

PROCESOS DE FABRICACIÓN Y FORMAS
CRISTALINAS DE UN INHIBIDOR DE MDM2

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención proporciona procesos para fabricar
ácido 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((S)-
1-(isopropilsulfonyl)-3-metilbutan-2-yl)-3-metil-2-
oxopiperidin-3-yl)acético ("Compuesto A" en la presente) así
como intermediarios y procesos para fabricar los
10 intermediarios. También se proporcionan formas cristalinas
del compuesto y los intermediarios.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

p53 es un supresor tumoral y factor de transcripción que
15 responde a tensión celular al activar la transcripción de
varios genes involucrados en la detención del ciclo celular,
apoptosis, senescencia y reparación de ADN. A diferencia de
las células normales que tienen una causa poco frecuente para
la activación de p53, las células tumorales se encuentran
20 bajo tensión celular constante de varios males que incluyen
hipoxia y activación de oncogén proapoptótico. Por lo tanto,
existe una fuerte ventaja selectiva para la inactivación de
la vía de p53 en tumores y se ha sugerido que la eliminación
de la función de p53 puede ser un requisito previo para la

supervivencia tumoral. En apoyo a esta idea, tres grupos de investigadores han usado modelos de ratón para demostrar que la ausencia de la función de p53 es un requisito continuo para el mantenimiento de tumores establecidos. Cuando los
5 investigadores restituyeron la función de p53 a tumores con p53 inactivado, los tumores retrocedieron.

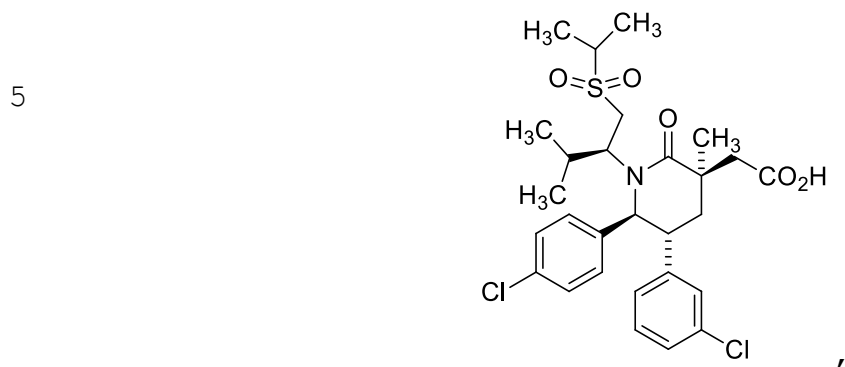
p53 se inactiva por mutación y/o pérdida en 50% de los tumores sólidos y 10% de los tumores líquidos. Otros miembros clave de la vía de p53 también se alteran genética o
10 epigenéticamente en cáncer. MDM2, una oncoproteína, inhibe la función de p53 y se activa por amplificación génica a tasas de incidencia que se reportan son como máximo de 10%. MDM2, a su vez, se inhibe por otro supresor tumoral, p14ARF. Se ha sugerido que las alteraciones posteriores de p53 pueden
15 ser responsables de al menos inactivar parcialmente la vía de p53 en tumores p53^{WT} (p53 de tipo natural). En apoyo a este concepto, algunos tumores p53^{WT} parecen exhibir una capacidad apoptótica reducida, aunque su capacidad de someterse a detención del ciclo celular permanece intacta. Una estrategia
20 del tratamiento de cáncer implica el uso de pequeñas moléculas que se unen a MDM2 y neutralizan su interacción con p53. MDM2 inhibe la actividad de p53 por tres mecanismos: 1) actuando como una ligasa de ubiquitina E3 para promover la degradación de p53; 2) unirse a y bloquear el dominio de

activación transcripcional; y 3) exportar el p53 desde el núcleo al citoplasma. Estos tres mecanismos se bloquearían al neutralizar la interacción de MDM2-p53. En particular, esta estrategia terapéutica se podría aplicar en tumores que son p53^{WT}, y estudios con inhibidores MDM2 de molécula pequeña han proporcionado reducciones prometedoras en el crecimiento tumoral tanto in vitro como in vivo. Además, en pacientes con tumores inactivados por p53, la estabilización de p53 de tipo natural en tejidos normales por inhibición de MDM2 podría permitir la protección selectiva de tejidos normales contra venenos mitóticos.

La presente invención se refiere a un compuesto capaz de inhibir la interacción entre p53 y MDM2 y activar los genes efectores posteriores de p53. Como tal, el compuesto de la presente invención sería útil en el tratamiento de cánceres, infecciones bacterianas, infecciones virales, úlceras e inflamación. En particular, el compuesto de la presente invención es útil para tratar tumores sólidos tales como: tumores de mama, colon, pulmón y próstata; y tumores líquidos tales como linfomas y leucemias. Como se usa en la presente, MDM2 se refiere a una proteína MDM2 humana y p53 se refiere a una proteína p53 humana. Se observa que la MDM2 humana también se puede designar como HDM2 o hMDM2.

El compuesto, ácido 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clorofenil)-6-(4-

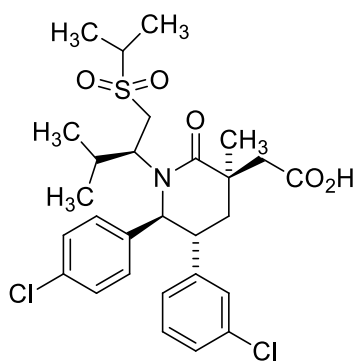
clorofenil)-1-((S)-1-(isopropilsulfonil)-3-metilbutan-2-il)-
3-metil-2-oxopiperidin-3-il)acético, que tiene la estructura
química a continuación



10 se describe en la Solicitud PCT publicada N° WO
2011/153,509 (Ejemplo N° 362). Este compuesto, un inhibidor
de MDM2, está siendo investigado en ensayos clínicos humanos
para el tratamiento de varios cánceres. La presente invención
proporciona procesos para fabricar el compuesto así como
intermediarios y procesos para fabricar los intermediarios.
15 También se proporcionan formas cristalinas del compuesto y
los intermediarios.

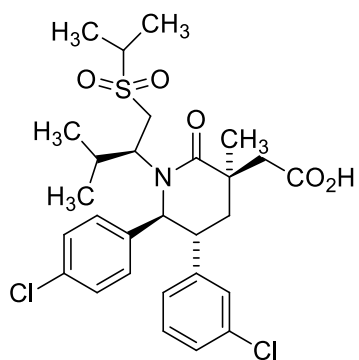
SUMARIO DE LA INVENCION

20 En la modalidad 1, la presente invención proporciona

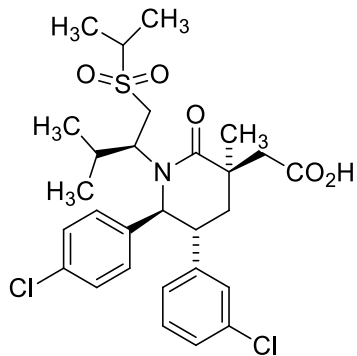


cristalino.

En la modalidad 2, la presente invención proporciona el anhidro cristalino

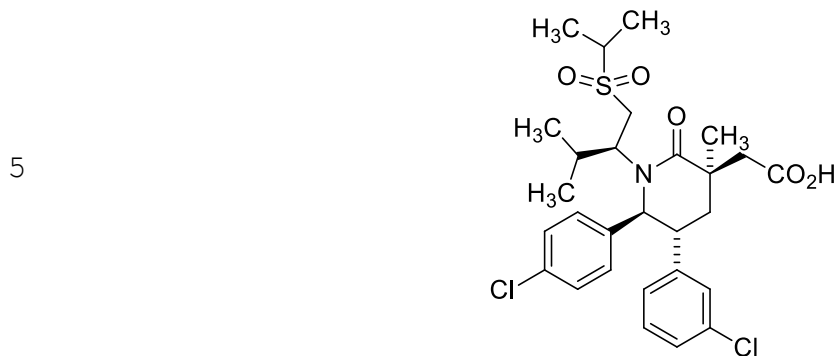


En la modalidad 3, la presente invención proporciona el anhidro cristalino



caracterizado por un patrón de difracción de rayos X que comprende picos en grados 2 theta de ángulo de difracción de aproximadamente 11.6, 12.4, 18.6, 19.0, 21.6 y 23.6.

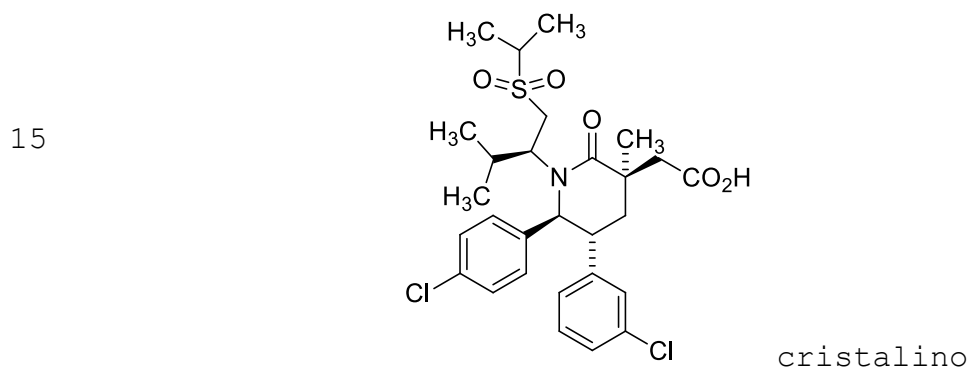
En la modalidad 4, la presente invención proporciona el anhidro cristalino



de conformidad con la reivindicación 3 que tiene el patrón de difracción de rayos X en polvo que se muestra sustancialmente en la Figura 1.

10

En la modalidad 5, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden:



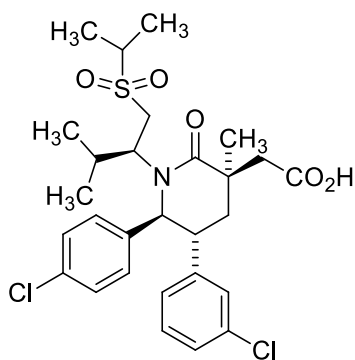
de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 4; y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

20

En la modalidad 6, la presente invención proporciona métodos para tratar cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón microcítico, cáncer de pulmón no

microcítico, cáncer de esófago, cáncer de vesícula biliar,
cáncer de ovario, cáncer pancreático, cáncer de estómago,
cáncer de cuello de útero, cáncer de tiroides, cáncer de
próstata, carcinoma de células escamosas, melanoma, leucemia
5 linfocítica aguda, leucemia mielógena crónica, leucemia
linfoblástica aguda, linfoma de células B, linfoma de células
T, linfoma de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, linfoma de
células pilosas, linfoma de Burkett, leucemia mielógena
aguda, leucemia mielógena crónica, cáncer de endometrio,
10 cáncer de cabeza y cuello, glioblastoma, osteosarcoma, o
rabdomiosarcoma, los métodos comprenden administrar a un
paciente en necesidad de los mismos, una cantidad
terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que
comprende

15



cristalino

20

de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 4.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Figura 1. Patrón de XRPD del Compuesto A anhidro cristalino

Figura 2. Patrón de XRPD del Compuesto A amorfo

5 Figura 3. Patrón de XRPD de (3*S*, 5*S*, 6*R*, 8*S*)-8-alil-6-(3-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-3-isopropil-8-metil-2,3,5,6,7,8-hexahidroxazolo [3,2- α]piridin-4-io naftalen-1-sulfonato cristalino, hemi-toluen solvato

10 Figura 4. Patrón de XRPD de la Forma 1 del Compuesto A cristalino

Figura 5. Patrón de XRPD de la Forma 2 del Compuesto A cristalino

Figura 6. Patrón de XRPD del Compuesto A etanolato (solvato de etanol)

15 Figura 7. Patrón de XRPD del Compuesto A solvato de propranol

Figura 8. Curva de DSC del Compuesto A anhidro cristalino

Figura 9. Curva de DSC del Compuesto A amorfo

20 Figura 10. Curva de DSC de (3*S*, 5*S*, 6*R*, 8*S*)-8-alil-6-(3-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-3-isopropil-8-metil-2,3,5,6,7,8-hexahidroxazolo [3,2- α]piridin-4-io naftalen-1-sulfonato cristalino, hemi-tolueno solvato

Figura 11. Curva de DSC del Compuesto A etanolato

Figura 12. Patrón de XRPD de la sal DABCO del Compuesto A

Figura 13. Curva de DSC de la sal DABCO del Compuesto A

5

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención proporciona procesos para fabricar ácido 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((S)-1-(isopropilsulfonil)-3-metilbutan-2-il)-3-metil-2-oxopiperidin-3-il)acético ("Compuesto A" en la presente) así como intermediarios y procesos para fabricar los intermediarios. También se proporcionan formas cristalinas del compuesto y los intermediarios.

El término "que comprende" pretende ser abierto, incluyendo el componente indicado pero sin excluir otros elementos.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto o combinación de compuestos terapéuticamente activos que mejora, atenúa o elimina uno o más síntomas de una enfermedad o condición particular o evita o retrasa el comienzo de uno o más síntomas de una enfermedad o afección particular.

Los términos "paciente" y "sujeto" se pueden usar indistintamente y se refieren a animales, tales como perros, gatos, vacas, caballos, ovejas y seres humanos. Los pacientes

particulares son mamíferos. El término paciente incluye masculinos y femeninos.

El término "farmacéuticamente aceptable" se refiere que la sustancia referida, tal como un compuesto de la presente invención, o una sal del compuesto, o una formulación que
5 contiene el compuesto o un excipiente particular, son adecuados para la administración a un paciente.

Los términos "tratar" o "tratamiento" y similares incluyen tratamiento preventivo (por ejemplo, profiláctico) y
10 paliativo.

El término "excipiente" se refiere a cualquier aditivo, portador, diluyente, adyuvante u otro ingrediente farmacéuticamente aceptable, distinto del ingrediente farmacéutico activo (API), que se incluye típicamente para la
15 formulación y/o administración a un paciente.

El compuesto de la presente invención se puede administrar a un paciente en una cantidad terapéuticamente eficaz. El compuesto se puede administrar solo o como parte de una composición o formulación farmacéuticamente aceptable.
20 Además, el compuesto o las composiciones se pueden administrar todas al mismo tiempo, como por ejemplo, por inyección de bolo, en muchas veces, como con una serie de comprimidos, o suministrar sustancial y uniformemente durante un período de tiempo, como por ejemplo, usando suministración

transdérmica. También se observa que la dosis del compuesto puede variar con el tiempo.

El compuesto de la presente invención o las sales farmacéuticamente aceptables de la misma, también se pueden
5 administrar en combinación con uno o más compuestos/agentes farmacéuticamente activos. Se observa que los compuestos/agentes farmacéuticamente activos pueden ser moléculas químicas orgánicas pequeñas tradicionales o pueden ser macromoléculas tales como proteínas, anticuerpos,
10 peptidocuerpos, ADN, ARN, o fragmentos de dichas macromoléculas.

Cuando un paciente va a recibir o recibe múltiples compuestos farmacéuticamente activos, los compuestos se pueden administrar simultánea o secuencialmente. Por ejemplo,
15 en el caso de comprimidos, los compuestos activos se pueden encontrar en un comprimido o en comprimidos separados, que se pueden administrar de una sola vez o secuencialmente en cualquier orden. Además, se reconoce que las composiciones pueden tener diferentes formas. Por ejemplo, uno o más
20 compuestos se pueden suministrar mediante un comprimido, mientras otro se administra mediante inyección u oralmente como un jarabe. Todas las combinaciones, se contemplan métodos de suministro y secuencias de administración.

El término "cáncer" se refiere a una condición

fisiológica en mamíferos que se caracteriza por un crecimiento celular no regulado. Las clases generales de cánceres incluyen carcinomas, linfomas, sarcomas y blastomas.

El compuesto de la presente invención se puede usar para
5 tratar cáncer. Los métodos para tratar cáncer comprenden administrar a un paciente en necesidad de los mismos una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

El compuesto de la presente invención se puede usar para
10 tratar tumores. Los métodos para tratar un tumor comprenden administrar a un paciente en necesidad de los mismos una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

La invención también contempla el uso del compuesto del
15 la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección tal como cáncer.

Los cánceres que se pueden tratar con los compuestos de la presente invención incluyen, de modo no taxativo, carcinomas tales como cáncer de vejiga, mama, colon, recto, riñón, hígado, pulmón (cáncer de pulmón microcítico, y cáncer
20 de pulmón no microcítico), esófago, vesícula biliar, ovario, páncreas, estómago, cuello de útero, tiroides, próstata, y piel (que incluye carcinoma de células escamosas); tumores hematopoyéticos de linaje linfoide (que incluyen leucemia,

leucemia linfocítica aguda, leucemia mielógena crónica, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, linfoma de células pilosas y linfoma de Burkett); tumores
5 hematopoyéticos de linaje mieloide (que incluyen leucemias mielógenas agudas y crónicas, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica); tumores de origen mesenquimal (que incluyen fibrosarcoma y rabdomiosarcoma, y otros sarcomas, por ejemplo, tejido blando y hueso); tumores del sistema
10 nervioso central y periférico (que incluyen astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannomas); y otros tumores (que incluyen melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xenoderoma pigmentoso, keratoacantoma, cáncer folicular de tiroides y sarcoma de Kaposi). Otros cánceres que se pueden
15 tratar con el compuesto de la presente invención incluyen cáncer de endometrio, cáncer de cabeza y cuello, glioblastoma, ascitis maligno y cánceres hematopoyéticos.

Los cánceres particulares que se pueden tratar con el compuesto de la presente invención incluyen sarcomas de
20 tejido, cánceres de hueso tales como osteosarcoma, tumores de mama, cáncer de vejiga, síndrome Li-Fraumeni, tumores de cerebro, rabdomiosarcoma, carcinoma adrenocortical, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón no microcítico, y leucemia mielógena aguda (AML).

En una modalidad particular de la invención que se refiere al tratamiento de cánceres, el cáncer se identifica como p53 de tipo natural (p53^{WT}). En otra modalidad particular, el cáncer se identifica como p53^{WT} y mutante

5 CDKN2A. En otro aspecto, la presente invención proporciona un diagnóstico para determinar a qué pacientes se les debería administrar un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, se puede tomar y analizar una muestra de las células cancerosas de un paciente para determinar el estado de las

10 células cancerosas con relación a p53 y/o CDKN2A. En un aspecto, se seleccionará un paciente que tiene un cáncer que es p53^{WT} para el tratamiento sobre pacientes que tienen un cáncer mutado con relación a p53. En otro aspecto, se selecciona un paciente que tiene un cáncer que es p53^{WT} y que

15 tiene una proteína CDKN2A mutante sobre un paciente que no tiene estas características. La toma de células cancerosas para análisis es conocida para los expertos en la técnica. El término "p53^{WT}" se refiere a una proteína codificada por una secuencia de ADN genómico n° NC_000017 versión 9

20 (7512445..7531642) (GenBank); una proteína codificada por una secuencia de ADNc n° NM_000546 (GenBank); o una proteína que tiene la secuencia GenBank n° NP_000537.3. El término "mutante CDKN2A" se refiere a una proteína CDKN2A que no es de tipo natural. El término "CDKN2A de tipo natural" se

refiere a una proteína codificada por una secuencia de ADN genómico n° 9:21957751-21984490 (Ensembl ID); una proteína codificada por una secuencia de ADNc n° NM_000077 (GenBank) o NM_058195 (GenBank); o una proteína que tiene la secuencia
5 GenBank n° NP_000068 o NP_478102.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso del compuesto de la presente invención en combinación con uno o más agentes farmacéuticos que es un inhibidor de una proteína en la vía de fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K). Las
10 combinaciones de los compuestos de la presente invención junto con los inhibidores de las proteínas en la vía de PI3K han mostrado sinergia en ensayos de crecimiento de células cancerosas que incluyen apoptosis potenciada y destrucción celular. Los ejemplos de proteínas en la vía de PI3K incluyen
15 PI3K, mTOR y PKB (también conocido como Akt). La proteína PI3K existe en varias isoformas que incluyen α , β , δ , o γ . Se contempla que un inhibidor de PI3K que se puede usar en combinación con un compuesto de la presente invención se puede seleccionar para una o más isoformas. Selectivo
20 significa que los compuestos inhiben una o más isoformas más que otras isoformas. La selectividad es un concepto muy bien conocido para los expertos en la técnica y se puede medir con actividad conocida en ensayos in vitro o basados en células. La selectividad preferida incluye más que 2 veces,

preferentemente 10 veces, o más preferentemente 100 veces mayor selectividad para una o más isoformas sobre las otras isoformas. En un aspecto, los inhibidores de PI3K que se pueden usar en combinación con los compuestos de la presente
5 invención es un inhibidor selectivo de PI3K α . En otro aspecto el compuesto es un inhibidor selectivo de PI3K δ .

Los ejemplos de inhibidores de PI3K que se pueden usar en combinación con uno o más compuestos de la presente invención incluyen aquellos descritos en las siguientes:

10 solicitud PCT publicada n° WO2010/151791; solicitud PCT publicada n° WO2010/151737; solicitud PCT publicada n° WO2010/151735; solicitud PCT publicada n° WO2010/151740; solicitud PCT publicada n° WO2008/118455; solicitud PCT publicada n° WO2008/118454; solicitud PCT publicada n°
15 WO2008/118468; solicitud publicada en Estados Unidos n° US20100331293; solicitud publicada en Estados Unidos n° US20100331306; solicitud publicada en Estados Unidos n° US20090023761; solicitud publicada en Estados Unidos n° US20090030002; solicitud publicada en Estados Unidos n°
20 US20090137581; solicitud publicada en Estados Unidos n° US2009/0054405; solicitud publicada en Estados Unidos n° 2009/0163489; solicitud publicada en Estados Unidos n° 2010/0273764; solicitud publicada en Estados Unidos n° 2011/0092504; o solicitud PCT publicada n° WO2010/108074.

Se conocen los compuestos que inhiben tanto PI3K como mTOR (inhibidores dobles). En aun otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de inhibidores PI3K y mTOR dobles para su uso en combinación con el compuesto de la presente invención.

mTOR es una proteína en la vía de PI3K. En otro aspecto de la presente invención es usar un inhibidor de mTOR en combinación con el compuesto de la presente invención. Los inhibidores de mTOR que se pueden usar en combinación con el compuesto de la presente invención incluye los descritos en los siguientes documentos: Solicitud PCT publicada n° WO2010/132598 o solicitud PCT publicada n° WO2010/096314.

PKB (Akt) también es una proteína en la vía de PI3K. En otro aspecto de la presente invención es usar un inhibidor de mTOR en combinación con el compuesto de la presente invención. Los inhibidores de PKB que se pueden usar en combinación con el compuesto de la presente invención incluyen aquellos descritos en los siguientes documentos: patente estadounidense n° 7,354,944; patente estadounidense n° 7,700,636; patente estadounidense n° 7.919,514; patente estadounidense n° 7,514,566; publicación de solicitud de patente estadounidense n° US 2009/0270445 A1; patente estadounidense n° 7.919,504; patente estadounidense n° 7,897,619; o solicitud PCT publicada n° WO 2010/083246 A1.

Las combinaciones de la presente invención también se pueden usar junto con terapia de radiación, terapia de hormonas, cirugía e inmunoterapia, las terapias son conocidas para los expertos en la técnica.

5 Ya que un aspecto de la presente invención contempla el tratamiento de la enfermedad/condición con una combinación de los compuestos farmacéuticamente activos que se pueden administrar por separado, la invención se refiere además a combinar composiciones farmacéutica separadas en la forma de
10 un kit. El kit comprende dos composiciones farmacéuticas separadas: el compuesto de la presente invención y un segundo compuesto farmacéutico. El kit comprende un recipiente para contener las composiciones separadas tal como un frasco dividido o una caja de papel aluminio dividida. Ejemplos
15 adicionales de recipientes incluyen jeringas, cajas y bolsas. Típicamente, el kit comprende instrucciones para el uso de los componentes por separado. La forma de kit es particularmente ventajosa cuando los componentes separados se administran preferentemente en diferentes formas de
20 dosificación (por ejemplo, oral y parenteral), se administran en diferentes intervalos de dosificación, o cuando se desea la titulación de los componentes individuales de la combinación por parte del médico o veterinario que lo receta.

Un ejemplo de dicho kit es el denominado envase al

vacío. Los envases al vacío son conocidos en la industria de envasado y se usan ampliamente para el envasado de formas de dosificación de unidades farmacéuticas (comprimidos, cápsulas y similares). Los envases al vacío consisten generalmente en una lámina de material relativamente rígido cubierta por una hoja de un material plástico preferentemente transparente. Durante los procesos de envasado se forman huecos en la hoja plástica. Los huecos tienen el tamaño y la forma de los comprimidos o cápsulas a ser envasados. A continuación, los comprimidos o cápsulas se colocan en los huecos y la lámina de material relativamente rígido se sella contra la hoja plástica en la cara de la hoja opuesta a la dirección en que se formaron los huecos. Como resultado, los comprimidos o cápsulas se sellan en los huecos entre la hoja plástica y la lámina. Preferentemente la resistencia de la lámina es tal que los comprimidos o cápsulas se pueden retirar del envase al aplicar presión manualmente en los huecos por donde se forma una abertura en la lámina en el lugar del hueco. El comprimido o cápsula luego se puede retirar mediante la abertura.

Puede ser conveniente proporcionar un auxiliar de memoria en el kit, por ejemplo, en la forma de números junto a los comprimidos o cápsulas donde los números corresponden a los días del régimen en que se deben tomar los comprimidos o

cápsulas especificados. Otro ejemplo de tal auxiliar de memoria es un calendario impreso en la tarjeta, por ejemplo, de esta forma "Primera semana, lunes, martes,. . . etc . . . Segunda semana, lunes, martes,. . . "etc. Seran fácilmente evidentes otros variantes del auxiliar de memoria. Una "dosis diaria" puede ser un solo comprimido o cápsula o varias pastillas o cápsulas que se toman en un día específico. También, una dosis diaria de un compuesto de la presente invención puede consistir en un comprimido o cápsula, mientras una dosis diaria del segundo compuesto puede consistir en varios comprimidos o cápsulas y viceversa. El auxiliar de memoria reflejará esto y ayudará a la correcta administración de los agentes activos.

En otra modalidad específica de la invención, se proporciona un dosificador diseñado para dispensar las dosis diarias de a una en una en el orden para el uso que se pretende. Preferentemente, el dispensador está equipado con un auxiliar de memoria para facilitar adicionalmente el cumplimiento del régimen. Un ejemplo de dicho auxiliar de memoria es un contador mecánico que indica la cantidad de dosis diarias que se han dispensado. Otro ejemplo de tal auxiliar de memoria es una memoria de micro-chip accionada por batería acoplada a una lectura de cristal líquido o una señal recordatoria sonora que, por ejemplo, lee la fecha en

que se tomó la última dosis diaria y/o le recuerda a la persona cuándo tomar la próxima dosis.

El compuesto de la presente invención y otros compuestos farmacéuticamente activos, si se desea, se pueden administrar
5 a un paciente de forma oral, rectal, parenteral, (por ejemplo, intravenosa, intramuscular, o subcutánea) intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, intravesical, local (por ejemplo, polvos, ungüentos o gotas), o como un spray bucal o nasal. Se contemplan todos los métodos que usan
10 los expertos en la técnica para administrar un agente farmacéuticamente activo.

Las composiciones adecuadas para inyección parenteral pueden comprender soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas estériles fisiológicamente
15 aceptables, y polvos estériles para la reconstitución en soluciones o dispersiones inyectables estériles. Ejemplos de portadores, diluyentes, solventes, o vehículos acuosos y no acuosos adecuados incluyen agua, etanol, polioles (propilenglicol, polietilenglicol, glicerol, y similares),
20 mezclas adecuadas de estos, aceites vegetales (tales como aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. Puede mantenerse la fluidez adecuada, por ejemplo, por el uso de un recubrimiento, tal como lecitina, por el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el

caso de dispersiones y por el uso de tensoactivos.

Estas composiciones también pueden contener adyuvantes, tales como agentes conservadores, humectantes, emulsionantes y dispersantes. Se puede prevenir la contaminación de microorganismos al agregar varios agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, y similares. También puede ser conveniente incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, cloruro de sodio y similares. La absorción prolongada de composiciones farmacéuticas inyectables se puede provocar con el uso de agentes que retrasan la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, polvos y gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente inerte habitual (o portador), tal como citrato de sodio o fosfato de dicalcio o (a) rellenos o expansores como por ejemplo almidones, lactosa, sacarosa, manitol y ácido silícico; (b) aglutinantes como por ejemplo carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y acacia; (c) humectantes como por ejemplo glicerol; (d) agentes desintegrantes como por ejemplo agar-agar, carbonato de calcio, almidón de papa o tapioca, ácido algínico, determinados silicatos complejos y

carbonato de sodio; (e) agentes retardantes de solución como por ejemplo parafina; (f) aceleradores de absorción como por ejemplo compuestos de amonio cuaternarios; (g) agentes humectantes como por ejemplo cetil alcohol y monostearato de glicerol; (h) absorbentes como por ejemplo caolín y bentonita; e (i) lubricantes como por ejemplo talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio o mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas y comprimidos, las formas de dosificación también pueden comprender agentes de amortiguación. También se pueden usar las composiciones sólidas de un tipo similar como relleno en cápsulas de gelatina rellena blanda o dura usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Las formas de dosificación sólidas como comprimidos, píldoras, cápsulas, pastillas y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y revestimientos, tales como recubrimientos entéricos y otros conocidos en la técnica. También pueden contener agentes opacificantes y también pueden ser una composición tal que libera el compuesto o los compuestos activos en determinada parte del tracto intestinal de forma retrasada. Ejemplos de composiciones encapsuladas que se pueden usar son ceras y sustancias poliméricas. El

compuesto activo también puede estar en forma microencapsulada, si corresponde, con uno o más excipientes mencionados anteriormente.

Las formas de dosificación líquida para administración oral incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y 5 elíxires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, la forma de dosificación líquida puede contener diluyentes inertes usados comúnmente en la técnica, tales como agua u otros solventes, agentes solubilizantes o emulsionantes, como por ejemplo, alcohol etílico, alcohol 10 isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites, en particular, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de germen de maíz, aceite de oliva, aceite de ricino y aceite de 15 semilla de ajonjolí, glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, o mezclas de estas sustancias y similares.

Además de los diluyentes inertes, la composición también 20 puede incluir adyuvantes, tales como agentes humectantes, emulsionantes y agentes de suspensión, agentes endulzantes, saborizantes y perfumantes. Las suspensiones, además del compuesto activo, pueden contener agentes de suspensión, como por ejemplo, alcoholes de isoestearilo etoxilado, ésteres de

sorbitán y sorbitol polioxietileno, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, o mezclas de estas sustancias y similares.

Las composiciones para administración rectal son
5 preferentemente supositorios que se pueden preparar mezclando los compuestos de la presente invención con excipientes o portadores no irritantes adecuados tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera de supositorio, que son sólidos a temperatura ambiente ordinaria pero líquidos a
10 temperatura corporal, y por lo tanto, se funden en el recto o cavidad vaginal y liberan el componente activo.

Las formas de dosificación para administración tópica del compuesto de la presente invención incluyen ungüentos, polvos, rociadores e inhaladores. El compuesto o los
15 compuestos activos se mezclan bajo condiciones estériles con un portador fisiológicamente aceptable y cualquier conservante, amortiguador o propelente que pueda ser necesario. Las formulaciones oftálmicas, ungüentos, polvos y soluciones para los ojos también se contemplan dentro del
20 alcance de esta invención.

El compuesto de la presente invención se puede administrar a un paciente a niveles de dosificación en el intervalo de alrededor de 0.1 a alrededor de 3.000 mg por día. Para un ser humano adulto normal con un peso corporal de

alrededor de 70 kg, una dosificación en el intervalo de
alrededor de 0.01 a alrededor de 100 mg por kilogramo de peso
corporal es típicamente suficiente. La dosificación y el
intervalo de dosificación específicos que se pueden usar
5 depende de una cantidad de factores, incluyendo los
requisitos del paciente, la gravedad de la afección o
enfermedad que se trata y la actividad farmacológica del
compuesto que se administra. La determinación de los
intervalos de dosificación y las dosificaciones óptimas para
10 un paciente particular se encuentra en la técnica habitual.

El compuesto de la presente invención se puede
administrar como sales, ésteres, amidas o profármacos
farmacéuticamente aceptables. El término "sales" se refiere a
sales inorgánicas y orgánicas de los compuestos de la
15 presente invención. Las sales se pueden preparar en el lugar
durante el aislamiento y purificación final de un compuesto o
al hacer reaccionar por separado un compuesto purificado en
su forma de ácido o base libre con una base o ácido orgánico
o inorgánico y aislando las sales así formadas. Las sales
20 representativas incluyen sales de bromhidrato, clorhidrato,
sulfato, bisulfato, nitrato, acetato, oxalato, palmitato,
estearato, laurato, borato, benzoato, lactato, fosfato,
tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato,
naftilato, mesilato, glucoheptonato, lactobionato, y

laurilsulfonato y similares. Las sales pueden incluir cationes basados en metales alcalinos y alcalinotérreos, tales como sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares, así como amonio no tóxico, amonio cuaternario y cationes de amina que incluyen de modo no taxativo, amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, etilamina y similares. Ver, por ejemplo, S. M. Berge, y colaboradores, "Pharmaceutical Salts," J Pharm Sci, 66: 1-19 (1977).

Los ejemplos de ésteres farmacéuticamente aceptables del compuesto de la presente invención incluyen ésteres de alquilo C_1-C_8 . Los ésteres aceptables también incluyen ésteres de cicloalquilo C_5-C_7 , así como ésteres de arilalquilo tal como bencilo. Se usan comúnmente ésteres de alquilo C_1-C_4 . Los ésteres de compuestos de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos en la técnica.

Los ejemplos de amidas farmacéuticamente aceptables del compuesto de la presente invención incluyen amidas derivadas de amoníaco, aminas primarias de alquilo C_1-C_8 y aminas secundarias de dialquilo C_1-C_8 . En el caso de las aminas secundarias, la amina también puede estar en la forma de un grupo heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que contiene al menos un átomo de nitrógeno. Se usan comúnmente las amidas derivadas de amoníaco, aminas primarias de alquilo C_1-C_3 y

aminas secundarias de dialquilo C_1-C_2 . Las amidas del compuesto de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos por los expertos en la técnica.

El término "profármaco" se refiere a compuestos que se transforman in vivo para proporcionar un compuesto de la presente invención. La transformación puede ocurrir por varios mecanismos tales como a través de hidrólisis en la sangre. Se proporciona una descripción del uso de profármacos en T. Higuchi y W. Stella, "Prodrugs as Novel Delivery Systems," tomo 14 de A.C.S. Symposio Series, and Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

Para ilustrar, dado que el compuesto de la invención contiene un grupo funcional de ácido carboxílico, un profármaco puede comprender un éster formado por el remplazo del átomo de hidrógeno del grupo de ácido carboxílico con un grupo tal como alquilo (alquilo C_1-C_8 , alcanoiloximetilo (C_2-Cl_2), 1-(alcanoiloxi)etilo que tiene 4 a 9 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcanoiloxi)etilo que tiene 5 a 10 átomos de carbono, alcoxycarboniloximetilo que tiene 3 a 6 átomos de carbono, 1-(alcoxycarboniloxi)etilo que tiene 4 a 7 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcoxycarboniloxi)etilo que tiene 5 a 8 átomos de carbono, N-(alcoxycarbonil)aminometilo que tiene 3 a 9 átomos de carbono, 1-(N-(alcoxycarbonil)aminometilo que

tiene 4 a 10 átomos de carbono, 3-ftalidilo, 4-crotonolactonilo, gamma-butirolacton-4-ilo, di-N,N-alquilamino (C₁-C₂)alquilo (C₂-C₃) (tal como β-dimetilaminoetilo), carbamoil-alquilo (C₁-C₂), N,N-di
 5 alquilcarbamoil (C₁-C₂)alquilo- (C₁-C₂) y piperidino-, pirrolidino- o morfolino alquilo (C₂-₃).

El compuesto de la presente invención puede contener centros asimétricos o quirales y por lo tanto puede existir en diferentes formas estereoisoméricas. Se contempla que
 10 todas las formas estereoisoméricas del compuesto así como mezclas de estas que incluyen mezclas racémicas, forman parte de la presente invención. Además, la presente invención contempla todos los isómeros geométricos y posicionales. Por ejemplo, si el compuesto contiene una ligación doble, se
 15 contemplan las formas cis y tras (designadas Z y E, respectivamente) así como las mezclas.

La mezcla de los estereoisómeros, tales como mezclas diastereoméricas, se pueden separar en sus componentes estereoquímicas según sus diferencias químicas y físicas por
 20 métodos conocidos como cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros también se pueden separar convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica por reacción con un compuesto activo ópticamente apropiado (por ejemplo, un alcohol), separando

los diastereómeros y convirtiendo (por ejemplo, hidrolizando) los diastereómeros individuales en los enantiómeros puros correspondientes. También, algunos compuestos pueden ser atropisómeros (por ejemplo, biarilos sustituidos).

5 El compuesto de la presente invención puede existir en forma no solvatada así como solvatada con solventes farmacéuticamente activos tales como agua (hidrato), etanol y similares. La presente invención contempla y engloba formas solvatadas como no solvatadas como se establece en la
10 presente.

También es posible que el compuesto de la presente invención pueda existir en diferentes formas tautoméricas. Se contemplan todos los tautómeros del compuesto de la presente invención. Por ejemplo, se incluyen en esta invención todas
15 las formas tautoméricas del resto tetrazol. También, por ejemplo, todas las formas ceto-enol o imina-enamina de los compuestos se incluyen en esta invención.

Los expertos en la técnica reconocerán que los nombres y las estructuras de los compuestos de la presente se pueden
20 basar en un tautómero particular de un compuesto. Mientras se puede usar el nombre o la estructura para un solo tautómero particular, se pretende que todos los tautómeros se engloben en la presente invención a menos se indique lo contrario.

También se pretende que la presente invención comprenda

compuestos que están sintetizados in vitro usando técnicas de laboratorio, tales como las conocidas por los químicos sintéticos; o sintetizadas usando técnicas in vivo, tales como a través de metabolismo, fermentación, digestión y
5 similares. También se contempla que los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar usando una combinación de técnicas in vitro e in vivo.

La presente invención también incluye compuestos marcados isotópicamente que son idénticos a los citados en la
10 presente salvo por el hecho de que uno o más átomos se rempazan por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la
15 invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{16}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , y ^{36}Cl . En un aspecto, la presente invención se refiere a compuestos donde uno o más átomos de hidrógeno se rempazan con átomos de deuterio (^2H).

20 El compuesto de la presente invención que contiene los isótopos antes mencionados y/u otros isótopos de otros átomos se encuentra dentro del alcance de esta invención. Determinados compuestos marcados isotópicamente de la presente invención, por ejemplo aquellos en que se incorporan

los isótopos radioactivos tales como ^3H y ^{14}C , son útiles en los ensayos de distribución de tejido de fármaco y/o sustrato. Los isótopos tritiados, es decir, ^3H , y carbono-14, es decir, ^{14}C , son preferidos particularmente por su fácil
5 preparación y detección. Además, la sustitución con isótopos más pesados como deuterio, es decir ^2H , puede brindar ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, mayor semivida in vivo o menores requisitos de dosificación y, por lo tanto, se puede preferir
10 en algunos casos. Los compuestos marcados isotópicamente de esta invención se pueden preparar generalmente sustituyendo un reactivo disponible marcado isotópicamente para un reactivo marcado no isotópicamente.

El compuesto de la presente invención puede existir en
15 varios estados sólidos que incluyen estados cristalinos y estado amorfo. Los diferentes estados cristalinos, también llamados polimorfos y los estados amorfos de los presentes compuestos se contemplan como parte de esta invención tal como se establece en la presente.

20 Al sintetizar el compuesto de la presente invención, puede ser conveniente usar determinados grupos salientes. El término "grupos salientes" ("LG") se refiere generalmente a grupos que son reemplazables por un nucleófilo. Tales grupos salientes son conocidos en la técnica. Ejemplos de grupos

salientes incluyen, de modo no taxativo, haluros (por ejemplo, I, Br, F, Cl), sulfonatos (por ejemplo, mesilato, tosilato), sulfuros (por ejemplo, SCH₃), N-hidroxsuccinimida, N-hidroxibenzotriazol, y similares. Ejemplos de nucleófilos
5 incluyen, de modo no taxativo, aminas, tioles, alcoholes, reactivos de Grignard, especies aniónicas (por ejemplo, alcóxidos, amidas, carbaniones) y similares.

Todas las patentes, solicitudes de patente publicadas y otras publicaciones mencionadas en la presente se incorporan
10 a manera de referencia.

Los ejemplos experimentales específicos presentados en esta solicitud ilustran modalidades específicas de la presente invención. Estos ejemplos pretenden ser representativos y no pretenden limitar el alcance de las
15 reivindicaciones de ninguna forma.

Los espectros de ¹H-NMR se adquirieron típicamente en un sistema de espectrómetro Bruker Avance III 500 (Bruker, Billerica, MA) que funciona a una frecuencia de ¹H de 500.13 MHz, equipado con una sonda PABBI Bruker de 5 mm con un
20 gradiente de eje z; o un espectrómetro Bruker Avance II o Avance III 400 que funciona a una frecuencia de ¹H de 400.23 MHz, equipado con una sonda PABBO Bruker de 5 mm PABBO con un gradiente de eje z. Las muestras se disolvieron típicamente en 500 µL de DMSO-d₆ o CD₃OD para análisis de NMR. Los cambios

químicos de ^1H se refieren a las señales de solvente residual de DMSO- d_6 a δ 2.50 CD_3OD a δ 3,30.

Los picos significativos se tabulan e incluyen típicamente: cantidad de protones, multiplicidad (s, singulete; d, doblete; dd, doble de dobletes; t, triplete; q, cuartete; m, multiplete; br s, singlete amplio) y constante(s) de acoplamiento en Hertz. Los espectros de masa por ionización de electrones (EI) se registraron típicamente en un espectrómetro de masas Agilent Technologies 6140
10 Quadrupole LC/MS (Agilent Technologies, Englewood, CO). Los resultados de la espectrometría de masas se informan como la relación entre masa y carga, algunas veces seguida de la abundancia relativa de cada ion (entre paréntesis). Los materiales de partida en los Ejemplos a continuación están
15 típicamente disponibles en fuentes comerciales tales como Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, o mediante procedimientos bibliográficos.

Los datos de difracción en polvo de rayos X (XRPD) se obtuvieron usando un difractómetro PANalytical X'Pert PRO
20 (PANalytical, Almelo, Países Bajos) equipado con un detector de múltiples bandas en tiempo real (RTMS). La radiación usada fue $\text{CuK}\alpha$ (1.54 Å) y el voltaje y corriente se establecieron en 45 kV y 40 mA, respectivamente. Los datos se recogieron a temperatura ambiente de 5 a 45 grados 2-theta con un tamaño

de paso de 0.0334 grados. Las muestras se prepararon en un soporte de muestra de bajo fondo y se colocaron en la mesa de muestras que se gira con un tiempo de revolución de 2 segundos.

5 De manera alternativa, los datos de XRPD se obtuvieron usando un difractómetro PANalytical X'Pert PRO (PANalytical, Almelo, Países Bajos) equipado con un detector RTMS. La radiación usada fue $\text{CuK}\alpha$ (1.54 Å) y el voltaje y corriente se establecieron en 45 kV y 40 mA, respectivamente. Los datos se
10 recogieron a temperatura ambiente de 5 a 40 grados 2-theta con un tamaño de paso de 0.0334 grados. Las muestras se prepararon en un soporte de muestra de bajo fondo y se colocaron en la mesa de muestras que se gira con un tiempo de revolución de 2 segundos.

15 De manera alternativa, los datos de XRPD se obtuvieron usando un difractómetro PANalytical X'Pert PRO (PANalytical, Almelo, Países Bajos) equipado con un detector RTMS. La radiación usada fue $\text{CuK}\alpha$ (1.54 Å) y el voltaje y corriente se establecieron en 45 kV y 40 mA, respectivamente. Los datos se
20 recogieron a temperatura ambiente de 5 a 40 grados 2-theta con un tamaño de paso de 0.0167 grados. Las muestras se prepararon en un soporte de muestra de bajo fondo y se colocaron en la mesa de muestras que se gira con un tiempo de revolución de 2 segundos.

De manera alternativa, los datos de XRPD se obtuvieron usando un difractómetro PANalytical X'Pert Pro (PANalytical, Almelo, Países Bajos) equipado con un detector RTMS. La radiación usada fue CuK α (1.54 Å) y el voltaje y corriente se establecieron en 45 kV y 40 mA, respectivamente. Los datos se recogieron a temperatura ambiente de 3 a 40 grados 2-theta con un tamaño de paso de 0.008 grados. Las muestras se prepararon en un soporte de muestra de bajo fondo y se colocaron en la mesa de muestras con un tiempo de revolución de 2 segundos.

De manera alternativa, los datos de XRPD se obtuvieron usando un sistema de difracción de rayos X Bruker D8 Discover (Bruker, Billerica, MA) equipado con una mesa de muestras xyz motorizada y un detector de área GADDS. La radiación usada fue CuK α (1.54 Å) y el voltaje y corriente se establecieron en 45 kV y 40 mA, respectivamente. Las muestras sólidas en una placa de vidrio plano se mapearon y para cada muestra se barrió un área de 1 mm² en un modo oscilante durante 3 minutos de 5 a 48 grados 2-theta.

Los datos de calorimetría de barrido diferencial (DSC) se recogieron usando modo DSC estándar (DSC Q200, TA Instruments, New Castle, DE). Se empleó una relación de calentamiento de 10°C/min en un intervalo de temperatura de 40°C a 300°C. Se realizó un análisis en nitrógeno y las

muestras se cargaron en bandejas de aluminio cerradas herméticamente. Se usó indio como estándar de calibración.

De manera alternativa, los datos de DSC se recogieron usando modo DSC modulado por temperatura (DSC Q200, TA Instruments, New Castle, DE). Luego de equilibrar la muestra a 20°C durante cinco minutos, la relación de calentamiento de 3°C/min se usó con una modulación de +/- 0.75°C/min en un intervalo de temperatura de 20°C a 200°C. Se realizó un análisis en nitrógeno y las muestras se cargaron en bandejas de aluminio no crimpado estándar. Se usó indio como estándar de calibración.

Se pueden usar las siguientes abreviaturas.

~	alrededor de
+ve o pos. ion	ion positivo
Δ	calor
Ac	acetilo
ACN	acetonitrilo
Ac ₂ O	anhídrido acético
ac	acuoso
AcOH	ácido acético
Bn	bencilo
Boc	terc-butiloxycarbonilo
BSA	albúmina de suero bovino
Bu	butilo
Bz	benzoilo
Calcd o Calc'd	calculado
Ca(OH) ₂	hidróxido de calcio

	CH ₃ OK	metóxido de potasio
	CH ₃ ONa	metóxido de sodio
	Conc.	concentrado
	d	días (s)
	DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano
5	DCE	dicloroetano
	DCM	diclorometano
	DEA	dietilamina
	periodinano Dess-Martin; reactivo Dess-Martin	1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3-(1 <i>H</i>)-ona
	DIEA o DIPEA	Diisopropiletilamina
10	DMAP	4-dimetilaminopiridina
	DME	1,2-dimetoxietano
	DMF	N,N-dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
	DPPA	difenilfosforil azida
	dr o DR	relación diastereomérica
	DSC	calorimetría de barrido diferencial
15	DTT	ditiotreitol
	DVB	divinilbenceno
	EDC	N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
	ee o e.e.	exceso enantiomérico
	eq	equivalente
20	ESI o ES	ionización por electropulverización
	Et	etilo
	Et ₂ O	éter dietílico
	Et ₃ N	triethylamina
	EtOAc	acetato de etilo
	EtOH	alcohol etílico

	g	gramo(s)
	h	hora(s)
		hexaflúorfosfato de O-(7-
	HATU	azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'- tetrametiluronio
5	HBTU	hexaflúorfosfato de O-benzotriazol- N,N,N',N'-tetrametil-uronio
	Hex	hexanos
	HMPA	hexametilfosforamida
	HOAt	1-hidroxí-7-azabenzotriazol
	HOBt	hidroxibenzotriazol
	HPLC	cromatografía líquida de alta presión
10	IPAc o IPAC	acetato isopropílico
	IPA o iPrOH	alcohol isopropílico
	iPr	isopropilo
	reactivo Jones	solución de óxido de cromo(IV) y ácido sulfúrico en agua
	KHMDS	hexametildisilazida de potasio
	KOAc	acetato de potasio
15	LCMS, LC-MS o LC/MS	cromatografía líquida espectrometría de masa
	LDA	diisopropilamida de litio
	LHMDS o LiHMDS	hexametildisilazida de litio
	L-Selectride®	tri-sec-butilborohidruro de litio(Sigma-Aldrich, St. Louis)
20	M	molar (mol L ⁻¹)
	mCPBA	ácido m-cloroperoxibenzoico
	mDSC	calorimetría de barrido diferencial modulada
	Me	metilo
	MeCN	acetonitrilo

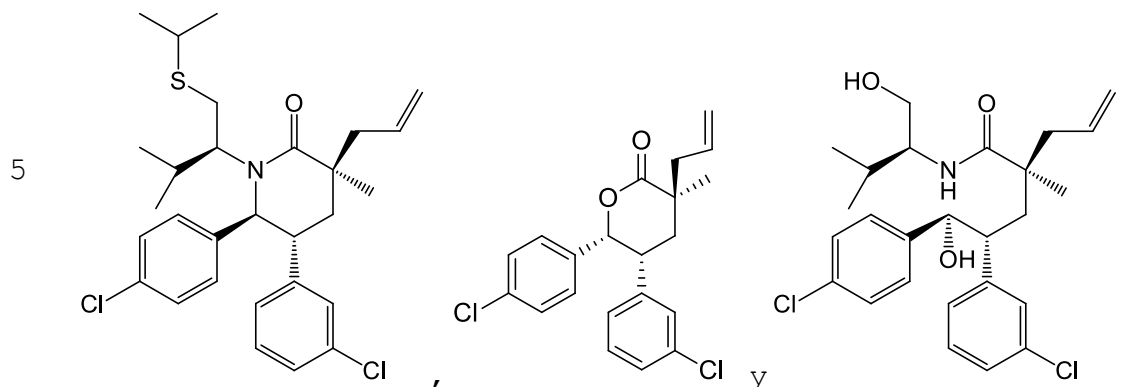
	MeI	yodometano
	MEK	metil etil cetona
	MeOH	alcohol metílico
	mg	miligramo(s)
	min	minuto(s)
5	mL	mililitro(s)
	M	mol(es)
	MS	espectrometría de masas
	MsCl	cloruro de metanosulfonilo
	MTBE o MtBE	metil tert-butil éter
	m/z	relación masa a carga
	NaHMDS	hexametildisilazida de sodio
10	NaOtBu	tert-butóxido de sodio
	NBS	N-bromosuccinimida
	nBuLi	n-butil litio
	NMO	N-metilmofolino-N-óxido
	NMP	1-metil-2-pirrolidinona
	NMR	resonancia magnética nuclear
15	N-Selectride®	tri-sec-butilborohidruro de sodio (Sigma-Aldrich, St. Louis)
	PBS	solución salina amortiguada con fosfato
	PMB	parametoxibencilo
	Ph	fenilo
	Pr	propilo
	ppm	partes por millón
20	PTFE	politetraflúoretileno
	p-tol	para-toluoilo
	rac	racémico
	RP-HPLC o RPHPLC	cromatografía líquida de alta presión de fase inversa
	TA o ta o t.a.	temperatura ambiente

	sat. o sat'd o satd	saturado
	SFC	cromatografía de fluidos supercríticos
	TBAF	fluoruro de tetrabutylamonio
	TBDMS	terc-butildimetilsililo
5	TBDMS-Cl	cloruro de tert-butildimetilsililo
	TBDPS	terc-butildifenilsililo
	TEMPO	(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxidanilo
	terc o t	terciario
	TFA	ácido trifluoracético
	TGA	análisis termogravimétrico
10	THF	tetrahidrofurano
	TIPS	triisopropilsililo
	TLC	cromatografía de capa delgada
	TMS	trimetilsililo o trimetilsilano
	TPAP	perrutenato de tetrapropilamonio
	t _R	tiempo de retención
	TRIS	2-amino-2-hidroximetil-propano-1,3-diol
15	TfOH	ácido trifluoracético
	TfO ⁻	trifluoracetato
	Tf ₂ O	ácido trifluoracético anhídrido
	TsOH o PTSA	ácido p-toluensulfónico
	TsO ⁻	p-toluensulfonato
	Ts ₂ O	ácido p-toluensulfónico anhídrido
20	tBuOH	alcohol tert-butílico
	XRD	difracción de rayos X
	XRPD o PXRD	difracción en polvo de rayos X
	v/v	volumen por volumen

Procedimientos para elaborar determinados intermediarios y

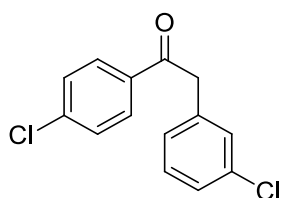
materiales de partida

Métodos para fabricar



Etapa A. 2-(3-Clorofenil)-1-(4-clorofenil)etanona

10



Se agregó lentamente bis(trimetilsilil)amida de sodio (1 M en tetrahidrofurano, 117 mL) a una solución a -78°C de ácido 2-(3-clorofenil) acético (10 g, 58.6 mmol) en tetrahidrofurano (58 mL) durante 1 hora. Luego de agitar a -78°C durante 40 minutos, se agregó una solución de 4-clorobenzoato de metilo (10 g, 58.6 mmol) en tetrahidrofurano (35 mL) en un período de 10 minutos. La reacción se agitó a -78°C durante 3 horas luego se dejó calentar hasta 25°C . Luego de dos horas a 25°C , la reacción se inactivó con solución de cloruro de amonio acuosa saturada y la mayor parte del tetrahidrofurano se retiró bajo presión reducida. El residuo se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL). Las

15

20

capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de cloruro de sodio saturada, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el filtrado se concentró. El producto se volvió a cristalizar a partir de éter/pentano para proporcionar el
5 compuesto base como un sólido blanco.

Procedimiento alternativo

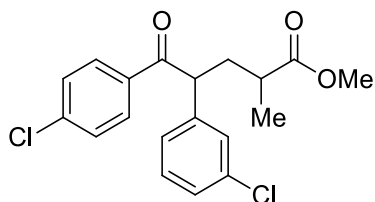
A una mezcla de clorobenceno (170 L, 1684 mol), ácido 3-clorofenilacético (50 Kg, 293 mol), y dimetilformamida (0.7 L, 9 mol) a 0 °C se agregó cloruro de tionilo (39.1 Kg, 329
10 mol) en el transcurso de 30 min. La mezcla se calentó hasta 15 °C y se agitó durante 6 h. La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se agregó cloruro de aluminio (43 Kg, 322 mol) en el transcurso de 1.5 h. La mezcla se calentó hasta 20 °C y se agitó durante 15 h. Se agregó agua (200 L) y etanol (200 L) a
15 la mezcla y la mezcla bifásica se agitó durante 2 h. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó dos veces con sal tetrasódica de ácido etilendiaminetetracético acuoso (3 % en peso, 200 L), y una vez con agua (200 L). Se agregó heptano (1600 L) a las fases orgánicas en el transcurso de 15
20 minutos. La suspensión se agitó durante 30 minutos, se enfrió hasta -5 °C, y se filtró. El material filtrado se secó a 40 °C durante 20 h. Se aisló 2-(3-clorofenil)-1-(4-clorofenil) etanona en 83.6% de rendimiento (67.4 Kg).

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 8.05 (m, 2H), 7.62 (m, 2H), 7.33 (m, 3H), 7.21 (br d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.45 (s, 2H).

MS (ESI) = 265.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Etapa B: 4-(3-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-metil-5-

5 oxopentanoato de metilo

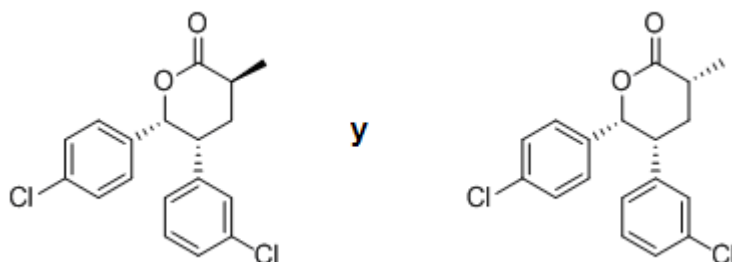


Se agregó metacrilato de metilo (12.65 mL, 119 mmol) a
 10 una solución de 2-(3-clorofenil)-1-(4-clorofenil) etanona (30
 g, 113 mmol) en tetrahidrofurano (283 mL). Luego se agregó
 tert-butóxido de potasio (1.27 g, 11.3 mmol) y la reacción se
 agitó a temperatura ambiente durante 2 días. El solvente se
 retiró bajo vacío y se reemplazó con 300 mL de acetato de
 15 etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera (50 mL), agua
 (3×50 mL) y salmuera (50 mL). La fase orgánica se secó sobre
 sulfato de magnesio, se filtró y se concentró bajo vacío para
 proporcionar 4-(3-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-metil-5-
 oxopentanoato de metilo como una mezcla de aproximadamente
 20 1:1 de diastereómeros.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7.87 (m, 2H), 7.38 (m, 2H), 7.27-7.14 (serie de m, 4H), 4.61 (m, 1H), 3.69 (s, 1.5H), 3.60 (s, 1.5 H), 2.45 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.10 (ddd, $J = 13.9, 9.4, 5.5$ Hz, 0.5H), 1.96 (ddd, $J = 13.7, 9.0,$

4.3 Hz, 0.5H), 1.22 (d, $J = 7.0$ Hz, 1.5H), 1.16 (d, $J = 7.0$, 1.5 H). MS (ESI) = 387.0 $[M + 23]^+$.

Etapas C: (3*S*, 5*R*, 6*R*)-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-3-metiltetrahidro-2*H*-piran-2-ona y (3*R*, 5*R*, 6*R*)-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-3-metiltetrahidro-2*H*-piran-2-ona



10

Se disolvió 4-(3-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-metil-5-oxopentanoato de metilo (40 g, 104,0 mmol) en 200 mL de tolueno anhidro y se concentró bajo vacío. El residuo se colocó bajo alto vacío durante 2 horas antes de usarse. El compuesto se separó en 2 x 20 lotes y se procesó de la siguiente manera: se trató 4-(3-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-metil-5-oxopentanoato de metilo (20 g, 52.0 mmol) en 2-propanol anhidro (104 mL) con tert-butoxido de potasio (2.33 g, 20.8 mmol) en un recipiente de hidrogenación de vidrio de 250 mL. Se agregó $\text{RuCl}_2(\text{S-xylbinap})(\text{S-DAIPEN})$ (0.191 g, 0.156 mmol, Strem Chemicals, Inc., Newburyport, MA) en 3.8 mL de tolueno. Luego de 1.5 horas, el recipiente se presurizó hasta 50 psi (344.7 kPa) y se purgó con hidrógeno cinco veces y se dejó agitar hasta temperatura ambiente. La reacción se volvió

15

20

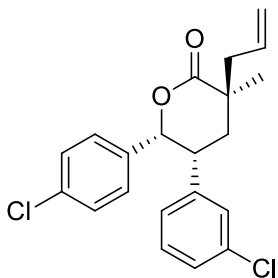
a cargar con hidrógeno adicional según fue necesario. Luego de 3 días, las reacciones se combinaron y dividieron entre 50% de solución de cloruro de amonio saturado y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las
5 fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron.

El producto crudo (predominantemente, (4*R*,5*R*)-isopropil 4-(3-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-5-hidroxi-2-etilpentanoato)
10 se disolvió en tetrahidrofurano (450 mL) y metanol (150 mL). Se agregó hidróxido de litio (1,4 M, 149 mL, 208 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se volvió a disolver en acetato de etilo. Se agregó ácido clorhídrico 1N
15 con agitación hasta que la capa acuosa obtuvo un pH de alrededor de 1. Las capas se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El material se disolvió en 200 mL de tolueno anhidro y se trató con *p*-toluensulfonato de piridinio
20 (PPTS, 0.784 g, 3.12 mmol). La reacción se calentó hasta reflujo en condiciones Dean-Stark hasta que el seco-ácido se consumió (alrededor de 2 horas). La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se lavó con bicarbonato de sodio saturado (50 mL) y salmuera (50 mL). La solución se secó

sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El material
 crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de
 sílice (columna de 120 g; eluyendo con 100% de
 diclorometano). Los compuestos del título se obtuvieron como
 5 un sólido blanco con una relación enantiomérica de
 aproximadamente 94:6 y una mezcla 7:3 de diastereómeros de
 metilo.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7.22-6.98 (serie de m,
 5H), 6.91 (dt, $J = 7.4$, 1.2 Hz, 0.3H), 6.81 (m, 2H), 6.73
 10 (dt, $J = 7.6$, 1.4 Hz, 0.7H), 5.76 (d, $J = 4.1$ Hz, 0.3 H),
 5.69 (d, $J = 4.7$ Hz, 0.7H), 3.67 (dt, $J = 6.6$, 4.3 Hz, 0.3H),
 3.55 (td, $J = 7.8$, 4.7 Hz, 0.7 H), 2.96 (d de quintetes, $J =$
 13.5, 6.7 Hz, 0.7 H), 2.81 (m, 0.3 H), 2.56 (dt, $J = 14.3$,
 8.0 Hz, 0.7 H), 2.32 (dt, $J = 13.69$, 7.0 Hz, 0.3 H), 2.06
 15 (ddd, $J = 13.7$, 8.4, 4.1, 0.3 H), 1.85 (ddd, $J = 14.1$, 12.5,
 7.4, 0.7 H), 1.42 (d, $J = 7.0$ Hz, 0.9 H), 1.41 (d, $J = 6.7$
 Hz, 2.1H). MS (ESI) = 357.0 $[\text{M} + 23]^+$. $[\alpha]_{\text{D}}$ (22°C, $c = 1.0$,
 CH_2Cl_2) = -31.9°; m.p. 98-99°C.

Etapa D. (3*S*,5*R*,6*R*)-3-Alil-5-(3-clorofenil)-6-(4-
 20 clorofenil)-3-metiltetrahidro-2*H*-piran-2-ona

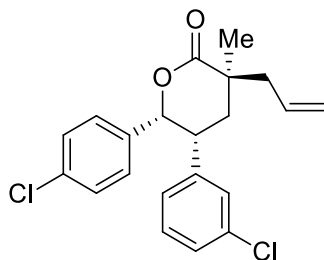


Una solución de (3*S*,5*R*,6*R*)-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-3-metiltetrahidro-2*H*-piran-2-ona y (3*R*,5*S*,6*S*)-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-3-metiltetrahidro-2*H*-piran-2-ona (4.5 g, 13.4 mmol) y bromuro de alilo (3.48 mL, 40.3 mmol) en tetrahidrofurano (22 mL) a -35°C (acetonitrilo/baño de hielo seco) se trató con una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio en tetrahidrofurano (1.0 M, 17.45 mL, 17.45 mmol). La reacción se dejó calentar hasta -5°C durante 1 hora y luego se inactivó con 50% de cloruro de amonio saturado. La reacción se diluyó con 100 mL de acetato de etilo y las capas se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto base como un sólido blanco tras asentarse al vacío. Se usó SFC quiral (92% de CO₂, 8% de metanol (amoníaco 20 mM), 5 mL/min, columna Phenomenex Lux-2 (Phenomenex, Torrance, CA), 100 bar (10,000 kPa), 40°C, método de 5 minutos) para determinar que el compuesto tenía una relación enantiomérica de 96:4. (Enantiómero mayor: compuesto del título, tiempo de retención= 2.45 minutos, 96%; enantiómero menor (no se muestra la estructura, tiempo de retención = 2.12 min, 4%). El compuesto base se volvió a cristalizar agregando a heptano (4.7 g suspendido en 40 mL) a reflujo y se agregó gota a gota 1.5 mL de tolueno para solubilizar. La solución se enfrió

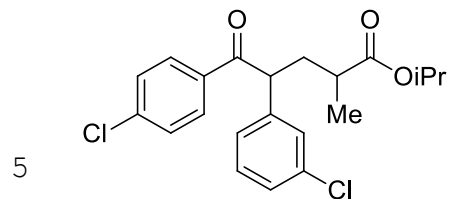
hasta 0°C. El sólido blanco se filtró y enjuagó con 20 mL de heptanos fríos para proporcionar un polvo blanco. SFC quiral (92% de CO₂, 8% de metanol, columna Phenomenex Lux-2, mismo método que el anterior) indicó una relación enantiomérica de 5 99.2:0.8. (enantiómero mayor, 2.45 min, 99.2%; enantiómero menor: 2.2 min, 0.8%)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): 7.24 (ddd, *J* = 8.0, 2.0, 1.2 Hz, 1H), 7.20-7.15 (serie de m, 3H), 6.91 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.78 (br d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.60 (m, 2H), 5.84 (ddt, *J* 10 = 17.6, 10.2, 7.4 Hz, 1H), 5.70 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 5.21-5.13 (serie de m, 2H), 3.82 (dt, *J* = 11.7, 4.5 Hz, 1H), 2.62 (ABX *J*_{AB} = 13.7 Hz, *J*_{AX} = 7.6 Hz, 1H), 2.53 (ABX, *J*_{AB} = 13.9 Hz, *J*_{BX} = 7.2 Hz, 1H). 1.99 (dd, *J* = 14.1, 11.9 Hz, 1H), 1.92 (ddd, *J* = 13.9, 3.9, 1.2 Hz, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz, δ 15 ppm): 175.9, 140.2, 134.5, 134.3, 134.0, 132.2, 129.8, 128.6, 128.0, 127.9, 127.8, 126.4, 119.9, 83.9, 44.5, 42.4, 40.7, 31.8, 26.1. MS (ESI) = 375.2 [M + H]⁺. IR = 1730 cm⁻¹. [α]_D (24°C, c = 1.0, CH₂Cl₂) = -191°. m.p. 111-114°C.

Ruta alternativa para fabricar (3*S*,5*R*,6*R*)-3-alil-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-3-metiltetrahidro-2*H*-piran-2-ona 20



Etapa 1: 4-(3-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-metil-5-oxopentanoato de isopropilo

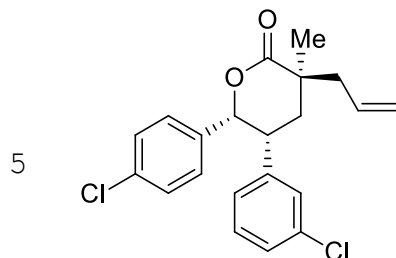


Se secó una solución de 2-(3-clorofenil)-1-(4-clorofenil)etanona (Etapa A) (67.4 Kg, 255 mol) en THF (325 L) se forma azeotrópica para alcanzar un contenido de agua por Karl Fisher de 0.05 % en peso. Se agregó metacrilato de metilo (2.8 Kg, 257 mol) a la solución y la mezcla se calentó hasta 45 °C. Una solución de tert-butoxido de potasio (20 % en peso en THF, 14.3 Kg, 25 mol) se agregó en el transcurso de 30 minutos y la mezcla se agitó durante 6 h. La mezcla se enfrió hasta 10 °C y una solución acuosa de monohidrato de ácido cítrico (20 % en peso, 35 L) se agregó en menos de 5 minutos. Se agregaron acetato de isopropilo (400 L) y una solución de cloruro de sodio acuosa (20 % en peso, 300 L). La mezcla se agitó durante 15 minutos y las fases se separaron. La fase orgánica se destiló bajo presión reducida para generar un volumen destilado de 560 L mientras se agrega simultáneamente isopropanol (350 L) y se produce una solución de 4-(3-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-metil-5-oxopentanoato de metilo en isopropanol (54 % en peso, 140 kg de masa de

solución total). La solución tenía un contenido de agua de 0.01 % en peso por Karl Fisher. Se agregaron isopropanol (420 L) adicional y ácido sulfúrico (53 Kg, 535 mol) a la solución. La mezcla se calentó hasta reflujo y se agitó durante 12 h, tiempo durante el cual se agregaron 200 L de solvente y 200 L de isopropanol fresco a la mezcla. La mezcla se enfrió hasta 20 °C y se agregó agua (180 L) durante el transcurso de 30 minutos. Se agregó acetato de isopropilo (270 L) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo usando acetato de isopropilo (100 L). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (200 L) cuatro veces. La fase orgánica se destiló bajo presión reducida para generar un volumen destilado de 500 L mientras se agrega simultáneamente isopropanol (50 L) y se produce una solución de 4-(3-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-metil-5-oxopentanoato de isopropilo en isopropanol (60 % en peso, 134 kg de masa de solución total). La solución tenía un contenido de agua de 0.02 % en peso por Karl Fisher. El material del título se obtuvo en 81% de rendimiento global como una mezcla aproximada de 1:1 de diastereoisómeros.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7.70-7.80 (m, 2H), 7.22-7.28 (m, 2H), 7.00-7.18 (serie de m, 4H), 4.78-4.96 (m, 1H), 4.42-4.50 (m, 1H), 2.02-2.30 (m, 2H), 1.80-1.95 (m, 1H), 0.99-1.19 (m, 15H).

Etapa 2. (3*S*, 5*R*, 6*R*)-3-alil-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-3-metiltetrahidro-2*H*-piran-2-ona



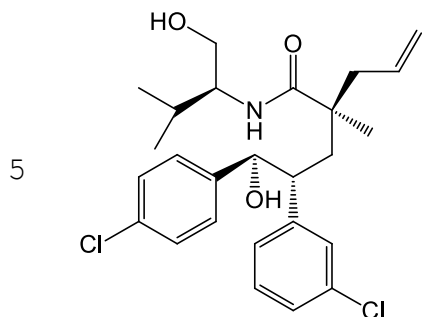
Se agregó a una solución desgasificada de 4-(3-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-metil-5-oxopentanoato de isopropilo en isopropanol (60 % en peso, 252 kg de masa de solución total, 151 Kg de material de partida de éster isopropílico, 385 mol) isopropanol desgasificado (900 L) y tert-butóxido de potasio (13 Kg, 116 mol). Una solución desgasificada preparada por separado de (S)-RUCY®-XylBINAP (también denominado RuCl[(S)-diapena][(S)-xylbinap] (230 g, 0.2 mol, catalizador, Takasago International Corporation, Rockleigh, NJ) en isopropanol (25 L). La mezcla se purgó cuatro veces con hidrógeno a 5 bars (500 kPa) y se agitó a 20°C durante 5.5 h. La presurización del hidrógeno se discontinuó y la mezcla se desgasificó con nitrógeno. Se agregó tetrahidrofurano (460 L) a la mezcla. Una solución de hidróxido de litio (24 Kg, 576 mol) en agua (305 L) se agregó a la mezcla de reacción durante el transcurso de 40 minutos y la mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 24 h. Una solución de ácido clorhídrico concentrado (79.3 Kg, 11.4 M,

740 mol) en agua (690 L) se agregó a la mezcla durante el transcurso de 2 h. Se agregó tolueno (580 L), la mezcla se agitó durante 30 minutos y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo usando tolueno (700 L). Las capas orgánicas
5 combinadas se lavaron con una solución acuosa de cloruro de sodio (25 % en peso, 700 Kg). La fase orgánica se destiló a presión atmosférica y 100 °C para generar un volumen de destilado de 2700 L mientras que se agregó simultáneamente tolueno (800 L). Se dejó menos de 0.05 % en peso de
10 isopropanol o agua (por Karl Fisher) en la mezcla después de este intercambio de solventes. Se agregó carbonil diimidazol (59 Kg, 365 mol) a la solución de tolueno durante el transcurso de 2 h y la mezcla se agitó a 20 °C durante dos horas adicionales. La mezcla se enfrió hasta 10 °C y una
15 solución de ácido ortofosfórico (72 Kg, 545 mol) en agua (400 L) se agregó durante el transcurso de 1 h, mientras que se mantenía la temperatura de la mezcla por debajo de 20 °C. La mezcla se agitó durante 30 minutos, las fases se separaron y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa de cloruro
20 de sodio (25 % en peso, 484 Kg). Se destiló tolueno (400 L) a presión atmosférica y 110 °C. Luego de enfriarse la solución hasta 20 °C, se agregó tetrahidrofurano (500 L) y el contenido de agua por Karl Fisher se midió para que fuera

0.03 % en peso. La solución del producto se enfrió hasta -10 °C y se agregó una solución de bromuro de alilo (66.8 Kg, 552 mol) en tetrahidrofurano (50 L). Una solución de hexametildisilazida de litio en tolueno (255 Kg, 26 % en peso, 492 mol) se agregó durante el transcurso de 6 h y la mezcla se agitó a -10 °C durante 1 h. La mezcla se calentó hasta 0 °C y se agregó una solución acuosa de ácido ortofosfórico (40 % en peso, 400 mol) durante el transcurso de 3 h. La mezcla se calentó hasta 20 °C. Se agregaron agua (200 L) y diclorometano (400 L). La mezcla se agitó durante 15 minutos y las fases se separaron. La solución se destiló a presión atmosférica y 100 °C para generar un volumen de destilado de 1350 L y el tolueno residual en la mezcla se midió para que fuera 9.8 % en peso. La mezcla se enfrió hasta 70 °C. Se agregaron éter diisopropílico (85 L), agua (26 L) e isopropanol (65 L). La mezcla se enfrió hasta 35 °C, se agitó durante 9 h, se enfrió hasta 30 °C y se filtró. El material filtrado se lavó tres veces con heptano (80 L). Los sólidos se secaron a 55 °C durante 48 horas para proporcionar 90.1 Kg de (3*S*,5*R*,6*R*)-3-alil-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-3-metiltetrahydro-2*H*-piran-2-ona en 63% de rendimiento total. HPLC quiral indicó una relación enantiomérica de 99.95:0.05.

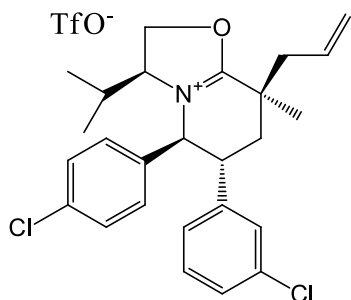
Etapa E. (S)-2-((2*R*,3*R*)-2-(3-clorofenil)-3-(4-

clorofenil)-3-hidroxipropil)-N-((*S*)-1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)-2-metilpent-4-enamida



La (3*S*,5*R*,6*R*)-3-alil-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-3-metiltetrahidro-2*H*-piran-2-ona (113 g, 300.0 mmol) se
 10 combinó con (*S*)-2-amino-3-metilbutan-1-ol (93 g, 900.0 mmol) y la suspensión se calentó a 100°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (1000 mL) y se lavó con ácido clorhídrico 1N (2X), agua y salmuera. La capa orgánica se
 15 secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto base como sólido blanco que se usó en el siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa F. Trifluorometansulfonato de (3*S*,5*S*,6*R*,8*S*)-8-alil-6-(3-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-3-isopropil-8-metil-
 20 2,3,5,6,7,8-hexahidrooxazolo[3,2-*a*]piridin-4-io



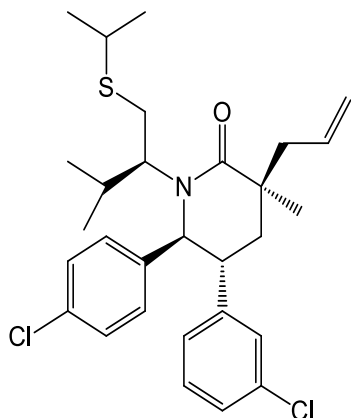
5

Se agregó anhídrido trifluorometansulfónico (57 mL, 339 mmol) gota a gota durante 60 minutos mediante embudo de adición a una solución de (*S*)-2-((2*R*,3*R*)-2-(3-clorofenil)-3-(4-clorofenil)-3-hidroxipropil)-*N*-((*S*)-1-hidroxi-3-etilbutan-2-il)-2-metilpent-4-enamida (73.7 g, 154 mmol) y 2,6-dimetilpiridina (78 mL, 678 mmol) en diclorometano (700 mL) a -50°C. La mezcla de reacción se agitó a -50°C durante otra hora más y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto base como un sólido rojizo que se usó en el siguiente etapa sin purificación adicional.

15

Etapa G. (3*S*,5*R*,6*S*)-3-alil-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((*S*)-1-(isopropiltio)-3-metilbutan-2-il)-3-metilpiperidin-2-ona

20



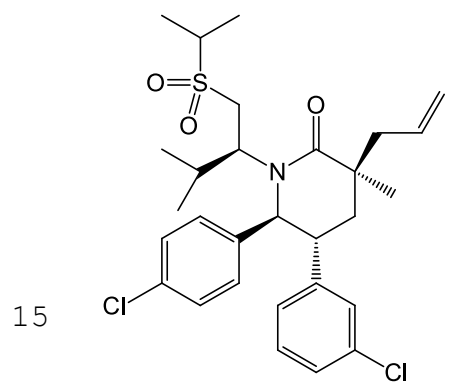
El trifluorometansulfonato de (3*S*,5*S*,6*R*,8*S*)-8-alil-6-(3-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-3-isopropil-8-metil-2,3,5.6,7,8-hexahidrooxazolo[3,2-*a*]piridin-4-io (736 mg, 1.242 mmol) se pesó en un matraz de fondo con forma de pera de 50 mL secado
5 con horno y se disolvió en 20 mL de tolueno seco. El tolueno se retiró al vacío para retirar agua traza en el sólido. El proceso se repitió dos veces y el residuo resultante se secó a alto vacío.

Una solución de sulfuro de isopropilo de sodio se
10 preparó agregando 2-metilpropan-2-olato de potasio (3.0 mL, 3.00 mmol, solución 1 M en tetrahidrofurano) a una solución de propan-2-tiol (331 mg, 4.35 mmol) en 8 mL de dimetilformamida que se preparó en nitrógeno y se enfrió hasta 0°C. La solución de sulfuro se dejó agitar a
15 temperatura ambiente durante cinco minutos y se enfrió hasta 0°C. Se disolvió trifluorometansulfonato de (3*S*,5*S*,6*R*,8*S*)-8-alil-6-(3-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-3-isopropil-8-metil-2,3,5.6,7,8-hexahidrooxazolo[3,2-*a*]piridin-4-io seco (736 mg, 1.242 mmol) en dimetilformamida (8 mL total) y se transfirió
20 (3 transferencias en total) mediante jeringa a la solución de sulfuro durante el transcurso de 5 minutos. Luego de 5 minutos, el baño de hielo se retiró y la solución anaranjada pálida se dejó calentar hasta temperatura ambiente.

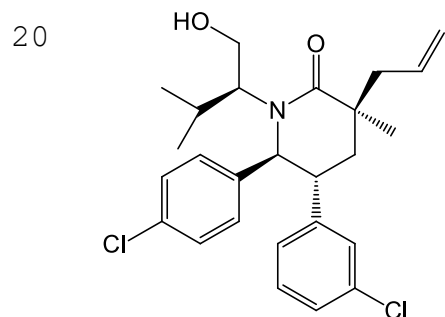
Luego de agitarse durante la noche, la mezcla se dividió

entre acetato de etilo y solución de cloruro de amonio saturado. La fase acuosa se saturó en cloruro de sodio y se volvió a extraer tres veces. Los orgánicos combinados se lavaron dos veces con bicarbonato de sodio saturado, dos veces con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron al vacío para proporcionar un residuo que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (columna de 80 g, gradiente de elución de 0% a 50 % de acetato de etilo en hexanos).

10 Método para fabricar

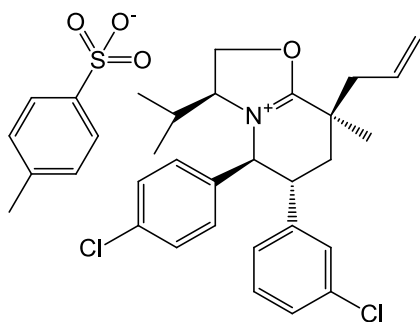


Etapa A. (3*S*,5*R*,6*S*)-3-alil-5-(3-clorofenil)-6-(4-cllorofeni)-1-((*S*)-1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)-3-metilpiperidin-2-ona



Se agregó hidrato de hidróxido de litio (64,6 g, 1540 mmol) en porciones, durante un período de 5 minutos, a una solución de trifluorometansulfonato de (3*S*,5*S*,6*R*,8*S*)-8-alil-6-(3-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-3-isopropil-8-metil-2,3,5.6,7,8-hexahidrooxazolo[3,2-*a*]piridin-4-io (Etapa F anterior) disuelta en tetrahidrofurano (500 ml) y agua (300 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (aprox. 1.3 L) y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1N (enfriada con hielo, con ácido clorhídrico suficiente para protonar y retirar cualquier resto de 2,6-dimetilpiridina (300 mL x 2)), agua y salmuera. El solvente se retiró al vacío para proporcionar un residuo que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (columna de 1500 g, gradiente de elución de 0% a 50% de acetato de etilo en hexanos. El producto se cristalizó también a partir de ciclohexano.

Etapa B. 4-metilbencensulfonato de (3*S*,5*S*,6*R*,8*S*)-8-alil-6-(3-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-3-isopropil-8-metil-2,3,5.6,7,8-hexahidrooxazolo[3,2-*a*]piridin-4-io



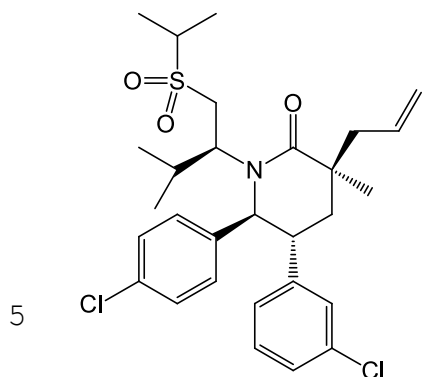
5

La (3*S*, 5*R*, 6*S*)-3-alil-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((*S*)-1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)-3-metilpiperidin-2-ona (49.77 g, 98 mmol) se transfirió a un matraz de 1000 mL que contenía hidrato de ácido 4-metilbencensulfónico (19.27 g, 101 mmol) y una barra de agitación. Los reactivos se suspendieron en tolueno (230 mL). El matraz se equipó con sifón Dean Stark y condensador de reflujo y la mezcla agitada se calentó a reflujo en un baño precalentado. Después de 1 hora, el solvente se retiró cuidadosamente al vacío y el residuo resultante se secó además a alto vacío. El compuesto base se llevó al siguiente etapa sin purificación.

15

Etapa C. (3*S*, 5*R*, 6*S*)-3-alil-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((*S*)-1-(isopropilsulfonil)-3-metilbutan-2-il)-3-metilpiperidin-2-ona

20

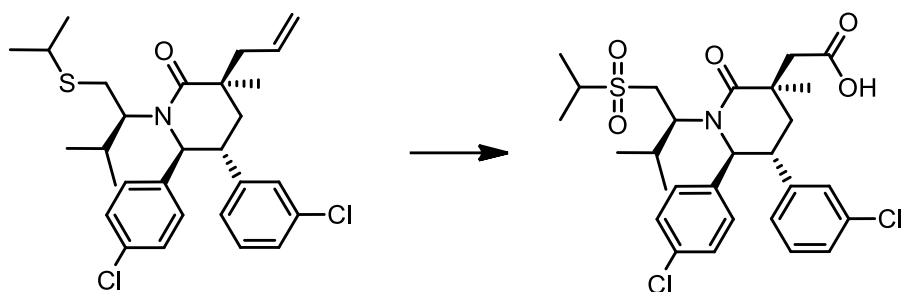


Se agregaron 4-metilbencensulfonato de (3*S*,5*S*,6*R*,8*S*)-8-
 alil-6-(3-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-3-isopropil-8-metil-
 2,3,5,6,7,8-hexahidrooxazolo[3,2-*a*]piridin-4-*io* seco,
 10 carbonato de potasio en polvo (26.9 g, 195 mmol) y propan-2-
 tiol (14 ml, 150 mmol) junto con 200 mL de dimetilformamida
 recién rociada. La mezcla se calentó en argón a 50°C. Luego
 de alrededor de 21 horas, una solución de ácido *meta*-
 cloroperbenzoico (68.2 g, 77% puro en peso, en 100 mL de
 15 dimetilformamida) se transfirió a un embudo de decantación y
 se agregó rápidamente a la mezcla de reacción agitada
 mientras que el matraz se sumergió en un baño de hielo.
 Luego de 5 minutos, la solución amarilla resultante se dejó
 calentar hasta temperatura ambiente. Después de 10 minutos,
 20 se agregó más ácido *meta*-cloroperbenzoico (12 g, 77% en peso)
 como un sólido y la mezcla se agitó a temperatura ambiente.
 Tras completarse, la mezcla se vertió en acetato de etilo y
 se lavó con hidróxido de sodio 1 M (500 mL) que se había
 vertido en hielo. La fase acuosa se volvió a extraer tres

veces y se lavó con más NaOH 1 M (500 mL, también se vertió
 en hielo). La fase acuosa se lavó una vez con acetato de
 etilo y los orgánicos se combinaron. Se agregó tiosulfato de
 sodio (1 M en agua, 250 mL) a los orgánicos en un matraz
 5 grande Erlenmeyer, y la mezcla se agitó durante veinte
 minutos. La fase orgánica se lavó nuevamente con tiosulfato
 de sodio (1 M en agua, 250 mL) y la mezcla se dejó en reposo
 durante el fin de semana. Los orgánicos se concentraron a
 aprox. 500 mL, luego se lavaron secuencialmente con 10% de
 10 ácido cítrico acuoso, hidróxido de sodio 1 M y salmuera. Los
 orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y
 concentraron para proporcionar el producto crudo. El residuo
 se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (1.5 kg
 de columna de gel de sílice, gradiente de elución de 0% a 50%
 15 de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el
 compuesto base como un sólido blanco.

Síntesis del Compuesto A (Síntesis A)

Ácido 2-((3*R*,5*R*,6*S*)-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-
 ((*S*)-1-(isopropilsulfonil)-3-metilbutan-2-il)-3-metil-2-
 20 oxopiperidin-3-il)acético



5

10

15

20

Se agregó trihidrato de cloruro de rutenio(III) (22 mg, 0.084 mmol) y peryodato de sodio (1.12 g, 5.24 mmol) a una mezcla de (3*S*,5*R*,6*S*)-3-alil-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((*S*)-1-(isopropiltio)-3-metilbutan-2-il)-3-metilpiperidin-2-ona (390 mg, 0.752 mmol) en acetonitrilo (4.0 mL), tetracloruro de carbono (4.0 mL) y agua (6.0 mL). La mezcla parda oscura resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de tierra diatomácea, lavando con acetato de etilo. El filtrado se dividió entre HCl 2 M y acetato de etilo. La fase acuosa se volvió a extraer dos veces con acetato de etilo y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron al vacío para dar un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida (40 g de columna de gel de sílice, gradiente de elución de 0% a 15% de isopropanol en hexanos). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se les quitó el solvente, se volvieron a disolver en ACN/agua mínimo, se congelaron y

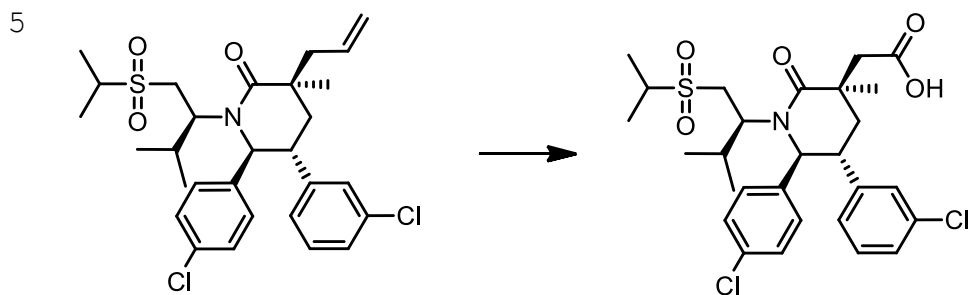
liofilizaron para proporcionar un polvo blanco.

Posteriormente, una mezcla de (3*S*,5*R*,6*S*)-3-alil-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((*S*)-1-(isopropiltio)-3-metilbutan-2-il)-3-metilpiperidin-2-ona (388 mg, 0.748 mmol),
5 trihidrato de cloruro de rutenio(III) (19.56 mg, 0.075 mmol) y peryodato de sodio (1.15 g, 5.38 mmol) en acetonitrilo (4 mL), tetracloruro de carbono (4.00 mL) y agua (4.00 mL) se agitó vigorosamente a temperatura ambiente. Luego de cuatro horas, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de
10 tierra diatomácea y el filtrado se dividió entre acetato de etilo y HCl 2 M. La fase acuosa se volvió a extraer dos veces con acetato de etilo y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron al vacío para dar un residuo. El residuo se
15 purificó por cromatografía ultrarrápida (40 g de columna de gel de sílice, gradiente de elución de 0% a 15% de isopropanol en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se concentraron y combinaron con el sólido obtenido en el experimento anterior. El material combinado se disolvió
20 en acetonitrilo/agua mínimo, se congeló y liofilizó durante la noche para proporcionar un sólido blanco.

El patrón de XRPD resultante fue coherente con la forma amorfa (Figura 2).

Síntesis del Compuesto A (Síntesis B)

Ácido 2-((3*R*,5*R*,6*S*)-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((*S*)-1-(isopropilsulfonil)-3-metilbutan-2-il)-3-metil-2-oxopiperidin-3-il)acético



10 Se agregó peryodato de sodio (2.85 g, 13.32 mmol) y trihidrato de cloruro de rutenio(III) (0.049 g, 0.189 mmol) a una mezcla de (3*S*,5*R*,6*S*)-3-alil-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((*S*)-1-(isopropilsulfonil)-3-metilbutan-2-il)-3-metilpiperidin-2-ona (1.73 g, 3.14 mmol) en acetonitrilo (18 mL), tetracloruro de carbono (18 mL) y agua (27 mL). La

15 mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 25 horas. La mezcla se diluyó con HCl 2M y se filtró a través de una almohadilla de tierra diatomácea y se enjuagó con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se

20 concentró al vacío. El material se purificó dos veces por cromatografía ultrarrápida (120g de gel de sílice, gradiente de elución de 0% a 20% de isopropanol en hexanos; 120 g de columna, gradiente de elución de 0% a 15% de gradiente

isopropanol en hexanos). Se purificó una vez más por cromatografía ultrarrápida (220 g de gel de sílice; gradiente de elución de 0% a 20% de isopropanol en hexanos, 45 minutos) usando un método donde las fracciones más puras se
5 concentraron y se apartaron y las fracciones mezcladas se juntaron y volvieron a someter a cromatografía.

Posteriormente, una mezcla de (3*S*,5*R*,6*S*)-3-alil-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((*S*)-1-(isopropilsulfonil)-3-metilbutan-2-il)-3-metilpiperidin-2-ona (4.1 g, 7.45 mmol),
10 trihidrato de cloruro de rutenio(III) (0.120 g, 0.459 mmol) y peryodato de sodio (6.73 g, 31.5 mmol) en acetonitrilo (40 mL), tetracloruro de carbono (40 mL) y agua (60 mL) se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 23 horas. La reacción se diluyó por adición de HCl acuoso 2 M y se filtró
15 a través de una almohadilla de tierra diatomácea, lavando con acetato de etilo abundante. La mayoría de los orgánicos se retiraron al vacío. El producto crudo se extrajo en acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar un residuo que se
20 purificó dos veces por cromatografía ultrarrápida (330 g de columna de gel de sílice, gradiente de elución de 0% a 20% de isopropanol en hexanos; 330 g de columna de gel de sílice, gradiente de elución de 0% a 20% de isopropanol en hexanos) para proporcionar una espuma blancuzca. El material se

purificó por cromatografía ultrarrápida tres veces más (220 g de columna de gel de sílice; gradiente de elución de 0% a 20% de isopropanol en hexanos, 45 minutos) usando un método donde las fracciones más puras se concentraron y se apartaron y las fracciones mezcladas se juntaron y volvieron a someter a cromatografía.

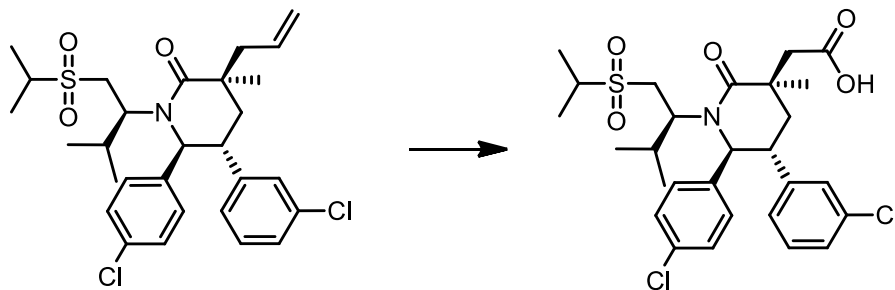
Las fracciones mezcladas de ambos experimentos se combinaron y purificaron por cromatografía ultrarrápida dos veces más (220 g de columna de gel de sílice; gradiente de elución de 0% a 20% de isopropanol en hexanos, 45 minutos) y nuevamente las fracciones puras se apartaron. Todas las fracciones puras se combinaron, se concentraron al vacío, se disolvieron en acetonitrilo/agua mínimo y se liofilizaron.

El patrón de XRPD fue coherente con la forma amorfa (Figura 2).

Síntesis del Compuesto A (Síntesis C)

Ácido 2-((3*R*,5*R*,6*S*)-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((*S*)-1-(isopropilsulfonil)-3-metilbutan-2-il)-3-metil-2-oxopiperidin-3-il)acético

20



La (3*S*,5*R*,6*S*)-3-alil-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((*S*)-1-(isopropilsulfonil)-3-metilbutan-2-il)-3

5 etilpiperidin-2-ona (5.05 g, 9.17 mmol) se pesó en un matraz de fondo redondo de 500 mL que contenía una barra de agitación grande y 2.04 g de peryodato de sodio (2.04 g). La mezcla se diluyó con tetracloruro de carbono (52 mL), acetonitrilo, (52 mL) y agua (78 mL). El matraz se sumergió en un baño de agua a temperatura ambiente y la temperatura interna se monitoreó con un termopar digital.

10 Se agregó hidrato de cloruro de rutenio (aproximadamente 50 mg) en una sola porción. La temperatura interna aumentó hasta 22 °C, luego se agregó hielo al baño para enfriar la mezcla. Se agregó hidrato de cloruro de rutenio adicional (25 mg) 3 minutos después. Luego de agitar durante un total de
15 treinta minutos, se agregaron lentamente tres porciones de peryodato de sodio (2.08 g, 2.07 g y 2.08 g) en intervalos de 15 minutos. La temperatura se mantuvo por debajo de 19°C, y se agregó rápidamente hielo al baño en caso de que la temperatura interna comenzara a aumentar. La mezcla se agitó
20 a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de tierra diatomácea y la torta de filtración se enjuagó de forma abundante con acetato de etilo. El filtrado se concentró al vacío y se dividió entre HCl 2 M (100 mL) y acetato de etilo (200 mL).

Dos rondas de cromatografía de columna ultrarrápida (330 g de gel de sílice, luego 220 g de gel de sílice, gradiente de elución de 0% a 20% de isopropanol en hexanos) proporcionaron el compuesto base. Una porción de este material se liofilizó a partir de acetonitrilo y agua. Las fracciones menos puras se volvieron a purificar con dos rondas adicionales de cromatografía de columna ultrarrápida (220 g luego 330 g de columnas de gel de sílice, gradiente de elución de 0% a 20% de isopropanol en hexanos). Las fracciones más puras de ambas corridas se combinaron, se concentraron al vacío y se liofilizaron a partir de acetonitrilo y agua para proporcionar el compuesto base.

El patrón de XRPD fue coherente con la forma amorfa (Figura 2).

Las tres síntesis anteriores produjeron el compuesto A amorfo. No se obtuvo ninguna forma cristalina. Los intentos para cristalizar el compuesto A amorfo realizado en el procedimiento anterior (Síntesis C) se resumen en la Tabla 1A a continuación.

Tabla 1A

Masa del Compuesto A (mg)	Volumen del solvente (mL)	Composición del solvente	Condición	Observación
7.5	1.0	Agua/etanol (90/10	Suspensión a	Amorfo por

5			v/v))	temperatura ambiente	XRPD después de 2 meses
	8.0	1.0	Agua/dimetilformamida (90/10 v/v))	Suspensión a temperatura ambiente	Amorfo por XRPD después de 2 meses
	8.7	1.0	Heptano/tolueno (98/2 v/v))	Suspensión a temperatura ambiente	Amorfo por XRPD después de 2 meses
	8.7	1.0	Heptano/metil-t-butiléter (98/2 v/v))	Suspensión a temperatura ambiente	Amorfo por XRPD después de 2 meses
10	9.5	1.0	Ciclohexano/tolueno (98/2 v/v))	Suspensión a temperatura ambiente	Amorfo por XRPD después de 27 días
	10.5	1.0	Ciclohexano/metil-t-butiléter (98/2 v/v))	Suspensión a temperatura ambiente	Amorfo por XRPD después de 27 días

El compuesto amorfo realizado en el procedimiento anterior (Síntesis C) se usó en un tamiz polimorfo de alto rendimiento (HT). Se observó que el material de partida era amorfo por XRPD. En el experimento de cribado de forma, de 192 condiciones analizadas, se observó solo 1 muestra cristalina que representaba una forma mostrada en la Figura 5 (Forma 2 del compuesto A cristalino). La forma identificada por el cribado HTS no es coherente con el compuesto A cristalino anhidro.

La cantidad de carga del compuesto fue alrededor de 8 mg/pocillo. El compuesto A amorfo (Síntesis C) se repartió en cada pocillo en un estante de viales de vidrio de 96

pocillos. Las muestras sólidas en los viales se transfirieron luego a una placa de fuente de cristalización de 96 pocillos. Por diseño de biblioteca, los solventes de cristalización se repartieron en la placa de fuente (960 μL /vial) (Tabla 1 y 5 Tabla 2). Luego de la adición del solvente, la placa de fuente se sonicó durante 30 minutos, luego se calentó a 55°C con agitación durante 30 minutos y se mantuvo a 25°C sin agitación durante 30 minutos. Manteniendo a 25°C, los solventes en la placa de fuente se aspiraron y filtraron en 10 una placa de filtración. El filtrado se aspiró posteriormente y se dosificó en tres placas de cristalización (evaporación, precipitación, refrigeración). Luego de completar la filtración de 96 pocillos, la placa de fuente se mantuvo en agitación a 25 °C durante 8 horas. La placa de evaporación 15 (200 μL /pocillo de filtrado) se mantuvo abierta a ambiente durante 24 horas. La placa de precipitación sellada (150 μL /pocillo de filtrado inyectado en anti-solvente de 150 μL prellenado; ya sea con agua o heptano (Tabla 1)) se enfrió linealmente de 25 °C a 5 °C en 8 horas y se mantuvo a 5 °C 20 durante 8 horas. La placa de refrigeración sellada (300 μL /pocillo de filtrado) se inició a 25 °C, se enfrió hasta 5 °C en 8 horas y se mantuvo a 5 °C durante otras 8 horas. Al final de la cristalización, las placas de precipitación y refrigeración se centrifugaron a 5 °C durante 10 min. a 1500

rpm y el sobrenadante en cada pocillo de ambas placas se aspiró y desechó. Antes de ocultar cada una de las 4 placas para recoger las muestras de cristales en sus sustratos de vidrio de 96 pocillos, se usó una mecha de papel para meter en cada pocillo para asegurar la sequedad.

Tabla 1. Tabla de reparto de solventes para cribado de forma HT. Todas las mezclas de solventes son (V/V).

	7	8	9	10	11	12
Anti-solvente	Agua	Agua	Agua	Agua	Heptano	Heptano
10	DCE/Heptano (5/95)	DCE/heptano (10/90)	Tolueno/heptano (5/95)	MTBE/heptano (5/95)	THF/heptano (20/80)	THF.heptano (40/60)
	THF/Heptano (5/95)	THF/heptano (10/90)	Tolueno/heptano (10/90)	MTBE (10/90)	DMF/heptano (20/80)	DMF/heptano (40/60)
	IPAc/Heptano (5/95)	IPAc/heptano (10/90)	Ácido acético	MEK/heptano (5/95)	Acetona/heptano (20/80)	Acetona/heptano (40/60)
	IPA/Heptano (5/95)	IPA/heptano (10/90)e	Heptano	MEK/heptano (10/90)	Acetonitrilo/heptano (20/80)	Acetonitrilo/heptano (40/60)
	DCE/ciclohexano (5/95)	DCE/ciclohexano (10/90)	Tolueno/ciclohexano (5/95)	MTBE/ciclohexano (5/95)	Etanol/ciclohexano (20/80)	Etanol/ciclohexano (40/60)
15	THF/ciclohexano (5/95)	THF/ciclohexano (10/90)	Tolueno/ciclohexano 10/90)	MTBE/ciclohexano (10/90)	IPA/ciclohexano (20/80)	IPA/ciclohexano (40/60)
	IPAc/ciclohexano (5/95)	IPAc/ciclohexano (10/90)	Ácido acético	MEK/ciclohexano (5/95)	NMP/ciclohexano (20/80)	NMP/ciclohexano (40/60)
	IPA/ciclohexano (5/95)	IPA/ciclohexano (10/90)	ciclohexano	MEK/ciclohexano (10/90)	agua	NaOH 0.01M en agua

Se recogieron imágenes de birrefringencia para cada pocillo de las cuatro placas de 96 pocillos usando microscopio óptico de luz polarizada cruzada. Se recogieron patrones de XRPD en un sistema de difracción de rayos X Bruker D8 Discover equipado con una fase de muestreo xyz motorizada y un detector de área de sistema de difracción de

detector de área general (GADDS). Las muestras de cribado en una placa de vidrio plana se mapearon y un área de muestra de 1 mm² se escaneó en modo de oscilación durante 3 minutos de 5° a 48° 2θ usando radiación CuKα (40 kv, 40 mA) a través de
5 un monocromador de grafito y un colimador de perforación de 0.5 mm. Además de las placas de cribado el material de partida se analizó también usando este instrumento y método.

Además, se llevaron a cabo experimentos de cristalización HT usando bases como aditivos. Las cantidades
10 estequiométricas de CH₃OK, CH₃ONa, Tris e hidróxido de amonio se agregaron como soluciones de MeOH, Ca(OH)₂, lisina, dietanolamina y dietilamina se agregaron como soluciones acuosas y el solvente se evaporó en una corriente de nitrógeno soplado antes de la dispersión del solvente.

15 Por diseño de biblioteca, los solventes de cristalización se repartieron en la placa de fuente (960 µL/pocillo). Luego de la adición del solvente, la placa de fuente se sonicó durante 30 minutos, luego se calentó a 55 °C con agitación durante 30 minutos y se mantuvo a 25 °C sin
20 agitación durante 30 minutos. Manteniendo a 25 °C, los solventes en la placa de fuente se aspiraron y filtraron en una placa de filtración. El filtrado se aspiró posteriormente y se dosificó en tres placas de cristalización (evaporación, precipitación, refrigeración). Luego de completar la

filtración de 96 pocillos, la placa de fuente se mantuvo en agitación a 25 °C durante 8 horas. La placa de evaporación (200 µL/pocillo de filtrado) se mantuvo abierta a ambiente durante 24 horas. La placa de precipitación sellada (150 µL/pocillo de filtrado inyectado en anti-solvente de 150 µL prellenado) se enfrió linealmente de 25 °C a 5 °C en 8 horas y se mantuvo a 5 °C durante 8 horas. La placa de refrigeración sellada (300 µL/pocillo de filtrado) se inició a 25 °C, se enfrió hasta 5 °C en 8 horas y se mantuvo a 5 °C durante otras 8 horas. Al final de la cristalización, las placas de precipitación y refrigeración se centrifugaron a 5 °C durante 10 min. a 1500 rpm, y el sobrenadante en cada pocillo de ambas placas se aspiró y desechó. Antes de ocultar cada una de las 4 placas para recoger las muestras de cristales en sus sustratos de vidrio de 96 pocillos, se usó mecha de papel para meter en cada pocillo para asegurar la sequedad.

Ninguno de estos experimentos provoca ninguna sal cristalina. Siete (7) muestras proporcionaron una forma cristalina coherente con el patrón de XRPD de la Figura 4 (forma 1 del compuesto A cristalino). Todas las muestras cristalinas observadas en esta parte del cribado se procesaron por evaporación. Las muestras evaporadas de IPA con CH₃OK, de MeCN con Tris, de THF/H₂O (90/10) con lisina, de

IPA con lisina, de THF/agua (90/10) con dietanolamina, de MeCN con dietanolamina, y de tolueno/MeOH (50/50) con dietanolamina proporcionaron muestras cristalinas que fueron coherentes con la forma 1 del Compuesto A cristalino por XRPD.

Tabla 2. Tabla de reparto de solventes para cribado de forma HT. Todas las mezclas de solventes son (V/V).

		1	2	3	4	5	6
	Contraíón/anti-solvente	Heptano	Heptano	Heptano	Heptano	Heptano	Heptano
10	A Amoníaco	THF	THF/H ₂ O (90/10)	IPA	MeCN	IPA	Tolueno/MeOH (50/50)
	B CH ₃ OK	THF	THF/H ₂ O (90/10)	IPA	MeCN	IPA	Tolueno/MeOH (50/50)
	C CH ₃ ONa	THF	THF/H ₂ O (90/10)	IPA	MeCN	IPA	Tolueno/MeOH (50/50)
	D Ca(OH) ₂ (0,5 eq)	THF	THF/H ₂ O (90/10)	IPA	MeCN	IPA	Tolueno/MeOH (50/50)
15	E Tris	THF	THF/H ₂ O (90/10)	IPA	MeCN	IPA	Tolueno/MeOH (50/50)
	F Lisina	THF	THF/H ₂ O (90/10)	EtOH/H ₂ O (90/10)	MeCN	IPA	MeCH/H ₂ O (90/10)
	G Dietanolamina	THF	THF/H ₂ O (90/10)	IPA	MeCN	IPA	Tolueno/MeOH (50/50)
	H Dietilamina	THF	THF/H ₂ O (90/10)	IPA	MeCN	IPA	Tolueno/MeOH (50/50)

20 Estudios de cristalización

Experimento 1

Se colocó ácido 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((S)-1-(isopropilsulfonil)-3-metilbutan-2-il)-3-metil-2-oxopiperidin-3-il)acético (100 mg) en un tubo de

prueba de 13 mm y se agregó 1 mL de 40% de etanol en agua a temperatura ambiente. El material no se disolvió, incluso después de calentar a reflujo. Se agregaron otros 2 mL de 40% de etanol en agua y el material aun no se disolvió
5 completamente luego del reflujo. Se agregó etanol gota a gota hasta que el material se transformó en solución. La solución se enfrió lentamente. Se extrajo el aceite del material antes de alcanzar temperatura ambiente.

Experimento 2

10 Se colocó ácido 2-((3*R*,5*R*,6*S*)-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((*S*)-1-(isopropilsulfonil)-3-metilbutan-2-il)-3-metil-2-oxopiperidin-3-il)acético (100 mg) en un tubo de prueba de 13 mm y se disolvió en 1 mL de etanol y se calentó a reflujo. Se agregó agua gota a gota hasta que desapareció
15 la turbidez formada tras la adición luego de unos pocos segundos (se agregó 1 mL de agua en total). La solución se enfrió lentamente. Se extrajo el aceite antes de alcanzar temperatura ambiente. Se agregó más etanol (0.2 mL) y la mezcla se calentó a reflujo. Se extrajo el aceite del
20 material hasta enfriarse lentamente hasta temperatura ambiente. Se agregó más etanol (0.2 mL) y la mezcla se calentó a reflujo. No se extrajo el aceite de la mezcla luego de enfriarse hasta temperatura ambiente, pero no se formaron cristales. Después de 1.5 horas a temperatura ambiente la

solución se colocó en el congelador y se extrajo el aceite del material.

Experimento 3

Se colocó ácido 2-((3*R*,5*R*,6*S*)-5-(3-clorofenil)-6-(4-
5 clorofenil)-1-((*S*)-1-(isopropilsulfonil)-3-metilbutan-2-il)-
3-metil-2-oxopiperidin-3-il)acético (100 mg, espuma blanca)
en un tubo de prueba de 13 mm y se agregó 1 mL de 60% de
etanol en agua a temperatura ambiente. La espuma se disolvió
completamente o la mayor parte antes de precipitarse como un
10 sólido blanco. El sólido se recogió por filtración al vacío.
El análisis mostró que el sólido era más puro que el material
de partida. Se colocó ácido 2-((3*R*,5*R*,6*S*)-5-(3-clorofenil)-6-
(4-clorofenil)-1-((*S*)-1-(isopropilsulfonil)-3-metilbutan-2-
il)-3-metil-2-oxopiperidin-3-il)acético (100 mg, espuma
15 blanca) en un tubo de prueba de 13 mm y se agregó 1 mL de 60%
de etanol en agua. La mezcla se agitó a temperatura ambiente
durante la adición y el material se disolvió brevemente antes
de precipitarse como un sólido blanco. La mezcla se calentó a
reflujo para disolver el material y se enfrió lentamente
20 hasta temperatura ambiente. Luego de agitarse durante la
noche a temperatura ambiente, no se habían formado cristales.
La solución se sembró con sólido preparado en el experimento
anterior y se formó sólido inmediatamente. Los cristales se
recogieron por filtración al vacío y se lavaron con una

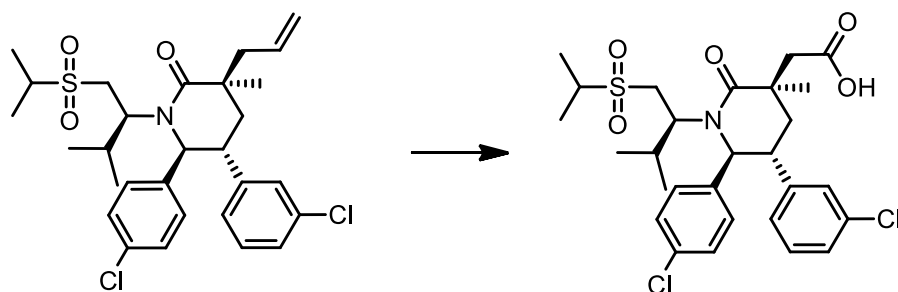
solución fría de 60% de etanol en agua para proporcionar un sólido cristalino blanco. El análisis mostró mayor mejora de la pureza y la difracción de rayos X indicó que el material era cristalino. La XRPD fue consistente con el Compuesto A etanolato (Figura 6).

Experimento 4

Se colocó ácido 2-((3*R*,5*R*,6*S*)-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((*S*)-1-(isopropilsulfonil)-3-metilbutan-2-il)-3-metil-2-oxopiperidin-3-il)acético (100 mg, espuma blanca) en un tubo de prueba de 13 mm y se agregó 0.75 mL de 60% de etanol en agua. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la adición y luego de unos pocos minutos, la espuma se reemplazó por un sólido cristalino blanco. La mezcla se calentó a reflujo, se enfrió lentamente hasta temperatura ambiente sin agitación. Luego de unos pocos días, se habían formado grandes cristales. Se recogieron por filtración al vacío para proporcionar el compuesto base como agujas incoloras. Se obtuvo una estructura de rayos X de cristales simples y fue coherente con el Compuesto A etanolato (Figura 6).

Síntesis del Compuesto A etanolato

Ácido 2-((3*R*,5*R*,6*S*)-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((*S*)-1-(isopropilsulfonil)-3-metilbutan-2-il)-3-metil-2-oxopiperidin-3-il)acético



5

La (3*S*, 5*R*, 6*S*)-3-allyl-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((*S*)-1-(isopropilsulfonil)-3-metilbutan-2-il)-3-metilpiperidin-2-ona (86.8 g, 158 mmol) se disolvió en acetonitrilo (300 mL) y acetato de etilo (300 mL) se transfirió a un matraz Morton de 3 bocas de 2 L. Se agregó

10 agua (450 mL). El matraz se equipó con un termopar y barra agitadora magnética y luego se sumergió en un baño de agua. Se agregó hidrato de cloruro de rutenio(III) (0.782 g, 3.47 mmol) seguido por peryodato de sodio (33.75 g). La

15 temperatura aumentó de 17°C a 22°C. Después de 35 minutos, se agregó una segunda alícuota de peryodato de sodio (33.75 g) y la temperatura aumentó de 21°C a 25°C. Después de 38 minutos, se agregó una tercera alícuota de peryodato de sodio (33.75 g) y la temperatura aumentó de 22°C a 28°C en 12 minutos. Se

20 agregó hielo al baño de agua y una vez que la mezcla se enfrió (aproximadamente 8 minutos) se agregó una tercera alícuota de peryodato de sodio (35 g). La temperatura aumentó de 21°C a 25°C. Luego de agitarse a temperatura ambiente durante la noche, se agregó peryodato de sodio (20 g) y 4

horas más tarde, se agregó otra alícuota de peryodato de sodio (20 g). Luego de una hora, la mezcla se agitó a temperatura ambiente con un agitador de hélice. Luego la mezcla de reacción se filtró a través de un embudo Büchner y la torta de filtración se enjuagó con acetato de etilo. La torta se secó durante la noche en el aparato de filtración al vacío.

El material se agregó a un embudo de separación grande con agua (1 L) y acetato de etilo (500 mL). Se agregó salmuera (50 mL). Después de 5 horas, las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con solución de bisulfito de sodio al 10%. Después de reposar durante la noche, las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera (1 L). Luego de 30 minutos la fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El material crudo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (1.5 kg de columna de gel de sílice, gradiente de elución de 0% a 50% de isopropanol en hexanos) para proporcionar el compuesto base como una espuma blanca.

El ácido 2-((3*R*,5*R*,6*S*)-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((*S*)-1-(isopropilsulfonil)-3-metilbutan-2-il)-3-metil-2-oxopiperidin-3-il)acético resultante se disolvió en etanol y se transfirió a un matraz con forma de pera de 500 mL. El solvente se retiró al vacío para proporcionar un

sólido blanco. Se agregó una solución de 60% de etanol en agua (360 mL) y la mezcla se calentó hasta 90°C para disolver todo el material. La solución se enfrió lentamente y se sembró a 50°C, 45°C y 40°C con aproximadamente 5 mg de producto cristalino pero el material se disolvió. La solución se sembró a 37°C con aproximadamente 5 mg de producto cristalino y el material no se disolvió. El material se enfrió lentamente hasta temperatura ambiente y se colocó en el congelador durante la noche. Los cristales se recogieron por filtración al vacío a través de un embudo Büchner y se lavaron con 60% de etanol frío en agua (aproximadamente 100 mL). El material se secó succionando aire a través del lecho de filtro durante 4 horas para proporcionar un sólido blanco (80.6 g). El material se colocó al vacío a temperatura ambiente durante dos días. Luego, el material se colocó en un evaporador giratorio a 50°C a 15 Torr (2 kPa) durante 4 horas. Luego se colocó al vacío a 50 °C durante la noche. El análisis por NMR indicó que había 6 % en peso de etanol en la muestra.

Una pequeña porción de la muestra (100 mg) se suspendió en agua (0.5 mL) durante la noche. El sólido se recogió por filtración al vacío y se lavó con agua para proporcionar un sólido blanco. El análisis por NMR indicó que había 2.9 % en peso de etanol. El material se volvió a suspender en agua

(0.5 mL) durante la noche y se recogió por filtración al vacío para proporcionar un sólido blanco. El análisis por NMR indicó que había 0.5 % en peso de etanol. La difracción de rayos X indicó que el material se había vuelto amorfo.

5 El resto del material se calentó a 55 °C al vacío durante la noche. Luego de enfriarse hasta temperatura ambiente, se suspendió en agua (259 mL) y se agitó mecánicamente. Se retiraron alícuotas periódicamente y el sólido se midió para detectar contenido de etanol. Luego de
10 40 horas, se agregó más agua (100 mL) y el material se agitó a temperatura ambiente durante otros 4.5 días. El material se recogió por filtración al vacío para proporcionar un sólido granular blanco que se volvió a suspender en agua (350 mL) y se agitó mecánicamente a temperatura ambiente durante
15 alrededor de 8 horas. El material se recogió por filtración al vacío a través de un embudo Büchner para proporcionar un sólido blanco. El sólido se secó succionando aire a través del lecho de filtro durante 6 horas y luego se dejó abierto a la atmósfera en la tapa durante la noche para proporcionar un
20 sólido blanco que contenía 3.5 % en peso de etanol.

Cribado polimorfo manual

Las muestras se prepararon de acuerdo con el siguiente procedimiento general. Se pesaron aproximadamente 20 mg de compuesto A etanolato y se agregaron a un vial de 1 dracma.

Se agregó 1 mL de solvente al vial. Las muestras se dejaron suspender. Los solventes analizados fueron agua/etanol (80/20, v/v), agua/etanol (70/30, v/v), agua/etanol (60/40, v/v), agua/1-propanol (90/10, v/v), agua/1-propanol (80/20, v/v), agua/1-propanol (70/30, v/v), agua/acetonitrilo (95/5, v/v), agua/acetonitrilo (90/10, v/v), agua/acetona (95/5, v/v), agua/acetona (90/10, v/v), heptano, heptano/acetato de isopropilo (99/1, v/v), ciclohexano, ciclohexano/acetato de isopropilo (99/1, v/v). Hubo observaciones al inicio del experimento y en los días 3, 7, 10, 13 y 19. Las muestras se analizaron por XRPD los días 7 y 10, 13 o 19. Los resultados se muestran en la Tabla 3. La XRPD fue coherente con el Compuesto A etanolato (Figura 6), del Compuesto A solvato de propanol (Figura 7), Compuesto A cristalino anhidro (Figura 1) o Compuesto A amorfo (Figura 2).

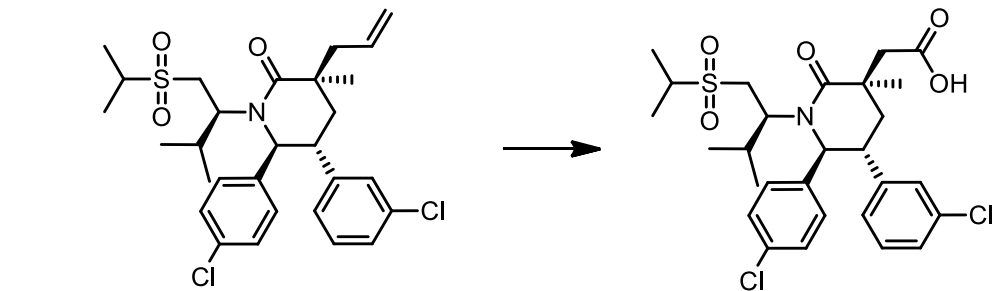
Tabla 3

N° de muestra	Solvente	Cristalino	Forma
1	agua/etanol (80/20, v/v)	Sí	Etanolato
2	agua/etanol (70/30, v/v)	Sí	Etanolato
3	agua/etanol (60/40, v/v)	Sí	Etanolato
4	agua/1-propanol (90/10, v/v)	Sí	Solvato de propanol
5	agua/1-propanol (80/20, v/v)	Sí	Solvato de propanol
6	agua/1-propanol (70/30, v/v)	Sí	Solvato de propanol

5	7	agua/acetonitrilo (95/5, v/v)	Sí	Cristalino anhidro
	8	agua/acetonitrilo (90/10, v/v)	Sí	Cristalino anhidro
	9	agua/acetona (95/5, v/v)	Sí	Cristalino anhidro
	10	agua/acetona (90/10, v/v)	No	Amorfo
	11	heptano	Sí	Cristalino anhidro
10	12	heptano/acetato de isopropilo (99/1, v/v)	Sí	Cristalino anhidro
	13	ciclohexano	Sí	Cristalino anhidro
	14	ciclohexano/acetato de isopropilo (99/1, v/v)	Sí	Cristalino anhidro

Síntesis del Compuesto A etanolato

Ácido 2-((3*R*,5*R*,6*S*)-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((*S*)-1-(isopropilsulfonil)-3-metilbutan-2-il)-3-metil-2-oxopiperidin-3-il)acético



20

Se procesó una cantidad de lotes en serie y se combinaron para la purificación final.

Lote 1:

Se disolvió (3*S*,5*R*,6*S*)-3-alil-5-(3-clorofenil)-6-(4-

clorofenil)-1-((*S*)-1-(isopropilsulfonil)-3-metilbutan-2-il)-
3-metilpiperidin-2-ona (80,6 g, 146 mmol) en acetonitrilo
(280 mL) y se transfirió acetato de etilo (280 mL) a un
matraz Morton de 3 bocas de 2 L. Se agregó agua (418 mL). El
5 matraz se equipó con un termopar y se sumergió en un baño de
agua. Se agregó hidrato de cloruro de rutenio(III) (0.726 g,
3.22 mmol) seguido por peryodato de sodio (31.25 g). La
temperatura aumentó de 17°C a 24°C y se agregó hielo a un
baño de agua para controlar la temperatura. Después de 15
10 minutos, se agregó una segunda alícuota de peryodato de sodio
(31.25 g) y la temperatura aumentó de 18°C a 20°C. Después de
15 minutos se agregó una tercera alícuota de peryodato de
sodio (31.25 g) y la temperatura aumentó de 18°C a 25.6°C. Se
agregó más hielo al baño de agua. Después de 10 minutos, se
15 agregó una cuarta alícuota de peryodato de sodio (31.25 g).
Luego de agitarse durante dos horas se agregó peryodato de
sodio (15g) y luego de 90 minutos se agregó nuevamente
peryodato de sodio (6 g). Luego de una hora, el líquido
decantó en un embudo de separación grande. El material sólido
20 se enjuagó con acetato de etilo (1.5 L), se agregó a un
embudo de separación y se lavó con 10% de bisulfito de sodio
(1 L). La capa orgánica se lavó con salmuera y las fases se
dejaron separar durante la noche. El material sólido se
volvió a suspender con acetato de etilo (300 mL) y se filtró.

El filtrado se lavó con 10% de bisulfito de sodio y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron. El material crudo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (1.5 kg de
5 columna de gel de sílice, gradiente de elución de 0% a 50% de isopropanol en hexanos) para proporcionar el compuesto base.

Lote 2:

Se disolvió (3*S*,5*R*,6*S*)-3-alil-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((*S*)-1-(isopropilsulfonyl)-3-metilbutan-2-il)-
10 3-metilpiperidin-2-ona (90.4 g, 162 mmol) en acetonitrilo (308 mL) y acetato de etilo (308 mL) y se transfirió a un matraz Morton de 3 bocas de 2 L. Se agregó agua (463 mL). El matraz se equipó con un termopar y un agitador mecánico. Se agregó hidrato de cloruro de rutenio(III) (0.803 g, 3.56
15 mmol) y el recipiente de reacción se sumergió en un baño de agua fría. Se agregó peryodato de sodio en porciones (primera porción: 34.0 g) y la temperatura se monitoreó para mantener la mezcla de reacción por debajo de 25°C. Se agregó periódicamente hielo al baño de agua para ayudar a controlar
20 la temperatura.

Luego de agitarse durante 12 minutos, se agregó una segunda porción (39.7 g), seguido por una tercera porción 28 minutos más tarde (36.6 g) y una cuarta porción 13 minutos después (35.6 g). La mezcla se agitó durante la noche a

temperatura ambiente y se agregó una quinta porción (15 g) y se agregó una sexta porción luego de 25 minutos (16.5 g). Luego de alrededor de 15 minutos, la mezcla de reacción se decantó en un embudo de separación y el sólido restante se enjuagó con acetato de etilo (2 x 1 L). Los orgánicos se recogieron y se lavaron con 10% de bisulfito de sodio (1 L). La capa orgánica se lavó con salmuera (1 L) y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (1.5 kg de columna de gel de sílice, gradiente de elución de 0% a 20% de isopropanol en hexanos) para proporcionar el compuesto base.

Lote 3:

Se disolvió (3S,5R,6S)-3-alil-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((S)-1-(isopropilsulfonil)-3-metilbutan-2-il)-3-metilpiperidin-2-ona (131.8 g, 239 mmol) en acetonitrilo (402 mL) y acetato de etilo (402 mL) y se transfirió a un matraz Morton de 3 bocas de 2 L. Se agregó agua (603 mL). El matraz se equipó con un termopar y un agitador mecánico. Se agregó hidrato de cloruro de rutenio(III) (1.079 g, 4.79 mmol) y el recipiente de reacción se sumergió en un baño de agua fría. Se agregó peryodato de sodio en porciones (primera porción: 59 g) y la temperatura se monitoreó para mantener la mezcla de reacción por debajo de 25°C. Se agregó

periódicamente hielo al baño de agua para ayudar a controlar la temperatura.

Luego de agitarse durante 45 minutos, se agregó una segunda porción (50 g), seguido por una tercera porción 30 minutos más tarde (22 g), luego de 20 minutos por una cuarta porción (30 g) y una quinta porción 20 minutos después (50 g). Luego de agitarse durante dos horas se agregó una sexta porción (20 g), seguido por una séptima porción 20 minutos después (10 g) y 20 minutos más tarde por una octava porción (10 g). Luego de 15 minutos, la mezcla de reacción se decantó en un embudo de separación y el sólido restante se enjuagó con acetato de etilo (2 x 1 L). Los orgánicos se recogieron y se lavaron con 10% de bisulfito de sodio (1 L). La capa orgánica se lavó con salmuera (1 L) y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Para retirar las partículas, el material se disolvió en diclorometano, se filtró y se concentró. El material crudo se dividió en dos porciones y cada una se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (1.5 kg de columna de gel de sílice, gradiente de elución de 0% a 20% de isopropanol en hexanos) para proporcionar el compuesto base.

Lote 4:

Se disolvió (3*S*,5*R*,6*S*)-3-alil-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((*S*)-1-(isopropilsulfonil)-3-metilbutan-2-il)-

3-metilpiperidin-2-ona (87.3 g, 159 mmol) en acetonitrilo (302 mL) y acetato de etilo (302 mL) y se transfirió a un matraz Morton de 3 bocas de 2 L. Se agregó agua (453 mL). El matraz se equipó con un termopar y un agitador mecánico. Se
5 agregó hidrato de cloruro de rutenio(III) (0.786 g, 3.49 mmol) y el recipiente de reacción se sumergió en un baño de agua fría. Se agregó peryodato de sodio en porciones (primera porción: 34.5 g) y la temperatura se monitoreó para mantener la mezcla de reacción por debajo de 25°C. Se agregó
10 periódicamente hielo al baño de agua para ayudar a controlar la temperatura.

Luego de agitarse durante 1 hora, se agregó una segunda porción (34.4 g), seguido por una tercera porción 30 minutos más tarde (34.5 g) y una cuarta porción 30 minutos después
15 (34,5 g). La temperatura máxima fue 27°C. Luego de agitarse durante 3.5 horas se agregó una quinta porción (20 g), seguido 1 hora más tarde por una sexta porción (5 g). Luego de 15 minutos, la mezcla de reacción se decantó en un embudo de separación y el sólido restante se enjuagó con acetato de
20 etilo (2 x 1 L). Los orgánicos se recogieron y se lavaron con 10% de bisulfito de sodio (1 L). La capa orgánica se lavó con salmuera (0.5 L) y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (Cart- SNAP Biotage,

1.5 kg de columna de gel de sílice, gradiente de elución de 0% a 50% de isopropanol en hexanos) para proporcionar el compuesto base. Las fracciones impuras se volvieron a purificar por cromatografía en columna ultrarrápida (1.5 kg
5 de columna de gel de sílice, gradiente de elución de 0% a 20% de isopropanol en hexanos) para proporcionar el compuesto base.

Lote 5:

Las fracciones impuras de los Lotes 1 a 4 se volvieron a
10 purificar por iteraciones múltiples de cromatografía en columna ultrarrápida (la cantidad de gel de sílice varió de 330 g a 1.5 kg, gradiente de elución de 0% a 20% de isopropanol en hexanos) para proporcionar el compuesto base.

Purificación final:

15 El material de los Lotes 1 a 5 se combinó con una porción del material de otra síntesis, 18 g. Se disolvió ácido 2-((3*R*,5*R*,6*S*)-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((*S*)-1-(isopropilsulfonil)-3-metilbutan-2-il)-3-metil-2-oxopiperidin-3-il)acético (400 g) en etanol y se concentró al
20 vacío para proporcionar un sólido cristalino blanco. Se agregó una solución de 60% de etanol en agua (1900 mL) y la mezcla se calentó hasta 80°C mientras giraba en un evaporador giratorio a presión atmosférica. Luego de disolverse el material, la solución se enfrió lentamente mientras se

agitaba mecánicamente en el matraz. Luego de 3 horas, la temperatura se había enfriado hasta 50°C y el material se sembró con ácido 2-((3*R*,5*R*,6*S*)-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((*S*)-1-(isopropilsulfonil)-3-metilbutan-2-il)-3-metil-2-oxopiperidin-3-il)acético cristalino. El sólido se disolvió completamente. Después de 30 minutos, la solución se volvió a sembrar (45°C) y el material comenzó a cristalizarse lentamente. Una vez que la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se colocó en el congelador durante la noche. Los cristales se recogieron por filtración al vacío a través de un embudo Büchner. La torta de filtración se lavó con 60 % de etanol enfriado con hielo en agua y se secó al vacío en el embudo Büchner para proporcionar un sólido blanco. El análisis por NMR indicó que había 7.8 % en peso de etanol (1 molar equivalente). Se agregó agua (desionizada y se filtró (sistema de filtración Milli-Q, EMD Millipore, Billerica, MA)) al sólido y la mezcla se agitó mecánicamente a temperatura ambiente durante la noche. Las alícuotas se retiraron periódicamente para monitorear el contenido de etanol del sólido. Después de tres días, el material se filtró al vacío a través de un embudo Büchner, se lavó con agua (se desionizó y filtró tal como se describe anteriormente) y se secó succionando un vacío a través de la torta de filtración durante 3 horas. La torta de filtración

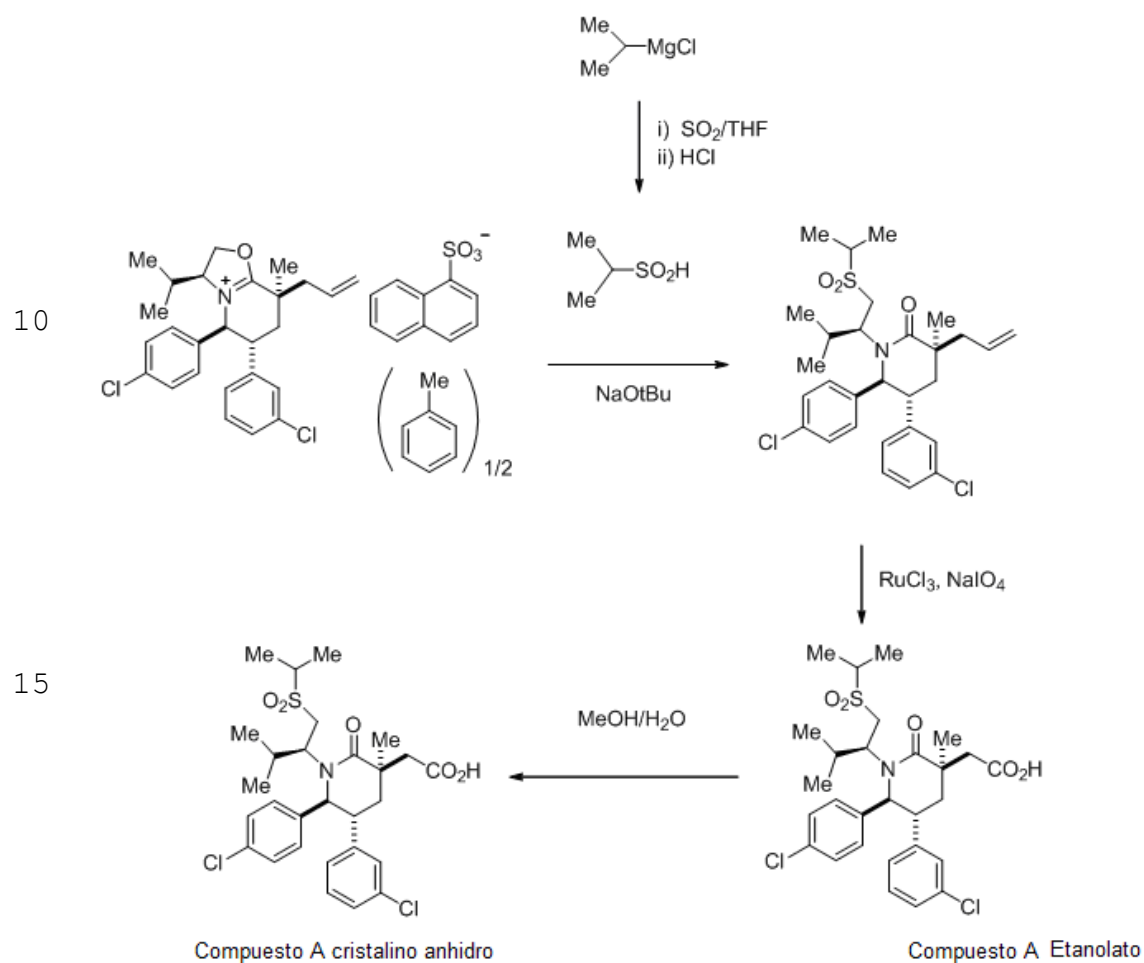
se secó con aire durante dos días en el embudo, luego se transfirió a un matraz de 2 L como un sólido blanco y se secó al vacío durante la noche. El análisis por NMR indicó que había 6.2 % en peso de etanol.

5 El patrón de XRPD fue coherente con el Compuesto A etanolato (Figura 6).

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 12.43 (br s, 1H), 7.72 (br, 1H), 7.37 (br, 2H), 7.23 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.02 (t, $J = 1.9, 1.9$ Hz, 1H), 6.99 (br, 1H),
10 6.98 (dt, $J = 7.7, 1.4, 1.4$ Hz, 1H), 5.01 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.84 (dd, $J = 14.0, 10.1$ Hz, 1H), 3.59 (ddd, $J = 13.7, 11.3, 2.9$ Hz, 1H), 3.39 (m, 1H), 3.18 (dd, $J = 13.9, 1.3$ Hz, 1H), 3.06 (ddd, $J = 10.6, 8.1, 1.6$ Hz, 1H), 2.95 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 2.50 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 2.12 (t, $J = 13.5$ Hz, 1H),
15 2.10 (m, 1H), 2.03 (dd, $J = 13.3, 3.0$ Hz, 1H), 1.29 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.29 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.23 (s, 3H), 0.55 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.37 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); MS (ESI) = 568.2 [M + H] $^+$.

Procedimientos sintéticos para realizar ácido 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((S)-1-(isopropilsulfonil)-3-metilbutan-2-il)-3-metil-2-oxopiperidin-3-il)acético (Compuesto A)

5 Esquema de Reacción 1-Procedimiento 1



20

Preparación de ácido propan-2-sulfónico:

Se agregó tetrahidrofurano (20 L) a un recipiente de reacción y la temperatura del recipiente se enfrió hasta -50 °C. Se condensó dióxido de azufre (3.5 kg, 54.6 mol) en el

recipiente de reacción a $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se agregó cloruro de isopropil magnesio (2M en tetrahidrofurano, 21 L, 42 mol) a la solución. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min. a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se agregó ácido clorhídrico acuoso 2.5N (18.5 l, 46.2 mol). La mezcla de reacción se calentó hasta $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se agregó t-butilmetil éter (10 L). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con t-butilmetil éter (10 L). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con cloruro de sodio acuoso (12% en peso, 20 mL) y se concentró a presión reducida para proporcionar el ácido sulfínico deseado en un rendimiento de 82% (3.7 Kg).

Preparación de (3S,5R,6S)-3-alil-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((S)-1-(isopropilsulfonil)-3-metilbutan-2-il)-3-metilpiperidin-2-ona:

Se agregó tetrahidrofurano (3.6 L) a una solución de ácido propan-2-sulfínico (912 g, 8.4 mol) en tolueno (7.5 L). Se agregó t-butoxido de sodio (2M en tetrahidrofurano, 3.6 L, 7.2 mol) mientras se mantenía la temperatura de la mezcla por debajo de $20\text{ }^{\circ}\text{C}$. El pH de la mezcla se midió y era de aproximadamente 6. La mezcla se destiló a presión atmosférica para producir una masa de destilado de 6.6 Kg. Se agregaron (3S,5S,6R,8S)-8-alil-6-(3-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-3-isopropil-8-metil-2,3,5,6,7,8hexahidroxazol[3,2-a]piridin-4-io naftalen-1-sulfonato, solvato hemi-tolueno (también

denominado en la presente "sal de oxoiminio, solvato hemi-tolueno") (3.62 Kg, 5.2 mol) y tolueno (7.8 L), manteniendo la temperatura de la mezcla por debajo de 30 °C. La mezcla se destiló a presión atmosférica para producir una masa de destilado de 7.2 Kg a la vez que se agregaba dimetilacetamida (10.9 L). La mezcla se agitó a aproximadamente 120 °C durante 14 h y se enfrió hasta 25°C. Se agregaron t-butilmetiléter (9.1 L) y agua (14,5 L) a la mezcla y la mezcla bifásica se agitó hasta que no hubiera ningún sólido visible. Las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua (7.3 L) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (7.1 L). Se filtró la fase orgánica y se destiló a presión reducida para producir una masa de destilado de 15 Kg a la vez que se agregaba acetonitrilo (21.3 L). Se agregó agua (2 L) y la solución se sembró con (3S,5R,6S)-3-alil-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((S)-1-(isopropilsulfonil)-3-metilbutan-2-il)-3-metilpiperidin-2-ona (160 g, 0.29 mol) a 25 °C (el material sembrado se preparó por el mismo proceso en un experimento a menor escala llevado a cabo anteriormente). La mezcla se agitó a 25 °C durante 25 min y se enfrió hasta 20 °C durante aproximadamente 45 min. Se agregó una mezcla de acetonitrilo (3.0 L) y agua (7.0 L) a la mezcla de reacción durante 1.5 h. La mezcla resultante se agitó durante 1 h y se filtró. El producto se lavó con una mezcla de acetonitrilo (3.6 L) y

agua (2.4 L). El producto se secó bajo nitrógeno para proporcionar (3S,5R,6S)-3-alil-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((S)-1-(isopropilsulfonil)-3-metilbutan-2-il)-3-metilpiperidin-2-ona (2.9 Kg) en un rendimiento de 86%.

5 Preparación del compuesto A etanolato:

Se agregó hidrato de cloruro de rutenio (20.5 g, 0.09 mol) a una solución de (3S,5R,6S)-3-alil-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((S)-1-(isopropilsulfonil)-3-metilbutan-2-il)-3-metilpiperidin-2-ona (2.4 Kg, 4.4 mol) en acetato de etilo (8.4 L), acetonitrilo (8.6 L) y agua (6.5 L). Se agregó peryodato de sodio (5.0 kg, 23.2 mol) en cuatro porciones iguales durante el transcurso de 1.5 h, manteniendo la temperatura de la mezcla entre 20 °C y 28 °C. La mezcla se agitó durante 2.5 h y se filtró a través de una capa de tierra diatomácea (3.33 Kg). La torta de tierra diatomácea resultante se lavó con acetato de isopropilo (10.4 L) y agua (3 L). El filtrado se separó en fases. La fase orgánica se lavó dos veces con una solución acuosa de cloruro de sodio (25 % en peso, 5.5 L), se lavó dos veces con una solución acuosa de cloruro de sodio y bisulfito de sodio (25% en peso de cloruro de sodio y 20% en peso de bisulfito de sodio, 7.8 L) y una vez con una solución acuosa de cloruro de sodio (25% en peso, 6.5 L). La fase orgánica se destiló a presión reducida a la vez que se agregaba acetato de isopropilo (12.4

L). El lote se filtró. Se agregó carbón (680 g) y la mezcla se agitó durante 13 h. La mezcla se filtró a través de una capa de tierra diatomácea (1.5 Kg) y la torta de tierra diatomácea se lavó con acetato de isopropilo (8 L). La
5 solución se destiló a presión reducida para producir una masa de destilado de 24.5 Kg a la vez que se agregaba etanol (16 L). Se agregó heptano (8.5 L) y la solución se sembró con el Compuesto A etanolato (el material sembrado se preparó por el mismo proceso en un experimento a menor escala llevado a cabo
10 anteriormente) (95 g). La mezcla se agitó a 20 °C durante 40 min y se destiló a presión reducida para producir una masa de destilado de 10.9 Kg a la vez que se agregaba heptano (8.8 L). La mezcla se agitó durante 12 h y se filtró. El producto se lavó con una mezcla de etanol (0.4 L) y heptano (1.6 L).
15 El producto se secó bajo nitrógeno para proporcionar el Compuesto A etanolato (1.99 Kg) en un rendimiento de 70%.

Preparación del Compuesto A cristalino anhidro:

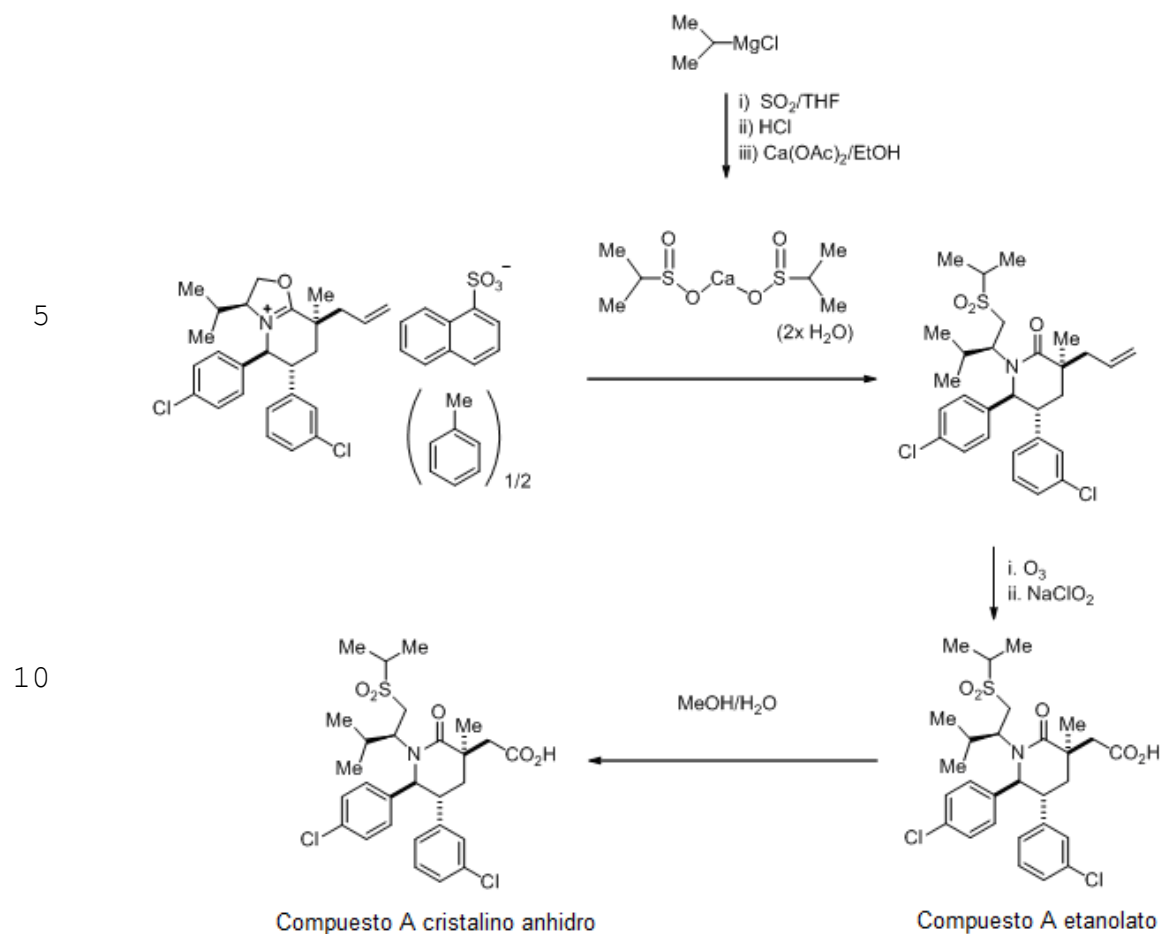
Se disolvió el Compuesto A etanolato (1.0 Kg, 1.62 mol) en metanol (8.5 L) y la solución resultante se filtró. La
20 solución se calentó hasta 35 °C y se agregó agua (2.5 L). La solución se sembró con el Compuesto A cristalino anhidro (50 g, 0.074 mol) y se enfrió hasta 20 °C durante el transcurso de 4 h (el material sembrado se preparó por el mismo proceso en un experimento a menor escala llevado a cabo

anteriormente). Se agregó agua (2 L) durante el transcurso de 30 min. La mezcla se agitó durante 30 min y se filtró. El producto se secó bajo nitrógeno para proporcionar el Compuesto A cristalino anhidro (0.86 Kg) en un rendimiento de 5 93%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.37 (s, 1H), 7.36 (bs, 4H), 7.23 (t, 1H, J = 7.9 Hz), 7.16 (ddd, 1H, J = 7.9, 1.9, 1.0 Hz), 7.02 (t, 1H, J = 1.9 Hz), 6.98 (bd, 1H, J = 7.9 Hz), 5.02 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 3.84 (dd, 1H, J = 13.4, 10.2 Hz), 10 3.58 (ddd, 1H, J = 13.5, 11.3, 3.0 Hz), 3.39 (spt, 1H, J = 6.8 Hz), 3.17 (bd, 1H, J = 13.4 Hz), 3.07 (bt, 1H, J = 8.6 Hz), 2.95 (d, 1H, J = 13.9 Hz), 2.51 (d, 1H, J = 13.9 Hz), 2.13 (bt, 1H, J = 13.5 Hz), 2.11 (spt, 1H, J = 6.8 Hz), 2.04 (dd, 1H, J = 13.5, 3.0 Hz), 1.30 (2x d, 6H, J = 6.8 Hz), 1.24 15 (s, 3H), 0.56 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 0.38 (d, 3H, J = 6.8 Hz); Masa exacta [$\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{Cl}_2\text{NO}_5\text{S}$] $^+$: calculado = 568.1691, medido M/Z [M+1] = 568.1686.

Cabe destacar que cuando se usan cristales de semilla en los procedimientos establecidos en esta solicitud, los 20 cristales de semilla se pueden obtener siguiendo los procedimientos que se establecen en la presente, típicamente a menor escala, para obtener cristales de semilla para las síntesis a mayor escala.

Esquema de Reacción 2-Procedimiento 2



15 **Preparación de dihidrato de propan-2-sulfinato de calcio:**

20 Se agregó tetrahidrofurano (20 L) a un recipiente de reacción y la temperatura del recipiente se enfrió hasta -50 °C. Se condensó dióxido de azufre (3.5 kg, 54.6 mol) en el recipiente de reacción a -50 °C. Se agregó cloruro de isopropil magnesio (2M en tetrahidrofurano, 21 L, 42 mol) a la solución. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a -10 °C y se agregó ácido clorhídrico acuoso 2.5 N (18.5 l, 46.2 mol). La mezcla de reacción se calentó hasta 20 °C y se agregó t-butilmetiléter (10 L). Las fases se separaron y la

fase acuosa se extrajo dos veces con t-butilmetiléter (10 L). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con cloruro de sodio acuoso (12% en peso, 20 mL) y se concentraron a presión reducida para proporcionar el ácido propan-2-sulfínico deseado en un rendimiento de 82% (3,7 Kg). El ácido propan-2-sulfínico se disolvió en etanol (37 L) y se agregó una solución de acetato de calcio monohidratado (3.0 Kg, 17.1 mol) en agua (7.2 L). La mezcla resultante se agitó durante 1 h y se filtró. El producto se lavó con una mezcla de etanol (10.8 L) y agua (1.1 L). El producto se secó bajo nitrógeno para proporcionar dihidrato de propan-2-sulfinato de calcio en un rendimiento de 86% (4.26 Kg). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.37 (s, 4H), 1.88 (spt, 2H, J = 7.0 Hz), 0.92 (d, 12H, J = 7.0 Hz).

15 Preparación de (3S,5R,6S)-3-alil-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((S)-1-(isopropilsulfonil)-3-metilbutan-2-il)-3-metilpiperidin-2-ona:

Se agregaron dihidrato de propan-2-sulfinato de calcio (2943616) (2.7 Kg, 9.36 mol) y tolueno (22 L) a un recipiente de 60 L. La mezcla de reacción se calentó hasta 110 °C y se destiló a presión reducida para producir una masa de destilado de 50 Kg a la vez que se agregaba tolueno (43 L). La mezcla de reacción se enfrió hasta 40 °C y se agregaron (3S,5S,6R,8S)-8-alil-6-(3-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-3-

isopropil-8-metil-2,3,5,6,7,8-hexahidrooxazolo[3,2-a]piridin-4-ilo naftaleno-1-sulfonato, solvato hemi tolueno (3.6 Kg, 5.2 mol) y tolueno (9.0 L). La mezcla de reacción se calentó hasta 110 °C y se destiló a presión atmosférica para producir una masa de destilado de 15.8 Kg a la vez que se agregaba dimetilacetamida (10.9 L). La mezcla se agitó a aproximadamente 120 °C durante 14 h y se enfrió hasta 40°C. Se agregaron t-butilmetiléter (9.1 L) y agua (14.5 L) a la mezcla y la mezcla bifásica se agitó hasta que no había ningún sólido visible. Las fases se separaron. La fase orgánica se lavó dos veces con agua (2x 7.3 L), una vez con bicarbonato de sodio acuoso saturado (7.1 L) y una vez con cloruro de sodio acuoso (12% en peso, 7.1 L). La fase orgánica se enfrió hasta 20 °C, se filtró y se destiló a presión reducida para producir una masa de destilado de 15 Kg a la vez que se agregaba acetonitrilo (21.3 L). Se agregó agua (2 L). La solución se sembró con (3S,5R,6S)-3-alil-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((S)-1-(isopropilsulfonil)-3-metilbutan-2-il)-3-metilpiperidin-2-ona (160 g, 0.29 mol) a 25 °C. La mezcla se agitó a 25°C durante 25 min y se enfrió hasta 20°C durante aproximadamente 45 min (el material sembrado se preparó por el mismo proceso en un experimento a menor escala llevado a cabo anteriormente). Se agregó una

mezcla de acetonitrilo (3.0 L) y agua (7.0 L) a la mezcla de reacción durante 1.5 h. La mezcla resultante se agitó durante 1 h y se filtró. El producto se lavó con una mezcla de acetonitrilo (3.6 L) y agua (2.4 L). El producto se secó bajo nitrógeno para proporcionar (3S,5R,6S)-3-alil-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((S)-1-(isopropilsulfonil)-3-metilbutan-2-il)-3-metilpiperidin-2-ona (2.8 Kg) en un rendimiento de 83%.

Preparación del compuesto A etanolato:

Una solución de (3S,5R,6S)-3-alil-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((S)-1-(isopropilsulfonil)-3-metilbutan-2-il)-3-metilpiperidin-2-ona (1.6 Kg, 2.9 mol) en una mezcla de agua (2.4 L) y acetonitrilo (21.6 L) se dejó fluir a través del recipiente de ozono del reactor de tanque continuamente agitado (recipiente de 1 L) a una velocidad de flujo de 60 mL/min a 20 °C (de manera alternativa, la ozonólisis se realizó en un recipiente de reacción usando un rociador de ozono). La mezcla de reacción se agregó a una solución de clorito de sodio (80 % en peso, 1.0 Kg, 11.6 mol) en agua (5.6 L) durante el transcurso de 6 h (de manera alternativa, la solución acuosa de clorito de sodio se agregó a la mezcla de reacción). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h y se agregó una solución de bisulfito de sodio (1.2 Kg, 11.6 mol) en agua (5.6 L) durante el transcurso de 2 h. La mezcla

se agitó durante 1 h y las fases se separaron. A las fases orgánicas se les agregó acetato de isopropilo (8 L) y agua (8 L). La mezcla se agitó durante 30 min y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó una vez con cloruro de sodio acuoso (6% en peso, 8 L), tres veces con fosfato de sodio acuoso 1M (pH 6, 8 L) y una vez con cloruro de sodio acuoso (6% en peso, 8 L). Se filtró la fase orgánica. La mezcla se destiló a presión reducida para producir una masa de destilado de 35 Kg a la vez que se agregaba acetato de isopropilo (32 L). La mezcla se destiló a presión reducida para producir una masa de destilado de 36 Kg a la vez que se agregaba etanol (32 L). Se agregó heptano (9.6 L) y la mezcla se destiló a presión atmosférica para producir una masa de destilado de 5 Kg. La mezcla se sembró con el Compuesto A etanolato (80 g, 0.13 mol) (el material sembrado se preparó por el mismo proceso en un experimento a menor escala llevado a cabo anteriormente). Se agregó heptano (6.4 L) durante el transcurso de 1 h, la mezcla se agitó durante 12 h, se enfrió hasta 15 °C y se filtró. El producto se lavó con una mezcla de etanol (90 L) y heptano (4.8 L). El producto se secó bajo nitrógeno para proporcionar el Compuesto A etanolato (1.33 Kg) en un rendimiento de 81%.

Preparación del Compuesto A cristalino anhidro:

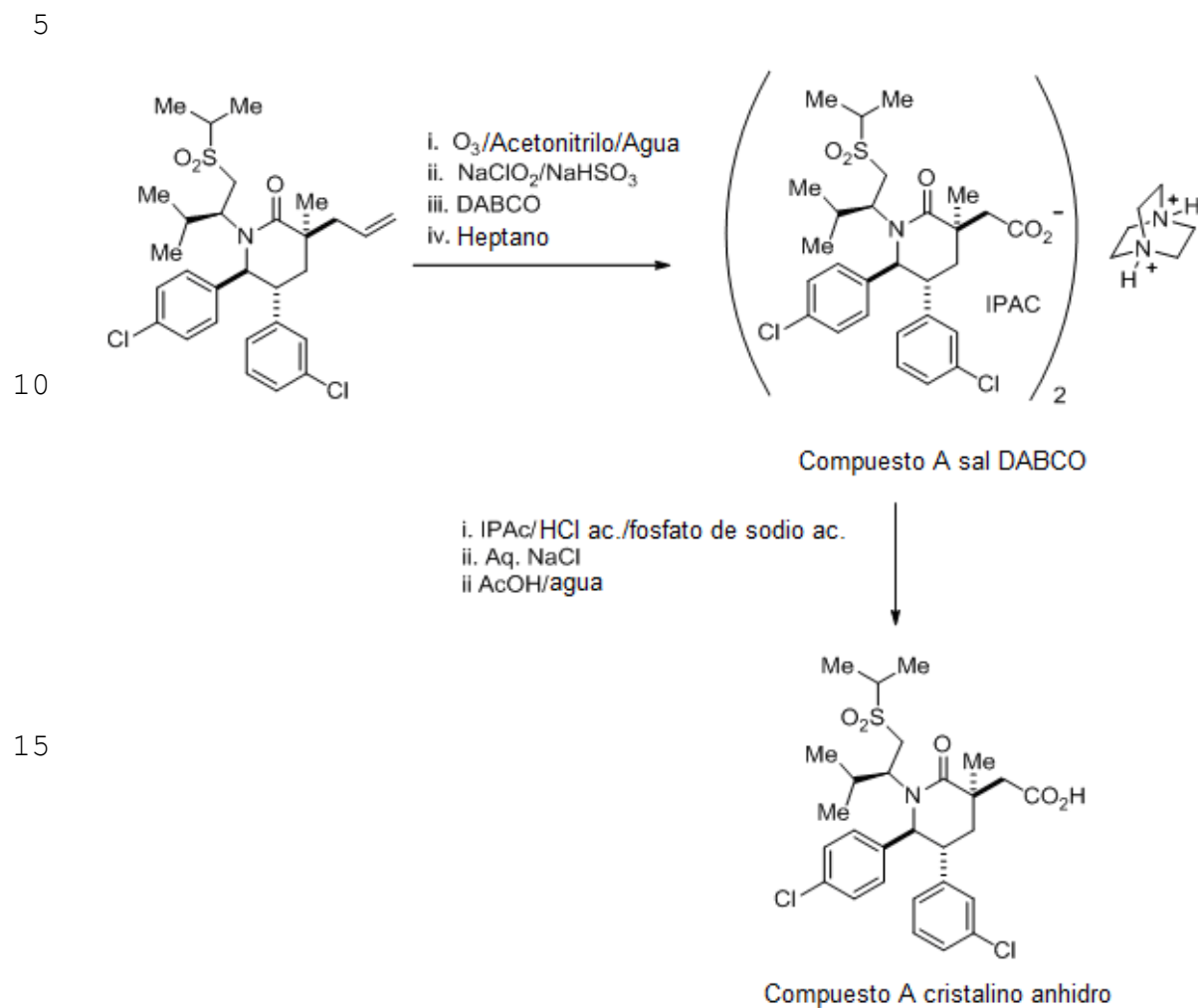
Se disolvió el Compuesto A etanolato (1.0 Kg, 1.62 mol)

en metanol (8.5 L) y la solución resultante se filtró. La solución se calentó hasta 35 °C y se agregó agua (2.5 L). La solución se sembró con el Compuesto A cristalino anhidro (50 g, 0.074 mol) y se enfrió hasta 20 °C durante el transcurso de 4 h. (El material sembrado se preparó por el mismo proceso en un experimento a menor escala llevado a cabo anteriormente). Se agregó agua (2 L) durante el transcurso de 30 min. La mezcla se agitó durante 30 min y se filtró. El producto se secó bajo nitrógeno para proporcionar el Compuesto A cristalino anhidro (0.86 Kg) en un rendimiento de 93%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.37 (s, 1H), 7.36 (bs, 4H), 7.23 (t, 1H, J = 7.9 Hz), 7.16 (ddd, 1H, J = 7.9, 1.9, 1.0 Hz), 7.02 (t, 1H, J = 1.9 Hz), 6.98 (bd, 1H, J = 7.9 Hz), 5.02 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 3.84 (dd, 1H, J = 13.4, 10.2 Hz), 3.58 (ddd, 1H, J = 13.5, 11.3, 3.0 Hz), 3.39 (spt, 1H, J = 6.8 Hz), 3.17 (bd, 1H, J = 13.4 Hz), 3.07 (bt, 1H, J = 8.6 Hz), 2.95 (d, 1H, J = 13.9 Hz), 2.51 (d, 1H, J = 13.9 Hz), 2.13 (bt, 1H, J = 13.5 Hz), 2.11 (spt, 1H, J = 6.8 Hz), 2.04 (dd, 1H, J = 13.5, 3.0 Hz), 1.30 (2x d, 6H, J = 6.8 Hz), 1.24 (s, 3H), 0.56 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 0.38 (d, 3H, J = 6.8 Hz); Masa exacta $[\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{Cl}_2\text{NO}_5\text{S}]^+$: calculado = 568,1691, medido M/Z $[\text{M}+1]$ = 568.1686. En la Figura 1 se muestra un patrón de XRPD representativo del compuesto A cristalino anhidro.

Una vía alternativa para fabricar el compuesto A cristalino anhidro es fabricar una sal DABCO en vez del etanolato como se muestra en el Esquema de Reacción 3.

Esquema de Reacción 3-Proceso de sal DABCO



20

Preparación de sal DABCO del Compuesto A:

Se administró ozono a una solución agitada de (3S,5R,6S)-3-alil-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((S)-1-(isopropilsulfonil)-3-metilbutan-2-il)-3-metilpiperidin-2-ona

(4.0 Kg, 7.27 mol) en una mezcla de agua (6 L) y acetonitrilo (54 L) usando un rociador C22 Hastelloy de subsuperficie a 20 °C durante el transcurso de diez horas. Se agregó una solución acuosa de clorito de sodio (80 % en peso, 2.5 Kg, 29 mol) en agua (14 L) durante el transcurso de 1 h, manteniendo la temperatura de la mezcla por debajo de 40 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 12 h y se agregó una solución de bisulfito de sodio (3.0 Kg, 29 mol) en agua (14 L) durante el transcurso de 2 h, manteniendo la temperatura de la mezcla de reacción por debajo de 40 °C. La mezcla se agitó durante 1 h y las fases se separaron. A las fases orgánicas se les agregó acetato de isopropilo (IPAC) (20 L) y fosfato de sodio acuoso 1M a pH 6 (8 L). La mezcla se agitó durante 30 min y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con fosfato de sodio acuoso 1M a pH 6 (20 L) y con cloruro de sodio acuoso 1M (20 L). La mezcla se destiló a presión reducida para producir una masa de destilado de 75 Kg a la vez que se agregaba acetato de isopropilo (80 L). El contenido acuoso de la solución por Karl Fisher fue menor que uno por ciento. Se filtró la fase orgánica. La solución se destiló adicionalmente a un volumen de aproximadamente 16 L. La solución se calentó hasta 55 °C y se agregó 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO, 424 g, 3.65 mol). Se

agregaron semillas de sal 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO) de (3S,5R,6S)-3-alil-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((S)-1-(isopropilsulfonil)-3-metilbutan-2-il)-3-metilpiperidin-2-ona (136 g, 0.18 mol) como una suspensión en acetato de isopropilo y heptano (1/1, 800 mL). La mezcla se agitó a 55 °C durante 20 minutos y se enfrió hasta 20 °C durante el transcurso de 2 h. Se agregó heptano (16.8 L) durante el transcurso de 1 h y la mezcla se agitó a 20 °C durante 12 h. El producto se filtró y la torta de filtración se lavó una vez con una mezcla de acetato de isopropilo y heptano (2/3, 21 L) y una vez con una mezcla de acetato de isopropilo y heptano (1/4, 21 L). El producto se secó bajo nitrógeno para proporcionar la sal DABCO del Compuesto A (4.64 Kg) en un rendimiento de 87% (100% de porcentaje de área de cromatografía líquida (LCAP), 78.9% en peso del Compuesto A). La sal DABCO del Compuesto A es un solvato de acetato de isopropilo (IPAC) de acuerdo con el Esquema de Reacción 3. La sal DABCO del Compuesto A es el punto de control de purificación de mejor desempeño para mejorar la pureza de la sustancia de fármaco (Compuesto A). Típicamente, la pureza de las mezclas de reacción brutas de 97 a 99 de pureza de porcentaje de área de cromatografía líquida se puede mejorar a 100 de pureza de porcentaje de área de cromatografía líquida (sin impurezas a un nivel mayor que

0.05 de porcentaje de área de cromatografía líquida) usando la cristalización de la sal DABCO. A efectos comparativos, la mejora de la pureza de la sustancia de fármaco (Compuesto A) usando el Compuesto A etanolato como un punto de control
 5 permite que las mezclas de reacción brutas de 97 a 99 de pureza de porcentaje de área de cromatografía líquida mejoren a 99.5 a 99.6 de pureza de porcentaje de área de cromatografía líquida (y múltiples impurezas están presentes en el material filtrado a niveles mayores que 0.05 de
 10 porcentaje de área de cromatografía líquida).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 0,49 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 0.64 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H), 1.23 (d, $J = 6.0$ Hz, 12H), 1.41 (s, 6H), 1.43 (d, $J = 7.6$ Hz, 12H), 2.02 (s, 6H), 2.05-2.00 (m, 2H), 2.30-2.15 (m, 4H), 2.71 (d, $J = 13.2$, 2H), 2.84 (dd, $J =$
 15 2.0, 13.6, 2H), 2.90 (d, $J = 13.6$ Hz, 2H), 2.96 (s, 12H), 3.11 (pent, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.67-3.22 (m, 2H), 3.55-3.48 (m, 2H), 4.07 (dd, $J = 10.4$, 13.2 Hz, 2H), 4.99 (sept, $J = 6.4$ Hz, 2H), 5.13 (d, $J = 11.2$ Hz, 2H), 7.10-6.98 (m, 8H), 7.35-7.10 (m, 8H), 13.2 (br, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ ppm
 20 15.3, 15.7, 20.3, 21.0, 21.4, 21.8, 25.6, 32.6, 39.6, 41.5, 44.5, 44.6, 44.8, 47.0, 54.8, 58.4, 67.6, 69.2, 76.7, 77.0, 77.4, 125.7, 126.9, 128.2, 128.5, 129.8, 133.9, 134.0, 137.5, 143.8, 170.7, 174.6, 176.3. m.p. 103°C.

Preparación del Compuesto A cristalino anhidro

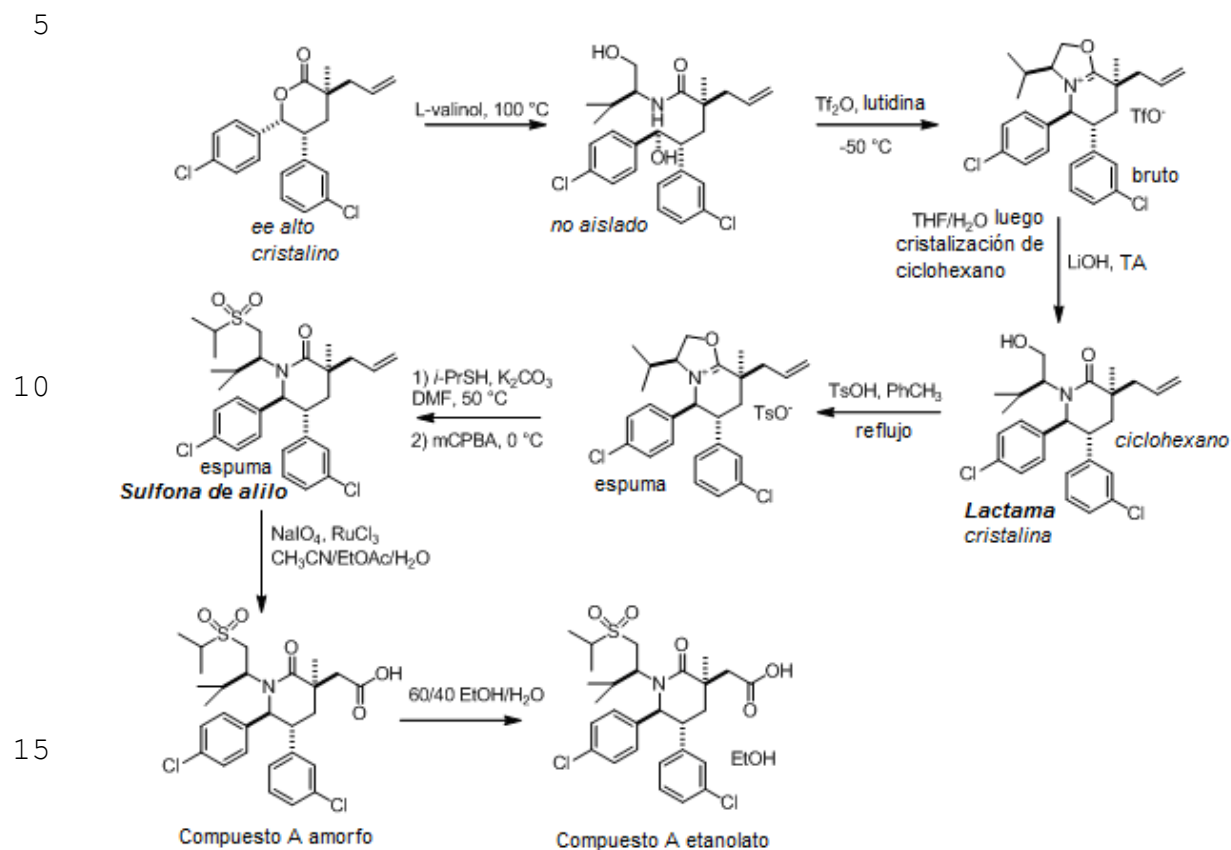
Se agregó acetato de isopropilo (41.4 L) y agua (41.4 L) a la sal 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO) de (3S,5R,6S)-3-alil-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((S)-1-(isopropil sulfonil)-3-metilbutan-2-il)-3-metilpiperidin-2-ona (8.28 Kg, 5.79 mol). A la mezcla se agregó ácido clorhídrico acuoso 4M (3 L, 12.1 mol) y la mezcla bifásica se agitó durante 30 minutos. Las fases se separaron y las fases orgánicas se lavaron dos veces con fosfato de sodio acuoso 1M a pH 6 (25 L) y una vez con cloruro de sodio acuoso (7 % en peso, 33 L). La mezcla se destiló a presión reducida para producir una masa de destilado de 56 Kg a la vez que se agregaba acetato de isopropilo (42 L). Se midieron el contenido de acetato de isopropilo y el contenido de agua por Karl Fisher y eran menores que uno por ciento en la solución. Se filtró la fase orgánica. Se destiló la fase orgánica a presión reducida para generar una masa de destilado de 20 Kg a la vez que se agregaba ácido acético (45 L). Se calentó la solución hasta 60 °C y se agregó agua desionizada (29 L) durante el transcurso de 30 minutos. Se agregaron semillas de (3S,5R,6S)-3-alil-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((S)-1-(isopropilsulfonil)-3-metilbutan-2-il)-3-metilpiperidin-2-ona (320 g, 0.56 mol) como una suspensión en ácido acético y agua desionizada (3/2, 1 L). Se agitó la mezcla a 60 °C durante 3

h y se enfrió hasta 20 °C durante el transcurso de 6 h. Se agitó la mezcla a 20 °C durante 12 h. Se agregó agua desionizada (7 mL) durante el transcurso de 1 h y se agitó la mezcla durante una hora más. Se filtró el producto y se lavó la torta de filtración una vez con una mezcla de ácido acético y agua desionizada (1/1, 13 L) y tres veces con agua desionizada (3 x 65 L). Se secó el producto bajo nitrógeno para proporcionar (3S,5R,6S)-3-alil-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((S)-1-(isopropil sulfonil)-3-metilbutan-2-il)-3-metilpiperidin-2-ona (6.3 Kg) en un rendimiento de 92% (100% de LCAP, 100.3% en peso, 320 ppm de ácido acético, <100 ppm de agua).

En el Esquema de Reacción A se muestra una síntesis del Compuesto A. Un intermedio importante en la síntesis es el compuesto (3S,5S,6R,8S)-8-alil-6-(3-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-3-isopropil-8-metil-2,3,5,6,7,8-hexahidroxazolo[3,2-a]piridin-4-io naftalen-1-sulfonato (también denominado en la presente "sal de oxoiminio" o "sal de oxazolinio"). Debido a las dificultades para cristalizar las sales TfO⁻ o TsO⁻ de (3S,5S,6R,8S)-8-alil-6-(3-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-3-isopropil-8-metil-2,3,5,6,7,8-hexahidroxazolo[3,2-a]piridin-4-io naftalen-1-sulfonato, no se aislaron. La cristalización es útil debido a que se puede usar para retirar impurezas generadas en el proceso o

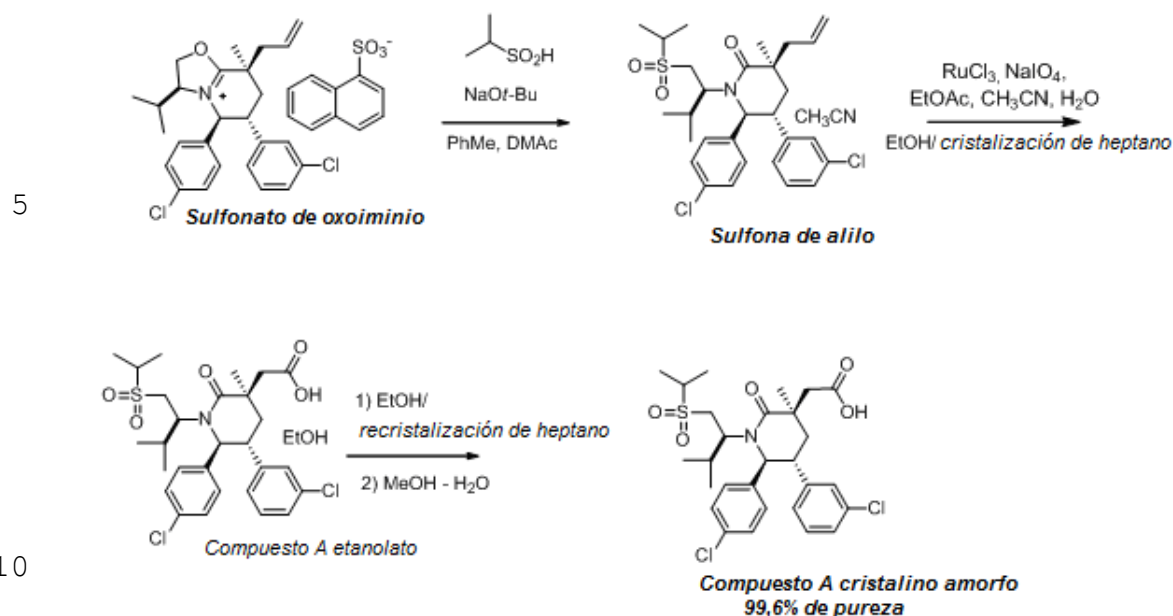
encontradas en los materiales de partida. Por lo tanto, se puede usar una hidrólisis a una lactama cristalina seguido de una reformación de la sal de oxoiminio.

Esquema de Reacción A



La presente invención describe un proceso para fabricar una sal de naftalensulfonato de oxoiminio y particularmente una sal de naftalensulfonato de oxoiminio, solvato hemi tolueno, que es cristalina. El uso de la sal de naftalensulfonato de oxoiminio, solvato hemi tolueno proporciona un método mejorado para fabricar el Compuesto A (Véase Esquema de Reacción B a continuación).

Esquema de Reacción B



La sal de oximinio, hidrato hemi-tolueno se fabricó calentando (3S, 5R, 6S)-3-alil-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((S)-1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)-3-metilpiperidin-2-ona y ácido 1-naftaleno sulfónico en tolueno en condiciones de deshidratación. El material cristalino se caracteriza como un solvato hemi-tolueno por NMR, DSC y XRPD. Esta forma cristalina es una sustancia no perecedera, que es, por lo tanto, adecuada como reactivo para fabricar el Compuesto A. Una forma de fabricar la sal de oximinio es por intercambio de iones usando 1-naftalen-sulfonato, seguido de cristalización a partir de tolueno. Se descubrió que las ventajas de usar sulfonato de 1-naftaleno en vez de otros contraiones incluyeron cinética de cristalización rápida,

15

20

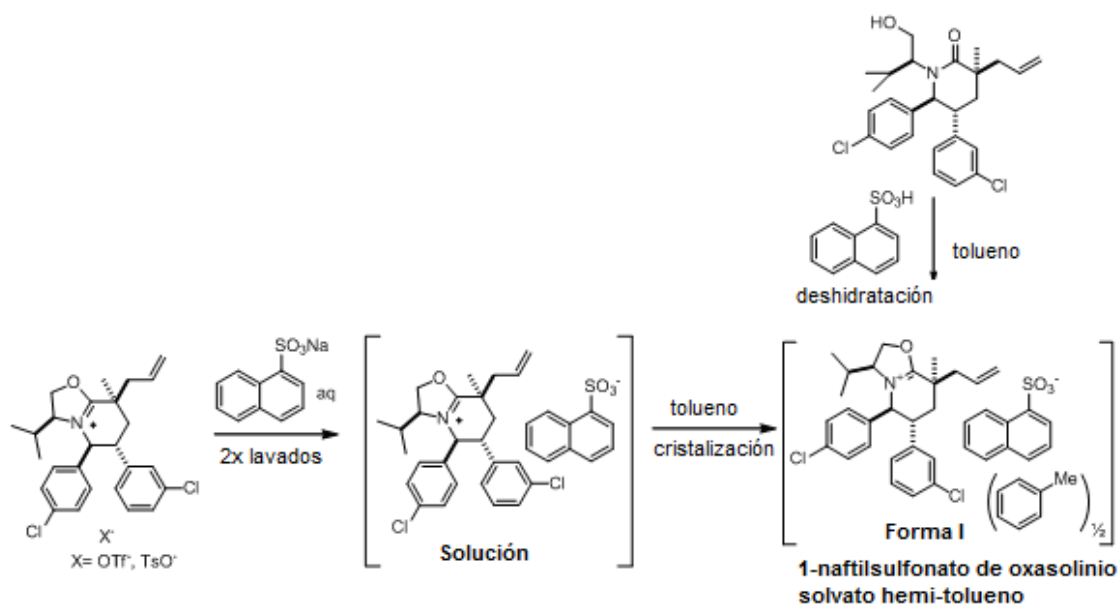
hábito y tamaño de cristales predecibles, baja solubilidad a temperatura ambiente en tolueno (<10 mg/ml), alto punto de fusión (207-209 °C) y más importante, alta capacidad de purga de impurezas. Todas las impurezas del proceso incluyendo

5 estereoisómeros se purgaron de forma rutinaria a menos que 0.5 de porcentaje de área de cromatografía líquida (LCAP) con una única cristalización. (Véase Esquema de Reacción C a continuación).

Esquema de Reacción C

10

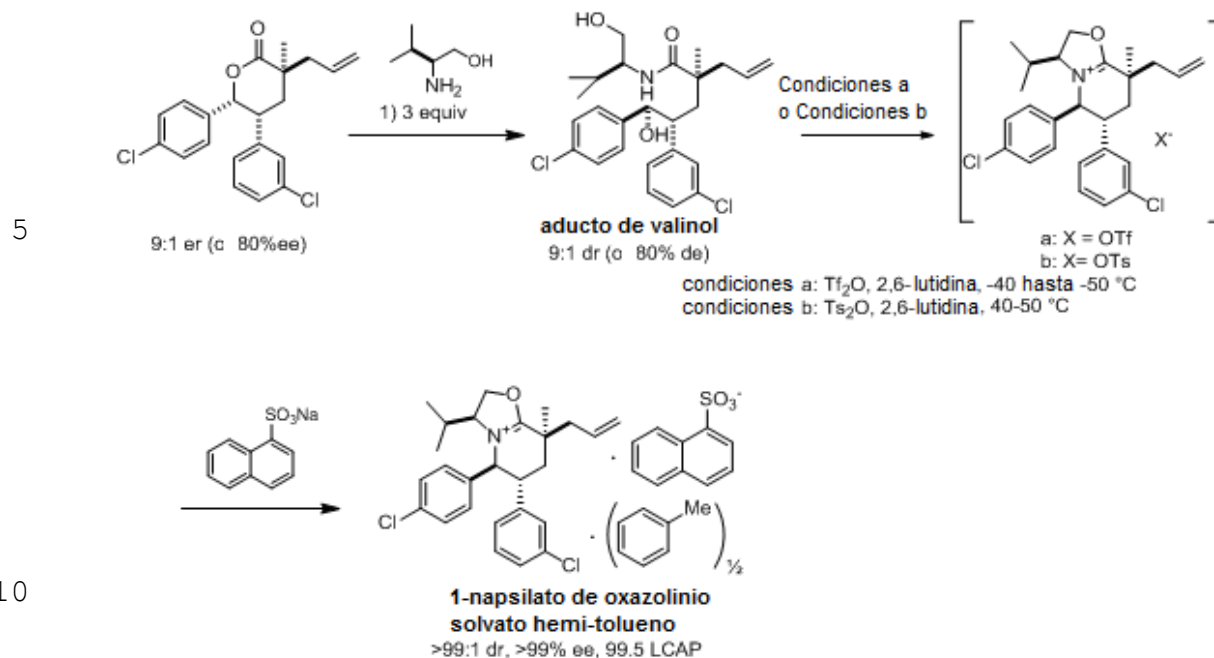
15



20

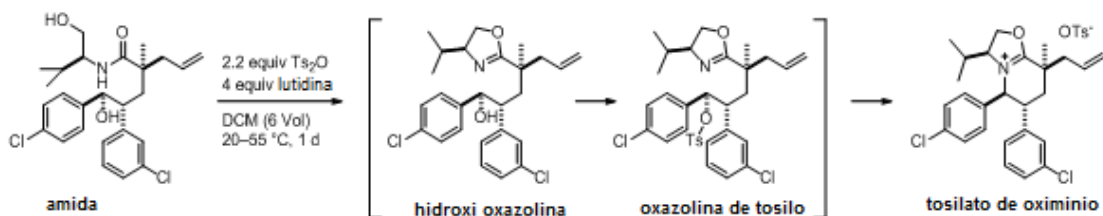
La formación de la sal de oxoiminio como se muestra en el Esquema de Reacción D a continuación se podría lograr por ciclación de deshidratación doble usando Tf₂O en condiciones criogénicas (condiciones a) o usando Ts₂O a temperaturas elevadas (condiciones b).

Esquema de Reacción D



Las ventajas de las Condiciones es que la reacción se pudo realizar en un solo paso. Sin embargo, estas condiciones pueden tener reacciones secundarias (tales como eliminación indeseable que lleva a subproductos del tipo estilbeno) y procesamiento criogénico indeseable. El último (condiciones b) es un proceso etapa a paso, con una formación bien caracterizada de intermediarios en el camino a la sal de naftalensulfonato de oxoiminio. Debido a que Ts_2O es un reactivo menos intenso, se reducen significativamente las ciclaciones dobles indeseadas y se pueden obtener mayores rendimientos (>75% contra <60% de rendimiento). Además, el proceso es más deseable para el aumento en condiciones de calentamiento.

Esquema de Reacción E



La conversión etapa a etapa de aducto de valinol (marcado como "amida" en el Esquema de Reacción E) en sal de naftalensulfonato de oxoiminio en condiciones de Ts_2O se muestra en el Esquema de Reacción E.

A continuación hay una descripción del proceso que permitió un suministro de múltiples kilogramos de la sal de oxoiminio. El primer etapa del proceso es hacer reaccionar (3S,5R,6R)-3-alil-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-3-metiltetrahidro-2H-piran-2-ona con L-valinol a temperatura elevada. La baja pureza óptica (80% de ee) y la pureza general (85%) de las lactonas de partida son aceptables. El aducto de valinol se forma como una mezcla diastereomérica, que se pliega en etapas sintéticas posteriores.

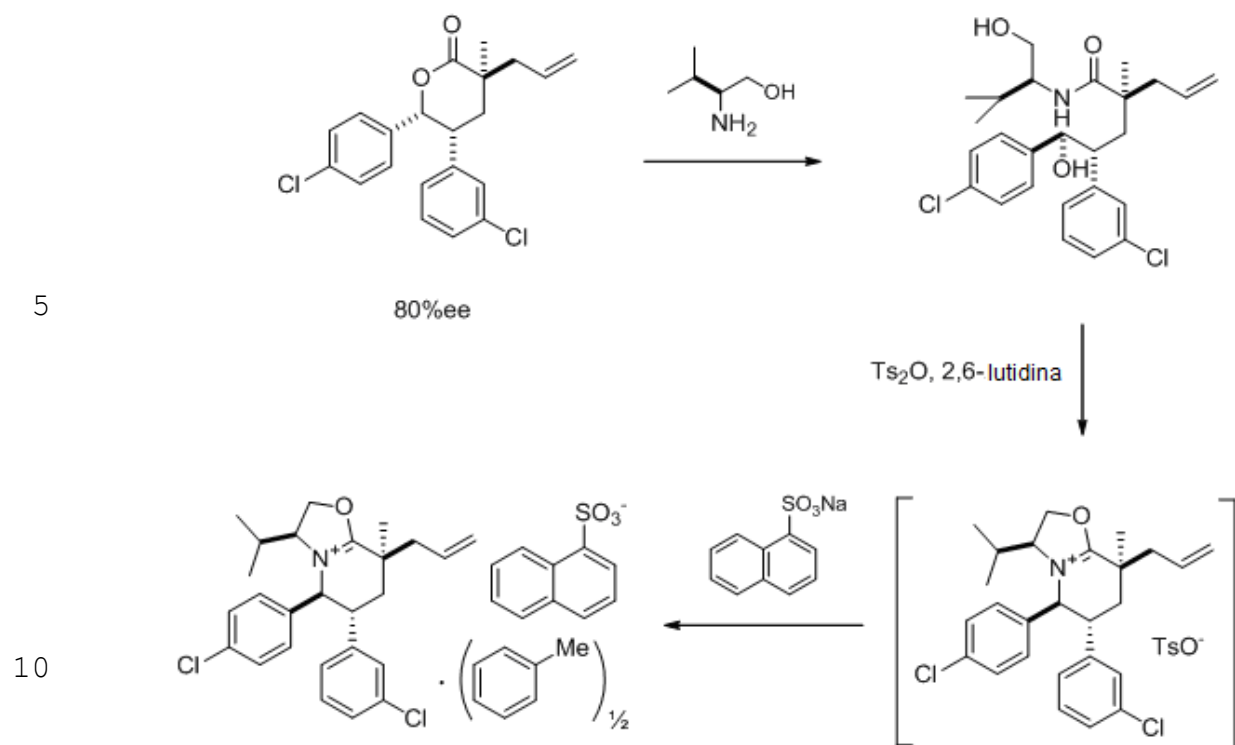
En la presencia de 2,6-lutidina, la reacción del aducto de valinol (amida en el Esquema de Reacción E) con anhídrido tósico es esencialmente instantánea de 15 hasta 25 °C, proporcionando hidroxi oxazolina como un intermedio estable. En presencia de más anhídrido tósico y 2,6-lutidina, se forma un segundo intermedio de reacción observable, oxazolina de

tosilo. Por último, luego de un calentamiento prolongado de la mezcla de reacción a su temperatura de reflujo (55 °C durante 1 día), la reacción se completa para proporcionar tosilato de oxoiminio.

5 La mezcla de reacción se inactiva con ácido sulfúrico y se lava múltiples veces con una solución de 1-naftilsulfonato de sodio para facilitar el intercambio de contraiones. Luego de una etapa de destilación donde el solvente de reacción se cambia de diclorometano a tolueno, la sal de oxoiminio se
10 cristaliza como un solvato hemi-tolueno tipo barra.

 En resumen, la sal de oxoiminio cristalina es un intermedio estable aislable que es bueno para purgar varias impurezas tales como diastereómeros y estilbeno usando cristalización. Como material para fabricar el compuesto A,
15 la sal de oxoiminio, solvato hemi-tolueno tiene rasgos deseables, incluyendo capacidad de aislamiento en una alta pureza química y estereoisomérica, propiedades de volumen adecuadas para técnicas de fabricación estándar y estabilidad al almacenaje.

20 Esquema de Reacción F



Preparación de sal de oximinio, solvato hemi-tolueno:

De acuerdo con el Esquema de Reacción F, L-Valinol (2.6 Kg, 25.2 mol) se deritió a 50 °C y se agregó (3S,5R,6R)-3-
 15 alil-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-3-metiltetrahidro-2H-piran-2-ona (3.6 Kg, 84.0 % en peso, 80.8% de ee, 7.9 mol).
 La mezcla se calentó hasta 110 °C y se agitó a esa temperatura durante 5 h. La mezcla se enfrió hasta 20 °C y se agregó diclorometano (17.9 L). Se agregó ácido clorhídrico 1N
 20 acuoso (18.5 L) y la mezcla bifásica se agitó durante 10 min. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa de cloruro de sodio (20% en peso, 7 L). La fase orgánica se destiló a presión atmosférica para producir

una masa de destilado de 13.7 Kg a la vez que se agrega diclorometano (3.3 L). La fase orgánica se agregó durante el transcurso de 10 min a una solución de anhídrido *p*-toluensulfónico (5.9 Kg, 18 mol) en diclorometano (23.0 L).

5 Se agregó 2,6-lutidina (3.56 Kg, 33.2 mol) durante el transcurso de 1 h, manteniendo la temperatura de la mezcla por debajo de 25 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 40 min. La mezcla se destiló a presión atmosférica y a 40 °C para producir una masa de destilado de 13.0 Kg. La mezcla se

10 agregó a ácido sulfúrico acuoso 2N (19.5 Kg) durante el transcurso de 15 min, manteniendo la temperatura por debajo de 20 °C. La mezcla se agitó durante 15 min y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó dos veces con una solución acuosa de 1-naftilsulfonato de sodio (10 % en peso,

15 19.4 Kg) y una vez con una solución acuosa de bicarbonato de sodio (5 % en peso, 19.5 Kg). Se agregó dihidrato de ácido 1-naftilsulfónico (Aldrich, 64 g, 0.26 mol).

La fase orgánica se destiló a presión reducida y se mantuvo la temperatura a 50 °C para producir una masa de

20 destilado de 39.9 Kg a la vez que se agregaba tolueno (27.0 L). La mezcla se sembró con sal de oxoiminio, solvato hemi-tolueno (40 g, 0.06 mol) y se agitó durante 20 min. (El material sembrado se preparó por el mismo proceso en un

experimento a menor escala llevado a cabo anteriormente). La mezcla se enfrió hasta 20 °C y se agitó durante 20 h. La mezcla se filtró. La torta del producto se lavó con tolueno (7.9 L) y se secó bajo nitrógeno para proporcionar sal de oxoiminio, solvato hemi-tolueno (3.7 Kg, 63.6 % en peso, 99.7 % de ee, 9/1 DR) en un rendimiento de 76%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.03-8.00 (m, 1H), 7.93-7.90 (m, 3H), 7.56-7.42 (m, 6.5 H), 7.33 (s, 1H), 7.27-7.13 (m, 6H), 5.85 (m, 1H), 5.35 (m, 3H), 5.02 (m, 1H), 4.93 (t, 1H, J = 9.98 Hz), 4.3 (m, 1H), 4.09 (m, 1H), 2.79 (m, 2H), 2.39 (t, 1H, J = 13.3 Hz), 2.3 (s, 1.5 H), 2.01 (dd, 1H, J = 13.69, 3.13 Hz), 1.34 (s, 3H), 0.61 (d, 3H, J = 6.46 Hz), 0.53 (d, 3H, J = 6.85 Hz), 0.41 (m, 1H).

Sal de oxoiminio anhidra

Se disolvió la sal de oxoiminio, solvato hemi-tolueno (1 g) en cloroformo (10 mL) y la solución se concentró a presión reducida. Al residuo obtenido se le agregó cloroformo (10 mL) y la solución se concentró a presión reducida nuevamente. Por último, al residuo obtenido se le agregó cloroformo (10 mL) y la solución se concentró a presión reducida.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.13 (d, 1H, J = 8.61 Hz), 8.35 (d, 1H, J = 7.24 Hz), 7.86 (t, 2H, J = 9.0 Hz), 7.57 (m, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.28 (m, 5H), 7.09 (m, 3H), 6.11 (d, 1H, J = 11.15 Hz), 5.81 (m, 1H), 5.54 (m, 1H), 5.32 (m, 2H), 4.79 (m,

1H), 4.64 (dd, 1H, $J = 9.00, 4.89$ Hz), 3.56 (m, 1H), 2.89 (t, 1H, $J = 13.69$ Hz), 2.65 (m, 2H), 1.97 (dd, 1H, $J = 14.08, 3.33$ Hz), 1.54 (s, 3H), 0.66 (s, 3H), 0.36 (m, 1H), 0.59 (s, 3H).

5

10

15

20