

97
98

- 59 -

acetate (490 mL) at ambient temperature. The solution was cooled to 0 °C, and NEt₃ (51.0 mL, 367 mmol) was added dropwise. Cooling was discontinued and the resulting suspension was allowed to warm to ambient temperature and stir for 1 h. The suspension was cooled to 0 °C, and H₂NEt (96.0 mL of a 2.0 M solution in tetrahydrofuran, 192 mmol) was slowly added. The resulting mixture was allowed to warm to ambient temperature and stir for 2 h. 20% Aqueous citric acid (490 mL) was added and the layers were then separated. The aqueous fraction was extracted with ethyl acetate (125 mL). The combined organic fractions were washed with saturated aqueous NaHCO₃ (490 mL), and the layers were then separated. The aqueous fraction was extracted with ethyl acetate (125 mL). The combined organic fractions were washed with saturated aqueous NaCl (250 mL), dried over MgSO₄, and then concentrated to a volume of ~500 mL using a rotary evaporator. Concentrated HCl (61.0 mL, 734 mmol) was added, and the solution was stirred at ambient temperature overnight. The resulting suspension was dried azeotropically with ethyl acetate (3 x 250 mL) by distillation at one atmosphere. The resulting suspension was cooled to ambient temperature, and was then filtered, using ethyl acetate (100 mL) for rinsing. After drying under vacuum at ambient temperature, 37.4 g (88.2%) of (2S)-4,4-difluoro-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid ethylamide; hydrochloride was obtained as a white solid. m.p. = 238-239 °C (decomp.); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.3 (br s, 2H), 8.70 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.71-3.80 (m, 2H), 3.06-3.34 (m, 2H), 1.21 (app d, J = 2.2 Hz, 3H), 1.08 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.97 (app d, J = 2.1 Hz, 3H), ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ 163.8, 128.1 (dd, J_{CF} = 248.6, 255.5 Hz), 64.8, 48.1 (t, J_{CF} = 33.7 Hz), 45.5 (t, J_{CF} = 20.8 Hz), 34.3, 18.3 (d, J_{CF} = 7.4 Hz), 17.4 (app dd, J_{CF} = 2.1, 5.4 Hz), 14.8, MS (CI) m/z 207 1317 (207 1309 calcd for C₉H₁₇N₂OF₂·M - HCl + H⁺); elemental analysis calcd for C₉H₁₇ClF₂N₂O·C, 44.54, H, 7.06, N, 11.64, F, 15.66, found: C, 44.40; H, 7.06, N, 11.65, F, 15.61.

Example 13. Preparation of Acetic acid 3-((18,28)-2-acetoxy-1-benzyl-3-((2S)-2-ethylcarbamoyl-4,4-difluoro-3,3-dimethyl-pyrrolidin-1-yl)-3-oxo-propylcarbamoyl)-2,5-dimethyl-phenyl ester



30

SOCl₂ (1.90 mL, 25.8 mmol) was added dropwise to a 0 °C solution of (2S,3S)-2-acetoxy-3-(3-acetoxy-2,5-dimethyl-benzoylamino)-4-phenyl-butylric acid (10.0 g, 23.5 mmol),

- 90 -

pyridine (760 mL, 93.9 mmol), and CH₃CN (80.0 mL). The resulting solution was allowed to warm to ambient temperature for 1 h, then was cooled to 0 °C. (2S)-4,4-Difluoro-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid ethylamide, hydrochloride (5.71 g, 23.6 mmol) was added in one portion. The resulting solution was allowed to warm to ambient temperature and stir for 2.5 h.

5 Saturated aqueous NaHCO₃ (110 mL) and methyl t-butyl ether (110 mL) were added, and the resulting layers were separated. The resulting organic fraction was sequentially washed with 20% aqueous citric acid (90 mL), saturated aqueous NaHCO₃ (70 mL), and saturated aqueous NaCl (70 mL). Activated charcoal (14 g) was added to the resulting organic fraction, and the mixture was stirred at ambient temperature overnight. The mixture was filtered on Celite, using

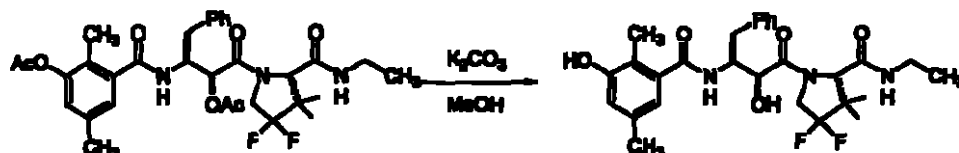
10 methyl t-butyl ether for rinsing. The filtrate was dried over MgSO₄, filtered, and concentrated to a volume of ~80 mL using a rotary evaporator. This solution of crude acetic acid 3-[(1S,2S)-2-acetoxy-1-benzyl-3-[(2S)-2-ethylcarbamoyl-4,4-difluoro-3,3-dimethyl-pyrrolidin-1-yl]-3-oxo-propylcarbamoyl]-2,5-dimethyl-phenyl ester was carried directly to the next step. Analytical data was obtained by concentrating a sample of this solution. m.p. = 88-93 °C, ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) displayed a ~10:1 mixture of rotamers. Major rotamer resonances: δ 8.58 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.02 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.18-7.42 (m, 5H), 6.92 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.34 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.41-4.68 (m, 2H), 4.19-4.32 (m, 2H), 3.03-3.26 (m, 2H), 2.95 (app dd, J = 2.4, 13.8 Hz, 1H), 2.78 (app dd, J = 11.7, 13.8 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.22 (br s, 3H), 1.07 (br s, 3H), 1.04 (t, J = 7.2 Hz, 3H) [characteristic minor rotamer resonances: δ 7.76-7.87 (m),

15 6.72 (s), 5.46 (d, J = 3.7 Hz), 2.07 (s), 1.79 (s)]; ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) displayed a ~10:1 mixture of rotamers. Major rotamer resonances: δ 170.5, 169.2, 169.0, 168.8, 168.7, 149.4, 139.1, 138.8, 138.1, 129.7, 128.3, 127.8 (dd, J_{CF} = 251.2, 254.9 Hz), 126.5, 125.7, 124.7, 123.9, 73.3, 68.2, 51.4, 43.9 (t, J_{CF} = 20.5 Hz), 33.8, 33.4, 22.0 (d, J_{CF} = 6.0 Hz), 20.8, 20.5, 17.6 (d, J_{CF} = 7.0 Hz), 15.0, 12.2 [characteristic minor rotamer resonances: δ 169.5, 168.9, 167.0, 149.5, 138.7, 129.3, 128.5, 125.4, 124.8, 124.2, 34.1, 21.2, 14.7]; MS (CI) m/z 616.2859 (616.2834 calcd for C₃₈H₄₀N₂O₇F₂, M + H⁺), elemental analysis calcd for C₃₈H₄₀F₂N₂O₇: C, 62.43, H, 6.38, N, 6.83, F, 6.17, found C, 62.08, H, 6.68, N, 6.53, F, 5.85.

25

30 **Example 14. Preparation of (2S)-4,4-Difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2,5-dimethyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyryl]-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid ethylamide**

- 91 -



Methanol (30.0 mL) and K_2CO_3 (7.16 g, 51.7 mmol) were added to the methyl *t*-butyl ether solution of acetic acid 3-((1*S*,2*S*)-2-acetoxy-1-benzyl-3-((2*S*)-2-ethoxycarbonyl-4,4-difluoro-3,3-dimethyl-pyrrolidin-1-yl)-3-oxo-propylcarbamoyl)-2,5-dimethyl-phenyl ester (from above) at ambient temperature. After stirring for 2 h, the resulting yellow solution was diluted with ethyl acetate (140 mL), 1 N HCl (50 mL), and 0.5 N HCl (140 mL), and the layers were then separated. The resulting organic fraction was sequentially washed with saturated aqueous $NaHCO_3$ (90 mL), 0.5 N HCl (70 mL), H_2O (140 mL), and saturated aqueous NaCl (70 mL). The organic fraction was then concentrated to a volume of ~100 mL by distillation at one atmosphere, and the resulting solution was then cooled to ambient temperature. Diisopropyl ether (190 mL) was slowly added, and the resulting crystalline suspension was stirred overnight at ambient temperature. The suspension was filtered, using diisopropyl ether (50 mL) for rinsing. After drying under vacuum 9.88 g (79.1%) of (2*S*)-4,4-difluoro-1-((2*S*,3*S*)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2,5-dimethyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyl)-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid ethylamide was obtained as a white solid. m.p. = 208-214 °C; ^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) displayed a ~9:1 mixture of rotamers. Major rotamer resonances: δ 9.21 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.90 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.15-7.39 (m, 5H), 6.62 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.45 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.95-4.50 (m, 6H), 3.02-3.22 (m, 2H), 2.89 (app dd, J = 2.0, 13.5 Hz, 1H), 2.72 (app dd, J = 10.4, 13.4 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.03 (t, J = 7.2 Hz, 3H) [characteristic minor rotamer resonances: δ 6.15 (d, J = 8.7 Hz), 7.85 (t, J = 5.7 Hz), 6.34 (s), 5.31 (d, J = 7.6 Hz), 4.73 (s), 1.61 (s)]; ^{13}C NMR (75 MHz, $DMSO-d_6$) displayed a ~9:1 mixture of rotamers. Major rotamer resonances: δ 171.0, 169.6, 167.2, 155.5, 139.7, 139.1, 135.1, 129.8, 128.2, 128.1 (dd, J_{CF} = 251.4, 254.0 Hz), 126.2, 118.7, 118.6, 116.2, 72.8, 68.5, 63.1, 51.5 (t, J_{CF} = 32.0 Hz), 43.7 (t, J_{CF} = 20.5 Hz), 34.2, 33.8, 22.5 (d, J_{CF} = 4.7 Hz), 20.9, 17.4 (d, J_{CF} = 7.3 Hz), 15.1, 12.2 [characteristic minor rotamer resonances: δ 171.8, 169.7, 168.0, 138.8, 129.5, 23.1, 14.9]; MS (CI) m/z 532.2614 (532.2623 calcd for $C_{28}H_{38}N_2O_6F_2$, $M + H^+$); elemental analysis calc for $C_{28}H_{38}F_2N_2O_6$: C 63.26, H 6.64, N 7.90; F 7.15, found: C, 63.20, H, 6.67; N, 7.87, F, 7.07.

100
101

- 92 -

Example 15 Preparation of crystalline (2S)-4,4-Difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2,5-dimethyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyryl]-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid ethylamide

Amorphous (2S)-4,4-Difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2,5-dimethyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyryl]-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid ethylamide was allowed to stir with water (30mg of compound per mL of water), in the form of a slurry, at a temperature of from about 50°C to about 75°C, for about 6 hours to about 48 hours. The slurry was then cooled to room temperature and filtered. The remaining solid was dried in a vacuum oven between about 30 °C to about 60°C for about 2 hours to about 24 hours under an atmospheric pressure of about 30 psi.

Example 16 X-ray diffraction pattern for crystalline (2S)-4,4-Difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2,5-dimethyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyryl]-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid ethylamide

Powder X-ray diffraction patterns for (2S)-4,4-Difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2,5-dimethyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyryl]-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid ethylamide were collected using a Bruker AXS D8 Advance diffractometer X-ray equipped with a Cu X-ray source operated at 40 kV and 50 mA. During analysis the samples were rotated at 60 rpm and analyzed from angles of 4° – 40° (θ-2θ).

Samples (approximately 100 mg) were packed in Lucite sample cups fitted with Si (511) plates as the bottom of the cup to give no background signal. Samples were spun in the φ plane at a rate of 30 rpm to minimize crystal orientation effects. The x-ray source (KCu, λ = 1.54 Å) was operated at a voltage of 45 kV and a current of 40 mA. Data for each sample were collected over a period of about 1 to 2 minutes in continuous detector scan mode at a scan speed of 1.8 seconds/step and a step size of 0.04°/step. Diffractograms were collected over the 2θ range of 4° to 40°. The results are summarized in table 2.

Table 2

Angle 2-Theta	Intensity (% of highest)*
6.6	2.16
7.4	2.45
8.2	23.59
8.6	100.00
10.4	2.95
10.5	2.98

101
102

11.1	17.12
12.0	12.93
13.2	4.76
13.8	6.70
14.7	26.68
15.5	18.38
16.4	17.29
17.0	18.85
17.8	18.20
18.4	20.43
18.0	11.58
19.8	13.94
20.7	16.74
21.5	8.42
22.2	9.79
23.6	7.35
24.1	9.78
24.4	6.75
25.2	7.84
26.1	5.89
26.5	5.68
26.9	4.91
27.2	8.78
27.8	5.01
28.0	5.32
32.0	4.99

*The peak intensity may change depending on the crystalline size and habit

Example 17: Raman scattering spectra of crystalline (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2-methyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyryl]-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid (2,2,2-trifluoro-ethyl)-amide

Raman scattering spectra of crystalline (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2-methyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyryl]-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid (2,2,2-trifluoro-ethyl)-amide were collected using Depressive Raman Spectrum from Kaiser Optical Instruments, (Raman RXN1) equipped with a base unit contains the laser (NIR laser Diode operated at wavelength of 758 nm external-cavity-stabilized diode laser, the spectrograph, 2-D array detector Charge-Coupled Device (CCD) During the analysis, the light from the laser was coupled into a multi-mode optical fiber, which carries the laser excitation at 785 nm to a fiber optic probe. Emission fiber optic cable was filtered out at the probe head, and the laser light was focused onto the sample. The backscattered from the sample was filtered to remove the light at

102
103

- 94 -

the laser wavelength and was sent to the spectrograph. The spectrograph removed any residual laser light and dispersed the Raman light into charge-coupled device (CCD) detector. During the analysis the sample was analyzed from 0 - 3450 cm^{-1} . Samples (approximately 2-10 mg) were placed on a glass plate. Data was collected over a period of about 15 to 120 seconds. The resolution was 4 cm^{-1} . Diffractiongrams were collected and the results are summarized below

Raman Shift (cm^{-1})	% Intensity
518	26
540	28
588	44
780	39
838	41
1004	100
1078	48
1475	28
1715	19

Example 18: Raman scattering spectra of crystalline (2S)-4,4-Difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2,5-dimethyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyryl]-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid ethylamide

Raman scattering spectra of crystalline (2S)-4,4-Difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2,5-dimethyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyryl]-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid ethylamide were collected using Depressive Raman Spectrum from Kaiser Optical Instruments, (Raman RXN1) equipped with a base unit contains the laser (NIR laser Diode operated at wavelength of 758 nm external-cavity-stabilized diode laser, the spectrograph, 2-D array detector Charge-Coupled Device (CCD). During the analysis the light from the laser was coupled into a multi-mode optical fiber, which carried the laser excitation at 785 nm to a fiber optic probe. Emission fiber optic cable was filtered out at the probe head, and the laser light was focused onto the sample. The backscattered from the sample was filtered to remove the light at the laser wavelength and was sent to the spectrograph. The spectrograph removed any residual laser light and dispersed the Raman light into charge-coupled device (CCD) detector. During the analysis the samples were analyzed from 0 - 3450 cm^{-1} . Samples (approximately 2-10 mg) were placed on a glass plate. Data for each sample was collected over a period of about 15 to 120 seconds. The resolution was 4 cm^{-1} . Diffractiongrams were collected and the results are summarized below

Raman Shift (cm^{-1})	% Intensity
483	64
555	32

~~103~~
104

- 05 -

622	35
655	27
753	32
781	31
809	31
976	24
1002	100
1032	33
1320	48

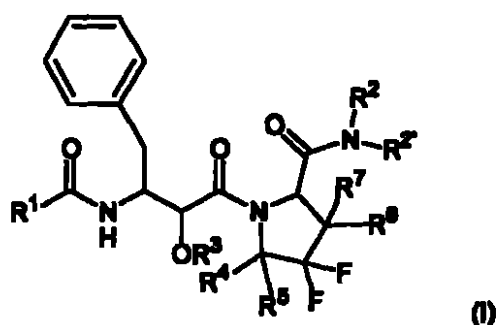
While the invention has been illustrated by reference to specific and preferred embodiments, those skilled in the art will recognize that variations and modifications may be made through routine experimentation and practice of the invention. Thus, the invention is intended not to be limited by the foregoing description, but to be defined by the appended claims and their equivalents.

5

- 88 -

We claim

1 A method of preparing compounds of formula (I)



5 **wherein:**

R¹ is phenyl optionally substituted by at least one substituent independently chosen from C₁₋₃ alkyl, hydroxyl, C₁₋₃ alkylcarbonyloxy, C₆₋₁₀ arylcarbonyloxy, and heteroarylcarbonyloxy;

R² is C₂₋₉ alkanyl or C₁₋₉ alkyl optionally substituted with at least one halogen.

R² is H or C₁-C₄ alkyl

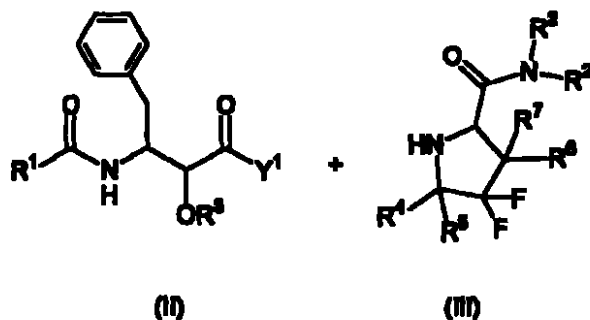
R^3 is a hydroxyl protecting group, and

R⁴, R⁵, R⁶ and R⁷ are independently chosen from H and C₁-C₈ alkyl;

comprising.

reacting a compound of formula (II), wherein Y¹ is hydroxyl or a leaving group, with a

compound of formula (II), or a salt or solvate thereof,



2 The method of claim 1, wherein in the compound of formula (I).

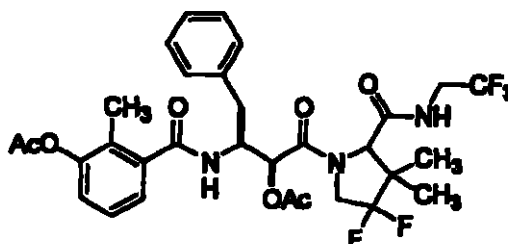
R³ is C₁₋₁₄ alkylcarbonyl, C₆₋₁₀ arylcarbonyl, or heteroarylcarbonyl.

R⁴ and R⁵ are each hydrogen, and

- 97 -

R^6 and R^7 are independently chosen from hydrogen and methyl.

3. The method of claim 2, wherein in the compound of formula (I) R^2 is H
- 5 4. The method of claim 3, wherein in the compound of formula (I):
 R^1 is phenyl substituted with at least one substituent independently chosen from methyl, hydroxyl, C_{1-6} alkylcarbonyloxy, C_{6-10} arylcarbonyloxy, and heteroarylcarbonyloxy, and
 R^6 and R^7 are methyl
- 10 5. The method of claim 4, wherein in the compound of formula (I):
 R^2 is C_{2-6} alkanyl or C_{1-6} alkyl optionally substituted with at least one fluorine, and
 R^3 is C_{1-6} alkylcarbonyl
- 6 6. The method of claim 5, wherein in the compound of formula (I) R^2 is C_{1-6} alkyl optionally
15 substituted with at least one fluorine.
- 7 7. The method of claim 6, wherein in the compound of formula (I) R^1 is phenyl substituted
with at least one substituent independently chosen from methyl, hydroxyl, and methylcarbonyloxy
- 20 8. The method of claim 6, wherein in the compound of formula (I):
 R^2 is $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, and
 R^3 is methylcarbonyl
- 9 9. The method of claim 4, wherein in the compound of formula (I) R^1 is phenyl substituted
25 with at least one substituent independently chosen from methyl and methylcarbonyloxy
- 10 10. The method of claim 9, wherein the compound of formula (I) is:



106
107

- 88 -

11 Crystalline (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2-methyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyryl]-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid (2,2,2-trifluoroethyl)-amide, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof

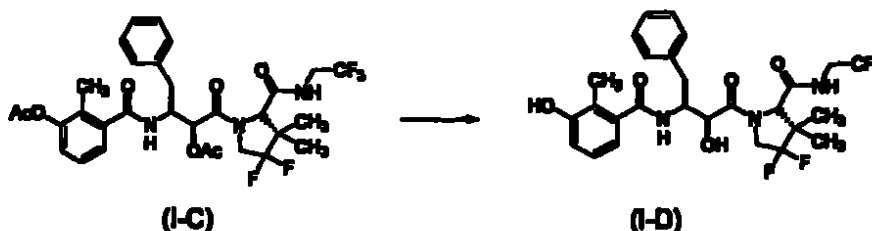
5 12 A crystalline form of (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2-methyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyryl]-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid (2,2,2-trifluoroethyl)-amide according to claim 11, exhibiting a characteristic peak in the powder x-ray diffraction pattern, expressed in degrees two-theta at about 8.7

10 13. A crystalline form of (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2-methyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyryl]-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid (2,2,2-trifluoroethyl)-amide according to claim 11 exhibiting a melting temperature of between about 191 °C and about 200 °C.

15 14 A crystalline form of (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2-methyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyryl]-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid (2,2,2-trifluoroethyl)-amide according to claim 11, that exhibits a peak in the Raman scattering spectrum, expressed in Raman shift, at about 1004 cm⁻¹

20 15 A method of preparing a crystalline form of (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2-methyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyryl]-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid (2,2,2-trifluoroethyl)-amide, comprising

a) deprotecting the compound of formula (I-C),



25

to afford amorphous (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2-methyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyryl]-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid (2,2,2-trifluoroethyl)-amide (I-D), and

b) slurrying amorphous (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2-methyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyryl]-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid (2,2,2-

30

- 89 -

trifluoroethyl)-amide in water to afford a crystalline form of (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2-methyl-benzoylamino)-4-phenyl-butanyl]-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid (2,2,2-trifluoroethyl)-amide.

FIG. 1

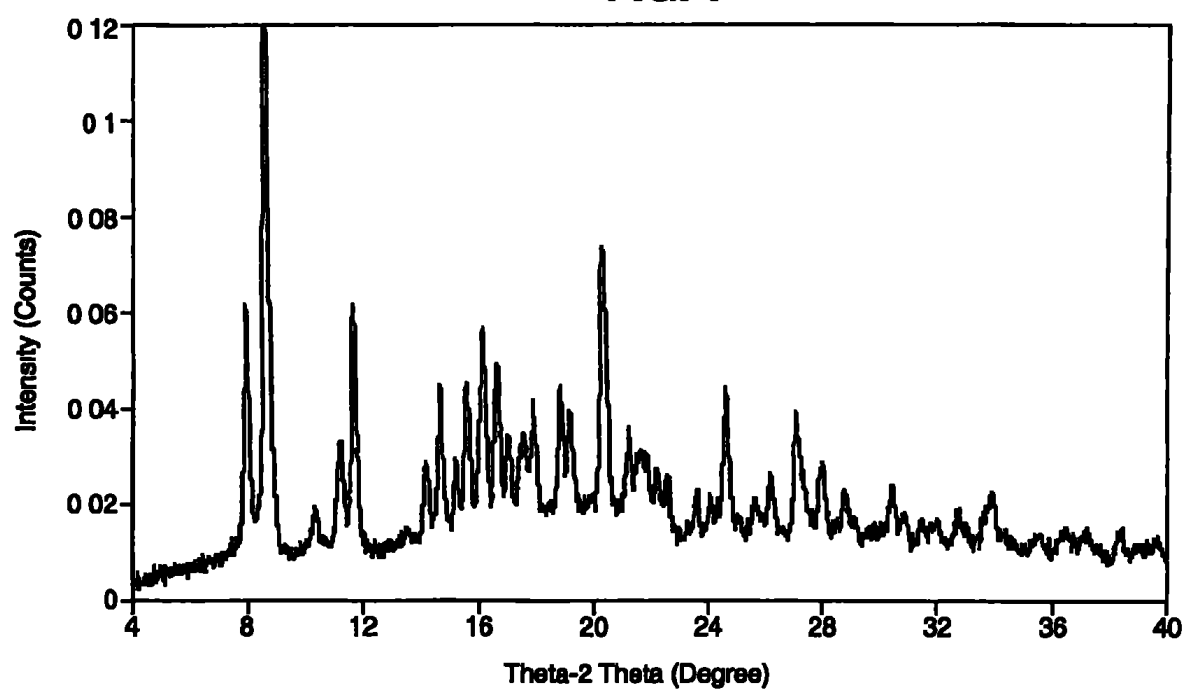
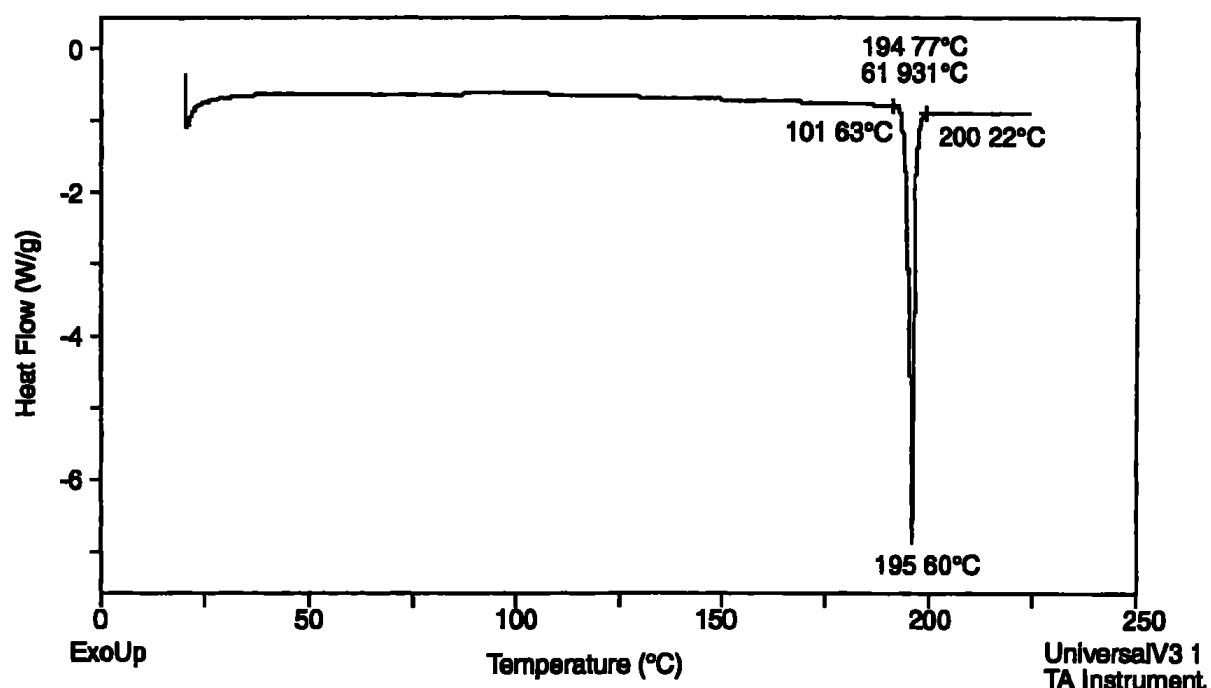
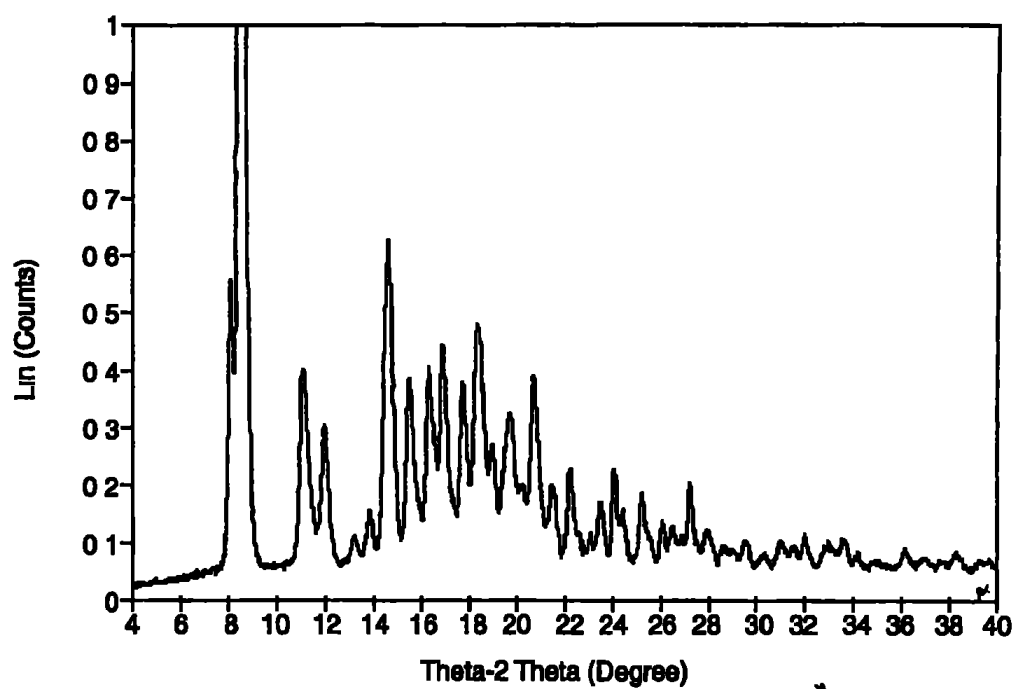


FIG. 2



470

FIG. 3



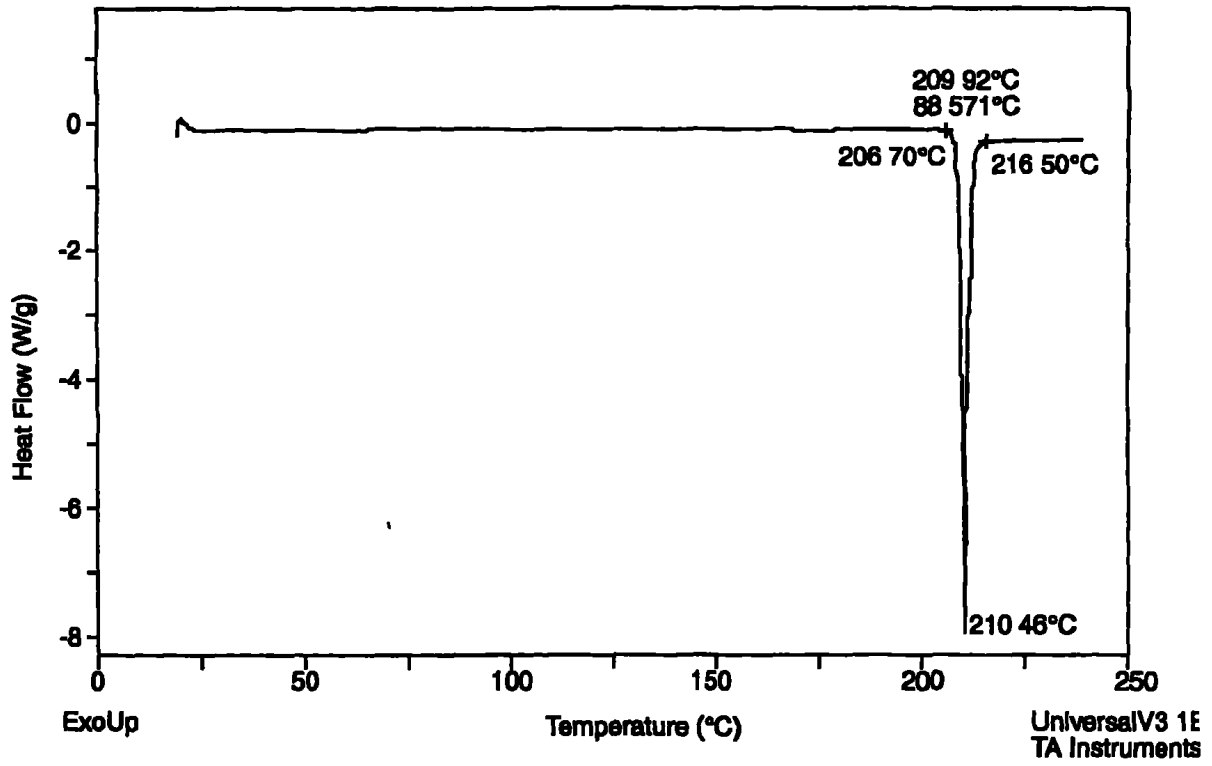
1/2

W/O 2005/054 187

PCT/IB2004/001810

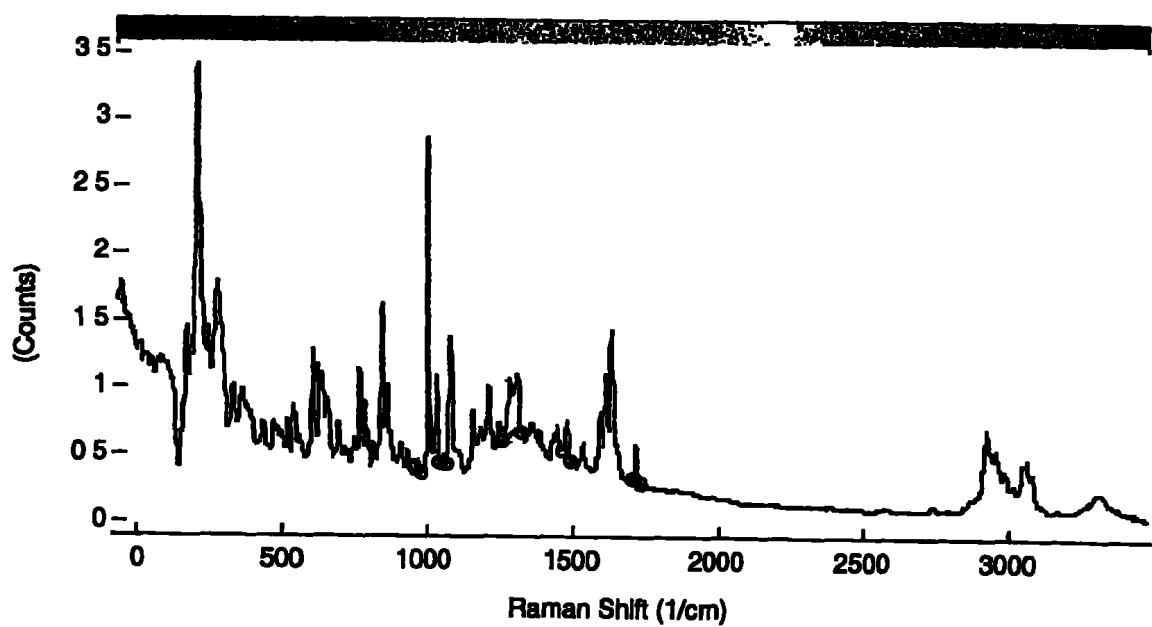
4/4

FIG. 4



272

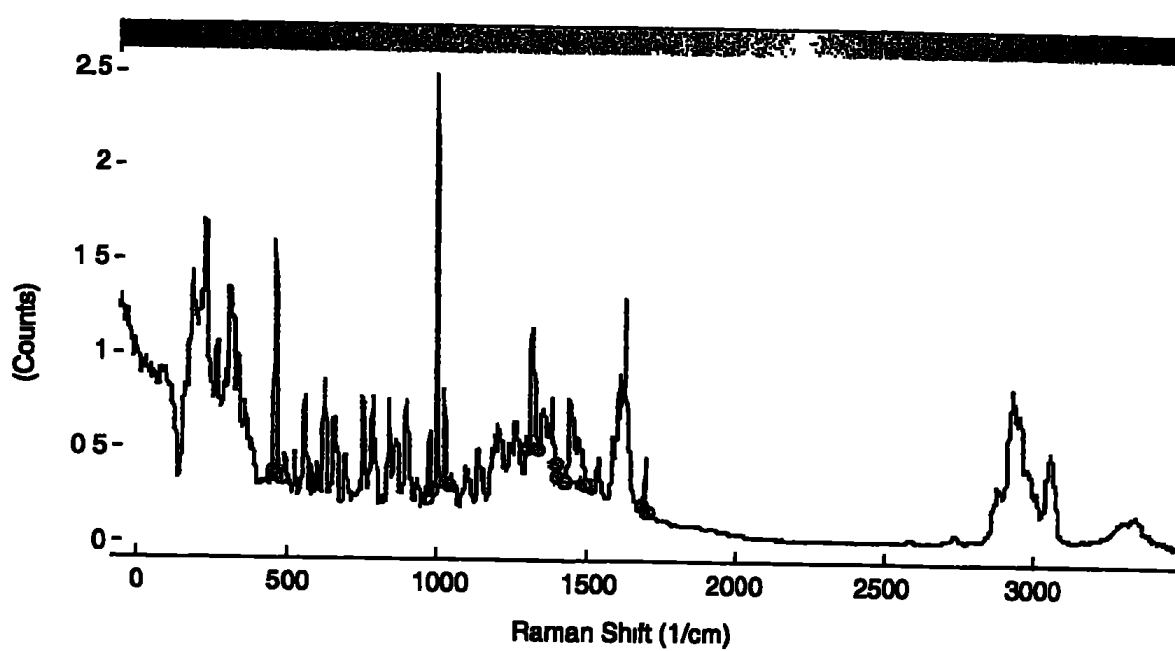
FIG. 5



1/4

WO 2005/054187

FIG. 6



PCT/IB2004/003810

478

INTERNATIO SEARCH REPORT

Original Application No
IB2004/003810

115

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D207/16 A61K31/401

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data bases consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/100844 A (AGOURON PHARMACEUTICALS, INC) 19 December 2002 (2002-12-19) page 19, line 1 - page 20, line 14 page 167, line 1 - page 167, line 10, examples C1,C23	1-15
P,X	US 2004/204591 A1 (KUCERA DAVID JOHN ET AL) 14 October 2004 (2004-10-14) paragraphs '0143', '0275', '0472' - '0486'	1-15



Further documents are listed in the continuation of text C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claims or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (see specification)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

A* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 February 2005

Date of mailing of the international search report

22/02/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. 5010 Patentweg 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Telex 31 691 epe nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Usue111, A

715

INTERNATIO SEARCH REPORT

Patent Application No
F. .B2004/003810 116

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02100844 A	19-12-2002	BR 0210344 A	13-07-2004
		BR 0210358 A	22-06-2004
		CA 2450265 A1	19-12-2002
		CA 2450269 A1	19-12-2002
		EP 1448539 A1	25-08-2004
		EP 1409466 A2	21-04-2004
		JP 2004534061 T	11-11-2004
		WO 02100845 A1	19-12-2002
		WO 02100844 A2	19-12-2002
		US 2003153507 A1	14-08-2003
		US 2003225071 A1	04-12-2003
		US 2004171842 A1	02-09-2004
		US 2004204591 A1	14-10-2004
		ZA 200309041 A	22-07-2004
US 2004204591 A1	14-10-2004	US 2003225071 A1	04-12-2003
		BR 0210344 A	13-07-2004
		BR 0210358 A	22-06-2004
		CA 2450265 A1	19-12-2002
		CA 2450269 A1	19-12-2002
		EP 1448539 A1	25-08-2004
		EP 1409466 A2	21-04-2004
		JP 2004534061 T	11-11-2004
		WO 02100845 A1	19-12-2002
		WO 02100844 A2	19-12-2002
		US 2003153507 A1	14-08-2003
		US 2004171842 A1	02-09-2004
		ZA 200309041 A	22-07-2004

776
117

MÉTODOS PARA PREPARAR COMPUESTOS UTILES COMO
INHIBIDORES DE PROTEASA

La presente solicitud reivindica la prioridad de las solicitudes provisionales de los Estados Unidos No 5 60/527 470, presentada el 4 de diciembre de 2003 y N° 60/591 354, presentada el 26 de julio de 2004, ambas incorporadas a la presente por referencia

Campo de la invención

La presente invención se refiere a métodos para 10 preparar compuestos útiles como inhibidores de la enzima proteasa del VIH, intermedios en la preparación de dichos compuestos, como así también a formas cristalinas de dichos compuestos

Antecedentes de la invención

15 La presente invención se refiere a métodos para preparar y a compuestos intermedios utiles en la preparación de inhibidores de la proteasa del virus de inmunodeficiencia humana (VIH)

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (Sida) 20 causa una degradación gradual del sistema inmunológico del organismo, como así también un deterioro progresivo de los sistemas nerviosos periférico y central Desde su reconocimiento inicial a principios de la década del ochenta, el sida se ha propagado rápidamente y ha alcanzado 25 ahora proporciones epidémicas dentro de un segmento relativamente limitado de la población La investigación intensiva ha conducido al descubrimiento del agente responsable, el retrovirus T-linfotrópico humano III (VTLH-III), ahora comunmente denominado VIH

30 El VIH es un miembro de la clase de virus conocidos como retrovirus y es el agente etiológico del sida El genoma retroviral está compuesto por ARN que se convierte en ADN por transcripción inversa Este ADN retroviral se

integra luego establemente en un cromosoma de células
hospedantes y, empleando el proceso replicativo de las
células hospedantes, produce nuevas partículas retrovirales
y hace avanzar la infección hacia otras células. El VIH
5 parece tener una afinidad particular hacia el linfocito de
T-4 humano que cumple una función vital en el sistema
inmunológico del organismo. La infección del VIH de estos
glóbulos blancos disminuye esta población de glóbulos
blancos. Eventualmente, el sistema inmunológico se torna
10 inoperante e ineficaz contra distintas enfermedades
oportunistas como, entre otras, neumonía por neumocistis
carini, sarcoma de Kaposi y cáncer del sistema linfático.
Si bien no se entiende el mecanismo exacto de la formación
y funcionamiento del virus VIH, la identificación del virus
15 ha conducido a cierto progreso para controlar la
enfermedad. Por ejemplo, se ha descubierto que el fármaco
azidotimidina (AZT) es eficaz para inhibir la transcripción
inversa del genoma retroviral del virus VIH, proporcionando
de este modo una medida de control, aunque no una cura,
20 para pacientes afectados con sida. Continúa la búsqueda de
fármacos que puedan curar o al menos proporcionen una
medida mejorada de control del virus mortal VIH y en
consecuencia del tratamiento del sida y de las enfermedades
relacionadas.

25 La replicación retroviral rutinariamente se
caracteriza por el procesamiento post-traduccionaL de
poliproteínas. Este procesamiento se lleva a cabo mediante
la enzima proteasa del VIH viralmente codificada. Esto
produce polipéptidos maduros que posteriormente ayudarán en
30 la formación y función del virus infeccioso. Si se suprime
este procesamiento molecular, entonces se termina la
producción normal del VIH. Por lo tanto, los inhibidores de

la proteasa del VIH pueden funcionar como agentes virales anti-VIH

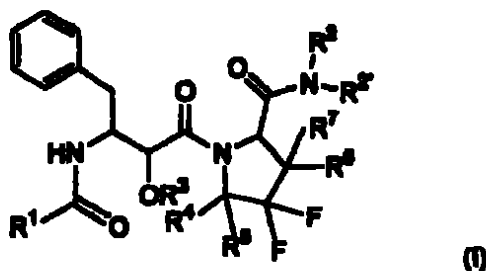
La proteasa del VIH es uno de los productos traducidos del gen pol 25 de la proteína estructural del VIH. Esta proteasa retroviral específicamente escinde otros polipéptidos estructurales en sitios discretos para liberar estas enzimas y proteínas estructurales recientemente activadas, tornando de este modo el virión competente a la replicación. Como tal, la inhibición de la proteasa del VIH mediante compuestos potentes puede prevenir la integración proviral de los linfocitos T infectados durante la fase temprana del ciclo de vida del VIH-1, como también inhibir el procesamiento proteolítico viral durante su etapa tardía. Adicionalmente, los inhibidores de proteasa pueden tener las ventajas de estar más fácilmente disponibles, vivir por más tiempo en el virus y ser menos tóxicos que los fármacos actualmente disponibles, posiblemente debido a su especificidad para la proteasa retroviral.

Los métodos para preparar los compuestos útiles como inhibidores de la proteasa del VIH se han descrito en, p ej., la patente estadounidense N° 5 962 640, la patente estadounidense N° 5 932 550, la patente estadounidense N° 6 222 043, la patente estadounidense N° 5 644 028, la publicación internacional WO 02/100844, la patente australiana N° 705193, la solicitud de patente canadiense N° 2 179 935, la solicitud de patente europea N° 0 751 145, la solicitud de patente japonesa N° 100867489, Y Hayashi, et al., J Org Chem, 66, 5537-5544 (2001), K Yoshimura, et al., Proc Natl Acad Sci EE UU, 96, 8675-8680 (1999), y T Mimoto, et al., J Med Chem, 42, 1789-1802 (1999). Por lo tanto, ya se conocen los métodos para preparar los compuestos útiles como inhibidores de proteasa. No obstante, estos métodos fueron lineales y por

lo tanto ineficientes Los métodos mejorados de la invención proveen rutas sintéticas convergentes que tienen eficacia maximizada

Resumen de la invención

5 La presente invención se refiere a métodos para preparar compuestos de la fórmula (I) o una de sus sales o solvatos



en la que

10 R¹ es fenilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente independientemente seleccionado entre alquilo C₁₋₆, hidroxilo, alquilcarboniloxi C₁₋₆, arilcarboniloxi C₆₋₁₀ y heteroarilcarboniloxi,

R² es alquenilo C₂₋₆ o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido
15 con al menos un halógeno,

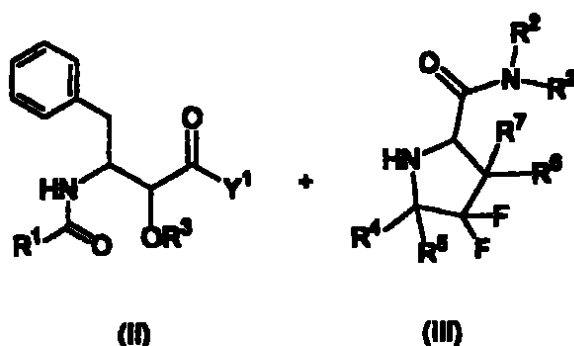
R³ es H o alquilo C₁₋₄,

R⁴ es hidrógeno o un grupo protector hidroxilo, y

R⁵, R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente entre H y alquilo C₁₋₆,

20 que comprende

hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II), en la que Y¹ es hidroxilo o un grupo saliente y R¹ es tal como se describe para la fórmula (I), con un compuesto de la fórmula (III) o una de sus sales o solvatos

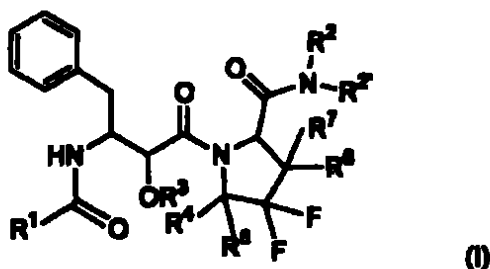


La presente invención comprende además desproteger el compuesto de la fórmula (I) cuando R^3 es un grupo protector de hidroxilo para producir un compuesto de la fórmula (I),
5 en la que R^3 es hidrógeno

La presente invención provee también compuestos intermedios que son útiles para la preparación de los compuestos de la fórmula (I)

A continuación se describen otras realizaciones de la
10 presente invención

En otro aspecto de la presente invención, se proveen métodos para preparar compuestos de la fórmula (I),

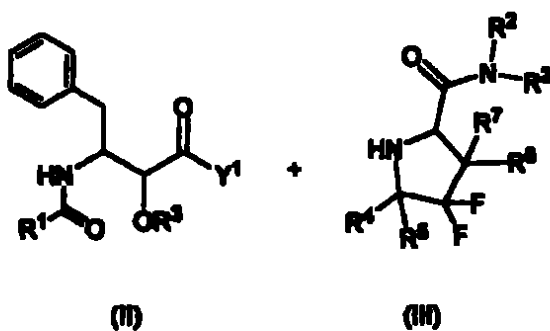


- en la que
- 15 R^1 es fenilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente independientemente seleccionado entre alquilo C_{1-6} , hidroxilo, alquilcarbonilo C_{1-6} , arilcarbonilo C_{6-10} y heteroarilcarbonilo,
- R^2 es alqueno C_{2-6} o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido
20 con al menos un halógeno,
- R^2 es H o alquilo C_{1-4} ,
- R^3 es un grupo protector de hidroxilo y

R^4 , R^5 , R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre H y alquilo C^1-C^6 ,

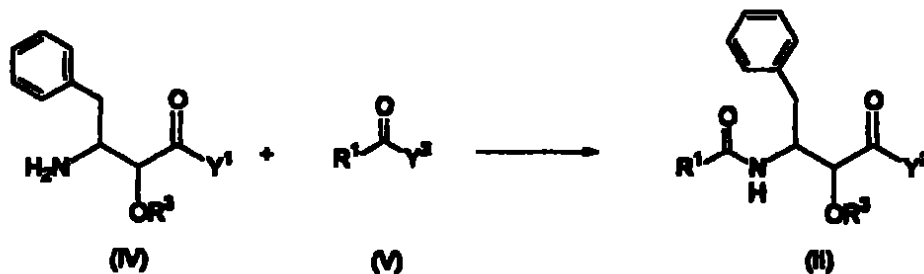
que comprende

hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II), en la que
5 Y^1 es hidroxilo o un grupo saliente, con un compuesto de la fórmula (III) o una de sus sales o solvatos

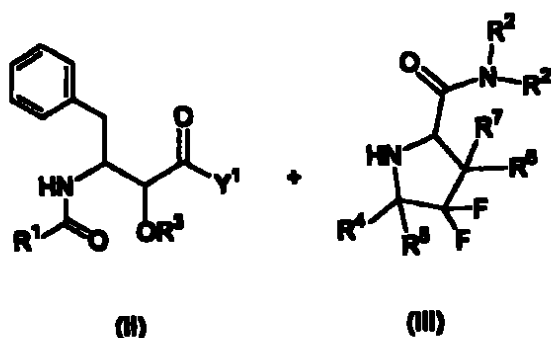


En otro aspecto de la presente invención, se proveen métodos para la preparación de los compuestos de la fórmula
10 (I), que comprenden

(i) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (IV), en la que Y^1 es hidroxilo o $-OP^1$, en la que P^1 es un grupo protector adecuado y R^3 es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 o un grupo protector hidroxilo adecuado, con un compuesto de la
15 fórmula (V), en la que Y^2 es un grupo saliente, para producir un compuesto de la fórmula (II),



(ii) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (II) con un compuesto de la fórmula (III) o una de sus sales o
20 solvatos, para producir un compuesto de la fórmula (I), y



(111) opcionalmente desproteger aquellos compuestos de la fórmula (I), en la que R^3 es un grupo protector de hidroxilo, para producir un compuesto de la fórmula (I), en la que R^3 es hidrógeno

En otro aspecto de la presente invención se proveen cualquiera de los métodos descritos en la presente para preparar los compuestos de la fórmula (I), en la que el compuesto de (II) Y^1 es hidroxilo

Incluso en otro aspecto de la presente invención se proveen cualquiera de los métodos descritos en la presente para la preparación de los compuestos de la fórmula (I), en la que

R^1 es fenilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente independientemente seleccionado entre alquilo C_{1-6} , hidroxilo, alquilcarbonilo C_{1-6} , arilcarbonilo C_{6-10} y heteroarilcarbonilo,

R^2 es alquenilo C_{2-6} o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con al menos un halógeno,

R^3 es H, metilo o etilo,

R^3 es un grupo protector de hidroxilo, y

R^4 , R^5 , R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre H y alquilo C_{1-6}

Incluso otro aspecto de la presente invención provee cualquiera de los métodos descritos en la presente para la preparación de los compuestos de la fórmula (I), en la que

R¹ es fenilo sustituido con al menos un sustituyente
independientemente seleccionado entre alquilo C₁₋₆,
hidroxilo, alquilcarboniloxi C₁₋₆, arilcarboniloxi C₆₋₁₀ y
heteroarilcarboniloxi, R² es alquenilo C₂₋₆ o alquilo C₁₋₆
5 opcionalmente sustituido con al menos un halógeno,
R² es H, metilo o etilo,
R³ es alquilcarbonilo C₁₋₆, arilcarbonilo C₆₋₁₀ o
heteroarilcarbonilo,
R⁴ y R⁵ son cada uno H, y

10 R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente entre H y metilo

Incluso en otro aspecto, la presente invención provee
cualquiera de los métodos descritos para la preparación de
los compuestos de la fórmula (I), en la que

R¹ es fenilo sustituido con al menos un sustituyente
15 independientemente seleccionado entre alquilo C₁₋₆,
hidroxilo, alquilcarboniloxi C₁₋₆, arilcarboniloxi C₆₋₁₀ y
heteroarilcarboniloxi,

R² es alquenilo C₂₋₆ o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido
con al menos un halógeno,

20 R² es H,

R³ es alquilcarbonilo C₁₋₆, arilcarbonilo C₆₋₁₀ o
heteroarilcarbonilo,

R⁴ y R⁵ son cada uno H, y

R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente entre H y metilo

25 Otro aspecto de la presente invención provee
cualquiera de los métodos descritos en la presente para la
preparación de los compuestos de la fórmula (I), en la que

R¹ es fenilo sustituido con al menos un sustituyente
independientemente seleccionado entre metilo, hidroxilo,
30 alquilcarboniloxi C₁₋₆, arilcarboniloxi C₆₋₁₀ y
heteroarilcarboniloxi,

R² es alquenilo C₂₋₆ o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido
con al menos un halógeno,

124
125

R² es H,
R³ es alquilcarbonilo C₁₋₆, arilcarbonilo C₆₋₁₀ o
heteroarilcarbonilo,
R⁴ y R⁵ son cada uno H, y
5 R⁶ y R⁷ son metilo

La presente invención provee además cualquiera de los
métodos descritos en la presente para la preparación de los
compuestos de la fórmula (I), en la que

R¹ es fenilo sustituido con al menos un sustituyente
10 independientemente seleccionado entre metilo, hidroxilo,
alquilcarbonilo C₁₋₆, arilcarbonilo C₆₋₁₀ y
heteroarilcarbonilo,

R² es alqueno C₂₋₆ o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido
con al menos un flúor,

15 R² es H,
R³ es alquilcarbonilo C₁₋₆,
R⁴ y R⁵ son cada uno H, y
R⁶ y R⁷ son metilo

Incluso en otro aspecto de la presente invención, se
20 proveen cualquiera de los métodos descritos en la presente
para la preparación de los compuestos de la fórmula (I), en
la que

R¹ es fenilo sustituido con al menos un sustituyente
independientemente seleccionado entre metilo, hidroxilo,
25 alquilcarbonilo C₁₋₆, arilcarbonilo C₆₋₁₀ y
heteroarilcarbonilo,

R² es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con al menos un
fluor,

R² es H,
30 R³ es alquilcarbonilo C₁₋₆,
R⁴ y R⁵ son cada uno H, y
R⁶ y R⁷ son metilo

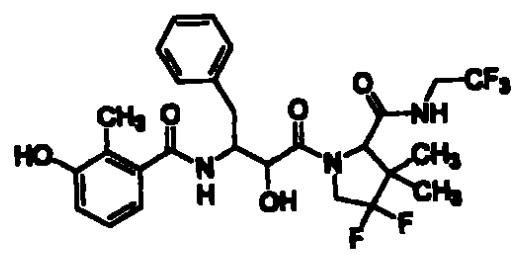
Incluso en otro aspecto de la invención, se proveen cualquiera de los métodos descritos en la presente para la preparación de los compuestos de la fórmula (I), en la que R^1 es fenilo sustituido con al menos un sustituyente
5 independientemente seleccionado entre metilo, hidroxilo y metilcarbonilo, R^2 es alquilo C_{1-6} sustituido con al menos un flúor, R^2 es H, R^3 es alquilcarbonilo C_{1-6} ,
10 R^4 y R^5 son cada uno H, y R^6 y R^7 son metilo

Incluso en otro aspecto de la presente invención, se proveen cualquier de los métodos descritos en la presente para la preparación de los compuestos de la fórmula (I), en
15 la que R^1 es fenilo sustituido con al menos un sustituyente independientemente seleccionado entre metilo, hidroxilo y metilcarbonilo, R^2 es $-CH_2CF_3$,
20 R^2 es H, R^3 es metilcarbonilo, R^4 y R^5 son cada uno H, y R^6 y R^7 son metilo

Incluso en otro aspecto de la presente invención, se proveen cualquiera de los métodos descritos en la presente para la preparación de los compuestos de la fórmula (I), en
25 la que R^1 es fenilo sustituido con al menos un sustituyente independientemente seleccionado entre metilo y
30 metilcarbonilo, R^2 es $-CH_2CF_3$, R^2 es H, R^3 es metilcarbonilo,

R⁴ y R⁵ son cada uno H, y
R⁶ y R⁷ son metilo

En la presente invención, se proveen también
cualquiera de los métodos descritos en la presente para la
5 preparación de los compuestos de la fórmula (I), en la que
el compuesto de la fórmula (I) es



Incluso en la presente invención, se proveen
cualquiera de los métodos aquí descritos para la
10 preparación de los compuestos de la fórmula (I), en la que
R¹ es fenilo sustituido con al menos un sustituyente
independientemente seleccionado entre metilo, hidroxilo,
alquilcarbonilo C₁₋₆, arilcarbonilo C₆₋₁₀ y
heteroarilcarbonilo,

15 R² es alquilo C₁₋₆,
R² es H,
R³ es alquilcarbonilo C₁₋₆,
R⁴ y R⁵ son cada uno H, y
R⁶ y R⁷ son metilo

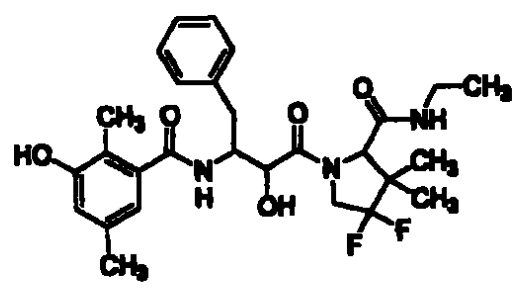
20 Incluso en otro aspecto de la presente invención, se
proveen cualquiera de los métodos descritos en la presente
para la preparación de los compuestos de la fórmula (I), en
la que

R¹ es fenilo sustituido con al menos un sustituyente
25 independientemente seleccionado entre metilo, hidroxilo y
metilcarbonilo,
R² es -CH₂CH₃,
R² es H,
R³ es metilcarbonilo,

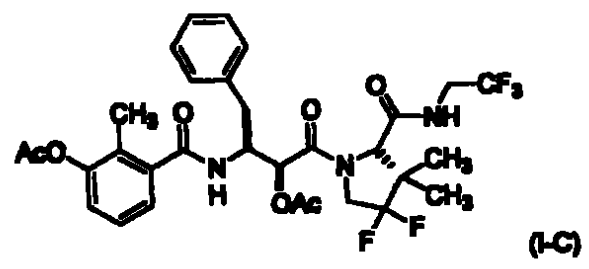
R⁴ y R⁵ son cada uno H,
R⁶ y R⁷ son metilo

La presente invención también provee cualquiera de los
métodos aquí descritos para la preparación de los
5 compuestos de la fórmula (I), en la que
R¹ es fenilo sustituido con al menos un sustituyente
independientemente seleccionado entre metilo y
metilcarbonilo,
R² es -CH₂CH₃,
10 R² es H,
R³ es metilcarbonilo,
R⁴ y R⁵ son cada uno H, y
R⁶ y R⁷ son metilo

También se proveen cualquiera de los métodos descritos
15 en la presente para la preparación de los compuestos de la
fórmula (I), en la que el compuesto de la fórmula (I) es

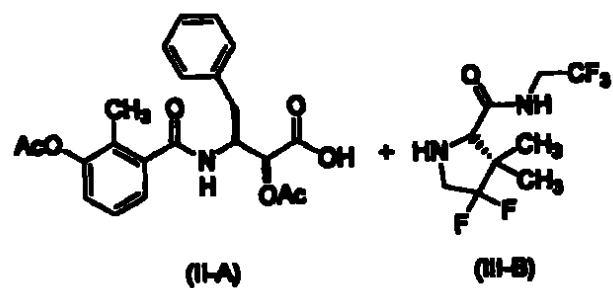


Incluso en otro aspecto de la presente invención, se
proveen métodos para la preparación de los compuestos de la
20 fórmula (I-C),

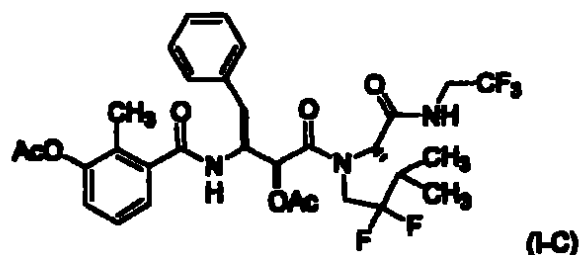


que comprenden

hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II-A) con un compuesto de la fórmula (III-B), o una de sus sales o solvatos

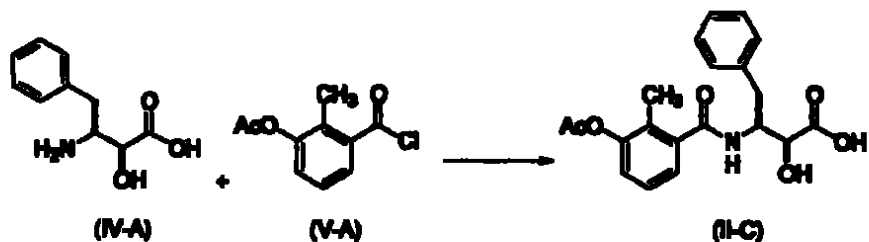


5 Incluso en otro aspecto de la presente invención se provee un método para preparar un compuesto de la fórmula (I-C),



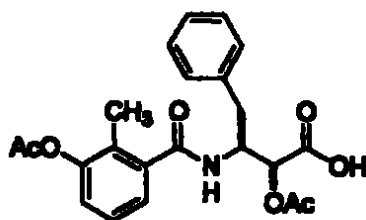
que comprende

10 (i) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (IV-A) con un compuesto de la fórmula (V-A),



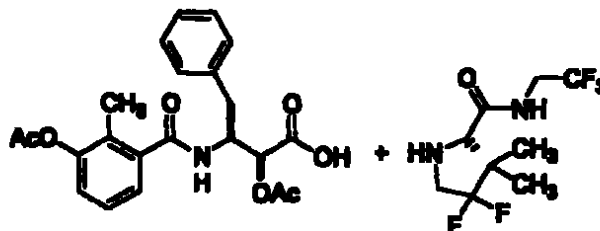
para producir un compuesto de la fórmula (II-C),

(ii) tratar el compuesto de la fórmula (II-C) con un agente acetilante para producir un compuesto de la fórmula (II-A),
15 y



(II-A)

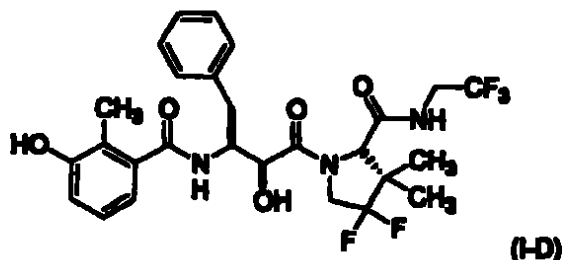
(111) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (II-A) con un compuesto de la fórmula (III-B)



(II-A)

(III-B)

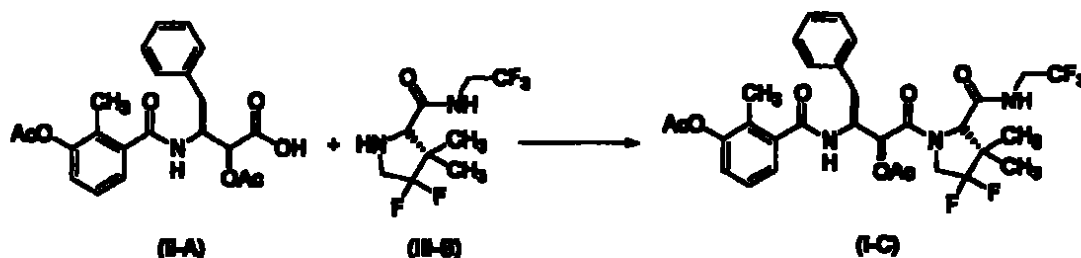
5 La presente invención también provee métodos para la preparación de los compuestos de la fórmula (I-D),



(I-D)

comprendiendo dicho método

(1) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II-A) con
10 un compuesto de la fórmula (III-B) o una de sus sales o solvatos,



(II-A)

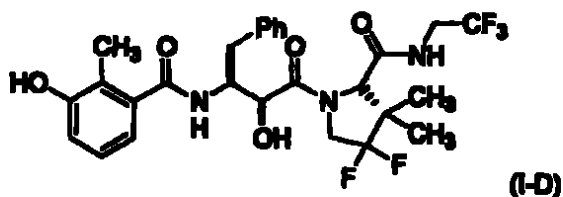
(III-B)

(I-C)

para producir un compuesto de la fórmula (I-C), y

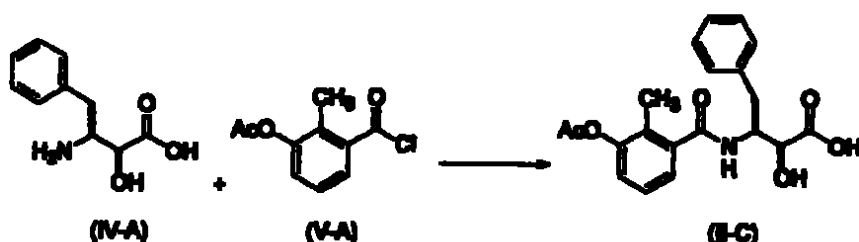
(11) desproteger el compuesto de la fórmula (I-C)

Incluso en otro aspecto de la presente invención, se proveen métodos para la preparación de los compuestos de la fórmula (I-D),



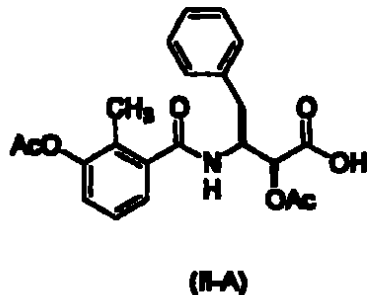
5 que comprenden

(1) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (IV-A) con un compuesto de la fórmula (V-A),

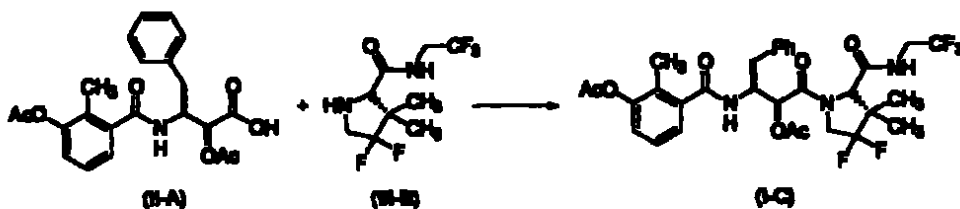


para producir un compuesto de la fórmula (II-C),

10 (ii) tratar el compuesto de la fórmula (II-C) con un agente acetilante para producir un compuesto de la fórmula (II-A),
y



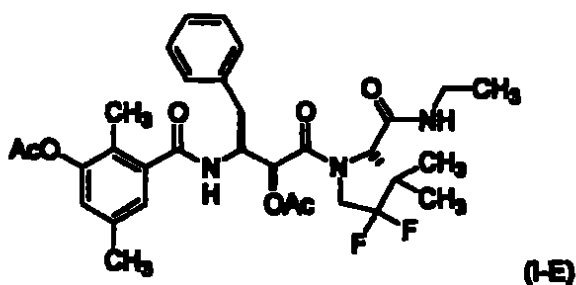
(iii) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (II-A)
15 con un compuesto de la fórmula (III-B),



para producir un compuesto de la fórmula (I-C), y

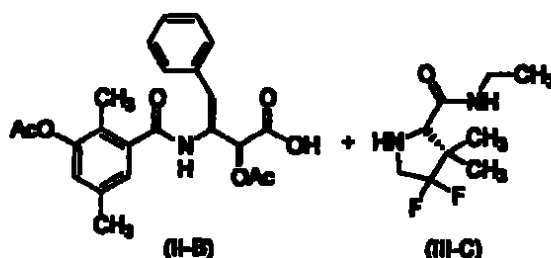
(111) desproteger el compuesto de la fórmula (I-C)

Otro aspecto de la presente invención provee métodos para la preparación de los compuestos de la fórmula (I-E),

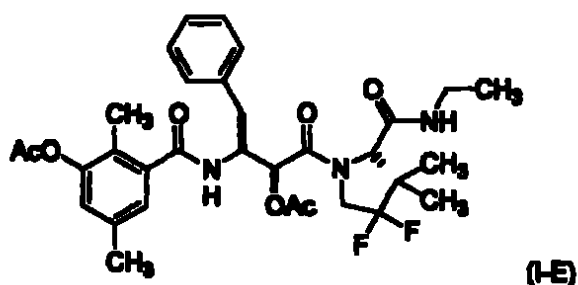


que comprenden

- 5 hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II-B) con un compuesto de la fórmula (III-C) o una de sus sales o solvatos

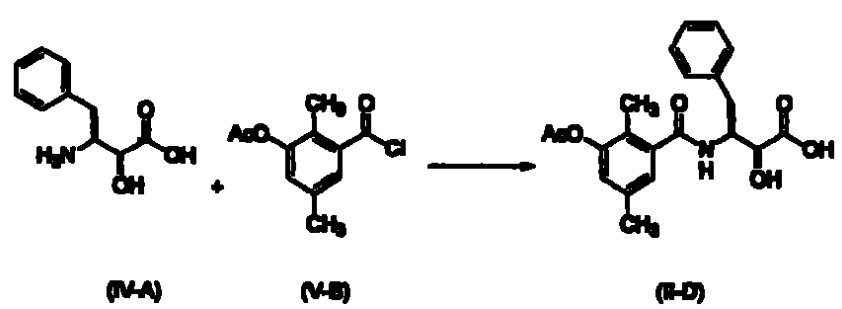


- Incluso otro aspecto de la presente invención provee métodos para la preparación de los compuestos de la fórmula (I-E),

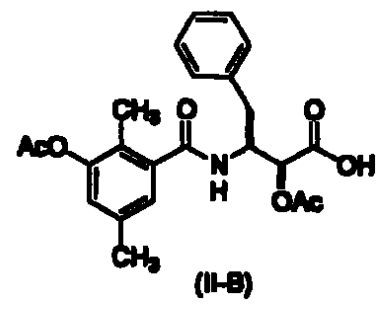


que comprenden

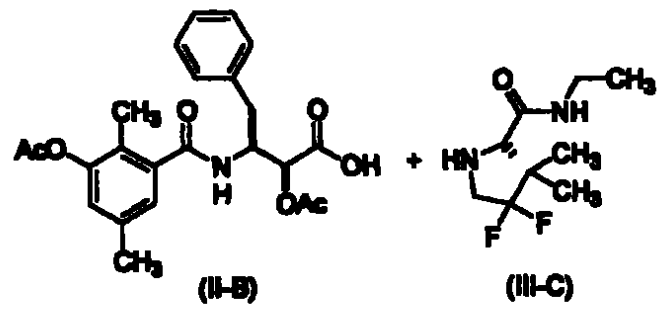
- (1) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (IV-A) con un compuesto de la fórmula (V-B),



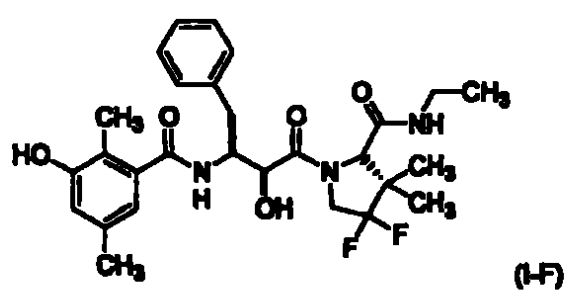
para producir un compuesto de la fórmula (II-D),
 (11) tratar el compuesto de la fórmula (II-D) con un agente acetilante,



5 para producir un compuesto de la fórmula (II-B), y
 (111) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (II-B) con un compuesto de la fórmula (III-C)

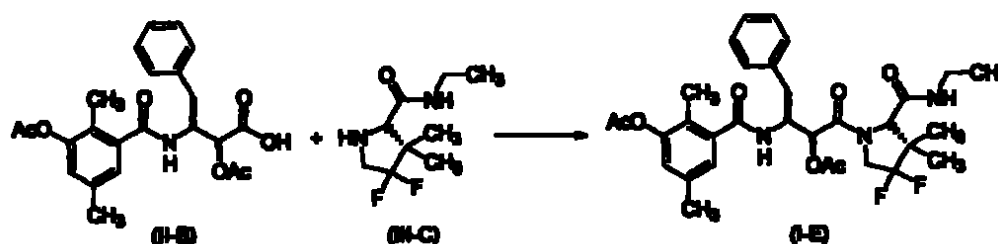


10 También se proveen métodos para la preparación de los compuestos de la fórmula (I-F),



comprendiendo dicho método

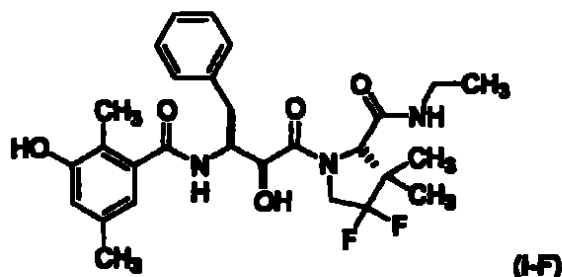
(1) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II-B) con un compuesto de la fórmula (III-C) o una de sus sales o solvatos,



5 para producir un compuesto de la fórmula (I-E), y

(11) desproteger el compuesto de la fórmula (I-E)

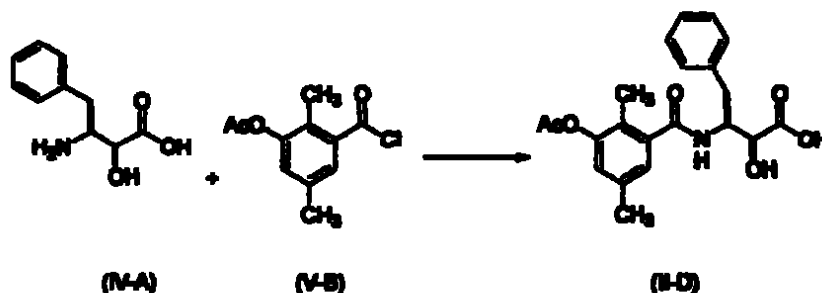
Incluso en otro aspecto de la presente invención se proveen métodos para preparar los compuestos de la fórmula (I-F),



10

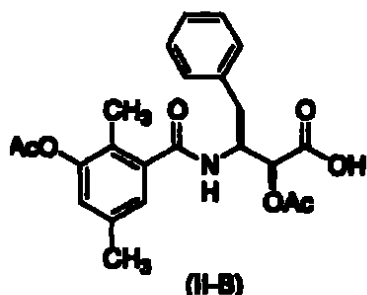
que comprenden

(1) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (IV-A) con un compuesto de la fórmula (V-B),

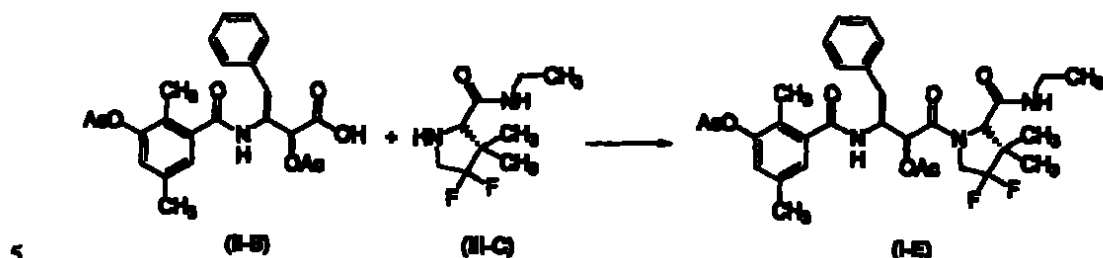


15 para producir un compuesto de la fórmula (II-D),

(11) tratar el compuesto de la fórmula (II-D) con un agente acetilante,

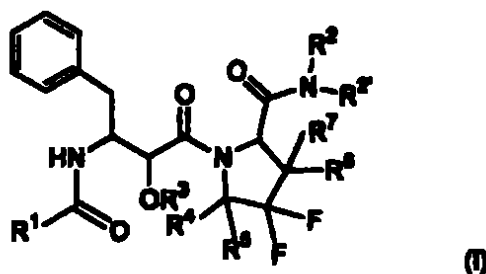


para producir un compuesto de la fórmula (II-B),
 (iii) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (II-B)
 con un compuesto de la fórmula (III-C),



para producir un compuesto de la fórmula (I-E), y
 (iv) desproteger el compuesto de la fórmula (I-E)

Otro aspecto de la presente invención provee
 compuestos de la fórmula (I) o una de sus sales o solvatos



10

en la que

R^1 es fenilo opcionalmente sustituido con al menos un
 sustituyente independientemente seleccionado entre alquilo
 C_{1-6} , hidroxilo, alquilcarbonilo C_{1-6} , arilcarbonilo C_{6-10}
 15 y heteroarilcarbonilo,

R^2 es alquenilo C_{2-6} o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido
 con al menos un halógeno,

R^3 es H o alquilo C_{1-4} ,

R^4 es un grupo protector de hidroxilo y

R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente entre H y alquilo C₁-C₆

Incluso en otro aspecto de la presente invención, se proveen compuestos de la fórmula (I), en la que

5 R¹ es fenilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente independientemente seleccionado entre alquilo C₁₋₆, hidroxilo, alquilcarboniloxi C₁₋₆, arilcarboniloxi C₆₋₁₀ y heteroarilcarboniloxi,

10 R² es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con al menos un halógeno,

R² es H o alquilo C₁-C₄,

R³ es un grupo protector de hidroxilo, y

R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente entre H y alquilo C₁-C₆, o una de sus sales o solvatos

15 Incluso en otro aspecto de la presente invención se proveen compuestos de la fórmula (I), en la que

R¹ es fenilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente independientemente seleccionado entre alquilo C₁₋₆, alquilcarboniloxi C₁₋₆, arilcarboniloxi C₆₋₁₀ heteroarilcarboniloxi,

20 R² alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con al menos un halógeno,

R² es H o alquilo C₁-C₄,

R³ es un grupo protector de hidroxilo, y

25 R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente entre H y alquilo C₁-C₆, o una de sus sales o solvatos

La presente invención también provee compuestos de la fórmula (I), en la que

30 R¹ es fenilo sustituido con al menos un sustituyente independientemente seleccionado entre metilo y metilcarboniloxi,

R² es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con al menos un halógeno,

R^2 es hidrógeno,
 R^3 es un grupo protector de hidroxilo,
 R^4 y R^5 son hidrógeno, y
 R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre H y alquilo
 5 C_1-C_6 , o una de sus sales o solvatos

También se proveen compuestos de la fórmula (I), en la que

R^1 es fenilo sustituido con al menos un sustituyente
 independientemente seleccionado entre metilo y
 10 metilcarboniloxi,
 R^2 es alquilo C_1-6 opcionalmente sustituido con al menos un
 fluor,
 R^2 es hidrógeno,
 R^3 es un grupo protector de hidroxilo,
 15 R^4 y R^5 son hidrógeno, y
 R^6 y R^7 son alquilo C_1-C_6 , o
 una de sus sales o solvatos

A su vez, la presente invención provee compuestos de la fórmula (I), en la que

20 R^1 es fenilo sustituido con al menos un sustituyente
 independientemente seleccionado entre metilo y
 metilcarboniloxi,
 R^2 es alquilo C_1-6 sustituido con al menos un fluor,
 R^2 es hidrógeno,
 25 R^3 es un grupo protector de hidroxilo,
 R^4 y R^5 son hidrógeno, y
 R^6 y R^7 son metilo, o
 una de sus sales o solvatos

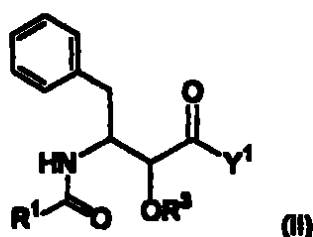
También se proveen compuestos de la fórmula (I), en la
 30 que
 R^1 es fenilo sustituido con al menos un sustituyente
 independientemente seleccionado entre metilo y
 metilcarboniloxi,

- R^2 es $-\text{CH}_2\text{CF}_3$,
 R^2 es hidrógeno,
 R^3 es un grupo protector de hidroxilo,
 R^4 y R^5 son hidrógeno, y
5 R^6 y R^7 son metilo, o
una de sus sales o solvatos

Incluso en otro aspecto de la presente invención se proveen compuestos de la fórmula (I), en la que R^1 es fenilo sustituido con al menos un sustituyente
10 independientemente seleccionado entre metilo y metilcarbonilo,
 R^2 es CH_2CH_3 ,
 R^2 es hidrógeno,
 R^3 es un grupo protector de hidroxilo,
15 R^4 y R^5 son hidrógeno, y
 R^6 y R^7 son alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, o
una de sus sales o solvatos

También se proveen compuestos de la fórmula (I), en la que R^3 es alquilcarbonilo $\text{C}_1\text{-}_6$ y compuestos de la fórmula
20 (I), en la que R^3 es metilcarbonilo o una de sus sales o solvatos

Incluso en otro aspecto de la presente invención se proveen compuestos de la fórmula (II),



- 25 en la que
 R^1 es fenilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente independientemente seleccionado entre alquilo $\text{C}_1\text{-}_6$, hidroxilo, alquilcarbonilo $\text{C}_1\text{-}_6$, arilcarbonilo $\text{C}_6\text{-}_{10}$ y heteroarilcarbonilo,

R³ es hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo, y
Y¹ es un grupo saliente o hidroxilo

En otro aspecto de la presente invención se proveen compuestos de la fórmula (II), en la que

5 R¹ es fenilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente independientemente seleccionado entre alquilo C₁₋₆, hidroxilo, alquilcarboniloxi C₁₋₆, arilcarboniloxi C₆₋₁₀ y heteroarilcarboniloxi,

R³ es un grupo protector de hidroxilo, y

10 Y¹ es un grupo saliente o hidroxilo, o una de sus sales o solvatos

Incluso en otro aspecto de la presente invención, se proveen compuestos de la fórmula (II), en la que

15 R¹ es fenilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente independientemente seleccionado entre alquilo C₁₋₆, hidroxilo, alquilcarboniloxi C₁₋₆, arilcarboniloxi C₆₋₁₀ y heteroarilcarboniloxi,

R³ es un grupo protector de hidroxilo, y

Y¹ es hidroxilo, o

20 una de sus sales o solvatos

Incluso en otro aspecto de la presente invención, se proveen compuestos de la fórmula (II), en la que

25 R¹ es fenilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente independientemente seleccionado entre metilo, hidroxilo y alquilcarboniloxi C₁₋₆,

R³ es un grupo protector de hidroxilo, y

Y¹ es hidroxilo, o

una de sus sales o solvatos

30 La presente invención también provee compuestos de la fórmula (II), en la que

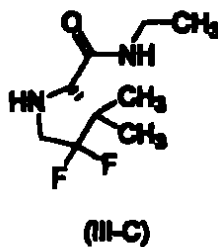
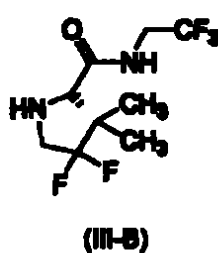
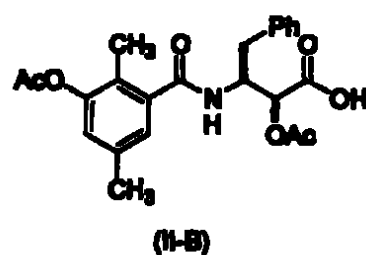
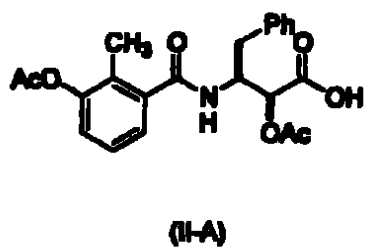
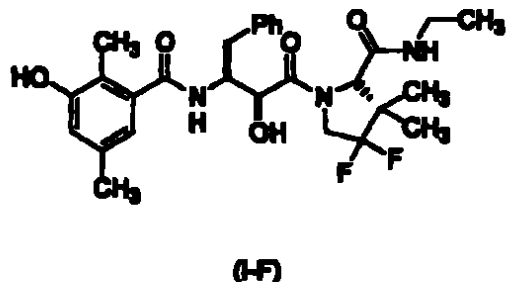
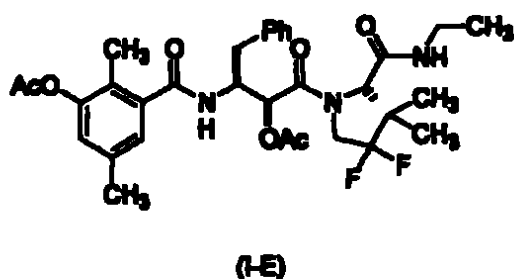
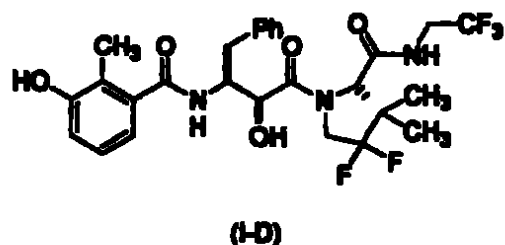
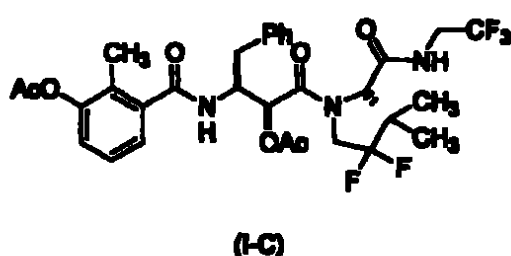
R¹ es fenilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente independientemente seleccionado entre metilo, hidroxilo y metilcarboniloxi,

739
140

R^3 es un grupo protector de hidroxilo, y
 Y^1 es hidroxilo, o
 una de sus sales o solvatos

Otro aspecto de la presente invención provee a su vez
 5 compuestos de la fórmula (II), en la que
 R^1 es fenilo sustituido con metilo y metilcarboniloxi, R^3
 es metilcarbonilo, y
 Y^1 es hidroxilo, o
 una de sus sales o solvatos

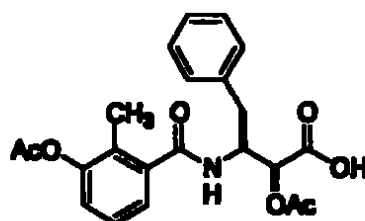
10 Otro aspecto de la presente invención se caracteriza
 por compuestos de las fórmulas (I-C), (I-D), (I-E), (I-F),
 (II-A), (II-B), (III-B) y (III-C)



140
141

las cuales son todas intermediarios útiles en la preparación de los compuestos de la fórmula (I)

Otro aspecto de la presente invención provee la preparación de los compuestos de la fórmula (II-A),

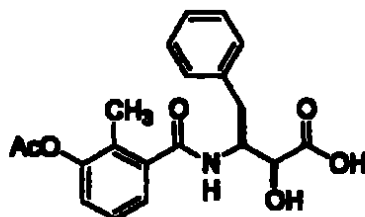


(II-A)

5

que comprende

tratar un compuesto de la fórmula (II-C) con un agente acetilante

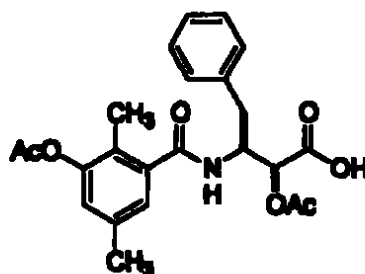


(II-C)

10

En otro aspecto de la presente invención, se proveen métodos para preparar los compuestos de la fórmula (II-A), en la que el agente acetilante es anhídrido acético

Otro aspecto de la presente invención provee la preparación de los compuestos de la fórmula (II-B),

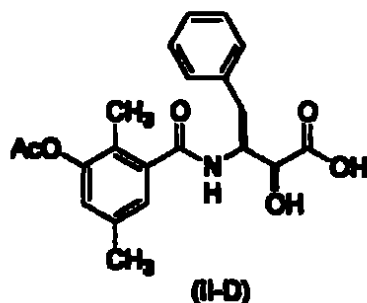


(II-B)

15

que comprende

tratar un compuesto de la fórmula (II-D) con un agente acetilante

741
142

En otro aspecto de la presente invención se proveen métodos para preparar los compuestos de la fórmula (II-B), en la que el agente acetilante es anhídrido acético

5 La presente invención también se refiere a la (2,2,2-trifluoroetil)-amida del ácido (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-(3-hidroxi-2-metil-benzoilamino)-4-fenil-butilil]-3,3-dimetil-pirrolidina-2-carboxílico amorfa, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente
10 aceptables

Incluso en otro aspecto de la presente invención, se provee (2,2,2-trifluoroetil)-amida del ácido (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-(3-hidroxi-2-metil-benzoilamino)-4-fenil-butilil]-3,3-dimetil-pirrolidina-2-
15 carboxílico cristalina (compuesto I-D), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables

La invención también provee una forma cristalina de la (2,2,2-trifluoroetil)-amida del ácido (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-(3-hidroxi-2-metil-benzoilamino)-4-
20 fenil-butilil]-3,3-dimetil-pirrolidina-2-carboxílico, que exhibe un pico característico en el patrón de difracción de rayos x, expresado en grados dos-theta, de aproximadamente 8,7

En otro aspecto, se provee una forma cristalina de la
25 (2,2,2-trifluoroetil)-amida del ácido (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-(3-hidroxi-2-metil-benzoilamino)-4-fenil-butilil]-3,3-dimetil-pirrolidina-2-carboxílico que exhibe picos característicos en el patrón de difracción de

rayos x de polvo, expresados en grados dos-theta, a aproximadamente 8,7 y aproximadamente 20,4 En otro aspecto, la forma cristalina exhibe picos característicos en el patrón de difracción de rayos x, expresados en grados dos-theta, de aproximadamente 8,7, aproximadamente 20,4 y aproximadamente 16,2 Incluso en otro aspecto, la forma cristalina exhibe picos característicos en el patrón de difracción de rayos x de polvo, expresados en grados dos-theta, de aproximadamente 8,7, aproximadamente 20,4, aproximadamente 16,2 y aproximadamente 11,7 En otro aspecto, la forma cristalina exhibe picos característicos en el patrón de difracción de rayos x de polvo, expresados en grados dos-theta, de aproximadamente 8,7, aproximadamente 20,4, aproximadamente 16,2, aproximadamente 11,7 y aproximadamente 8,0

Incluso otro aspecto de la presente invención provee una forma cristalina de la (2,2,2-trifluoroetil)-amida del ácido (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-(3-hidroxi-2-metil-benzoilamino)-4-fenil-butilil]-3,3-dimetil-pirrolidina-2-carboxílico, que exhibe picos característicos en el patrón de difracción de rayos x de polvo, expresado en grados dos-theta, en el intervalo de 8,6-8,8 Otro aspecto provee una forma cristalina de la (2,2,2-trifluoroetil)-amida del ácido (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-(3-hidroxi-2-metil-benzoilamino)-4-fenil-butilil]-3,3-dimetil-pirrolidina-2-carboxílico que exhibe picos característicos en el patrón de difracción de rayos x de polvo, expresados en grados dos-theta, en el intervalo de 8,6-8,8 y en el intervalo de 20,3-20,5 Incluso en otro aspecto, la forma cristalina exhibe picos característicos en el patrón de difracción de rayos x en polvo, expresados en grados dos-theta, en el intervalo de 8,6-8,8, en el intervalo de 20,3-20,5 y en el intervalo de

16,1-16,3 Incluso otro aspecto, la forma cristalina exhibe picos característicos en el patrón de difracción de rayos x de polvo, expresados en grados dos-theta, en el intervalo de 8,6-8,8, en el intervalo de 20,3-20,5, en el intervalo de 16,1-16,3 y en el intervalo 11,6-11,8 En otro aspecto, la forma cristalina exhibe picos característicos en el patrón de difracción de rayos x de polvo, expresados en grados dos-theta, en el intervalo de 8,6-8,8, en el intervalo de 20,3-20,5, en el intervalo de 16,1-16,3, en el intervalo de 11,6-11,8 y en el intervalo de 7,9-8,1

La presente invención provee además una forma cristalina de la (2,2,2-trifluoroetil)-amida del ácido (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-(3-hidroxi-2-metil-benzoilamino)-4-fenil-butilil]-3,3-dimetil-pirrolidina-2-carboxílico que exhibe picos en el espectro de dispersión Raman, expresados en desplazamiento Raman (números de onda, cm^{-1}), en aproximadamente 1004, o en aproximadamente 1004 y aproximadamente 1079, o en aproximadamente 1004, aproximadamente 1079 y aproximadamente 760, o en aproximadamente 1004, aproximadamente 1079, aproximadamente 760 y aproximadamente 838, o en aproximadamente 1004 y aproximadamente 1079, en aproximadamente 1004, aproximadamente 1079 y aproximadamente 760, o en aproximadamente 1004, aproximadamente 1079, aproximadamente 760, aproximadamente 838, aproximadamente 518, aproximadamente 540, aproximadamente 599, aproximadamente 1475 y aproximadamente 1715

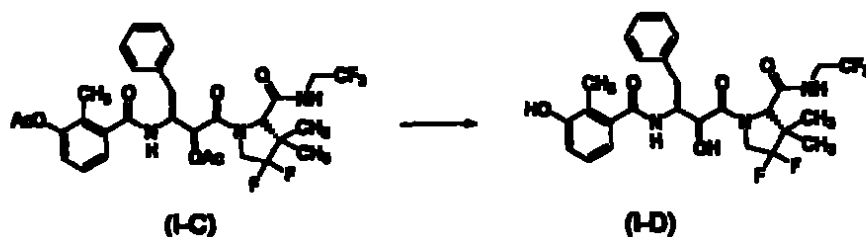
En la presente, también se provee una forma cristalina de la (2,2,2-trifluoroetil)-amida del ácido (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-(3-hidroxi-2-metil-benzoilamino)-4-fenil-butilil]-3,3-dimetil-pirrolidina-2-carboxílico que exhibe cualquier combinación de picos

característicos en el patrón de difracción de rayos x de polvo anteriormente descrito y cualquier combinación de los picos en el espectro de dispersión Raman anteriormente descrito. Por ejemplo, la presente invención produce una forma cristalina de la (2,2,2-trifluoroetil)-amida del ácido (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-(3-hidroxi-2-metil-benzoilamino)-4-fenil-butilil]-3,3-dimetil-pirrolidina-2-carboxílico que exhibe un pico característico en el patrón de difracción de rayos x de polvo, expresado en grados dos-theta, en el intervalo de 8,6-8,8, y un pico en el espectro de dispersión Raman, expresado en desplazamiento Raman (números de onda, cm^{-1}), de aproximadamente 1004

Incluso otro aspecto de la presente invención provee una forma cristalina de la (2,2,2-trifluoroetil)-amida del ácido (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-(3-hidroxi-2-metil-benzoilamino)-4-fenil-butilil]-3,3-dimetil-pirrolidina-2-carboxílico que exhibe una temperatura de fusión comprendida entre aproximadamente 191°C y aproximadamente 200 °C

En otro aspecto se producen métodos para preparar una forma cristalina de la (2,2,2-trifluoroetil)-amida del ácido (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-(3-hidroxi-2-metil-benzoilamino)-4-fenil-butilil]-3,3-dimetil-pirrolidina-2-carboxílico, que comprende

a) desproteger el compuesto de la fórmula (I-C),



para producir la (2,2,2-trifluoroetil)-amida del ácido (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-(3-hidroxi-2-

metil-benzoilamino)-4-fenil-butilil]-3,3-dimetil-
pirrolidina-2-carboxílico amorfa (I-D), y
b) suspender la (2,2,2-trifluoroetil)-amida del ácido (2S)-
4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-(3-hidroxi-2-metil-
5 benzoilamino)-4-fenil-butilil]-3,3-dimetil-pirrolidina-2-
carboxílico amorfa en agua para producir una forma
cristalina de la (2,2,2-trifluoroetil)-amida del ácido
(2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-(3-hidroxi-2-
metil-benzoilamino)-4-fenil-butilil]-3,3-dimetil-
10 pirrolidina-2-carboxílico En otros aspectos, se proveen
dichos métodos en los que la forma cristalina de la (2,2,2-
trifluoroetil)-amida del ácido (2S)-4,4-difluoro-1-
[(2S,3S)-2-hidroxi-3-(3-hidroxi-2-metil-benzoilamino)-4-
fenil-butilil]-3,3-dimetil-pirrolidina-2-carboxílico exhibe
15 picos característicos en el patrón de difracción de rayos x
en polvo, expresados en grados dos-theta, de
aproximadamente 8,7, o aproximadamente 8,7 y
aproximadamente 20,4, o aproximadamente 8,7,
aproximadamente 20,4 y aproximadamente 16,2, o
20 aproximadamente 8,7, aproximadamente 20,4, aproximadamente
16,2 y aproximadamente 11,7, o aproximadamente 8,7,
aproximadamente 20,4, aproximadamente 16,2, aproximadamente
11,7 y aproximadamente 8,0 Incluso en otro aspecto, se
proveen dichos métodos en los que la forma cristalina de la
25 (2,2,2-trifluoroetil)-amida del ácido (2S)-4,4-difluoro-1-
[(2S,3S)-2-hidroxi-3-(3-hidroxi-2-metil-benzoilamino)-4-
fenil-butilil]-3,3-dimetil-pirrolidina-2-carboxílico exhibe
picos característicos en el patrón de difracción de rayos x
de polvo, expresados en grados dos-theta, en el intervalo
30 de 8,6-8,8 Incluso otro aspecto provee dichos métodos en
los que la forma cristalina de la (2,2,2-trifluoroetil)-
amida del ácido (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-
(3-hidroxi-2-metil-benzoilamino)-4-fenil-butilil]-3,3-

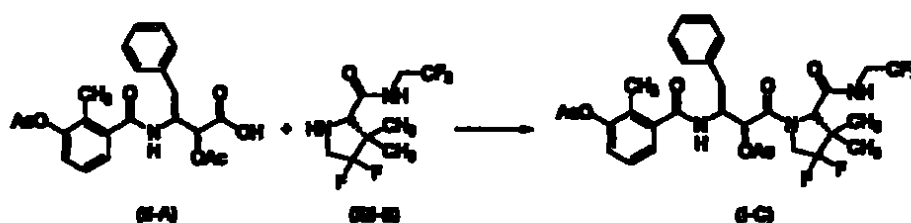
dimetil-pirrolidina-2-carboxílico exhibe picos característicos en el patrón de difracción de rayos x de polvo, expresados en grados dos-theta, en el intervalo de 8,6-8,8 y en el intervalo de 20,3-20,5 Incluso en otro
5 aspecto, se proveen dichos métodos en los que la forma cristalina exhibe picos característicos en el patrón de difracción de rayos x de polvo, expresados en grados dos-theta, en el intervalo de 8,6-8,8, en el intervalo de 20,3-20,5 y en el intervalo de 16,1-16,3 Incluso en otro
10 aspecto, se proveen dichos métodos en los que la forma cristalina exhibe picos característicos en el patrón de difracción de rayos x de polvo, expresados en grados dos-theta, en el intervalo de 8,6-8,8, en el intervalo de 20,3-20,5, en el intervalo de 16,1-16,3 y en el intervalo de
15 11,6-11,8 Incluso en otro aspecto, se proveen dichos métodos en los que la forma cristalina exhibe picos característicos en el patrón de difracción de rayos x de polvo, expresados en grados dos-theta, en el intervalo de 8,6-8,8, en el intervalo de 20,3-20,5, en el intervalo de
20 16,1-16,3, en el intervalo de 11,6-11,8 y en el intervalo de 7,9-8,1 Otro aspecto provee también dichos métodos en los que la forma cristalina de la (2,2,2-trifluoroetil)-amida del ácido (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-(3-hidroxi-2-metil-benzoilamino)-4-fenil-butiril]-3,3-
25 dimetil-pirrolidina-2-carboxílico exhibe picos en el espectro de dispersión Raman, expresados en desplazamiento Raman (numeros de onda, cm^{-1}), de aproximadamente 1004, o de aproximadamente 1004 y aproximadamente 1079, o de aproximadamente 1004, aproximadamente 1079 y
30 aproximadamente 760, o de aproximadamente 1004, aproximadamente 1079, aproximadamente 760 y aproximadamente 838, o de aproximadamente 1004 y aproximadamente 1079, de aproximadamente 1004, aproximadamente 1079, y

5

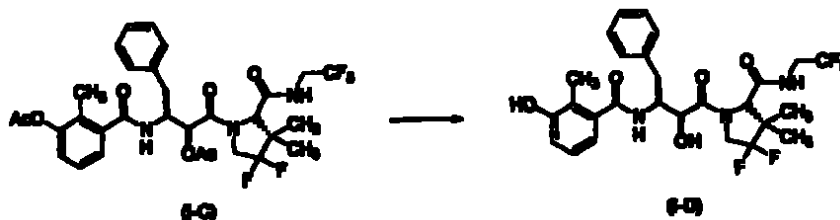
15

25

30



b) desproteger el compuesto de la fórmula (I-C),



para producir la (2,2,2-trifluoroetil)-amida del ácido (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-(3-hidroxi-2-metil-benzoilamino)-4-fenil-butilil]-3,3-dimetil-pirrolidina-2-carboxílico amorfa (I-D), y

c) suspender la (2,2,2-trifluoroetil)-amida del ácido (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-(3-hidroxi-2-metil-benzoilamino)-4-fenil-butilil]-3,3-dimetil-pirrolidina-2-carboxílico amorfa en agua para producir una forma cristalina de la (2,2,2-trifluoroetil)-amida del ácido (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-(3-hidroxi-2-metil-benzoilamino)-4-fenil-butilil]-3,3-dimetil-pirrolidina-2-carboxílico. En otros aspectos, se proveen dichos métodos en los que la forma cristalina de la (2,2,2-trifluoroetil)-amida del ácido (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-(3-hidroxi-2-metil-benzoilamino)-4-fenil-butilil]-3,3-dimetil-pirrolidina-2-carboxílico exhibe picos característicos en el patrón de difracción de rayos x de polvo, expresados en grados dos-theta, de aproximadamente 8,7, o aproximadamente 8,7 y aproximadamente 20,4, o aproximadamente 8,7, aproximadamente 20,4 y aproximadamente 16,2, o aproximadamente 8,7, aproximadamente 20,4, aproximadamente 16,2 y aproximadamente 11,7, o aproximadamente 8,7, aproximadamente 20,4, aproximadamente 16,2, aproximadamente 11,7 y aproximadamente 8,0. En otro aspecto, se proveen dichos métodos en los que la forma cristalina de la (2,2,2-trifluoroetil)-amida del ácido (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-(3-hidroxi-2-metil-benzoilamino)-4-

fenil-butilil]-3,3-dimetil-pirrolidina-2-carboxílico exhibe picos característicos en el patrón de difracción de rayos x de polvo, expresados en grados dos-theta, en el intervalo de 8,6-8,8 Otro aspecto provee dichos métodos en los que

5 la forma cristalina de la (2,2,2-trifluoroetil)-amida del ácido (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-(3-hidroxi-2-metil-benzoilamino)-4-fenil-butilil]-3,3-dimetil-

pirrolidina-2-carboxílico exhibe picos característicos en el patrón de difracción de rayos x de polvo, expresados en

10 grados dos-theta, en el intervalo de 8,6-8,8 y en el intervalo de 20,3-20,5 Incluso en otro aspecto, se proveen dichos métodos en los que la forma cristalina exhibe picos característicos en el patrón de difracción de rayos x de

polvo, expresados en grados dos-theta, en el intervalo de

15 8,6-8,8, en el intervalo de 20,3-20,5 y en el intervalo de 16,1-16,3 En otro aspecto, se proveen dichos métodos en los que la forma cristalina exhibe picos característicos en el patrón de difracción de rayos x de

polvo, expresados en grados dos-theta, en el intervalo de

20 8,6-8,8, en el intervalo de 20,3-20,5, en el intervalo de 16,1-16,3 y en el intervalo de 11,6-11,8 En otro aspecto, se proveen dichos métodos en los que la forma cristalina exhibe picos característicos en el patrón de difracción de rayos x de

polvo, expresados en grados dos-theta, en el intervalo de

25 8,6-8,8, en el intervalo de 20,3-20,5, en el intervalo de 16,1-16,3, en el intervalo de 11,6-11,8 y en el intervalo de 7,9-8,1 Incluso otro aspecto provee dichos métodos en los que la forma cristalina de la (2,2,2-trifluoroetil)-

amida del ácido (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-

30 (3-hidroxi-2-metil-benzoilamino)-4-fenil-butilil]-3,3-

dimetil-pirrolidina-2-carboxílico exhibe picos en el espectro de dispersión Raman, expresados en desplazamiento Raman (numeros de onda, cm^{-1}), de aproximadamente 1004, o

de aproximadamente 1004 y aproximadamente 1079, o de aproximadamente 1004, aproximadamente 1079 y aproximadamente 760, de aproximadamente 1004, aproximadamente 1079, aproximadamente 760 y aproximadamente 838, o de aproximadamente 1004 y aproximadamente 1079, de aproximadamente 1004, aproximadamente 1079 y aproximadamente 760, o de aproximadamente 1004, aproximadamente 1079, aproximadamente 760, aproximadamente 838, aproximadamente 518, aproximadamente 540, aproximadamente 599, aproximadamente 1475 y aproximadamente 1715 Incluso otro aspecto de la presente invención provee dichos métodos en los que la forma cristalina de la (2,2,2-trifluoroetil)-amida del ácido (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-(3-hidroxi-2-metil-benzoilamino)-4-fenil-butilil]-3,3-dimetil-pirrolidina-2-carboxílico exhibe una temperatura de fusión comprendida entre aproximadamente 191 °C y aproximadamente 200 °C

La presente invención también se refiere a la etilamida del ácido (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-(3-hidroxi-2,5-dimetil-benzoilamino)-4-fenil-butilil]-3,3-dimetil-pirrolidina-2-carboxílico amorfa, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables

La presente invención se refiere también a la etilamida del ácido (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-(3-hidroxi-2,5-dimetil-benzoilamino)-4-fenil-butilil]-3,3-dimetil-pirrolidina-2-carboxílico cristalina (compuesto I-F) o a una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables

Otro aspecto de la presente invención provee una forma cristalina de la etilamida del ácido (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-(3-hidroxi-2,5-dimetil-benzoilamino)-4-fenil-butilil]-3,3-dimetil-pirrolidina-2-carboxílico que exhibe un pico característico en el patrón de difracción de

rayos x, expresado en grados dos-theta, de aproximadamente 8,6

Otro aspecto de la presente invención provee una forma cristalina de la etilamida del ácido (2S)-4,4-difluoro-1-
5 [(2S,3S)-2-hidroxi-3-(3-hidroxi-2,5-dimetil-benzoilamino)-4-fenil-butilil]-3,3-dimetil-pirrolidina-2-carboxílico que exhibe picos característicos en el patrón de difracción de rayos x de polvo, expresados en grados dos-theta, de aproximadamente 8,2 y aproximadamente 8,6

10 Incluso otro aspecto de la presente invención se refiere a una forma cristalina de la etilamida del ácido (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-(3-hidroxi-2,5-dimetil-benzoilamino)-4-fenil-butilil]-3,3-dimetil-pirrolidina-2-carboxílico que exhibe picos característicos
15 en el patrón de difracción de rayos x de polvo, expresados en grados dos-theta, de aproximadamente 8,2, aproximadamente 8,6 y aproximadamente 11,1, o de aproximadamente 8,2, aproximadamente 8,6, aproximadamente 11,1 y aproximadamente 14,7, o de aproximadamente 8,2, aproximadamente 8,6, aproximadamente 11,1, aproximadamente
20 14,7 y aproximadamente 15,5, o aproximadamente 8,2, aproximadamente 8,6, aproximadamente 11,1, aproximadamente 14,7, aproximadamente 15,5 y aproximadamente 16,4, o de aproximadamente 8,2, aproximadamente 8,6, aproximadamente 11,1, aproximadamente 14,7, aproximadamente 15,5, aproximadamente 16,4 y aproximadamente 17,0, o de
25 aproximadamente 8,2, aproximadamente 8,6, aproximadamente 11,1, aproximadamente 14,7, aproximadamente 15,5, aproximadamente 16,4, aproximadamente 17,0, aproximadamente 17,8, aproximadamente 18,4 y aproximadamente 20,7

Otro aspecto de la presente invención se refiere a una forma cristalina de la etilamida del ácido (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-(3-hidroxi-2,5-dimetil-

benzoilamino)-4-fenil-butilil]-3,3-dimetil-pirrolidina-2-carboxílico que exhibe picos característicos en el patrón de difracción de rayos x de polvo, expresado en grados dos-theta, en el intervalo de 8,1-8,3 Otro aspecto provee una
5 forma cristalina tal que exhibe picos característicos en el patrón de difracción de rayos x de polvo en el intervalo de 8,1-8,3, en el intervalo de 8,5-8,7 y 11,0-11,2, o en el intervalo de 8,1-8,3, en el intervalo de 8,5-8,7, en el intervalo de 11,0-11,2 y en el intervalo de 14,6-14,8, o en
10 el intervalo de 8,1-8,3, en el intervalo de 8,5-8,7, en el intervalo de 11,0-11,2, en el intervalo de 14,6-14,8 y en el intervalo de 15,4-15,6, o en el intervalo de 8,1-8,3, en el intervalo de 8,5-8,7, en el intervalo de 11,0-11,2, en el intervalo de 14,6-14,8, en el intervalo de 15,4-15,6 y
15 en el intervalo de 16,3-16,5, o en el intervalo de 8,1-8,3, en el intervalo de 8,5-8,7, en el intervalo de 11,0-11,2, en el intervalo de 14,6-14,8, en el intervalo de 15,4-15,6, en el intervalo de 16,3-16,5 y en el intervalo de 16,9-17,1, o en el intervalo de 8,1-8,3, en el intervalo de 8,5-
20 8,7, en el intervalo de 11,0-11,2, en el intervalo de 14,6-14,8, en el intervalo de 15,4-15,6, en el intervalo de 16,3-16,5, en el intervalo de 16,9-17,1, en el intervalo de 17,7-17,9, en el intervalo de 18,3-18,5, y en el intervalo de 20,6-20,8

25 La presente invención provee además una forma cristalina de la etilamida del ácido (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-(3-hidroxi-2,5-dimetil-benzoilamino)-4-fenil-butilil]-3,3-dimetil-pirrolidina-2-carboxílico que exhibe picos en el espectro de dispersión Raman, expresados
30 en desplazamiento Raman (números de onda, cm^{-1}), de aproximadamente 1002, o de aproximadamente 1002 y aproximadamente 1471, o de aproximadamente 1002, aproximadamente 1471 y aproximadamente 463, o de

aproximadamente 1002, aproximadamente 1471, aproximadamente 463 y aproximadamente 1695, o de aproximadamente 1002, aproximadamente 1471, aproximadamente 463, aproximadamente 1695, aproximadamente 555, aproximadamente 622, 5 aproximadamente 655, aproximadamente 753, aproximadamente 781, aproximadamente 899, aproximadamente 976, aproximadamente 1032, aproximadamente 1320 y aproximadamente 1536

La presente también provee una forma cristalina de la 10 etilamida del ácido (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-(3-hidroxi-2,5-dimetil-benzoilamino)-4-fenil-butilil]-3,3-dimetil-pirrolidina-2-carboxílico que exhibe cualquier combinación de picos característicos en el patrón de difracción de rayos x de polvo anteriormente descritos y 15 cualquier combinación de los picos característicos en el espectro de dispersión Raman anteriormente descritos Por ejemplo, la presente invención produce una forma cristalina de la etilamida del ácido (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-(3-hidroxi-2,5-dimetil-benzoilamino)-4-fenil- 20 butilil]-3,3-dimetil-pirrolidina-2-carboxílico, que exhibe un pico característico en el patrón de difracción de rayos x de polvo, expresado en grados dos-theta, en el intervalo de 8,1-8,3 y un pico en el espectro de dispersión, expresado en desplazamiento Raman (números de onda, cm^{-1}), 25 de aproximadamente 1002

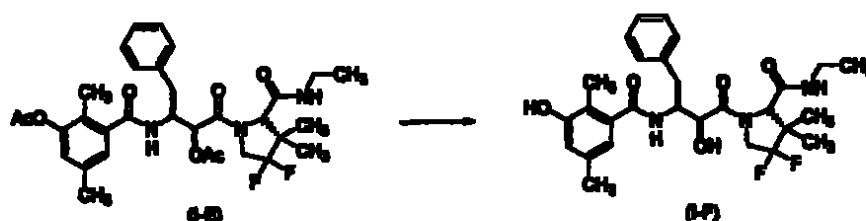
Incluso otro aspecto de la presente invención provee una forma cristalina de la etilamida del ácido (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-(3-hidroxi-2,5-dimetil-benzoilamino)-4-fenil-butilil]-3,3-dimetil-pirrolidina-2- 30 carboxílico que exhibe una temperatura de fusión comprendida entre aproximadamente 206 °C y aproximadamente 217 °C

154
155

También se proveen métodos para preparar una forma cristalina de la etilamida del ácido (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hidroxí-3-(3-hidroxí-2,5-dimetil-benzoilamino)-4-fenil-butilí]l]-3,3-dimetil-pirrolidina-2-carboxílico, que
5 comprende agitar etilamida del ácido (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hidroxí-3-(3-hidroxí-2,5-dimetil-benzoilamino)-4-fenil-butilí]l]-3,3-dimetil-pirrolidina-2-carboxílico amorfa en presencia de agua

En otro aspecto, se producen métodos para preparar una
10 forma cristalina de la etilamida del ácido (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hidroxí-3-(3-hidroxí-2,5-dimetil-benzoilamino)-4-fenil-butilí]l]-3,3-dimetil-pirrolidina-2-carboxílico, que comprende

a) desproteger el compuesto de la fórmula (I-E),



15 para producir la etilamida del ácido (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hidroxí-3-(3-hidroxí-2,5-dimetil-benzoilamino)-4-fenil-butilí]l]-3,3-dimetil-pirrolidina-2-carboxílico amorfa (I-F), y

20 b) suspender la etilamida del ácido (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hidroxí-3-(3-hidroxí-2,5-dimetil-benzoilamino)-4-fenil-butilí]l]-3,3-dimetil-pirrolidina-2-carboxílico amorfa en agua para producir una forma cristalina de la etilamida del ácido (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hidroxí-3-(3-hidroxí-2,5-dimetil-benzoilamino)-4-fenil-butilí]l]-
25 3,3-dimetil-pirrolidina-2-carboxílico También se proveen dichos métodos en los que la forma cristalina de la etilamida del ácido (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hidroxí-3-(3-hidroxí-2,5-dimetil-benzoilamino)-4-fenil-butilí]l]-
30 3,3-dimetil-pirrolidina-2-carboxílico exhibe un pico

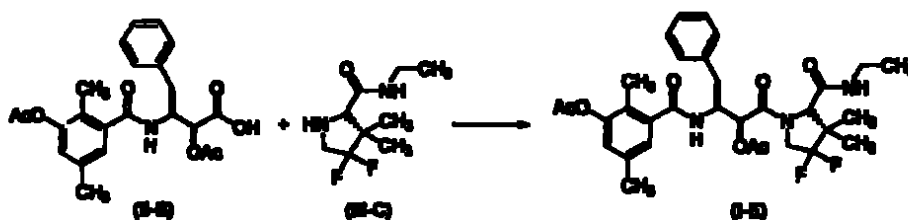
característico en el patrón de difracción de rayos x, expresado en grados dos-theta, de aproximadamente 8,2 Se proveen además dichos métodos en los que la forma cristalina de la etilamida del ácido (2S)-4,4-difluoro-1-
 5 [(2S,3S)-2-hidroxi-3-(3-hidroxi-2,5-dimetil-benzoilamino)-4-fenil-butilil]-3,3-dimetil-pirrolidina-2-carboxílico exhibe picos característicos en el patrón de difracción de rayos x de polvo, expresados en grados dos-theta, de aproximadamente 8,2, aproximadamente 8,6 y aproximadamente
 10 11,1, o de aproximadamente 8,2, aproximadamente 8,6, aproximadamente 11,1 y aproximadamente 14,7, o de aproximadamente 8,2, aproximadamente 8,6, aproximadamente 11,1, aproximadamente 14,7 y aproximadamente 15,5, o aproximadamente 8,2, aproximadamente 8,6, aproximadamente
 15 11,1, aproximadamente 14,7, aproximadamente 15,5 y aproximadamente 16,4, o de aproximadamente 8,2, aproximadamente 8,6, aproximadamente 11,1, aproximadamente 14,7, aproximadamente 15,5, aproximadamente 16,4 y aproximadamente 17,0, o de aproximadamente 8,2, aproximadamente 8,6, aproximadamente 11,1, aproximadamente
 20 14,7, aproximadamente 15,5, aproximadamente 16,4, aproximadamente 17,0, aproximadamente 17,8, aproximadamente 18,4 y aproximadamente 20,7 En otro aspecto de la presente invención, se proveen métodos en los que la forma
 25 cristalina de la etilamida del ácido (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-(3-hidroxi-2,5-dimetil-benzoilamino)-4-fenil-butilil]-3,3-dimetil-pirrolidina-2-carboxílico exhibe picos característicos en el patrón de difracción de rayos x de polvo, expresados en grados dos-theta, en el
 30 intervalo de 8,1-8,3 Otro aspecto provee dichos métodos en los que la forma cristalina exhibe picos característicos en el patrón de difracción de rayos x de polvo en el intervalo de 8,1-8,3, en el intervalo de 8,5-8,7 y 11,0-11,2, o en el

intervalo de 8,1-8,3, en el intervalo de 8,5-8,7, en el
intervalo de 11,0-11,2 y en el intervalo de 14,6-14,8, o en
el intervalo de 8,1-8,3, en el intervalo de 8,5-8,7, en el
intervalo de 11,0-11,2, en el intervalo de 14,6-14,8 y en
5 el intervalo de 15,4-15,6, o en el intervalo de 8,1-8,3, en
el intervalo de 8,5-8,7, en el intervalo de 11,0-11,2, en
el intervalo de 14,6-14,8, en el intervalo de 15,4-15,6 y
en el intervalo de 16,3-16,5, o en el intervalo de 8,1-8,3,
en el intervalo de 8,5-8,7, en el intervalo de 11,0-11,2,
10 en el intervalo de 14,6-14,8, en el intervalo de 15,4-15,6,
en el intervalo de 16,3-16,5 y en el intervalo de 16,9-
17,1, o en el intervalo de 8,1-8,3, en el intervalo de 8,5-
8,7, en el intervalo de 11,0-11,2, en el intervalo de 14,6-
14,8, en el intervalo de 15,4-15,6, en el intervalo de
15 16,3-16,5, en el intervalo de 16,9-17,1, en el intervalo de
17,7-17,9, en el intervalo de 18,3-18,5 y en el intervalo
de 20,6-20,8 En otro aspecto, se proveen dichos métodos en
los que la forma cristalina de la etilamida del ácido (2S)-
4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-(3-hidroxi-2,5-dimetil-
20 benzoilamino)-4-fenil-butiril]-3,3-dimetil-pirrolidina-2-
carboxílico exhibe picos en el espectro de dispersión
Raman, expresados en desplazamiento Raman (números de onda,
cm⁻¹), de aproximadamente 1002, o de aproximadamente 1002 y
aproximadamente 1471, o de aproximadamente 1002,
25 aproximadamente 1471 y aproximadamente 463, o de
aproximadamente 1002, aproximadamente 1471, aproximadamente
463 y aproximadamente 1695, o de aproximadamente 1002,
aproximadamente 1471, aproximadamente 463, aproximadamente
1695, aproximadamente 555, aproximadamente 622,
30 aproximadamente 655, aproximadamente 753, aproximadamente
781, aproximadamente 899, aproximadamente 976,
aproximadamente 1032, aproximadamente 1320 y
aproximadamente 1536 En la presente, también se proveen

dichos métodos en los que la forma cristalina de la etilamida del ácido (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-(3-hidroxi-2,5-dimetil-benzoilamino)-4-fenil-butilil]-3,3-dimetil-pirrolidina-2-carboxílico exhibe una temperatura de fusión comprendida entre aproximadamente 206 °C y aproximadamente 217 °C

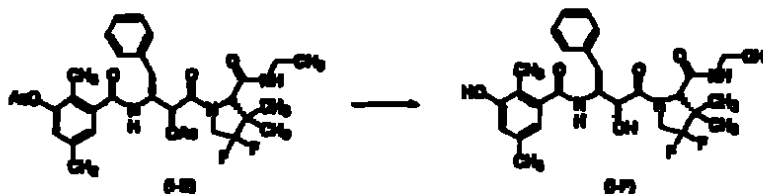
Incluso en otro aspecto de la presente invención, se proveen métodos para preparar una forma cristalina de la etilamida del ácido (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-(3-hidroxi-2,5-dimetil-benzoilamino)-4-fenil-butilil]-3,3-dimetil-pirrolidina-2-carboxílico, que comprenden

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II-B) con un compuesto de la fórmula (III-C),



para producir un compuesto de la fórmula (I-E),

b) desproteger el compuesto de la fórmula (I-E),



para producir la etilamida del ácido (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-(3-hidroxi-2,5-dimetil-benzoilamino)-4-fenil-butilil]-3,3-dimetil-pirrolidina-2-carboxílico amorfa (I-F), y

c) suspender la etilamida del ácido (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-(3-hidroxi-2,5-dimetil-benzoilamino)-4-fenil-butilil]-3,3-dimetil-pirrolidina-2-carboxílico amorfa en agua para producir una forma cristalina de la etilamida del ácido (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-(3-hidroxi-2,5-dimetil-benzoilamino)-4-fenil-butilil]-

3,3-dimetil-pirrolidina-2-carboxílico También se proveen dichos métodos en los que la forma cristalina de la etilamida del ácido (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-(3-hidroxi-2,5-dimetil-benzoilamino)-4-fenil-butilil]-

5 3,3-dimetil-pirrolidina-2-carboxílico exhibe un pico característico en el patrón de difracción de rayos x de polvo, expresado en grados dos-theta, de aproximadamente 8,2 También se proveen dichos métodos en los que la forma cristalina de la etilamida del ácido (2S)-4,4-difluoro-1-

10 [(2S,3S)-2-hidroxi-3-(3-hidroxi-2,5-dimetil-benzoilamino)-4-fenil-butilil]-3,3-dimetil-pirrolidina-2-carboxílico exhibe picos característicos en el patrón de difracción de rayos x de polvo, expresados en dos-theta, de aproximadamente 8,2, aproximadamente 8,6 y aproximadamente

15 11,1, o de aproximadamente 8,2, aproximadamente 8,6, aproximadamente 11,1 y aproximadamente 14,7, o de aproximadamente 8,2, aproximadamente 8,6, aproximadamente 11,1, aproximadamente 14,7 y aproximadamente 15,5, o aproximadamente 8,2, aproximadamente 8,6, aproximadamente

20 11,1, aproximadamente 14,7, aproximadamente 15,5 y aproximadamente 16,4, o de aproximadamente 8,2, aproximadamente 8,6, aproximadamente 11,1, aproximadamente 14,7, aproximadamente 15,5, aproximadamente 16,4 y aproximadamente 17,0, o de aproximadamente 8,2,

25 aproximadamente 8,6, aproximadamente 11,1, aproximadamente 14,7, aproximadamente 15,5, aproximadamente 16,4, aproximadamente 17,0, aproximadamente 17,8, aproximadamente 18,4 y aproximadamente 20,7 En otro aspecto de la presente invención, se proveen métodos en los que la forma

30 cristalina de la etilamida del ácido (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-(3-hidroxi-2,5-dimetil-benzoilamino)-4-fenil-butilil]-3,3-dimetil-pirrolidina-2-carboxílico exhibe picos característicos en el patrón de difracción de

rayos x de polvo, expresados en grados dos-theta, en el intervalo de 8,1-8,3 Otro aspecto proporciona dichos métodos en los que la forma cristalina exhibe picos característicos en el patrón de difracción de rayos x de polvo en el intervalo de 8,1-8,3, en el intervalo de 8,5-8,7 y 11,0-11,2, o en el intervalo de 8,1-8,3, en el intervalo de 8,5-8,7, en el intervalo de 11,0-11,2 y en el intervalo de 14,6-14,8, o en el intervalo de 8,1-8,3, en el intervalo de 8,5-8,7, en el intervalo de 11,0-11,2, en el intervalo de 14,6-14,8 y en el intervalo de 15,4-15,6, o en el intervalo de 8,1-8,3, en el intervalo de 8,5-8,7, en el intervalo de 11,0-11,2, en el intervalo de 14,6-14,8, en el intervalo de 15,4-15,6 y en el intervalo de 16,3-16,5, o en el intervalo de 8,1-8,3, en el intervalo de 8,5-8,7, en el intervalo de 11,0-11,2, en el intervalo de 14,6-14,8, en el intervalo de 15,4-15,6, en el intervalo de 16,3-16,5 y en el intervalo de 16,9-17,1, o en el intervalo de 8,1-8,3, en el intervalo de 8,5-8,7, en el intervalo de 11,0-11,2, en el intervalo de 14,6-14,8, en el intervalo de 15,4-15,6, en el intervalo de 16,3-16,5, en el intervalo de 16,9-17,1, en el intervalo de 17,7-17,9, en el intervalo de 18,3-18,5 y en el intervalo de 20,6-20,8 Incluso en otro aspecto, se proveen dichos métodos en los que la forma cristalina de la etilamida del ácido (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-(3-hidroxi-2,5-dimetil-benzoilamino)-4-fenil-butiril]-3,3-dimetil-pirrolidina-2-carboxílico exhibe picos en el espectro de dispersión Raman, expresados en desplazamiento Raman (números de onda, cm^{-1}) de aproximadamente 1002, o de aproximadamente 1002 y aproximadamente 1471, o de aproximadamente 1002, aproximadamente 1471 y aproximadamente 463, o de aproximadamente 1002, aproximadamente 1471, aproximadamente 463 y aproximadamente 1695, o de aproximadamente 1002, aproximadamente 1471,

aproximadamente 463, aproximadamente 1695, aproximadamente 555, aproximadamente 622, aproximadamente 655, aproximadamente 753, aproximadamente 781, aproximadamente 899, aproximadamente 976, aproximadamente 1032, 5 aproximadamente 1320 y aproximadamente 1536 También se proveen en la presente, dichos métodos en los que la forma cristalina de la etilamida del ácido (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-(3-hidroxi-2,5-dimetil-benzoilamino)-4-fenil-butiril]-3,3-dimetil-pirrolidina-2-carboxílico 10 exhibe una temperatura de fusión comprendida entre aproximadamente 206 °C y aproximadamente 217 °C

En la presente, también se proveen cualquiera de los métodos anteriormente descritos para preparar una forma cristalina de un compuesto de la invención, en la que la 15 suspensión de la forma amorfa del compuesto con agua se lleva a cabo a una concentración comprendida entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 100 mg de compuesto por mililitro de agua o entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 75 mg de compuesto por mililitro de agua, o 20 entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 75 mg de compuesto por mililitro de agua, o entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 75 mg de compuesto por mililitro de agua, o entre aproximadamente 15 mg y aproximadamente 50 mg de compuesto por mililitro de agua, o entre aproximadamente 25 25 mg y aproximadamente 50 mg de compuesto por mililitro de agua, o aproximadamente 30 mg de compuesto por mililitro de agua

En la presente, también se proveen cualquiera de los métodos anteriormente descritos para preparar una forma 30 cristalina de un compuesto de la invención, en la que la suspensión con agua se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre aproximadamente 25°C y aproximadamente 95°C, o entre aproximadamente 25°C y aproximadamente 85°C,

o entre aproximadamente 30°C y aproximadamente 75°C, o entre aproximadamente 45°C y aproximadamente 75°C, o entre aproximadamente 50°C y aproximadamente 75°C, o aproximadamente 60°C

5 También se proveen en la presente cualquiera de los métodos anteriormente descritos para preparar una forma cristalina de un compuesto de la invención, en la que la suspensión con agua se agita durante un período comprendido entre aproximadamente 6 horas y aproximadamente 48 horas, o
10 entre aproximadamente 6 horas y aproximadamente 24 horas, o entre aproximadamente 12 horas y aproximadamente 24 horas, o aproximadamente 16 horas

La expresión "hacer reaccionar," tal como se utiliza en la presente, se refiere a un proceso o procesos químicos
15 en los cuales se permite que dos o más reaccionantes entren en contacto entre sí, para efectuar un cambio o transformación química. Por ejemplo, cuando se permite que un reaccionante A y un reaccionante B se pongan en contacto entre sí para producir un nuevo compuesto(s) químico C, se
20 dice que A se ha hecho "reaccionar" con B para producir C

El término "proteger," tal como se utiliza en la presente, se refiere a un proceso en el cual un grupo funcional en un compuesto químico es enmascarado selectivamente por un grupo funcional no reactivo con el
25 fin de permitir que ocurra una reacción(es) selectiva en algún otro sitio de dicho compuesto químico. Dichos grupos funcionales no reactivos se denominan en la presente "grupos protectores". Por ejemplo, la expresión "grupo protector de hidroxilo", tal como se utiliza en la
30 presente, se refiere a aquellos grupos que son capaces de enmascarar selectivamente la reactividad de un grupo hidroxilo (-OH). La expresión "grupo protector adecuado", tal como se utiliza en la presente, se refiere a aquellos

grupos protectores que son útiles en la preparación de los compuestos de la presente invención. Dichos grupos en general son capaces de ser introducidos y separados selectivamente utilizando condiciones de reacción leves que no interfieren con otras porciones de los compuestos en cuestión. Los grupos protectores adecuados para uso en los procedimientos y métodos de la presente invención son conocidos por aquellos con experiencia en la técnica. Las propiedades químicas de dichos grupos protectores, los métodos para su introducción y su eliminación se pueden encontrar, por ejemplo, en T. Greene and P. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis* (3^{era} ed.), John Wiley & Sons, NY (1999). Los términos "desprotegiendo", "desprotegido" o "desproteger", tal como se utilizan en la presente, tienen como fin hacer referencia al procedimiento de eliminación de un grupo protector de un compuesto.

El término "suspensión", tal como se utiliza en la presente, significa un líquido que contiene sólidos suspendidos, o una suspensión de partículas dispersadas en un medio líquido, que usualmente se debe agitar para retener su consistencia. En la presente invención, se contempla específicamente que el compuesto o compuestos que comprenden las partículas dispersadas en la suspensión pueden ser insolubles, levemente solubles o algo solubles en el líquido que comprende la otra porción de la suspensión. Asimismo, las partículas dispersadas que comprenden la suspensión pueden ser de cualquier tamaño que sea consistente con la formación de una suspensión. La cantidad del compuesto o compuestos que comprende los sólidos dispersados, la cantidad del líquido mezcla de líquidos que forma la fase líquido de la suspensión y la temperatura de la mezcla de sólido dispersado/líquido, requeridas para formar una suspensión útil dependerán de al

menos la identidad del compuesto o compuestos que comprenden los sólidos dispersados y el líquido o líquidos que comprenden la fase líquida de la suspensión. Las identidades y cantidades de los líquidos, sólidos dispersados y la temperatura de la mezcla que se requieren para formar una suspensión útil de acuerdo con la presente invención, serán elecciones dentro del conocimiento de las personas con experiencia en la técnica y podrán determinarse sin experimentación indebida.

La expresión "formar la suspensión", tal como se utiliza en la presente, significa el procedimiento de crear una suspensión. Dichas suspensiones se pueden preparar a través de cualquier método conocido por aquellos con experiencia en la técnica. Por ejemplo, se pueden preparar añadiendo el compuesto o compuestos que comprenden el sólido dispersado al líquido o mezcla de líquidos que comprenden la fase líquida, con posterior agitación. Alternativamente, dicha suspensión se puede formar añadiendo el líquido o mezcla de líquidos que comprenden la fase líquida de la suspensión al compuesto o compuestos que comprenden el sólido dispersado, con posterior agitación. Los métodos útiles de agitación son conocidos por las personas con experiencia en la técnica e incluyen, aunque sin limitarse a ello, agitación rápida usando medios mecánicos, como una barra agitadora magnética o una paleta y sonicación.

La expresión "grupo saliente", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un grupo funcional químico que en general permite que tenga lugar una reacción de sustitución nucleófila a la cual se acopla. Por ejemplo, en cloruros ácidos de la fórmula $\text{Cl}-\text{C}(\text{O})\text{R}$, en la que R es alquilo o arilo heterocíclico, el grupo $-\text{Cl}$ en general se refiere al grupo saliente porque permite que tengan lugar reacciones

de sustitución nucleófila en el carbonilcarbono. Los grupos salientes adecuados son conocidos por aquellos con experiencia en la técnica y pueden incluir haluros, heterociclos aromáticos, grupos ciano, amino (en general, bajo condiciones ácidas), grupos amonio, grupos alcóxido, grupos carbonato, formatos y grupos hidroxilo que han sido activados mediante reacción con compuestos tales como las carbodiimidas. Por ejemplo, los grupos salientes adecuados incluyen, aunque sin limitarse a ello, cloruro, bromuro, yoduro, ciano, imidazol y grupos hidroxilo a los que se les ha permitido reaccionar con una carbodiimida, tal como díciclohexilcarbodiimida (opcionalmente en presencia de un aditivo, tal como hidroxibenzotriazol) o un derivado de carbodiimida.

La expresión "agente acetilante", tal como se utiliza en la presente, se refiere a compuestos químicos que son útiles para la introducción de un grupo acetilo, $-C(O)CH_3$, en un grupo hidroxilo en los compuestos de la invención. El símbolo "Ac-", tal como se utiliza en las estructuras químicas de la presente, tiene como fin representar un grupo acilo en los compuestos de la invención. Los agentes acetilantes útiles incluyen, aunque sin limitarse a ello, anhídrido acético, cloruro de acetilo, bromuro de acetilo y yoduro de acetilo. Además, dichos agentes acetilantes se pueden preparar *in situ* mediante reacción de una combinación apropiada de compuestos, como la reacción de cloruro de acetilo con yoduro de sodio en acetona para producir un agente de yoduro de acetilo intermedio. La expresión "anhídrido acético", tal como se utiliza en la presente, tiene como fin representar un compuesto de la fórmula química $CH_3C(O)OC(O)CH_3$.

Tal como se utiliza en la presente, el término "alifático" representa un hidrocarbonado saturado o

insaturado de cadena recta o ramificada, que contiene 1 a 10 átomos de carbono que pueden no sustituirse o sustituirse con uno o más de los sustituyentes descritos a continuación El término "alifático" tiene como fin abarcar
5 grupos alquilo, alquenilo y alquinilo

Tal como se utiliza en la presente, la expresión "alquilo C₁₋₆" representa un hidrocarbonado saturado de cadena recta o ramificada, que contiene 1 a 6 átomos de carbono que pueden no sustituirse o sustituirse con uno o
10 más de los sustituyentes descritos a continuación Los ejemplos de sustituyentes de alquilo incluyen, aunque sin limitarse a ello, metilo (Me), etilo (Et), propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo y similares

El término "alquenilo" representa un hidrocarbonado de
15 cadena recta o ramificada, que contiene uno o más enlaces dobles carbono-carbono y que tiene 2 a 10 átomos de carbono que pueden no sustituirse o sustituirse con uno o más de los sustituyentes descritos a continuación Los ejemplos de sustituyentes de alquenilo incluyen, aunque sin limitarse a
20 ello, etenilo, propenilo, butenilo, alilo, pentenilo y similares

El término "fenilo", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un grupo carbocíclico de 6 miembros totalmente insaturado En la presente, también se puede
25 hacer referencia a un grupo "fenilo" como un derivado de benceno

El término "heteroarilo", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un grupo que comprende un grupo aromático monovalente monocíclico, bicíclico o tricíclico,
30 que contiene 5 a 18 átomos de anillo, incluyendo 1 a 5 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, que pueden no sustituirse o sustituirse con uno o más de los sustituyentes descritos a continuación Tal como

se utiliza en la presente, el término "heteroarilo" también tiene como fin abarcar el derivado de N-óxido (o los derivados de N-óxido, si el grupo heteroarilo contiene más de un nitrógeno, de modo que se pueda formar más de un derivado de N-óxido) de los grupos heteroarilo que contienen nitrógeno descritos en la presente. Los ejemplos ilustrativos de grupos heteroarilo incluyen, aunque sin limitarse a ello, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, furilo, isotiazolilo, furazanilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, benzo[b]tienilo, nafto[2,3-b]tiantrenilo, isobenzofuranilo, cromenilo, xantenilo, fenoxatienilo, indolizínilo, isoindolilo, indolilo, indazolilo, purínilo, isoquinotilo, quinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxialínilo, quinzolinilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, tetrahydroquinolinilo, cinolinilo, pteridinilo, carbazolilo, beta-carbolínilo, fenantridinilo, acridínilo, perimidínilo, fenantrolínilo, fenazinilo, isotiazolilo, fenotiazínilo y fenoxazinilo. Los ejemplos ilustrativos de derivados de N-óxido de grupos heteroarilo incluyen, aunque sin limitarse a ello, N-óxido de piridilo, N-óxido de pirazinilo, N-óxido de pirimidínilo, N-óxido de piridazinilo, N-óxido de triazinilo, N-óxido de isoquinolilo y N-óxido de quinolilo. Otros ejemplos de grupos heteroarilo incluyen las siguientes partes:

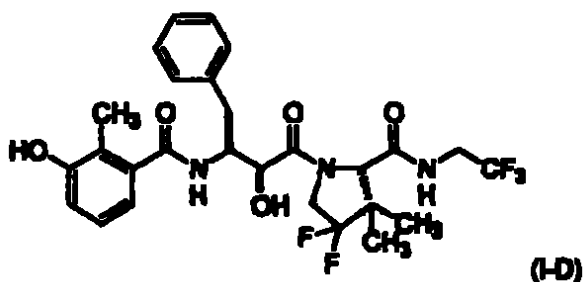
Los términos "halógeno" y "halo" representan sustituyentes de cloro, fluoro, bromo o yodo

La expresión "alquilcarboniloxi C₁₋₆", tal como se utiliza en la presente, se refiere a grupos de la fórmula -OC(O)R, en la que R es un grupo alquilo que comprende entre 1 y 6 átomos de carbono

La expresión "arilcarboniloxi C₆₋₁₀", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un grupo de la fórmula -OC(O)R, en la que R es un grupo arilo que comprende entre 6 y 10 carbonos

El término "heteroarilcarboniloxi", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un grupo de la fórmula -OC(O)R, en la que R es un grupo heteroaromático tal como se definió anteriormente

La expresión "((2,2,2-trifluoroetil)-amida del ácido (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-(3-hidroxi-2-metilbenzoilamino)-4-fenil-butiril]-3,3-dimetil-pirrolidina-2-carboxílico", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un compuesto que también se denomina "4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-metilbenzoil)amino]-4-fenilbutanoil]-3,3-dimetil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-L-prolinamida, o "2-pirrolidinacarboxamida, 4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-metilbenzoil)amino]-1-oxo-4-fenilbutil]-3,3-dimetil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-, (2S)" y se representa mediante la fórmula química (I-D)



La expresión "etilamida del ácido (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-(3-hidroxi-2,5-dimetilbenzoilamino)-

10



20

El término "amorfo", tal como se utiliza en la presente, significa que el compuesto no es "cristalino". Por lo tanto, el término amorfo tiene como fin incluir no solamente material que esencialmente no tiene ordenación, sino también material que tiene algún grado pequeño de ordenación, pero que la ordenación es inferior a tres dimensiones y/o solamente en distancias cortas. El material amorfo puede estar caracterizado por técnicas conocidas en la técnica, como cristalografía de difracción de rayos x de polvo (powder x-ray diffraction o PXRD), Resonancia Magnética Nuclear (Nuclear Magnetic Resonance o RMN) en estado sólido o técnicas térmicas, tales como calorimetría diferencial de exploración (differential scanning calorimetry o DSC). Se contempla específicamente en la presente que los materiales "amorfos" a los que se hace referencia aquí pueden comprender tanto material amorfo

como cristalino Por ejemplo, una composición de la presente invención puede comprender el compuesto (2,2,2-trifluoroetil)-amida del ácido (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-(3-hidroxi-2-metil-benzoilamino)-4-fenil-butil]-3,3-dimetil-pirrolidina-2-carboxílico, en el que 75% del compuesto es una forma amorfa y el 25% restante es una forma cristalina En la presente, dichas composiciones se denominan "amorfos"

Las composiciones de la presente invención pueden comprender la (2,2,2-trifluoroetil)-amida del ácido (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-(3-hidroxi-2-metil-benzoilamino)-4-fenil-butil]-3,3-dimetil-pirrolidina-2-carboxílico tanto amorfa como cristalina En una realización, la composición comprende al menos aproximadamente 5% p/p de la (2,2,2-trifluoroetil)-amida del ácido (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-(3-hidroxi-2-metil-benzoilamino)-4-fenil-butil]-3,3-dimetil-pirrolidina-2-carboxílico cristalina de la cantidad presente total de la (2,2,2-trifluoroetil)-amida del ácido (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-(3-hidroxi-2-metil-benzoilamino)-4-fenil-butil]-3,3-dimetil-pirrolidina carboxílico En otras realizaciones, la forma cristalina es al menos aproximadamente 10% p/p, aproximadamente 20% p/p, aproximadamente 25% p/p, aproximadamente 50% p/p, aproximadamente 75% p/p, aproximadamente 80% p/p, aproximadamente 85% p/p, aproximadamente 90% p/p o al menos aproximadamente 95% p/p, de la cantidad total de la (2,2,2-trifluoroetil)-amida del ácido (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-(3-hidroxi-2-metil-benzoilamino)-4-fenil-butil]-3,3-dimetil-pirrolidina-2-carboxílico

Las composiciones de la presente invención pueden comprender la etilamida del ácido (2S)-4,4-difluoro-1-

771
172

[(2S,3S)-2-hidroxi-3-(3-hidroxi-2,5-dimetil-benzoilamino)-
4-fenil-butilil]-3,3-dimetil-pirrolidina-2-carboxílico
tanto amorfa como cristalina En una realización, la
composición comprende al menos aproximadamente 5% p/p de la
5 etilamida del ácido (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hidroxi-
3-(3-hidroxi-2,5-dimetil-benzoilamino)-4-fenil-butilil]-
3,3-dimetil-pirrolidina carboxílico cristalina de la
cantidad presente total de la etilamida del ácido (2S)-4,4-
difluoro-1-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-(3-hidroxi-2,5-dimetil-
10 benzoilamino)-4-fenil-butilil]-3,3-dimetil-pirrolidina-2-
carboxílico En otras realizaciones, la forma cristalina es
al menos aproximadamente 10% p/p, aproximadamente 20% p/p,
aproximadamente 25% p/p, aproximadamente 50% p/p,
aproximadamente 75% p/p, aproximadamente 80% p/p,
15 aproximadamente 85% p/p, aproximadamente 90% p/p o al menos
aproximadamente 95% p/p de la cantidad presente total de la
etilamida del ácido (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hidroxi-
3-(3-hidroxi-2,5-dimetil-benzoilamino)-4-fenil-butilil]-
3,3-dimetil-pirrolidina carboxílico

20 Breve descripción de los dibujos

La FIG 1 es patrón de difracción de rayos x de una
forma cristalina de la (2,2,2-trifluoroetil)-amida del
ácido (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-
hidroxi-3-(3-hidroxi-2-metil-benzoilamino)-4-fenil-
25 butiril]-3,3-dimetil-pirrolidina carboxílico

La FIG 2 es un Termograma de Calorimetría Diferencial
de Exploración característico de una forma cristalina de la
(2,2,2-trifluoroetil)-amida del ácido (2S)-4,4-difluoro-1-
[(2S,3S)-2-hidroxi-3-(3-hidroxi-2-metil-benzoilamino)-4-
30 fenil-butilil]-3,3-dimetil-pirrolidina-2-carboxílico
Velocidades de exploración 10°C por minuto Eje vertical
Flujo térmico (p/g), Eje horizontal Temperatura (°C)

La FIG 3 es un patrón de difracción de rayos x de una forma cristalina de la etilamida del ácido (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-(3-hidroxi-2,5-dimetil-benzoilamino)-4-fenil-butilil]-3,3-dimetil-pirrolidina-2-carboxílico

La FIG 4 es un Termograma de Calorimetría diferencial de Exploración característico de una forma cristalina de la etilamida del ácido (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-(3-hidroxi-2,5-dimetil-benzoilamino)-4-fenil-butilil]-3,3-dimetil-pirrolidina-2-carboxílico Velocidades de exploración 10°C por minuto

Eje vertical Flujo térmico (p/g), Eje horizontal Temperatura (°C)

La FIG 5 es un espectro Raman característico de una forma cristalina de la (2,2,2-trifluoroetil)-amida del ácido (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-(3-hidroxi-2-metil-benzoilamino)-4-fenil-butilil]-3,3-dimetil-pirrolidina-2-carboxílico, medida a una resolución 4 cm⁻¹

La FIG 6 es un espectro de dispersión Raman característico de una forma cristalina de la etilamida del ácido (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-(3-hidroxi-2,5-dimetil-benzoilamino)-4-fenil-butilil]-3,3-dimetil-pirrolidina-2-carboxílico, medida a una resolución de 4 cm⁻¹

Descripción detallada

De acuerdo con una norma convencional utilizada en la técnica $\times$ se utiliza en fórmulas estructurales de la presente para representar el enlace que es el punto de unión de la parte o sustituyente con el núcleo o estructura principal. Cuando se utiliza en la presente la frase "sustituido con al menos un sustituyente", se tiene como fin indicar que el grupo en cuestión puede sustituirse con

al menos uno de los sustituyentes elegidos El numero de
sustituyentes de un grupo en los compuestos de la invención
puede depender del número de posiciones disponibles para
sustitución Por ejemplo, un anillo de arilo en los
5 compuestos de la invención puede contener entre 1 y 5
sustituyentes adicionales, dependiendo del grado de
sustitución presente en el anillo Aquellas personas con
experiencia en la técnica podrán determinar el número
máximo de sustituyentes que puede tener un grupo en los
10 compuestos de la invención

Las formas cristalinas que comprenden la presente
invención han sido caracterizadas utilizando difractometría
por rayos X Una persona con experiencia en la técnica
apreciará que se puede obtener un patrón de difracción de
15 rayos x con un error de medición que depende de las
condiciones de medición empleadas En particular, en
general se sabe que las intensidades en un patrón de
medición de rayos x pueden fluctuar dependiendo de las
condiciones de medición que se empleen Se ha de entender
20 también que las intensidades relativas también pueden
variar, dependiendo de las condiciones experimentales y,
por consiguiente, no debe tomarse en cuenta el orden exacto
de intensidad Adicionalmente, un error de medición del
ángulo de difracción para un patrón de difracción de rayos
25 x convencional es típicamente aproximadamente 0,1 expresado
en grados 2-theta, y dicho grado de error de medición se
debe tomar en cuenta como relativo a los ángulos de
difracción ya mencionados En consecuencia, se ha de
entender que la forma cristalina de la presente invención
30 no está limitada a la forma cristalina que provee un patrón
de difracción de rayos x completamente idéntico al patrón
de difracción de rayos x representado en las Figuras
adjuntas descritas en la presente Cualquier forma

74
175

cristalina que proporcione un patrón de difracción de rayos x sustancialmente idéntico al descrito en las Figuras adjuntas, está dentro del alcance de la presente invención. La capacidad de averiguar identidades sustanciales de patrones de difracción de rayos x está dentro de la incumbencia de una persona con experiencia en la técnica.

Si un compuesto o un intermedio de la presente invención es una base, se puede preparar una sal deseada mediante cualquier método adecuado, conocido en la técnica, incluyendo el tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfurico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, o con un ácido orgánico, como ácido acético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido piruvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, ácido piranosídilo, como ácido glucurónico o ácido galacturónico, alfa-hidroxiácido, como ácido cítrico o ácido tartárico, aminoácido, como ácido aspártico o ácido glutámico, ácido aromático, como ácido benzoico o ácido cinámico, ácido sulfónico, como ácido p-toluenosulfónico o ácido etanosulfónico, o similares.

Si un compuesto o un intermedio de la presente invención es un ácido, se puede preparar una sal deseada a través de cualquier método conocido en la técnica, incluyendo el tratamiento del ácido libre con una base orgánica o inorgánica, como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido de metal alcalino térreo, metal alcalino, o similar. Los ejemplos ilustrativos de sales adecuadas incluyen sales orgánicas derivadas de aminoácidos, como glicina y arginina, amoníaco, aminas primarias, secundarias y terciarias, y aminas cíclicas, como piperidina, morfolina y piperazina, como así también

sales inorgánicas derivadas de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, zinc, aluminio y litio

Los compuestos de la presente invención contienen al menos un centro quiral y pueden existir como
5 estereoisómeros simples (p ej , enantiómeros simples o diaestereómeros simples), cualquier mezcla de estereoisómeros (p ej , cualquier mezcla de enantiómeros o diaestereómeros) o sus mezclas racémicas Se contempla específicamente que, a menos que se indique lo contrario,
10 todos los estereoisómeros, mezclas y racematos de los presentes compuestos están comprendidos dentro del alcance de la presente invención

Los compuestos identificados en la presente como estereoisómeros simples tienen como fin describir
15 compuestos que están presentes en una forma que contiene al menos entre por lo menos aproximadamente 90% y por lo menos aproximadamente 99% de un estereoisómero simple de cada centro quiral presente en los compuestos Cuando no se especifiquen las estereoquímicas de los carbonos quirales
20 presentes en las estructuras químicas aquí ilustradas, se contempla específicamente que están allí incluidos todos los estereoisómeros posibles Los compuestos de la presente invención se pueden preparar y utilizar en forma estereoisoméricamente pura o en forma sustancialmente
25 estereoisoméricamente pura Tal como se utiliza en la presente, el término pureza "estereoisomérica" se refiere a la pureza "enantiomérica" y/o a la pureza "diaestereomérica" de un compuesto La expresión "forma estereoisoméricamente pura", tal como se utiliza en la
30 presente, tiene como fin abarcar aquellos compuestos que contienen entre al menos aproximadamente 95% y al menos aproximadamente 99%, y todos los valores intermedios, de un estereoisómero simple La expresión "sustancialmente

enantiómericamente puro", tal como se utiliza en la presente, tiene como fin abarcar aquellos compuestos que contienen al menos aproximadamente 90% a al menos aproximadamente 95% y todos los valores intermedios de un estereoisómero simple La expresión "diaestereoméricamente puro" tal como se utiliza en la presente, tiene como fin abarcar aquellos compuestos que contiene entre al menos aproximadamente 95% y al menos aproximadamente 99% y todos los valores intermedios, de un diaestereoisómero simple La expresión "sustancialmente diaestereoméricamente puro", tal como se utiliza en la presente, tiene como fin abarcar aquellos compuestos que contienen entre al menos aproximadamente 90% y al menos aproximadamente 95% y todos los valores intermedios, de un diaestereoisómero simple Las expresiones "racémico" o "mezcla racémica", tal como se utilizan en la presente, se refieren a una mezcla que contiene cantidades iguales de compuestos estereoisoméricos de configuración opuesta Por ejemplo, una mezcla racémica de un compuesto que contiene un centro estereoisomérico comprendería igual cantidad de ese compuesto en donde el centro estereoisomérico es de las configuraciones (S)- y (R)-

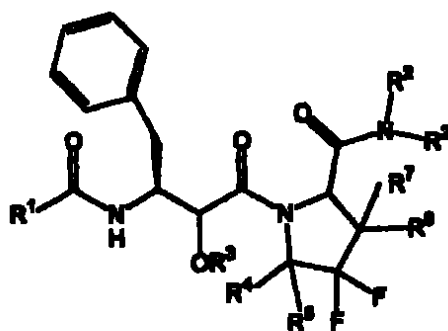
La expresión "enantioméricamente enriquecido", tal como se utiliza en la presente, tiene como fin referirse a aquellas composiciones en las que está presente un estereoisómero de un compuesto en una cantidad mayor que el estereoisómero opuesto De manera similar, la expresión "diaestereoméricamente enriquecido", tal como se utiliza en la presente, se refiere a aquellas composiciones en las que está presente un diaestereómero de un compuesto en una cantidad mayor que el diaestereómero opuesto Los compuestos de la presente invención se pueden obtener en forma estereoisoméricamente pura (es decir, enantiomérica

178
77

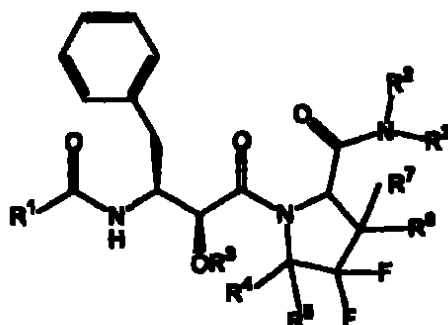
y/o diaestereoméricamente pura) o sustancialmente estereoisoméricamente pura (es decir, sustancialmente enantiomérica y/o diestereoméricamente pura)

Dichos compuestos se pueden obtener sintéticamente, de acuerdo con los procedimientos descritos en la presente, usando materiales estereoisoméricamente puros o sustancialmente estereoisoméricamente puros. Alternativamente, estos compuestos se pueden obtener por resolución/separación de mezclas de estereoisómeros, incluyendo mezclas racémicas y diaestereoméricas, usando procedimientos conocidos por aquellos con experiencia en la técnica. Los métodos ilustrativos que pueden ser útiles para la resolución/separación de mezclas estereoisoméricas incluyen derivatización con reactivos estereoquímicamente puros para formar mezclas diaestereoméricas, separación cromatográfica de mezclas diaestereoméricas, separación cromatográfica de mezclas enantioméricas usando fases estacionarias, resolución enzimática de derivados covalentes y cristalización/re-cristalización. Otros métodos útiles se pueden encontrar en Enantiomers, Racemates, and Resolutions, J Jacques, et al, 1981, John Wiley and Sons, Nueva York, NY, cuya descripción se incorpora a la presente por referencia. Los estereoisómeros preferidos de los compuestos de la presente invención se describen en la presente.

En un aspecto de la presente invención, se proveen compuestos en los que los centros estereoisoméricos (carbonos quirales) tienen la siguiente estereoquímica designada

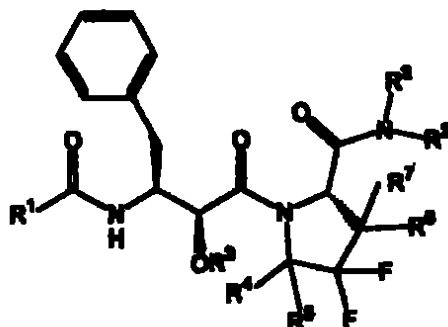


En otro aspecto de la presente se proveen compuestos en los que al menos dos de los centros estereoisoméricos tienen la siguiente estereoquímica



5

En otro aspecto de la presente invención se proveen compuestos en los que tres de los centros estereoisoméricos tienen la siguiente estereoquímica



10

Si los sustituyentes por sí mismos no son compatibles con los métodos sintéticos de la presente invención, el sustituyente se puede proteger con un grupo protector adecuado que sea estable a las condiciones de reacción utilizadas en estos métodos. El grupo protector se puede eliminar en un punto adecuado en la secuencia de reacción del método, para proporcionar un intermedio o compuesto

15

diana deseado Los grupos protectores adecuados y los métodos para proteger y desproteger diferentes sustituyentes utilizando dichos grupos protectores adecuados son conocidos por la persona experimentada en la técnica, cuyos ejemplos se pueden encontrar en T Greene and P Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis (3era ed), John Wiley & Sons, Nueva York (1999), incorporado a la presente por referencia en su totalidad En algunos casos, se puede seleccionar específicamente un sustituyente para ser reactivo bajo las condiciones de reacción utilizadas en los métodos de la presente invención Bajo estas circunstancias, las condiciones de reacción convierten el sustituyente seleccionado en otro sustituyente que es ya sea útil en un compuesto intermedio de los métodos de la presente invención o es un sustituyente deseado en un compuesto diana

En los compuestos de la presente invención, R^2 y R^2 , independientemente o tomados juntos, pueden ser un grupo protector de nitrógeno adecuado Tal como se indicó anteriormente, la persona con experiencia en la técnica conocerá los grupos protectores de nitrógeno adecuados y se puede usar cualquier grupo protector de nitrógeno que sea útil en los métodos para preparar los compuestos de la presente invención o que sea útil en los compuestos inhibitorios de la proteasa del VIH de la presente invención Los ejemplos de grupo protectores de nitrógeno incluyen grupos alquilo, alquilo sustituido, carbamato, urea, amida, imida, enamina, sulfenilo, sulfonilo, nitro, nitroso, óxido, fosfinilo, fosforilo, sililo, organometálico, ácido borínico y ácido bórico

Los ejemplos de cada uno de estos grupos, métodos para proteger partes de nitrógeno utilizando estos grupos y métodos para eliminar estos grupos a partir de partes de

nitrógeno se describen en T Greene and P Wuts, supra
Preferentemente, cuando R^1 y/o R^2 son independientemente
grupos protectores de nitrógeno adecuados, los
sustituyentes adecuados de R^1 y R^2 incluyen, aunque sin
5 limitarse a ello, grupos protectores de carbamato, como
alquiloxicarbonilo (p ej , Boc t-butiloxicarbonilo) y
ariloxicarbonilo (p ej , Cbz benciloxicarbonilo o FMOC
fluoreno-9-metiloxicarbonilo), alcoxicarbonilos (p ej ,
metiloxicarbonilo), alquilo o arilcarbonilo, alquilo
10 sustituido, especialmente arilalquilo (p ej , tritilo
(trifenilmetilo), bencilo y bencilo sustituido) y
similares Cuando R^1 y R^2 tomados juntos son un grupo
protector de nitrógeno adecuado, los sustituyentes
adecuados de R^1/R^2 incluyen ftalimido y una stabase (1,2-
15 bis (dialquilsililo)etileno)

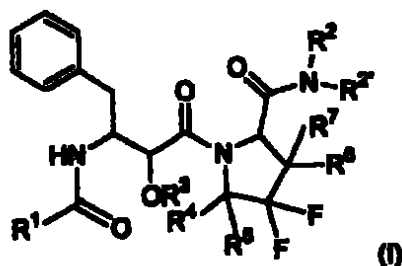
Los siguientes procedimientos ilustran la preparación
de los inhibidores de la proteasa del VIH, de acuerdo con
los métodos de la presente invención Estos compuestos,
preparados a través de los métodos de la presente
20 invención, son inhibidores potentes de la proteasa del VIH
y por lo tanto son útiles en la prevención y el tratamiento
del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (Sida) y del
complejo relacionado con Sida ("CRS")

A menos que se indique lo contrario, las variables de
25 acuerdo con los siguientes procedimientos son tal como se
definió anteriormente

Los materiales de inicio, cuyas síntesis no se
describen específicamente en la presente ni se proveen con
referencia a las referencias publicadas, se comercializan o
30 se pueden preparar utilizando métodos conocidos por
aquellas personas experimentadas en la técnica Se pueden
efectuar ciertas modificaciones sintéticas de acuerdo con

los métodos familiares para aquellos con experiencia en la técnica

Los compuestos de la fórmula (I)



5 en la que R¹ es fenilo sustituido con al menos un grupo hidroxilo y R², R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, son tal como se definió anteriormente, se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula I, en la que R¹ es fenilo sustituido con al menos un grupo seleccionado entre
10 alquylcarboniloxi C₁₋₆, arilcarboniloxi C₆₋₁₀ y heteroarilcarboniloxi. Los grupos alquylcarboniloxi C₁₋₆, arilcarboniloxi C₆₋₁₀ y heteroarilcarboniloxi se pueden escindir bajo condiciones que proveen directamente los compuestos sustituidos de hidroxilo deseados de la
15 invención. En general, los grupos alquylcarboniloxi C₁₋₆, arilcarboniloxi C₆₋₁₀ y heteroarilcarboniloxi se pueden escindir bajo condiciones básicas, en un disolvente que no interferirá con la transformación deseada, y a una temperatura que es compatible con los otros parámetros de
20 reacción, todos los cuales son conocidos por aquellos con experiencia en la técnica.

Por ejemplo, las bases apropiadas incluyen, aunque sin limitarse a ello, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio,
25 hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, un alcóxido de sodio, como metóxido de sodio o etóxido de sodio, un alcóxido de potasio, como un alcóxido de potasio, tal como metóxido de potasio o etóxido de potasio, o una base formada *in situ*, usando una combinación apropiada de

reactivos, como una combinación de trialquil o arilamina en combinación con alcohol, tal como metanol O dicha transformación se puede llevar a cabo usando un ácido que sea conocido por aquellas personas con experiencia en la técnica por ser apropiado para escindir dicho grupo sin interferir con la transformación deseada. Dichos ácidos incluyen, aunque sin limitarse a ello, haluros de hidrógeno tales como ácido clorhídrico o ácido hidroyódico, un ácido alquilsulfónico, tal como ácido metansulfónico y ácido arilsulfónico, tal como ácido bencensulfónico, ácido nítrico, ácido sulfurico, ácido perclórico o ácido clórico. A su vez, los disolventes apropiados incluyen aquellos conocidos por aquellos experimentados en la técnica para ser compatibles con las condiciones de reacción e incluyen alquilésteres y arilésteres, alquil, ariléteres y éteres heterocíclicos, hidrocarbonados, alcoholes de alquilo y arilo, compuestos de alquilo y arilo halogenados, nitrilos de alquilo o arilo, alquil y arilcetonas y disolventes heterocíclicos no próticos. Por ejemplo, los disolventes adecuados incluyen, aunque sin limitarse a ello, acetato de etilo, acetato de isobutilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo, metilisobutilcetona, dimetoxietano, diisopropiléter, clorobenceno, dimetilformamida, dimetilacetamida, propionitrilo, butironitrilo, alcohol de t-amilo, ácido acético, dietiléter, metil-t-butiléter, difeniléter, metilfeniléter, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, 1,4-dioxano, pentano, hexano, heptano, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, t-butanol, n-butanol, 2-butanol, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, acetonitrilo, benzonitrilo, acetona, 2-butanona, benceno, tolueno, anisol, xilenos y piridina, o cualquier mezcla de los disolventes previamente mencionados. Adicionalmente, se puede utilizar agua como un

co-disolvente en esta transformacion, si es necesario
Finalmente, estas transformaciones se pueden efectuar a
temperaturas comprendidas entre -20 °C y 100 °C,
dependiendo de los reaccionantes y disolventes específicos
5 dentro de la experiencia de personas experimentadas en la
técnica Otras condiciones de reacción adecuadas se pueden
encontrar en Greene, et al , Protective Groups in Organic
Synthesis, John Wiley & Sons, Nueva York, (1999)

Los compuestos de la fórmula I, en la que R³ es
10 hidrógeno y R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son tal como se
definió previamente, se pueden preparar a partir de
compuestos de la fórmula (I), en la que R³ es un grupo
protector de hidroxilo La elección de un grupo protector
de hidroxilo adecuado está dentro del conocimiento de la
15 persona con experiencia en la técnica Los grupos
protectores de hidroxilo adecuados que son útiles en la
presente invención incluyen, aunque sin limitarse a ello,
alquil o arilésteres, alquilsilanos, arilsilanos o
alquilarilsilanos, alquil o arilcarbonatos, grupos bencilo,
20 grupos bencilo sustituidos, éteres o éteres sustituidos
Los distintos grupos protectores de hidroxilo se pueden
escindir adecuadamente, utilizando una cantidad de
condiciones de reacción conocidas por aquellos con
experiencia en la técnica Las condiciones particulares
25 utilizadas dependerán del grupo protector en particular,
como así también de otros grupos funcionales contenidos en
el compuesto en cuestión La elección de las condiciones
adecuadas está dentro del conocimiento de aquellos con
experiencia en la técnica

30 Por ejemplo, si el grupo protector de hidroxilo es un
alquil o ariléster, la escisión del grupo protector se
puede lograr usando una base adecuada, como un carbonato,
un bicarbonato, un hidróxido, un alcóxido o una base

18/6
18/5

formada in situ a partir de una combinación apropiada de agentes. A su vez, dichas reacciones se pueden llevar a cabo en un disolvente que sea compatible con las condiciones de reacción y no interfiera con la transformación deseada. Por ejemplo, los disolventes adecuados pueden incluir alquilésteres, alquilarilésteres, arilésteres, alquiléteres y ariléteres, alquilarilésteres, éteres cíclicos, hidrocarbonados, alcoholes, disolventes halogenados, alquilynitrilos, arilynitrilos, alquilcetonas, arilcetonas, alquilarilcetonas o compuestos heterocíclicos no próticos. Por ejemplo, los disolventes adecuados incluyen, aunque sin limitarse a ello, acetato de etilo, acetato de isobutilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo, metilisobutilcetona, dimetoxietano, diisopropiléter, clorobenceno, dimetilformamida, dimetilacetamida, propionitrilo, butironitrilo, alcohol de t-amilo, ácido acético, dietiléter, metil-t-butiléter, difeniléter, metilfeniléter, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, 1,4-dioxano, pentano, hexano, heptano, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, t-butanol, n-butanol, 2-butanol, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, acetonitrilo, benzonitrilo, acetona, 2-butanona, benceno, tolueno, anisol, xilenos y piridina o cualquier mezcla de los disolventes anteriormente mencionados. Adicionalmente, se puede usar agua como un co-disolvente en esta transformación, si es necesario. Finalmente, dichas reacciones se pueden llevar a cabo a una temperatura apropiada comprendida entre -20 °C y 100 °C, dependiendo de los reaccionantes específicos utilizados. La elección de una temperatura adecuada está dentro la habilidad de una persona experimentada en la técnica. Se pueden encontrar otras condiciones de reacción adecuadas en

Greene, et al , Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Nueva York, (1999)

Adicionalmente, si R^3 es un alquilsilano, arilsilano o alquilarilsilano, dichos grupos se pueden escindir bajo condiciones conocidas por aquellos con experiencia en la técnica. Por ejemplo, dichos grupos protectores de silano se pueden escindir por exposición del compuesto en cuestión con una fuente de iones de fluoruro, como el uso de una sal de fluoruro orgánica, tal como una sal de fluoruro de tetra-alquilamonio o una sal de fluoruro inorgánica. Las fuentes de ión de fluoruro adecuadas incluyen, aunque sin limitarse a ello, fluoruro de tetrametilamonio, fluoruro de tetraetilamonio, fluoruro de tetrapropilamonio, fluoruro de tetrabutilamonio, fluoruro de sodio y fluoruro de potasio.

Alternativamente, dichos grupos protectores de silano se pueden escindir bajo condiciones ácidas, utilizando ácidos orgánicos o minerales, con o sin el uso de un agente tampón. Por ejemplo, los ácidos adecuados incluyen, aunque sin limitarse a ello, ácido fluorhídrico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido acético, ácido cítrico y ácido metansulfónico. Dichos grupos protectores de silano se pueden escindir usando ácidos de Lewis apropiados. Por ejemplo, los ácidos de Lewis adecuados incluyen, aunque sin limitarse a ello, dimetilbromoborano, trifenilmetiltetrafluoroborato y ciertas sales de Pd (II). Dichos grupos protectores de silano también se pueden escindir bajo condiciones básicas que emplean compuestos básicos orgánicos o inorgánicos apropiados. Por ejemplo, dichos compuestos básicos incluyen, aunque sin limitarse a ello, carbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio. La escisión del grupo protector de silano se puede llevar a

cabo en un disolvente apropiado que sea compatible con las condiciones de reacción específicas elegidas y no interfiera con la transformación deseada. Entre dichos disolventes adecuados se encuentran, por ejemplo, los

5 alquilésteres, alquilarilésteres, arilésteres, alquiléteres, ariléteres, alquilarilésteres, éteres cíclicos, hidrocarbonados, alcoholes, disolventes halogenados, alquilynitrilos, arilynitrilos, alquilcetonas, arilcetonas, alquilarilcetonas o compuestos heterocíclicos

10 no próticos. Por ejemplo, los disolventes adecuados incluyen, aunque sin limitarse a ello, acetato de etilo, acetato de isobutilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo, metilisobutilcetona, dimetoxietano, diisopropiléter, clorobenceno, dimetilformamida,

15 dimetilacetamida, propionitrilo, butironitrilo, alcohol de t-amilo, ácido acético, dietiléter, metil-t-butiléter, difeniléter, metilfeniléter, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, 1,4-dioxano, pentano, hexano, heptano, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, t-

20 butanol, n-butanol, 2-butanol, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, acetonitrilo, benzonitrilo, acetona, 2-butanona, benceno, tolueno, anisol, xilenos y piridina o cualquier mezcla de los disolventes anteriormente mencionados. Adicionalmente, se puede usar agua como un co-

25 disolvente en esta transformación, si es necesario. Finalmente, dichas reacciones se pueden llevar a cabo a una temperatura apropiada comprendida entre -20 °C y 100 °C, dependiendo de los reaccionantes específicos utilizados. La elección de una temperatura adecuada está dentro de la

30 habilidad de una persona con experiencia en la técnica. Se pueden encontrar otras condiciones de reacción adecuadas en Greene, et al, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Nueva York, (1999).

Cuando R^3 es un éter de bencilo o un éter de bencilo sustituido, la escisión del grupo protector se puede lograr tratando el compuesto en cuestión con hidrógeno en presencia de un catalizador adecuado, oxidación con compuestos adecuados, exposición a la luz de longitudes de onda particulares, electrólisis, tratamiento con ácidos próticos o tratamiento con ácidos de Lewis. La elección de reactivos particulares para efectuar dicha transformación dependerá del compuesto en cuestión específico que se utilice y está dentro de la habilidad de la persona experimentada en la técnica. Por ejemplo, dichos éteres de bencilo o éteres de bencilo sustituidos se pueden escindir usando gas hidrógeno en presencia de un catalizador apropiado. Los catalizadores apropiados incluyen, aunque sin limitarse a ello, paladio al 5% sobre carbono, paladio al 10% sobre carbono, platino al 5% sobre carbono o platino al 10% sobre carbono. La elección de un catalizador particular y las cantidades del catalizador, la cantidad de gas hidrógeno y la presión de gas hidrógeno utilizadas para efectuar la transformación deseada dependerán del compuesto específico en cuestión y de las condiciones de reacción particulares utilizadas. Dichas elecciones se encuentran dentro de la habilidad de la persona con experiencia en la técnica. Asimismo, dichos éteres de bencilo y éteres de bencilo sustituido se pueden escindir bajo condiciones oxidativas, en las cuales se utiliza una cantidad adecuada de oxidante. Dichos oxidantes adecuados incluyen, aunque sin limitarse a ello, diclorodicianoquinona (DDQ), nitrato de amonio cérico (CAN), óxido de rutenio en combinación con peryodato sódico, cloruro de hierro (III) u ozono. Adicionalmente, dichos éteres se pueden escindir usando un ácido de Lewis apropiado. Dichos ácidos de Lewis apropiados incluyen, aunque sin limitarse a ello, dimetilbromoborano,

trifenilmetiltetrafluoroborato, yoduro de sodio en combinación con trifluoroborano-eterato, tricloroborano o cloruro de estaño (IV) La escisión de un grupo protector de éter de bencilo o éter de bencilo sustituido se puede
5 realizar en un disolvente apropiado que sea compatible con las condiciones de reacción específicas elegidas y no interfiera con la transformación deseada Entre dichos disolventes se encuentran, por ejemplo, allquilésteres, alquilarilésteres, arilésteres, alquiléteres, ariléteres,
10 alquilarilésteres, éteres cíclicos, hidrocarbonados, alcoholes, disolventes halogenados, alquilynitrilos, arilynitrilos, alquilcetonas, arilcetonas, alquilarilcetonas o compuesto heterocíclicos no próticos Por ejemplo, los disolventes adecuados incluyen, aunque sin limitarse a
15 ello, acetato de etilo, acetato de isobutilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo, metilisobutilcetona, dimetoxoetano, diisopropiléter, clorobenceno, dimetilformamida, dimetilacetamida, propionitrilo, butironitrilo, alcohol de t-amilo, ácido acético,
20 dietiléter, metil-t-butiléter, difeniléter, metilfeniléter, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, 1,4-dioxano, pentano, hexano, heptano, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, t-butanol, n-butanol, 2-butanol, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, acetonitrilo, benzonitrilo,
25 acetona, 2-butanona, benceno, tolueno, anisol, xilenos y piridina o cualquier mezcla de los disolventes previamente mencionados

Adicionalmente, se puede usar agua como un co-disolvente en esta transformación, si es necesario
30 Finalmente, dichas reacciones se pueden llevar a cabo a una temperatura apropiada comprendida entre -20 °C y 100 °C, dependiendo de los reaccionantes específicos utilizados La elección de una temperatura adecuada está dentro de la

habilidad de la persona con experiencia en la técnica. Otras condiciones de reacción adecuadas se pueden encontrar en Greene, et al, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Nueva York, (1999)

5 Cuando R^3 es un metiléter, la escisión del grupo protector se puede llevar a cabo tratando el compuesto en cuestión con ácidos orgánicos o inorgánicos o ácidos de Lewis. La elección de un reactivo particular dependerá del tipo de metiléter presente, como así también de las otras
10 condiciones de reacción. La elección de un reactivo adecuado para escindir un metiléter está dentro de la habilidad de la persona experimentada en la técnica. Los ejemplos de reactivos adecuados incluyen, aunque sin limitarse a ello, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido
15 nítrico, ácido para-toluensulfónico o ácidos de Lewis, como trifluoruro de boro. Estas reacciones se pueden llevar a cabo en disolventes que sean compatibles con las condiciones de reacción específicas y no interfieran con la transformación deseada. Entre dichos disolventes adecuados
20 se encuentran, por ejemplo, los alquilésteres, alquilarilésteres, arilésteres, alquiléteres, ariléteres, alquilarilésteres, éteres cíclicos, hidrocarbonados, alcoholes, disolventes halogenados, alquilonitrilos, arilonitrilos, alquilcetonas, arilcetonas, alquilarilcetonas
25 o compuestos heterocíclicos no próticos. Por ejemplo, los disolventes adecuados incluyen, aunque sin limitarse a ello, acetato de etilo, acetato de isobutilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo, metilisobutilcetona, dimetoxietano, diisopropiléter, clorobenceno,
30 dimetilformamida, dimetilacetamida, propionitrilo, butironitrilo, alcohol de t-amilo, ácido acético, dietiléter, metil-t-butiléter, difeniléter, metilfeniléter, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, 1,4-dioxano,

pentano, hexano, heptano, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, t-butanol, n-butanol, 2-butanol, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, acetonitrilo, benzonitrilo, acetona, 2-butanona, benceno, tolueno, anisol, xilenos y
5 piridina o cualquier mezcla de los disolventes anteriormente mencionados. Adicionalmente, se puede usar agua como un co-disolvente en esta transformación, si es necesario. Finalmente, dichas reacciones se pueden llevar a cabo a una temperatura apropiada entre -20 °C y 100 °C,
10 dependiendo de los reaccionantes específicos que se utilicen. La elección de una temperatura adecuada está dentro de la habilidad de la persona con experiencia en la técnica. Otras condiciones de reacción adecuadas se pueden encontrar en Greene, et al, Protective Groups in Organic
15 Synthesis, John Wiley & Sons, Nueva York, (1999)

Cuando R^3 es un carbonato, la escisión del grupo protector se puede lograr tratando el compuesto en cuestión con compuestos básicos adecuados. Dichos compuestos básicos adecuados pueden incluir, aunque sin limitarse a ello,
20 carbonato sódico, bicarbonato sódico, carbonato de potasio, bicarbonato de potasio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio. La elección de un reactivo particular dependerá del tipo de carbonato presente, como así también de las otras condiciones de reacción. Estas reacciones se pueden
25 llevar a cabo en disolventes que sean compatibles con las condiciones de reacción específicas elegidas y que no interfieran con la transformación deseada. Entre dichos disolventes adecuados se encuentran, por ejemplo, los alquilésteres, alquilarilésteres, arilésteres,
30 alquiléteres, ariléteres, alquilarilésteres, éteres cíclicos, hidrocarbonados, alcoholes, disolventes halogenados, alquilynitrilos, arilynitrilos, alquilcetonas, arilcetonas, alquilarilcetonas o compuestos heterocíclicos

no prácticos. Por ejemplo, los disolventes adecuados incluyen, aunque sin limitarse a ello, acetato de etilo, acetato de isobutilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo, metilisobutilcetona, dimetoxietano, diisopropiléter, clorobenceno, dimetilformamida, dimetilacetamida, propionitrilo, butironitrilo, alcohol de t-amilo, ácido acético, dietiléter, metil-t-butiléter, difeniléter, metilfeniléter, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, 1,4-dioxano, pentano, hexano, heptano, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, t-butanol, n-butanol, 2-butanol, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, acetonitrilo, benzonitrilo, acetona, 2-butanona, benceno, tolueno, anisol, xilenos y piridina o cualquier mezcla de los disolventes previamente mencionados. Adicionalmente, se puede usar agua como un co-disolvente en esta transformación, si es necesario. Finalmente, dichas reacciones se pueden llevar a cabo a una temperatura apropiada comprendida entre -20 °C y 100 °C, dependiendo de los reaccionantes específicos utilizados. La elección de una temperatura adecuada se encuentra dentro de la habilidad de la persona experimentada en la técnica. Se pueden encontrar otras condiciones de reacción en Greene, et al., Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Nueva York, (1999).

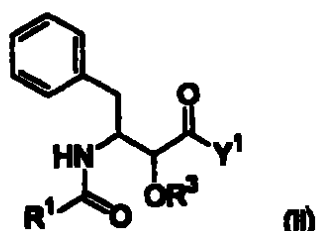
A su vez, los compuestos de la fórmula (I), en la que R^1 es fenilo sustituido con al menos un grupo hidroxilo y R^3 es hidrógeno, se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula (I), en la que R^1 es fenilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente independientemente seleccionado entre alquilcarboniloxi C_{1-6} , arilcarboniloxi C_{6-10} y heteroarilcarboniloxi, y R^3 es un grupo protector de hidroxilo. En estos compuestos, el grupo alquilcarboniloxi C_{1-6} , arilcarboniloxi C_{6-10} y heteroarilcarboniloxi de R^1 y

el grupo protector de hidroxilo de R^3 se pueden eliminar usando condiciones de reacción en las que ambos grupos se eliminan concomitantemente o se pueden eliminar en un modo en etapas. Por ejemplo, cuando R^1 es fenilo sustituido con alquilcarboniloxi y R^3 es un alquiléster, ambos grupos se pueden escindir haciendo reaccionar el compuesto en cuestión con una base en un disolvente apropiado y a una temperatura apropiada. La elección de una base, disolvente y temperatura adecuada dependerá del compuesto en cuestión en particular y de los grupos protectores en particular que se estén utilizando. Estas elecciones están dentro de la habilidad de la persona con experiencia en la técnica.

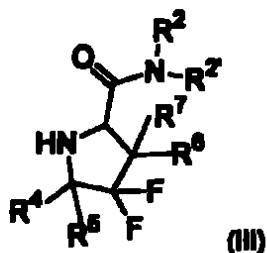
Alternativamente, en los compuestos de la fórmula (I), en la que R^1 es fenilo sustituido con al menos un grupo seleccionado entre alquilcarboniloxi C_{1-6} , arilcarboniloxi C_6-10 y heteroarilcarboniloxi y R^3 es un grupo protector de hidroxilo, el grupo alquilcarboniloxi C_{1-6} , arilcarboniloxi C_6-10 y heteroarilcarboniloxi y el grupo protector de hidroxilo de R^3 se pueden escindir gradualmente para producir un compuesto de la fórmula (I), en la que R^1 es fenilo sustituido con hidroxilo y R^3 es hidrógeno. La elección del grupo protector de hidroxilo de R^3 y de las condiciones para efectuar su escisión dependerá del compuesto en cuestión específico elegido y está dentro de la habilidad de la persona experimentada en la técnica. Por ejemplo, en los compuestos de la fórmula (I), en la que R^1 es fenilo sustituido con alquilcarboniloxi C_{1-6} y R^3 es un grupo protector de silano, el grupo protector de silano R^3 se puede escindir mediante tratamiento del compuesto en cuestión con un fluoruro, tal como fluoruro de tetrabutilamonio en acetonitrilo a temperatura ambiente, con posterior escisión del grupo alquilcarboniloxi C_{1-6} .

en R^1 por tratamiento con una base tal como hidróxido de potasio en una mezcla de metanol y acetonitrilo a temperatura ambiente

Los compuestos de la fórmula I, en la que Z, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 , son tal como se definió previamente, se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (II), en la que Y^1 es un grupo saliente y R^1 y R^3 son tal como se definió anteriormente,



con un compuesto de la fórmula (IIII),



en la que R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 son tal como se definió anteriormente, o una de sus sales o solvatos, para producir un compuesto de la fórmula (I)

En general, estas reacciones se pueden llevar a cabo en un disolvente que no interfiera con la reacción, por ejemplo alquil o ariléteres, alquil o arilésteres, hidrocarbonados aromáticos y alifáticos, alcoholes no competitivos, disolventes halogenados, alquil o arilnitrilos, alquil o arilcetonas, hidrocarbonados aromáticos o hidrocarbonados heteroaromáticos. Por ejemplo, los disolventes adecuados incluyen, aunque sin limitarse a ello, acetato de etilo, acetato de isobutilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo, metilisobutilcetona, dimetoxietano, diisopropiléter, clorobenceno, dimetilformamida, dimetilacetamida, propionitrilo,

butironitrilo, alcohol de t-amilo, ácido acético, dietiléter, metil-t-butiléter, difeniléter, metilfeniléter, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, 1,4-dioxano, pentano, hexano, heptano, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, t-butanol, n-butanol, 2-butanol, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, acetonitrilo, benzonitrilo, acetona, 2-butanona, benceno, tolueno, anisol, xilenos y piridina o cualquier mezcla de los disolventes previamente mencionados. Adicionalmente, se puede utilizar agua como un co-disolvente en esta transformación, si es necesario. Asimismo, dichas reacciones se pueden llevar a cabo a temperaturas comprendidas entre -20°C y 100°C, dependiendo de los reaccionantes, disolventes y otros aditivos opcionales específicos que se utilicen. Dichas reacciones también se pueden promover mediante la adición de aditivos opcionales. Los ejemplos de dichos aditivos incluyen, aunque sin limitarse a ello, hidroxibenzotriazol (HOBt), hidroxiazabenzotriazol (HOAt), N-hidroxisuccinimida (HOSu), N-hidroxi-5-norborneno-endo-2,3-dicarboximida (HONB), 4-dimetilaminopiridina (DMAP). Si estos aditivos son necesarios o no dependerá de la identidad de los reaccionantes, el disolvente y la temperatura y esto estará dentro de la habilidad de la persona experimentada en la técnica.

En general, el grupo saliente Y^1 en los compuestos de la fórmula (II) debe ser tal que proporcione suficiente reactividad de los compuestos de la fórmula (II) con los compuestos de la fórmula (III). Los compuestos de la fórmula (II) que contienen dichos grupos salientes pueden prepararse, aislarse y/o purificarse y posteriormente hacerse reaccionar con los compuestos de la fórmula (III). Alternativamente, los compuestos de la fórmula (II) con grupos salientes adecuados pueden prepararse y además

hacerse reaccionar con aislamiento o purificación adicional con los compuestos de la fórmula (III) para producir los compuestos de la fórmula (I). Entre los grupos salientes adecuados, Y^1 , se encuentran los haluros, heterociclos aromáticos, ésteres de ácido sulfónico, ésteres de ácido fosfórico, anhídridos o grupos derivados de la reacción de compuestos de la fórmula (II), en la que Y^1 es hidroxilo con reactivos tales como carbodímidas o especies de carbodíimida. Los ejemplos de grupos salientes adecuados incluyen, aunque sin limitarse a ello, cloruro, yoduro, imidazol, $-OC(O)alquilo$, $-OC(O)arilo$, $-OC(O)Oalquilo$, $-OC(O)Oarilo$, $-OS(O_2)alquilo$, $-OS(O_2)arilo$, $-OPO(Oarilo)_2$, $OPO(Oalquilo)_2$ y aquellos derivados de la reacción de los compuestos de la fórmula (II), en la que Y^1 es $-OH$ con carbodímidas. Las personas con experiencia en la técnica conocen otros grupos salientes adecuados y éstos se pueden encontrar, por ejemplo, en Humphrey, J M, Chamberlin, A R Chem Rev 1997, 97, 2243, Comprehensive Organic Synthesis, Trost, B M, Ed, Pergamon Nueva York, (1991), Vol 6, pp 301-434, y Comprehensive Organic Transformations, Larock, R C, VCH Nueva York, (1989), Capítulo 9.

Los compuestos de la fórmula (II), en la que Y^1 es un halógeno, se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula II, en la que Y^1 es hidroxilo por reacción con un agente adecuado. Por ejemplo, los compuestos de la fórmula II, en la que Y^1 es cloro, se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula (II), en la que Y^1 es hidroxilo, por reacción con agentes tales como cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo. Estas reacciones se pueden llevar a cabo en presencia de una base adecuada, como carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, una trialkilamina, trietilamina, por ejemplo, o

una base heteroaromática, por ejemplo piridina. Los compuestos resultantes se pueden aislar y luego hacerse reaccionar adicionalmente con los compuestos de la fórmula (III) o pueden formarse *in situ* y hacerse reaccionar con los compuestos de la fórmula (III) sin aislamiento o purificación adicional. Estas reacciones se pueden llevar a cabo en un disolvente que no interfiera con la transformación deseada. Entre los disolventes adecuados se encuentran los alquil o ariléteres, alquil o arilésteres, hidrocarbonados aromáticos y alifáticos, disolventes halogenados, alquil o arilnitrilos, alquil o arilcetonas, hidrocarbonados aromáticos o hidrocarbonados heteroaromáticos. Por ejemplo, los disolventes adecuados incluyen, aunque sin limitarse a ello, acetato de etilo, acetato de isobutilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo, metilisobutilacetona, dimetoxietano, diisopropiléter, clorobenceno, dimetilformamida, dimetilacetamida, propionitrilo, butironitrilo, alcohol de t-amilo, ácido acético, dietiléter, metil-t-butiléter, difeniléter, metilfeniléter, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, 1,4-dioxano, pentano, hexano, heptano, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, t-butanol, n-butanol, 2-butanol, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, acetonitrilo, benzonitrilo, acetona, 2-butanona, benceno, tolueno, anisol, xilenos y piridina o cualquier mezcla de los disolventes ya mencionados. Adicionalmente, se puede usar agua como un co-disolvente en esta transformación, si es necesario. A su vez, dichas reacciones se pueden llevar a cabo a temperaturas comprendidas entre -20°C y 100°C . Las condiciones de reacción específicas dependerán del compuesto en cuestión específico y de los reactivos elegidos. Dichas elecciones

se encuentran dentro del conocimiento de la persona con experiencia en la técnica

La presente invención contempla específicamente que los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar
5 haciendo reaccionar los compuestos de la fórmula (III) con los compuestos de la fórmula (II), en la que R^3 es hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido o un grupo protector adecuado, como un grupo alquilcarbonilo C_{1-6} , arilcarbonilo C_6-10 o heteroarilcarbonilo

10 Si R^3 en los compuestos de la fórmula (II) es hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido o un grupo protector adecuado depende de los compuestos del producto específicos deseados y/o de las condiciones de reacción específicas que se utilicen. Dichas opciones están
15 dentro del conocimiento de la persona con experiencia en la técnica

Los compuestos de la fórmula (II), en la que Y^1 es un heterociclo aromático, se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula (II), en la que Y^1 es hidroxil, por
20 reacción con un agente adecuado tal como carbonildimidazol. Estos compuestos pueden aislarse y luego hacerse reaccionar con los compuestos de la fórmula (III) o pueden formarse *in situ* y hacerse reaccionar con los compuestos de la fórmula (III) sin aislamiento o
25 purificación adicional. Estas reacciones se pueden llevar a cabo en un disolvente que no interfiera con la transformación deseada. Entre los disolventes adecuados se encuentran los alquil o ariléteres, alquil o arilésteres, hidrocarbonados aromáticos y alifáticos, disolventes
30 halogenados, alquil o arilnitrilos, alquil o arilcetonas, hidrocarbonados aromáticos o hidrocarbonados heteroaromáticos. Por ejemplo, los disolventes adecuados incluyen, aunque sin limitarse a ello, acetato de etilo,

acetato de isobutilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo, metilisobutilcetona, dimetoxietano, diisopropiléter, clorobenceno, dimetilformamida, dimetilacetamida, propionitrilo, butironitrilo, alcohol de t-amilo, ácido acético, dietiléter, metil-t-butiléter, difeniléter, metilfeniléter, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, 1,4-dioxano, pentano, hexano, heptano, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, t-butanol, n-butanol, 2-butanol, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, acetonitrilo, benzonitrilo, acetona, 2-butanona, benceno, tolueno, anisol, xilenos y piridina o cualquier mezcla de los disolventes ya mencionados. Adicionalmente, se puede usar agua como un co-disolvente en esta transformación, si es necesario. A su vez, dichas reacciones se puede llevar a cabo a temperaturas comprendidas entre -20°C y 100°C. Las condiciones de reacción específicas dependerán del compuesto en cuestión específico y de los reactivos elegidos. Dicho conocimiento estará dentro de la habilidad de la persona con experiencia en la técnica.

Los compuestos de la fórmula (II), en la que Y¹ es -OC(O)alquilo o -OC(O)arilo, se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula (II), en la que Y¹ es hidroxil, mediante reacción con reactivos adecuados, tales como acilhaluros, acilimidazoles o ácido carboxílico bajo condiciones deshidratantes. Los reactivos adecuados pueden incluir, aunque sin limitarse a ello, cloruro de acetilo, yoduro de acetilo formado *in situ* a partir de cloruro de acetilo y yoduro de sodio, acetilimidazol o ácido acético bajo condiciones deshidratantes. Estas reacciones se pueden llevar a cabo en presencia de una base adecuada, tal como carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de potasio, hidróxido de sodio,

hidróxido de potasio, una trialkilamina, por ejemplo trietilamina, o una base heteroaromática, por ejemplo piridina. Los compuestos resultantes pueden aislarse y luego hacerse reaccionar con los compuestos de la fórmula
5 III o pueden formarse *in situ* y hacerse reaccionar con los compuestos de la fórmula (III) sin aislamiento o purificación adicional. Estas reacciones se pueden llevar a cabo en un disolvente que no interfiera con la transformación deseada. Entre los disolventes adecuados se
10 encuentran los alquil o ariléteres, alquil o arilésteres, hidrocarbonados aromáticos y alifáticos, disolventes halogenados, alquil o arilnitrilos, alquil o arilcetonas, hidrocarbonados aromáticos o hidrocarbonados heteroaromáticos. Por ejemplo, los disolventes adecuados
15 incluyen, aunque sin limitarse a ello, acetato de etilo, acetato de isobutilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo, metilisobutilcetona, dimetoxietano, diisopropiléter, clorobenceno, dimetilformamida, dimetilacetamida, propionitrilo, butironitrilo, alcohol de
20 t-amilo, ácido acético, dietiléter, metil-t-butiléter, difeniléter, metilfeniléter, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, 1,4-dioxano, pentano, hexano, heptano, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, t-butanol, n-butanol, 2-butanol, diclorometano, cloroformo,
25 1,2-dicloroetano, acetonitrilo, benzonitrilo, acetona, 2-butanona, benceno, tolueno, anisol, xilenos y piridina o cualquier mezcla de los disolventes anteriormente mencionados. Adicionalmente, se puede usar agua como un co-disolvente en esta transformación, si es necesario. A su
30 vez, dichas reacciones se pueden llevar a cabo a temperaturas comprendidas entre -20°C y 100°C. Las condiciones de reacción específicas elegidas dependerán del compuesto específico en cuestión y de los reactivos

elegidos Dichas elecciones están dentro de la habilidad de la persona con experiencia en la técnica

Los compuestos de la fórmula (II), en la que Y^1 es $-OC(O)O$ alquilo, $-OC(O)O$ arilo, se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula (II), en la que Y^1 es hidróxi, mediante reacción de agentes adecuados, como cloroformatos de la fórmula $Cl-C(O)O$ alquilo o $Cl-C(O)O$ arilo Estas reacciones se pueden llevar a cabo en presencia de una base adecuada, como carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, una trialquilamina, por ejemplo trietilamina, o una base heteroaromática, por ejemplo piridina Los compuestos resultantes pueden aislarse y luego hacerse reaccionar con los compuestos de la fórmula (III) o pueden formarse *in situ* y hacerse reaccionar con los compuestos de la fórmula (III) sin aislamiento o purificación adicional Estas reacciones se pueden llevar a cabo en un disolvente que no interfiera con la transformación deseada Entre los disolventes adecuados se encuentran los alquil o ariléteres, alquil o arilésteres, hidrocarbonados aromáticos y alifáticos, disolventes halogenados, alquil o arilnitrilos, alquil o arilcetonas, hidrocarbonados aromáticos o hidrocarbonados heteroaromáticos Por ejemplo, los disolventes adecuados incluyen, aunque sin limitarse a ello, acetato de etilo, acetato de isobutilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo, metilbutilacetona, dimetoxietano, diisopropiléter, clorobenceno, dimetilformamida, dimetilacetamida, propionitrilo, butironitrilo, alcohol de t-amilo, ácido acético, dietiléter, metil-t-butiléter, difeniléter, metilfeniléter, tetrahidrofurano, 2- metiltetrahidrofurano, 1,4-dioxano, pentano, hexano, heptano, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, t-butanol, n-butanol, 2-butanol,

diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, acetonitrilo, benzonitrilo, acetona, 2-butanona, benceno, tolueno, anisol, xilenos y piridina, o cualquier mezcla de los disolventes previamente mencionados. Adicionalmente, se
5 puede usar un co-disolvente en esta transformación, si es necesario. A su vez, dichas reacciones se pueden llevar a cabo a temperaturas comprendidas entre -20°C y 100°C . Las condiciones de reacción específicas elegidas dependerán del compuesto en cuestión específico y de los reactivos
10 elegidos. Dichas opciones están dentro de la habilidad de la persona con experiencia en la técnica.

Los compuestos de la fórmula (II), en la que Y^1 es $-\text{OS}(\text{O}_2)\text{alquilo}$ o $-\text{OS}(\text{O}_2)\text{arilo}$, se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula (II), en la que Y^1 es
15 hidroxilo, por reacción con un agente adecuado, como un cloruro de alquil o arilsulfonilo. Estas reacciones se pueden llevar a cabo en presencia de una base adecuada, como carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de potasio, hidróxido de sodio,
20 hidróxido de potasio, una trialkilamina, trietilamina, por ejemplo, o una base heteroaromática, por ejemplo piridina. Los compuestos resultantes pueden aislarse y luego hacerse reaccionar con los compuestos de la fórmula (III) o pueden formarse *in situ* y hacerse reaccionar con los compuestos de
25 la fórmula (III) sin aislamiento o purificación adicional. Estas reacciones se pueden llevar a cabo en un disolvente que no interfiera con la transformación deseada. Entre los disolventes adecuados se encuentran los alquil o ariléteres, alquil o arilésteres, hidrocarbonados
30 aromáticos y alifáticos, disolventes halogenados, alquil o arilnitrilos, alquil o arilcetonas, hidrocarbonados aromáticos o hidrocarbonados heteroaromáticos. Por ejemplo, los disolventes adecuados incluyen, aunque sin limitarse a

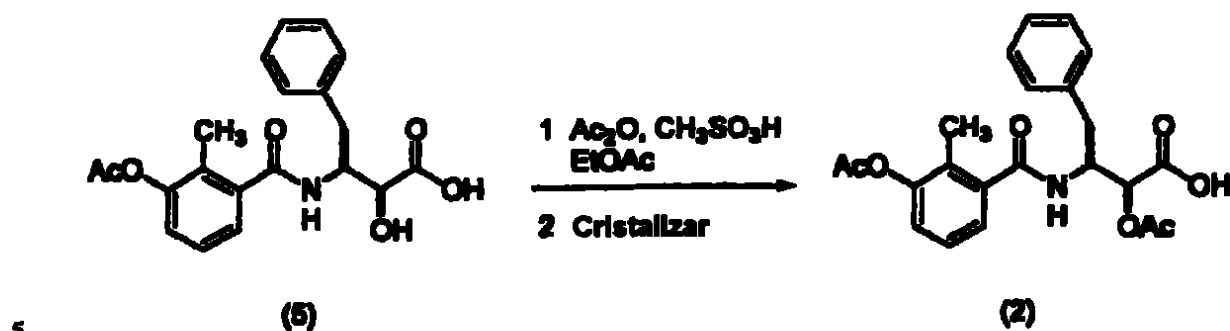
ello, acetato de etilo, acetato de isobutilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo, metilisobutilcetona, dimetoxietano, diisopropiléter, clorobenceno, dimetilformamida, dimetilacetamida, propionitrilo, butironitrilo, alcohol de t-amilo, ácido acético, dietiléter, metil-t-butiléter, difeniléter, metilfeniléter, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, 1,4-dioxano, pentano, hexano, heptano, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, t-butanol, n-butanol, 2-butanol, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, acetonitrilo, benzonitrilo, acetona, 2-butanona, benceno, tolueno, anisol, xilenos y piridina o cualquier mezcla de los disolventes ya mencionados. Adicionalmente, se puede usar agua como un co-disolvente en esta transformación, si es necesario. A su vez, dichas reacciones se pueden llevar a cabo a temperaturas comprendidas entre -20°C y 100°C. Las condiciones de reacción específicas elegidas dependerán del compuesto en cuestión específico y de los reactivos elegidos. Dichas elecciones están dentro de la habilidad de la persona con experiencia en la técnica.

Alternativamente, los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar por reacción de los compuestos de la fórmula (II), en la que Y^1 es -OH, con los compuestos de la fórmula (III) bajo condiciones deshidratantes, utilizando agentes tales como carbodímidas o especies derivadas de carbodíimida. Dichos agentes adecuados incluyen, aunque sin limitarse a ello, díciclohexilcarbodíimida, diisopropilcarbodíimida, hidrocloruro de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodíimida (EDC), 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (CDMT), cloruro cianúrico, cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio, hexafluorofosfato de 0-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), carbonildíimidazol

(CDI), benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-
fosfoniohexafluorofosfato (BOP), 2-etoxi-1-etoxycarbonil-
1,2-dihidroquinolina (EEOQ), hexafluorofosfato de 2-(1H-
benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HBTU),
5 tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-
tetrametiluronio (TBTU) y 3-(dietoxifosforiloxi)-1,2,3-
benzotriazin-4(3H)-ona (DEPBT) Estas reacciones se pueden
llevar a cabo en presencia de aditivos opcionales Los
aditivos adecuados incluyen, aunque sin limitarse a ello,
10 hidroxibenzotriazol (HOBt), hidroxiazabenzotriazol (HOAt),
N-hidroxisuccinimida (HOSu), N-hidroxi-5-norborneno-endo-
2,3-dicarboximida (HONB) y 4-dimetilaminopiridina (DMAP)
Si estos aditivos son necesarios o no depende de la
identidad de los reaccionantes, el disolvente y la
15 temperatura, y dichas opciones están dentro del
conocimiento de la persona experimentada en la técnica

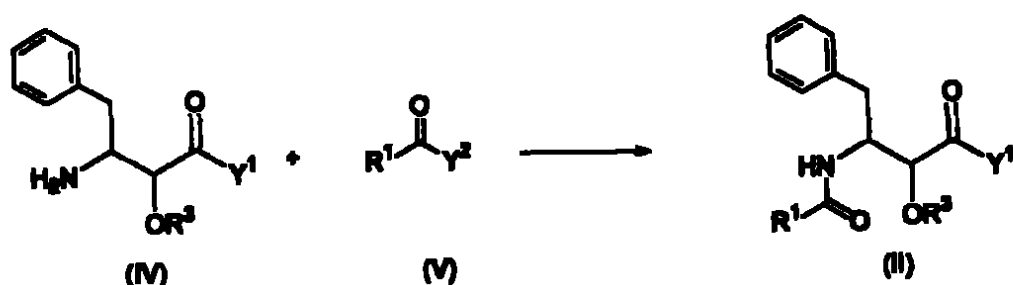
Los compuestos de la fórmula (II), en la que R^3 es un
grupo protector adecuado y Y^1 y R^1 son tal como se definió
anteriormente, se pueden preparar a partir de los
20 compuestos de la fórmula (II), en la que R^3 es hidrógeno
La elección de un grupo protector adecuado depende del
compuesto en cuestión elegido y de las condiciones de
reacción subsiguientes a las que se someterá el compuesto
de la fórmula (II) En general, R^3 en los compuestos de la
fórmula (II) se puede seleccionar entre alquil o
25 arilésteres, alquilsilanos, arilsilanos, alquilarilsilanos,
carbonatos, benciléteres opcionalmente sustituidos o éteres
sustituidos Dichos grupos protectores se pueden introducir
en los compuestos de la fórmula (II), en la que R^3 es
30 hidrógeno, usando métodos conocidos para aquellas personas
con experiencia en la técnica y que se encuentran, por
ejemplo, en Greene, et al, Protective Groups in Organic
Synthesis, John Wiley & Sons, Nueva York, (1999) Por

ejemplo, tal como se muestra a continuación, se permitió hacer reaccionar el compuesto (5) con anhídrido acético en acetato de etilo y ácido metansulfónico a aproximadamente 70°C para producir el compuesto (2)



Los compuestos de la fórmula (II), en la que Y^1 es hidroxil y R^1 y R^3 son tal como se definió anteriormente, se pueden preparar por reacción de los compuestos de la fórmula (IV), en la que Y^1 y R^3 son tal como se definió

10 anteriormente, con los compuestos de la fórmula (V), en la que R^1 es tal como se definió anteriormente y Y^2 es hidroxil o un grupo saliente adecuado, tal como se muestra a continuación



15 En general, estas reacciones se pueden llevar a cabo en un disolvente que no interfiera con la reacción, por ejemplo alquil o ariléteres, alquil o arilésteres, hidrocarbonados aromáticos y alifáticos, alcoholes no competitivos, disolventes halogenados, alquil o

20 arilnitritos, alquil o arilcetonas, hidrocarbonados aromáticos o hidrocarbonados heteroaromáticos. Por ejemplo, los disolventes adecuados incluyen, aunque sin limitarse a ello, acetato de etilo, acetato de isobutilo, acetato de

isopropilo, acetato de n-butilo, metilisobutilcetona, dimetoxietano, diisopropiléter, clorobenceno, dimetilformamida, dimetilacetamida, propionitrilo, butironitrilo, alcohol de t-amilo, ácido acético, dietiléter, metil-t-butiléter, difeniléter, metilfeniléter, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, 1,4-dioxano, pentano, hexano, heptano, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, t-butanol, n-butanol, 2-butanol, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, acetonitrilo, benzonitrilo, acetona, 2-butanona, benceno, tolueno, anisol, xilenos y piridina o cualquier mezcla de los disolventes previamente mencionados. Adicionalmente, se puede usar agua como un co-disolvente en esta transformación, si es necesario. A su vez, dichas reacciones se pueden llevar a cabo a temperaturas comprendidas entre -20°C y 100°C, dependiendo de los reaccionantes, disolventes y otros aditivos opcionales específicos que se utilicen. Dichas reacciones también se pueden promover mediante la adición de aditivos opcionales. Los ejemplos de dichos aditivos incluyen, aunque sin limitarse a ello, hidroxibenzotriazol (HOBt), hidroxiazabenzotriazol (HOAt), N-hidroxisuccinimida (HOSu), N-hidroxi-5-norborneno-endo-2,3-dicarboximida (HONB) y 4-dimetilaminopiridina (DMAP). Si estos aditivos son necesarios o no dependerá de la identidad de los reaccionantes, el disolvente y la temperatura. Dichas elecciones están dentro del conocimiento de la persona con experiencia en la técnica.

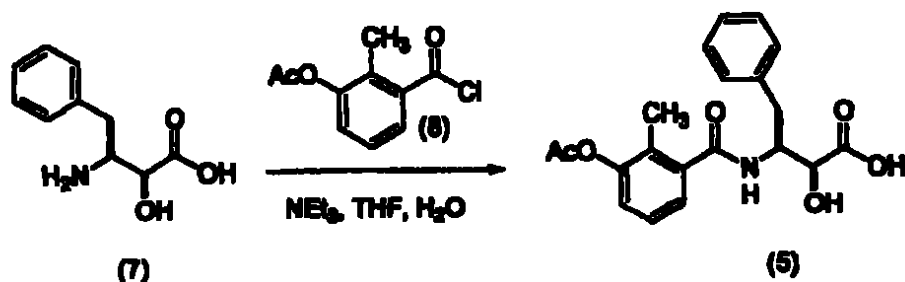
En general, el grupo saliente Y^2 en los compuestos de la fórmula (V) debe ser tal que proporcione suficiente reactividad con la amina en los compuestos de la fórmula (IV). Los compuestos de la fórmula (V) que contienen dichos grupos salientes adecuados se pueden preparar, aislar, y/o purificar y posteriormente hacerse reaccionar con los

compuestos de la fórmula (IV) Alternativamente, los compuestos de la fórmula (V) con grupos salientes adecuados pueden prepararse y luego hacerse reaccionar sin aislamiento o purificación adicional con los compuestos de la fórmula IV para producir los compuestos de la fórmula (II) Entre los grupos salientes adecuados en los compuestos de la fórmula (V) se encuentran los haluros, heterociclos aromáticos, ésteres de ácido sulfónico, ésteres de ácido fosfórico, anhídridos o grupos derivados de la reacción de los compuestos de la fórmula (V), en la que Y^2 es hidróxilo, con reactivos tales como carbodiimidas o especies de carbodiimida Los ejemplos de grupos salientes adecuados incluyen, aunque sin limitarse a ello, cloruro, yoduro, imidazol, $-OC(O)alquilo$, $-OC(O)arilo$, $-OC(O)Oalquilo$, $-OC(O)Oarilo$, $-OS(O_2)alquilo$, $-OS(O_2)arilo$, $-OPO(Oarilo)_2$, $OPO(Oalquilo)_2$ y aquellos derivados de la reacción de los compuestos de la fórmula (V), en la que Y^2 es $-OH$, con carbodiimidas Las personas con experiencia en la técnica conocen otros grupos salientes adecuados, los cuales se pueden encontrar, por ejemplo, en Humphrey, J M , Chamberlin, A R Chem Rev , 1997, 97, 2243, Comprehensive Organic Synthesis, Trost, B M , Ed , Pergamon Nueva York, (1991), Vol 6, pp 301-434, y Comprehensive Organic Transformations, Larock, R C , VCH Nueva York, (1989), Capítulo 9

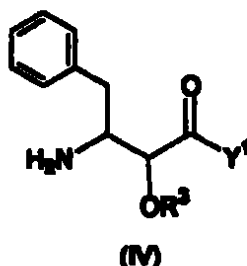
Los compuestos de la fórmula (V), en la que Y^2 es un halogeno, se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula (V), en la que Y^2 es hidróxilo, por reacción con un agente adecuado Por ejemplo, los compuestos de la fórmula (V), en la que Y^2 es cloro, se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula (V), en la que Y^2 es hidróxilo, por reacción con agentes tales como cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo Estas reacciones se pueden

llevar a cabo en presencia de una base adecuada, como carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, una trialkilamina, por ejemplo trietilamina, o una base heteroaromática, por ejemplo piridina. Los compuestos resultantes pueden aislarse y luego hacerse reaccionar adicionalmente con los compuestos de la fórmula (IV) o pueden formarse *in situ* y hacerse reaccionar con los compuestos de la fórmula (IV) sin aislamiento o purificación adicional. Estas reacciones se pueden llevar a cabo en un disolvente que no interfiera con la transformación deseada. Entre los disolventes apropiados se encuentran los alquil o ariléteres, alquil o arilésteres, hidrocarbonados aromáticos y alifáticos, disolventes halogenados, alquil o arilnitrilos, alquil o arilcetonas, hidrocarbonados aromáticos o hidrocarbonados heteroaromáticos. Por ejemplo, los disolventes adecuados incluyen, aunque sin limitarse a ello, acetato de etilo, acetato de isobutilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo, metilisobutilcetona, dimetoxietano, diisopropiléter, clorobenceno, dimetilformamida, dimetilacetamida, propionitrilo, butironitrilo, alcohol de t-amilo, ácido acético, dietiléter, metil-t-butiléter, difeniléter, metilfeniléter, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, 1,4-dioxano, pentano, hexano, heptano, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, t-butanol, n-butanol, 2-butanol, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, acetonitrilo, benzonitrilo, acetona, 2-butanona, benceno, tolueno, anisol, xilenos y piridina o cualquier mezcla de los disolventes anteriormente mencionados. Adicionalmente, se puede usar agua como un co-disolvente en esta transformación, si es necesario. Asimismo, dichas reacciones se pueden efectuar a

temperaturas comprendidas entre -20°C y 100°C Las condiciones de reacción específicas elegidas dependerán del compuesto en cuestión específico y de los reactivos elegidos Dichas elecciones están dentro del conocimiento de la persona con experiencia en la técnica Por ejemplo, tal como se muestra a continuación, se permitió hacer reaccionar el compuesto (7) con el compuesto (8) en una mezcla de tetrahidrofurano y agua, en presencia de trietilamina, a temperatura ambiente, para producir el compuesto deseado (5)

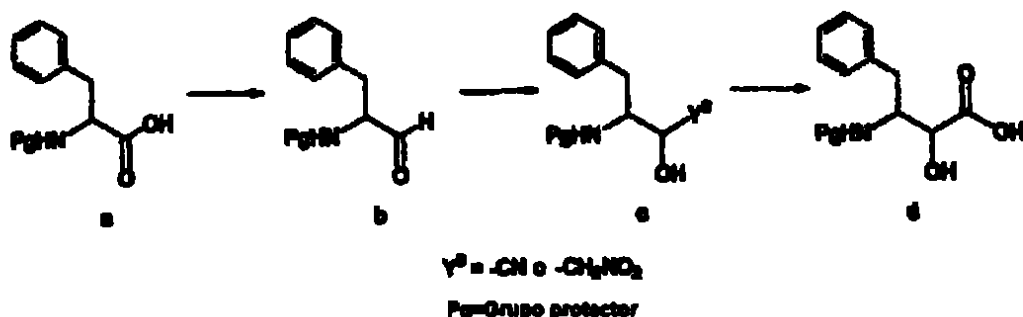


Los compuestos de la fórmula (IV), en la que Y^1 es hidroxil y R^3 es tal como se definió anteriormente, se comercializan o se pueden preparar a través de métodos conocidos por aquellos experimentados en la técnica



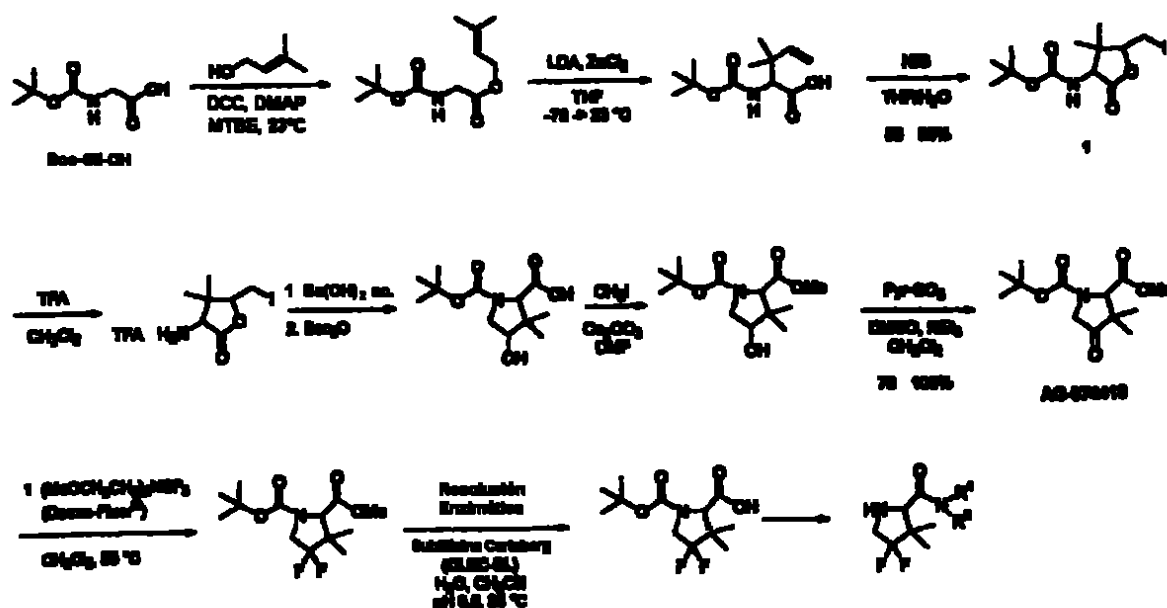
Por ejemplo, los compuestos de la fórmula (IV) se pueden preparar tal como se muestra en el esquema a continuación En general, un derivado de aminoácido N-prottegido se reduce a un aldehído usando agentes reductores adecuados, tales como una transformación Por ejemplo, los agentes reductores adecuados son agentes de hidruro de dialquilaluminio, como por ejemplo hidruro de diisobutilaluminio Otro método para preparar los

compuestos de la fórmula (IV) consiste en reducir un ácido carboxílico apropiado a un alcohol con un agente reductor adecuado, tal como por ejemplo LiAlH_4 o BH_3 o NaBH_4 , con posterior oxidación del alcohol al aldehído correspondiente con PCC, bajo condiciones Swern o usando pir $\text{SO}_3/\text{DMSO}/\text{NEt}_3$, por ejemplo Otro método para preparar los compuestos de la fórmula (IV) consiste en reducir un derivado de ácido carboxílico apropiado, como una amida Weinreb un acilimidazol, usando un agente reductor adecuado, como por ejemplo, LiAlH_4 o hidruro de diisobutilaluminio Alternativamente, los compuestos de la fórmula (IV) se pueden preparar mediante la preparación de un aldehído apropiado por reducción del cloruro de ácido correspondiente Luego, se añade un compuesto al aldehído que es equivalente a añadir un anión de CO_2 carboxilato Por ejemplo, se puede añadir cianuro al aldehído para producir una cianohidrina que luego se puede hidrolizar, ya sea bajo condiciones ácidas o básicas para producir el compuesto deseado (d) Alternativamente, se puede añadir nitrometano al aldehído bajo condiciones básicas para producir un intermedio que luego se convierte al compuesto deseado Estos compuestos se pueden preparar de acuerdo con los siguientes procedimientos En aquellos compuestos en los que Y^3 es $-\text{CN}$, R Pedrosa, et al , Tetrahedron Asymm 2001, 12, 347 Para aquellos compuestos en los que Y^3 es $-\text{CH}_2\text{NO}_2$, M Shibaseki, et al , Tetrahedron Lett 1994, 35, 6123



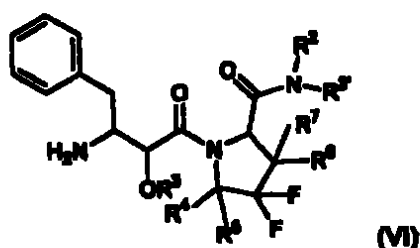
Los compuestos de la fórmula (V), en la que Y^2 es hidroxil y R^1 es tal como se definió anteriormente, se comercializan o se pueden preparar a través de métodos conocidos por aquellos con experiencia en la técnica. Por ejemplo, dichos compuestos se pueden preparar a partir de los alcoholes correspondientes por oxidación con reactivos adecuados. Dichos agentes de oxidación incluyen, aunque sin limitarse a ello, $KMnO_4$, dicromato de piridinio (PDC), $H_2Cr_2O_7$ (reactivo de Jones) y 2,2,6,6-tetrametilpiperidinil-2-oxilo (TEMPO)/ $NaClO_2$.

Los compuestos de la fórmula (III), en la que R⁴ y R⁵ son hidrógeno, R⁶ y R⁷ son metilo y R² y R² son tal como se definió anteriormente, se pueden preparar de acuerdo con el esquema a continuación. El material racémico se puede resolver de acuerdo con métodos conocidos por aquellas personas experimentadas en la técnica para proveer los compuestos de la fórmula (III) con un exceso enantiomérico comprendido entre 95% y 100%.



20 Alternativamente, los compuestos de la fórmula (I), en la que R¹ es fenilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente independientemente seleccionado entre

alquilo C_{1-6} , hidroxilo, alquilcarbonilo C_{1-6} ,
 arilcarbonilo C_{6-10} y heteroarilcarbonilo y R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 son tal como se definió anteriormente, se
 pueden preparar por reacción de los compuestos de la
 5 fórmula (VI),



en la que R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 son tal como se
 definió anteriormente, con los compuestos de la fórmula
 (V), en la que R^1 y R^2 son tal como se definió
 10 anteriormente

En general, estas reacciones se pueden llevar a cabo
 en un disolvente que no interfiera con la reacción, por
 ejemplo, alquil o ariléteres, alquil o arilésteres,
 hidrocarbonados aromáticos y alifáticos, alcoholes no
 15 competitivos, disolventes halogenados, alquil o
 arilnitritos, alquil o arilcetonas, hidrocarbonados
 aromáticos o hidrocarbonados heteroaromáticos. Por ejemplo,
 los disolventes adecuados incluyen, aunque sin limitarse a
 ello, acetato de etilo, acetato de isobutilo, acetato de
 20 isopropilo, acetato de n-butilo, metilisobutilcetona,
 dimetoxietano, diisopropiléter, clorobenceno,
 dimetilformamida, dimetilacetamida, propionitrilo,
 butironitrilo, alcohol de t-amilo, ácido acético,
 dietiléter, metil-t-butiléter, difeniléter, metilfeniléter,
 25 tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, 1,4-dioxano,
 pentano, hexano, heptano, metanol, etanol, 1-propanol, 2-
 propanol, t-butanol, n-butanol, 2-butanol, diclorometano,
 cloroformo, 1,2-dicloroetano, acetonitrilo, benzonitrilo,
 acetona, 2-butanona, benceno, tolueno, anisol, xilenos y

piridina o cualquier mezcla de los disolventes previamente mencionados. Adicionalmente, se puede usar agua como un co-disolvente en esta transformación, si es necesario. A su vez, dichas reacciones se pueden llevar a cabo a 5 temperaturas comprendidas entre -20°C y 100°C, dependiendo de los reaccionantes específicos y de los otros aditivos opcionales utilizados. Dichas reacciones también se pueden promover por la adición de aditivos opcionales. Los ejemplos de dichos aditivos incluyen, aunque sin limitarse 10 a ello, hidroxibenzotriazol (HOBt), hidroxiazabenzotriazol (HOAt), N-hidroxisuccinimida (HOSu), N-hidroxi-5-norborneno-endo-2,3-dicarboximida (HONB) y 4-dimetilaminopiridina (DMAP). Si estos aditivos son necesarios o no depende de la identidad los reaccionantes, 15 el disolvente y la temperatura. Dichas elecciones están dentro del conocimiento de la persona con experiencia en la técnica.

En general, el grupo saliente Y² en los compuestos de la fórmula (V) debe ser tal que proporcione reactividad 20 suficiente con el grupo amino en los compuestos de la fórmula (VI). Los compuestos de la fórmula (V) que contienen dichos grupos salientes adecuados se pueden preparar, aislar y/o purificar, y posteriormente hacerse reaccionar con los compuestos de la fórmula (VI). 25 Alternativamente, los compuestos de la fórmula (V) con grupos salientes adecuados pueden prepararse y hacerse reaccionar sin aislamiento o purificación adicional con los compuestos de la fórmula (VI) para producir los compuestos de la fórmula (I). Entre los grupos salientes adecuados en 30 los compuestos de la fórmula (V) se encuentran los haluros, heterociclos aromáticos, ésteres de ácido sulfónico, ésteres de ácido fosfórico, anhídridos o grupos derivados de la reacción de los compuestos de la fórmula (V), en la

que Y^2 es hidroxil, con reactivos tales como carbodiimidas o especies de carbodiimida. Los ejemplos de grupos salientes adecuados incluyen, aunque sin limitarse a ello, cloruro, yoduro, imidazol, $-OC(O)alquilo$, $-OC(O)arilo$, $-OC(O)Oalquilo$, $-OC(O)Oarilo$, $-OS(O_2)alquilo$, $-OS(O_2)arilo$, $-OPO(Oarilo)_2$, $OPO(Oalquilo)_2$ y aquellos derivados de la reacción de los compuestos de la fórmula (V), en la que Y^2 es $-OH$, con carbodiimidas.

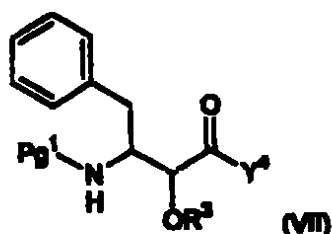
Los compuestos de la fórmula (V), en la que Y^2 es un halógeno, se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula (V), en la que Y^2 es hidroxil, por reacción con un agente adecuado. Por ejemplo, los compuestos de la fórmula (V), en la que Y^2 es cloro, se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula (V), en la que Y^2 es hidroxil, por reacción con agentes tales como cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo. Estas reacciones se pueden llevar a cabo en presencia de una base adecuada, como carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, una trialkilamina, por ejemplo trietilamina, o una base heteroaromática, por ejemplo piridina. Los compuestos resultantes pueden aislarse y luego hacerse reaccionar con los compuestos de la fórmula (VI) o pueden formarse *in situ* y hacerse reaccionar con los compuestos de la fórmula (VI) sin aislamiento o purificación adicional. Estas reacciones se pueden llevar a cabo en un disolvente que no interfiera con la transformación deseada. Entre los disolventes adecuados se encuentran los alquil o ariléteres, alquil o arilésteres, hidrocarbonados aromáticos y alifáticos, disolventes halogenados, alquil o arilnitrilos, alquil o arilcetonas, hidrocarbonados aromáticos o hidrocarbonados heteroaromáticos. Por ejemplo, los disolventes adecuados

15

Los compuestos de la fórmula (VI),



25



en la que Pg^1 es un grupo protector de nitrógeno adecuado, Y^4 es hidroxil o un grupo saliente adecuado y R^3 es tal como se definió anteriormente, con un compuesto de la fórmula
5 (III), en la que R^2 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 son tal como se definió anteriormente, o una de sus sales o solvatos

Un grupo protector adecuado Pg^1 en los compuestos de la fórmula (VII) es uno que es estable para las condiciones de reacción subsiguientes en las que se permite que los
10 compuestos de la fórmula (VII) reaccionen con los compuestos de la fórmula (III). Asimismo, se debe elegir dicho grupo protector de modo tal que se pueda eliminar después de que los compuestos de la fórmula (VII) se han dejado reaccionar con los compuestos de la fórmula (III)
15 para producir un compuesto intermedio que posteriormente se desprotege para producir un compuesto de la fórmula (VI). Los grupos protectores adecuados incluyen, aunque sin limitarse a ello, carbamatos tales como t-butiloxycarbonilo y benciloxycarbonilo, imidas tales como ftaloilo, o grupos
20 bencilo adecuados. Dichos grupos protectores se pueden introducir a los compuestos de la fórmula (VII) y posteriormente eliminarse para proveer los compuestos de la fórmula (VI) de acuerdo con métodos conocidos por aquellos con experiencia en el campo técnico y que se encuentran en,
25 por ejemplo, Greene, et al, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons Nueva York, (1999)

En general, el grupo saliente Y^4 en los compuestos de la fórmula (VII) debe ser tal que proporcione suficiente reactividad con el grupo amino en los compuestos de la

fórmula (III) Los compuestos de la fórmula (VII) que contienen dichos grupos salientes adecuados se pueden preparar, aislar y/o purificar y posteriormente hacerse reaccionar con los compuestos de la fórmula (III)

5 Alternativamente, los compuestos de la fórmula (VII) con grupos salientes adecuados pueden prepararse y hacerse reaccionar sin aislamiento o purificación adicional con los compuestos de la fórmula (III) para producir los compuestos de la fórmula (VI) Entre los grupos salientes adecuados en

10 los compuestos de la fórmula (VII) se encuentran los haluros, heterociclos aromáticos, ésteres de ácido sulfónico, ésteres de ácido fosfórico, anhídridos o grupos derivados a partir de la reacción de los compuestos de la fórmula (VII), en la que Y^4 es hidroxil, con reactivos tales

15 como carbodímidas o especie carbodimida Los ejemplos de grupos salientes adecuados incluyen, aunque sin limitarse a ello, cloruro, yoduro, imidazol, $-OC(O)alquilo$, $-OC(O)arilo$, $-OC(O)Oalquilo$, $-OC(O)Oarilo$, $-OS(O_2)alquilo$, $-OS(O_2)arilo$, $-OPO(Oarilo)_2$, $-OPO(Oalquilo)_2$ y aquellos

20 derivados de la reacción de los compuestos de la fórmula (VII), en la que Y^4 es $-OH$, con carbodímidas

Los compuestos de la fórmula (VII), en la que Y^4 es un halógeno, se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula (VII), en la que Y^4 es hidroxil, por reacción con

25 un agente adecuado Por ejemplo, los compuestos de la fórmula (VII), en la que Y^4 es cloro, se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula (VII), en la que Y^4 es hidroxil, por reacción con agentes tales como cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo Estas reacciones se pueden

30 llevar a cabo en presencia de una base adecuada tal como carbonato, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, una trialkilamina, por ejemplo trietilamina, o

una base heteroaromática, por ejemplo piridina. Los compuestos resultantes pueden aislarse y luego hacerse reaccionar con los compuestos de la fórmula (III) o pueden formarse *in situ* y hacerse reaccionar con los compuestos de la fórmula (III) sin aislamiento o purificación adicional. Estas reacciones se pueden llevar a cabo en un disolvente que no interfiera con la transformación deseada. Entre otros disolventes se encuentran los alquil o ariléteres, alquil o arilésteres, hidrocarbonados aromáticos y alifáticos, disolventes halogenados, alquil o arilnitrilos, alquil o arilcetonas, hidrocarbonados aromáticos o hidrocarbonados heteroaromáticos. Por ejemplo, los disolventes adecuados incluyen, aunque sin limitarse a ello, acetato de etilo, acetato de isobutilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo, metilisobutilcetona, dimetoxietano, diisopropiléter, clorobenceno, dimetilformamida, dimetilacetamida, propionitrilo, butironitrilo, alcohol de t-amilo, ácido acético, dietiléter, metil-t-butiléter, difeniléter, metilfeniléter, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, 1,4-dioxano, pentano, hexano, heptano, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, t-butanol, n-butanol, 2-butanol, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, acetonitrilo, benzonitrilo, acetona, 2-butanona, benceno, tolueno, anisol, xilenos y piridina, o cualquier mezcla de los disolventes previamente mencionados. Adicionalmente, se puede usar agua como un co-disolvente en esta transformación, si es necesario. A su vez, dichas reacciones se pueden llevar a cabo a temperaturas comprendidas entre -20°C y 100°C. Las condiciones de reacción específicas elegidas dependerán del compuesto en cuestión específico y de los reactivos elegidos. Dichas elecciones están dentro del conocimiento de una persona con experiencia en la técnica.

Los compuestos de la fórmula (VII), en la que Y^4 es un heterociclo aromático, se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula (VII), en la que Y^4 es hidroxil, por reacción con un agente adecuado, tal como carbonildimidazol. Estos compuestos pueden aislarse y luego hacerse reaccionar con los compuestos de la fórmula (III) o se pueden formar *in situ* y hacerse reaccionar con los compuestos de la fórmula (III) sin aislamiento o purificación adicional. Estas reacciones se pueden llevar a cabo en un disolvente que no interfiera con la transformación deseada. Entre los disolventes adecuados se encuentran los alquil o ariléteres, alquil o arilésteres, hidrocarbonados aromáticos y alifáticos, disolventes halogenados, alquil o arilnitrilos, alquil o arilcetonas, hidrocarbonados aromáticos o hidrocarbonados heteroaromáticos. Por ejemplo, los disolventes adecuados incluyen, aunque sin limitarse a ello, acetato de etilo, acetato de isobutilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo, metilisobutilcetona, dimetoxietano, diisopropiléter, clorobenceno, dimetilformamida, dimetilacetamida, propionitrilo, butironitrilo, alcohol de t-amilo, ácido acético, dietiléter, metil-t-butiléter, difeniléter, metilfeniléter, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, 1,4-dioxano, pentano, hexano, heptano, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, t-butanol, n-butanol, 2-butanol, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, acetonitrilo, benzonitrilo, acetona, 2-butanona, benceno, tolueno, anisol, xilenos y piridina o cualquier mezcla de los disolventes anteriormente mencionados. Adicionalmente, se puede usar agua como un co-disolvente en esta transformación, si es necesario. A su vez, dichas reacciones se pueden llevar a cabo a temperaturas comprendidas entre -20°C y 100°C . Las

condiciones de reacción específicas elegidas dependerán del compuesto en cuestión específico y de los reactivos elegidos. Dichas elecciones están dentro de la habilidad de la persona experimentada en la técnica.

- 5 Los compuestos de la fórmula (VII), en la que Y^4 es $-OC(O)alquilo$ o $-OC(O)arilo$, se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula (VII), en la que Y^4 es hidroxil, por reacción con reactivos adecuados tales como acilhaluros, acilimidazoles o ácido carboxílico bajo
- 10 condiciones deshidratantes. Los reactivos adecuados pueden incluir, aunque sin limitarse a ello, cloruro de pivaloilo, cloruro de acetilo, yoduro de acetilo formado *in situ* a partir de cloruro de acetilo y yoduro de sodio, acetilimidazol o ácido acético bajo condiciones
- 15 deshidratantes. Estas reacciones se pueden llevar a cabo en presencia de una base adecuada, tal como carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, una trialquilamina, por ejemplo trietilamina, o
- 20 una base heteroaromática, por ejemplo piridina. Los compuestos resultantes pueden aislarse y luego hacerse reaccionar con los compuestos de la fórmula (III) o pueden formarse *in situ* y hacerse reaccionar con los compuestos de la fórmula (III) sin aislamiento o purificación adicional.
- 25 Estas reacciones se pueden llevar a cabo en un disolvente que no interfiera con la transformación deseada. Entre los disolventes adecuados se encuentran los alquil o ariléteres, alquil o arilésteres, hidrocarbonados aromáticos y alifáticos, disolventes halogenados, alquil o
- 30 arilnitrilos, alquil o arilcetonas, hidrocarbonados aromáticos o hidrocarbonados heteroaromáticos. Por ejemplo, los disolventes adecuados incluyen, aunque sin limitarse a ello, acetato de etilo, acetato de isobutilo, acetato de

isopropilo, acetato de n-butilo, metilisobutilacetona, dimetoxietano, diisopropiléter, clorobenceno, dimetilformamida, dimetilacetamida, propionitrilo, butironitrilo, alcohol de t-amilo, ácido acético, dietiléter, metil-t-butiléter, difeniléter, metilfeniléter, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, 1,4-dioxano, pentano, hexano, heptano, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, t-butanol, n-butanol, 2-butanol, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, acetonitrilo, benzonitrilo, acetona, 2-butanona, benceno, tolueno, anisol, xilenos y piridina, o cualquier mezcla de los disolventes anteriormente mencionados. Adicionalmente, se puede usar agua como un co-disolvente en esta transformación, si es necesario. A su vez, dichas reacciones se pueden llevar a cabo a temperaturas comprendidas entre -20°C y 100°C. Las condiciones de reacción específicas elegidas dependerán del compuesto en cuestión específico y de los reactivos elegidos. Dichas elecciones están dentro del conocimiento de la persona experimentada en la técnica.

Los compuestos de la fórmula (VII), en la que Y^4 es -OC(O)Oalquilo, -OC(O)Oarilo, se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula (VII), en la que Y^4 es hidroxilo, por reacción con agentes adecuados tales como cloroformatos de la fórmula Cl-C(O)Oalquilo o Cl-C(O)Oarilo. Estas reacciones se pueden llevar a cabo en presencia de una base adecuada, como carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, una trialkilamina, por ejemplo trietilamina, o una base heteroaromática, por ejemplo piridina. Los compuestos resultantes pueden aislarse y luego hacerse reaccionar con los compuestos de la fórmula (III) o pueden formarse *in situ* y hacerse reaccionar con los compuestos de la fórmula

(III) sin aislamiento o purificación adicional. Estas reacciones se pueden llevar a cabo en un disolvente que no interfiera con la transformación deseada. Entre los disolventes adecuados se encuentran los alquil o ariléteres, alquil o arilésteres, hidrocarbonados aromáticos y alifáticos, disolventes halogenados, alquil o arilnitrilos, alquil o arilcetonas, hidrocarbonados aromáticos o hidrocarbonados heteroaromáticos. Por ejemplo, los disolventes adecuados incluyen, aunque sin limitarse a ello, acetato de etilo, acetato de isobutilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo, metilisobutilcetona, dimetoxietano, diisopropiléter, clorobenceno, dimetilformamida, dimetilacetamida, propionitrilo, butironitrilo, alcohol de t-amilo, ácido acético, dietiléter, metil-t-butiléter, difeniléter, metilfeniléter, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, 1,4-dioxano, pentano, hexano, heptano, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, t-butanol, n-butanol, 2-butanol, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, acetonitrilo, benzonitrilo, acetona, 2-butanona, benceno, tolueno, anisol, xilenos y piridina, o cualquier mezcla de los disolventes anteriormente mencionados. Adicionalmente, se puede usar agua como un co-disolvente en esta transformación, si es necesario. Además, dichas reacciones se pueden llevar a cabo a temperaturas comprendidas entre -20°C y 100°C. Las condiciones de reacción específicas elegidas dependerán del compuesto en cuestión específico y de los reactivos elegidos. Dichas elecciones están dentro del conocimiento de la persona con experiencia en la técnica.

Los compuestos de la fórmula (VII), en la que Y^4 es -OS(O₂)alquilo o -OS(O₂)arilo, se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula (VII), en la que Y^4 es hidroxilo, por reacción con un agente adecuado tal como un

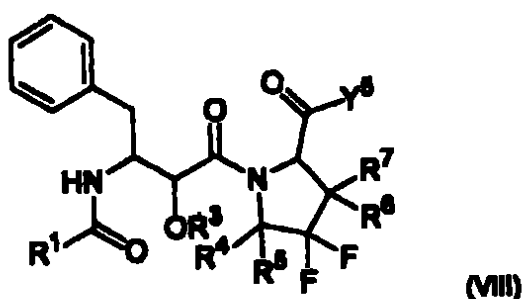
cloruro de sulfonilalquilo o arilo. Estas reacciones se pueden llevar a cabo en presencia de una base adecuada, como carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de potasio, hidróxido de sodio, 5 hidróxido de potasio, una trialquilamina, por ejemplo trietilamina, o una base heteroaromática, por ejemplo piridina. Los compuestos resultantes se pueden aislar y luego hacerse reaccionar con los compuestos de la fórmula (III) o pueden formarse *in situ* y hacerse reaccionar con 10 los compuestos de la fórmula (III) sin aislamiento o purificación adicional. Estas reacciones se pueden llevar a cabo en un disolvente que no interfiera con la transformación deseada. Entre los disolventes adecuados se encuentran los alquil o ariléteres, alquil o arilésteres, 15 hidrocarbonados aromáticos y alifáticos, disolventes halogenados, alquil o arilnitrilos, alquil o arilcetonas, hidrocarbonados aromáticos o hidrocarbonados heteroaromáticos. Por ejemplo, los disolventes adecuados incluyen, aunque sin limitarse a ello, acetato de etilo, 20 acetato de isobutilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo, metilisobutilcetona, dimetoxietano, diisopropiléter, clorobenceno, dimetilformamida, dimetilacetamida, propionitrilo, butironitrilo, alcohol de t-amilo, ácido acético, dietiléter, metil-t-butiléter, 25 difeniléter, metilfeniléter, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, 1,4-dioxano, pentano, hexano, heptano, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, t-butanol, n-butanol, 2-butanol, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, acetonitrilo, benzonitrilo, acetona, 2- 30 butanona, benceno, tolueno, anisol, xilenos y piridina o cualquier mezcla de los disolventes anteriormente mencionados. Adicionalmente, se puede usar agua como un co-disolvente en esta transformación, si es necesario. Además,

dichas reacciones se pueden llevar a cabo a temperaturas comprendidas entre -20°C y 100°C . Las condiciones específicas de reacción elegidas dependerán del compuesto en cuestión específico y de los reactivos elegidos. Dichas elecciones están dentro del alcance de una persona con experiencia en la técnica.

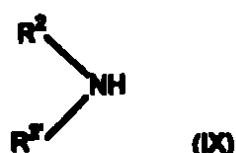
Alternativamente, los compuestos de la fórmula (VI) se pueden preparar mediante la reacción de los compuestos de la fórmula (VII), en la que Y^4 es $-\text{OH}$, con los compuestos de la fórmula (III) bajo condiciones hidratantes, con posterior desprotección. Estas reacciones se pueden llevar a cabo usando agentes tales como carbodímidas o especies derivadas de carbodíimida. Dichos agentes adecuados incluyen, aunque sin limitarse a ello, diciclohexilcarbodíimida, hidrocloreuro de diisopropilcarbodíimida, 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodíimida (EDC), 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (CDMT), cloruro cianúrico, cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio, hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), carbonildíimidazol (CDI), benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfoniohexafluorofosfato (BOP), 2-etoxi-1-etoxycarbonil-1,2-dihidroquinolina (EEDQ), hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HBTU), tetrefluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TBTU) y 3-(dietoxifosforiloxi)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona (DEPBT). Estas reacciones se pueden llevar a cabo en presencia de aditivos opcionales. Dichos aditivos adecuados incluyen, aunque sin limitarse a ello, hidroxibenzotriazol (HOBt), hidroxiazabenzotriazol (HOAt), N-hidroxisuccinimida (HOSu), N-hidroxi-5-norborneno-endo-2,3-dicarboximida (HONB) y 4-dimetilaminopiridina (DMAP). Si estos aditivos son

necesarios o no dependerá de los reaccionantes, el disolvente y la temperatura. Dichas elecciones están dentro del conocimiento de la persona experimentada en la técnica.

Alternativamente, los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (VIII),



en la que Y⁵ es hidroxilo o un grupo saliente adecuado, y R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son tal como se definió anteriormente, con un compuesto de la fórmula



en la que R² y R² son tal como se definió anteriormente, o una de sus sales o solvatos. En general, el grupo saliente Y⁵ en los compuestos de la fórmula (VIII) debe ser tal que provea suficiente reactividad con el grupo amino en los compuestos de la fórmula (IX). Los compuestos de la fórmula (VIII) que contienen grupos salientes adecuados pueden prepararse, aislarse y/o purificarse, y posteriormente hacerse reaccionar con los compuestos de la fórmula (IX). Alternativamente, los compuestos de la fórmula (VIII) con grupos salientes adecuados pueden prepararse y luego hacerse reaccionar con aislamiento o purificación adicional con los compuestos de la fórmula (IX) para producir los compuestos de la fórmula (I). Entre los grupos salientes adecuados en los compuestos de la fórmula (VIII) se encuentran los haluros, heterociclos aromáticos, ésteres de

ácido sulfónico, anhídridos o grupos derivados de la
reacción de los compuestos de la fórmula (VIII), en la que
 Y^5 es hidroxil con reactivos tales como carbodiimidas o
especies de carbodiimida. Los ejemplos de grupos salientes
5 adecuados incluyen, aunque sin limitarse a ello, cloruro,
yoduro, imidazol, $-OC(O)alquilo$, $-OC(O)arilo$, $-$
 $OC(O)Oalquilo$, $-OC(O)Oarilo$, $-OS(O_2)alquilo$, $-OS(O_2)arilo$,
 $-OPO(Oalquilo)_2$, $-OPO(Oarilo)_2$ y aquellos derivados de la
reacción de los compuestos de la fórmula (VIII), en la que
10 Y^5 es $-OH$, con carbodiimidas. Los compuestos de la fórmula
(VIII), en la que Y^5 es un halógeno, se pueden preparar a
partir de los compuestos de la fórmula (VIII), en la que Y^5
es hidroxil, por reacción con un agente adecuado. Por
ejemplo, los compuestos de la fórmula (VIII), en la que Y^5
15 es cloro, se pueden preparar a partir de los compuestos de
la fórmula (VIII), en la que Y^5 es hidroxil, por reacción
con agentes tales como cloruro de tionilo o cloruro de
oxalilo. Estas reacciones se pueden llevar a cabo en
presencia de una base adecuada tal como carbonato de sodio,
20 bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de
potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, una
trialquilamina, por ejemplo trietilamina, o una base
heteroaromática, por ejemplo piridina. Los compuestos
resultantes pueden aislarse y luego hacerse reaccionar con
25 los compuestos de la fórmula (IX), o pueden formarse in
situ y hacerse reaccionar con los compuestos de la fórmula
(IX) sin aislamiento o purificación adicional. Estas
reacciones se pueden llevar a cabo en un disolvente que no
interfiera con la transformación deseada. Entre los
30 disolventes adecuados se encuentran los alquil o
ariléteres, alquil o arilésteres, hidrocarbonados
aromáticos y alifáticos, disolventes halogenados, alquil o
arilnitrilos, alquil o arilcetonas, hidrocarbonados

aromáticos o hidrocarbonados heteroaromáticos. Por ejemplo, los disolventes adecuados incluyen, aunque sin limitarse a ello, acetato de etilo, acetato de isobutilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo, metilisobutilcetona, 5 dimetoxietano, diisopropiléter, clorobenceno, dimetilformamida, dimetilacetamida, propionitrilo, butironitrilo, alcohol de t-amilo, ácido acético, dietiléter, metil-t-butiléter, difeniléter, metilfeniléter, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 10 pentano, hexano, heptano, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, t-butanol, n-butanol, 2-butanol, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, acetonitrilo, benzonitrilo, acetona, 2-butanona, benceno, tolueno, anisol, xilenos y piridina, o cualquier mezcla de los disolventes previamente 15 mencionados. Adicionalmente, se puede usar agua como un co-disolvente en esta transformación, si es necesario. Además, dichas reacciones se pueden llevar a cabo a temperaturas comprendidas entre -20°C y 100°C. Las condiciones de reacción específicas elegidas dependerán del compuesto 20 específico en cuestión y de los reactivos elegidos. Dichas elecciones están dentro del conocimiento de una persona con experiencia en la técnica.

Los compuestos de la fórmula (VIII), en la que Y⁵ es un heterociclo aromático, se pueden preparar a partir de 25 los compuestos de la fórmula (VIII), en la que Y⁵ es hidroxil, por reacción con un agente adecuado tal como carbonildimidazol. Estos compuestos pueden aislarse y luego hacerse reaccionar con los compuestos de la fórmula (IX) o pueden formarse *in situ* y hacerse reaccionar con los 30 compuestos de la fórmula (IX) sin aislamiento o purificación adicional. Estas reacciones se pueden llevar a cabo en un disolvente que no interfiera con la transformación deseada. Entre los disolventes adecuados se

encuentran los alquil o ariléteres, alquil o arilésteres, hidrocarbonados aromáticos y alifáticos, disolventes halogenados, alquil o arilnitrilos, alquil o arilcetonas, hidrocarbonados aromáticos o hidrocarbonados heteroaromáticos. Por ejemplo, los disolventes adecuados incluyen, aunque sin limitarse a ello, acetato de etilo, acetato de isobutilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo, metilisobutilcetona, dimetoxietano, diisopropiléter, clorobenceno, dimetilformamida, dimetilacetamida, propionitrilo, butironitrilo, alcohol de t-amilo, ácido acético, dietiléter, metil-t-butiléter, difeniléter, metilfeniléter, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, 1,4-dioxano, pentano, hexano, heptano, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, t-butanol, n-butanol, 2-butanol, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, acetonitrilo, benzonitrilo, acetona, 2-butanona, benceno, tolueno, anisol, xilenos y piridina o cualquier mezcla de los disolventes anteriormente mencionados. Adicionalmente, se puede usar agua como un co-disolvente en esta transformación, si es necesario. A su vez, dichas reacciones se pueden llevar a cabo a temperaturas comprendidas entre -20°C y 100°C. Las condiciones de reacción específicas elegidas dependerán del compuesto en cuestión específico y de los reactivos elegidos. Dichas elecciones están dentro del conocimiento de la persona con experiencia en la técnica.

Los compuestos de la fórmula (VIII), en la que Y^5 es -OC(O)alquilo o -OC(O)arilo, se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula (VIII), en la que Y^5 es hidroxilo, por reacción con reactivos adecuados tales como acilhaluros, acilimidazoles o ácido carboxílico bajo condiciones deshidratantes. Dichos reactivos pueden incluir, aunque sin limitarse a ello, cloruro de pivaloilo,

cloruro de acetilo, yoduro de acetilo formado *in situ* a partir de cloruro de acetilo y yoduro de sodio, acetilimidazol o ácido acético bajo condiciones deshidratantes. Estas reacciones se pueden llevar a cabo en presencia de una base adecuada, como carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, una trialkilamina, por ejemplo trietilamina, o una base heteroaromática, por ejemplo piridina. Los compuestos resultantes pueden aislarse y luego hacerse reaccionar con los compuestos de la fórmula (IX) o pueden formarse *in situ* y hacerse reaccionar con los compuestos de la fórmula (IX) sin aislamiento o purificación adicional. Estas reacciones se pueden llevar a cabo en un disolvente que no interfiera con la transformación deseada. Entre los disolventes adecuados se encuentran los alquil o ariléteres, alquil o arilésteres, hidrocarbonados aromáticos y alifáticos, disolventes halogenados, alquil o arilnitrilos, alquil o arilcetonas, hidrocarbonados aromáticos o hidrocarbonados heteroaromáticos. Por ejemplo, los disolventes adecuados incluyen, aunque sin limitarse a ello, acetato de etilo, acetato de isobutilo, acetato de isopropilo, n-butilacetato, metilisobutilacetona, dimetoxietano, diisopropiléter, clorobenceno, dimetilformamida, dimetilacetamida, propionitrilo, butironitrilo, alcohol de t-amilo, ácido acético, dietiléter, metil-t-butiléter, difeniléter, metilfeniléter, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, 1,4-dioxano, pentano, hexano, heptano, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, t-butanol, n-butanol, 2-butanol, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, acetonitrilo, benzonitrilo, acetona, 2-butanona, benceno, tolueno, anisol, xilenos y piridina o cualquier mezcla de los disolventes anteriormente

mencionados. Adicionalmente, se puede usar agua como un co-disolvente en esta transformación, si es necesario. Además, dichas reacciones se pueden llevar a cabo a temperaturas comprendidas entre -20°C y 100°C . Las condiciones de
5 reacción específicas elegidas dependerán del compuesto en cuestión específico y de los reactivos elegidos. Dichas elecciones están dentro del conocimiento de las personas experimentadas en la técnica.

Los compuestos de la fórmula (VIII), en la que Y^5 es -
10 OC(O)Oalquilo , $-\text{OC(O)Oarilo}$, se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula (VIII), en la que Y^5 es hidroxil, por reacción con agentes adecuados, como cloroformatos de la fórmula Cl-C(O)Oalquilo o Cl-C(O)Oarilo . Estas reacciones se pueden llevar a cabo en
15 presencia de una base adecuada, tal como carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, una trialquilamina, por ejemplo trietilamina, o una base heteroaromática, por ejemplo piridina. Los
20 compuestos resultantes pueden aislarse y luego hacerse reaccionar con los compuestos de la fórmula (IX) o pueden formarse *in situ* y hacerse reaccionar con los compuestos de la fórmula (IX) sin aislamiento o purificación adicional. Estas reacciones se pueden llevar a cabo en un disolvente
25 que no interfiera con la transformación deseada. Entre los disolventes adecuados se encuentran los alquil o ariléteres, alquil o arilésteres, hidrocarbonados aromáticos y alifáticos, disolventes halogenados, alquil o arilnitrilos, alquil o arilcetonas, hidrocarbonados
30 aromáticos o hidrocarbonados heteroaromáticos. Por ejemplo, los disolventes adecuados incluyen, aunque sin limitarse a ello, acetato de etilo, acetato de isobutilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo, metilisobutilcetona,

dimetoxietano, diisopropiléter, clorobenceno,
dimetilformamida, dimetilacetamida, propionitrilo,
butironitrilo, alcohol t-amilo, ácido acético, dietiléter,
metil-t-butiléter, difeniléter, metilfeniléter,
5 tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, 1,4-dioxano,
pentano, hexano, heptano, metanol, etanol, 1-propanol, 2-
propanol, t-butanol, n-butanol, 2-butanol, diclorometano,
cloroformo, 1,2-dicloroetano, acetonitrilo, benzonitrilo,
acetona, 2-butanona, benceno, tolueno, anisol, xilenos y
10 piridina o cualquier mezcla de los disolventes previamente
mencionados. Adicionalmente, se puede usar agua como un co-
disolvente en esta transformación, si es necesario. A su
vez, dichas reacciones se pueden llevar a cabo a
temperaturas comprendidas entre -20°C y 100°C. Las
15 condiciones de reacción específicas elegidas dependerán del
compuesto en cuestión específico y de los reactivos
elegidos. Dichas elecciones están dentro del conocimiento
de la persona con experiencia en la técnica.

Los compuestos de la fórmula (VIII), en la que Y⁵ es -
20 OS(O₂)alquilo o -OS(O₂)arilo, se pueden preparar a partir
de los compuestos de la fórmula (VIII), en la que Y⁵ es
hidroxilo, por reacción con un agente adecuado, como un
cloruro de alquil o arilsulfonilo. Estas reacciones se
pueden llevar a cabo en presencia de una base adecuada, tal
25 como carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de
potasio, bicarbonato de potasio, hidróxido de sodio,
hidróxido de potasio, una trialkilamina, por ejemplo
triethylamina o una base heteroaromática, por ejemplo
piridina. Los compuestos resultantes se pueden aislar y
30 luego hacerse reaccionar con los compuestos de la fórmula
(IX) o pueden formarse in situ y hacerse reaccionar con los
compuestos de la fórmula (IX) sin aislamiento o
purificación adicional. Estas reacciones se pueden llevar a

cabo en un disolvente que no interfiera con la transformación deseada. Entre los disolventes adecuados se encuentran los alquil o ariléteres, alquil o arilésteres, hidrocarbonados aromáticos y alifáticos, disolventes halogenados, alquil o arilnitrilos, alquil o arilcetonas, hidrocarbonados aromáticos o hidrocarbonados heteroaromáticos. Por ejemplo, dichos disolventes adecuados incluyen, aunque sin limitarse a ello, acetato de etilo, acetato de isobutilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo, metilisobutilcetona, dimetoxietano, diisopropiléter, clorobenceno, dimetilformamida, dimetilacetamida, propionitrilo, butironitrilo, alcohol de t-amilo, ácido acético, dietiléter, metil-t-butiléter, difeniléter, metilfeniléter, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, 1,4-dioxano, pentano, hexano, heptano, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, t-butanol, n-butanol, 2-butanol, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, acetonitrilo, benzonitrilo, acetona, 2-butanona, benceno, tolueno, anisol, xilenos y piridina o cualquier mezcla de los disolventes previamente mencionados. Adicionalmente, se puede usar agua como un co-disolvente en esta transformación, si es necesario. Además, dichas reacciones se pueden llevar a cabo a temperaturas comprendidas entre -20°C y 100°C. Las condiciones de reacción específicas elegidas dependerán del compuesto en cuestión específico y de los reactivos elegidos. Dichas elecciones están dentro del conocimiento de la persona con experiencia en la técnica.

Alternativamente, los compuestos de la fórmula I se pueden preparar mediante la reacción de los compuestos de la fórmula (VIII), en la que Y^5 es -OH, con los compuestos de la fórmula (IX) bajo condiciones deshidratantes, usando agentes tales como carbodiimidas o especies derivadas de

carbodiimida Dichos agentes adecuados incluyen, aunque sin limitarse a ello, dicitclohexilcarbodiimida, diisopropilcarbodiimida, hidrocioruro de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (EDC), 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (CDMT), cloruro cianurico, cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio, hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), carbonildimidazol (CDI), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio (BOP), 2-etoxi-1-etoxycarbonil-1,2-dihidroquinolina (EEDQ), hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HBTU), tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TBTU) y 3-(dietoxifosforiloxi)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona (DEPBT) Estas reacciones se pueden llevar a cabo en presencia de aditivos opcionales Los aditivos adecuados incluyen, aunque sin limitarse a ello, hidroxibenzotriazol (HOBt), hidroxiazabenzotriazol (HOAt), N-hidroxisuccinimida (HOSu), N-hidroxí-5-norborneno-endo-2,3-dicarboximida (HONB) y 4-dimetilaminopiridina (DMAP) Si estos aditivos son necesarios o no dependerá de la identidad de los reaccionantes, el disolvente y la temperatura Dichas elecciones están dentro del conocimiento de la persona con experiencia en la técnica

Los compuestos de la fórmula (IX) se comercializan o se pueden preparar a través de métodos descritos en la presente o métodos conocidos para aquellos con experiencia en la técnica

Se puede preparar la (2,2,2-trifluoroetil)-amida del ácido (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hidroxí-3-(3-hidroxí-2-metil-benzoilamino)-4-fenil-butilil]-3,3-dimetil-pirrolidina-2-carboxílico amorfa tratando la reacción de desprotección final, usando condiciones estándar y

eliminando los disolventes al vacío (tal como se describe en el Ejemplo 4 a continuación)

Se puede preparar la (2,2,2-trifluoroetil)-amida del ácido (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-(3-hidroxi-2-metil-benzoilamino)-4-fenil-butilil]-3,3-dimetil-pirrolidina-2-carboxílico cristalina permitiendo agitar la (2,2,2-trifluoroetil)-amida del ácido (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-(3-hidroxi-2-metil-benzoilamino)-4-fenil-butilil]-3,3-dimetil-pirrolidina-2-carboxílico amorfa en presencia de agua (30mg/ml), en la forma de una suspensión, a una temperatura comprendida entre aproximadamente 50°C y aproximadamente 75°C, preferentemente aproximadamente 60°C, durante un período comprendido entre aproximadamente 6 horas y aproximadamente 48 horas, preferentemente aproximadamente 16 horas. Se puede permitir enfriar luego la suspensión resultante hasta temperatura ambiente y filtrarse para proveer un sólido. El sólido puede además secarse en una estufa de vacío a una temperatura comprendida entre aproximadamente 30°C y aproximadamente 60°C, preferentemente 40°C, durante un período comprendido entre aproximadamente 2 horas y aproximadamente 24 horas, preferentemente aproximadamente 2 horas, y a una presión atmosférica de aproximadamente 30 psi.

Se puede preparar la etilamida del ácido (2S)-4,4-Difluoro-1-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-(3-hidroxi-2,5-dimetil-benzoilamino)-4-fenil-butilil]-3,3-dimetil-pirrolidina-2-carboxílico amorfa tratando la reacción de desprotección final, usando condiciones estándar y eliminando los disolventes al vacío.

Se puede preparar la etilamida del ácido (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-(3-hidroxi-2,5-dimetil-benzoilamino)-4-fenil-butilil]-3,3-dimetil-pirrolidina-2-

carboxílico permitiendo agitar etilamida del ácido (2S)-
4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-(3-hidroxi-2,5-dimetil-
benzoilamino)-4-fenil-butilil]-3,3-dimetil-pirrolidina-2-
carboxílico amorfa en presencia de agua (30mg/ml), en la
5 forma de una suspensión, a una temperatura comprendida
entre aproximadamente 50°C y aproximadamente 75°C,
preferentemente aproximadamente 60°C, por un período
comprendido entre aproximadamente 6 horas y aproximadamente
48 horas, preferentemente aproximadamente 16 horas Se
10 puede permitir luego enfriar la suspensión resultante hasta
temperatura ambiente y filtrarse para proveer un sólido El
sólido puede luego secarse al vacío en una estufa de vacío
a una temperatura entre aproximadamente 30°C y
aproximadamente 60°C, preferentemente 40°C, por un periodo
15 comprendido entre aproximadamente 2 horas y aproximadamente
24 horas, preferentemente aproximadamente 2 horas, y a una
presión atmosférica de aproximadamente 30 psi

Los patrones de difracción de rayos X de polvo se
pueden obtener usando un difractómetro Bruker AXS D8
20 Discover equipado con una fuente de rayos X de Cu que
funciona a 40 kV y 50 mA, una monocapa de 0,5 mm Las
muestras (aproximadamente 2 a 15 mg) se apoyan en una placa
de vidrio y se aplastan levemente con una espátula La
placa se dispone en el pedestal de soporte y se utiliza un
25 protocolo preestablecido para hacer funcionar la muestra,
el protocolo da instrucciones al sistema para que realice
una autoalineación para los pedestales de soporte X, Y y Z
Durante el análisis, la muestra se analiza desde ángulos de
4°- 40° (2θ) El tiempo de pasada se selecciona en dos
30 veces cada 60 segundos y con un valor de oscilación de 1
La oscilación del pedestal de soporte minimizará los
efectos de la orientación del cristal Alternativamente,
los patrones de difracción de rayos X se pueden obtener

utilizando un difractómetro de rayos X XRD- 6000 equipado con una fuente de rayos X Cu que funciona a 40 kV y 50 mA. Las muestras (aproximadamente 10 a 30 mg) se apoyan en una placa de silicona sin producir ninguna señal de fondo. La muestra se dispone en la placa y luego se envasa y se alisa con una placa de vidrio en un portamuestras. Durante el análisis, las muestras se hacen girar a 60 rpm en modo de exploración continua y se analizan desde ángulos de 4° - 40° (2θ) a $5^{\circ}/\text{min}$ con escalón de $0,04^{\circ}$. Si se dispone de material limitado, las muestras se pueden colocar en una placa de silicio (ningun fondo) y analizarse sin rotación.

Alternativamente, los patrones de difracción de rayos X de polvo se pueden obtener usando un difractómetro Bruker AXS D8 Advance. Las muestras (aproximadamente 100 mg) se envasan en cubetas para muestras Lucite equipadas con placas Si (511) como el fondo de la cuba sin producir ninguna señal de fondo. Se hacen girar las muestras en el plano ϕ a una velocidad de 30 rpm para minimizar los efectos de la orientación del cristal. La fuente de rayos X (KCu_{α} , $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$) se pone en funcionamiento con un voltaje de 45 kV y una corriente de 40 mA. Los datos para cada muestra se recogen durante un período de 27 minutos en modo de exploración continua a una velocidad de exploración de 1,8 segundos/escalón y un tamaño de escalón de $0,04^{\circ}/\text{escalón}$. Los difractogramas se recogen en el intervalo 2θ de 4° a 30° .

Alternativamente, los patrones de difracción de rayos X de polvo se pueden obtener utilizando un difractómetro Bruker AXS D8 Advance equipado con rayos X con una fuente de rayos X Cu que funciona a 40 kV y 50 mA. Durante el análisis, se hicieron girar las muestras a 60 rpm y se analizaron desde ángulos de 4° - 40° (θ - 2θ). Las muestras (aproximadamente 100 mg) se envasaron en cubas para

muestras Lucite equipadas con placas Si (511) como el fondo de la cuba sin producir ninguna señal de fondo Se hicieron girar las muestras en el plano ϕ a una velocidad de 30 rpm para minimizar los efectos de la orientación del cristal

5 La fuente de rayos x (KCu_{α} , $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$) se hizo funcionar a un voltaje de 45 kV y una corriente de 40 mA Los datos para cada muestra se recogieron durante un período de aproximadamente 1 a 2 minutos en modo de exploración continua a una velocidad de exploración de 1,8

10 segundos/escalón y un tamaño de escalón de $0,04^{\circ}$ /escalón Los difractogramas se recogieron en un intervalo 2θ de 4° a 40°

Alternativamente,, los patrones de difracción de rayos X de polvo se pueden obtener usando un difractómetro Bruker

15 AXS D8 Advance equipado con rayos X con una fuente de rayos X de Cu que funciona a 40 kV y 50 mA Durante el análisis, se hicieron girar las muestras a 60 rpm y se analizaron desde ángulos de 4° - 40° (θ - 2θ) Las muestras (aproximadamente 10 mg) se envasaron en cubas para muestras

20 Lucite equipadas con placas Si (511) como el fondo de la cuba sin producir ninguna señal Se hicieron girar las muestras en el plano ϕ a una velocidad de 30 rpm para minimizar los efectos de la orientación del cristal La fuente de rayos x (KCu_{α} , $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$) se hizo funcionar a un

25 voltaje de 45 kV y una corriente de 40 mA Los datos para cada muestra se recogieron en un periodo de aproximadamente 1 a 2 minutos en modo de exploración continua a una velocidad de exploracion de 1,8 segundos/escalón y un tamaño de escalón de $0,04^{\circ}$ /escalón Los difractogramas se

30 recogieron en un intervalo de 2θ de 4° a 40°

Los ejemplos y las preparaciones provistos a continuación ilustran y ejemplifican más detalladamente los métodos de la presente invención Se ha de entender que el

alcance de la presente invención no se limita en modo alguno al alcance de los siguientes ejemplos En los siguientes ejemplos, los compuestos con centros estereoisoméricos simples o múltiples, a menos que se
5 indique lo contrario, son al menos 95% estereoquímicamente puros

Ejemplos

En los ejemplos descritos a continuación, a menos que se indique lo contrario, todas las temperaturas en la
10 siguiente descripción son en grados Celsius (°C) y todas las partes y porcentajes son en peso, a menos que se especifique lo contrario

Se adquirieron varios materiales de inicio y otros reactivos de proveedores comerciales, como Aldrich Chemical
15 Company o Lancaster Synthesis Ltd , y se utilizaron sin purificación adicional, a menos que se indique lo contrario

Las reacciones expuestas a continuación se llevaron a cabo bajo una presión positiva de nitrógeno, argón o con un
20 tubo de secado, a temperatura ambiente (a menos que se especifique lo contrario), en disolventes anhidros Se llevó a cabo cromatografía en capa fina analítica sobre 254 placas de gel de sílice con soporte de vidrio de 60°F (Analtech (0,25 mm)) y se eluyó con las relaciones de
25 disolvente apropiadas (v/v) Las reacciones se ensayaron por cromatografía líquida de alta presión (HPLC) o cromatografía en capa fina (TLC) y se terminaron según lo juzgado por el consumo del material de inicio Las placas de TLC se visualizaron mediante UV, manchas de yodo o ácido
30 fosfomolibdico

Los espectros de ^1H -NMR se registraron en un instrumento Bruker que funciona a 300 MHz y los espectros de ^{13}C -NMR se registraron a 75 MHz Los espectros de NMR se

obtienen como disoluciones de DMSO-d₆ o CDCl₃ (indicadas en ppm), usando cloroformo como el estandar de referencia (7,25 ppm y 77,00 ppm) o DMSO-d₆ (2,50 ppm y 39,52 ppm) Se utilizaron otros disolventes de NMR según fue necesario

5 Cuando se indican multiplicidades de picos, se utilizan las siguientes abreviaturas s = singulete, d = doblete, t = triplete, m = multiplete, br = expandido, dd = doblete de dobletes, dt = doblete de tripletes Las constantes de acoplamiento, cuando se proveen, se indican en Hertz

10 Los espectros infrarrojos se registraron en un espectrómetro Perkin-Elmer FT-IR como aceites puros, como pastillas de KBr o como disoluciones de CDCl₃, y cuando están indicados, lo están en numeros de onda (cm⁻¹) Los espectros de masa se obtuvieron utilizando LC/MS o APCl

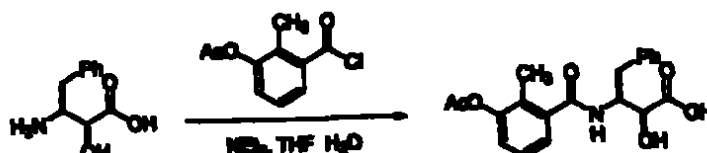
15 Todas las temperaturas de fusión están sin corregir

Todos los productos finales tuvieron una pureza superior al 95% (por HPLC en longitudes de onda de 220nm y 254nm)

En los siguientes ejemplos y preparaciones, "Et" significa etilo, "Ac" significa acetilo, "Me" significa metilo, "Ph" significa fenilo, (PhO)₂POCl significa clorodifenilfosfato, "HCl" significa ácido clorhídrico, "EtOAc" significa acetato de etilo, "Na₂CO₃" significa carbonato de sodio, "NaOH" significa hidróxido de sodio, 20 "NaCl" significa cloruro de sodio, "NEt₃" significa trietilamina, "THF" significa tetrahidrofurano, "DIC" significa diisopropilcarbodiimida, "HOBt" significa hidroxibenzotriazol, "H₂O" significa agua, "NaHCO₃" significa carbonato de hidrógeno de sodio, "K₂CO₃" 25 significa carbonato de potasio, "MeOH" significa metanol, "i-PrOAc" significa acetato de isopropilo, "MgSO₄" significa sulfato de magnesio, "DMSO" significa dimetilsulfóxido, "AcCl" cloruro de acetilo, "CH₂Cl₂" 30

significa cloruro de metileno, "MTBE" significa metil-t-butiléter, "DMF" significa dimetilformamida, "SOCl₂" significa cloruro de tionilo, "H₃PO₄" significa ácido fosfórico, "CH₃SO₃H" significa ácido metansulfónico, "Ac₂O" significa anhídrido acético, "CH₃CN" significa acetonitrilo y "KOH" significa hidróxido de potasio

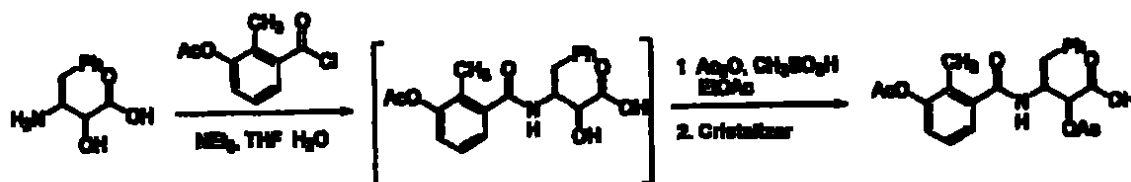
Ejemplo 1 Preparación de ácido (2S,3S)-3-(3-acetoxi-2-metil-benzoilamino)-2-hidroxi-4-fenil-butírico



Se añadió ácido (2S,3S)-3-amino-2-hidroxi-4-fenil-butírico (que se puede preparar de acuerdo con el método de Pedrosa, et al , Tetrahedron Asymm 2001, 12, 347, M Shibasaki, et al , Tetrahedron Lett 1994, 35, 6123, y Ikunaka, M , et al Tetrahedron Asymm 2002, 13, 1201, 185 g, 948 mmol) a un matraz de 5 l y se suspendió en THF (695 ml) Se vertió H₂O (695 ml) con posterior adición de NEt₃ (277 ml, 1990 mmol) Después de agitar durante 45 min, la disolución se enfrió a 6°C Luego se añadió gota a gota una disolución de ácido acético 3-clorocarbonil-2-metil-feniléster (201 g, 948 mmol) en THF (350 ml) Media hora más tarde, se ajustó el pH de 8,7 a 2,5 con HCl 6 N (~170 ml) Se añadió NaCl sólido (46 g), luego se eliminó el baño de hielo y se agitó la mezcla vigorosamente mientras se calentaba hasta temperatura ambiente La mezcla se transfirió a un embudo separatorio de 4 L, usando 1 l THF/H₂O (50 ml) para la transferencia, y luego se eliminó la fase acuosa inferior La fracción orgánica se transfirió a un matraz de destilación de 5 L y luego se diluyó con THF nuevo (2,5 L) La disolución se secó azeotrópicamente y se concentró hasta un volumen de 1,3 L por destilación de THF en uno atmósfera Para completar, se añadió el THF nuevo,

seco, azeotrópico (2,0 L) y la disolución se concentró hasta 1,85 L por destilación en una atmósfera y luego se mantuvo a 55°C. Se añadió n-heptano (230 ml) gota a gota a través de un embudo de adición y la disolución se recogió
5 inmediatamente. Después de que se había iniciado la cristalización, se añadió n-heptano adicional (95 ml) gota a gota. La suspensión cristalina resultante se agitó vigorosamente durante 7 min. Luego se añadió n-heptano adicional (1,52 L) a modo de corriente lenta. Se permitió
10 enfriar luego la suspensión cristalina hasta temperatura ambiente lentamente y se agitó durante toda la noche. La suspensión se filtró al vacío y la torta de filtro se lavó luego con 1 l THF/n-heptano (700 ml). Después de secar en una estufa de vacío a 45 - 50°C, 324 g (92%) se obtuvo
15 ácido (2S,3S)-3-(3-acetoxi-2-metil-benzoilamino)-2-hidroxí-4-fenil-butírico como un sólido cristalino contaminado con ~7 mol % Et₃N·HCl. punto de fusión = 189- 191°C, ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,65 (br s, 1H), 3,80 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,16 - 7,30 (m, 6H), 7,07 (dd, J = 1,1, 8,0 Hz, 1H), 7,00
20 (dd, J = 1,1, 7,5 Hz), 4,40 - 4,52 (m, 1H), 4,09 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 2,92 (aprox dd, J = 2,9, 13,9 Hz, 1H), 2,76 (aprox dd, J = 11,4, 13,9 Hz, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,80 (s, 3H), ¹³C NMR (75 MHz, DMSO- d₆) δ 174,4, 169,3, 168,1, 149,5, 139,7, 139,4, 129,5, 128,3, 127,9, 126,5, 126,3,
25 124,8, 123,3, 73,2, 53,5, 35,4, 20,8, 12,6, MS (CI) m/z 372,1464 (372,1447 calculado para C₂₀H₂₂NO₆, M + H⁺), análisis elemental calculado para C₂₀H₂₁NO₆ · 0,07 Et₃N·HCl C, 64,34, H, 5,86, N, 3,95, Cl, 0,70, experimental C, 64,27, H, 5,79, N, 3,96, Cl, 0,86

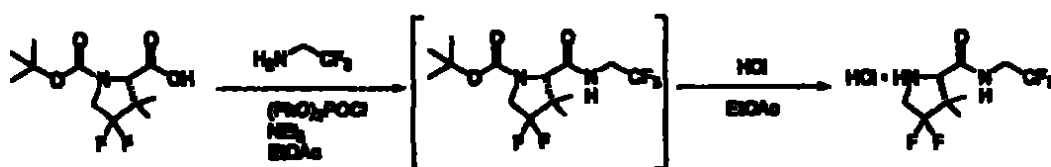
30 Ejemplo 2 Preparación de ácido (2S,3S)-2-acetoxi-3-(3-acetoxi-2-metil-benzoilamino)-4-fenil-butírico



Se cargó una mezcla de ácido (2S,3S)-3-amino-2-hidroxi-4-fenil-butírico (110 kg, 563 mol), NaCl (195 kg), y THF (413 L) con NEt_3 (120 kg, 1183 mol) y H_2O (414 L) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se enfrió hasta 0°C. Se añadió ácido acético 3-clorocarbonil-2-metil-feniléster (120 kg, 563 mol) a un reactor separado y luego se disolvió en THF (185 L). La disolución resultante de ácido acético 3-clorocarbonil-2-metil-feniléster se enfrió hasta 10°C, y luego se añadió a la mezcla de ácido (2S,3S)-3-amino-2-hidroxi-4-fenil-butírico mientras se mantuvo la temperatura a <10°C durante la adición. La mezcla bifásica resultante se agitó a 5°C durante 1 h, y luego se ajustó hasta un pH de 2,5-3,0 con HCl concentrado (62 kg). La mezcla se calentó luego hasta 25°C y se separaron las capas. La fracción de THF resultante, que contenía ácido (2S,3S)-3-(3-acetoxy-2-metil-benzoylamino)-2-hidroxi-4-fenil-butírico, se concentró parcialmente por destilación en una atmósfera. El THF se reemplazó luego con acetato de etilo por destilación en una atmósfera, a la vez que se mantuvo un volumen mínimo de 1500 L. La disolución resultante se enfrió hasta 25°C y se cargó luego con anhídrido acético (74,8 kg, 733 mol) y ácido metansulfónico (10,8 kg, 112 mol). La mezcla se calentó a 70°C durante aproximadamente 3 horas. La mezcla se enfrió hasta 25°C y luego se enfrió bruscamente con H_2O (1320 L) mientras se mantenía la temperatura a 20°C. Después de eliminar la capa acuosa, se cargó la fracción orgánica con acetato de etilo (658 L) y H_2O (563 L). Después de agitar, se eliminó la fase acuosa. La fracción orgánica se lavó dos veces con 13%

en peso de NaCl (2 x 650 L) La fracción orgánica se concentró parcialmente y se secó por destilación al vacío (70-140 mm Hg) hasta un volumen de aproximadamente 1500 L La disolución resultante se calentó hasta 40°C y luego se cargó con n-heptano (1042 L) mientras se mantenía a la temperatura de 40°C La disolución se sembró con ácido (2S,3S)-2-acetoxi-3-(3-acetoxi-2-metil-benzoilamino)-4-fenil-butírico (0,1 kg) y luego se añadió lentamente n-heptano adicional (437 L) La mezcla cristalizante se mantuvo a 40°C durante 1 h Se añadió n-heptano adicional (175 L) mientras se mantenía la temperatura a 40°C La suspensión cristalina se enfrió y se mantuvo a 25°C durante 1 h, luego a 0°C durante 2 h La suspensión se filtró utilizando n-heptano para enjuagar La torta húmeda se secó al vacío a 55°C para producir 174 kg (74,5%) de ácido (2S,3S)-2-acetoxi-3-(3-acetoxi-2-metil-benzoilamino)-4-fenil-butírico como un sólido blanco punto de fusión = 152 - 154°C, ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,21 - 7,35 (m, 5H), 7,13 (aprox t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,01 (aprox d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,94 (aprox d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,99 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,33 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 4,96 - 5,07 (m, 1H), 3,07 (dd, J = 5,5, 14,6 Hz, 1H), 2,90 (dd, J = 10,0, 14,5 Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 170,4, 170,2, 169,6, 169,5, 149,5, 137,81, 136,5, 129,2, 128,6, 128,4, 127,0, 126,6, 124,5, 123,7, 73,1, 50,9, 35,9, 20,6, 20,5, 12,4, análisis elemental calculado para C₂₂H₂₃NO₇ C, 63,92, H, 5,61, N, 3,39, experimental C, 64,22, H, 5,68, N, 3,33, MS (Cl) m/z 414,1572 (414,1553 calculado para C₂₂H₂₄NO₇, M + H⁺)

30 Ejemplo 3 Preparación de la (2,2,2-trifluoro-etil)-amida del ácido (2S)-4,4-difluoro-3,3-dimetil-pirrolidina-2-carboxílico, hidrocloreuro

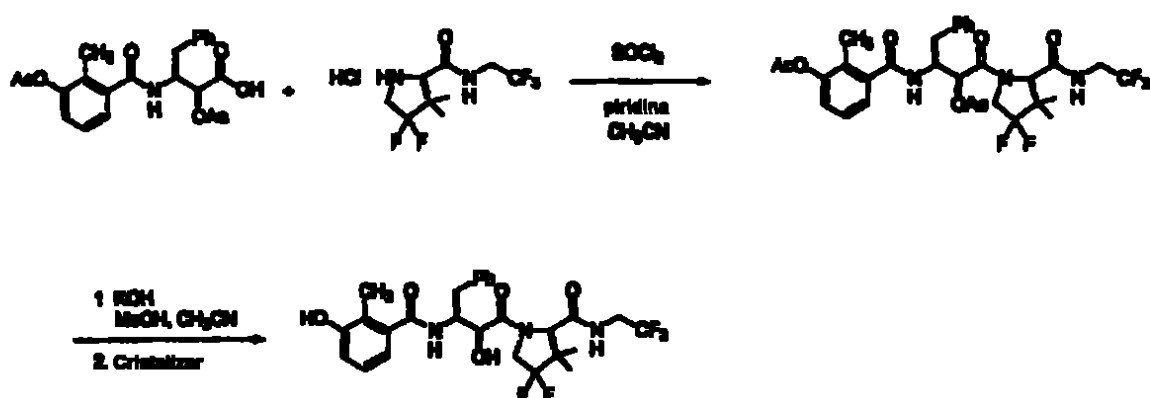


Se añadió lentamente NEt_3 (75,2 g, 743 mmol) a una disolución de 10°C de (2S)-4,4-difluoro-3,3-dimetil-pirrolidina-1,2-ácido dicarboxílico 1-terc-butiléster (98,3 g, 352 mmol), clorodifenilfosfato (101 g, 376 mmol) y acetato de etilo (1,0 L). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente durante 45 min y luego se enfrió hasta 10°C . Se añadió lentamente 2,2,2-trifluoroetilamina (39,5 g, 399 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2,75 horas. Se añadió 20% de ácido cítrico acuoso (1,0 L) y las capas resultantes se separaron. La fracción acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 300 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO_3 saturado acuoso (2 x 500 ml) y luego con NaCl saturado acuoso (300 ml). La fracción orgánica resultante se concentró hasta un peso de 900 g usando un evaporador giratorio. Se añadió una disolución 3 N de HCl /acetato de etilo (500 ml) al concentrado y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El sólido resultante se filtró, se lavó con acetato de etilo (100 ml) y luego se secó en una estufa de vacío a 55°C para proporcionar 98,0 g (93,9%) de (2S)-4,4-difluoro-3,3-dimetil-pirrolidina-2-ácido carboxílico (2,2,2-trifluoro-etil)-amida, hidrocloreuro como un sólido blanco. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,46 (br s, 2H), 9,50 (t, $J = 6,2$ Hz, 1H), 4,17-4,33 (m, 2H), 3,68-4,02 (m, 3H), 1,23 (aprox d, $J = 2,1$ Hz, 3H), 0,97 (aprox d, $J = 2,0$ Hz, 3H), ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 165,6, 127,9 (dd, $J_{\text{CF}} = 250,2, 257,2$ Hz), 125,6 (q, $J_{\text{CF}} = 279,0$ Hz), 64,8, 48,2 (t, $J_{\text{CF}} = 33,4$ Hz), 45,7 (t, $J_{\text{CF}} = 21,2$ Hz), 18,2 (d, $J_{\text{CF}} = 7,5$ Hz), 17,2 (aprox dd, $J_{\text{CF}} = 2,3, 5,8$ Hz), MS (Cl) m/z 261,1015.

244
245

(261,1026 calculado para $C_9H_{14}N_2OF_5$, $M - HCl + H^+$), análisis elemental calculado para $C_9H_{14}N_2OClF_5$ C, 36,44, H, 4,76, N, 9,44, Cl, 11,95, F, 32,02, experimental C, 36,45, H, 4,86, N, 9,43, Cl, 12,06, F, 32,15

5 Ejemplo 4 Preparación de (2,2,2-trifluoro-etil)-amida del ácido (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-(3-hidroxi-2-metil-benzoilamino)-4-fenil-butilil]-3,3-dimetil-pirrolidina-2-carboxílico



10 Se añadió piridina (149 g, 1,89 mol) a una disolución de ácido (2S,3S)-2-acetoxi-3-(3-acetoxi-2-metil-benzoilamino)-4-fenil-butilico (193 g, 468 mmol) y acetonitrilo (1,6 L) a temperatura ambiente, y la mezcla se enfrió luego hasta 10°C Se añadió una disolución de $SOCl_2$
 15 (62,3 g, 523 mmol) y acetonitrilo (50 ml) durante 15 min , y luego se discontinuó el enfriamiento 15 minutos más tarde, se añadió $SOCl_2$ adicional (0,80 g, 6,7 mmol) Después de agitar a temperatura ambiente durante 25 min , la mezcla se enfrió hasta 10°C Se añadió la (2,2,2-trifluoro-etil)-amida del ácido (2S)-4,4-difluoro-3,3-dimetil-pirrolidina-2-carboxílico, hidrocloreuro (139 g, 468
 20 mmol) en porciones durante 15 min La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente durante 1 hora y luego se enfrió hasta 10°C Luego se añadió una disolución a 5°C de KOH (85% ensayo, 186 g, 2,82 mol) y metanol (1,1 L) durante 10 min, con posterior adición de K_2CO_3 (51,8 g, 375 mmol) La

mezcla se calentó hasta temperatura ambiente durante 1 h y luego se concentró hasta un peso de 1,5 kg, usando un evaporador giratorio. La mezcla resultante se dividió entre HCl 0,5 N (1,6 L) y acetato de etilo (1,4 L) y se separaron las capas. La fracción orgánica se lavó en secuencias con NaHCO₃ saturado acuoso (1,4 L), HCl 0,5 N (1,6 L) y luego H₂O (1,4 L). La fracción orgánica se concentró hasta obtener un sólido húmedo usando un evaporador giratorio y luego se secó adicionalmente en una estufa de vacío a 50°C durante 24 horas. El sólido resultante se disolvió en etanol absoluto (800 ml) y luego se concentró en un evaporador giratorio. El sólido resultante se disolvió una vez más en etanol (600 ml), luego se concentró en un evaporador giratorio y luego se secó en una estufa de vacío a 50°C durante 24 horas. El sólido se disolvió en etanol y luego se añadió lentamente HCl 0,11 N (620 ml). Se añadió lentamente H₂O (950 ml) y la suspensión resultante de cristales se agitó durante toda la noche. Se filtró el sólido, se lavó con etanol/H₂O (1:3, 200 ml) y se secó en una estufa de vacío a 55°C para proveer 259 g (96,9%) de la (2,2,2-trifluoro-etil)-amida del ácido (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hidroxí-3-(3-hidroxí-2-metil-benzoilamino)-4-fenil-butiril]-3,3-dimetil-pirrolidina-2-carboxílico como un sólido cristalino blanco. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) exhibió una mezcla de rotámeros ~20:1. Resonancias de rotámeros mayores δ 9,34 (s, 1H), 8,66 (aprox t, J = 6,3 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,15-7,35 (m, 5H), 6,96 (aprox t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 5,56 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,26-4,54 (m, 5H), 3,81-4,07 (m, 2H), 2,86-2,90 (m, 1H), 2,71 (aprox dd, J = 10,5, 13,6 Hz, 1H), 1,82 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,04 (s, 3H) [resonancias de rotámeros menores características δ 8,62 (s, J = 6,5 Hz), 5,35 (d, J = 7,6

Hz), 1,86 (s)], ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) exhibió una mezcla
~20 1 de rotámeros Resonancias de rotámeros mayores δ
171,5, 169,6, 168,6, 155,7, 139,6, 139,4, 129,8, 128,2,
127,9 (dd, $J_{\text{CF}} = 251,7, 253,5$ Hz), 126,2, 126,0, 125,0 (q,
5 $J_{\text{CF}} = 279,2$ Hz), 121,8, 117,9, 115,6, 73,2, 68,3, 53,0,
51,4 (t, $J_{\text{CF}} = 32,6$ Hz), 43,8 (t, $J_{\text{CF}} = 20,8$ Hz), 34,5, 22,4
(d, $J_{\text{CF}} = 4,1$ Hz), 16,9 (d, $J_{\text{CF}} = 7,3$ Hz), 12,5 [resonancias
de rotámeros menores características δ 171,7, 139,1, 129,5,
68,7, 47,0 (t), 16,5 (d)], MS (CI) m/z 572,2189 (527,2184
10 calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_5\text{F}_5$, $\text{M} + \text{H}^+$), análisis elemental
calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_5\text{F}_5$ C, 56,74, H, 5,29, N, 7,35, F,
16,62, experimental C, 56,50, H, 5,50, N, 7,15, F, 16,36

Ejemplo 6 Preparación de (2,2,2-trifluoro-etil)-amida
del ácido (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-(3-
15 hidroxi-2-metil-benzoilamino)-4-fenil-butil]-3,3-dimetil-
pirrolidina-2-carboxílico cristalina

Se permitió agitar (2,2,2-trifluoro-etil)-amida del
ácido (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-(3-hidroxi-
2-metil-benzoilamino)-4-fenil-butil]-3,3-dimetil-
20 pirrolidina-2-carboxílico amorfa con agua (30 mg del
compuesto por ml de agua), en la forma de una suspensión, a
una temperatura comprendida entre aproximadamente 50°C y
aproximadamente 75°C, durante aproximadamente 6 horas hasta
aproximadamente 48 horas La suspensión se enfrió luego
25 hasta temperatura ambiente y se filtró El sólido restante
se secó en una estufa de vacío entre aproximadamente 30°C y
aproximadamente 60°C durante aproximadamente 2 horas hasta
aproximadamente 24 horas bajo una presión atmosférica de
aproximadamente 30 psi

30 Ejemplo 7 Patrón de difracción de rayos X para
(2,2,2-trifluoro-etil)-amida del ácido (2S)-4,4-difluoro-1-
[(2S,3S)-2-hidroxi-3-(3-hidroxi-2-metil-benzoilamino)-4-

247
248

fenil-butilil]-3,3-dimetil-pirrolidina-2-carboxílico
cristalina

El patrón de difracción de rayos X de polvo para la
(2,2,2-trifluoro-etil)-amida del ácido (2S)-4,4-difluoro-1-
5 [(2S,3S)-2-hidroxi-3-(3-hidroxi-2-metil-benzoilamino)-4-
fenil-butilil]-3,3-dimetil-pirrolidina-2-carboxílico se
recogió utilizando un difractómetro Bruker AXS D8 Advance
equipado con rayos X con una fuente de rayos X de Cu que
funciona a 40 kV y 50 mA Durante el análisis, las muestras
10 se hicieron girar a 60 rpm y se analizaron desde los
ángulos de 4°- 40° (θ-2θ) Las muestras (aproximadamente 10
mg) se envasaron en cubas para muestras Lucite equipadas
con placas Si (511) como el fondo de la cuba sin producir
ninguna señal de fondo Se hicieron girar las muestras en
15 el plano φ a una velocidad de 30 rpm para minimizar los
efectos de la orientación del cristal La fuente de rayos x
(KCu_α, λ = 1,54 Å) se hizo funcionar a un voltaje de 45 Kv
y una corriente de 40 mA Los datos para cada muestra se
recolectaron durante un periodo de aproximadamente 1 a 2
20 minutos en modo de exploración continua a una velocidad de
exploración de 1,8 segundos/escalón y un tamaño de escalón
de 0,04°/escalón Los difractogramas se recolectaron
durante el intervalo de 2θ de 4° a 40° Los resultados se
resumen en la tabla 1

25 Tabla 1

Ángulo 2- theta	Intensidad (% de la mayor)*
6,9	7,2
7,0	7,2
7,2	7,5
7,5	9,6
7,6	9,4
7,8	15,1
8,0	43,8

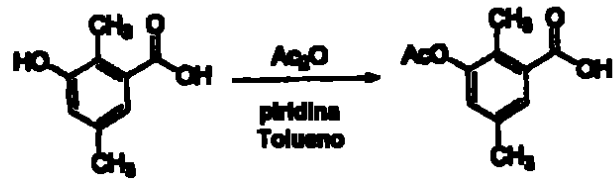
~~248~~
249

Ángulo 2- theta	Intensidad (% de la mayor) *
8,7	100,0
9,3	8,5
9,5	8,0
9,8	8,9
9,9	8,53
10,0	9,2
10,3	14,2
10,6	9,9
11,2	23,8
11,7	43,6
12,0	10,0
12,1	9,2
12,2	8,7
12,3	9,2
12,5	8,7
12,7	8,7
12,7	8,5
12,9	9,2
12,9	9,4
13,2	9,3
13,2	9,7
13,3	10,4
13,5	11,1
13,6	10,9
13,6	10,5
13,7	10,2
14,0	10,2
14,2	20,5
14,7	31,9
15,2	21,1
15,7	32,3
16,2	40,4
16,7	35,1
17,1	24,7
17,1	24,2
17,6	24,5
18,0	29,7

Ángulo 2- theta	Intensidad (% de la mayor) *
18,9	30,2
19,2	28,3
20,4	51,8
21,2	25,7
21,5	21,8
21,8	22,1
21,9	22,0
23,7	16,8
24,1	16,1
24,7	31,7
25,7	15,3
26,2	19,2
27,1	28,0
28,0	20,6
28,8	16,8
30,5	17,4
32,7	13,4
32,8	13,7
33,6	13,0
33,7	14,3
33,8	15,6
33,9	16,2
35,6	10,0
36,5	10,9

*La intensidad máxima puede cambiar dependiendo del hábito y del tamaño cristalino

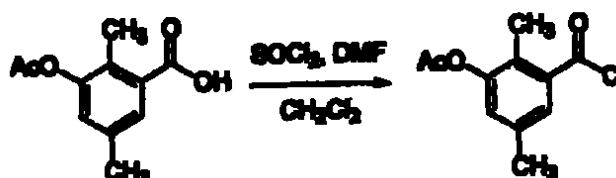
Ejemplo 8 Preparación de ácido 3-acetoxi-2,5-dimetil-5 benzoico



Se añadieron en secuencias piridina (34,0 ml, 419 mmol) y anhídrido acético (150 ml, 1,59 mol) a una

suspensión de ácido 3-hidroxí-2,5-dimetil-benzoico (211 g, 1,27 mol) en tolueno (1,05 L) La mezcla se calentó a 50°C bajo argón durante 6 horas Se discontinuó el calentamiento y, mientras la mezcla estaba aún caliente, se añadió n-heptano (2,10 L) Se permitió enfriar la mezcla y agitar a temperatura ambiente durante toda la noche Se filtró la suspensión, usando n-heptano para enjuagar, y se secó el sólido en una estufa de vacío a 50°C para producir 212 g (80,1%) de ácido 3-acetoxi-2,5-dimetil-benzoico como un sólido amarillo pálido punto de fusión = 153-154°C, ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 11,5 (br s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ 169,3, 168,8, 149,9, 136,3, 132,9, 128,4, 128,0, 126,3, 20,8, 20,5, 13,1, MS (CI) m/z 209,0822 (209,0814 calculado para C₁₁H₁₃O₄, M + H⁺), análisis elemental calculado para C₁₁H₁₂O₄ C, 63,45, H, 5,81, experimental C, 63,54, H, 5,88

Ejemplo 9 Preparación de ácido acético 3-clorocarbonil-2,5-dimetil-feniléster



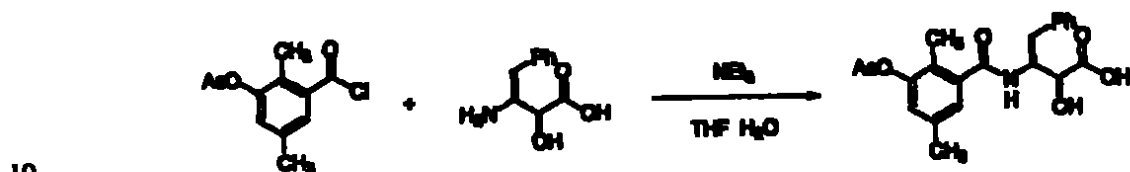
20

Se añadió SOCl₂ (80,0 ml, 1,09 mol) a una suspensión de ácido 3-acetoxi-2,5-dimetil-benzoico (206 g, 990 mmol), DMF (4,0 ml) y CH₂Cl₂ (1,03 l) La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h Se agregó n-heptano (1,03 l), seguido de la adición lenta de NaHCO₃ saturado acuoso (2,06 l) y las capas luego se separaron La fracción orgánica se lavó con NaCl saturado acuoso (1,00 l), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró con un evaporador giratorio para producir 193 g (86,2%) de ácido acético 3-clorocarbonil-2,5-dimetil-feniléster como un

30

sólido amarillo pálido punto de fusión = 52-54°C, ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,92 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 169,4, 167,7, 150,1, 137,3, 134,7, 132,0, 130,2, 129,1, 21,2, 21,1, 13,7, análisis elemental calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{O}_3\text{Cl}$ C, 58,29, H, 4,89, experimental C, 58,64, H, 4,89

Ejemplo 10 Preparación de ácido (2S,3S)-3-(3-acetoxi-2,5-dimetil-benzoilamino)-2-hidroxi-4-fenil-butírico



Se añadió NEt_3 (265 ml, 1,88 mol) a una suspensión de ácido (2S,3S)-3-amino-2-hidroxi-4-fenil-butírico (175 g, 896 mmol), tetrahidrofurano (875 ml) y H_2O (875 ml) a temperatura ambiente. La disolución resultante se enfrió hasta 0°C. Se añadió lentamente una disolución de ácido acético 3-clorocarbonil-2,5-dimetil-feniléster (193 g, 854 mmol) y tetrahidrofurano (430 ml). Una hora más tarde, se añadió H_2O (225 ml), seguido de la adición lenta de HCl 3 N (390 ml). Se dejó calentar lentamente la mezcla resultante hasta temperatura ambiente con agitación durante toda la noche. El sólido se filtró usando H_2O (430 ml) para enjuagar. Después de secar en una estufa de vacío a 50°C, se obtuvieron 301 g (91,5%) de ácido (2S,3S)-3-(3-acetoxi-2,5-dimetil-benzoilamino)-2-hidroxi-4-fenil-butírico como un sólido blanco que se contaminó con ~8 mol % $\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HCl}$. punto de fusión = 220-224°C, ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,65 (br s, 1H), 8,23 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,15-7,30 (m, 5H), 6,89 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,63 (br s, 1H), 4,39-4,50 (m, 1H), 4,07 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 2,91 (aprox dd, J = 3,0, 14,0 Hz, 1H), 2,74 (aprox dd, J = 11,1, 14,1 Hz, 1H),

15

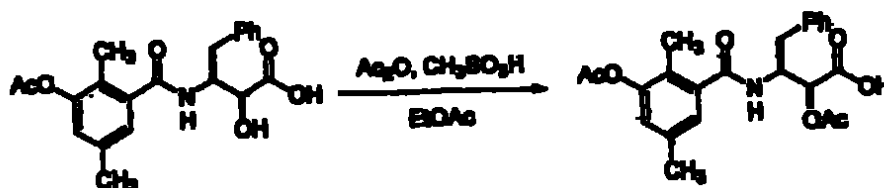
20

25

30

2,27 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,72 (s, 3H) [resonancias
características de Et₃N·HCl δ 3,09 (q, J = 7,3 Hz), 1,18
(t, J = 7,3 Hz)], ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ 174,4, 169,2,
168,2, 149,4, 139,4, 135,9, 129,5, 128,3, 126,3, 125,6,
5 124,7, 123,5, 73,2, 53,5, 35,4, 20,8, 20,6, 12,2
[resonancias características de Et₃N·HCl δ 45,9, 8,8], MS
(Cl) m/z 386,1600 (386,1604 calculado para C₂₁H₂₄NO₆, M +
H⁺), análisis elemental calculado para C₂₁H₂₃NO₆·0,08
Et₃N·HCl C, 65,08, H, 6,17, N, 3,82, experimental C,
10 64,88, H, 6,10, N, 3,68

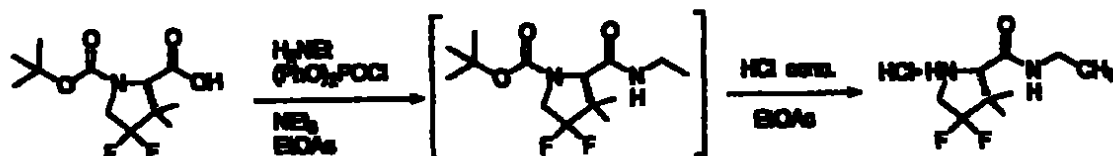
Ejemplo 11 Preparación de ácido (2S,3S)-2-acetoxi-3-
(3-acetoxi-2,5-dimetil-benzoilamino)-4-fenil-butírico



Se añadieron en secuencias ácido metansulfónico (16,5
15 ml, 253 mmol) y anhídrido acético (91,0 ml, 960 mmol) a una
suspensión de ácido (2S,3S)-3-(3-acetoxi-2,5-dimetil-
benzoilamino)-2-hidroxi-4-fenil-butírico (296 g, 768 mmol)
en acetato de etilo (3,00 l) a temperatura ambiente La
mezcla se calentó a 75°C durante 2 horas y la disolución
20 resultante se enfrió luego hasta temperatura ambiente La
disolución se lavó en secuencias con H₂O (2,0 l), NaCl
acuoso parcialmente saturado (2,0 l) y luego con NaCl
saturado acuoso (1,0 l) La fracción orgánica resultante se
concentró hasta aproximadamente la mitad del volumen por
25 destilación en uno atmósfera Se discontinuó el
calentamiento y se permitió enfriar la disolución hasta
temperatura ambiente para producir una suspensión Se
añadió n-heptano (3,0 l) y la suspensión se agitó a
temperatura ambiente durante toda la noche El sólido se
30 filtró usando acetato de etilo/n-heptano 1 2 (1,5 l) para

enjuagar Después de secar en una estufa de vacío a 50°C, se obtuvieron 316 g (96,3%) de ácido (2S,3S)-2-acetoxi-3-(3-acetoxi-2,5-dimetil-benzoylamino)-4-fenil-butírico como un sólido blanco punto de fusión = 185-186°C, ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,3 (s, 1H), 8,49 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,19-7,34 (m, 5H), 6,91 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,11 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,61-4,72 (m, 1H), 2,79-2,90 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,73 (s, 3H), ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ 170,3, 169,7, 169,2, 168,5, 149,4, 139,1, 138,5, 136,1, 129,4, 128,5, 126,6, 125,4, 124,7, 123,8, 73,9, 51,1, 35,2, 20,9, 20,8, 20,6, 12,1, MS (CI) m/z 428,1713 (428,1709 calculado para C₂₃H₂₆NO₇, M + H⁺), análisis elemental calculado para C₂₃H₂₅NO₇ C, 64,63, H, 5,90, N, 3,28, experimental C, 64,79, H, 5,96, N, 3,15

Ejemplo 12 Preparación de etilamida del ácido (2S)-4,4-difluoro-3,3-dimetil-pirrolidina-2-carboxílico, hidrocloreuro

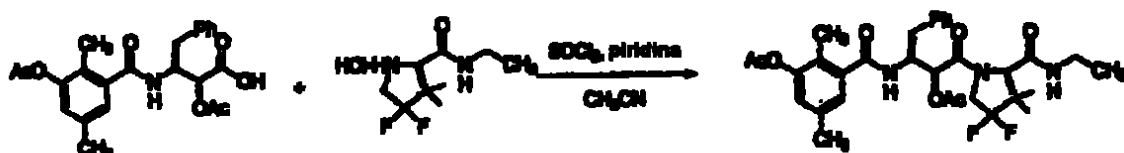


Se añadió clorodifenilfosfato (38,4 ml, 185 mmol) a una disolución de (2S)-4,4-difluoro-3,3-dimetil-pirrolidina-1,2-ácido dicarboxílico 1-terc-butyléster (48,8 g, 175 mmol) en acetato de etilo (490 ml) a temperatura ambiente La disolución se enfrió a 0°C y se añadió NEt₃ (51,0 ml, 367 mmol) gota a gota Se discontinuó el enfriamiento y se permitió calentar la suspensión resultante hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h La suspensión se enfrió hasta 0°C y se añadió lentamente H₂NEt (96,0 ml de una disolución 2,0 M en tetrahydrofurano, 192 mmol) Se permitió calentar la mezcla resultante hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas Se añadió

20% ácido cítrico acuoso (490 ml) y las capas luego se separaron. La fracción acuosa se extrajo con acetato de etilo (125 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO_3 saturado acuoso (490 ml) y las capas luego se separaron. La fracción acuosa se extrajo con acetato de etilo (125 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado acuoso (250 ml), se secaron sobre MgSO_4 y luego se evaporaron hasta un volumen de ~500 ml usando un evaporador giratorio. Se añadió HCl concentrado (61,0 ml, 734 mmol) y luego la disolución se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La suspensión resultante se secó azeotrópicamente con acetato de etilo (3 x 250 ml) por destilación en una atmósfera. La suspensión resultante se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se filtró usando acetato de etilo (100 ml) para enjuagar. Después de secar al vacío a temperatura ambiente, se obtuvieron 37,4 g (88,2%) de la etilamida del ácido (2S)-4,4-difluoro-3,3-dimetil-pirrolidina-2-carboxílico, se obtuvo hidrocloruro como un sólido blanco. punto de fusión = 238-239°C (descomp), ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,3 (br s, 2H), 8,70 (t, $J = 5,3$ Hz, 1H), 4,08 (s, 1H), 3,71-3,80 (m, 2H), 3,08-3,34 (m, 2H), 1,21 (aprox d, $J = 2,2$ Hz, 3H), 1,08 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,97 (aprox d, $J = 2,1$ Hz, 3H), ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 163,8, 128,1 (dd, $J_{\text{CF}} = 248,6, 255,5$ Hz), 64,8, 48,1 (t, $J_{\text{CF}} = 33,7$ Hz), 45,5 (t, $J_{\text{CF}} = 20,8$ Hz), 34,3, 18,3 (d, $J_{\text{CF}} = 7,4$ Hz), 17,4 (aprox dd, $J_{\text{CF}} = 2,1, 5,4$ Hz), 14,8, MS (Cl) m/z 207,1317 (207,1309 calculado para $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{N}_2\text{OF}_2$, $\text{M} - \text{HCl} + \text{H}^+$), análisis elemental calculado para $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}$ C, 44,54, H, 7,06, N, 11,54, F, 15,66, experimental C, 44,40, H, 7,06, N, 11,65, F, 15,61.

Ejemplo 13 Preparación de ácido acético 3-[(1S,2S)-2-acetoxy-1-bencil-3-[(2S)-2-etilcarbamoyl-4,4-difluoro-3,3-

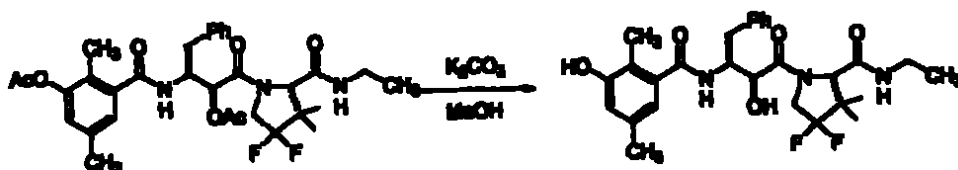
dimetil-pirrolidin-1-il]-3-oxo-propilcarbamoil]-2,5-dimetil-feniléster



Se añadió SOCl₂ (1,90 ml, 25,8 mmol) gota a gota a una
 5 disolución de 0°C de ácido (2S,3S)-2-acetoxi-3-(3-acetoxi-
 2,5-dimetil-benzoilamino)-4-fenil-butirico (10,0 g, 23,5
 mmol), piridina (7,60 ml, 93,9 mmol) y CH₃CN (90,0 ml) Se
 permitió calentar la disolución resultante hasta
 temperatura ambiente durante 1 h, luego se enfrió hasta
 10 0°C Se añadió la etilamida del ácido (2S)-4,4-difluoro-
 3,3-dimetil-pirrolidina-2-carboxílico, hidrocloruro (5,71
 g, 23,5 mmol) en una porción Se permitió calentar la
 disolución resultante hasta temperatura ambiente y se agitó
 durante 2,5 horas Se añadieron NaHCO₃ saturado acuoso (110
 15 ml) y metil-t-butiléter (110 ml) y se separaron las capas
 resultantes La fracción orgánica resultante se lavó en
 secuencias con 20% ácido cítrico acuoso (90 ml), NaHCO₃
 saturado acuoso (70 ml) y NaCl saturado acuoso (70 ml) Se
 añadió carbón activado (14 g) a la fracción orgánica
 20 resultante y se agitó la mezcla a temperatura ambiente
 durante toda la noche Se filtró la mezcla en Celite,
 usando metil-t-butiléter para enjuagar El filtrado se secó
 sobre MgSO₄, se filtró y se concentró hasta obtener un
 volumen de ~90 ml, usando un evaporador giratorio Esta
 25 disolución de ácido acético 3-((1S,2S)-2-acetoxi-1-bencil-
 3-[(2S)-2-etilcarbamoil-4,4-difluoro-3,3-dimetil-
 pirrolidin-1-il]-3-oxo-propilcarbamoil)-2,5-dimetil-
 feniléster en bruto se llevó directamente a la próxima
 etapa Los datos analíticos se obtuvieron concentrando una
 30 muestra de esta disolución punto de fusión = 88-93°C, ¹H

NMR (300 MHz, DMSO- d_6) exhibió una mezcla de rotámeros
 ~10 1 Resonancias de rotámeros mayores δ 8,58 (d, J = 8,2
 Hz, 1H), 8,02 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,18-7,42 (m, 5H), 6,92
 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,34 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,41-4,66
 5 (m, 2H), 4,19-4,32 (m, 2H), 3,03-3,26 (m, 2H), 2,95 (aprox
 dd, J = 2,4, 13,8 Hz, 1H), 2,78 (aprox dd, J = 11,7, 13,8
 Hz, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,73 (s, 3H), 1,22 (br
 s, 3H), 1,07 (br s, 3H), 1,04 (t, J = 7,2 Hz, 3H)
 [resonancias de rotámeros menores características δ 7,76-
 10 7,87 (m), 6,72 (s), 5,46 (d, J = 3,7 Hz), 2,07 (s), 1,79
 (s)], ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) exhibió una mezcla ~10 1 de
 rotámeros Resonancias de rotámeros mayores δ 170,5,
 169,2, 169,0, 166,8, 166,7, 149,4, 139,1, 138,8, 136,1,
 129,7, 128,3, 127,8 (dd, J_{CF} = 251,2, 254,9 Hz), 126,5,
 15 125,7, 124,7, 123,9, 73,3, 68,2, 51,4, 43,9 (t, J_{CF} = 20,5
 Hz), 33,8, 33,4, 22,0 (d, J_{CF} = 6,0 Hz), 20,8, 20,5, 17,6
 (d, J_{CF} = 7,0 Hz), 15,0, 12,2 [resonancias de rotámeros
 menores características δ 169,5, 168,9, 167,0, 149,5,
 138,7, 129,3, 128,5, 125,4, 124,8, 124,2, 34,1, 21,2,
 20 14,7], MS (CI) m/z 616,2859 (616,2834 calculado para
 $\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{N}_3\text{O}_7\text{F}_2$, $\text{M} + \text{H}^+$), análisis elemental calculado para
 $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_7$ C, 62,43, H, 6,38, N, 6,83, F, 6,17,
 experimental C, 62,08, H, 6,68, N, 6,53, F, 5,85

Ejemplo 14 Preparación de etilamida del ácido (2S)-
 25 4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hidroxí-3-(3-hidroxí-2,5-dimetil-
 benzoilamino)-4-fenil-butíril]-3,3-dimetil-pirrolidina-2-
 carboxílico



Se añadieron metanol (30,0 ml) y K_2CO_3 (7,16 g, 51,7
 30 mmol) a la disolución de metil-t-butíléter de ácido acético

3-[(1S,2S)-2-acetoxy-1-bencil-3-[(2S)-2-etilcarbamoil-4,4-difluoro-3,3-dimetil-pirrolidin-1-il]-3-oxo-propilcarbamoil]-2,5-dimetil-feniléster (de arriba) a temperatura ambiente Después de agitar durante 2 horas, la
5 disolución amarilla resultante se diluyó con acetato de etilo (140 ml), HCl 1 N (50 ml) y HCl 0,5 N (140 ml), y luego se separaron las capas La fracción orgánica resultante se lavó en secuencias con NaHCO₃ saturado acuoso (90 ml), HCl 5 N (70 ml), H₂O (140 ml), NaCl saturado
10 acuoso (70 ml) La fracción orgánica luego se concentró hasta un volumen de ~100 ml por destilación en una atmósfera, y la disolución resultante se enfrió luego hasta temperatura ambiente Se añadió lentamente diisopropiléter (190 ml) y la suspensión cristalina resultante se agitó
15 toda la noche a temperatura ambiente Se filtró la suspensión usando diisopropiléter (50 ml) para enjuagar Después de secar al vacío, se obtuvieron 9,88 g (79,1%) de la etilamida del ácido (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-(3-hidroxi-2,5-dimetil-benzoilamino)-4-fenil-
20 butiril]-3,3-dimetil-pirrolidina-2-carboxílico como un sólido blanco punto de fusión = 208-214°C, ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) exhibió una mezcla ~9:1 de rotámeros Resonancias de rotámeros mayores δ 9,21 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,90 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,15-7,39 (m, 5H), 6,62 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,45 (d, J = 6,3 Hz, 1H),
25 3,95-4,50 (m, 5H), 3,02-3,22 (m, 2H), 2,89 (aprox dd, J = 2,0, 13,5 Hz, 1H), 2,72 (aprox dd, J = 10,4, 13,4 Hz, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,78 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,03 (t, J = 7,2 Hz, 3H) [resonancias de rotámeros menores
30 características δ 6,15 (d, J = 8,7 Hz), 7,85 (t, J = 5,7 Hz), 6,34 (s), 5,31 (d, J = 7,6 Hz), 4,73 (s), 1,81 (s), ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) exhibió una mezcla ~9:1 de rotámeros Resonancias de rotámeros mayores δ 171,0,

169,6, 167,2, 155,5, 139,7, 139,1, 135,1, 129,8, 128,2,
128,1 (dd, $J_{CF} = 251,4, 254,0$ Hz), 126,2, 118,7, 118,6,
116,2, 72,8, 68,5, 53,1, 51,5 (t, $J_{CF} = 32,0$ Hz), 43,7 (t,
 $J_{CF} = 20,5$ Hz), 34,2, 33,8, 22,5 (d, $J_{CF} = 4,7$ Hz), 20,9,
5 17,4 (d, $J_{CF} = 7,3$ Hz), 15,1, 12,2 [resonancias de
rotámeros menores características δ 171,8, 169,7, 168,0,
138,8, 129,5, 23,1, 14,9, MS (Cl) m/z 532,2614 (532,2623
calculado para $C_{28}H_{36}N_3O_5F_2$, $M + H^+$), análisis elemental
calculado para $C_{28}H_{35}F_2N_3O_5$ C, 63,26, H, 6,64, N, 7,90, F,
10 7,15, experimental C, 63,20, H, 6,67, N, 7,87, F, 7,07

Ejemplo 15 Preparación de etilamida del ácido (2S)-
4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-(3-hidroxi-2,5-dimetil-
benzoilamino)-4-fenil-butilil]-3,3-dimetil-pirrolidina-2-
carboxílico cristalina

15 Se permitió agitar la etilamida del ácido (2S)-4,4-
difluoro-1-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-(3-hidroxi-2,5-dimetil-
benzoilamino)-4-fenil-butilil]-3,3-dimetil-pirrolidina-2-
carboxílico amorfa con agua (30 mg del compuesto por ml de
agua) en la forma de una suspensión, a una temperatura
20 comprendida entre aproximadamente 50°C y aproximadamente
75°C, durante aproximadamente 6 horas a aproximadamente 48
horas La suspensión luego se enfrió hasta temperatura
ambiente y se filtró El sólido restante se secó en una
estufa de vacío entre aproximadamente 30°C y
25 aproximadamente 60°C durante aproximadamente 2 horas a
aproximadamente 24 horas bajo una presión atmosférica de
aproximadamente 30 psi

Ejemplo 16 Patrón de difracción de rayos X para
etilamida del ácido (2S)-4,4-Difluoro-1-[(2S,3S)-2-hidroxi-
30 3-(3-hidroxi-2,5-dimetil-benzoilamino)-4-fenil-butilil]-
3,3-dimetil-pirrolidina-2-carboxílico cristalina

Los patrones de difracción de rayos X de polvo para la
etilamida del ácido (2S)-4,4-Difluoro-1-[(2S,3S)-2-hidroxi-

259
260

3-(3-hidroxi-2,5-dimetil-benzoilamino)-4-fenil-butilil]-
3,3-dimetil-pirrolidina-2-carboxílico se recogieron usando
un difractómetro Bruker AXS D8 Advance de rayos X equipado
con una fuente de rayos X Cu que funciona a 40 kV y 50 mA
5 Durante el análisis, las muestras se hicieron girar a 60
rpm y se analizaron desde ángulos de 4°-40° (θ-2θ)

Las muestras (aproximadamente 100 mg) se envasaron en
cubas para muestras Lucite equipadas con placas de Si (511)
como el fondo de la cuba sin producir ninguna señal de
10 fondo Las muestras se giraron en el plano φ a una
velocidad de 30 rpm para minimizar los efectos de la
orientación de los cristales La fuente de rayos x (KCu_α, λ
= 1,54 Å) se hizo funcionar a un voltaje de 45 kV y una
corriente de 40 mA Los datos para cada muestra se
15 recogieron en un período de aproximadamente 1 a 2 minutos
en modo de exploración continua a una velocidad de
exploración de 1,8 segundos/escalón y un tamaño de escalón
de 0,04°/escalón Los difractogramas se recogieron en el
intervalo 2θ de 4° y 40° Los resultados se resumen en la
20 tabla 2

Tabla 2

Ángulo 2- Theta	Intensidad (% de la
6,6	2,16
7,4	2,45
8,2	23,59
8,6	100,00
10,4	2,95
10,5	2,96
11,1	17,12
12,0	12,93
13,2	4,75
13,8	6,70

Ángulo 2- Theta	Intensidad (% de la
14,7	26,58
15,5	16,36
16,4	17,29
17,0	18,85
17,8	16,20
18,4	20,43
19,0	11,56
19,8	13,94
20,7	16,74
21,5	8,42
22,2	9,79
23,5	7,35
24,1	9,76
24,4	6,75
25,2	7,94
26,1	5,89
26,5	5,56
26,9	4,91
27,2	8,76
27,8	5,01
28,0	5,32
32,0	4,99

*La intensidad máxima puede cambiar dependiendo del hábito y del tamaño del

Ejemplo 17 Espectro de dispersión Raman de la (2,2,2-
5 trifluoro-etil)-amida del ácido (2S)-4,4-difluoro-1-
[(2S,3S)-2-hidroxí-3-(3-hidroxí-2-metil-benzoilamino)-4-
fenil-butiril]-3,3-dimetil-pirrolidina-2-carboxílico
,cristalina

Se recogió el espectro de dispersión Raman de la
10 (2,2,2-trifluoro-etil)-amida del ácido (2S)-4,4-difluoro-1-

[(2S,3S)-2-hidroxi-3-(3-hidroxi-2-metil-benzoilamino)-4-fenil-butilil]-3,3-dimetil-pirrolidina-2-carboxílico cristalina usando un Espectro de Depresión Raman de Kaiser Optical Instruments, (Raman RXN1) equipado con una unidad base que contiene el láser (Diodo láser NIR que funciona a una longitud de onda de 758 nm, el espectrógrafo, Dispositivo del arreglo del detector 2-D acoplado con la carga del arreglo del detector (CCD) Durante el análisis, la luz del láser se acopló a una fibra óptica multimodo, que transporta la excitación láser a 785 nm hasta una sonda de fibra óptica El cable de fibra óptica de emisión se filtró en la cabeza de la sonda y se enfocó la luz láser hacia la muestra La retrodispersión de la muestra se filtró para eliminar la luz en la longitud de onda láser y se envió hacia el espectrógrafo El espectrógrafo eliminó toda la luz láser residual y dispersó la luz Raman hacia el detector del dispositivo acoplado por carga (CCD) Durante el análisis, se analizó la muestra entre 0 - 3450 cm^{-1} Las muestras (aproximadamente 2-10 mg) se colocaron en una placa de vidrio Los datos se recogieron durante un período de aproximadamente 15 a 120 segundos La resolución fue de 4cm^{-1} Se recogieron los difractogramas y los resultados se exponen a continuación

Desplazamiento Raman (cm^{-1})	% Intensidad
518	26
540	29
599	44
760	39
838	41
1004	100
1079	48
1475	26

1715	19
------	----

Ejemplo 18 Espectro de dispersión Raman de etilamida del ácido (2S)-4,4-Difluoro-1-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-(3-hidroxi-2,5-dimetil-benzoilamino)-4-fenil-butilil]-3,3-dimetil-pirrolidina-2-carboxílico cristalina

Los espectros de dispersión Raman de la etilamida del ácido (2S)-4,4-Difluoro-1-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-(3-hidroxi-2,5-dimetil-benzoilamino)-4-fenil-butilil]-3,3-dimetil-pirrolidina-2-carboxílico cristalina se recogieron usando el Espectro de Depresión Raman de Kaiser Optical Instruments, (Raman RXN1) equipado con una unidad base que contiene el láser (Diodo láser NIR que funciona a una longitud de onda de 758 nm, el espectrógrafo, dispositivo acoplado 2-D acoplado con la carga del arreglo del detector (CCD) Durante el análisis, la luz del láser se acopló a una fibra óptica multimodo, que transportó la excitación láser a 785 nm hasta una sonda de fibra óptica El cable de fibra óptica de emisión se filtró en la cabeza de la sonda y la luz láser se enfocó hacia la muestra La retrodispersión de la muestra se filtró para eliminar la luz a la longitud de onda láser y se envió hacia el espectrógrafo El espectrógrafo eliminó toda la luz láser residual y dispersó la luz Raman en el detector de un dispositivo acoplado por carga (CCD) Durante el análisis, las muestras se analizaron entre 0 - 3450 cm^{-1} Las muestras (aproximadamente 2-10 mg) se colocaron en una placa de vidrio Se recogieron los datos de cada muestra durante un período de aproximadamente 15 a 120 segundos La resolución fue de 4cm^{-1} Se recogieron los difractogramas y los resultados se exponen a continuación

Desplazamiento	% Intensidad
Raman (cm^{-1})	

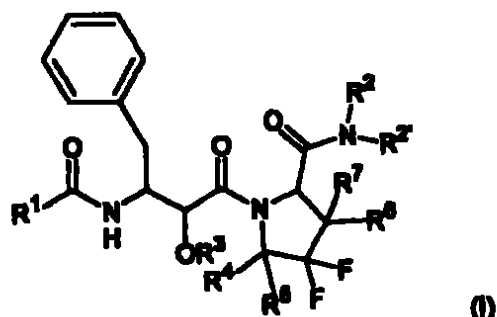
265
264

Desplazamiento Raman (cm^{-1})	% Intensidad
463	64
555	32
622	35
655	27
753	32
781	31
899	31
976	24
1002	100
1032	33
1320	46

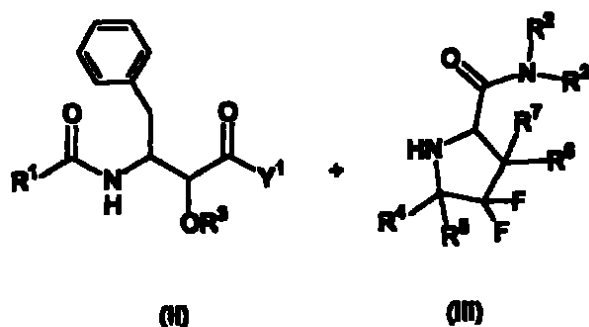
Si bien la invención ha sido ilustrada con referencia a las realizaciones específicas y preferidas, aquellos con experiencia en la técnica reconocerán que se pueden
5 efectuar variaciones y modificaciones a través de la experimentación rutinaria y la práctica de la invención. Por lo tanto, la invención no tiene como fin estar limitada por la descripción precedente, sino ser definida por las reivindicaciones anejas y sus equivalentes.

REIVINDICACIONES

1 Un método para preparar los compuestos de la fórmula (I)



- 5 en la que
 R^1 es fenilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente independientemente seleccionado entre alquilo C_{1-6} , hidroxilo, alquilcarboniloxi C_{1-6} , arilcarboniloxi C_{6-10} y heteroarilcarboniloxi,
 10 R^2 es alquenilo C_{2-6} o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con al menos un halógeno,
 R^2 es H o alquilo C_{1-4} ,
 R^3 es un grupo protector de hidroxilo, y
 R^4 , R^5 , R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre H y
 15 alquilo C_{1-6} ,
 que comprende
 hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II), en la que Y^1 es hidroxilo o un grupo saliente, con un compuesto de la fórmula (III), o una de sus sales o solvatos,



20

2 El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que, en el compuesto de la fórmula (I)

R³ es alquilcarbonilo C₁₋₆, arilcarbonilo C₆₋₁₀ o heteroarilcarbonilo,

R⁴ y R⁵ son cada uno hidrógeno, y

R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y
5 metilo

3 El método de acuerdo con la reivindicación 2, en el que, en el compuesto de la formula (I), R² es H

4 El método de acuerdo con la reivindicación 3, en el que, en el compuesto de la fórmula (I)

10 R¹ es fenilo sustituido con al menos un sustituyente independientemente seleccionado entre metilo, hidroxilo, alquilcarboniloxi C₁₋₆, arilcarboniloxi C₆₋₁₀ y heteroarilcarboniloxi, y

R⁶ y R⁷ son metilo

15 5 El método de acuerdo con la reivindicación 4, en el que, en el compuesto de la fórmula (I)

R² es alquenilo C₂₋₆ o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con al menos un fluor, y

R³ es alquilcarbonilo C₁₋₆

20 6 El método de acuerdo con la reivindicación 5, en el que, en el compuesto de la fórmula (I), R² es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con al menos un flúor

7 El método de acuerdo con la reivindicación 6, en el que, en el compuesto de la fórmula (I), R¹ es fenilo
25 sustituido con al menos un sustituyente independientemente seleccionado entre metilo, hidroxilo y metilcarboniloxi

8 El método de acuerdo con la reivindicación 6, en el que, en el compuesto de la fórmula (I)

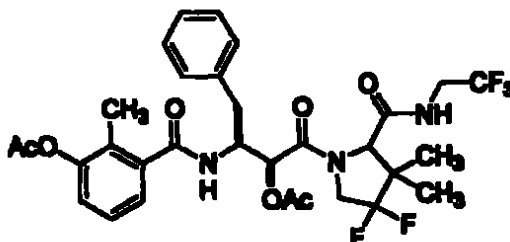
R² es -CH₂CF₃, y

30 R³ es metilcarbonilo

9 El método de acuerdo con la reivindicación 4, en el que, en el compuesto de la fórmula (I), R¹ es fenilo

sustituido con al menos un sustituyente independientemente seleccionado entre metilo y metilcarboniloxi

10 El método de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el compuesto de la fórmula (I) es



5 11 (2,2,2-trifluoroetil)-amida del ácido (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hidroxi-3(3-hidroxi-2-metil-benzoilamino)-4-fenil-butilil]-3,3-dimetil-pirrolidina-2-carboxílico cristalina, o una de sus sales o solvatos
10 farmacéuticamente aceptables

12 Una forma cristalina de la (2,2,2-trifluoroetil)-amida del ácido (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-(3-hidroxi-2-metil-benzoilamino)-4-fenil-butilil]-3,3-dimetil-pirrolidina-2-carboxílico de acuerdo con la
15 reivindicación 11, que exhibe un pico característico en el patrón de difracción de rayos x de polvo, expresado en grados dos-theta, de aproximadamente 8,7

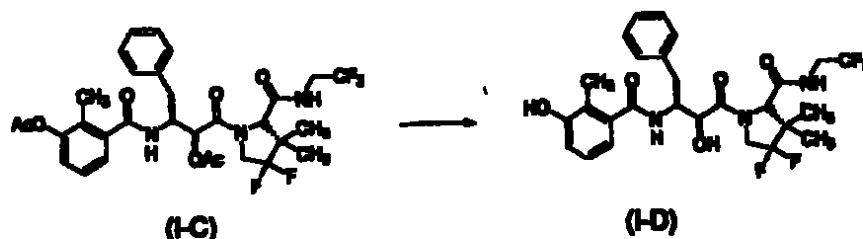
13 Una forma cristalina de la (2,2,2-trifluoroetil)-amida del ácido (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-(3-hidroxi-2-metil-benzoilamino)-4-fenil-butilil]-3,3-dimetil-pirrolidina-2-carboxílico de acuerdo con la
20 reivindicación 11, que exhibe una temperatura de fusión comprendida entre aproximadamente 191°C y aproximadamente 200°C

25 14 Una forma cristalina de la (2,2,2-trifluoroetil)-amida del ácido (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-(3-hidroxi-2-metil-benzoilamino)-4-fenil-butilil]-3,3-dimetil-pirrolidina-2-carboxílico de acuerdo con la reivindicación 11, que exhibe un pico en el espectro de

dispersión Raman, expresado en desplazamiento Raman, de aproximadamente 1004 cm^{-1}

15 Un método para preparar una forma cristalina de la (2,2,2-trifluoroetil)-amida del ácido (2S)-4,4-difluoro-1- [(2S,3S)-2-hidroxi-3-(3-hidroxi-2-metil-benzoilamino)-4-fenil-butilil]-3,3-dimetil-pirrolidina-2-carboxílico, que comprende

a) desproteger el compuesto de la fórmula (I-C),

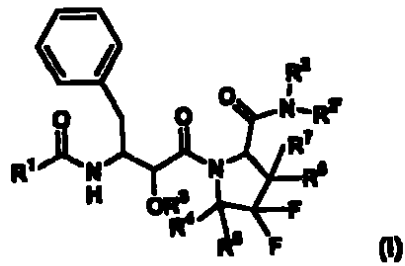


10 para producir la (2,2,2-trifluoroetil)-amida del ácido (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-(3-hidroxi-2-metil-benzoilamino)-4-fenil-butilil]-3,3-dimetil-pirrolidina-2-carboxílico amorfa (I-D), y

b) suspender la (2,2,2-trifluoroetil)-amida del ácido (2S)-
15 4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-(3-hidroxi-2-metil-benzoilamino)-4-fenil-butilil]-3,3-dimetil-pirrolidina-2-carboxílico amorfa en agua para producir una forma cristalina de la (2,2,2-trifluoroetil)-amida del ácido (2S)-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-(3-hidroxi-2-metil-benzoilamino)-4-fenil-butilil]-3,3-dimetil-pirrolidina-2-carboxílico
20

Resumen

La invención se refiere a métodos para preparar compuestos de la fórmula (I)

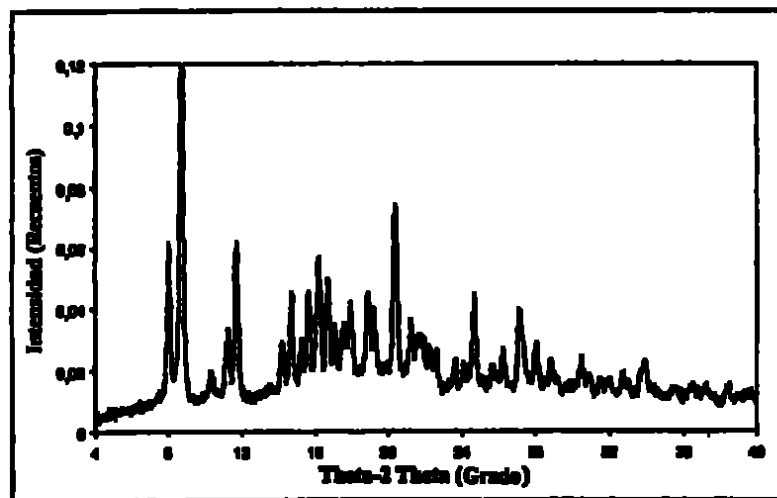


- 5 que son útiles como inhibidores de la enzima proteasa del VIH La presente invención también se refiere a compuestos intermedios útiles en la preparación de los compuestos de la fórmula (I)

269
270

1/6

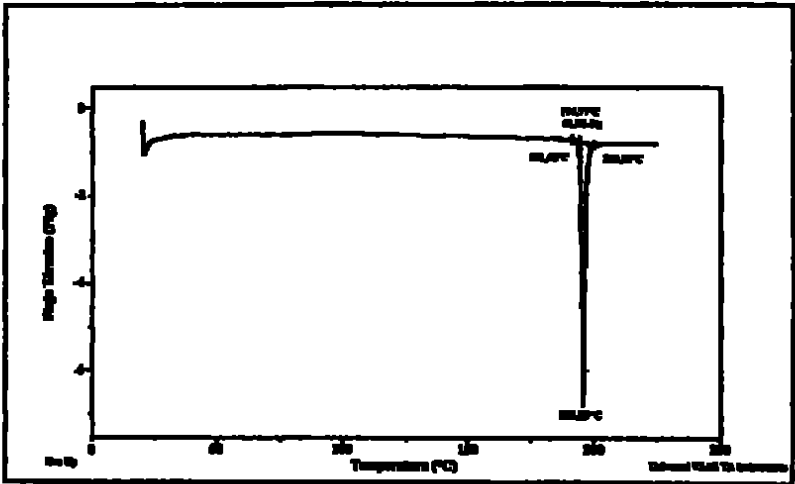
Figura 1



270
271

2/6

Figura 2



277
272

3/6

Figura 3

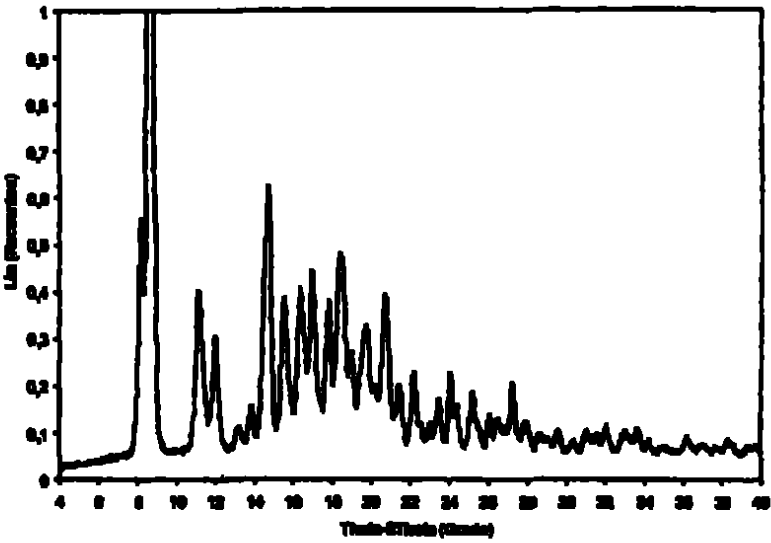
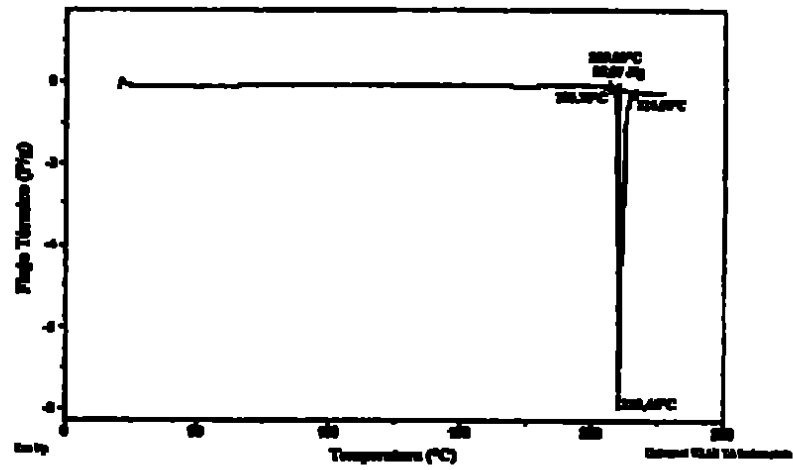
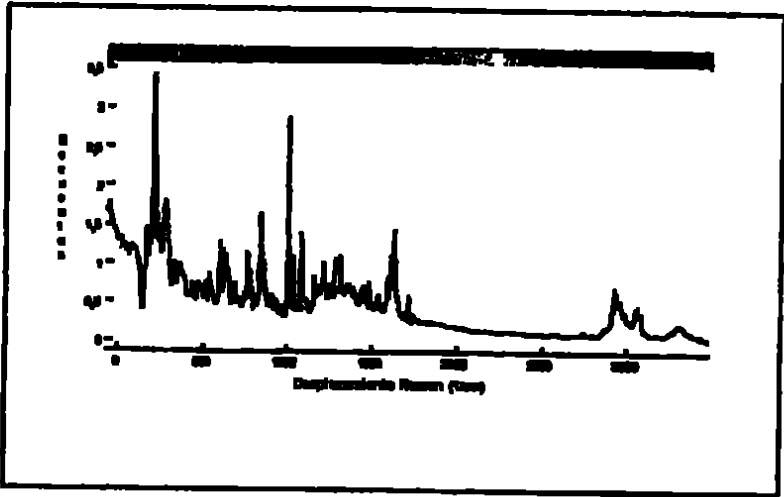


Figure 4



273
274

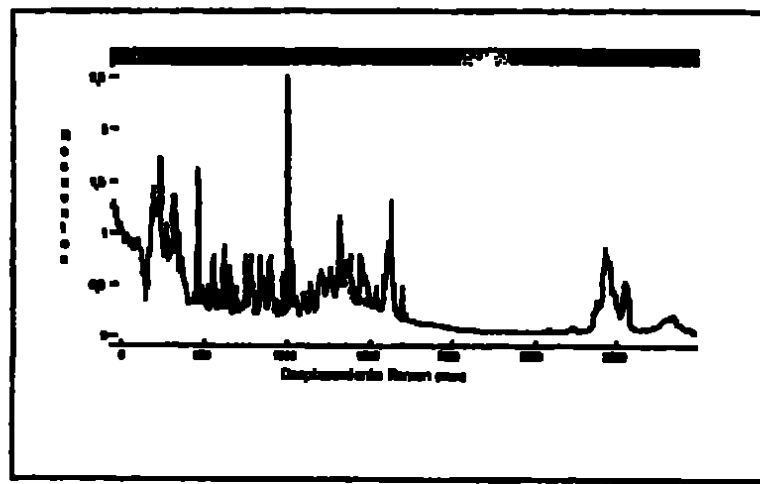
Figura 5



274
225

6/6

Figura 6



275
276

Legal Division, Patent Department
Pfizer Inc.
16777 Science Center Drive
San Diego, CA 92121
Tel 658 622 8846 Fax 658 678 8233

FILE COPY



May 18, 2005

Via Federal Express Tracking No. 7822 8012 8263

International Preliminary Examining Authority
International Searching Authority
European Patent Office
D - 80286 Munich
GERMANY



Re: International Application No. PCT/IB2004/003810
International Filing Date: 22/11/2004
Applicant: Pfizer Inc
Our Reference No. PC20124A PCT

Dear Sirs:

In response to the Written Opinion of March 2, 2005 from the International Searching Authority in the above-referenced application the following remarks under Article 34 are respectfully submitted.

Remarks

The present invention, as defined by the claims, is directed to a process for making compounds of formula (I) by reacting compounds of formula (II), or pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof, with compounds of formula (III) or pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof. Compounds of formula (I) are useful as inhibitors of the HIV protease enzyme. Additionally the crystalline form of a compound of formula (I) has been isolated and characterized.

1 Inventive Step (Claims 1-10)

The opinion has objected to claims 1-10 as allegedly lacking an inventive step over D1 (WO 02/100844), and therefore allegedly do not meet the requirements of Article 33(3) PCT. Applicant respectfully disagrees.

The instant claims distinguish over D1 by claiming a process in which compounds of formula (I) contain a hydroxyl-protecting group at R3. The examiner contends that the resulting claimed processes do not meet the inventive step requirement because using a protecting group is allegedly common knowledge to those skilled in the art in organic chemistry. Applicant submits that D1 does not disclose, teach, or suggest the use of a protecting group at R3. As such one of

276
277

Response to Written Opinion of the International Searching Authority, Date Mailed 2302/2006
Re: International Application No. PCT/US2004/008010
International Filing Date: 22/11/2004
Applicant: Pfizer Inc
Our Reference No. PC20124A PCT
May 12, 2006
Page 2 of 2

skill in the art would not have been motivated to use a protecting group at R3.

Additionally, the use of a hydroxyl-protecting group at R3 yielded unexpected benefits in the form of higher yields in later coupling steps. This benefit was not expected, as the cited reference teaches that acceptable yields are obtained in the absence of such a protecting group. Absent a clear teaching or suggestion in the reference one of skill in the art would not have been motivated to make the required changes to arrive at the required invention. Thus, the instant claimed invention meets the requirement of showing an inventive step over the teachings of D1 and satisfy the Inventive Step requirement of Article 33(3) PCT

2. Inventive Step (Claims 11-15)

The opinion objected to the claims 11-15 as merely making available the crystalline form of a compound and absent any unexpected properties lacks an inventive step and therefore, allegedly do not meet the requirements of Article 33(3) PCT. Applicant respectfully disagrees.

The reference discloses the generic form of the compound. A disclosure of the generic form does not specifically teach the preparation of the crystalline form of the compound. Additionally the crystalline form of the yields unexpected benefit in the form of enhanced bioavailability. Absent a clear teaching or suggestion in the reference one of skill in the art would not have been motivated to prepare the crystalline form. Thus, the instant claimed invention meets the requirements of showing an inventive step over the teachings of D1 and satisfy the Inventive Step requirement of Article 33(3) PCT

If you have any questions, please feel free to contact me directly by telephone at 858.638 3877 facsimile at 858 678.8233 or email at Jeffrey.Tidwell@pfizer.com.

Best regards,


Jeffrey H. Tidwell, Ph.D.
Patent Counsel
Registration No.47 995

JHT:ph

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
NOTIFICACIÓN DE TRANSMISIÓN DEL REPORTE DE EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL
(PCT Regla 71.1)
De AUTORIDAD DE REVISIÓN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Para
FULLER, Grover, F, Jr
c/o Lawrence Jackie
PFIZER, Inc MS 8260-1615
Eastern Point Road,
Groton, CT 06340
Estados Unidos de América

Sello de Recibido 31 de octubre de 2005, Pfizer Inc Departamento de Patentes Groton

Fecha de expedición 25 10 2005
Referencia del expediente del solicitante o mandatario PC26124A
Solicitud Internacional No PCT/IB2004/003810
Fecha de presentación internacional 22 11 2004
Fecha de prioridad 04 12 2003
Solicitante PFIZER INC et al

- 1 Se notifica al solicitante que la Administración Encargada del Examen Preliminar Internacional ha emitido el informe de examen preliminar internacional para la solicitud internacional y se lo transmite adjunto, acompañado, si procede, de sus anexos
- 2 Se transmite una copia del presente informe y, si procede, de sus anexos, a la Oficina Internacional para comunicación a todas las Oficinas elegidas
- 3 Si alguna Oficina elegida lo exige, la Oficina Internacional realizara una traducción en inglés del informe (con exclusión de sus anexos) y la transmitira a las Oficinas interesadas

4 RECORDATORIO

Para iniciar la fase nacional ante cada Oficina elegida, el solicitante debe cumplir ciertos actos (presentación de la traducción y pago de las tasas nacionales) en el plazo de 30 meses desde la fecha de prioridad (o mas tarde por lo que respecta a ciertas oficinas) (Artículo 39 (1)) (vease también el recordatorio enviado por la Oficina Internacional en el formulario PCT/IB/301)

Cuando deba entregarse una traducción de la solicitud internacional o una oficina elegida, se incluirá la traducción de cualquier anexo de informe de Examen Preliminar Internacional. Corresponde al solicitante preparar la traducción en cuestión y entregarla directamente a cada Oficina elegida interesada.

Para más amplios detalles en lo relativo a los plazos aplicables y las exigencias de las oficinas elegidas, véase el Volumen II de la guía del solicitante PCT.

Se llama la atención del solicitante sobre el Artículo 33(5) que prevé que los criterios de novedad, actividad inventiva y de aplicación industrial definidos en el Artículo 33(2) a (4) sólo servirán a los efectos del examen preliminar internacional, y que "todo Estado contratante puede aplicar criterios adicionales o diferentes al objeto de decidir, en ese Estado, si la invención es patentable o no" (véase también el Artículo 27(5)). Tales criterios adicionales pueden afectar, por ejemplo, a las excepciones de patentabilidad, requisitos específicos relativos a la divulgación, la claridad de las reivindicaciones.

Nombre y dirección postal de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional
Oficina de Patentes Europea
D-80298 - Munich
Tel +49-89 2399 - 0, Tx 523656 epmu d
Fax +49-89 2399 - 4465

Funcionario Autorizado Ambroa, J R
Tel + 49 89 2399-8012

279
280

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(Capítulo II del Tratado de Cooperación en materia de Patentes)
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Referencia del expediente del solicitante o mandatario PC26124A
Solicitud Internacional No PCT/IB2004/003810
Fecha de presentación internacional 22 11 2004
Fecha de prioridad 04 12 2003
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o la vez clasificación
nacional e IPC C07D 207/16, A61K 31/401
Solicitante PFIZER INC et. al

- 1 El reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Revisión Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y es transmitido al solicitante según el Artículo 36
- 2 Este REPORTE consta de un total de 5 hojas, incluida la presente hoja de portada
- 3 Este informe también contiene ANEXOS, que comprenden
 - a ☐ (remitido al solicitante y a la oficina internacional) un total de ___ hojas, descritas a continuación
 - ☐ hojas de la descripción, las reivindicaciones y/o los dibujos que han sido modificadas y que sirven de base al presente informe, y/o de hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Administración (véase la Regla 70 16 y la Instrucción Administrativa 607 del PCT)
 - ☐ hojas que reemplazan a otras hojas anteriores, pero que esta Administración considera que contienen modificaciones que se extienden más allá de la divulgación de la invención tal como fue originalmente presentada, según se indica en el punto 4 del Reglamento I y en el Recuadro Suplementario
 - b ☐ (remitido únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y soporte(s) electrónico(s)) , que contienen una lista de secuencias y/o tabla(s) relativa(s), solo en formato legible por ordenador, como se indica en el Recuadro Suplementario relativo a Listas de Secuencias (ver Instrucción Administrativa 802)

4 El presente informe contiene indicaciones relativas a los siguientes puntos

- | | | |
|-------------------------------------|---------------|--|
| ☒ | Recuadro I | Base de este informe |
| ☐ | Recuadro II | Prioridad |
| ☐ | Recuadro III | Ninguna formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial |
| ☐ | Recuadro IV | Falta de unidad de Invención |
| ☒ | Recuadro V | Declaración motivada según el Artículo 35(2) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial, citas y explicaciones en apoyo de esta declaración |
| ☒ | Recuadro VI | Ciertos documentos citados |
| ☐ | Recuadro VII | Defectos en la Solicitud Internacional |
| ☐ | Recuadro VIII | Observaciones relativas a la solicitud internacional |

Fecha de radicación de la demanda 22 12 2004
Fecha de elaboración de este reporte 25 10 2005

Nombre y dirección postal de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional
Oficina de Patentes Europea
D-80298 – Munich
Tel +49-89 2399 - 0, Tx 523656 epmu d
Fax +49-89 2399 – 4465

Funcionario Autorizado Usulli, A
Tel + 49 89 2399-

Recuadro I Base de este informe

1 Por lo que respecta al idioma, este informe se ha establecido sobre la base de la solicitud internacional en el idioma en el cual se depositó, salvo indicación en contra señalada a continuación

- ☐ Este informe está basado en una traducción del idioma original al siguiente idioma , que es el de una traducción proporcionada a los fines de
- ☐ búsqueda internacional (según Reglas 12 3 y 23 1 (b))
 - ☐ publicación de la solicitud internacional (según Regla 12 4)
 - ☐ examen preliminar internacional (según Reglas 55 2 y/o 55 3)

2 Por lo que respecta a los **elementos*** de la solicitud internacional, esta opinión se ha establecido sobre la base de *(las hojas de reemplazo que hayan sido enviadas a la Oficina receptora en respuesta a un requerimiento según el Artículo 14 se las denomina en este informe como "inicialmente presentadas" y no se anexan al informe)*

Descripción, Páginas

1 - 95 tal como se presentaron inicialmente

Reivindicaciones, Números

1 - 15 tal como se presentaron inicialmente

Dibujos, hojas

1 - 6 tal como se presentaron inicialmente

☐ una lista de secuencias y/o tabla(s) relativa(s) – ver Recuadro Suplementario relativo a Listas de Secuencias

3 ☐ Las modificaciones ha ocasionado la cancelación de

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos
- ☐ los dibujos, hojas/fig
- ☐ la lista de secuencias (especificar)
- ☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (especificar)

4 ☐ El presente informe ha sido establecido como si no se hubiesen presentado (algunas de) las modificaciones anexadas a este informe y listadas abajo, ya que se ha considerado que iban

más allá de la divulgación de la invención tal como fue presentada, como se indica en el Recuadro Suplementario (Regla 70 2(c))

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos
- ☐ los dibujos, hojas/fig.
- ☐ la lista de secuencias (especificar)
- ☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (especificar)

* Si se utiliza el punto 4, algunas o todas estas páginas pueden llevar el sello de "sustituída"

**Recuadro No V Declaración razonada según el Artículo 35 (2)
con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial
anterioridades y explicaciones que soportan tal declaración**

1 Declaración

Novedad (N)	Si	Reivindicaciones 1-15
	No	Reivindicaciones
Nivel Inventivo (NI)	Si	Reivindicaciones
	No	Reivindicaciones 1-15
Aplicacion Industrial (AI)	Si	Reivindicaciones 1-15
	No	Reivindicaciones

2 Citas y explicaciones (Regla 70 7)

ver hoja separada

Recuadro No VI Ciertos documentos citados

1 Ciertos documentos publicados (Regla 70 10)

y/o

2 Divulgaciones no escritas (Regla 70 9)

Ver hoja adjunta

**INFORME INTERNACIONAL
 PRELIMINAR DE PATENTABILIDAD**

Solicitud Internacional No PCT/IB2004/003810

Re Ítem V

Declaracion razonada con relación a la novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial, citas y explicaciones que respaldan tal declaración

1 Se hace referencia al siguiente documento

D1 WO 02/100844 A (AGOURON PHARMACEUTICALS, INC) 19 de diciembre 2002 (2002-12-19)

2 Novedad

Los procesos de las presentes reivindicaciones 1 – 10 son diferentes al método general C revelado en la página 167 de D1 si se tiene en cuenta de la protección que da el hidroxil al grupo R3

El ejemplo C23 de d1 revela la preparación de un compuesto que tiene la misma fórmula del producto de las presentes reivindicaciones 11 a 15. Estas reivindicaciones se consideran novedosas si se tiene en cuenta la cristalinidad del compuesto.

3 Nivel inventivo

Partiendo de d3 como el estado de la técnica más cercano (o reciente), el problema técnico que subyace a los inventos de las presentes reivindicaciones 1 a 10 y 11 a 15 puede formularse respectivamente como la creación de un proceso alternativo para preparar el compuesto de la fórmula (I) y la creación de una forma alternativa de un inhibidor de HIV conocido.

El proceso general C revelado en la página 167 enseña que los compuestos finales de la fórmula 24 (correspondientes a la presente fórmula (I)) pueden prepararse por medio de la reacción de un amino amida de la fórmula 23 (correspondiente a la presente fórmula (III)) con el ácido butanóico derivado de la fórmula 4. El presente proceso difiere de este método sólo por la presencia de un grupo protector hidroxil. Sin embargo no se le puede reconocer nivel inventivo a esta diferencia, puesto que es bien sabido en el campo de la química orgánica lo de impedir la formación de subproductos protegiendo grupos reactivos tales como los hidroxilos. Por lo tanto, en ausencia de un efecto sorprendente derivado del uso del grupo protector R3, el proceso de las reivindicaciones 1-10 no reúne los requisitos del Art. 33.3 PCT.

284
285

La solicitud no revela ninguna propiedad particular del compuesto de las reivindicaciones 11 a 14 que pueda ser considerada como inesperado con relación a las propiedades del compuesto C23 de d1

Se sabe muy bien que un compuesto químico puede existir en formas amorfas o cristalinas. Por lo tanto, la forma cristalina de un compuesto ya conocido en estado amorfo no puede ser considerada como un invento por la sola razón de que se ha hecho disponible.

Por lo tanto, en ausencia de propiedades inesperadas en relación con el producto C23 de d1, no puede considerarse que el compuesto de las reivindicaciones 11 a 15 tenga nivel inventivo.

Re ítem VI

US 2004/204591 (D2) publicado el 14 de octubre de 2004

COPY

PATENT COOPERATION TREATY

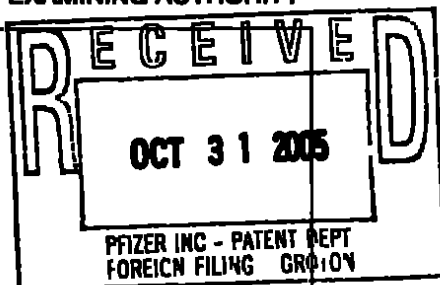
Tidwell 285

~ 286
eFrom the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To

FULLER, Grover, F, Jr
C/o LAWRENCE, Jackie
Pfizer Inc MS8260-1615
Easter Point Road
Groton, CT 06340
ETATS-UNIS D'AMERIQUE



NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY

(PCT Rule 71 1)

Date of mailing
(day/month/year)

25 10.2005

Applicant's or agent's file reference
PC26124A

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No
PCT/IB2004/003810

International filing date (day/month/year)
22 11.2004

Priority date (day/month/year)
04 12.2003

Applicant
PFIZER INC et al

- 1 The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application
- 2 A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices
- 3 Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices
- 4 **REMINDER**

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301)

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary report on patentability. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international
preliminary examining authority



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel +49 89 2399 0 Tx 523658 epmu d
Fax +49 89 2399 4465

Authorized Officer

Ambrosia J R
Tel +49 89 2399-8012



INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

286
287

Applicant's or agent's file reference PC26124A		FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/PEA/416
International application No. PCT/IB2004/003810		International filing date (day/month/year) 22 11 2004		Priority date (day/month/year) 04 12 2003
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D207/16, A61K31/401				
Applicant PFIZER INC et al				
1 This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36 2 This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet 3. This report is also accompanied by ANNEXES comprising a ☐ sent to the applicant and to the International Bureau a total of sheets as follows. ☐ sheets of the description claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70 16 and Section 807 of the Administrative Instructions) ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed as indicated in item 4 of Box No I and the Supplemental Box b ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (Indicate type and number of electronic carrier(s)) containing a sequence listing and/or tables related thereto in computer readable form only as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions)				
4 This report contains indications relating to the following items ☒ Box No I Basis of the opinion ☐ Box No. II Priority ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☒ Box No VI Certain documents cited ☐ Box No VII Certain defects in the international application ☐ Box No VIII Certain observations on the international application				
Date of submission of the demand 22 12 2004		Date of completion of this report 25 10 2005		
Name and mailing address of the international preliminary examining authority  European Patent Office D-80298 Munich Tel +49 89 2399 0 Tlx 523656 epmu d Fax +49 89 2399 4465		Authorized Officer Usulli, A Telephone No +49 89 2399- 		

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No. **287**
288
PCT/IB2004/003810

Box No 1 Basis of the report

1 With regard to the language, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item

☐ This report is based on translations from the original language into the following language , which is the language of a translation furnished for the purposes of

- ☐ international search (under Rules 12 3 and 23 1(b))
- ☐ publication of the international application (under Rule 12 4)
- ☐ international preliminary examination (under Rules 55 2 and/or 55 3)

2 With regard to the elements* of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*

Description, Pages

1 95 as originally filed

Claims, Numbers

1 15 as originally filed

Drawings, Figures

1-6 as originally filed

☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

3 ☐ The amendments have resulted in the cancellation of

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims Nos
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing *(specify)*
- ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*

4 ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70 2(c))

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos
- ☐ the drawings sheets/figs
- ☐ the sequence listing *(specify)*
- ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded "

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY

Box No V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement

1 Statement			
Novelty (N)	Yes	Claims	1-15
	No	Claims	
Inventive step (IS)	Yes	Claims	
	No	Claims	1-15
Industrial applicability (IA)	Yes	Claims	1-15
	No	Claims	

2 Citations and explanations (Rule 70 7)
see separate sheet

Box No VI Certain documents cited

- 1 Certain published documents (Rule 70 10)
and / or
- 2 Non-written disclosures (Rule 70 9)
see separate sheet

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement

1- Reference is made to the following document

d1 WO 02/100844 A (AGOURON PHARMACEUTICALS, INC) 19 December 2002 (2002-12-19)

2- Novelty

The processes of present claims 1 to 10 differ from the general method C disclosed at page 167 of d1 on account of the hydroxy protecting group R3

Example C23 of d1 discloses the preparation of a compound having the same formula of the product of present claims 11 to 15. These claims are considered novel on account of the crystallinity of the compound

3- Inventive step

Starting from d3 as closest prior art, the technical problem underlying the inventions of present claims 1 to 10 and 11 to 15 can be formulated respectively as the provision of an alternative process for preparing the compound of formula (I) and the provision of an alternative form of a known HIV-inhibitor

The general process C disclosed at page 167, teaches that the final compounds of formula 24 (corresponding to present formula (I)) can be prepared by reacting an amino amide of formula 23 (corresponding to present formula (III)) with the butanoic acid derivative of formula 4. Present process differs from this method merely on account of the presence of a hydroxy protecting group. However, an inventive step cannot be acknowledged for this difference since it is a common knowledge in the field of organic chemistry to prevent the formation of by-products by protecting reactive group such as hydroxyls. Hence, in the absence of any surprising effect deriving from the use of the protecting group R3, the processes of claims 1 to 10 do not meet the requirements of Art 33.3 PCT

The application does not disclose any particular property for the compound of claims 11 to 14 which could be considered unexpected vis-à-vis the properties of the compound C23 of d1

It is well known that a chemical compound may exist in amorphous or crystalline forms. Accordingly, a crystalline form of a compound already known in the amorphous state cannot be regarded as inventive for the sole reason that it has been made available

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No

PCT/IB2004/003810

290
291

Hence, in the absence of unexpected properties vis-à-vis the product C23 of d1, the compound of claims 11 to 15 cannot be regarded as inventive

Re item VI

US 2004/204591 (d2) published on 14 October 2004

**Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones**

**REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL
TRAMITE**

PCT

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ☒	MODELO DE UTILIDAD ()	()
Indicación de que se solicita la concesión de una patente	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud	()	()
Descripción de la invención	()	()
Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
Comprobante de Pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

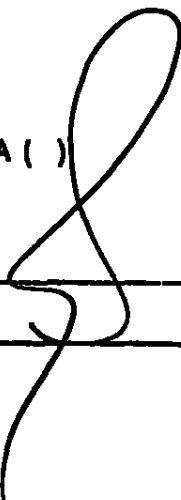
Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud	()	()
Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud	()	()
-Representación gráfica del Esquema Trazado	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable

Fecha



207
293

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
PFIZER INC

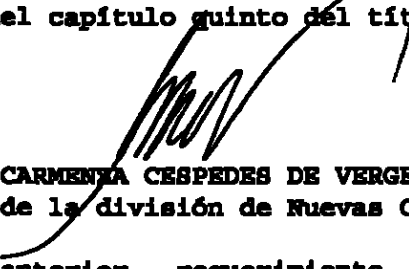
REFERENCIA	Radicación No	6 51757
	Solicitud internacional	IB2004/003810
	Fecha inicio fase nacional	04/07/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No	8803

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que

1 La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante (Art 26-k) Decisión 486

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No 10 de 2001.


ALIX CARMENYA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 11 AGO 2006
adpall