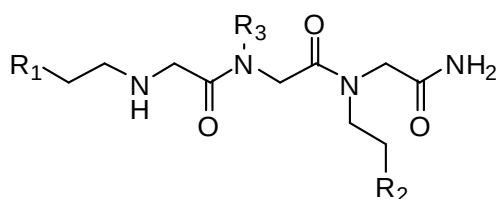


SÍNTESIS DE AGONISTAS DE PEQUEÑAS MOLÉCULAS DE LA NEUROTROFINA

Campo Técnico

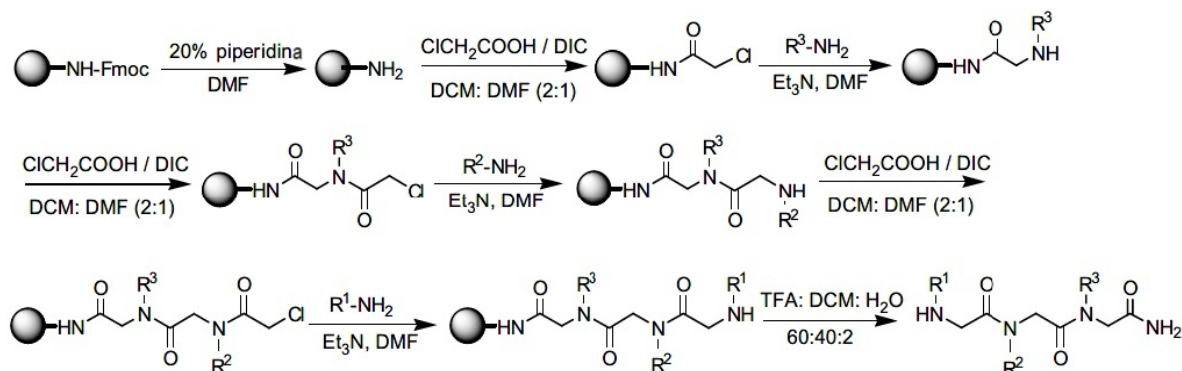
[0001] Esta divulgación pertenece al campo de la terapéutica de los trastornos neurológicos, psiquiátricos, y del envejecimiento. En particular, esta divulgación se relaciona con una vía de síntesis de agonistas de molécula pequeña de neurotrofinas (Factor de Crecimiento Nervioso (NGF, por sus siglas en inglés) o Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro (BDNF, por sus siglas en inglés)), más específicamente moléculas pequeñas de fórmula FI:



(FI)

Antecedentes

[0002] Se conoce una vía de síntesis para compuestos de fórmula FI. Por ejemplo, Masip et al. (Med. Chem. 13 (2005)1929 (doi:j.bmc.2005.01.024)) divulga una síntesis en fase sólida que utiliza un formato de barrido posicional y una estrategia de submonómero. Esta vía de síntesis comprende 7 pasos antes de un paso final de escisión para recuperar la molécula diana desde el soporte sólido (Resina de amida de pista), como se muestra a continuación:

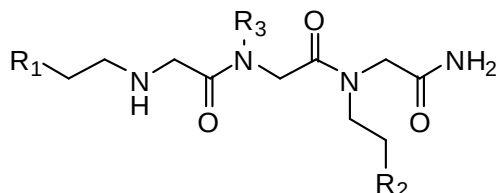


[0003] El primer paso de esta vía de síntesis es la desprotección de la función amina del soporte sólido. Los seis pasos siguientes son una repetición de una secuencia de dos pasos, es decir una acilación seguida inmediatamente de una aminación. Por lo tanto, en esta vía de síntesis, las moléculas se cultivan de manera secuencial utilizando aminas primarias apropiadas en relación con la molécula diana.

[0004] Aunque este paso de síntesis puede ser satisfactorio en ciertas condiciones, sería beneficioso proponer una vía de síntesis sin utilizar un soporte sólido, que fuera en particular más adecuada para la síntesis a gran escala para la fabricación industrial.

Síntesis

- 5 **[0005]** Se propone un proceso para sintetizar un compuesto de fórmula FI:



(FI)

en donde:

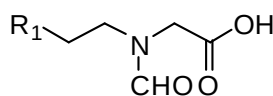
- 10 R_1 es fenilo sustituido con halógeno o trifluorometilo, y además opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo integrado por halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), y haloalquilo (C_1-C_6); o alternatively R_1 es pirrolidin-1-ilo;

R_2 es 2-oxo-pirrolidin-1-ilmetilo o sulfamoilfenilo; y

R_3 se selecciona de propilo, 1-metiletilo, butilo, 2-metilpropilo, pentilo, 1 -metil-butilo, 2- metilbutilo, hexilo, 4-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2-metilpentilo, y 1- metilpentilo;

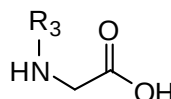
- 15 que comprende los pasos de:

(S1) Proporcionar un compuesto CS1 de fórmula FCS1:



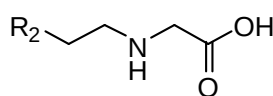
FCS1

(S2) Proporcionar un compuesto CS2 de fórmula FCS2:



FCS2

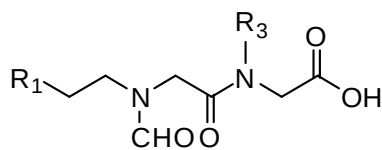
(S3) Proporcionar un compuesto CS3 de fórmula FCS3:



FCS3

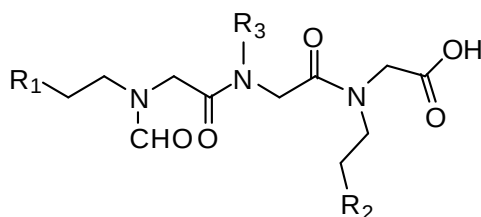
20

(S4) Hacer reaccionar CS1 con CS2 en un solvente orgánico dando como resultado un compuesto CS4 de fórmula FCS4:



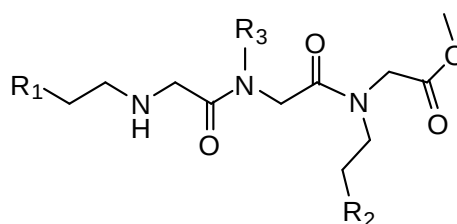
FCS4

5 (S5) Hacer reaccionar CS3 con CS4 en un solvente orgánico dando como resultado un compuesto CS5 de fórmula FCS5:



FCS5

10 (S6) Hacer reaccionar CS5 con un ácido en un solvente alcohólico dando como resultado un compuesto CS6 de fórmula FCS6:



FCS6

(S7) Hacer reaccionar CS6 con amoníaco en un solvente orgánico.

Breve Descripción de los Dibujos

15 **Fig. 1**

[0006] La Figura 1 representa una vía de síntesis de acuerdo con la divulgación del compuesto de fórmula FI en donde R_1 es 2-fluorofenilo, R_2 es metilpirrolidin-2-ona y R_3 es isobutilo.

Fig. 2

20 [0007] La Figura 2 muestra los espectros de $^1\text{HRMN}$ en CDCl_3 de ácido 2-{N-[2-(2-fluorofenil)etil]formamido}acético.

Fig. 3

[0008] La Figura 3 muestra los espectros de $^1\text{HRMN}$ de clorhidrato de ácido 2-[(2-metilpropil)amino]acético en DMSO.

Fig. 4

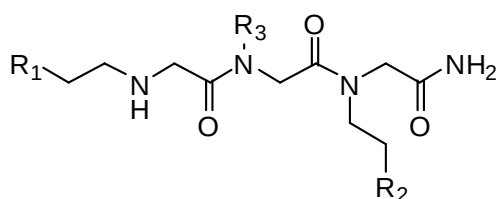
[0009] La Figura 4 muestra los espectros de $^1\text{HMRN}$ de clorhidrato de ácido 2-[[3-(2-oxopirrolidin-1il)propil]amino]acético en DMSO.

Fig. 5

[0010] La Figura 5 muestra los espectros de $^1\text{HMRN}$ de N-(carbamoilmetil)- 2-(2-[[2-(2-fluorofenil)etil]amino]-N-(2-metilpropil)acetamido)-N-[3-(2-oxopirrolidin-1il)propil]acetamida en CD_3OD .

Descripción detallada de la divulgación

[0011] Como se mencionó más arriba, la divulgación se refiere a un proceso para sintetizar un compuesto de fórmula FI:



(FI)

en donde:

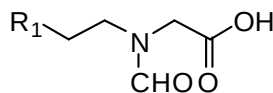
R_1 es fenilo sustituido con halógeno o trifluorometilo, y además opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo integrado por halógeno, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_6$), y haloalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$); o alternativamente R_1 es pirrolidin-1-ilo;

R_2 es 2-oxo-pirrolidin-1-ilmetilo o sulfamoilfenilo; y

R_3 se selecciona de propilo, 1-metiletilo, butilo, 2-metilpropilo, pentilo, 1 -metil-butilo, 2- metilbutilo, hexilo, 4-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2-metilpentilo, y 1- metilpentilo;

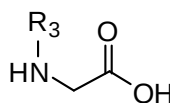
que comprende los pasos de:

(S1) Proporcionar un compuesto CS1 de fórmula FCS1:



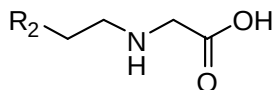
FCS1

(S2) Proporcionar un compuesto CS2 de fórmula FCS2:



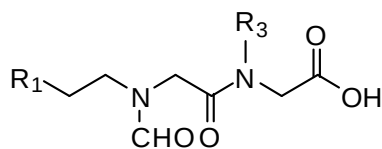
FCS2

(S3) Proporcionar un compuesto CS3 de fórmula FCS3:



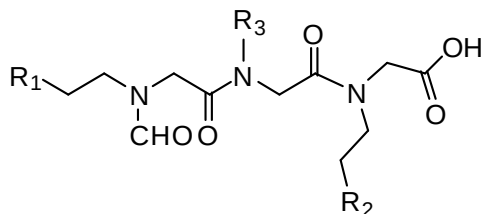
FCS3

(S4) Hacer reaccionar CS1 con CS2 en un solvente orgánico dando como resultado un compuesto CS4 de fórmula FCS4:



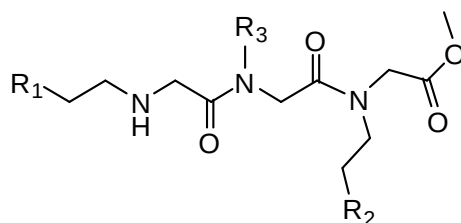
FCS4

(S5) Hacer reaccionar CS3 con CS4 en un solvente orgánico dando como resultado un compuesto CS5 de fórmula FCS5:



FCS5

(S6) Hacer reaccionar CS5 con un ácido en un solvente alcohólico dando como resultado un compuesto CS6 de fórmula FCS6:



FCS6

(S7) Hacer reaccionar CS6 con amoníaco en un solvente orgánico.

El paso (S1)

[0012] De acuerdo con la presente divulgación, el paso (S1) consiste en proporcionar un compuesto de fórmula FCS1. Según los conocimientos del solicitante, en el momento de la presente divulgación, los compuestos de fórmula FCS1 no están disponibles en el comercio.

[0013] CS1 se puede obtener haciendo reaccionar ácido glioilico con una amina de fórmula $\text{NH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-R}_1$. En consecuencia, en una realización, el paso (S1) se lleva a cabo haciendo reaccionar ácido glioilico con una amina de fórmula $\text{NH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-R}_1$ en agua a una temperatura entre 65°C y 90°C, con preferencia entre 70°C y 85°C y con mayor preferencia aproximadamente 80°C.

[0014] En una realización específica, el paso (S1) se lleva a cabo a una relación de ácido glioxílico a amina de aproximadamente 2,05, por ejemplo entre 2,0 y 2,25.

[0015] De acuerdo con la presente divulgación, R_1 es fenilo sustituido con halógeno o trifluorometilo, y además opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo integrado por halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), y haloalquilo (C_1-C_6); o alternativamente R_1 es pirrolidin-1-ilo.

[0016] En una realización preferida R_1 es 2-fluorofenilo.

El paso (S2)

[0017] De acuerdo con la presente divulgación, el paso (S2) consiste en proporcionar un compuesto de fórmula FCS2. Según los conocimientos del solicitante, en el momento de la presente divulgación, los compuestos de fórmula FCS2 ya se han divulgado.

[0018] Sin embargo, CS2 se puede obtener haciendo reaccionar ácido glioxílico con una amina de fórmula NH_2-R_3 . En consecuencia, en una realización, el paso (S2) se lleva a cabo haciendo reaccionar ácido glioxílico con una amina de fórmula NH_2-R_3 en agua a una temperatura entre 65°C y 90°C, con preferencia entre 70°C y 85°C y con mayor preferencia aproximadamente 80°C, y luego se añade ácido clorhídrico (HCl) concentrado a una temperatura de 80°C o mayor, con preferencia 90°C o mayor y con mayor preferencia de 100°C.

[0019] En una realización el HCl concentrado es una solución acuosa a 35% HCl.

[0020] La relación de HCl a amina de fórmula NH_2-R_3 está comprendida entre 1,05 y 5, con preferencia entre 1,5 y 4, con mayor preferencia entre 2 y 3.

[0021] De acuerdo con la presente divulgación, R_3 se selecciona de propilo, 1-metiletilo, butilo, 2-metilpropilo, pentilo, 1-metil-butilo, 2-metilbutilo, hexilo, 4-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2-metilpentilo, y 1-metilpentilo.

[0022] En una realización preferida, R_3 es 2-metilpropilo.

El paso (S3)

[0023] De acuerdo con la presente divulgación, el paso (S3) consiste en proporcionar un compuesto de fórmula FCS3. Según los conocimientos del solicitante, en el momento de la presente divulgación, los compuestos de fórmula FCS3 no están disponibles en el comercio.

[0024] CS3 se puede obtener haciendo reaccionar ácido glioxílico con una amina de fórmula $NH_2-CH_2-CH_2-R_2$. En consecuencia, en una realización, el paso (S3) se lleva a cabo haciendo reaccionar ácido glioxílico con una amina de fórmula $NH_2-CH_2-CH_2-R_2$ en agua a una temperatura entre 65°C y 90°C, con preferencia entre 70°C y 85°C y con mayor preferencia aproximadamente 80°C, y luego se añade HCl concentrado a una temperatura de 80°C o mayor, con preferencia 90°C o mayor y con mayor preferencia de 100°C.

[0025] En una realización el HCl concentrado es una solución acuosa a 35% HCl.

[0026] La relación de HCl a amina de fórmula $\text{NH}_2\text{-R}_3$ está comprendida entre 1,05 y 5, con preferencia entre 1,5 y 4, con mayor preferencia entre 2 y 3.

[0027] De acuerdo con la presente divulgación, R_2 es 2-oxo-pirrolidin-1-ilmetilo o sulfamoilfenilo.

[0028] En una realización preferida, R_2 es 2-oxo-pirrolidin-1-ilmetilo.

5 El paso (S4)

[0029] De acuerdo con la presente divulgación, el paso (S4) consiste en sintetizar un compuesto de fórmula FCS4. Según los conocimientos del solicitante, en el momento de la presente divulgación, los compuestos de fórmula FCS4 no están disponibles en el comercio.

10 **[0030]** CS4 se puede obtener haciendo reaccionar CS1 con CS2 en un solvente orgánico. En consecuencia, en una realización, el paso (S4) se lleva a cabo haciendo reaccionar CS1 con CS2 a una temperatura a partir de 0°C hasta temperatura ambiente entre 20°C y 25°C en presencia de 2,3,4,6,7,8,9,10-octahidropirimido[1,2-a]azepina, también conocida como 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) y carbonildiimidazol.

15 **[0031]** El solvente orgánico en el paso (S4) se puede seleccionar del grupo integrado por dimetilformamida y acetonitrilo....

El paso (S5)

[0032] De acuerdo con la presente divulgación, el paso (S5) consiste en sintetizar un compuesto de fórmula FCS5. Según los conocimientos del solicitante, en el momento de la presente divulgación, los compuestos de fórmula FCS5 no están disponibles en el comercio.

20 **[0033]** CS5 se puede obtener haciendo reaccionar CS3 con CS4 en un solvente orgánico. En consecuencia, en una realización, el paso (S5) se lleva a cabo a temperatura ambiente entre 20°C y 25° en presencia de 2,3,4,6,7,8,9,10-octahidropirimido[1,2-a]azepina, también conocida como 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) y carbonildiimidazol.

25 **[0034]** El solvente orgánico en el paso (S4) se puede seleccionar del grupo integrado por dimetilformamida, acetonitrilo y dimetilsulfóxido.

El paso (S6)

[0035] De acuerdo con la presente divulgación, el paso (S6) consiste en sintetizar un compuesto de fórmula FCS6. Según los conocimientos del solicitante, en el momento de la presente divulgación, los compuestos de fórmula FCS6 no están disponibles en el comercio.

30 **[0036]** CS6 se puede obtener haciendo reaccionar CS5 con un ácido en un solvente alcohólico, con preferencia con H_2SO_4 en metanol.

[0037] En una realización, el paso (S6) se lleva a cabo a reflujo.

El paso (S7)

35 **[0038]** El paso (S7) es el paso final de la síntesis de los compuestos de fórmula FI de acuerdo con la presente divulgación. En este paso final, CS6 reacciona con amoníaco.

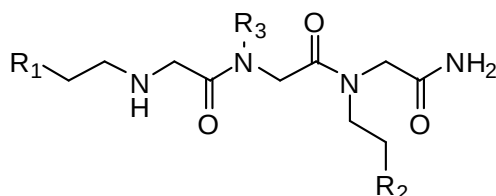
[0039] En una realización, el paso (S7) se lleva a cabo a una temperatura entre -30°C y -50°C, con preferencia entre -35°C y -45°C y con mayor preferencia de -40°C.

[0040] En el paso (S7), el amoníaco podría estar en forma líquida, por ejemplo en una solución acuosa o alcohólica, por ejemplo metanol o en forma gaseosa, siendo preferible la forma gaseosa.

- 5 **[0041]** En una realización, el compuesto de fórmula FI se obtiene con menos del 0,3% de cada impureza individual al final del paso (S7).

El compuesto de fórmula FI

[0042] De acuerdo con la presente divulgación, el compuesto de fórmula FI es el siguiente:



(FI)

en donde:

R₁ es fenilo sustituido con halógeno o trifluorometilo, y además opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo integrado por halógeno, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), y haloalquilo (C₁-C₆); o alternativamente R₁ es pirrolidin-1-ilo;

- 15 R₂ es 2-oxo-pirrolidin-1-ilmetilo o sulfamoilfenilo; y

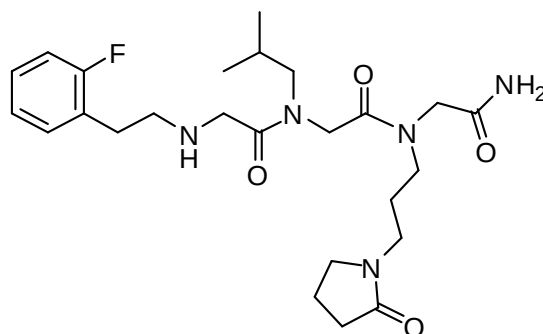
R₃ se selecciona de propilo, 1-metiletilo, butilo, 2-metilpropilo, pentilo, 1 -metil-butilo, 2- metilbutilo, hexilo, 4-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2-metilpentilo, y 1- metilpentilo.

- 20 **[0043]** Cuando R₁ es alquilo (C₁-C₆), éste puede ser metilo, etilo, propilo, butilo, 2-metilpropilo, pentilo, 2 metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, hexilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, estando R₁ unido por medio de cualquier carbono.

[0044] Cuando R₁ es alcoxi (C₁-C₆), éste puede ser -O-R₄, en donde R₄ puede ser metilo, etilo, propilo, butilo, 2-metilpropilo, pentilo, 2 metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, hexilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, estando R₄ unido por medio de cualquier carbono al oxígeno, y estando R₁ unido por medio del oxígeno.

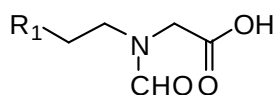
- 25 **[0045]** Cuando R₁ es haloalquilo (C₁-C₆), éste puede ser -X-R₄, en donde X es un átomo de halógeno, con preferencia seleccionado de flúor, cloro y bromo, en donde R₄ puede ser metilo, etilo, propilo, butilo, 2-metilpropilo, pentilo, 2 metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, hexilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, estando R₄ unido por medio de cualquier carbono al átomo de halógeno, y estando R₁ unido por medio del oxígeno.

- 30 **[0046]** En una realización preferida, R₁ es 2-fluorofenilo, R₂ es 2-oxo-pirrolidin-1-ilmetilo y R₃ es 2-metilpropilo. De este modo, en una realización preferida, el compuesto de fórmula FI es el siguiente:



El compuesto CS1

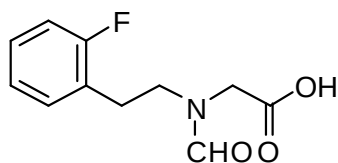
[0047] El paso (S1) del proceso de acuerdo con la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula FCS1:



5

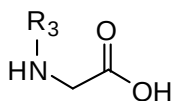
FCS1.

[0048] En una realización preferida, R₁ es 2-fluorofenilo. De este modo, en una realización preferida, el compuesto de fórmula FCS1 es el siguiente:



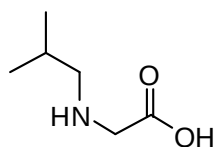
10 El compuesto CS2

[0049] El paso (S2) del proceso de acuerdo con la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula FCS2:



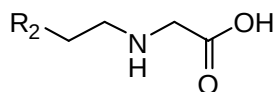
FCS2.

15 **[0050]** En una realización preferida, R₃ es 2-metilpropilo. De este modo, en una realización preferida, el compuesto de fórmula FCS2 es el siguiente:



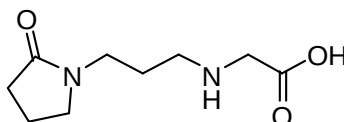
El compuesto CS3

20 **[0051]** El paso (S3) del proceso de acuerdo con la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula FCS3:



FCS3.

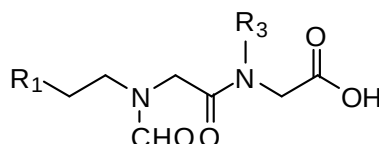
[0052] En una realización preferida, R_2 es 2-oxo-pirrolidin-1-ilmetilo. De este modo, en una realización preferida, el compuesto de fórmula FCS3 es el siguiente:



5

El compuesto CS4

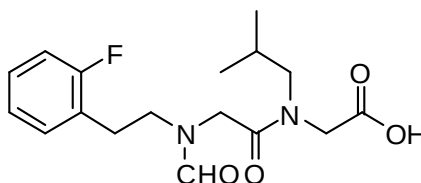
[0053] El paso (S4) del proceso de acuerdo con la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula FCS4:



FCS4.

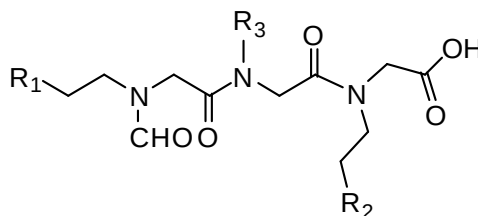
10

[0054] En una realización preferida, R_1 es 2-fluorofenilo y R_3 es 2-metilpropilo. De este modo, en una realización preferida, el compuesto de fórmula FCS4 es el siguiente:



El compuesto CS5

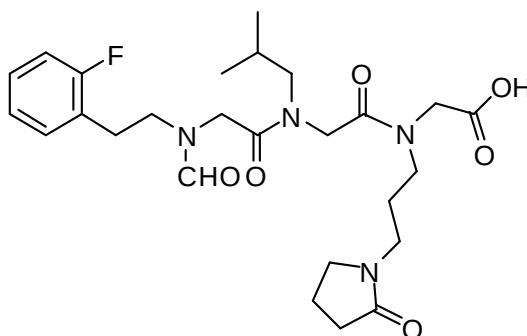
[0055] El paso (S5) del proceso de acuerdo con la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula FCS5:



FCS5.

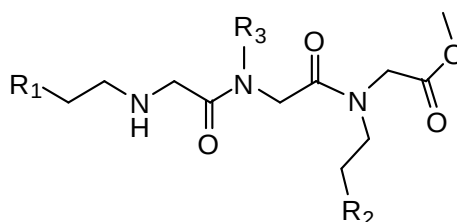
[0056] En una realización preferida, R_1 es 2-fluorofenilo, R_2 es 2-oxo-pirrolidin-1-ilmetilo y R_3 es 2-metilpropilo. De este modo, en una realización preferida, el compuesto de fórmula FCS5 es el siguiente:

20



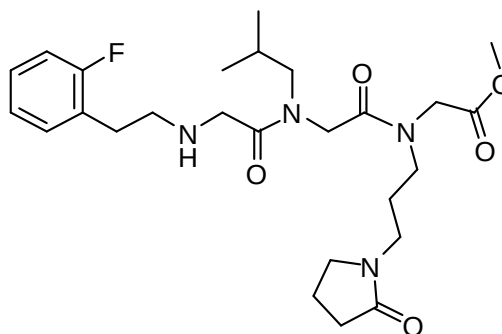
El compuesto CS6

[0057] El paso (S6) del proceso de acuerdo con la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula FCS6:



FCS6.

[0058] En una realización preferida, R₁ es 2-fluorofenilo, R₂ es 2-oxo-pirrolidin-1-ilmetilo y R₃ es 2-metilpropilo. De este modo, en una realización preferida, el compuesto de fórmula FCS6 es el siguiente:



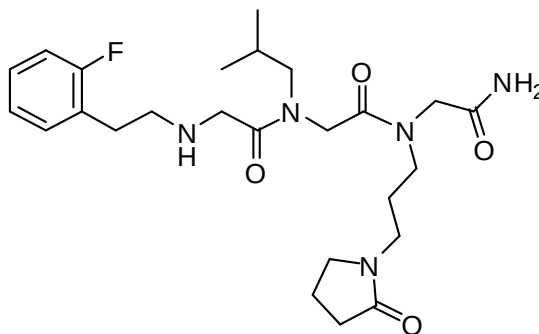
Composiciones farmacéuticas

[0059] La divulgación también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto de fórmula FI obtenido por medio del método de síntesis que se describe más arriba, y opcionalmente uno o más excipiente(s) farmacéuticamente aceptable(s).

[0060] En una realización, la composición farmacéutica comprende menos del 0,3% de cada impureza individual.

Ejemplo

Síntesis de N-(carbamoilmetil)- 2-(2-{[2-(2-fluorofenil)etil]amino}-N-(2-metilpropil)acetamido)-N-[3-(2-oxopirrolidin-1il)propil]acetamida (figura 1):



5

Paso (S1)

[0061] Se añadió una solución de Ácido glioxílico (50% en peso en agua) (8939 ml, 81,02 mol) a una suspensión de 2-fluorofenetilamina (5500 g, 39,52 mol) en agua (27,5 L) y se agitó a 80°C (temp interna). Apareció un sólido cremoso después de la adición de amina.

10 **[0062]** El sólido, formado previamente, pasó a adquirir consistencia gomosa. A continuación la reacción se calentó a 80°C (temp interna) durante otras 3 horas.

[0063] La Cromatografía Líquida-Espectroscopía de Masas (LC-MS) mostró una conversión total al producto deseado.

15 **[0064]** La reacción se enfrió hasta 5°C (2 horas) y el sólido formado se filtró y se lavó con agua fría (5°C) (5000 ml) y se secó a 50°C bajo vacío hasta peso constante.

[0065] El sólido se trituró en 5000 ml de isopropanol (iPrOH) y se filtró después de 30 min. El sólido se secó a 50°C bajo vacío hasta peso constante.

[0066] Se obtuvieron 6410 g (72%) de ácido 2-{N-[2-(2-fluorofenil)etil]formamido}acético como un sólido blanquecino.

20 **[0067]** La Figura 2 muestra los espectros de ¹HRMN en CDCl₃ de ácido 2-{N-[2-(2-fluorofenil)etil]formamido}acético.

Paso (S2)

25 **[0068]** A una solución de isobutilamina (5400 ml, 54,34 mol) en agua (16 l) se le añadió Ácido glioxílico (50% en peso en agua) (12,3 L, 116,8 mol) manteniendo la temp interna por debajo de 65°C (1 h 30 min). Apareció una gran cantidad de burbujas durante la adición (emisión de CO₂).

[0069] Luego la solución se agitó a 82-86°C (temp interna) durante 16 horas.

[0070] La solución se convirtió en un líquido marrón oscuro después de 2 horas.

[0071] Después de 16 horas la reacción se enfrió hasta 65°C y se añadieron 12 M HCl (4989 ml, 57,87 mol) en una porción y esta solución se calentó durante otras 24 horas a 82-86°C (temp interna).

[0072] Después de 24 horas, se eliminó el agua y al residuo se le añadió 5 L de acetonitrilo. Este solvente se eliminó para quitar las trazas de agua.

- 5 **[0073]** El crudo obtenido se disolvió en 25 L de Acetonitrilo y se calentó a 80°C hasta solución total. Luego la solución se enfrió hasta 25°C y se sembró con el producto deseado (lot BN01_FSC_075). Después de 16 horas, el sólido se filtró.

[0074] El sólido obtenido se secó al vacío a 70°C hasta peso constante.

- 10 **[0075]** Se obtuvieron 5829 g (64%) de clorhidrato de ácido 2-[(2-metilpropil)amino]acético como copos blancos.

[0076] La Figura 3 muestra los espectros de ¹HRMN de clorhidrato de ácido 2-[(2-metilpropil)amino]acético en DMSO.

Paso (S3)

- 15 **[0077]** Una solución de 1-(3-aminopropil)pirrolidin-2-ona (4000 g, 28,13 mol) y Monohidrato de ácido glioxílico (5821 g, 57,8 mol) en agua (30 L) se calentó a 85°C durante 12 horas. Luego se le añadió HCl (35%) (4 L, 33,9 mol) y la reacción se calentó a 90°C durante otras 4 horas. Se eliminó el solvente y se añadieron 2000 ml de acetonitrilo para eliminar las trazas de agua. Esta operación se realizó 2 veces más.

- 20 **[0078]** Los sólidos obtenidos se recrystalizaron calentando a 90°C con 12 L de iPrOH, luego la suspensión se enfrió hasta 5°C durante 2 horas. El sólido se filtró y se lavó con 3 L de iPrOH y 2 de hexanos. El sólido se secó en un horno a 70°C hasta peso constante, para proporcionar 4479 g (67%) de sal clorhidrato de ácido 2-[[3-(2-oxopirrolidin-1il)propil]amino]acético como un sólido blanco.

- 25 **[0079]** La Figura 4 muestra los espectros de ¹HRMN de clorhidrato de ácido 2-[[3-(2-oxopirrolidin-1il)propil]amino]acético en DMSO.

Paso (S4)

[0080] A una solución de ácido 2-{N-[2-(2-fluorofenil)etil]formamido}acético (1300 g, 5,77 mol) en DMF (6,5 L), se le añadió CDI (1122 g, 6,92 mol). La mezcla resultante se agitó durante 1 hora. Se observaron burbujas que se debieron al CO₂ producido durante los primeros 10 min.

- 30 **[0081]** Después de 15 min la mezcla se enfrió a 5°C en un baño de agua/hielo. Luego se añadieron secuencialmente clorhidrato de ácido 2-[(2metilpropil)amino]acético (1936 g, 11,55 mol) y DBU (3450 ml, 23,08 mol). Después de la adición, la temperatura interna llegó a 10°C. La mezcla se agitó durante 15 min a 10°C y luego se le permitió llegar a 25°C.

[0082] El control de LC-MS después de 30 min mostró la conversión total del material de partida.

- 35 **[0083]** Luego se añadieron 10 L de agua y la fase acuosa se lavó dos veces con DCM (2x2000 ml). El pH de la fase acuosa se ajustó hasta 2 con HCl (35%) y se extrajo con Acetato de etilo (3x2000

ml). Los orgánicos se recogieron y se lavaron dos veces con salmuera, se secaron con MgSO_4 y el solvente se evaporó para obtener 1560 g (80%) del producto deseado como aceite marrón. El crudo se utilizará tal como está en el paso siguiente.

Paso (S5)

5 **[0084]** A una solución de ácido 2-(2-{N-[2-(2-fluorofenil)etil]formamido}-N-(2-metilpropil)acetamido)acético (1550 g, 4,58 mol) en Acetonitrilo (5600 ml) a 25°C bajo atmósfera de nitrógeno se le añadió en una porción Carbonildiimidazol (890 g, 5,49 mol) y se agitó a 25°C durante 30 min. Se observó una fuerte evolución del CO_2 .

10 **[0085]** Después de 30 min, la reacción se añadió a una solución de clorhidrato de ácido 2-[[3-(2-oxopirrolidin-1il)propil]amino]acético (2164 g, 9,17 mol) y DBU (2735 ml, 18,32 mol) en Acetonitrilo (5600 ml) bajo atmósfera de nitrógeno manteniendo la temperatura interna por debajo de 15°C. Luego la reacción se agitó a 25°C durante 1 hora.

[0086] En este momento la LC-MS mostró la conversión total al producto deseado.

15 **[0087]** El solvente se eliminó y se le añadió agua (10 L) al residuo, se extrajo 2 veces con 2000 ml de diclorometano (DCM). Luego la fase acuosa se acidificó con HCl (35%) hasta pH=2 y se extrajo con DCM (3x2000 ml). Los orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron para proporcionar 2032 g (85%) de ácido 2-[2-(2-{N-[2-(2-fluorofenil)etil]formamido}-N-(2-metilpropil)acetamido)-N-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]acetamido]acético como un aceite incoloro.

20 **[0088]** Esta muestra se utilizará en el paso siguiente sin purificación adicional.

Paso (S6)

25 **[0089]** A una solución de ácido 2-[2-(2-{N-[2-(2-fluorofenil)etil]formamido}-N-(2-metilpropil)acetamido)-N-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]acetamido]acético (2032 g, 3,9 mol) en Metanol (10L) a 25°C se le añadió H_2SO_4 98% (311 ml, 5,85 mol). Se detectó una transición exotérmica durante la adición, la temperatura se elevó hasta 53°C y luego la reacción se calentó bajo reflujo durante 12 horas.

[0090] Después de 12 horas la LCMS mostró la conversión total al producto deseado.

30 **[0091]** La reacción se enfrió hasta 25°C y se vertió en una solución de 1040 g de KHCO_3 (10,4 mol) en 4 L de agua (el pH se tamponó a 7,90-7,85). Luego el producto se extrajo con DCM (3x2000 ml). Los orgánicos se combinaron y se lavaron con 4 L de una solución de K_2CO_3 (25% p/p en agua) (el pH se tamponó a 11,90-11,75)

35 **[0092]** Los orgánicos se lavaron con agua (2X2000 ml) y salmuera (1x2000 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron para proporcionar 1480 g (75%) de 2-[2-(2-[[2-(2-fluorofenil)etil]amino]-N-(2-metilpropil)acetamido)-N-[3-(2-oxopirrolidin-1il)propil]acetamido]acetato de metilo como un aceite marrón claro.

[0093] Este material se utilizará en el paso siguiente sin purificación adicional.

Paso (S7)

[0094] Una solución de derivado de Metil éster (1480 g, 2,92 mol) en 7,4 L de metanol se burbujeó a -35°C con Amoníaco (gas) (695 g, 40,88 mol), durante la adición de amoníaco la temperatura interna se elevó hasta -3°C. Se dejó que esta solución llegara a 25°C y se agitó durante 24 horas.

- 5 **[0095]** Después de 24 horas la LCMS mostró la consumición total del material de partida. El solvente se eliminó al vacío.

[0096] El residuo se calentó bajo reflujo en 5000 ml de acetato de etilo hasta solución total. Luego se añadieron 140 g (10% p/p reactivo limitante) de carbón activado y la suspensión se agitó bajo reflujo de acetato de etilo durante 1 hora.

- 10 **[0097]** Luego la suspensión se filtró y se lavó con 2 L de acetato de etilo. Los líquidos se eliminaron hasta un volumen de 6 L (5 vol de acetato de etilo + 1 Kg de crudo).

[0098] Apareció un precipitado blanco. El sólido se filtró y se lavó con 1000 ml de Acetato de etilo y 1000 ml de MTBE y se secó bajo vacío a 40°C hasta peso constante (24 horas).

- 15 **[0099]** Se obtuvieron 1010 g (71% de rendimiento) de N-(carbamoilmetil)- 2-(2-[[2-(2-fluorofenil)etil]amino]-N-(2-metilpropil)acetamido)-N-[3-(2-oxopirrolidin-1il)propil]acetamida como sólido blanco.

[0100] La Figura 5 muestra los espectros de ¹HRMN de N-(carbamoilmetil)- 2-(2-[[2-(2-fluorofenil)etil]amino]-N-(2-metilpropil)acetamido)-N-[3-(2-oxopirrolidin-1il)propil]acetamida en CD₃OD.