

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 888 800**

51 Int. Cl.:

C07K 5/103 (2006.01)

C07C 271/22 (2006.01)

C07D 303/36 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.05.2016 PCT/IB2016/052994**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.11.2016 WO16185450**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.05.2016 E 16796004 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.07.2021 EP 3297678**

54 Título: **Procedimiento mejorado para la preparación de carfilzomib o sales farmacéuticamente aceptables del mismo**

30 Prioridad:

21.05.2015 IN 2543CH2015

25.05.2015 IN 2592CH2015

22.06.2015 IN 3106CH2015

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.01.2022

73 Titular/es:

LAURUS LABS LIMITED (100.0%)
2nd Floor, Serene Chambers, Road No. 7, Banjara Hills
Hyderabad 500034, IN

72 Inventor/es:

DEHURY, SANJAY KUMAR;
MEKALA, NAGARAJU;
SHAIK, JAHANGEER BABA;
BUDDEPU, SRINIVASA RAO;
KOLA, LAKSHMI KANTH;
INDUKURI, VENKATA SUNIL KUMAR;
GORANTLA, SEETA RAMA ANJANEYULU y
CHAVA, SATYANARAYANA

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 888 800 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento mejorado para la preparación de carfilzomib o sales farmacéuticamente aceptables del mismo

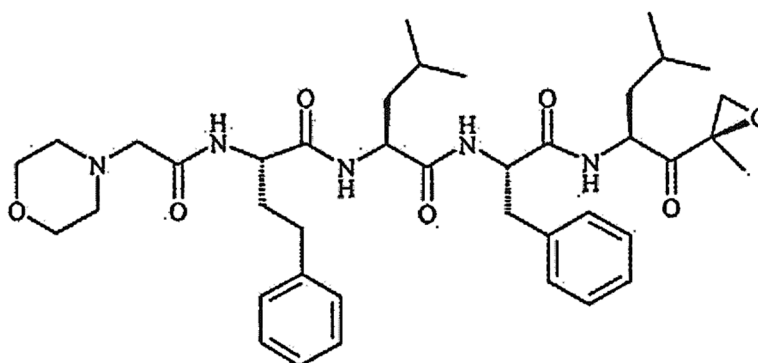
Campo de la invención

La presente invención se refiere en general a un procedimiento mejorado para la preparación de carfilzomib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se describe un procedimiento para la preparación de ((2S)-4-metil-1-((2R)-2-metiloxirano-2-il)-1-oxo-pentan-2-il)-carbamato de terc-butilo, un intermedio sintético para la preparación de carfilzomib.

Antecedentes de la invención

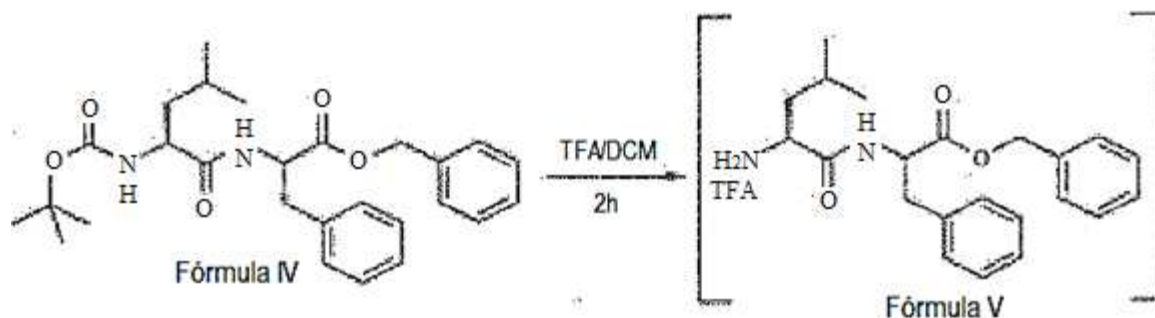
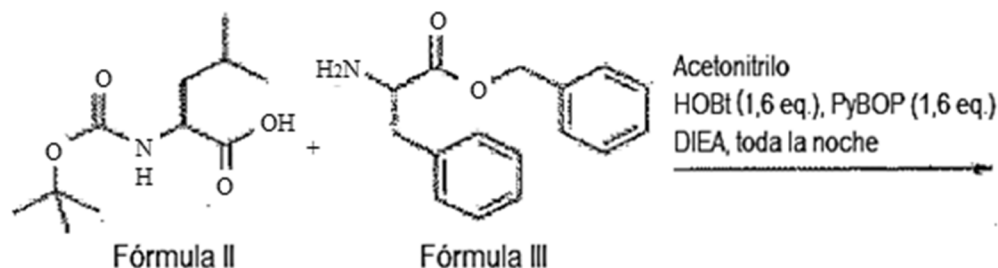
Carfilzomib es un tetrapéptido epoxicetona, también conocido como (2S)-N-((S)-1-((S)-4-metil-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopentan-2-il-carbamoyl)-2-fenil-etil)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)-4-fenilbutanamido)-4-metil-pentanamida, está representada por la siguiente estructura de Fórmula I:

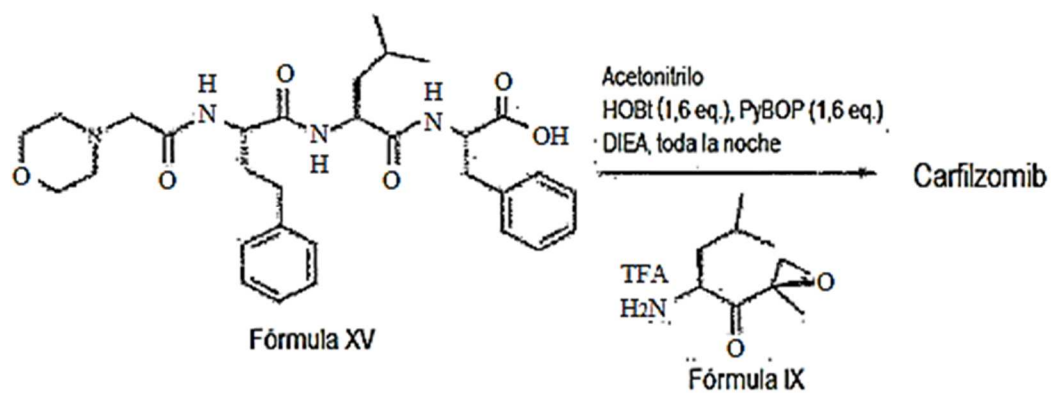
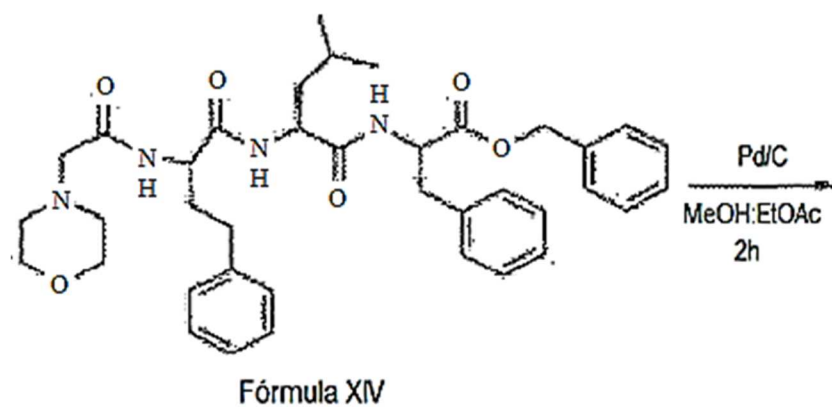
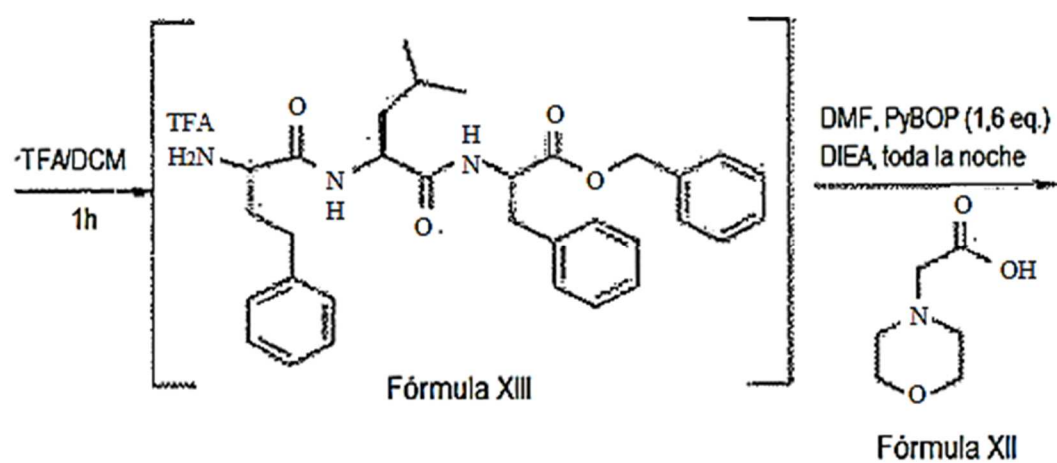
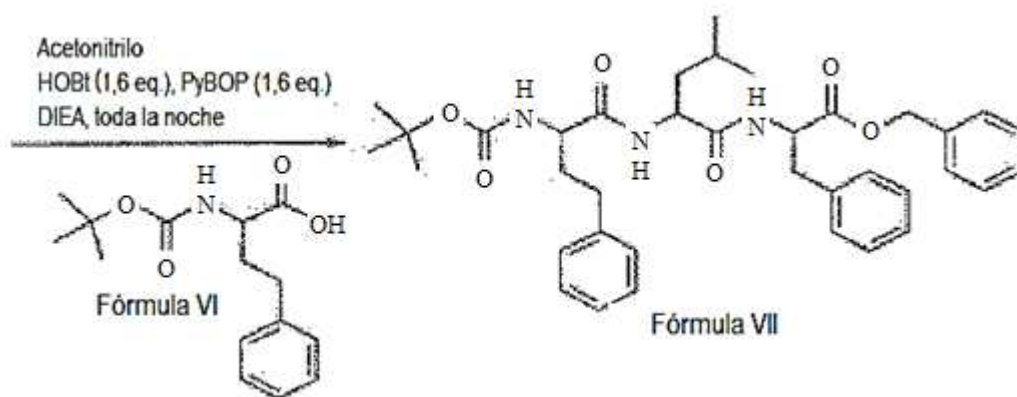


Fórmula I

Carfilzomib es comercializado por Onyx Pharma con el nombre comercial Kyprolis® y está indicado para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que han recibido al menos dos terapias previas, que incluyen bortezomib y un agente inmunomodulador, y han demostrado progresión de la enfermedad en o dentro de los 60 días posteriores a la finalización de la última terapia.

El documento WO 2005/105827 y la Patente de EE.UU. No. 7.232.818 ("la patente '818") describen una variedad de compuestos basados en péptidos y sus derivados, tales como carfilzomib, y el procedimiento para su preparación. El procedimiento descrito en la patente '818 se representa esquemáticamente de la siguiente manera:





La síntesis de carfilzomib como se describe en la patente '818 tiene ciertos inconvenientes ya que implica:

a) acoplamiento de N-boc-leucina de Fórmula II con el éster bencílico de fenilalanina de Fórmula III en presencia de una cantidad en exceso de agentes de acoplamiento tales como PyBOP de aproximadamente 1,6 p/p en equivalentes molares y un aditivo de HOBt de aproximadamente 1,6 p/p en equivalentes molares por mol de compuesto de Fórmula III, en un volumen mayor de un disolvente, tal como acetonitrilo, de aproximadamente 45 volúmenes para la preparación del compuesto de Fórmula IV;

b) acoplamiento de la sal de ácido trifluoroacético de Fórmula V con un compuesto de Fórmula VI en presencia de una cantidad en exceso de agentes de acoplamiento tales como PyBOP de aproximadamente 1,6 p/p en equivalentes molares y un aditivo de HOBt de aproximadamente 1,6 p/p en equivalentes molares por mol de compuesto de Fórmula IV, en un volumen mayor de un disolvente, tal como acetonitrilo, de aproximadamente 22 volúmenes para la preparación del compuesto de Fórmula VII;

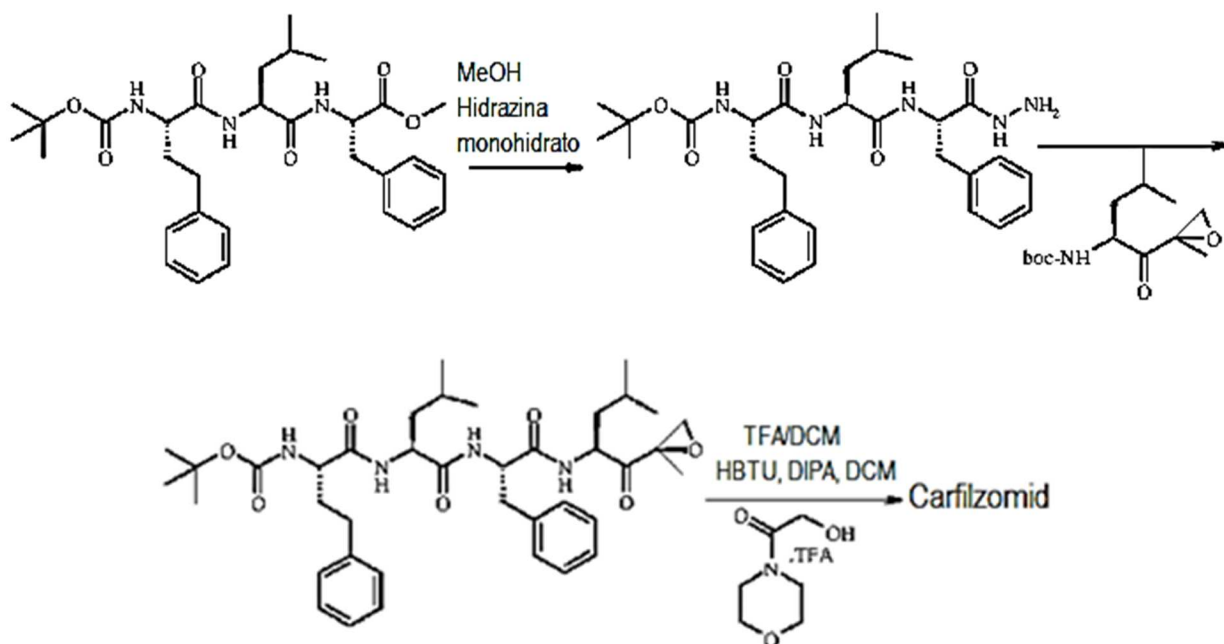
c) acoplamiento de la sal de ácido trifluoroacético de Fórmula XIII con ácido morfolinacético de Fórmula XII en presencia de una cantidad en exceso de agentes de acoplamiento tales como PyBOP de aproximadamente 1,6 p/p en equivalentes molares y un aditivo de HOBt de aproximadamente 1,6 p/p en equivalentes molares por mol de compuesto de Fórmula VII, en un volumen mayor de un disolvente, tal como dimetilformamida, de aproximadamente 24 volúmenes para la preparación del compuesto de Fórmula XIV; y

d) acoplamiento del compuesto de Fórmula XV con un compuesto de Fórmula IX en presencia de una cantidad en exceso de agentes de acoplamiento tales como PyBOP de aproximadamente 1,6 p/p en equivalentes molares por mol de compuesto de Fórmula XV, en un volumen mayor de un disolvente, tal como acetonitrilo, de aproximadamente 50 volúmenes para el preparación de carfilzomib;

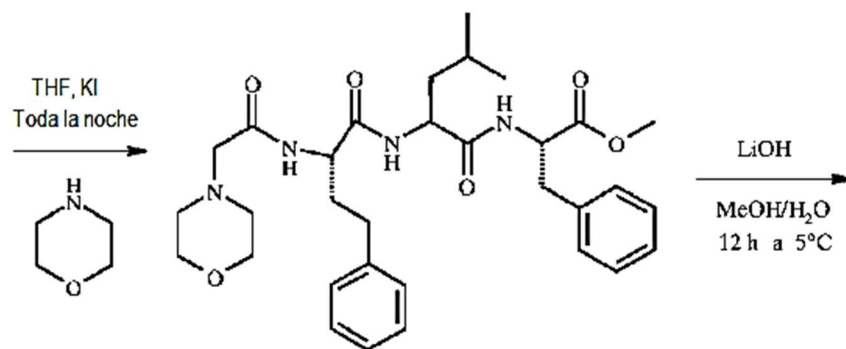
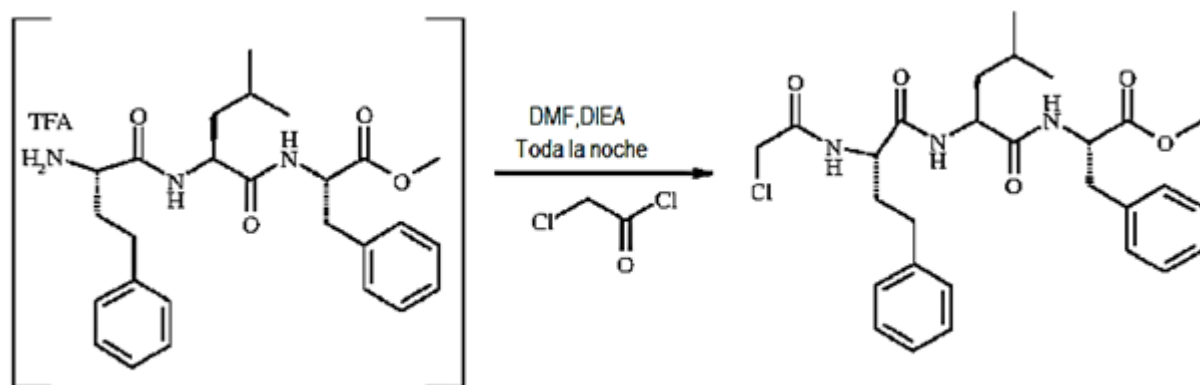
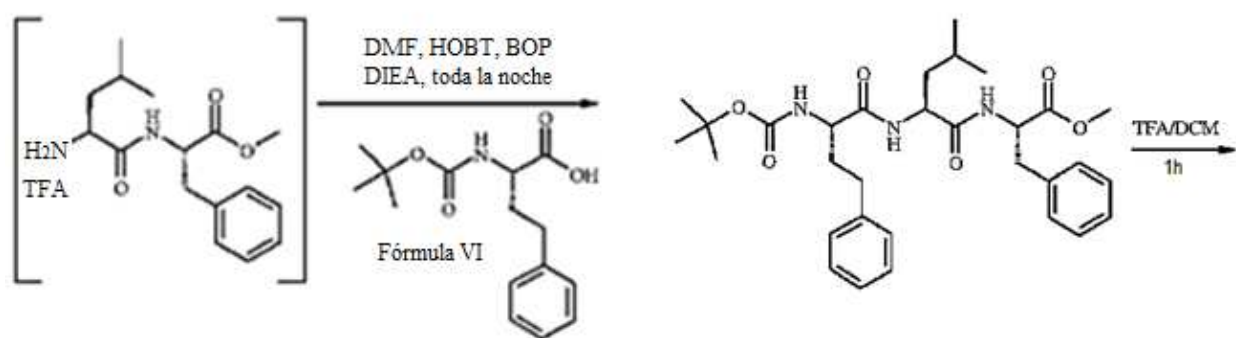
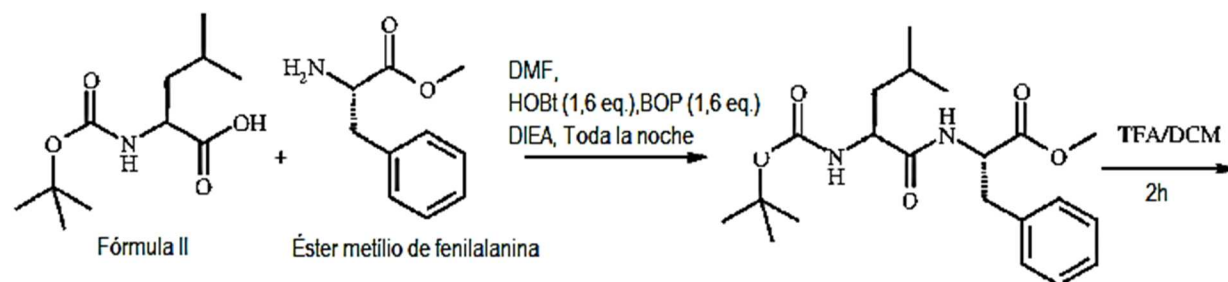
Todas las reacciones de acoplamiento de amidas mencionadas anteriormente implican el uso de una cantidad en exceso de agente de acoplamiento, una cantidad en exceso de un aditivo y un disolvente. El uso de una cantidad en exceso de estos reactivos da como resultado la formación de una mayor cantidad de HOBty y PyBOP sin reaccionar y el subproducto óxido de tris(pirrolidino fosfina), por lo que se necesitan técnicas de purificación separadas requeridas para obtener el producto de alta pureza, lo que contribuye a un impacto significativo en el rendimiento y pureza finales, por lo que el procedimiento no es viable para la fabricación a gran escala. Además, el procedimiento implica tiempos de reacción prolongados, lo que conduce a un aumento en el tiempo del ciclo de fabricación y a una disminución en el rendimiento y la calidad del producto.

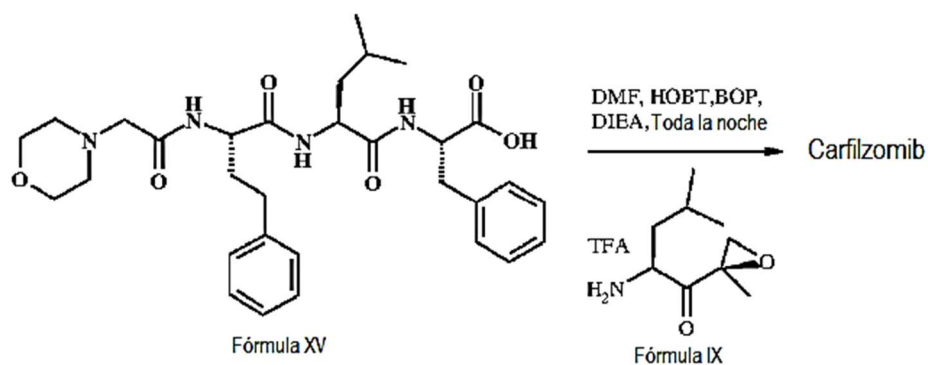
Además, la patente '818 implica extracciones con disolventes para el aislamiento de los compuestos intermedios y el producto final; procedimiento que también aísla los agentes de acoplamiento sin reaccionar presentes en el medio de reacción junto con los compuestos intermedios requeridos y el producto final. Por lo tanto, se requieren purificaciones adicionales para separar esos agentes de acoplamiento no deseados.

En Journal of Biological chemistry vol. 285, no. 51, págs. 40125-40134, 2010 se describe la preparación de carfilzomib. El procedimiento descrito en el artículo se representa esquemáticamente de la siguiente manera:



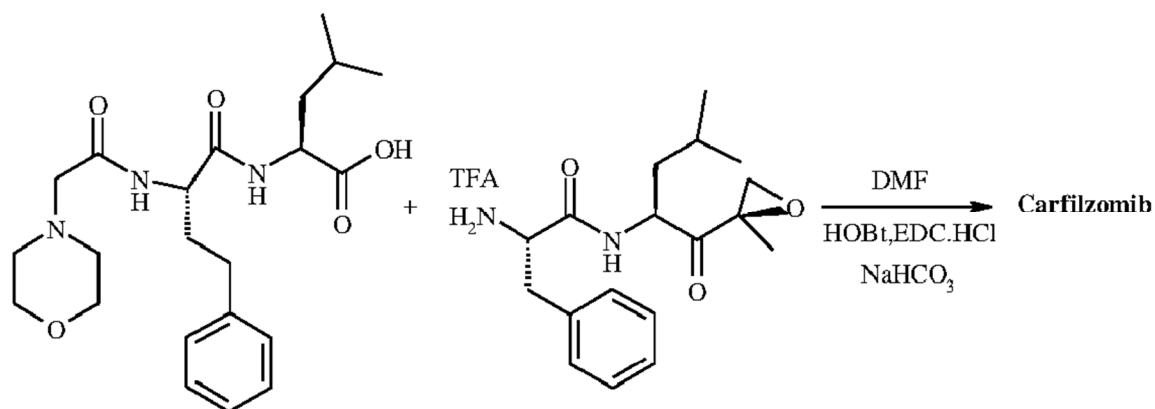
La Patente de EE.UU. No. 8.367.617 ("la patente '617") divulgó un procedimiento alternativo para la preparación de carfilzomib. El procedimiento descrito en la patente '617 se representa esquemáticamente de la siguiente manera:



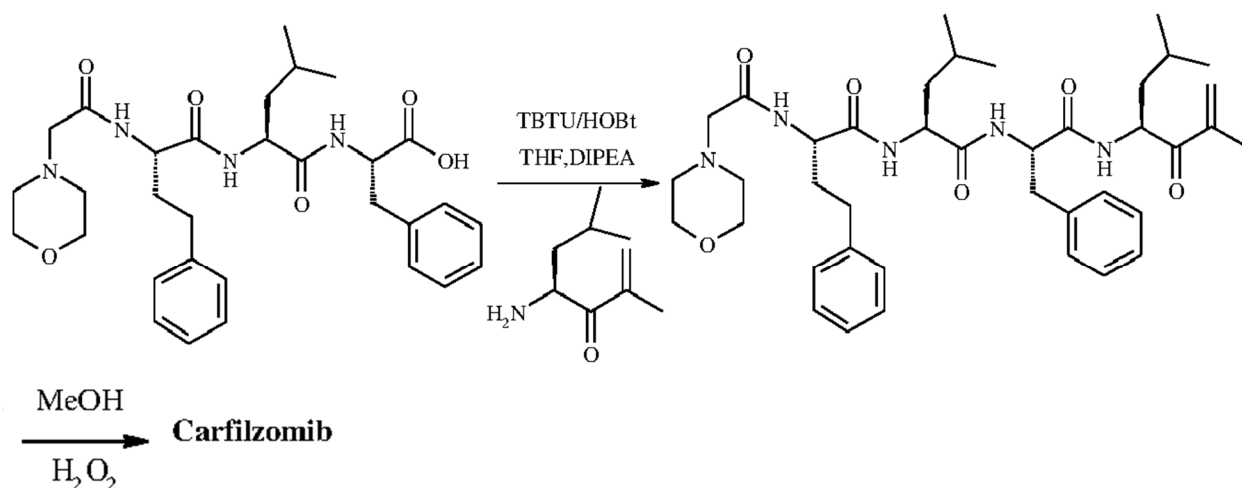


Sin embargo, el procedimiento descrito en la patente '617 también implica el uso de una cantidad excesiva de agentes de acoplamiento, igual que el mencionado para la patente' 818.

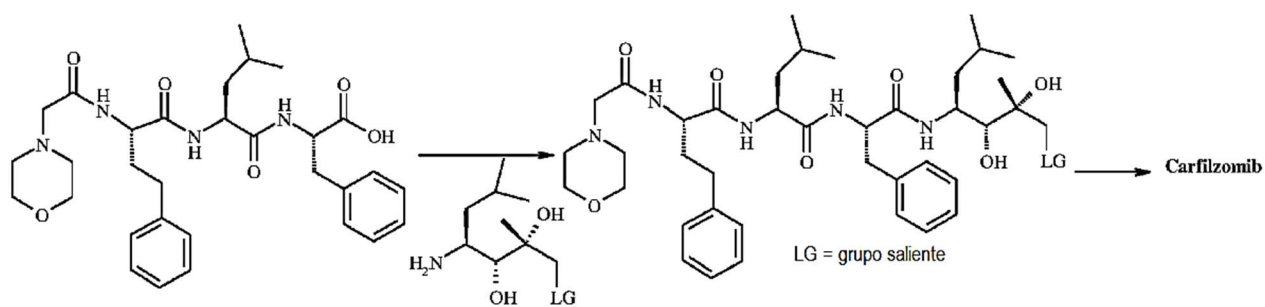
La Publicación PCT No. 2015/010436 ("la publicación '436") describe un procedimiento para la preparación de carfilzomib. El procedimiento descrito en la publicación '436 se representa esquemáticamente de la siguiente manera:



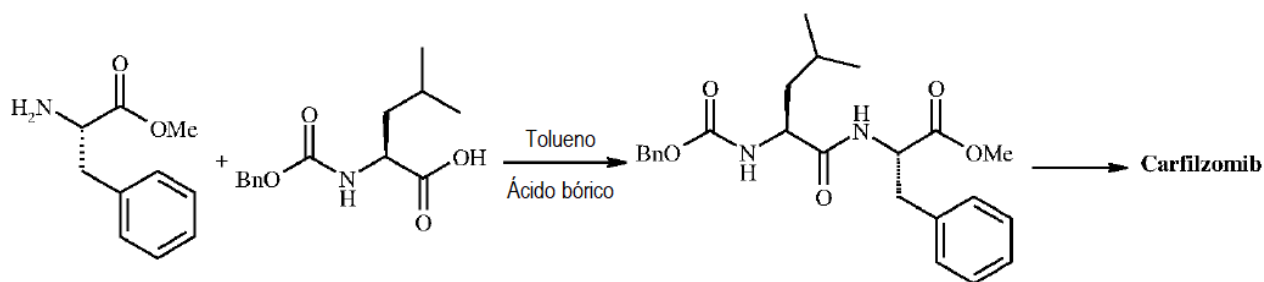
La Publicación PCT No. 2015/032621 ("la publicación '621") describe un procedimiento para la preparación de carfilzomib. El procedimiento descrito en la publicación '621 se representa esquemáticamente de la siguiente manera:



La Publicación PCT No. 2015/032622 ("la publicación '622") describe un procedimiento para la preparación de carfilzomib. El procedimiento descrito en la publicación '622 se representa esquemáticamente de la siguiente manera:

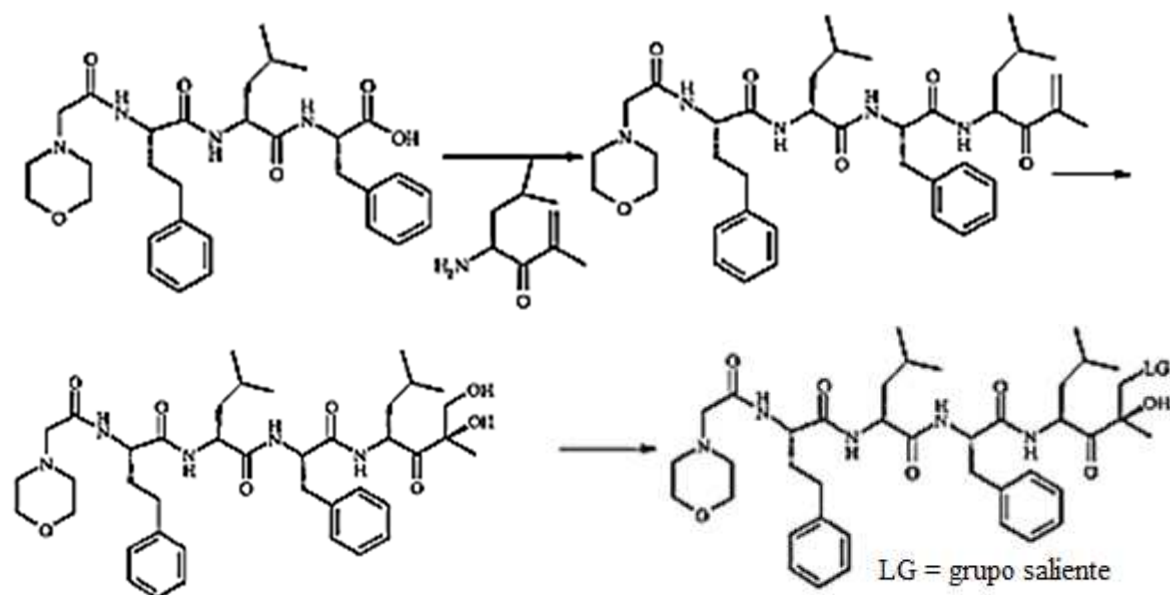


La Publicación PCT No. 2015/121769 ("la publicación '769") describe un procedimiento para la preparación de un compuesto intermedio de carfilzomib. El procedimiento descrito en la publicación '769 se representa esquemáticamente de la siguiente manera:



5

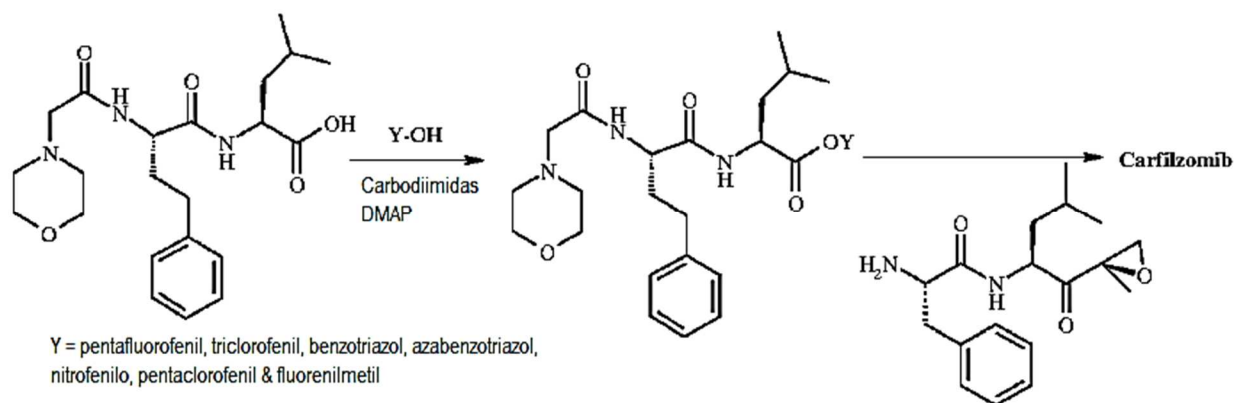
La Publicación PCT No. 2016/046843 ("la publicación '843") describe un procedimiento para la preparación de carfilzomib. El procedimiento descrito en la publicación '843 se representa esquemáticamente de la siguiente manera:



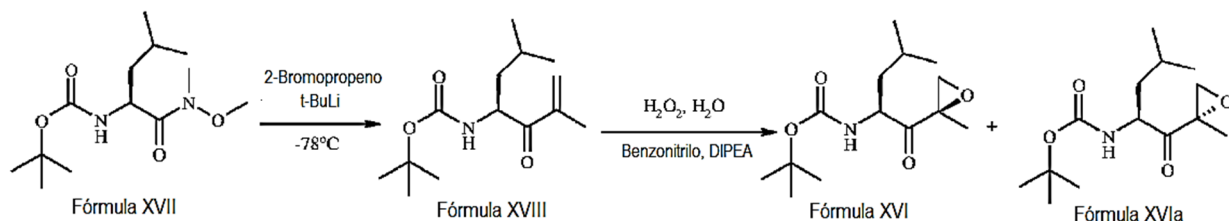
→ **Carfilzomib**

10

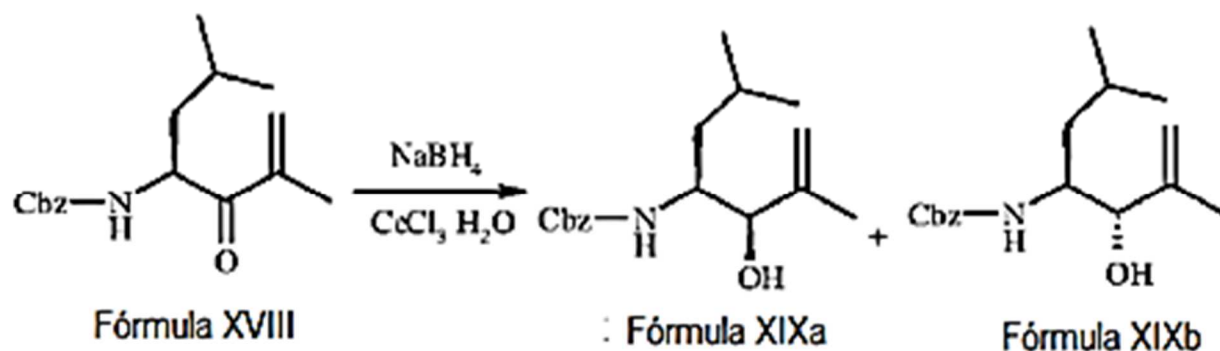
La Publicación PCT No. 2016/069479 ("la publicación '479") describe un procedimiento para la preparación de carfilzomib. El procedimiento descrito en la publicación '479 se representa esquemáticamente de la siguiente manera:

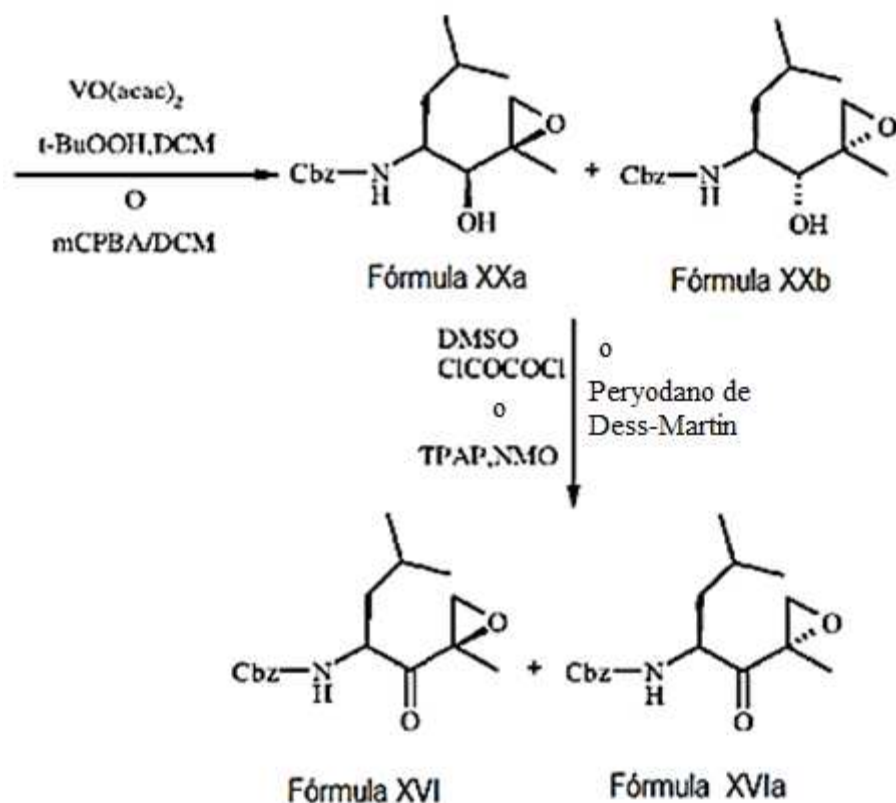


Kyung et al., en *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 9 (1999) 2283-2288 describe un procedimiento para la preparación del intermedio de carfilzomib de Fórmula XVI a partir de Weinrebamida de Fórmula XVII, que implica la epoxidación directa de la cetona α,β -insaturada de Fórmula XVIII en presencia de peróxido de hidrógeno para obtener una mezcla de diastereómeros de compuestos de Fórmula XVI y Fórmula XVIa en una relación de 1,7:1. Sin embargo, esta referencia no dice nada sobre el aislamiento de los compuestos intermedios obtenidos en este procedimiento. El procedimiento descrito por Kyung et al. se representa esquemáticamente de la siguiente manera:



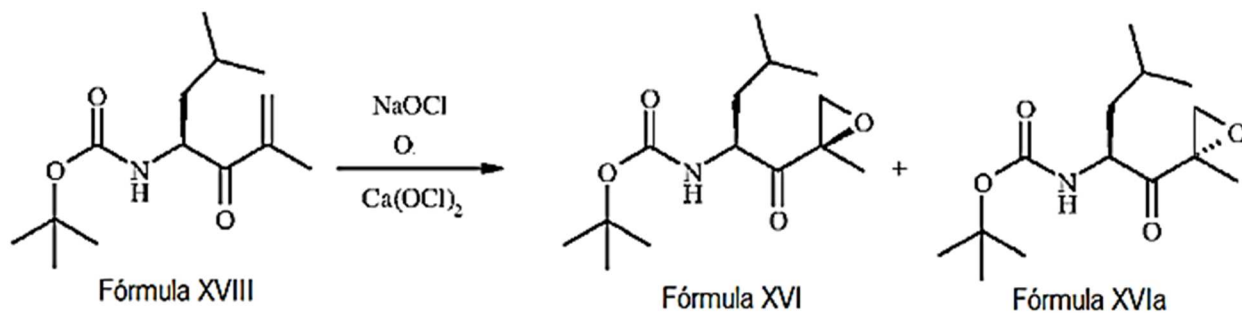
La Publicación PCT No. 2005/111009 ("la publicación '009") describe un procedimiento para la preparación de un compuesto protegido con carboxibencilo (Cbz) de Fórmula XVI, mediante la reducción de la cetona α,β -insaturada protegida con Cbz de Fórmula XVIII, formando así una mezcla de diastereómeros del alcohol alílico de Fórmula XIXa y Fórmula XIXb, y epoxidación del grupo alilo de la mezcla de diastereómeros obtenida de Fórmula XIX para obtener una mezcla de diastereómeros de compuestos de Fórmula XXa y Fórmula XXb, oxidando adicionalmente el grupo hidroxilo de la mezcla de diastereómeros obtenida de Fórmula XX, y el compuesto obtenido se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para obtener una mezcla de diastereómeros de compuesto de Fórmula XVI y Fórmula XVIa como un aceite amarillo claro en una relación de 9:1. El procedimiento descrito en la publicación '009 se representa esquemáticamente de la siguiente manera:



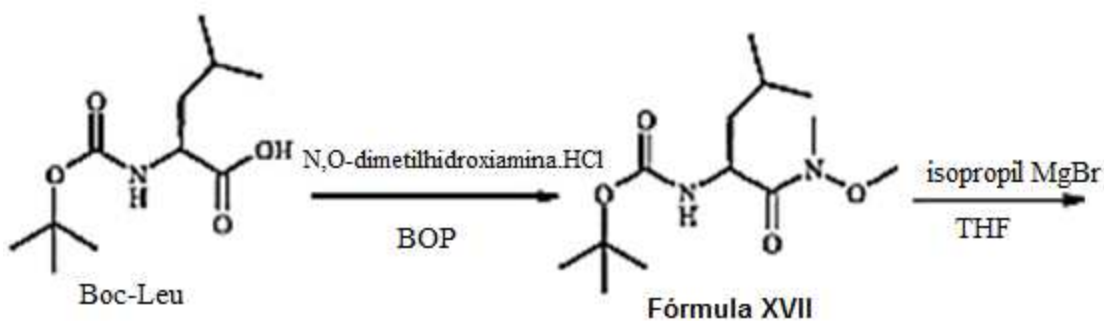


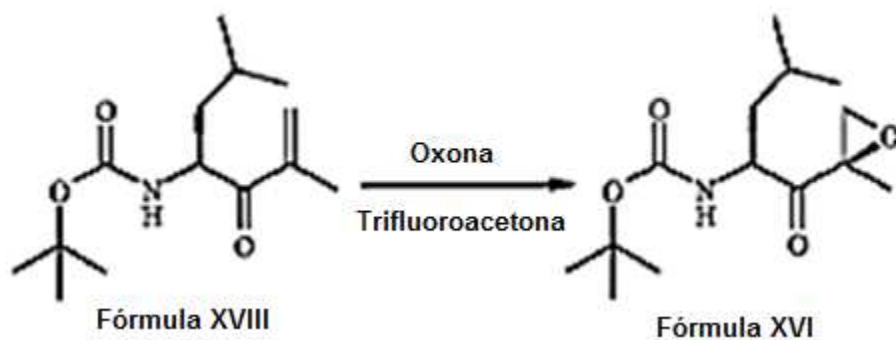
La Publicación PCT No. 2009/045497 ("la publicación 497") describe un procedimiento para la epoxidación estereoselectiva de la cetona α,β -insaturada de Fórmula XVIII en presencia de hipoclorito de sodio o hipoclorito de calcio para obtener una mezcla de diastereómeros de compuestos de Fórmula XVI y Fórmula XVIa. El procedimiento descrito en la publicación '497 se representa esquemáticamente de la siguiente manera:

5



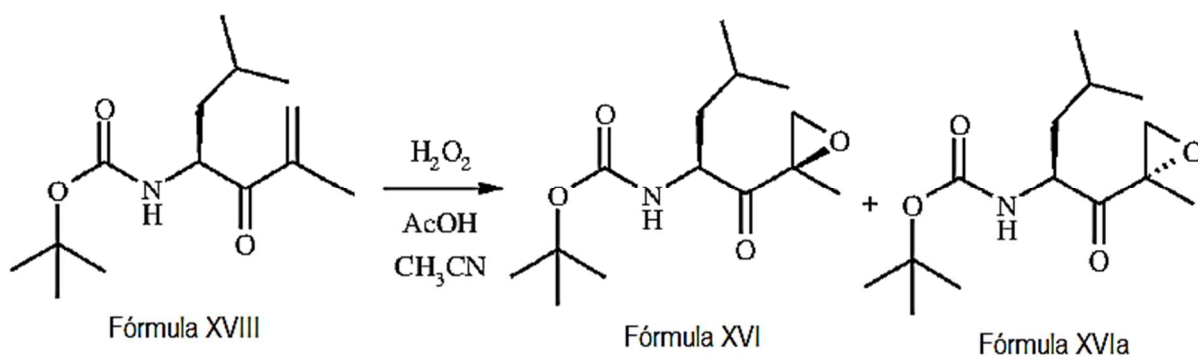
Pereira et al., En ChemBioChem 2012, 13, 810-817 describe un procedimiento para la preparación del compuesto de Fórmula XVI a partir de boc-Leucina. El procedimiento descrito por Pereira et al. se representa esquemáticamente de la siguiente manera:





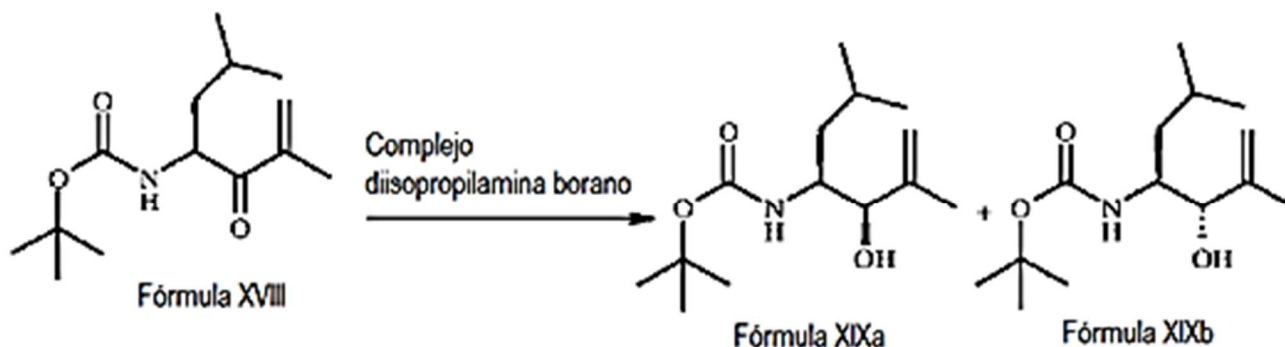
Wang et al., En Chemistry - A European Journal 2012, vol. 18, Número 22, Páginas 6750-6753 describen un procedimiento para la epoxidación del compuesto de Fórmula XVIII en presencia de peróxido de hidrógeno para obtener una mezcla de diastereómeros de compuesto de Fórmula XVI y Fórmula XVIa en una relación de 1:7. El procedimiento descrito por Wang et al. se representa esquemáticamente de la siguiente manera:

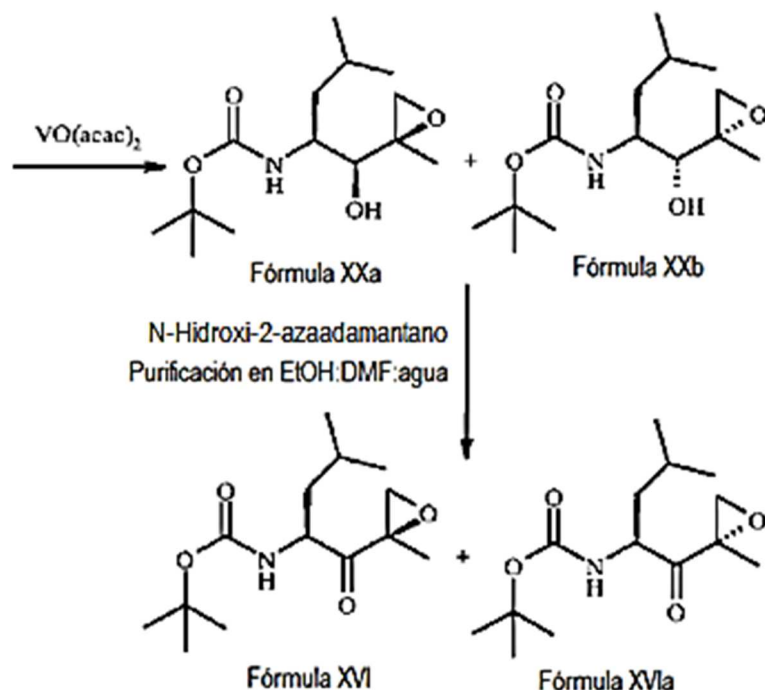
5



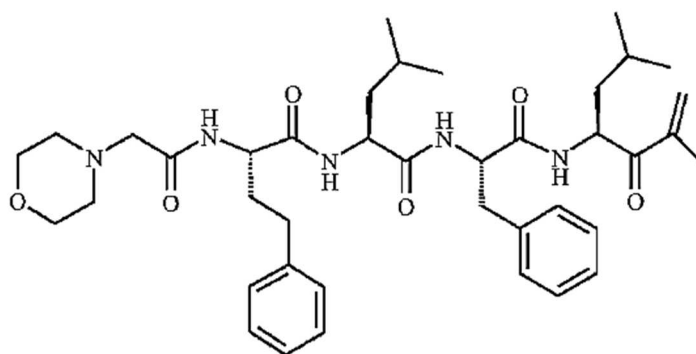
La Publicación PCT No. 2014/003203 ("la publicación 203") describe un procedimiento para la síntesis del compuesto de Fórmula XVI, mediante la reducción del compuesto de Fórmula XVIII en presencia de un complejo de amina borano que luego se convierte en una mezcla de diastereómeros de compuestos de Fórmula XVI y Fórmula XVIa. El procedimiento descrito en la publicación '203 se representa esquemáticamente de la siguiente manera:

10





Como los compuestos de Fórmula XVI y Fórmula XVIII tienen diferencias de polaridad casi marginales, el compuesto de Fórmula XVI se aísla fácilmente junto con el compuesto de Fórmula XVIII como una impureza en estado líquido aceitoso, por lo que no es posible separar el compuesto de Fórmula XVIII de la mezcla. Por lo tanto, el compuesto de Fórmula XVIII no deseado está involucrado en las etapas secuenciales adicionales en la preparación de carfilzomib, conduce a la formación de la impureza de Fórmula 28.



Fórmula 28

Todos los procedimientos descritos anteriormente implican el aislamiento de los compuestos intermedios de Fórmula XVIII, Fórmula XIX y Fórmula XVI como una naturaleza aceitosa, que tienen un mayor contenido de impurezas de proceso, por lo que el uso de dichos intermedios impuros en la preparación de carfilzomib conduce a la formación de un producto impuro.

Además, las numerosas publicaciones del documento CN núms. 103641890, 103864889, 103864898, 103936828, 103804469, 104086624, 104230857, 104356197, 104557793, 104672179, 104672180, 104710507, 105017181, 105273057, 105294501, 105218488 y 105440106 describen un procedimiento para la preparación de carfilzomib y compuestos intermedios del mismo.

La bibliografía publicada sobre la preparación de carfilzomib incluye N-boc-L-leucina de Fórmula II, éster bencílico de L-fenilalanina de Fórmula III, N-boc-L-homofenilalanina de Fórmula VI y Fórmula IX como compuestos intermedios, que contienen trazas de sus correspondientes D-isómeros o compuestos de isoleucina como impurezas que tienden a reaccionar de la misma manera secuencial para generar los correspondientes isómeros como impurezas, lo que requiere purificaciones repetitivas para separarse del API final.

Los diferentes isómeros de una molécula de fármaco quiral se unen de manera diferente a los receptores diana, un

isómero de un fármaco puede tener un efecto beneficioso deseado mientras que el otro puede causar efectos secundarios graves y no deseados o, a veces, incluso un efecto beneficioso pero completamente diferente, por lo tanto, en la molécula del fármaco el isómero efectivo se prefiere en forma pura, libre de otros isómeros no deseados, por lo que siempre se preferirá el carfilzomib libre de sus otros isómeros.

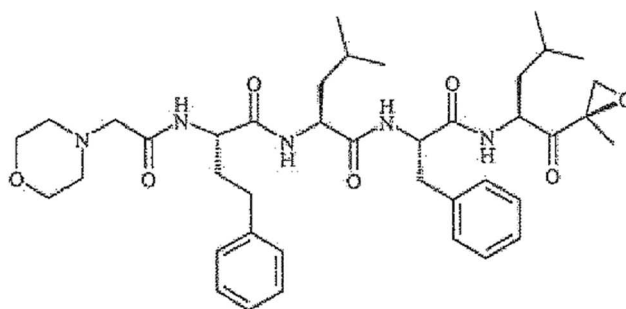
- 5 La presencia de impurezas en un compuesto farmacéutico no es deseable y las autoridades sanitarias de muchas jurisdicciones (por ej., la Food and Drug Administration de los Estados Unidos) han establecido pautas relativas a los niveles aceptables de impurezas en los productos farmacéuticos. La necesidad y la utilidad comercial de métodos para reducir el contenido de impurezas en cualquier producto farmacéutico son evidentes.

- 10 En base a los inconvenientes mencionados anteriormente, existe una necesidad vital de desarrollar un procedimiento para la preparación de carfilzomib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y sus compuestos intermedios, que sea fácilmente susceptible de producción a gran escala con mayor pureza y rendimiento.

- 15 Por lo tanto, los presentes inventores enfocaron la investigación para simplificar el procedimiento para la preparación de carfilzomib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, lo que evita principalmente el uso de una cantidad excesiva de reactivos y disolventes en comparación con los procedimientos de la técnica anterior, lo que hace que el procedimiento sea más adecuado para aplicaciones comerciales con mayor pureza, rendimiento y obvie los problemas asociados con el procedimiento informado.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona un procedimiento mejorado para la preparación de carfilzomib de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

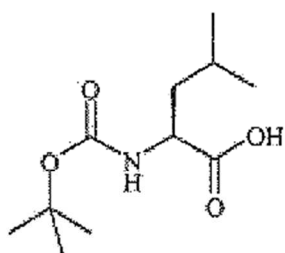


Fórmula I

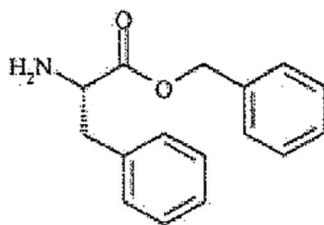
20

que comprende:

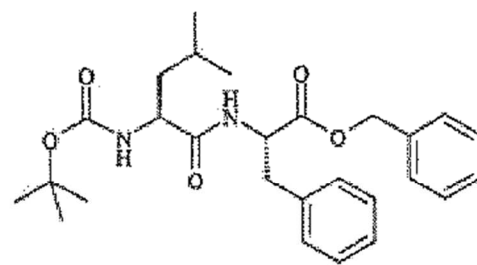
- a) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula II con un compuesto de Fórmula III o una sal del mismo en presencia de un agente de acoplamiento (C1), un aditivo (A1) y una base (B1) en un disolvente adecuado (S1) para obtener un compuesto de la Fórmula IV,



Fórmula II



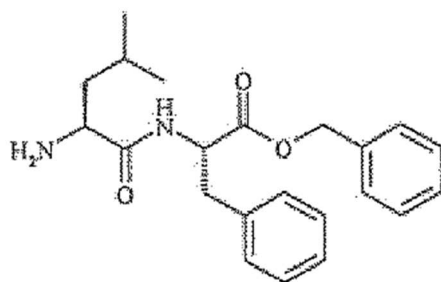
Fórmula III



Fórmula IV

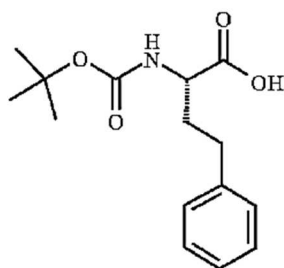
25

- b) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula IV con un ácido adecuado para obtener un compuesto de Fórmula V o una sal del mismo,

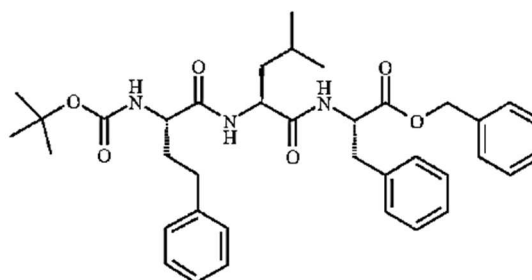


Fórmula V

c) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula V o una sal del mismo con un compuesto de Fórmula VI en presencia de un agente de acoplamiento (C2), un aditivo (A2) y una base (B2) en un disolvente adecuado (S2) para obtener un compuesto de la Fórmula VII,



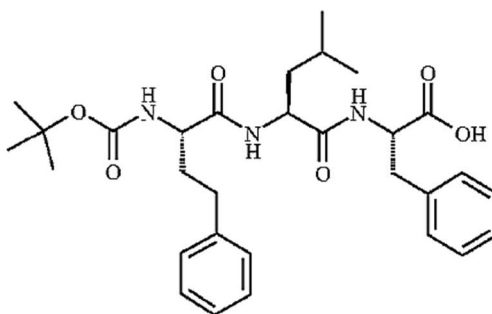
Fórmula VI



Fórmula VII

5

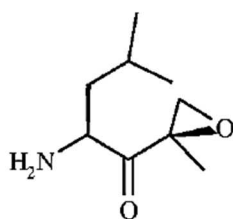
d) desproteger el compuesto de Fórmula VII en presencia de un agente desprotector adecuado para obtener un compuesto de Fórmula VIII,



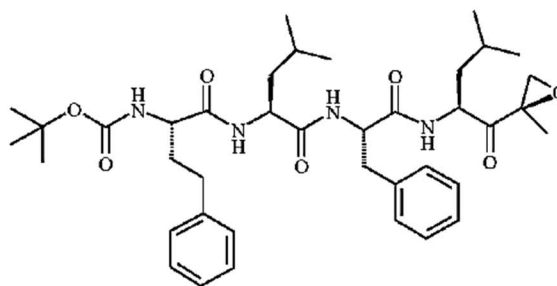
Fórmula VIII

10

e) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula VIII con un compuesto de Fórmula IX o una sal del mismo en presencia de un agente de acoplamiento (C3), un aditivo (A3) y una base (B3) en un disolvente adecuado (S3) para obtener un compuesto de la Fórmula X,

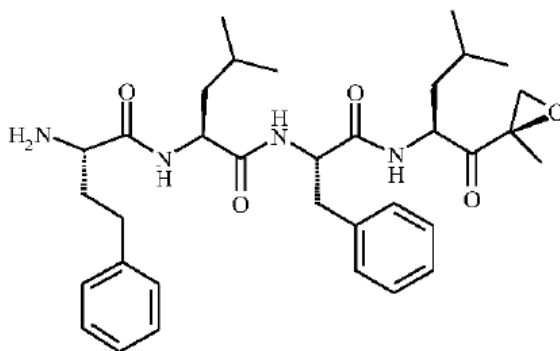


Fórmula IX



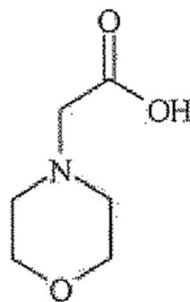
Fórmula X

f) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula X con un ácido adecuado para obtener un compuesto de Fórmula XI o una sal del mismo, y



Fórmula XI

5 g) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula XI o una sal del mismo con un compuesto de Fórmula XII o una sal del mismo en presencia de un agente de acoplamiento (C4), un aditivo (A4) y una base (B4) en un disolvente adecuado (S4) para obtener carfilzomib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



Fórmula XII

10 en donde los agentes de acoplamiento (C1), (C2), (C3) y (C4) se utilizan en una cantidad de aproximadamente 0,9 a aproximadamente 1,3 p/p en equivalentes molares por mol de compuesto de Fórmula III, Fórmula IV, Fórmula VIII y Fórmula XI respectivamente;

en donde los aditivos (A1), (A2), (A3) y (A4) se utilizan en una cantidad catalítica de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,5 p/p en equivalentes molares por mol de compuesto de Fórmula III, Fórmula IV, Fórmula VIII y Fórmula XI, respectivamente.

15 De acuerdo con una realización, la etapa (e) del procedimiento de la presente invención comprende un procedimiento para la purificación del compuesto de Fórmula X, que comprende:

a) disolver el compuesto de Fórmula X en uno o más disolventes adecuados a una temperatura de aproximadamente 30°C a aproximadamente la temperatura de reflujo,

b) enfriar la solución obtenida a menos que 10°C, y

20 c) filtrar el compuesto de Fórmula X.

También se describe un procedimiento para la purificación de carfilzomib, que comprende:

a) proporcionar una solución de carfilzomib en uno o más disolventes orgánicos,

b) añadir ácido maleico a la solución de la etapa a),

c) aislar la sal del ácido maleico de carfilzomib,

25 d) Neutralizar la sal del ácido maleico de carfilzomib en un disolvente adecuado utilizando una base,

- e) concentrar la solución de la etapa d) al vacío para obtener un residuo.
f) disolver el residuo de la etapa e) en un disolvente adecuado,
g) añadir la solución de la etapa f) a un antidisolvente, o viceversa, y
h) aislar el carfilzomib puro.

5 Además, se describe un procedimiento para la preparación de la forma amorfa de carfilzomib, que comprende:

- proporcionar una solución de sal de carfilzomib farmacéuticamente aceptable en un disolvente adecuado,
- Neutralizar la solución de la etapa a) con una base,
- concentrar la solución de la etapa b) al vacío para obtener un residuo,
- disolver el residuo de la etapa c) en un disolvente adecuado,

10 e) agregar la solución de la etapa d) a un antidisolvente, o viceversa y
f) aislar la forma amorfa de carfilzomib.

También se describe un procedimiento para la preparación de la forma amorfa de carfilzomib, que comprende:

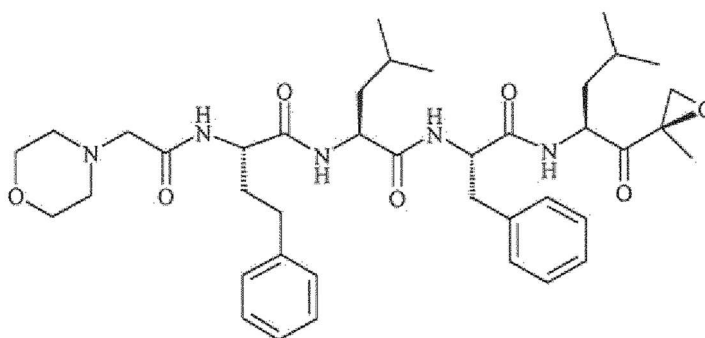
- proporcionar una solución de sal maleato de carfilzomib en cloruro de metileno,
- Neutralizar la solución de la etapa a) con una base,

15 c) concentrar la solución de la etapa b) al vacío para obtener un residuo,
d) disolver el residuo de la etapa c) en metanol,
e) agregar la solución de la etapa d) al agua, o viceversa y
f) aislar la forma amorfa de carfilzomib:

así como un procedimiento para la preparación de la sal cristalina de maleato de carfilzomib, que comprende:

- 20 a) proporcionar una solución de carfilzomib en uno o más disolventes orgánicos,
b) agregar ácido maleico a la solución de la etapa a), y
c) aislar la sal de maleato de carfilzomib.

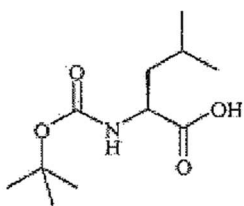
Además, se describe un procedimiento para la preparación de carfilzomib de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



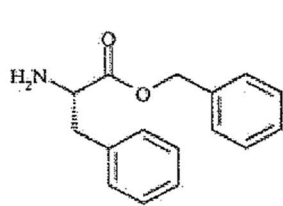
Fórmula I

que comprende:

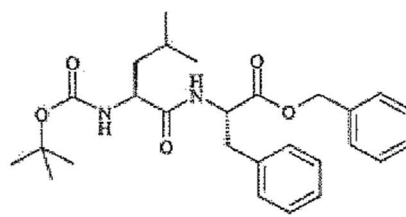
- a1) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula II con un compuesto de Fórmula III o una sal del mismo en presencia de un agente de acoplamiento (C1), un aditivo (A1) y una base (B1) en un disolvente adecuado (S1) para obtener un compuesto de la Fórmula IV,



Fórmula II

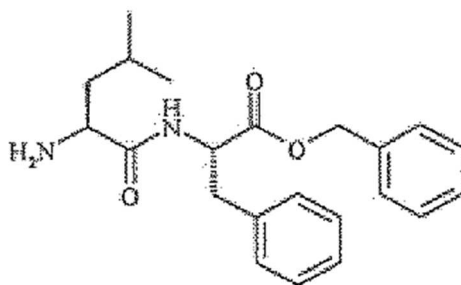


Fórmula III



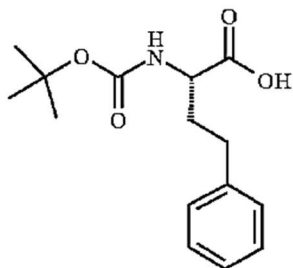
Fórmula IV

b1) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula IV con un ácido adecuado para obtener un compuesto de Fórmula V o una sal del mismo,

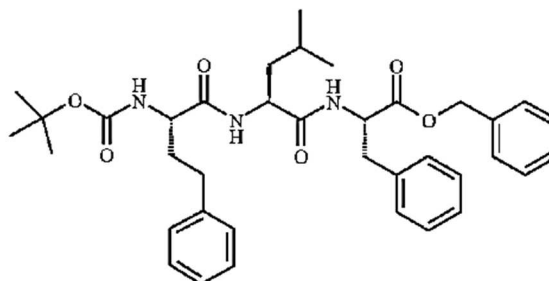


Fórmula V

5 c1) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula V o una sal del mismo con un compuesto de Fórmula VI en presencia de un agente de acoplamiento (C2), un aditivo (A2) y una base (B2) en un disolvente adecuado (S2) para obtener un compuesto de la Fórmula VII,

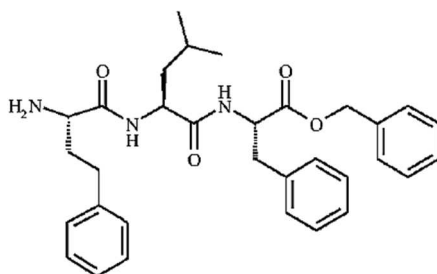


Fórmula VI



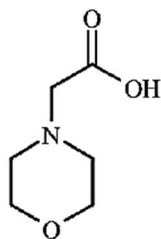
Fórmula VII

10 d1) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula VII con un ácido adecuado para obtener un compuesto de Fórmula XIII o una sal del mismo,

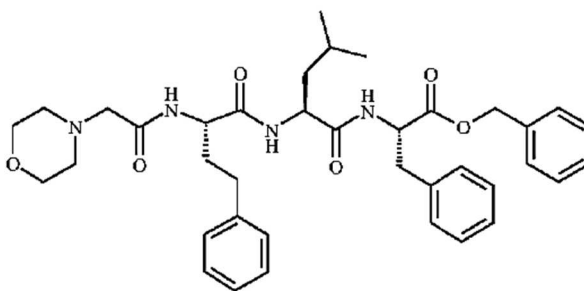


Fórmula XIII

e1) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula XIII o una sal del mismo con un compuesto de Fórmula XII en presencia de un agente de acoplamiento (C5), un aditivo (A5) y una base (B5) en un disolvente adecuado (S5) para obtener un compuesto de la Fórmula XIV,

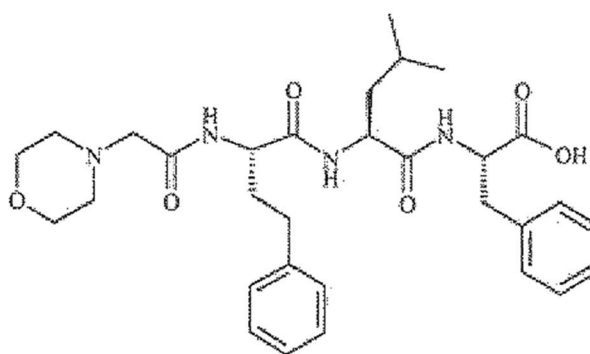


Fórmula XII



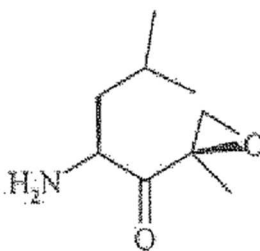
Fórmula XIV

f1) desproteger el compuesto de Fórmula XIV en presencia de un agente desprotector adecuado para obtener un compuesto de Fórmula XV, y



Fórmula XV

- 5 g1) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula XV con un compuesto de Fórmula IX o una sal del mismo en presencia de un agente de acoplamiento (C6), un aditivo (A6) y una base (B6) en un disolvente adecuado (S6) para obtener carfilzomib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



Fórmula IX

- 10 en donde los agentes de acoplamiento (C1), (C2), (C5) y (C6) se utilizan en una cantidad de aproximadamente 0,9 a aproximadamente 1,3 p/p en equivalentes molares por mol de compuesto de Fórmula III, Fórmula IV, Fórmula VII y Fórmula XV, respectivamente;

en donde los aditivos (A1), (A2), (A5) y (A6) se usan en una cantidad catalítica de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,5 p/p en equivalentes molares por mol de compuesto de Fórmula III, Fórmula IV, Fórmula VII y Fórmula XV, respectivamente.

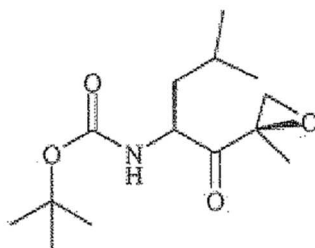
- 15 También se describe un procedimiento para la preparación de carfilzomib de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; que comprende:

- 20 a1) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula XIII o una sal del mismo con un compuesto de Fórmula XII en presencia de un agente de acoplamiento (C5), un aditivo (A5) y una base (B5) en un disolvente adecuado (S5) para obtener un compuesto de Fórmula XIV, en donde el agente de acoplamiento (C5) se usa en una cantidad de aproximadamente 0,9 a aproximadamente 1,3 p/p en equivalentes molares por mol de compuesto de Fórmula VII; en donde el aditivo (A5) se usa en una cantidad catalítica de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,5 p/p en equivalentes molares por mol de compuesto de Fórmula VII, y

b1) convertir el compuesto de Fórmula XIV en el compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

así como un procedimiento para la preparación de carfilzomib de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; que comprende: hacer reaccionar un compuesto de Fórmula XV con un compuesto de Fórmula IX o una sal del mismo en presencia de un agente de acoplamiento (C6), un aditivo (A6) y una base (B6) en un disolvente adecuado (S6) para obtener carfilzomib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde el agente de acoplamiento (C6) se usa en una cantidad de aproximadamente 0,9 a aproximadamente 1,3 p/p en equivalentes molares por mol de compuesto de Fórmula XV; en donde el aditivo (A6) se usa en una cantidad catalítica de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,5 p/p en equivalentes molares por mol de compuesto de Fórmula XV.

10 Además, se describe un procedimiento para la purificación de ((2S)-4-metil-1-((2R)-2-metiloxirano-2-il)-1-oxo-pentan-2-il)-carbamato de terc-butilo de Fórmula XVI,



Fórmula XVI

que comprende:

15 i) proporcionar una solución de ((2S)-4-metil-1-((2R)-2-metiloxirano-2-il)-1-oxo-pentan-2-il)-carbamato de terc-butilo de Fórmula XVI en un disolvente adecuado,

ii) enfriar la solución de la etapa i) a menos que 5°C,

iii) agregar opcionalmente el compuesto semilla de Fórmula XVI a la solución de la etapa ii), y

iv) aislar el compuesto puro de Fórmula XVI; en donde el disolvente adecuado se selecciona de hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos cíclicos, éteres y similares y mezclas de los mismos.

20 El procedimiento de purificación de ((2S)-4-metil-1-((2R)-2-metiloxirano-2-il)-1-oxo-pentan-2-il)-carbamato de terc-butilo de fórmula XVI que tiene menos que 0,1% por HPLC del compuesto de Fórmula XVIII comprende las etapas:

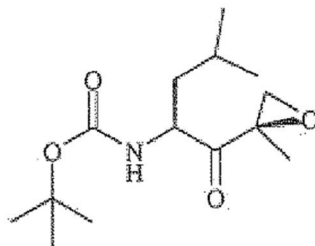
i) proporcionar una solución de ((2S)-4-metil-1-((2R)-2-metiloxirano-2-il)-1-oxo-pentan-2-il)-carbamato de terc-butilo de Fórmula XVI en un disolvente adecuado,

ii) enfriar la solución de la etapa i) a menos que 5°C,

25 iii) agregar opcionalmente el compuesto semilla de Fórmula XVI a la solución de la etapa ii), y

iv) aislar el compuesto puro de Fórmula XVI; en donde el disolvente adecuado se selecciona de hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos cíclicos, éteres y similares y mezclas de los mismos.

También se describe un procedimiento para la preparación de ((2S)-4-metil-1-((2R)-2-metiloxirano-2-il)-1-oxo-pentan-2-il)-carbamato de terc-butilo de Fórmula XVI,

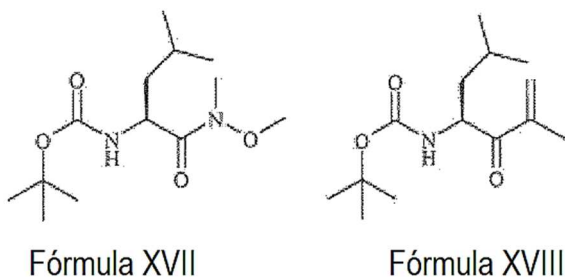


Fórmula XVI

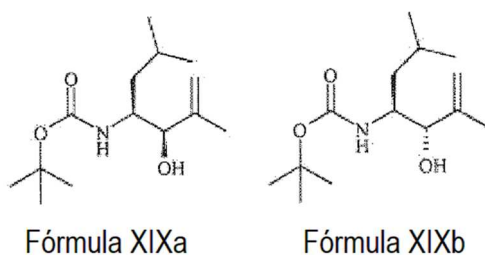
30

que comprende:

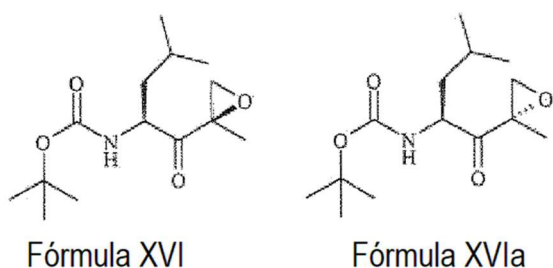
i) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula XVII con haluro de alquil magnesio para obtener un compuesto de Fórmula XVIII como un sólido cristalino,



5 ii) reducir el compuesto de Fórmula XVIII en presencia de un agente reductor adecuado para obtener una mezcla de diastereómeros de compuestos de Fórmula XIXa y Fórmula XIXb como un sólido cristalino,



iii) epoxidación seguida por oxidación de la mezcla de diastereómeros de compuestos de Fórmula XIXa y Fórmula XIXb para obtener una mezcla de diastereómeros de compuestos de Fórmula XVI y Fórmula XVIa,

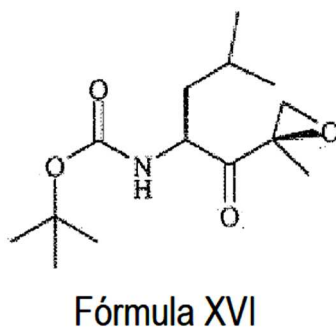


10 iv) separar el compuesto de Fórmula XVI de la mezcla de diastereómeros de compuestos de Fórmula XVI y Fórmula XVIa por cromatografía,

v) cristalizar el compuesto de Fórmula XVI en un disolvente adecuado, en donde el disolvente adecuado se selecciona de hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos cíclicos, éteres y similares y una mezcla de los mismos, y

vi) aislar el compuesto de Fórmula XVI como un sólido cristalino.

15 El procedimiento de preparación de ((2S)-4-metil-1-((2R)-2-metiloxirano-2-il)-1-oxo-pentan-2-il)-carbamato terc-butilo de Fórmula XVI,

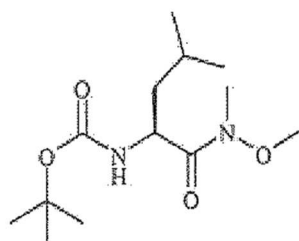


comprende las etapas:

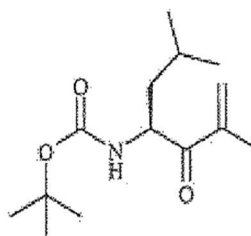
i) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula XVII con haluro de alquil magnesio para obtener un compuesto de Fórmula XVIII,

ii) cristalizar el compuesto de Fórmula XVIII en un sistema disolvente adecuado para obtener el compuesto cristalino de Fórmula XVIII,

5



Fórmula XVII

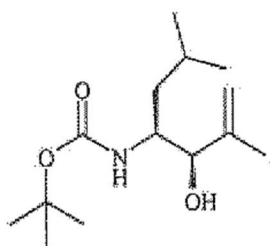


Fórmula XVIII

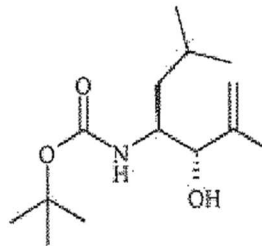
iii) reducir el compuesto cristalino de Fórmula XVIII en presencia de un agente reductor adecuado para obtener una mezcla de diastereómeros de compuestos de Fórmula XIXa y Fórmula XIXb,

10

iv) cristalizar la mezcla de compuestos de Fórmula XIXa y Fórmula XIXb en un sistema disolvente adecuado para obtener una mezcla de compuestos cristalinos de Fórmula XIXa y Fórmula XIXb,

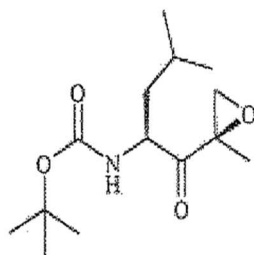


Fórmula XIXa

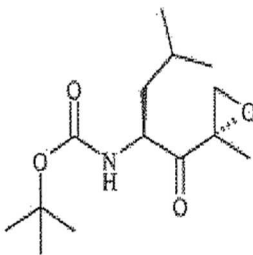


Fórmula XIXb

v) epoxidación seguida de oxidación de la mezcla de diastereómeros de compuestos cristalinos de Fórmula XIXa y Fórmula XIXb para obtener una mezcla de diastereómeros de compuestos de Fórmula XVI y Fórmula XVIa,



Fórmula XVI



Fórmula XVIa

15

vi) separar el compuesto de Fórmula XVI de la mezcla de diastereómeros de compuestos de Fórmula XVI y Fórmula XVIa por cromatografía, y

vii) cristalizar el compuesto de Fórmula XVI en un sistema disolvente adecuado para obtener el compuesto cristalino de Fórmula XVI.

20

También se describe un procedimiento para la preparación del compuesto de Fórmula XVIII como un sólido cristalino, que comprende:

i) proporcionar una solución del compuesto de Fórmula XVIII en un disolvente adecuado,

ii) enfriar opcionalmente la solución de la etapa i) a menos que 20°C,

iii) agregar un antidisolvente a la solución de la etapa ii), y

5 iv) aislar el compuesto cristalino de Fórmula XVIII; en donde el disolvente adecuado se selecciona del grupo que comprende alcoholes, cetonas, ésteres, nitrilos y similares y mezclas de los mismos; y el antidisolvente se selecciona del grupo que comprende hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos cíclicos, éteres y similares y agua y mezclas de los mismos;

un procedimiento para la preparación de una mezcla de diastereómeros de compuestos de Fórmula XIXa y Fórmula XIXb como un sólido cristalino, que comprende:

10 i) proporcionar una solución de mezcla de diastereómeros de compuestos de Fórmula XIXa y Fórmula XIXb en un disolvente adecuado,

ii) enfriar la solución de la etapa i) a menos que 10°C,

iii) agregar un antidisolvente a la solución de la etapa ii), y

15 iv) aislar el compuesto cristalino de Fórmula XIX; en el que el disolvente adecuado se selecciona del grupo que comprende alcoholes, cetonas, ésteres, nitrilos y similares y mezclas de los mismos; y el antidisolvente se selecciona del grupo que comprende hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos cíclicos, éteres y similares y agua y mezclas de los mismos;

20 un procedimiento mejorado para la preparación de carfilzomib, que comprende preparar el ((2S)-4-metil-1-((2R)-2-metiloxirano-2-il)-1-oxo-pentan-2-il)-carbamato de terc-butilo de Fórmula XVI con el procedimiento descrito anteriormente, y convertir el ((2S)-4-metil-1-((2R)-2-metiloxirano-2-il)-1-oxo-pentan-2-il)-carbamato de terc-butilo de Fórmula XVI en carfilzomib;

un procedimiento mejorado para la preparación de carfilzomib que tiene menos que 0,1% de Fórmula 28 por HPLC, que comprende:

i) proporcionar una solución de ((2S)-4-metil-1-((2R)-2-metiloxirano-2-il)-1-oxo-pentan-2-il)-carbamato de terc-butilo de Fórmula XVI en un disolvente adecuado,

25 ii) enfriar la solución de la etapa i) a menos que 5°C,

iii) agregar opcionalmente el compuesto semilla de Fórmula XVI a la solución de la etapa ii),

iv) aislar el compuesto puro de Fórmula XVI, que tiene menos que 0,1% por HPLC, del compuesto de Fórmula XVIII; y

v) convertir el compuesto puro de Fórmula XVI en carfilzomib; en donde el disolvente adecuado se selecciona de hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos cíclicos, éteres y similares y mezclas de los mismos;

30 así como un compuesto de Fórmula XVI que contiene menos que 0,1% de compuesto de Fórmula XVIII medido por HPLC.

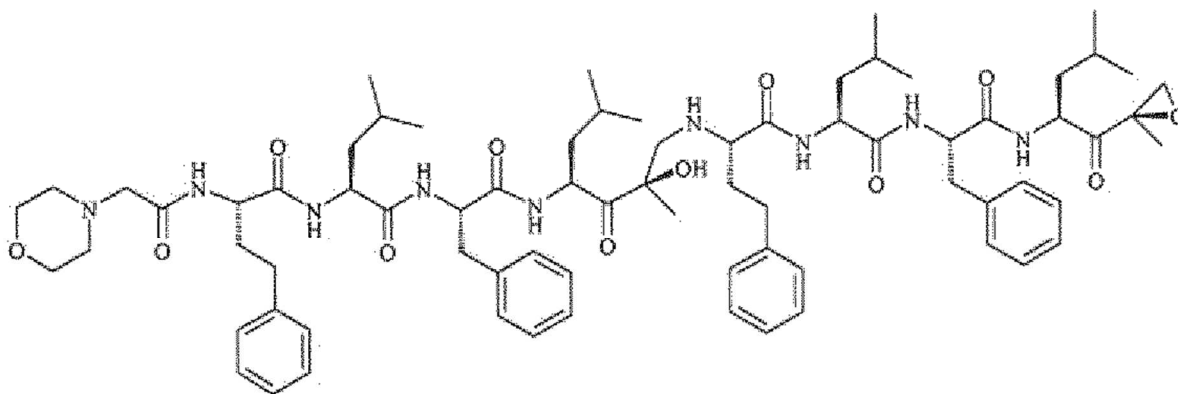
Además, se divulga: un ((2S)-4-metil-1-((2R)-2-metiloxirano-2-il)-1-oxo-pentan-2-il)-carbamato de terc-butilo cristalino de Fórmula XVI caracterizado por un patrón de difracción de rayos X a través de polvo (PXRD) sustancialmente de acuerdo con la Figura 8;

35 un ((4S)-2,6-dimetil-3-oxohept-1-en-4-il)carbamato de terc-butilo cristalino de Fórmula XVIII caracterizado por un patrón de difracción de rayos X a través de polvo (PXRD) sustancialmente de acuerdo con la Figura 9;

un N-[(3R/S,4S)-3-hidroxi-2,6-dimetilhept-1-en-4-il]carbamato de terc-butilo cristalino de Fórmula XIX caracterizado por un patrón de difracción de rayos X a través de polvo (PXRD) sustancialmente de acuerdo con la Figura 10;

40 un carfilzomib que contiene menos que 0,05%, medido por HPLC, de una o más de las impurezas de Fórmula 1 a Fórmula 41; preferiblemente 0,03%, medido por HPLC;

un compuesto de Fórmula 41:



Fórmula 41

un compuesto amorfo de Fórmula IV;

un compuesto amorfo de Fórmula IV caracterizado por un patrón de difracción de rayos X a través de polvo (PXRD) sustancialmente de acuerdo con la Figura 1;

5 un compuesto amorfo de Fórmula VII;

un compuesto amorfo de Fórmula VII caracterizado por un patrón de difracción de rayos X a través de polvo (PXRD) sustancialmente de acuerdo con la Figura 2;

un compuesto amorfo de Fórmula VIII;

10 un compuesto amorfo de Fórmula VIII caracterizado por un patrón de difracción de rayos X a través de polvo (PXRD) sustancialmente de acuerdo con la Figura 3;

un compuesto cristalino de Fórmula X;

un compuesto cristalino de Fórmula X caracterizado por un patrón de difracción de rayos X a través de polvo (PXRD) sustancialmente de acuerdo con la Figura 4;

un compuesto amorfo de fórmula XI, sal de ácido trifluoroacético;

15 un compuesto amorfo de fórmula XI, sal de ácido trifluoroacético, caracterizado por un patrón de difracción de rayos X a través de polvo (PXRD) sustancialmente de acuerdo con la Figura 5;

un compuesto amorfo de amina libre de Fórmula XI;

un compuesto amorfo de amina libre de Fórmula XI caracterizado por un patrón de difracción de rayos X a través de polvo (PXRD) sustancialmente de acuerdo con la Figura 6;

20 una sal cristalina de maleato de carfilzomib;

una sal cristalina de maleato de carfilzomib caracterizada por un patrón de difracción de rayos X a través de polvo (PXRD) sustancialmente de acuerdo con la Figura 7;

así como una composición farmacéutica que comprende carfilzomib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preparado mediante los procedimientos de la presente invención, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

25 Breve descripción de los dibujos

Los dibujos adjuntos muestran:

La Figura 1 es el patrón característico de difracción de rayos X a través de polvo (XRD) del compuesto amorfo de Fórmula IV.

30 La Figura 2 es el patrón característico de difracción de rayos X a través de polvo (XRD) del compuesto amorfo de Fórmula VII.

La Figura 3 es el patrón característico de difracción de rayos X a través de polvo (XRD) del compuesto amorfo de Fórmula VIII.

La Figura 4 es el patrón característico de difracción de rayos X a través de polvo (XRD) de un compuesto cristalino de Fórmula X.

La Figura 5 es el patrón característico de difracción de rayos X a través de polvo (XRD) del compuesto amorfo de la sal de ácido trifluoroacético de Fórmula XI.

- 5 La Figura 6 es el patrón característico de difracción de rayos X a través de polvo (XRD) del compuesto amorfo tipo amina libre de Fórmula XI.

La Figura 7 es el patrón característico de difracción de rayos X a través de polvo (XRD) de la sal cristalina de maleato de carfilzomib.

- 10 La Figura 8 es el patrón característico de difracción de rayos X a través de polvo (XRD) del compuesto cristalino de Fórmula XVI.

La Figura 9 es el patrón característico de difracción de rayos X a través de polvo (XRD) del compuesto cristalino de Fórmula XVIII.

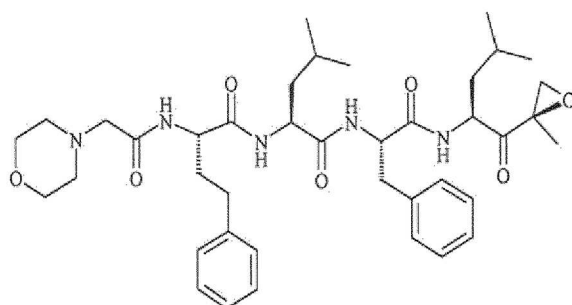
La Figura 10 es el patrón característico de difracción de rayos X a través de polvo (XRD) de la mezcla de diastereómeros cristalina de compuestos de Fórmula XIXa y Fórmula XIXb.

15 Descripción detallada de la invención

La presente invención abarca un procedimiento mejorado para la preparación de carfilzomib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se describe una sal de maleato de carfilzomib, un procedimiento para su preparación y su uso como compuesto intermedio en la preparación de carfilzomib.

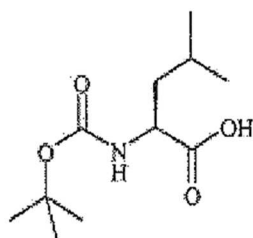
- 20 La presente invención proporciona un procedimiento mejorado para la preparación de carfilzomib de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



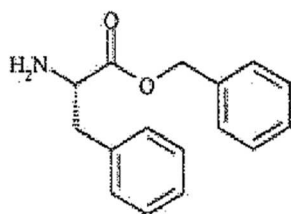
Fórmula I

que comprende:

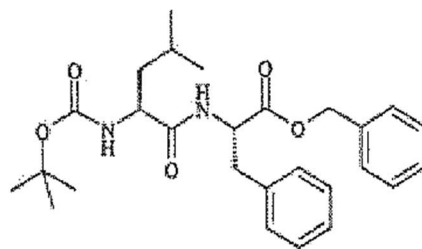
- 25 a) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula II con un compuesto de Fórmula III o una sal del mismo en presencia de un agente de acoplamiento (C1), un aditivo (A1) y una base (B1) en un disolvente adecuado (S1) para obtener un compuesto de la Fórmula IV,



Fórmula II

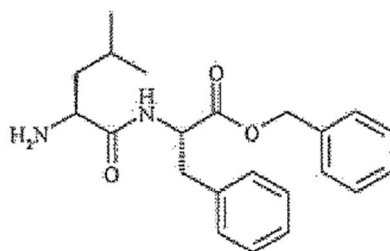


Fórmula III



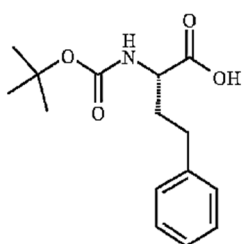
Fórmula IV

- b) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula IV con un ácido adecuado para obtener un compuesto de Fórmula V o una sal del mismo,

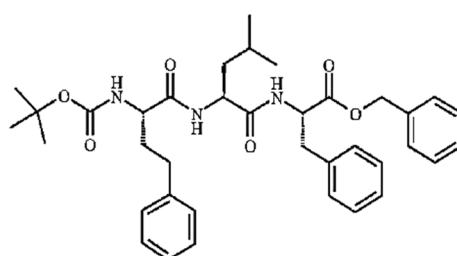


Fórmula V

c) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula V o una sal del mismo con un compuesto de Fórmula VI en presencia de un agente de acoplamiento (C2), un aditivo (A2) y una base (B2) en un disolvente adecuado (S2) para obtener un compuesto de la Fórmula VII,



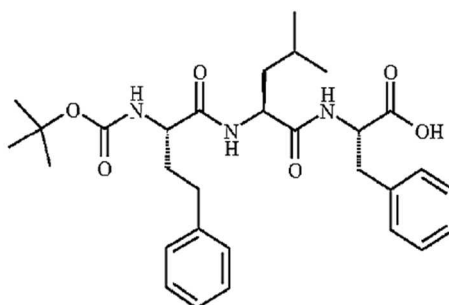
Fórmula VI



Fórmula VII

5

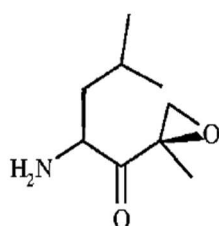
d) desproteger el compuesto de Fórmula VII en presencia de un agente desprotector adecuado para obtener un compuesto de Fórmula VIII,



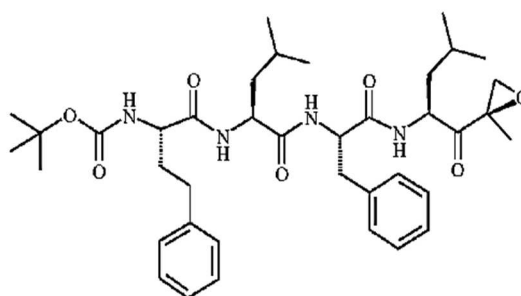
Fórmula VIII

10

e) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula VIII con un compuesto de Fórmula IX o una sal del mismo en presencia de un agente de acoplamiento (C3), un aditivo (A3) y una base (B3) en un disolvente adecuado (S3) para obtener un compuesto de la Fórmula X,



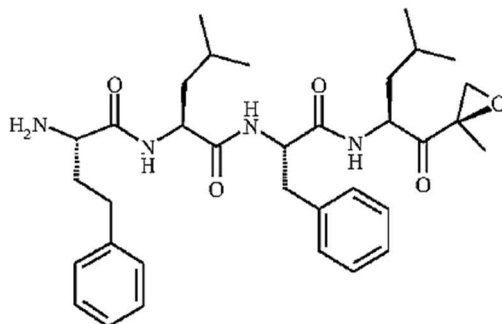
Fórmula IX



Fórmula X

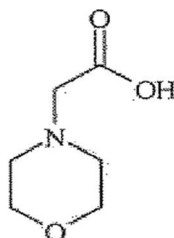
f) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula X con un ácido adecuado para obtener un compuesto de Fórmula XI o

una sal del mismo, y



Fórmula XI

g) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula XI o una sal del mismo con un compuesto de Fórmula XII o una sal del mismo en presencia de un agente de acoplamiento (C4), un aditivo (A4) y una base (B4) en un disolvente adecuado (S4) para obtener carfilzomib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



Fórmula XII

en donde los agentes de acoplamiento (C1), (C2), (C3) y (C4) se utilizan en una cantidad de aproximadamente 0,9 a aproximadamente 1,3 p/p en equivalentes molares por mol de compuesto de Fórmula III, Fórmula IV, Fórmula VIII y Fórmula XI, respectivamente;

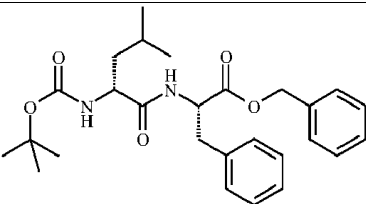
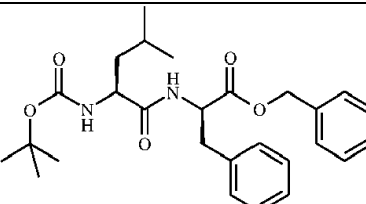
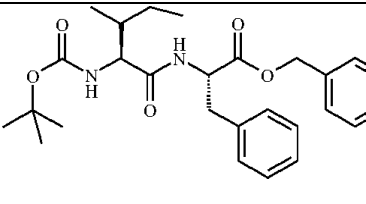
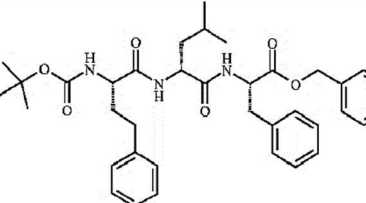
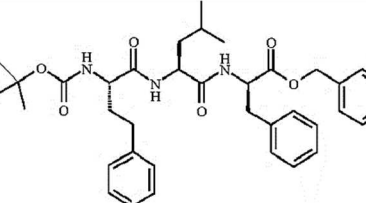
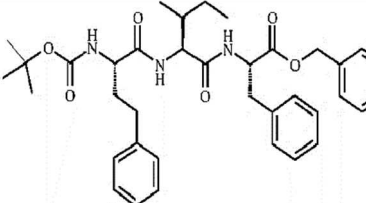
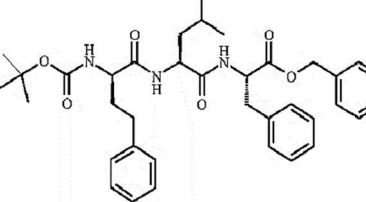
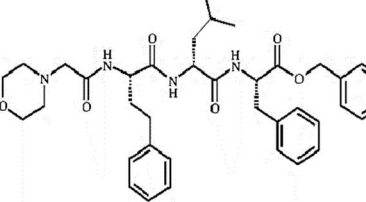
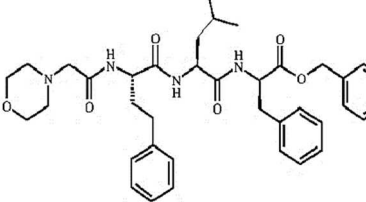
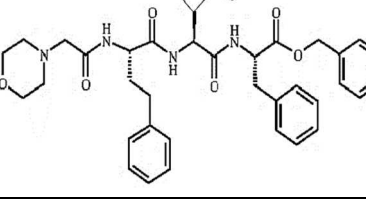
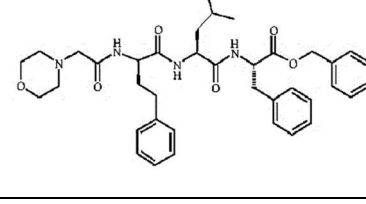
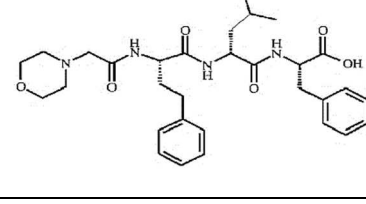
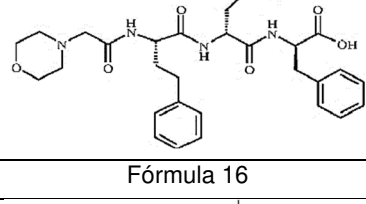
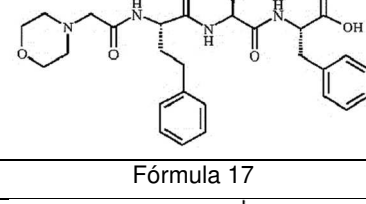
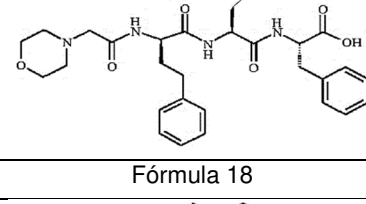
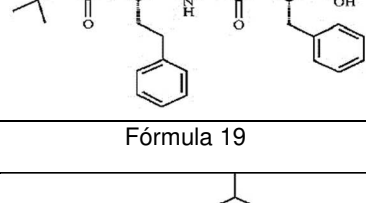
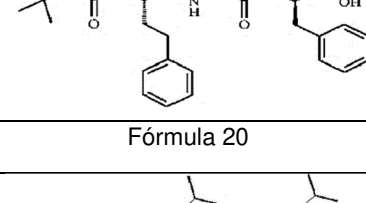
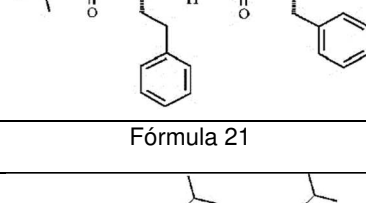
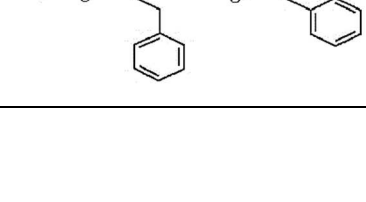
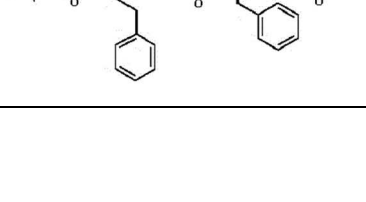
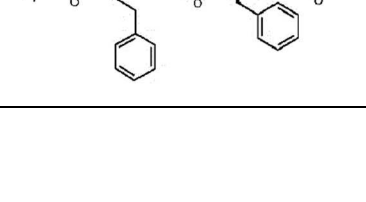
en donde los aditivos (A1), (A2), (A3) y (A4) se utilizan en una cantidad catalítica de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,5 p/p en equivalentes molares por mol de compuesto de Fórmula III, Fórmula IV, Fórmula VIII y Fórmula XI, respectivamente.

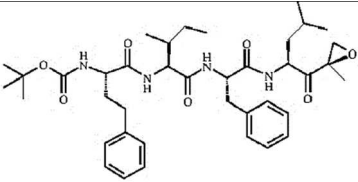
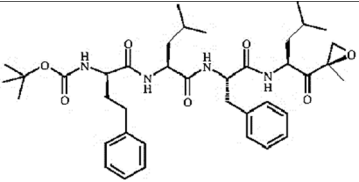
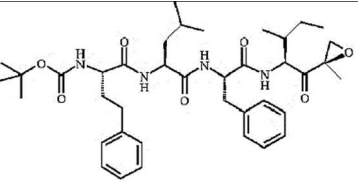
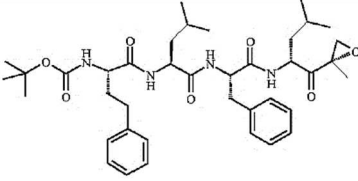
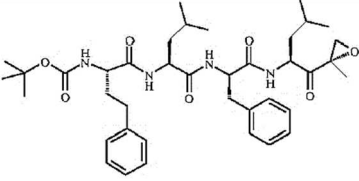
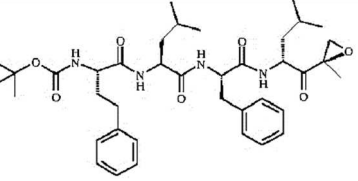
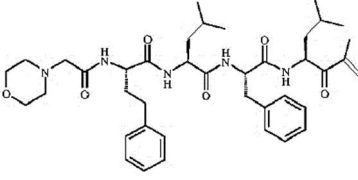
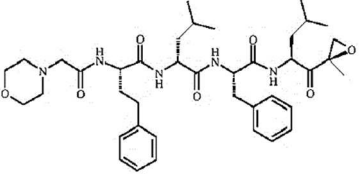
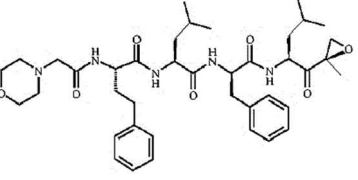
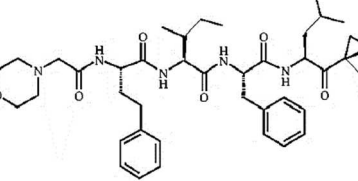
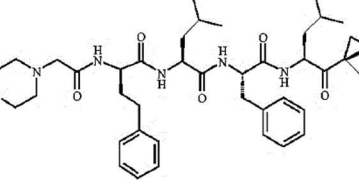
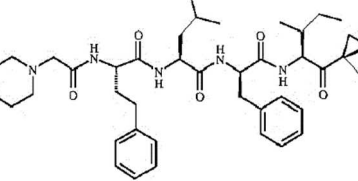
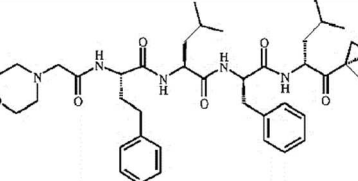
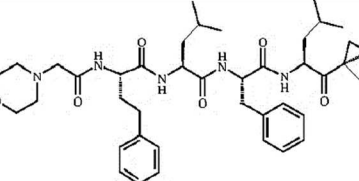
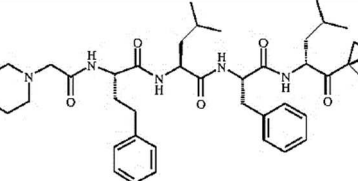
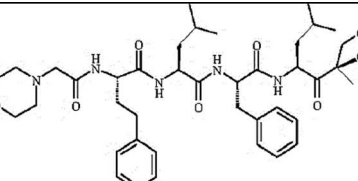
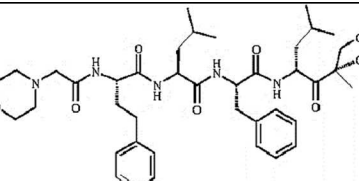
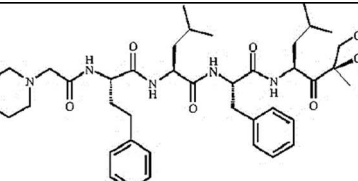
El compuesto de Fórmula II, el éster bencílico de L-fenilalanina de Fórmula III o una sal del mismo, la N-boc-homofenilalanina de Fórmula VI y el ácido morfolinacético de Fórmula XII son conocidos en la técnica y pueden obtenerse de fuentes comercialmente disponibles.

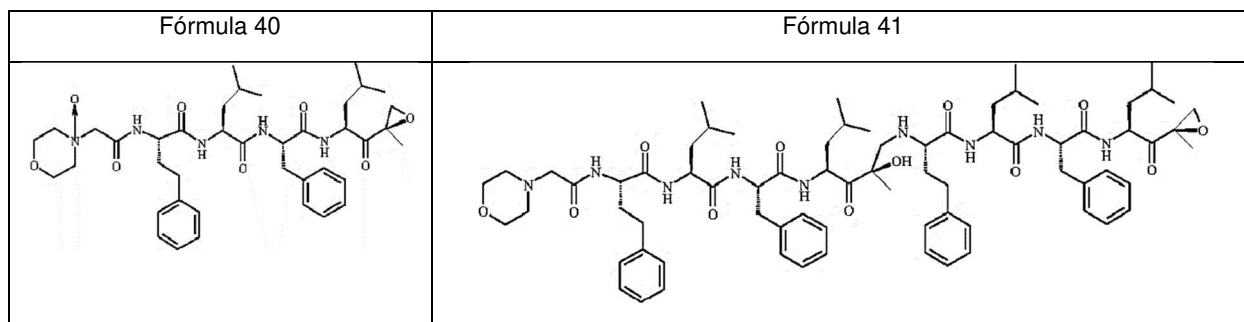
La sal adecuada de compuestos de Fórmula III, Fórmula V, Fórmula IX, Fórmula XI o Fórmula XII empleada en el procedimiento mencionado anteriormente es una sal de un ácido mineral u orgánico, tal como HCl, HBr, HI, HNO₃, H₂SO₄, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido fórmico y similares.

El procedimiento de la patente '818 implica reacciones de acoplamiento de péptidos utilizando una cantidad en exceso de agentes de acoplamiento, aditivos y disolventes. El uso de una cantidad en exceso de tales reactivos de acoplamiento contaminan en cada etapa el producto requerido, también implica la formación de subproductos, tales como el óxido de tris(pirrolidino fosfina), y necesita técnicas de purificación separadas para separar los agentes de acoplamiento y/o subproductos no deseados, lo que aporta un impacto significativo en el rendimiento y la pureza finales, lo que hace que el procedimiento no sea viable para la fabricación a gran escala. Además, el procedimiento implica tiempos de reacción prolongados, lo que conduce a un aumento en el tiempo del ciclo de fabricación y una disminución en el rendimiento y la calidad del producto.

Otras publicaciones sobre la preparación de carfilzomib incluyen como compuestos intermedios N-boc-L-leucina de Fórmula II, éster bencílico de L-fenilalanina de Fórmula III, N-boc-L-homofenilalanina de Fórmula VI y Fórmula IX, que contienen trazas de sus correspondientes isómeros D o sus compuestos de isoleucina como impurezas que tienden a reaccionar de la misma manera secuencial para generar los correspondientes isómeros de Fórmula 1-41 como impurezas, lo que requiere purificaciones repetitivas para separarlas del API final.

Fórmula 1	Fórmula 2	Fórmula 3
		
Fórmula 4	Fórmula 5	Fórmula 6
		
Fórmula 7	Fórmula 8	Fórmula 9
		
Fórmula 10	Fórmula 11	Fórmula 12
		
Fórmula 13	Fórmula 14	Fórmula 15
		
Fórmula 16	Fórmula 17	Fórmula 18
		
Fórmula 19	Fórmula 20	Fórmula 21
		

Fórmula 22	Fórmula 23	Fórmula 24
		
Fórmula 25	Fórmula 26	Fórmula 27
		
Fórmula 28	Fórmula 29	Fórmula 30
		
Fórmula 31	Fórmula 32	Fórmula 33
		
Fórmula 34	Fórmula 35	Fórmula 36
		
Fórmula 37	Fórmula 38	Fórmula 39
		



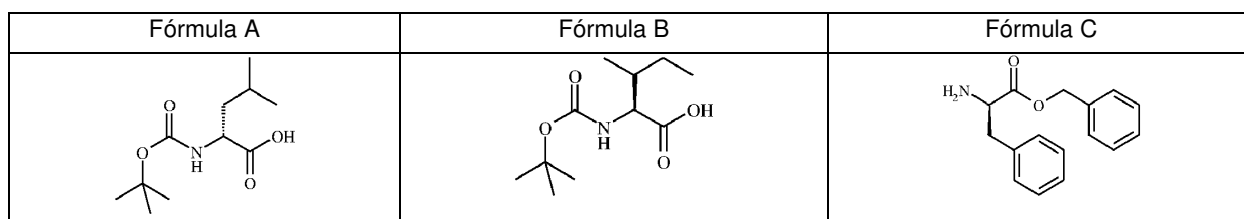
Para superar las dificultades asociadas con los procedimientos descritos anteriormente, los inventores de la presente invención han descubierto sorprendentemente que el uso de una cantidad menor de agente de acoplamiento y un aditivo reduce sustancialmente el ciclo de tiempo de reacción, por ejemplo, aproximadamente 3-6 horas frente a aproximadamente toda la noche como se informó, mediante lo cual se reduce la formación de subproductos, por ejemplo, óxido de tris(pirrolidino fosfina), otras impurezas del procedimiento y minimiza la contaminación de agentes de acoplamiento sin reaccionar tales como HOBt, PyBOP. El presente procedimiento también involucra las materias primas utilizadas para la preparación de carfilzomib tales como N-boc-L-leucina de Fórmula II, éster bencílico de L-fenilalanina de Fórmula III, N-boc-L-homofenilalanina de Fórmula VI y Fórmula IX que tienen menos que 0,1% de sus isómeros correspondientes, aumentando así la pureza isómera de carfilzomib al evitar la formación de isómeros de carfilzomib no deseados como impurezas.

Etap a):

La etapa a) del procedimiento antes mencionado implica la reacción de un compuesto de Fórmula II con un compuesto de Fórmula III o una sal del mismo en presencia de un agente de acoplamiento (C1), un aditivo (A1) y una base (B1) en un disolvente adecuado (S1) para obtener un compuesto de Fórmula IV.

En una realización preferida, la presente invención proporciona un procedimiento mejorado para la preparación de carfilzomib de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende: hacer reaccionar un compuesto de Fórmula II con un compuesto de Fórmula III o una sal del mismo en presencia de un agente de acoplamiento (C1), un aditivo (A1) y una base (B1) en un disolvente adecuado (S1) para obtener un compuesto de Fórmula IV, en donde el agente de acoplamiento (C1) se usa en una cantidad de aproximadamente 0,9 a aproximadamente 1,3 p/p en equivalentes molares por mol de compuesto de Fórmula III; en donde el aditivo (A1) se usa en una cantidad catalítica de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,5 p/p en equivalentes molares por mol de compuesto de Fórmula III.

En una realización preferida, la N-boc-L-leucina de Fórmula II tiene menos que 0,1% de su correspondiente isómero D e isoleucina de Fórmula A y Fórmula B; el éster bencílico de L-fenilalanina de fórmula III tiene menos que 0,1% por HPLC de su correspondiente isómero D de fórmula C:



El agente de acoplamiento (C1) utilizado en este documento para la reacción del compuesto de Fórmula II con un compuesto de Fórmula III o una sal del mismo, preferiblemente sal de hidrocloreto, se selecciona del grupo que consiste en hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio (PyBOP), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)-fosfonio (BOP), hexafluorofosfato de bromo-tripirrolidino-fosfonio (PyBrOP), anhídrido propilfosfónico (T3P), N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC), 1,1'-carbonildiimidazol (CDI), diisopropilcarbodiimida (DCI), diciclohexilcarbodiimida (DCC) y similares y mezclas de los mismos; preferiblemente hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio (PyBOP).

El aditivo (A1) utilizado en este documento para la reacción del compuesto de Fórmula II con un compuesto de Fórmula III o una sal del mismo, preferiblemente la sal hidrocloreto, se selecciona del grupo que consiste en 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), 1-hidrox-7-aza-1H-benzotriazol (HOAt), tetrafluoroborato/hexafluorofosfato (TBTU) de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilaminio, hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilaminio (HATU) y similares y mezclas de los mismos; preferiblemente 1-hidroxibenzotriazol (HOBt).

En una realización preferida, el agente de acoplamiento (C1) utilizado en el presente documento es hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio (PyBOP) y se utiliza en una cantidad de aproximadamente 1,2 p/p en equivalentes molares por mol de compuesto de Fórmula III; el aditivo (A1) utilizado en el presente documento es 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) y se utiliza en una cantidad de aproximadamente 0,1 p/p en equivalentes molares por mol de compuesto de Fórmula III.

Las bases ejemplo (B1) utilizadas en este documento para la reacción del compuesto de Fórmula II con un compuesto de Fórmula III o una sal del mismo, preferiblemente la sal hidrocloreto incluyen, pero no se limitan a, diisopropiletilamina, imidazol o sus sales, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), aminas terciarias o las sales de hidrohaluro de las mismas seleccionadas del grupo que consiste en hidrocloreto de trietilamina y similares y mezclas de las mismas; preferiblemente diisopropiletilamina.

La reacción del compuesto de Fórmula II con un compuesto de Fórmula III o una sal del mismo, se lleva a cabo ventajosamente en un disolvente (S1). Los disolventes adecuados incluyen, pero no se limitan a, éteres, ésteres, hidrocarburos halogenados, amidas, disolventes aromáticos, nitrilos o mezclas de los mismos. El éter incluye, pero no se limita a, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano y similares; los ésteres incluyen, pero no se limitan a, acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de butilo y similares; los hidrocarburos halogenados incluyen, pero no se limitan a, cloruro de metileno, cloruro de etileno, cloroformo y similares; las amidas incluyen, pero no se limitan a, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metil-pirrolidinona y similares; los disolventes aromáticos incluyen, pero no se limitan a, tolueno, clorobenceno y similares; los nitrilos incluyen, pero no se limitan a, acetonitrilo, propionitrilo, benzonitrilo y similares y mezclas de los mismos; preferiblemente dimetilformamida.

La temperatura de reacción debería ser suficiente para efectuar la reacción de acoplamiento. Normalmente, la temperatura de reacción puede ser de aproximadamente -10°C a aproximadamente la temperatura de reflujo. Preferiblemente, la temperatura de reacción es de aproximadamente 25°C a aproximadamente 50°C. La reacción puede durar de aproximadamente 0,5 horas a aproximadamente 6 horas dependiendo del agente de acoplamiento y el aditivo, disolvente y temperatura elegidos, preferiblemente de aproximadamente 1 hora a 4 horas.

Una vez completada la reacción, el compuesto de Fórmula IV se aísla ventajosamente inactivando la masa de reacción de la etapa a) en agua para precipitar el compuesto de Fórmula IV como un sólido. El compuesto precipitado de Fórmula IV puede separarse mediante métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, filtración.

Opcionalmente, el producto resultante se puede secar adicionalmente usando métodos convencionales conocidos en la técnica a una temperatura que varía de aproximadamente 40°C a aproximadamente 60°C. El compuesto de Fórmula IV, obtenido mediante el procedimiento mencionado anteriormente, tiene una pureza química de al menos aproximadamente 95%, medida por HPLC, preferiblemente al menos aproximadamente 98%, medida por HPLC, y más preferiblemente al menos aproximadamente 99,5%, medida por HPLC; y contiene menos que 0,5% de impurezas totales, que incluyen subproductos de HOBt, PyBOP, óxido de tris(pirrolidino fosfina), impurezas de isómeros de Fórmula 1, Fórmula 2 y Fórmula 3 medidas por HPLC; preferiblemente menos que 0,3%, medido por HPLC.

En otra realización, el compuesto obtenido de Fórmula IV tiene menos que 0,1%, medido por HPLC, de cada una de las impurezas de Fórmula 1, Fórmula 2 o Fórmula 3; preferiblemente menos que 0,05%, medido por HPLC; más preferiblemente menos que 0,03%, medido por HPLC.

En otra realización, el compuesto de Fórmula IV obtenido mediante el procedimiento descrito anteriormente es de naturaleza amorfa.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto amorfo de Fórmula IV caracterizado por un patrón de difracción de rayos X a través de polvo (PXRD) sustancialmente de acuerdo con la Figura 1.

Etapas b):

La etapa b) del procedimiento mencionado anteriormente implica la desprotección del grupo protector de amina de Fórmula IV con un ácido adecuado para obtener un compuesto de Fórmula V o una sal del mismo.

El ácido adecuado usado en este documento para la etapa b) se selecciona del grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido tricloroacético, ácido metanosulfónico y similares y mezclas de los mismos; preferiblemente ácido trifluoroacético.

La reacción de desprotección del compuesto de Fórmula IV con un ácido adecuado se puede llevar a cabo en un disolvente orgánico adecuado. El disolvente orgánico adecuado incluye, pero no se limita a, alcoholes, cetonas, éteres, hidrocarburos halogenados y mezclas de los mismos. Los alcoholes incluyen, pero no se limitan a, metanol, etanol, isopropanol y similares; las cetonas incluyen, pero no se limitan a, acetona, metil isobutil cetona, metil etil cetona y similares; los éteres incluyen, pero no se limitan a, tetrahidrofurano, dimetil éter, diisopropil éter, metil terc-butil éter, 1,4-dioxano y similares; los hidrocarburos halogenados incluyen, pero no se limitan a, cloruro de metileno, cloruro de etileno y similares y mezclas de los mismos; preferiblemente cloruro de metileno.

La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura de aproximadamente 0°C a la temperatura de reflujo;

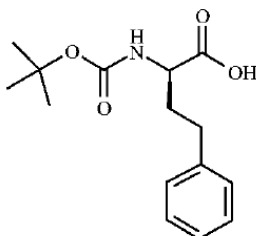
preferiblemente de 0°C a aproximadamente 50°C. Una vez completada la reacción, la masa de reacción puede basificarse con una base adecuada, tal como carbonato de sodio, en solución acuosa, carbonato de potasio y similares y luego extraer el producto con un disolvente orgánico inmiscible en agua tal como acetato de etilo, cloruro de metileno y similares; preferiblemente cloruro de metileno. La base libre del compuesto de Fórmula V puede aislarse del disolvente orgánico inmiscible en agua resultante sometiéndolo a evaporación a vacío.

Etapa c):

La etapa c) del procedimiento mencionado anteriormente implica la reacción del compuesto de Fórmula V o una sal del mismo; preferiblemente la base libre, con un compuesto de Fórmula VI en presencia de un agente de acoplamiento (C2), un aditivo (A2) y una base (B2) en un disolvente adecuado (S2) para obtener un compuesto de Fórmula VII.

En una realización preferida, la presente invención proporciona un procedimiento mejorado para la preparación de carfilzomib de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende: hacer reaccionar un compuesto de Fórmula V con un compuesto de Fórmula VI en presencia de un agente de acoplamiento (C2), un aditivo (A2) y una base (B2) en un disolvente adecuado (S2) para obtener un compuesto de Fórmula VII, en el que el agente de acoplamiento (C2) se usa en una cantidad de aproximadamente 0,9 a aproximadamente 1,3 p/p en equivalentes molares por mol de compuesto de Fórmula IV; en donde el aditivo (A2) se usa en una cantidad catalítica de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,5 p/p en equivalentes molares por mol de compuesto de Fórmula IV.

En una realización preferida, la N-boc-L-homofenilalanina de Fórmula VI tiene menos que 0,1% de su correspondiente isómero D de Fórmula D:



Fórmula D

El agente de acoplamiento (C2), un aditivo (A2), la base (B2) y el disolvente (S2) se utilizan en este documento para la reacción del compuesto de Fórmula V con un compuesto de Fórmula VI y es el mismo que se utiliza para la etapa a) como se mencionó anteriormente.

En una realización preferida, el agente de acoplamiento (C2) usado en este documento es hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio (PyBOP) y se usa en una cantidad de aproximadamente 1,2 p/p en equivalentes molares por mol de compuesto de Fórmula IV; el aditivo (A2) utilizado en la presente es 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) y se utiliza en una cantidad de aproximadamente 0,1 p/p en equivalentes molares por mol de compuesto de Fórmula IV.

La temperatura de reacción debe ser suficiente para efectuar la reacción de acoplamiento. Normalmente, la temperatura de reacción es de aproximadamente -10°C a aproximadamente la temperatura de reflujo. Preferiblemente, la temperatura de reacción es de aproximadamente 25°C a aproximadamente 50°C. La reacción puede durar de aproximadamente 0,5 horas a aproximadamente 6 horas dependiendo del agente de acoplamiento y el aditivo, disolvente y temperatura elegidos, preferiblemente de aproximadamente 1 hora a 4 horas.

Una vez completada la reacción, el compuesto de Fórmula VII se aísla ventajosamente inactivando la masa de reacción de la etapa c) en agua para precipitar el compuesto de Fórmula IV como un sólido. El compuesto precipitado de Fórmula VII puede separarse mediante métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, filtración.

El producto resultante se puede secar opcionalmente usando métodos convencionales a una temperatura que varía de aproximadamente 40°C a aproximadamente 60°C. El compuesto de Fórmula VII, obtenido mediante el procedimiento mencionado anteriormente, tiene una pureza química de al menos aproximadamente 95%, medida por HPLC, preferiblemente al menos aproximadamente 98%, medida por HPLC, y más preferiblemente al menos aproximadamente 99,5%, medida por HPLC; y contiene menos que 0,5% de impurezas totales, que incluyen subproductos de HOBt, PyBOP, óxido de tris(pirrolidino fosfina), impurezas isómeras de Fórmula 4, Fórmula 5, Fórmula 6 y Fórmula 7 según se mide por HPLC; preferiblemente menos que 0,3%, medido por HPLC.

En otra realización, el compuesto obtenido de Fórmula VII tiene menos que 0,1%, medido por HPLC, de cada una de las impurezas de Fórmula 4, Fórmula 5, Fórmula 6 o Fórmula 7; preferiblemente menos que 0,05%, medido por HPLC; más preferiblemente menos que 0,03%, medido por HPLC.

En otra realización, el compuesto de Fórmula VII obtenido mediante el procedimiento descrito anteriormente es de naturaleza amorfa.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto amorfo de Fórmula VII caracterizado por un patrón de difracción de rayos X a través de polvo (PXR) sustancialmente de acuerdo con la Figura 2.

Etapas d):

5 La etapa d) del procedimiento mencionado anteriormente implica la desprotección del grupo protector bencilo del compuesto de Fórmula VII en presencia de un agente desprotector adecuado para obtener un compuesto de Fórmula VIII.

El agente desprotector adecuado utilizado en el presente documento para la desprotección del compuesto de Fórmula VII incluye, pero no se limita a, paladio sobre carbono/formiato de amonio, paladio sobre carbono/acetato de amonio, paladio sobre carbono/gas hidrógeno, hidróxido de paladio/gas hidrógeno, níquel Raney/gas hidrógeno, óxido de platino/gas hidrógeno, zinc/gas hidrógeno y similares; preferiblemente paladio sobre carbono/gas hidrógeno.

10 La desprotección se puede llevar a cabo en un disolvente adecuado, que incluye alcoholes, ésteres, éteres, hidrocarburos halogenados, ácido acético, agua y mezclas de los mismos. Los alcoholes incluyen, pero no se limitan a, metanol, etanol, isopropanol y similares; los ésteres incluyen, pero no se limitan a, acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de butilo y similares; los éteres incluyen, pero no se limitan a, tetrahidrofurano y similares; los hidrocarburos halogenados incluyen, pero no se limitan a, cloruro de metileno, cloruro de etileno y similares, y agua y mezclas de los mismos; preferiblemente una mezcla de metanol y cloruro de metileno.

15 La reacción de desprotección se puede llevar a cabo a una temperatura de aproximadamente 0°C a la temperatura de reflujo; preferiblemente de 0°C a aproximadamente 50°C. Una vez completada la reacción, la masa de reacción se puede filtrar y el compuesto resultante de Fórmula VIII se puede aislar sometiendo el filtrado a evaporación al vacío para obtener un residuo. Opcionalmente, el residuo obtenido se trata con un disolvente adecuado, tal como n-heptano, y se agita durante aproximadamente 2 horas y el compuesto resultante de Fórmula VIII puede aislarse mediante técnicas conocidas en la técnica, por ejemplo, filtración.

20 El compuesto de Fórmula VIII resultante se puede opcionalmente purificar disolviéndola en un disolvente orgánico adecuado, tal como acetato de etilo, cloruro de metileno, 2-metil-tetrahidrofurano a una temperatura de aproximadamente 0°C a la temperatura de reflujo; preferiblemente de 25°C a aproximadamente 50°C. El compuesto puro de Fórmula VIII puede precipitarse de la solución mediante la adición de un antidisolvente adecuado a la solución del compuesto de Fórmula VIII obtenido como anteriormente, (o) la adición de la solución del compuesto Fórmula VIII obtenido como anteriormente en un antidisolvente adecuado a una temperatura de menos que aproximadamente 25°C. El antidisolvente adecuado incluye, pero no se limita a, dimetil éter, dietil éter, diisopropil éter, hexano, heptano, propano, ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, metil-ciclohexano, cicloheptano, ciclooctano y similares y mezclas de los mismos; preferiblemente, el compuesto de Fórmula VIII se disuelve en acetato de etilo y se precipita añadiendo un antidisolvente como heptano y el compuesto resultante de Fórmula VIII puede aislarse mediante técnicas conocidas en la técnica, por ejemplo, filtración.

25 Opcionalmente, el producto resultante se puede secar adicionalmente mediante las técnicas conocidas a una temperatura que varía de aproximadamente 40°C a aproximadamente 60°C. El compuesto de Fórmula VIII resultante, obtenido mediante el procedimiento mencionado anteriormente, tiene una pureza química de al menos aproximadamente 95%, medida por HPLC, preferiblemente al menos aproximadamente 98%, medida por HPLC, y más preferiblemente al menos aproximadamente 99,0%, medida por HPLC; y tiene menos que 0,1%, medido por HPLC, de cada una de las impurezas de Fórmula 16, Fórmula 17, Fórmula 18 o Fórmula 19; preferiblemente menos que 0,05%, medido por HPLC; más preferiblemente menos que 0,03%, medido por HPLC.

30 En otra realización, el compuesto obtenido de Fórmula VIII tiene menos que 0,1%, medido por HPLC, de cada una de las impurezas de Fórmula 16, Fórmula 17, Fórmula 18 o Fórmula 19; preferiblemente menos que 0,05%, medido por HPLC; más preferiblemente menos que 0,03%, medido por HPLC.

En otra realización, el compuesto de Fórmula VIII obtenido mediante el procedimiento descrito anteriormente es de naturaleza amorfa.

35 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto amorfo de Fórmula VIII caracterizado por un patrón de difracción de rayos X a través de polvo (PXR) sustancialmente de acuerdo con la Figura 3.

Etapas e):

40 La etapa e) del procedimiento antes mencionado implica la reacción del compuesto de Fórmula VIII con un compuesto de Fórmula IX o una sal del mismo en presencia de un agente de acoplamiento (C3), un aditivo (A3) y una base (B3) en un disolvente solución adecuada (S3) para obtener un compuesto de Fórmula X.

45 En una realización preferida, la presente invención proporciona un procedimiento mejorado para la preparación de carfilzomib de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende: hacer reaccionar un compuesto de Fórmula VIII con un compuesto de Fórmula IX o una sal del mismo en presencia de un agente de acoplamiento (C3), un aditivo (A3) y una base (B3) en un disolvente adecuado (S3) para obtener un compuesto de Fórmula X; en donde el agente de acoplamiento (C3) se usa en una cantidad de aproximadamente 0,9 a

aproximadamente 1,3 p/p en equivalentes molares por mol de compuesto de Fórmula VIII; en donde el aditivo (A3) se usa en una cantidad catalítica de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,5 p/p en equivalentes molares por mol de compuesto de Fórmula VIII.

- 5 En una realización preferida, el compuesto de Fórmula IX tiene menos que 0,1% de sus correspondientes isómeros o sus impurezas de Fórmula E, Fórmula F, Fórmula G, Fórmula H, Fórmula I y Fórmula J:

Fórmula E	Fórmula F	Fórmula G
Fórmula H	Fórmula I	Fórmula J

El agente de acoplamiento (C3), un aditivo (A3), la base (B3) y el disolvente (S3) se utilizan en este documento para la reacción del compuesto de Fórmula VIII con un compuesto de Fórmula IX o una sal del mismo; preferiblemente la base libre, es el mismo que se usó para la etapa a) como se mencionó anteriormente.

- 10 En una realización preferida, el agente de acoplamiento (C3) usado en este documento es hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio (PyBOP) y se usa en una cantidad de aproximadamente 1,2 p/p en equivalentes molares por mol de compuesto de Fórmula VIII; el aditivo (A3) utilizado en el presente documento es 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) y se utiliza en una cantidad de aproximadamente 0,1 p/p en equivalentes molares por mol de compuesto de Fórmula VIII.
- 15 La temperatura de reacción debe ser suficiente para efectuar la reacción de acoplamiento. Normalmente, la temperatura de reacción es de aproximadamente -10°C a aproximadamente la temperatura de reflujo. Preferiblemente, la temperatura de reacción es de aproximadamente 25°C a aproximadamente 50°C. La reacción puede durar de aproximadamente 0,5 horas a aproximadamente 6 horas dependiendo del agente de acoplamiento y el aditivo, disolvente y temperatura elegidos, preferiblemente de aproximadamente 1 hora a 4 horas.
- 20 Una vez completada la reacción, el compuesto de Fórmula X se aísla ventajosamente inactivando la masa de reacción de la etapa e) en agua para precipitar el compuesto de Fórmula X como un sólido. El compuesto precipitado de Fórmula X puede separarse mediante métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, filtración.

- 25 La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula X preparado mediante el procedimiento descrito anteriormente que tiene una pureza de al menos aproximadamente 90%, según se mide por HPLC, preferiblemente al menos aproximadamente 95%, según se mide por HPLC, y más preferiblemente al menos aproximadamente 97,0%, medida por HPLC; y contiene menos que 3% de impurezas totales, que incluyen subproductos de HOBt, PyBOP, óxido de tris(pirrolidino fosfina); impurezas tipo isómeros de Fórmula 20, Fórmula 21, Fórmula 22, Fórmula 23, Fórmula 24, Fórmula 25, Fórmula 26 o Fórmula 27, medido por HPLC.

- 30 En otra realización, el compuesto de Fórmula X así obtenido puede purificarse tratando el compuesto de Fórmula X en un disolvente adecuado.

De acuerdo con otra realización, la presente invención proporciona un procedimiento para la purificación del compuesto de Fórmula X, que comprende:

- a) disolver el compuesto de Fórmula X en uno o más disolventes adecuados a una temperatura de aproximadamente 30°C a aproximadamente la temperatura de reflujo,
- 35 b) enfriar la solución obtenida a menos que 10°C, y
- c) filtrar el compuesto de Fórmula X.

El uno o más disolventes adecuados usados en este documento para la purificación del compuesto de Fórmula X incluyen, pero no se limitan a, alcoholes, ésteres, éteres, nitrilos, cetonas, hidrocarburos halogenados y mezclas de los mismos. Los alcoholes incluyen, pero no se limitan a, metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, t-butanol y similares; los ésteres incluyen, pero no se limitan a, acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo y similares; los éteres incluyen, pero no se limitan a, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano y similares; los nitrilos incluyen, pero no se limitan a, acetonitrilo, propionitrilo y similares; las cetonas incluyen, pero no se limitan a, acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona y similares; los hidrocarburos halogenados incluyen, pero no se limitan a, cloruro de metileno y similares y mezclas de los mismos; preferiblemente acetato de etilo.

La solución se puede calentar para disolver el compuesto de Fórmula X. La temperatura adecuada para disolver el compuesto de Fórmula X depende del disolvente utilizado y de la cantidad de compuesto de Fórmula X en la solución. Normalmente, la solución se calienta a una temperatura de al menos aproximadamente 30°C hasta aproximadamente reflujo; preferiblemente de 50°C a aproximadamente 80°C. La solución de reacción resultante se puede enfriar a una temperatura de aproximadamente 10°C o menos, de manera que el compuesto de Fórmula X se pueda aislar mediante técnicas convencionales, por ejemplo, filtración.

La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula X, preparado mediante purificación como se describió anteriormente, que tiene una pureza de al menos aproximadamente 97%, medida por HPLC, preferiblemente al menos aproximadamente 98%, medida por HPLC, y más preferiblemente al menos aproximadamente 99,5%, medida por HPLC; y contiene menos que 0,5% de impurezas totales, que incluyen subproductos de HOBT, PyBOP, óxido de tris(pirrolidino fosfina); impurezas tipo isómeros de Fórmula 20, Fórmula 21, Fórmula 22, Fórmula 23, Fórmula 24, Fórmula 25, Fórmula 26 o Fórmula 27, medidas por HPLC; preferiblemente menos que 0,3%, medido por HPLC.

En otra realización, el compuesto obtenido de Fórmula X tiene menos que 0,1%, medido por HPLC, de cada una de las impurezas de Fórmula 20, Fórmula 21, Fórmula 22, Fórmula 23, Fórmula 24, Fórmula 25, Fórmula 26 o Fórmula 27; preferiblemente menos que 0,05%, medido por HPLC; más preferiblemente menos que 0,03%, medido por HPLC.

Etapas f):

La etapa f) del procedimiento mencionado anteriormente implica la desprotección del grupo protector de amina de Fórmula X con un ácido adecuado para obtener un compuesto de Fórmula XI o una sal del mismo que se puede llevar a cabo en un disolvente orgánico adecuado.

El ácido y el disolvente orgánico adecuados que se usan en la presente memoria para la desprotección del grupo protector de amina de Fórmula X es el mismo que se usa para la etapa b) como se mencionó anteriormente.

La reacción de desprotección se puede llevar a cabo a una temperatura de aproximadamente 0°C a la temperatura de reflujo; preferiblemente de 0°C a aproximadamente 50°C. Una vez completada la reacción, la masa de reacción puede basificarse con una base adecuada, tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio y similares, en disolución acuosa, y luego extraer el producto con un disolvente orgánico inmiscible en agua tal como acetato de etilo, cloruro de metileno y similares. La base libre del compuesto de Fórmula XI puede aislarse del disolvente orgánico inmiscible en agua resultante sometiéndolo a evaporación al vacío; o la masa de reacción puede aislarse como un compuesto sólido, preferiblemente evaporando directamente la sal ácida del compuesto de Fórmula XI que contiene la solución de reacción para obtener la sal ácida sólida del compuesto de Fórmula XI.

En una realización preferida, el compuesto de Fórmula XI se aísla como sal del ácido trifluoroacético y es de naturaleza amorfa.

En otra realización, la presente invención proporciona una forma amorfa de sal del ácido trifluoroacético del compuesto de Fórmula XI.

En otra realización, la presente invención proporciona una forma amorfa de sal del ácido trifluoroacético del compuesto de Fórmula XI caracterizada por un patrón de difracción de rayos X a través de polvo (PXRD) sustancialmente de acuerdo con la Figura 5.

En una realización preferida, el compuesto de Fórmula XI se aísla como su base libre y es de naturaleza amorfa.

En otra realización, la presente invención proporciona una forma amorfa de amina libre del compuesto de Fórmula XI.

En otra realización, la presente invención proporciona una forma amorfa de amina libre del compuesto de Fórmula XI caracterizada por un patrón de difracción de rayos X a través de polvo (PXRD) sustancialmente de acuerdo con la Figura 6.

Etapas g):

La etapa g) del procedimiento mencionado implica la reacción del compuesto de Fórmula XI o una sal del mismo con un compuesto de Fórmula XII o una sal del mismo en presencia de un agente de acoplamiento (C4), un aditivo (A4) y una base (B4) en un disolvente adecuado (S4) para obtener carfilzomib de Fórmula I.

En una realización preferida, la presente invención proporciona un procedimiento mejorado para la preparación de carfilzomib de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende: hacer reaccionar un compuesto de Fórmula XI o una sal del mismo con un compuesto de Fórmula XII o una sal del mismo en presencia de un agente de acoplamiento (C4), un aditivo (A4) y una base (B4) en un disolvente adecuado (S4) para obtener carfilzomib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde el agente de acoplamiento (C4) se usa en una cantidad de aproximadamente 0,9 a aproximadamente 1,3 p/p en equivalentes molares por mol de compuesto de Fórmula X; en donde el aditivo (A4) se usa en una cantidad catalítica de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,5 p/p en equivalentes molares por mol de compuesto de Fórmula X.

El agente de acoplamiento (C4), un aditivo (A4), la base (B4) y el disolvente (S4) se utilizan en este documento para la reacción del compuesto de Fórmula XI o una sal del mismo, preferiblemente la base libre, con un compuesto de Fórmula XII o una sal del mismo; preferiblemente la sal de hidrocloreto, es la misma que se usa para la etapa a) como se mencionó anteriormente.

En una realización preferida, el agente de acoplamiento (C4) usado en este documento es hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio (PyBOP) y se usa en una cantidad de aproximadamente 1,2 p/p en equivalentes molares por mol de compuesto de Fórmula X; el aditivo (A4) utilizado en este documento es 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) y se utiliza en una cantidad de aproximadamente 0,1 p/p en equivalentes molares por mol de compuesto de Fórmula X.

La temperatura de reacción debe ser suficiente para efectuar la reacción de acoplamiento. Normalmente, la temperatura de reacción puede ser de aproximadamente -10°C a aproximadamente la temperatura de reflujo. Preferiblemente, la temperatura de reacción es de aproximadamente 25°C a aproximadamente 50°C. La reacción puede durar de aproximadamente 0,5 horas a aproximadamente 6 horas dependiendo del agente de acoplamiento y el aditivo, disolvente y temperatura elegidos, preferiblemente de aproximadamente 1 hora a 4 horas.

Una vez completada la reacción, el carfilzomib de Fórmula I se aísla inactivando la masa de reacción de la etapa g) en agua para precipitar el carfilzomib como un sólido. El carfilzomib precipitado de Fórmula I puede separarse mediante métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, filtración.

La presente invención proporciona carfilzomib preparado mediante el procedimiento descrito anteriormente que tiene una pureza de al menos aproximadamente 98%, medida por HPLC, preferiblemente al menos aproximadamente 99%, medida por HPLC.

Alternativamente, el carfilzomib de Fórmula I resultante se puede convertir en su sal farmacéuticamente aceptable.

Los presentes inventores han descubierto sorprendentemente que el aislamiento de carfilzomib como su sal farmacéuticamente aceptable del mismo mejora la pureza al eliminar las impurezas formadas durante la preparación y las impurezas de isómeros, si las hubiera.

Por tanto, se describe un procedimiento para la purificación de carfilzomib, que comprende:

- a) proporcionar una solución de carfilzomib en uno o más disolventes orgánicos,
- b) añadir ácido maleico a la solución de la etapa a),
- c) aislar la sal del ácido maleico de carfilzomib,
- d) Neutralizar la sal del ácido maleico de carfilzomib en un disolvente adecuado utilizando una base,
- e) concentrar la solución de la etapa d) al vacío para obtener un residuo,
- f) disolver el residuo de la etapa e) en un disolvente adecuado,
- g) añadir la solución de la etapa f) a un antidisolvente, o viceversa, y
- h) aislar el carfilzomib puro.

El uno o más disolventes orgánicos para proporcionar una solución de carfilzomib incluyen, pero no se limitan a, alcoholes, ésteres, éteres, nitrilos, disolventes halogenados y mezclas de los mismos. Los alcoholes incluyen, pero no se limitan a, metanol, etanol, isopropanol y similares; ésteres tales como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo y similares; éteres tales como tetrahidrofurano, metil terc-butil éter y similares; nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo y similares; disolventes halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo y similares y mezclas de los mismos; preferiblemente una mezcla de acetonitrilo y tetrahidrofurano.

La temperatura adecuada para disolver carfilzomib incluye una temperatura de aproximadamente 25°C a reflujo; preferiblemente de aproximadamente 25°C a aproximadamente 35°C.

Luego, la sal cristalina de maleato de carfilzomib se puede recuperar mediante cualquier técnica convencional

conocida en la técnica, por ejemplo, filtración. Normalmente, si se trata de agitación, la temperatura durante la agitación puede variar de aproximadamente 25°C a aproximadamente 35°C y el producto resultante puede secarse opcionalmente más. El secado se puede realizar adecuadamente en un secador de bandeja, horno de vacío, horno de aire y similares. El secado se puede llevar a cabo a una temperatura que varía de aproximadamente 40°C a aproximadamente 60°C. Un alto nivel de pureza del carfilzomib resultante, obtenido mediante el procedimiento mencionado anteriormente, puede tener una pureza química de al menos aproximadamente 98%, medida por HPLC, preferiblemente al menos aproximadamente 99%, medida por HPLC, y más preferiblemente al menos aproximadamente 99,9 %, medida por HPLC, y contiene menos que 0,1%, medido por HPLC, de cada una de las impurezas de Fórmula 28, Fórmula 29, Fórmula 30, Fórmula 31, Fórmula 32, Fórmula 33, Fórmula 34, Fórmula 35, Fórmula 36, Fórmula 37, Fórmula 38, Fórmula 39, Fórmula 40 o Fórmula 41; preferiblemente menos que 0,05%, medido por HPLC; más preferiblemente menos que 0,03%, medido por HPLC.

La etapa de neutralizar la sal de ácido maleico de carfilzomib implica tratar la sal de ácido maleico de carfilzomib con una base adecuada, en donde la base incluye, pero no se limita a, carbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, hidróxido de amonio y mezclas de los mismos; preferiblemente bicarbonato de sodio.

La etapa de neutralización de la sal de ácido maleico de carfilzomib se puede llevar a cabo en un disolvente adecuado. El disolvente adecuado incluye, pero no se limita a, ésteres, disolventes halogenados, hidrocarburos aromáticos y mezclas de los mismos; ésteres tales como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo y similares; disolventes halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo y similares; los hidrocarburos aromáticos incluyen, pero no se limitan a, tolueno, xileno y similares, agua y mezclas de los mismos; preferiblemente cloruro de metileno, agua o mezclas de los mismos.

Luego, el producto que contiene la capa orgánica puede separarse y seguidamente concentrarse al vacío a una temperatura de aproximadamente 25°C a aproximadamente 65°C; preferiblemente de aproximadamente 30°C a aproximadamente 45°C para obtener carfilzomib como residuo.

El residuo así obtenido se disuelve en un disolvente adecuado para obtener una solución a una temperatura adecuada. Normalmente, la solución se calienta a una temperatura de al menos aproximadamente 30°C a aproximadamente la temperatura de reflujo, en la que el disolvente adecuado incluye, pero no se limita a, alcoholes como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol, t -butanol y similares y mezclas de los mismos; preferiblemente metanol. El carfilzomib puede precipitarse añadiendo la solución de la etapa f) a un antidisolvente de agua a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 35°C; preferiblemente a menos que 10°C.

El carfilzomib se puede recuperar mediante cualquier técnica convencional conocida en la técnica, por ejemplo, filtración. Normalmente, si se trata de agitación, la temperatura durante la agitación puede variar entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 30°C, preferiblemente a menos que 10°C y el producto resultante puede secarse opcionalmente más. El secado se puede realizar adecuadamente en un secador de bandeja, horno de vacío, horno de aire y similares. El secado se puede llevar a cabo a una temperatura que varía de aproximadamente 35°C a aproximadamente 60°C. Un alto nivel de pureza del carfilzomib amorfo resultante, obtenido mediante el procedimiento mencionado anteriormente, puede tener una pureza química de al menos aproximadamente 98%, medida por HPLC, preferiblemente al menos aproximadamente 99%, medida por HPLC, y más preferiblemente al menos aproximadamente 99,9%, medida por HPLC, y contiene menos que 0,1%, medido por HPLC, de cada una de las impurezas de Fórmula 28, Fórmula 29, Fórmula 30, Fórmula 31, Fórmula 32, Fórmula 33, Fórmula 34, Fórmula 35, Fórmula 36, Fórmula 37, Fórmula 38, Fórmula 39, Fórmula 40 o Fórmula 41; preferiblemente menos que 0,05%, medido por HPLC; más preferiblemente menos que 0,03%, medido por HPLC.

El carfilzomib recuperado usando el procedimiento de purificación mencionado anteriormente está en forma sustancialmente amorfa y contiene menos que 0,05%, medido por HPLC, de una o más impurezas de Fórmula 1 a Fórmula 41; preferiblemente 0,03%, medido por HPLC.

También se describe un procedimiento para la preparación de la forma amorfa de carfilzomib, que comprende:

- a) proporcionar una solución de sal de carfilzomib farmacéuticamente aceptable en un disolvente adecuado,
- b) Neutralizar la solución de la etapa a) con una base,
- c) concentrar la solución de la etapa b) al vacío para obtener un residuo,
- d) disolver el residuo de la etapa c) en un disolvente adecuado,
- e) añadir la solución de la etapa d) a un antidisolvente, o viceversa, y
- f) aislar la forma amorfa de carfilzomib.

Como material de partida en el procedimiento de preparación del carfilzomib amorfo se puede usar cualquier forma de sal de carfilzomib o una solución de sal de carfilzomib obtenida de las etapas de procesamiento anteriores.

La sal de carfilzomib utilizada para preparar la forma amorfa de carfilzomib es cualquier sal de carfilzomib; preferiblemente la sal maleato de carfilzomib.

El procedimiento de la etapa a) implica proporcionar una solución de sal maleato de carfilzomib en un disolvente adecuado a una temperatura de aproximadamente 25°C a aproximadamente 35°C. El disolvente adecuado de la etapa a) incluye, pero no se limita a, ésteres, disolventes halogenados, hidrocarburos aromáticos, agua y mezclas de los mismos. Ésteres tales como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo y similares; disolventes halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo y similares; los hidrocarburos aromáticos incluyen, pero no se limitan a, tolueno, xileno y mezclas similares de los mismos y mezclas de los mismos; preferiblemente cloruro de metileno, agua y mezclas de los mismos.

El procedimiento de la etapa b) implica neutralizar la solución de la etapa a) con una base, en donde la base incluye, pero no se limita a, carbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, hidróxido de amonio y mezclas de los mismos; preferiblemente bicarbonato de sodio.

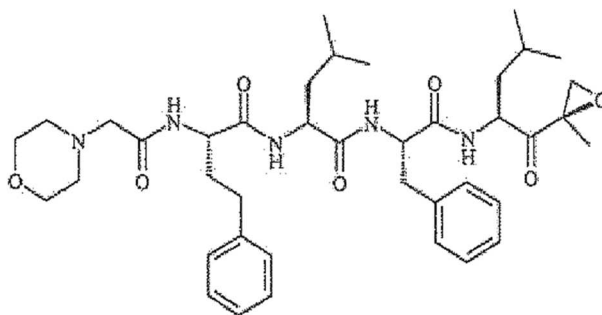
Luego, el producto que contiene la capa orgánica puede separarse y seguidamente concentrarse al vacío a una temperatura de aproximadamente 25°C a aproximadamente 65°C, preferiblemente de aproximadamente 30°C a aproximadamente 45°C, para obtener carfilzomib como residuo.

El residuo así obtenido se disuelve en un disolvente adecuado para obtener una solución a una temperatura adecuada. Típicamente, la solución se calienta a una temperatura de al menos aproximadamente 30°C a aproximadamente la temperatura de reflujo, donde el disolvente adecuado incluye, pero no se limita a, metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol, t-butanol y similares y mezclas de los mismos; preferiblemente metanol. La forma amorfa de carfilzomib puede precipitarse añadiendo la solución de la etapa d) a un antidisolvente de agua a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 35°C; preferiblemente a menos que 10°C.

La forma amorfa de carfilzomib se puede recuperar mediante cualquier técnica convencional conocida en la técnica, por ejemplo, filtración. Normalmente, si se trata de agitación, la temperatura durante la agitación puede variar entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 30°C, preferiblemente menos que 10°C y el producto resultante puede secarse opcionalmente más. El secado se puede realizar adecuadamente en un secador de bandeja, horno de vacío, horno de aire y similares. El secado se puede llevar a cabo a una temperatura que varía de aproximadamente 35°C a aproximadamente 60°C. Un alto nivel de pureza del carfilzomib amorfo resultante, obtenido mediante el procedimiento mencionado anteriormente, puede tener una pureza química de al menos aproximadamente 98%, medida por HPLC, preferiblemente al menos aproximadamente 99%, medida por HPLC, y más preferiblemente al menos aproximadamente 99,9%, medida por HPLC, y contiene menos que 0,1%, medido por HPLC, de cada una de las impurezas de Fórmula 28, Fórmula 29, Fórmula 30, Fórmula 31, Fórmula 32, Fórmula 33, Fórmula 34, Fórmula 35, Fórmula 36, Fórmula 37, Fórmula 38, Fórmula 39, Fórmula 40 o Fórmula 41; preferiblemente menos que 0,05%, medido por HPLC; más preferiblemente menos que 0,03%, medido por HPLC.

El carfilzomib obtenido mediante el procedimiento anteriormente mencionado contiene menos que 0,05%, medido por HPLC, de una o más de las impurezas de Fórmula 1 a Fórmula 41; preferiblemente 0,03%, medido por HPLC.

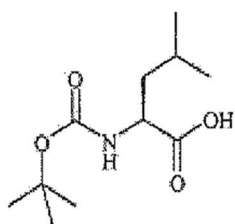
Además, se describe un procedimiento mejorado para la preparación de carfilzomib de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



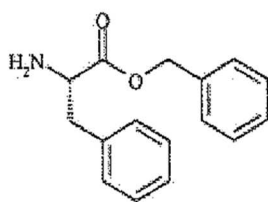
Fórmula I

que comprende:

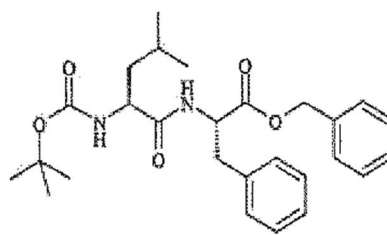
a1) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula II con un compuesto de Fórmula III o una sal del mismo en presencia de un agente de acoplamiento (C1), un aditivo (A1) y una base (B1) en un disolvente adecuado (S1) para obtener un compuesto de la Fórmula IV,



Fórmula II

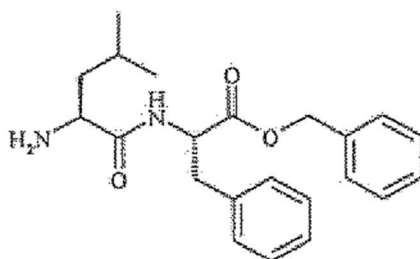


Fórmula III



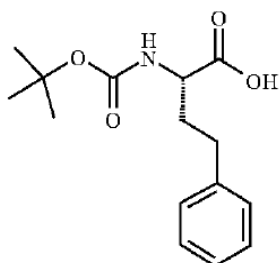
Fórmula IV

b1) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula IV con un ácido adecuado para obtener un compuesto de Fórmula V o una sal del mismo,

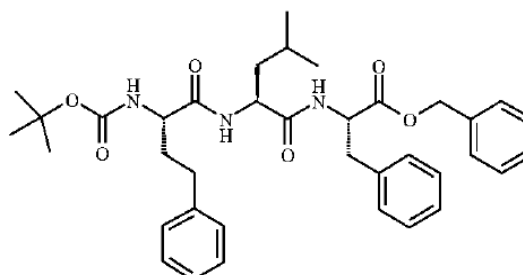


Fórmula V

5 c1) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula V o una sal del mismo con un compuesto de Fórmula VI en presencia de un agente de acoplamiento (C2), un aditivo (A2) y una base (B2) en un disolvente adecuado (S2) para obtener un compuesto de la Fórmula VII,

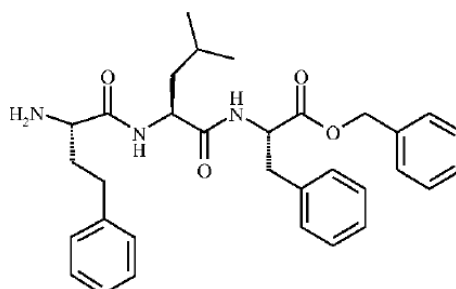


Fórmula VI



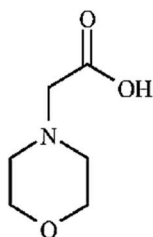
Fórmula VII

10 d1) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula VII con un ácido adecuado para obtener un compuesto de Fórmula XIII o una sal del mismo,

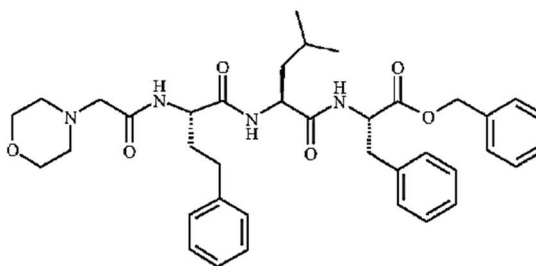


Fórmula XIII

e1) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula XIII o una sal del mismo con un compuesto de Fórmula XII en presencia de un agente de acoplamiento (C5), un aditivo (A5) y una base (B5) en un disolvente adecuado (S5) para obtener un compuesto de la Fórmula XIV,

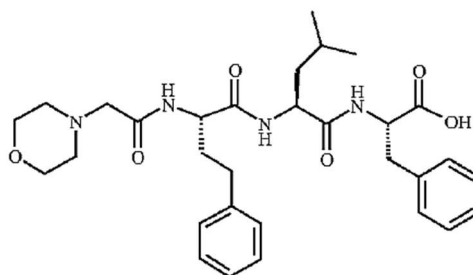


Fórmula XII



Fórmula XIV

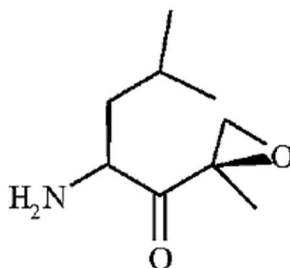
f1) desproteger el compuesto de Fórmula XIV en presencia de un agente desprotector adecuado para obtener un compuesto de Fórmula XV, y



Fórmula XV

5

g1) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula XV con un compuesto de Fórmula IX o una sal del mismo en presencia de un agente de acoplamiento (C6), un aditivo (A6) y una base (B6) en un disolvente adecuado (S6) para obtener carfilzomib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



Fórmula IX

10 en donde los agentes de acoplamiento (C1), (C2), (C5) y (C6) se utilizan en una cantidad de aproximadamente 0,9 a aproximadamente 1,3 p/p en equivalentes molares por mol de compuesto de Fórmula III, Fórmula IV, Fórmula VII y Fórmula XV respectivamente; en donde los aditivos (A1), (A2), (A3) y (A4) se utilizan en una cantidad catalítica de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,5 p/p en equivalentes molares por mol de compuesto de Fórmula III, Fórmula IV, Fórmula VII y Fórmula XV, respectivamente.

15 El compuesto de Fórmula II, el éster bencílico de L-fenilalanina de Fórmula III o una sal del mismo, la N-boc-homofenilalanina de Fórmula VI y el ácido morfolinacético de Fórmula XII son conocidos en la técnica y pueden obtenerse de fuentes comercialmente disponibles.

La sal adecuada de los compuestos de Fórmula III, Fórmula V o Fórmula IX empleada en el procedimiento antes mencionado es una sal de un ácido mineral u orgánico, tal como HCl, HBr, HI, HNO₃, H₂SO₄, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido fórmico y similares.

20

El procedimiento mencionado anteriormente de la etapa a1), etapa b2) y etapa c3) de convertir el compuesto de Fórmula II en el compuesto de Fórmula VII puede llevarse a cabo mediante el procedimiento descrito anteriormente en la presente memoria descriptiva.

Etapa d1):

La etapa d1) del procedimiento mencionado anteriormente implica la desprotección del grupo protector de amina de Fórmula VII con un ácido adecuado para obtener un compuesto de Fórmula XIII o una sal del mismo.

- 5 El ácido adecuado usado en este documento para la etapa d1) se selecciona del grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido tricloroacético, ácido metanosulfónico y similares y mezclas de los mismos; preferiblemente ácido trifluoroacético.

- 10 La reacción de desprotección del compuesto de Fórmula VII con un ácido adecuado se puede llevar a cabo en un disolvente orgánico adecuado. El disolvente orgánico adecuado incluye, pero no se limita a, alcoholes, cetonas, éteres, hidrocarburos halogenados y mezclas de los mismos. Los alcoholes incluyen, pero no se limitan a, metanol, etanol, isopropanol y similares; las cetonas incluyen, pero no se limitan a, acetona, metil isobutil cetona, metil etil cetona y similares; los éteres incluyen, pero no se limitan a, tetrahidrofurano, dimetil éter, diisopropil éter, metil terc-butil éter, 1,4-dioxano y similares; los hidrocarburos halogenados incluyen, pero no se limitan a, cloruro de metileno, cloruro de etileno y similares y mezclas de los mismos; preferiblemente cloruro de metileno.

- 15 La reacción de desprotección se puede llevar a cabo a una temperatura de aproximadamente 0°C a la temperatura de reflujo; preferiblemente de 0°C a aproximadamente 50°C. Una vez completada la reacción, la masa de reacción puede basificarse con una base acuosa adecuada tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio y similares y luego extraer el producto con un disolvente orgánico inmiscible en agua tal como acetato de etilo, cloruro de metileno y similares. La base libre del compuesto de Fórmula XIII puede aislarse del disolvente orgánico inmiscible en agua resultante sometiéndolo a evaporación al vacío.

20 Etapa e1):

La etapa e1) del procedimiento antes mencionado implica la reacción del compuesto de Fórmula XIII o una sal del mismo con un compuesto de Fórmula XII en presencia de un agente de acoplamiento (C5), un aditivo (A5) y una base (B5) en un disolvente adecuado (S5) para obtener un compuesto de Fórmula XIV.

- 25 En una realización preferida, el procedimiento mejorado para la preparación de carfilzomib de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo comprende: hacer reaccionar un compuesto de Fórmula XIII o una sal del mismo, preferiblemente la base libre, con un compuesto de Fórmula XII en presencia de un agente de acoplamiento (C5), un aditivo (A5) y una base (B5) en un disolvente adecuado (S5) para obtener un compuesto de Fórmula XIV, en donde el agente de acoplamiento (C5) se usa en una cantidad de aproximadamente 0,9 a aproximadamente 1,3 p/p en equivalentes molares por mol de compuesto de Fórmula VII; en donde el aditivo (A5) se usa en una cantidad catalítica de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,5 p/p en equivalentes molares por mol de compuesto de Fórmula VII.

- 35 El agente de acoplamiento (C5) utilizado en este documento para la reacción del compuesto de Fórmula XIII o una sal del mismo, preferiblemente la base libre, con un compuesto de Fórmula XII se selecciona del grupo que consiste en hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio (PyBOP), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)-fosfonio (BOP), hexafluorofosfato de bromo-tripirrolidino-fosfonio (PyBrOP), anhídrido propilfosfónico (T3P), N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC), 1,1'-carbonildiimidazol (CDI), diisopropilcarbodiimida (DCI), dicitclohexilcarbodiimida (DCC) y similares, y mezcla de los mismos; preferiblemente hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio (PyBOP).

- 40 El aditivo (A5) utilizado en este documento para la reacción del compuesto de Fórmula XIII o una sal del mismo, preferiblemente la base libre, con un compuesto de fórmula XII se selecciona del grupo que consiste en 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), 1-hidroxi-7-aza-1H-benzotriazol (HOAt), tetrafluoroborato/hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilaminio (TBTU), hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilaminio (HATU) y similares y mezclas de los mismos; preferiblemente es 1-hidroxibenzotriazol (HOBt).

- 45 En una realización preferida, el agente de acoplamiento (C5) usado en este documento es hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio (PyBOP) y se usa en una cantidad de aproximadamente 1,2 p/p en equivalentes molares de Fórmula VII; el aditivo (A5) utilizado en este documento es 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) y se utiliza en una cantidad de aproximadamente 0,1 p/p en equivalentes molares por mol de compuesto de Fórmula VII.

- 50 Bases ejemplo (B5) utilizadas en este documento para la reacción del compuesto de Fórmula XIII o una sal del mismo, preferiblemente la base libre, con un compuesto de Fórmula XII incluye, pero no se limita a, diisopropiletilamina, imidazol o sus sales, 1,8-diazabicyclo [5.4.0]undec-7-eno (DBU), aminas terciarias o las sales de hidroháluro de las mismas seleccionadas del grupo que consiste en hidrocloreto de trietilamina y similares y mezclas de las mismos; preferiblemente diisopropiletilamina.

- 55 La reacción del compuesto de Fórmula XIII o una sal del mismo, preferiblemente la base libre, con un compuesto de Fórmula XII se lleva a cabo ventajosamente en un disolvente (S5). Los disolventes adecuados incluyen, pero no se limitan a, éteres, ésteres, hidrocarburos halogenados, amidas, disolventes aromáticos, nitrilos o mezclas de los mismos. Los éteres incluyen, pero no se limitan a, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano y similares; los ésteres incluyen, pero no se limitan a, acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de butilo y similares; los

hidrocarburos halogenados incluyen, pero no se limitan a, cloruro de metileno, cloruro de etileno y similares; las amidas incluyen, pero no se limitan a, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metil-pirrolidinona y similares; los disolventes aromáticos incluyen, pero no se limitan a, tolueno, clorobenceno y similares; los nitrilos incluyen, pero no se limitan a, acetonitrilo, propionitrilo y similares y mezclas de los mismos; preferiblemente dimetilformamida y acetonitrilo.

5 La temperatura de reacción debe ser suficiente para efectuar la reacción de acoplamiento. Normalmente, la temperatura de reacción puede ser de aproximadamente -10°C a aproximadamente la temperatura de reflujo. Preferiblemente, la temperatura de reacción es de aproximadamente 25°C a aproximadamente 50°C. La reacción puede durar de aproximadamente 0,5 horas a aproximadamente 6 horas dependiendo del agente de acoplamiento y el aditivo, disolvente y temperatura elegidos, preferiblemente de aproximadamente 1 hora a 4 horas.

10 Una vez completada la reacción, el compuesto de Fórmula XIV se aísla ventajosamente inactivando la masa de reacción de la etapa e1) en agua para precipitar el compuesto de Fórmula XIV como un sólido. El compuesto precipitado de Fórmula XIV puede separarse mediante métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, filtración.

Opcionalmente, el producto resultante se puede secar adicionalmente. El secado se puede realizar adecuadamente en un secador de bandeja, horno de vacío, horno de aire y similares. El secado se puede llevar a cabo a una temperatura que varía de aproximadamente 40°C a aproximadamente 60°C. Un alto nivel de pureza del compuesto de Fórmula XIV resultante, obtenido mediante el procedimiento mencionado anteriormente, puede tener una pureza química de al menos aproximadamente 95%, medida por HPLC, preferiblemente al menos aproximadamente 98%, medida por HPLC, y más preferiblemente al menos aproximadamente 99,0%, medida por HPLC, y contiene menos que 0,5% de las impurezas totales de los subproductos HOBt, PyBOP, óxido de tris(pirrolidino fosfina), impurezas de isómeros de Fórmula 8, Fórmula 9, Fórmula 10 y Fórmula 11, medidas por HPLC; preferiblemente menos que 0,3%, medido por HPLC.

En otra realización, el compuesto obtenido de Fórmula XIV tiene menos que 0,1%, medido por HPLC, de cada una de las impurezas de Fórmula 8, Fórmula 9, Fórmula 10 o Fórmula 11; preferiblemente, menos que 0,05%, medido por HPLC; más preferiblemente, menos que 0,03%, medido por HPLC.

25 Etapa f1):

La etapa f1) del procedimiento mencionado anteriormente implica la desprotección del grupo protector bencilo del compuesto de Fórmula XIV en presencia de un agente desprotector adecuado para obtener un compuesto de Fórmula XV.

El agente de desprotección adecuado utilizado en este documento para la desprotección del compuesto de Fórmula XV incluye, pero no se limita a, paladio sobre carbono/formiato de amonio, paladio sobre carbono/acetato de amonio, paladio sobre carbono/gas hidrógeno, hidróxido de paladio/gas hidrógeno, níquel Raney/gas hidrógeno, óxido de platino/gas hidrógeno, zinc/gas hidrógeno y similares; preferiblemente paladio sobre carbono/formiato de amonio.

La reacción de desprotección del compuesto de Fórmula XIV con un agente desprotector adecuado se puede llevar a cabo en un disolvente adecuado. El disolvente adecuado incluye, pero no se limita a, alcoholes, ésteres, éteres, ácido acético, agua y mezclas de los mismos. Los alcoholes incluyen, pero no se limitan a, metanol, etanol, isopropanol y similares; los ésteres incluyen, pero no se limitan a, acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de butilo y similares; los éteres incluyen, pero no se limitan a, tetrahidrofurano y similares; agua y sus mezclas; preferiblemente metanol.

La reacción de desprotección se puede llevar a cabo a una temperatura de aproximadamente 0°C a la temperatura de reflujo; preferiblemente de 0°C a aproximadamente 50°C. Una vez completada la reacción, la masa de reacción puede filtrarse y el compuesto resultante de Fórmula XV puede aislarse sometiendo el filtrado a evaporación al vacío para obtener un residuo. Opcionalmente, el residuo obtenido se trata con un disolvente adecuado tal como acetona y se agita durante aproximadamente 2 horas y el compuesto resultante de Fórmula XV puede aislarse mediante técnicas conocidas en la técnica, por ejemplo, filtración.

Opcionalmente, el producto resultante se puede secar adicionalmente. El secado se puede realizar adecuadamente en un secador de bandeja, horno de vacío, horno de aire y similares. El secado se puede llevar a cabo a una temperatura que varía de aproximadamente 40°C a aproximadamente 60°C. Un alto nivel de pureza del compuesto de Fórmula XV resultante, obtenida mediante el procedimiento mencionado anteriormente, puede tener una pureza química de al menos aproximadamente el 95%, medida por HPLC, preferiblemente al menos aproximadamente 98%, medida por HPLC, y más preferiblemente al menos aproximadamente 99,5%, medida por HPLC; y contiene menos que 0,5% de impurezas totales de Fórmula 12, Fórmula 13, Fórmula 14 y Fórmula 15, medidas por HPLC; preferiblemente menos que 0,3%, medido por HPLC.

En otra realización, el compuesto obtenido de Fórmula XV tiene menos que 0,1%, medido por HPLC, de cada una de las impurezas de Fórmula 12, Fórmula 13, Fórmula 14 o Fórmula 15; preferiblemente menos que 0,05%, medido por HPLC; más preferiblemente menos que 0,03%, medido por HPLC.

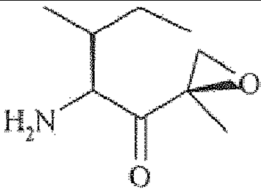
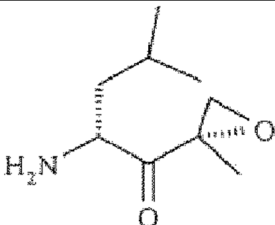
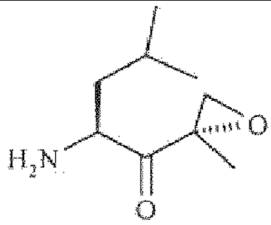
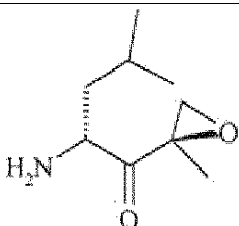
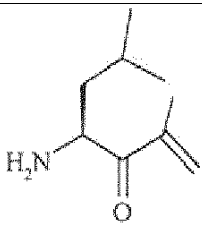
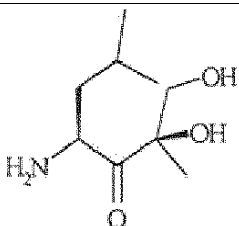
55

Etapa g1):

La etapa g1) del procedimiento antes mencionado implica la reacción del compuesto de Fórmula XV con un compuesto de Fórmula IX o una sal en presencia de un agente de acoplamiento (C6), un aditivo (A6) y una base (B6) en un disolvente (S6) para obtener carfilzomib de Fórmula I.

- 5 En una realización preferida, el procedimiento mejorado para la preparación de carfilzomib de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo comprende: hacer reaccionar un compuesto de Fórmula XV con un compuesto de Fórmula IX o una sal del mismo en presencia de un agente de acoplamiento (C6), un aditivo (A6) y una base (B6) en un disolvente adecuado (S6) para obtener carfilzomib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde el agente de acoplamiento (C6) se usa en una cantidad de aproximadamente 0,9 a aproximadamente 1,3 p/p en equivalentes molares por mol de compuesto de Fórmula XV; en donde el aditivo (A6) se usa en una cantidad catalítica de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,5 p/p en equivalentes molares por mol de compuesto de Fórmula XV.

En una realización preferida, el compuesto de Fórmula IX tiene menos que 0,1% de sus correspondientes isómeros o sus impurezas de Fórmula E, Fórmula F, Fórmula G, Fórmula H, Fórmula I y Fórmula J:

Fórmula E	Fórmula F	Fórmula g
		
Fórmula H	Fórmula I	Fórmula J
		

- 15 El agente de acoplamiento (C6), un aditivo (A6), la base (B6) y el disolvente (S6) que se utilizan en este documento para la reacción del compuesto de Fórmula XV con un compuesto de Fórmula IX o una sal del mismo, preferiblemente la base libre, son los mismos que se utilizaron para la etapa e1) que se mencionó anteriormente.

- 20 En una realización preferida, el agente de acoplamiento (C6) usado en este documento es hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirolidinofosfonio (PyBOP) y se usa en una cantidad de aproximadamente 1,2 p/p en equivalentes molares por mol de compuesto de Fórmula XV; el aditivo (A6) utilizado en este documento es 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) y se utiliza en una cantidad de aproximadamente 0,1 p/p en equivalentes molares por mol de compuesto de Fórmula XV.

- 25 La temperatura de reacción debe ser suficiente para efectuar la reacción de acoplamiento. Normalmente, la temperatura de reacción puede ser de aproximadamente -10°C a aproximadamente la temperatura de reflujo. Preferiblemente, la temperatura de reacción es de aproximadamente 25°C a aproximadamente 50°C. La reacción puede durar de aproximadamente 0,5 horas a aproximadamente 6 horas dependiendo del agente de acoplamiento y el aditivo, disolvente y temperatura elegidos, preferiblemente de aproximadamente 1 hora a 4 horas.

- 30 Una vez completada la reacción, el carfilzomib obtenido puede aislarse sometiendo la masa de reacción a evaporación al vacío para obtener un residuo.

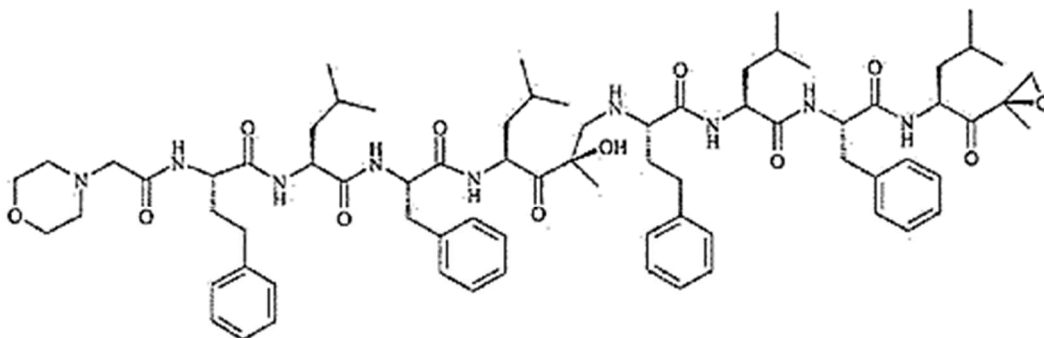
Alternativamente, el residuo resultante de carfilzomib puede convertirse en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preferiblemente la sal de maleato, usando el procedimiento descrito anteriormente en la presente memoria descriptiva.

- 35 Además, la conversión de la sal farmacéuticamente aceptable de carfilzomib en su base libre de forma amorfa de carfilzomib se puede realizar usando el procedimiento descrito anteriormente en la presente memoria descriptiva.

Un alto nivel de pureza del carfilzomib amorfo resultante, obtenido mediante el procedimiento mencionado

anteriormente, puede tener una pureza química de al menos aproximadamente 98%, medida por HPLC, preferiblemente al menos aproximadamente 99%, medida por HPLC y más preferiblemente al menos aproximadamente 99,9%, medida por HPLC, y contiene menos que 0,1%, medido por HPLC, de cada una de las impurezas de Fórmula 28, Fórmula 29, Fórmula 30, Fórmula 31, Fórmula 32, Fórmula 33, Fórmula 34, Fórmula 35, Fórmula 36, Fórmula 37, Fórmula 38, Fórmula 39, Fórmula 40 o Fórmula 41; preferiblemente menos que 0,05%, medido por HPLC; más preferiblemente menos que 0,03%, medido por HPLC.

También se describe un carfilzomib obtenido mediante el procedimiento mencionado anteriormente, que contiene menos que 0,05%, medido por HPLC, de una o más de las impurezas de Fórmula I a Fórmula 41; preferiblemente 0,03%, medido por HPLC:



Fórmula 41

en donde el compuesto de Fórmula 41 se caracteriza por ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 0,80 (m, 6 H), 0,83 (m, 6 H), 0,83 (m, 6 H), 0,85 (m, 6 H), 0,87 (m, 3 H), 1,11 (s, 3 H), 1,24 (m, 1 H), 1,32 (m, 2 H), 1,36 (m, 3 H), 1,36 (m, 2 H), 1,4 (s, 3 H), 1,53 (m, 1 H), 1,53 (m, 1 H), 1,60 (m, 2 H), 1,63 (m, 1 H), 1,63 (m, 1 H), 1,66 (m, 1 H), 1,84 (m, 2 H), 2,38 (m, 1 H), 2,45 (m, 4 H), 2,5 (m, 2 H), 2,63 (m, 1 H), 2,75 (m, 1 H), 2,75 (m, 1 H), 2,9 (m, 1 H), 2,95 (m, 1 H), 2,96 (m, 1 H), 2,96 (m, 2H), 3,12 (d, 1H), 3,6 (m, 4H), 4,32 (m, 1H), 4,32 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 4,54 (m, 1H), 4,54 (m, 1H), 5,1 (t, 1H), 5,4 (s, 1H), 7,09-7,18 (m, 10H), 7,11-7,26 (m, 10H), 7,88 (d, 1H), 8,04 (m, 1 H), 8,09 (m, 1 H), 8,11 (m, 1 H), 8,29 (d, 1 H).

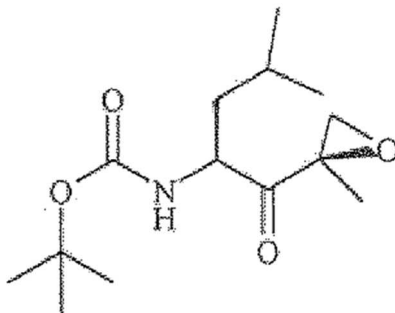
La repetición de la patente '818, que involucra todas las reacciones de acoplamiento con una cantidad en exceso de agente de acoplamiento, un aditivo y un disolvente, da como resultado un menor porcentaje de rendimientos de producto en todas las etapas en comparación con los rendimientos teóricos. Por el contrario, la presente invención implica el uso de una menor cantidad de agentes de acoplamiento, aditivos y disolventes para la preparación de carfilzomib, que observa un menor tiempo de reacción con una mayor conversión del producto por lo cual el procedimiento da lugar a mayores rendimientos y pureza.

En la siguiente tabla se informan los resultados comparativos etapa a etapa del procedimiento de la patente US'818 y el presente procedimiento mencionado anteriormente:

Etapas	Procedimiento	Reactivos (eq. molares)	Disolvente	Pureza por HPLC	Rendimiento informado (% p/p)	Rendimiento teórico (% p/p)
Reacción del compuesto de Fórmula II con el de Fórmula III	Procedimiento US'818	PyBOP (1,6); HOBt (1,6)	Acetonitrilo (45 vol)	88,12%	1%	1,6%
	Procedimiento presente	PyBOP (1,2); HOBt (0,1)	DMF (5 vol)	99,53%	1,4%	
Reacción del compuesto de Fórmula V con el de Fórmula VI	Procedimiento US'818	PyBOP (1,6); HOBt (1,6)	Acetonitrilo (22 vol)	89,35%	0,99%	1,35%
	Procedimiento presente	PyBOP (1,2); HOBt (0,1)	DMF (5 vol)	97,1%	1,2%	
Reacción del compuesto de Fórmula XIII con el de Fórmula XII	Procedimiento US'818	PyBOP (1,6); HOBt (1,6)	DMF (24 vol.)	92,1%	0,6%	1,04%
	Procedimiento presente	PyBOP (1,2); HOBt (0,1)	DMF (5 vol)	97,6%	0,95%	

Reacción del compuesto de Fórmula XV con el de Fórmula IX	Procedimiento US'818	PyBOP (1,6); HOBT (1,6)	Acetonitrilo (50 vol)	26%	0,8% (aislado como amorfo)	1,27%
	Procedimiento presente	PyBOP (1,2); HOBT (0,1)	Acetonitrilo (50 vol)	99%	1% (aislado como sal de maleato)	

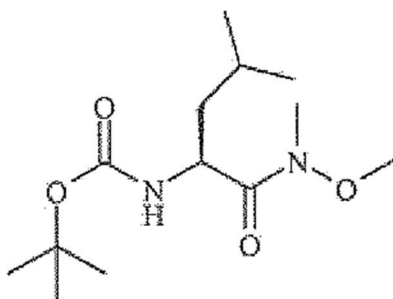
Además, se divulga un procedimiento para la preparación de ((2S)-4-metil-1-((2R)-2-metiloxirano-2-il)-1-oxo-pentan-2-il)-carbamato de terc-butilo de Fórmula XVI,



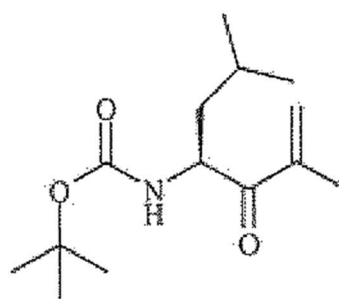
Fórmula XVI

5 que comprende:

- i) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula XVII con un haluro de alquil-magnesio para obtener un compuesto de Fórmula XVIII,
- ii) cristalizar el compuesto de Fórmula XVIII en un sistema disolvente adecuado para obtener el compuesto cristalino de Fórmula XVIII,



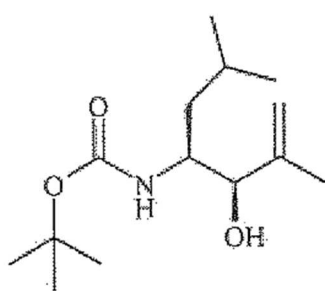
Fórmula XVII



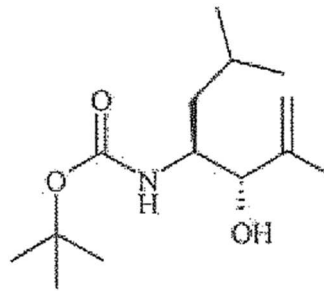
Fórmula XVIII

10

- iii) reducir el compuesto cristalino de Fórmula XVIII en presencia de un agente reductor adecuado para obtener una mezcla de diastereómeros de compuestos de Fórmula XIXa y Fórmula XIXb,
- iv) cristalizar la mezcla de compuestos de Fórmula XIXa y Fórmula XIXb en un sistema disolvente adecuado para obtener una mezcla de compuestos cristalinos de Fórmula XIXa y Fórmula XIXb,

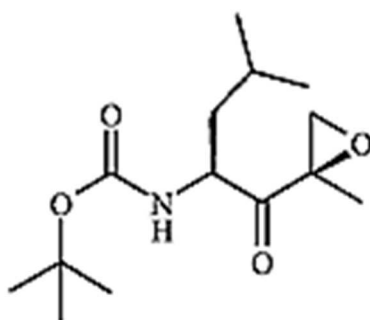


Fórmula XIXa

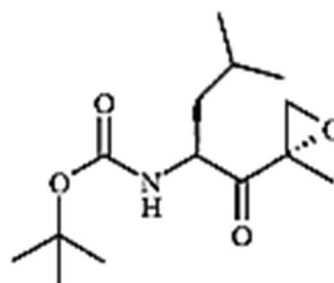


Fórmula XIXb

v) epoxidación seguida de oxidación de la mezcla de diastereómeros de compuestos cristalinos de Fórmula XIXa y Fórmula XIXb para obtener una mezcla de diastereómeros de compuestos de Fórmula XVI y Fórmula XVIa,



Fórmula XVI



Fórmula XVIa

5 vi) separar el compuesto de Fórmula XVI de la mezcla de diastereómeros de compuestos de Fórmula XVI y Fórmula XVIa por cromatografía, y

vii) cristalizar el compuesto de Fórmula XVI en un sistema disolvente adecuado para obtener el compuesto cristalino de Fórmula XVI.

10 El material de partida de Fórmula XVII es conocido en la técnica y se puede preparar mediante cualquier método conocido, por ejemplo, a partir del documento WO2009/045467, o puede prepararse mediante el procedimiento descrito en la parte de ejemplos.

15 La etapa i) de reacción del compuesto de Fórmula XVII con un haluro de alquil-magnesio, tal como bromuro de isopropenil-magnesio, se lleva a cabo en un disolvente orgánico adecuado, que incluye, pero no se limita a, ésteres, cetonas, éteres y mezclas de los mismos. Los ésteres incluyen, pero no se limitan a, acetato de etilo, acetato de isopropilo y similares; las cetonas incluyen, pero no se limitan a, acetona, metil isobutil cetona, metil etil cetona y similares; los éteres incluyen, pero no se limitan a, tetrahydrofurano, dimetil éter, diisopropil éter, metil terc-butil éter, 1,4-dioxano y similares y mezclas de los mismos; preferiblemente tetrahydrofurano.

20 La reacción del compuesto de Fórmula XVII con bromuro de isopropenil-magnesio se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 25°C a aproximadamente la temperatura de reflujo; preferiblemente de aproximadamente 25°C a aproximadamente 50°C.

25 Una vez completada la reacción, la masa de reacción se puede inactivar en una solución de cloruro de amonio y el compuesto de Fórmula XVIII se puede extraer con un disolvente orgánico inmiscible en agua tal como acetato de etilo, cloruro de metileno, metil terc-butil éter, preferiblemente acetato de etilo, y destilación del disolvente orgánico inmiscible en agua al vacío para obtener un compuesto de Fórmula XVIII como residuo. El residuo obtenido se puede purificar mediante cromatografía en columna usando acetato de etilo y ciclohexano como sistema eluyente y las fracciones de disolvente que contienen el compuesto se combinan y se destilan al vacío para obtener un compuesto de Fórmula XVIII como residuo. El residuo obtenido se purifica mediante un método de cristalización en un disolvente para aislar el compuesto de Fórmula XVIII como un sólido cristalino.

30 En una realización, el compuesto de Fórmula XVIII se puede purificar por recristalización para obtener el compuesto de Fórmula XVIII como un sólido cristalino.

También se describe un procedimiento para la preparación del compuesto de Fórmula XVIII como un sólido cristalino,

que comprende:

- i) proporcionar una solución del compuesto de Fórmula XVIII en un disolvente adecuado,
- ii) enfriar opcionalmente la solución de la etapa i) a menos que 20°C,
- iii) agregar un antidisolvente a la solución de la etapa ii), y

- 5 iv) aislar el compuesto cristalino de Fórmula XVIII; en donde el disolvente adecuado se selecciona del grupo que comprende alcoholes, cetonas, ésteres, nitrilos y similares y mezclas de los mismos; y el antidisolvente se selecciona del grupo que comprende hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos cíclicos, éteres y similares y agua y mezclas de los mismos.

- 10 La etapa i) de proporcionar una solución de Fórmula XVIII incluye calentar, para disolver el compuesto de Fórmula XVIII obtenido mediante el procedimiento descrito anteriormente, en un disolvente adecuado a una temperatura de aproximadamente 25°C a aproximadamente la temperatura de reflujo; preferiblemente de aproximadamente 25°C a aproximadamente 35°C.

- 15 El disolvente adecuado para disolver el compuesto de Fórmula XVIII incluye, pero no se limita a, alcoholes, cetonas, ésteres, nitrilos y similares y mezclas de los mismos. Los alcoholes incluyen, pero no se limitan a, metanol, etanol, propanol, isopropanol y similares; las cetonas incluyen, pero no se limitan a, acetona, metil isobutil cetona, metil etil cetona y similares; los ésteres incluyen, pero no se limitan a, acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo y similares; los nitrilos incluyen, pero no se limitan a, acetonitrilo, propionitrilo y similares y mezclas de los mismos; preferiblemente acetona. La etapa opcional de enfriar la solución de la etapa i) a menos que 20°C; preferiblemente de aproximadamente -10°C a aproximadamente 0°C.

- 20 A continuación, se añade un antidisolvente a la solución de reacción de la etapa ii) y se agita la solución durante un período de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 2 horas para separar por precipitación el compuesto cristalino de Fórmula XVIII. Entonces, el compuesto resultante de Fórmula XVIII se puede recuperar mediante cualquier técnica convencional conocida en la técnica, por ejemplo, filtración, y opcionalmente el producto resultante se puede secar adicionalmente.

- 25 El antidisolvente adecuado para precipitar el compuesto de Fórmula XVIII incluye, pero no se limita a, hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos cíclicos, éteres y similares y agua y mezclas de los mismos. Los hidrocarburos alifáticos incluyen, pero no se limitan a, n-hexano, n-heptano, n-pentano y similares; los hidrocarburos cíclicos incluyen, pero no se limitan a, ciclopentano, ciclohexano y similares; los éteres incluyen, pero no se limitan a, metil terc-butil éter, dietil éter y similares; y agua y sus mezclas; el agua preferible.

- 30 Además, se describe un compuesto cristalino de Fórmula XVIII caracterizado por un patrón de difracción de rayos X a través de polvo (PXRD) sustancialmente de acuerdo con la Figura 9.

El compuesto de Fórmula XVIII obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito exactamente como antes se puede convertir en una mezcla de diastereómeros de los compuestos de Fórmula XIXa y Fórmula XIXb usando un agente reductor.

- 35 El agente reductor usado en este documento incluye, pero no se limita a, borohidruro de sodio con tricloruro de cerio, tri-terc-butóxido-hidruro de aluminio y litio; preferiblemente borohidruro de sodio con tricloruro de cerio.

- 40 La reducción del compuesto de Fórmula XVIII se puede llevar a cabo en un disolvente orgánico adecuado. El disolvente orgánico adecuado incluye, pero no se limita a, alcoholes, éteres y similares y mezclas de los mismos. Los alcoholes incluyen, pero no se limitan a, metanol, etanol, propanol, isopropanol y similares; los éteres incluyen, pero no se limitan a, tetrahidrofurano, dimetil éter y similares y mezclas de los mismos; preferiblemente metanol. La reducción del compuesto de Fórmula III se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente -15°C a aproximadamente 35°C; preferiblemente de aproximadamente -10 a 0°C.

- 45 Una vez completada la reacción, la masa de reacción se puede inactivar con ácido acético y el compuesto de Fórmula XIX se puede extraer con un disolvente orgánico inmiscible en agua, tal como acetato de etilo, cloruro de metileno, metil terc-butil éter, preferiblemente acetato de etilo, y destilación del disolvente orgánico inmiscible en agua al vacío para obtener una mezcla de diastereómeros de los compuesto de Fórmula XIXa y Fórmula XIXb como residuo. El residuo obtenido se purifica mediante un método de cristalización con disolvente para aislar la mezcla de diastereómeros del compuesto de Fórmula XIXa y Fórmula XIXb como un sólido cristalino.

- 50 En una realización, la mezcla de diastereómeros de los compuestos de Fórmula XIXa y Fórmula XIXb puede purificarse mediante recristalización usando un disolvente para obtener los correspondientes compuestos puros como un sólido cristalino.

En otra realización, el procedimiento para la preparación de la mezcla de diastereómeros del compuesto de Fórmula XIXa y Fórmula XIXb como un sólido cristalino comprende las etapas de:

i) proporcionar una solución de mezcla de diastereómeros de compuestos de Fórmula XIXa y Fórmula XIXb en un disolvente adecuado,

ii) enfriar la solución de la etapa i) a menos que 10°C,

iii) agregar un antidisolvente a la solución de la etapa ii), y

iv) aislar el compuesto cristalino de Fórmula XIX; en donde el disolvente adecuado se selecciona del grupo que comprende alcoholes, cetonas, ésteres, nitrilos y similares y mezclas de los mismos; y el antidisolvente se selecciona del grupo que comprende hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos cíclicos, éteres y similares y agua y mezclas de los mismos.

La etapa i) de proporcionar una solución de mezcla de diastereómeros de compuestos de Fórmula XIXa y Fórmula XIXb incluye calentar, para disolver la mezcla de diastereómeros de Fórmula XIXa y XIXb obtenida por el procedimiento descrito anteriormente, en un disolvente adecuado a una temperatura de aproximadamente 25°C hasta aproximadamente la temperatura de reflujo; preferiblemente de aproximadamente 25°C a aproximadamente 35°C.

El disolvente adecuado para disolver una mezcla de diastereómeros de compuestos de Fórmula XIXa y Fórmula XIXb incluye, pero no se limita a, alcoholes, cetonas, ésteres, nitrilos y similares y mezclas de los mismos. Los alcoholes incluyen, pero no se limitan a, metanol, etanol, propanol, isopropanol y similares; las cetonas incluyen, pero no se limitan a, acetona, metil isobutil cetona, metil etil cetona y similares; los ésteres incluyen, pero no se limitan a, acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo y similares; los nitrilos incluyen, pero no se limitan a, acetonitrilo, propionitrilo y similares y mezclas de los mismos; preferiblemente metanol.

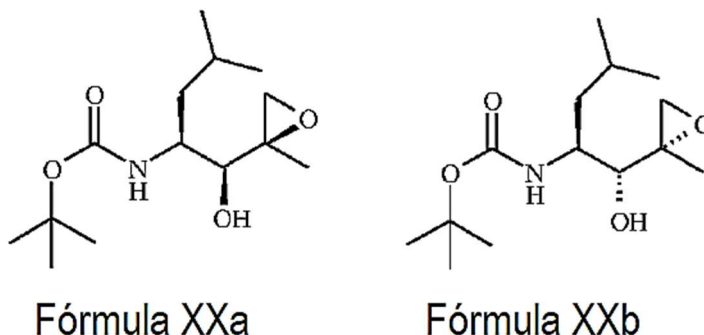
El procedimiento de la etapa ii) implica enfriar la solución resultante de la etapa a) a menos que 10°C; preferiblemente de aproximadamente 0°C a aproximadamente 5°C.

El procedimiento de la etapa iii) implica la adición de un antidisolvente a la solución de reacción de la etapa ii) anterior y la agitación de la solución durante aproximadamente 2 horas para precipitar la mezcla de diastereómeros cristalina de compuestos de Fórmula XIXa y Fórmula XIXb. Entonces, la mezcla de diastereómeros pura resultante de compuestos de Fórmula XIXa y XIXb puede recuperarse mediante cualquier técnica convencional conocida en la técnica, por ejemplo, filtración y, opcionalmente, el producto resultante puede secarse adicionalmente.

El antidisolvente adecuado para precipitar la mezcla de diastereómeros de compuestos de Fórmula XIXa y Fórmula XIXb incluye, pero no se limita a, hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos cíclicos, éteres y similares y agua y mezclas de los mismos. Los hidrocarburos alifáticos incluyen, pero no se limitan a, n-hexano, n-heptano, n-pentano y similares; los hidrocarburos cíclicos incluyen, pero no se limitan a, ciclopentano, ciclohexano y similares; los éteres incluyen, pero no se limitan a, metil terc-butil éter, dietil éter y similares; y agua y sus mezclas; el agua preferible.

La mezcla de diastereómeros cristalina de un compuesto de Fórmula XIXa y Fórmula XIXb se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X a través de polvo (PXRD) sustancialmente de acuerdo con la Figura 10, y puede convertirse en una mezcla de diastereómeros del compuesto de Fórmula XXa y Fórmula XXb mediante epoxidación seguida de oxidación.

El agente epoxidante utilizado en este documento incluye, entre otros, ácido m-cloroperbenzoico, VO(acac)₂, peróxido de hidrógeno y similares; preferiblemente ácido m-cloroperbenzoico.



La epoxidación se lleva a cabo en un disolvente orgánico adecuado, tal como cloruro de metileno, a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 50°C; preferiblemente de aproximadamente 0°C a aproximadamente 35°C.

Una vez completada la reacción, se puede aislar la mezcla de diastereómeros de compuestos de Fórmula XXa y Fórmula XXb extrayendo la masa de reacción con un disolvente orgánico inmiscible en agua tal como acetato de etilo, cloruro de metileno, metil terc-butil éter, preferiblemente cloruro de metileno, y destilación del disolvente orgánico inmiscible en agua al vacío para obtener una mezcla de diastereómeros de compuestos de Fórmula XXa y Fórmula

XXb como residuo.

Entonces, la mezcla de diastereómeros obtenida de compuestos de Fórmula XXa y Fórmula XXb se puede convertir en una mezcla de diastereómeros de compuestos de Fórmula XVI y Fórmula XVIa en presencia de un agente oxidante adecuado.

- 5 El agente oxidante usado en este documento incluye, pero no se limita a, peryodano de Dess-Martin, perrutenato de tetrapropilamonio con 4-metilmorfolina-N-óxido; preferible peryodano de Dess-Martin.

La oxidación se lleva a cabo en un disolvente orgánico adecuado, tal como acetonitrilo, a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 50°C; preferiblemente de aproximadamente 25 a aproximadamente 30°C.

- 10 Una vez completada la reacción, la mezcla de diastereómeros del compuesto de Fórmula XVI y Fórmula XVIa se puede extraer con un disolvente orgánico inmiscible en agua tal como acetato de etilo, cloruro de metileno, metil terc-butil éter, preferiblemente acetato de etilo, y destilación del disolvente orgánico inmiscible en agua al vacío para obtener una mezcla de diastereómeros de compuestos de Fórmula XVI y Fórmula XVIa como residuo.

- 15 El compuesto de Fórmula XVI se puede separar de la mezcla de diastereómeros obtenida de compuestos de Fórmula XVI y Fórmula XVIa sometiendo la mezcla a cromatografía en columna eluyendo con un sistema disolvente formado por acetato de etilo y ciclohexano y las fracciones de disolvente que contienen el producto se recogen y se destilan al vacío para obtener el compuesto de Fórmula XVI como residuo.

El compuesto resultante de Fórmula XVI, obtenido mediante el procedimiento mencionado anteriormente, puede tener una pureza química de al menos aproximadamente 99%, medida por HPLC, y aproximadamente 0,5 a 1% del compuesto de Fórmula XVIII, medido por HPLC.

- 20 En otra realización, el procedimiento mejorado para la preparación del compuesto de Fórmula XVI comprende purificar el compuesto de Fórmula XVI como se describió anteriormente o por cualquier procedimiento conocido para obtener el compuesto puro de Fórmula XVI que tiene una pureza química de al menos aproximadamente 99,9%, medida por HPLC, y menos que aproximadamente 0,1% del compuesto de Fórmula XVIII, medido por HPLC.

- 25 También se describe un procedimiento para la purificación de ((2S)-4-metil-1-((2R)-2-metiloxirano-2-il)-1-oxo-pentan-2-il)-carbamato de terc-butilo de Fórmula XVI, que comprende:

i) proporcionar una solución de ((2S)-4-metil-1-((2R)-2-metiloxirano-2-il)-1-oxo-pentan-2-il)-carbamato de terc-butilo de Fórmula XVI en un disolvente adecuado,

ii) enfriar la solución de la etapa i) a menos que 5°C,

iii) agregar opcionalmente el compuesto semilla de Fórmula XVI a la solución de la etapa ii), y

- 30 iv) aislar el compuesto puro de Fórmula XVI; en donde el disolvente adecuado se selecciona de hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos cíclicos, éteres y similares y mezclas de los mismos.

Preferiblemente, el ((2S)-4-metil-1-((2R)-2-metiloxirano-2-il)-1-oxo-pentan-2-il)-carbamato de terc-butilo de fórmula XVI tiene menos que 0,1% de compuesto de Fórmula XVIII, medido por HPLC, y se obtiene purificando el compuesto de Fórmula XVI mediante el procedimiento descrito anteriormente.

- 35 La etapa i) de proporcionar una solución de ((2S)-4-metil-1-((2R)-2-metiloxirano-2-il)-1-oxo-pentan-2-il)-carbamato de terc-butilo de Fórmula XVI incluye calentamiento, para disolver el compuesto de Fórmula XVI obtenido mediante el procedimiento descrito anteriormente, en un disolvente adecuado a una temperatura de aproximadamente 25°C a aproximadamente la temperatura de reflujo; preferiblemente de aproximadamente 25°C a aproximadamente 35°C.

- 40 El disolvente adecuado para disolver el compuesto de Fórmula XVI incluye, pero no se limita a, hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos cíclicos, éteres y similares y mezclas de los mismos. Los hidrocarburos alifáticos incluyen, pero no se limitan a, n-hexano, n-heptano, n-pentano y similares; los hidrocarburos cíclicos incluyen, pero no se limitan a, ciclopentano, ciclohexano y similares; los éteres incluyen, pero no se limitan a, metil terc-butil éter, dietil éter y similares y mezclas de los mismos; preferiblemente n-heptano.

- 45 La solución resultante se puede enfriar a menos que 5°C, preferiblemente alrededor de -10°C a 0°C. Opcionalmente, la solución se puede sembrar con un compuesto de semilla de Fórmula XVI para precipitar el compuesto cristalino de Fórmula XVI. El compuesto cristalino precipitado de Fórmula XVI puede aislarse mediante métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, filtración seguida de secado a temperaturas adecuadas.

- 50 El ((2S)-4-metil-1-((2R)-2-metiloxirano-2-il)-1-oxo-pentan-2-il)-carbamato de terc-butilo cristalino de fórmula XVI se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X a través de polvo (PXRD) sustancialmente de acuerdo con la Figura 8 y contiene menos que 0,1% de compuesto de Fórmula XVIII, medido por HPLC.

Además, se describe un procedimiento mejorado para la preparación de carfilzomib, que comprende preparar el ((2S)-

4-metil-1-((2R)-2-metiloxirano-2-il)-1-oxo-pentan-2-il)-carbamato de terc-butilo de Fórmula XVI como se describió anteriormente, y convertir el ((2S)-4-metil-1-((2R)-2-metiloxirano-2-il)-1-oxo-pentan-2-il)-carbamato de terc-butilo de Fórmula XVI en carfilzomib mediante cualquier procedimiento conocido en la técnica o por el procedimiento descrito en la memoria descriptiva anterior.

- 5 También se describe un procedimiento para la preparación de carfilzomib, que comprende proporcionar un compuesto de Fórmula XVI obtenido mediante el procedimiento descrito anteriormente, como material de partida o como compuesto intermedio, donde la pureza del carfilzomib es de al menos aproximadamente 99% y tiene menos que 0,1% de compuesto de Fórmula XVIII, medidos por HPLC, preferiblemente al menos aproximadamente 99,5% y menos que 0,05% de compuesto de Fórmula XVIII, medidos por HPLC.
- 10 La difracción de rayos X a través de polvo se puede medir con un difractómetro de rayos X a través de polvo equipado con un ánodo de Cu (λ) = 1,54 Angstrom), fuente de rayos X operada a 30 kV, 15 mA. La calibración de dos theta se realiza utilizando un patrón de Si NIST SRM 640c. La muestra se analizó utilizando los siguientes parámetros del instrumento: intervalo de medición = 3-45° 2 θ ; ancho de paso = 0,020°; y velocidad de barrido = 5°/minuto.
- 15 Como se usa en este documento, las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos o con ácidos orgánicos. Los ácidos inorgánicos pueden seleccionarse entre ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido sulfámico y similares; los ácidos orgánicos se pueden seleccionar entre ácido acético, ácido oxálico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido salicílico, ácido benzoico, ácido glicólico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido láctico, ácido maleico, ácido malónico, ácido málico y similares.
- 20 La presente invención proporciona carfilzomib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y sus compuestos intermedios, obtenidos mediante el procedimiento anterior, según se analiza usando cromatografía líquida de alta resolución ("HPLC") con las condiciones que se tabulan a continuación:

Columna	Halo C18 (100 × 4,6) mm, 2,7 μ m
Temperatura de la columna	35°C
Fase móvil	Mezcla de tampón y acetonitrilo (30:70) v/v
Tampón	Hidrógeno-fosfato dipotásico
Diluyente	Agua y acetonitrilo (30:70) v/v
Caudal	1,0 mL/min
Longitud de onda	Por UV a 210 nm
Volumen de inyección	10 μ L
Elución	Gradiente

- 25 La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende carfilzomib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo preparados mediante los procedimientos de la presente invención y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Tal composición farmacéutica se puede administrar a un paciente mamífero en cualquier forma de dosificación, por ejemplo, solución inyectable, sólido, líquido, polvo, etc.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran realizaciones específicas de la presente invención.

- 30 Ejemplo 1: Preparación del compuesto de Fórmula IV

- Se calentó una mezcla de N-boc-L-leucina (45 g, 1,05 eq) y tolueno (500 mL) a 50-55°C y se agitó durante 30 min a la misma temperatura. La masa de reacción se destiló completamente al vacío a menos que 55°C para obtener un residuo. Al residuo obtenido se le cargó dimetilformamida (250 mL) a 25-30°C y se dejó enfriar a 2-6°C. A la masa de reacción se le añadieron secuencialmente HOBt (2,4 g, 0,1 eq), PyBOP (107 g, 1,2 eq) e hidrocloreto de éster bencílico de L-fenilalanina (50 g, 1 eq) y diisopropiletilamina (89 g, 4 eq) a 2-6°C y se agitó durante 5 min a la misma temperatura. Luego, la masa de reacción se calentó a 25-30°C y se agitó durante 2-3 horas a la misma temperatura. Una vez completada la reacción, la masa de reacción se inactivó en agua (2500 mL) a 25-30°C y se agitó durante 3-4 horas a la misma temperatura. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua (250 mL) y se secó para obtener el compuesto del título. Rendimiento: 77,5 g; PXRD: Figura 1; DSC: pico endotérmico a aproximadamente 104°C; pureza química por HPLC: 99,97%; HOBt: no detectado, PyBOP: 0,01% y óxido de tris(pirrolidino fosfina): no detectado por HPLC.
- 40

Ejemplo 2: Preparación del compuesto de Fórmula VII

Se dejó enfriar una mezcla de cloruro de metileno (90 mL) y ácido trifluoroacético (210 mL) a 2-6°C y se añadió el compuesto de Fórmula IV (100 g, 1 eq) a la misma temperatura. Luego, la masa de reacción se calentó a 25-30°C y

se agitó durante 2 horas a la misma temperatura. A la masa de reacción se le añadió cloruro de metileno (1,5 litros) y se ajustó el pH a 7-8 con disolución acuosa de carbonato de sodio al 20% a 25-30°C y se agitó durante 20 min a la misma temperatura. Se separó la capa orgánica y se lavó secuencialmente con agua (300 mL) y cloruro de sodio al 10% (300 mL). La capa orgánica se separó y se concentró al vacío por debajo de 35°C para obtener un residuo. El residuo obtenido se disolvió en dimetilformamida (500 mL) y se dejó enfriar a 2-6°C. A la masa de reacción HOBt (2,9 g, 0,1 eq), se añadieron lentamente PyBOP (133,5 g, 1,2 eq), N-boc-homofenilalanina (59,7 g, 1 eq) a 2-6°C. A la masa de reacción se añadieron lentamente HOBt (2,9 g, 0,1 eq), PyBOP (133,5 g, 1,2 eq), N-boc-homofenilalanina (59,7 g, 1 eq) y diisopropiletilamina (110,5 g, 4 eq) a 2-6°C. Luego, la masa de reacción se calentó a 25-30°C y se agitó durante 2-3 horas a la misma temperatura. Una vez completada la reacción, la masa de reacción se inactivó en agua (5 litros) a 25-30°C y se agitó durante 2-3 horas a la misma temperatura y el sólido precipitado se filtró, se lavó con agua (500 mL) y se secó para obtener el compuesto del título. Rendimiento: 130 g; PXRD: Figura 2; DSC: pico endotérmico a aproximadamente 150°C; pureza química por HPLC: 99,97%; HOBt: 0,1%, PyBOP: no detectado y óxido de tris (pirrolidino fosfina): 0,02% por HPLC.

Ejemplo 3: Preparación del compuesto de Fórmula VIII

Se cargó una mezcla de metanol (150 mL), cloruro de metileno (150 mL), compuesto de Fórmula VII (30 g) y Pd al 10%/C (6 g) en un autoclave de 2 litros a 25-35°C y se purgó con gas hidrógeno a 25-30°C durante un período de 36 h. Una vez completada la reacción, se filtró la masa de reacción y el filtrado se destiló al vacío por debajo de 40°C. Al compuesto obtenido se le añadió n-heptano (120 mL) a 25-35°C y se agitó durante 1-2 horas a la misma temperatura. El sólido obtenido se filtró y se disolvió en acetato de etilo (120 mL) a 25-35°C. La solución obtenida se añadió a n-heptano (450 mL) a 25-35°C y se agitó durante 2 horas a la misma temperatura. El sólido precipitado se filtró, se lavó con n-heptano (90 mL) y se secó para obtener el compuesto del título. Rendimiento: 24 g; PXRD: Figura 3; DSC: pico endotérmico a aproximadamente 64°C; pureza química por HPLC: 97,2%.

Ejemplo 4: Preparación del compuesto de fórmula X

Se dejó enfriar a 2-6°C una mezcla de cloruro de metileno (105 mL) y éster 1,1-dimetileílico del ácido [(1S)-3-metil-1-[[[(2R)-2-metiloxiranil]carbonil]butil]carbámico (7,5 g, 1 eq). A la masa de reacción se le añadió ácido trifluoroacético (15 mL) a la misma temperatura. Luego, la masa de reacción se calentó a 25-30°C y se agitó durante 2 horas a la misma temperatura. Una vez completada la reacción, la masa de reacción se destiló completamente al vacío por debajo de 35°C y el residuo obtenido se disolvió en dimetilformamida (30 mL).

En otro matraz de reacción, se dejó enfriar a de 2°C a 6°C una mezcla de dimetilformamida (45 mL) y compuesto de Fórmula VIII (15 g, 1 eq). A la masa de reacción se añadieron lenta y secuencialmente HOBt (0,4 g, 0,1 eq), PyBOP (23,2 g), solución de dimetilformamida de (2S)-2-amino-4-metil-1-[(2R)-2-metiloxiranil]-1-pentanona trifluoroacetato (30 mL) y diisopropiletilamina (14,4 g, 4 eq) a una temperatura de 2°C a 6°C y se agitó durante 2-4 horas a la misma temperatura. Una vez completada la reacción, la masa de reacción se inactivó en agua (750 mL) a 25-30°C y se agitó durante 2-3 horas a la misma temperatura. El sólido precipitado se filtró y se lavó con agua (75 mL) para obtener el compuesto bruto de Fórmula X.

El compuesto bruto obtenido de Fórmula X se disolvió en acetato de etilo (225 mL) a 25-35°C y se calentó a reflujo durante 30 min. Se filtró el material no disuelto y se dejó enfriar la masa de reacción a 2-6°C. El sólido precipitado se filtró, se lavó con acetato de etilo enfriado (30 mL) y se secó para obtener el compuesto del título. Rendimiento: 14 g; PXRD: Figura 4; DSC: pico endotérmico a aproximadamente 151,7°C y pico exotérmico a aproximadamente 164°C; pureza química por HPLC: 97,0%.

Ejemplo 5: Preparación de la sal maleato de carfilzomib

Se dejó enfriar una mezcla de cloruro de metileno (140 mL) y compuesto de Fórmula X (14 g, 1 eq) a 2-6°C y se añadió ácido trifluoroacético (84 mL) a la misma temperatura y se agitó durante 2-3 horas a la misma temperatura. Una vez completada la reacción, la masa de reacción se destiló completamente al vacío por debajo de 35°C y el compuesto obtenido se suspendió en n-heptano (70 mL) a 25-35°C. Se filtraron los sólidos y se lavaron con n-heptano (70 mL) para obtener la sal del ácido trifluoroacético de Fórmula XI. PXRD: Figura 5; DSC: pico endotérmico a aproximadamente 115°C; o la masa de reacción se basificó y aisló el compuesto de Fórmula XI como su base libre. PXRD: Figura 6; DSC: picos exotérmicos a aproximadamente 76,8°C y 141,8°C.

Se dejó enfriar una mezcla de dimetilformamida (42 mL) y ácido 2-morfolinoacético de Fórmula XII (3,73 g) a 2-6°C. A la masa de reacción se añadieron lenta y secuencialmente a de 2°C a 6°C HOBt (0,27 g, 0,1 eq), PyBOP (12,6 g, 1,2 eq), base libre del compuesto de Fórmula XI (disuelta en 28 mL de dimetilformamida) y diisopropiletilamina (10,34 g, 4 eq) y se agitó durante 2-4 horas a la misma temperatura. Una vez completada la reacción, la masa de reacción se inactivó en agua (700 mL) a 25-30°C y se agitó durante 2-3 horas a la misma temperatura. El sólido precipitado se filtró y se lavó con agua (75 mL). El compuesto obtenido se disolvió en acetato de etilo (700 mL), se lavó secuencialmente con disolución acuosa de bisulfato de sodio al 5% (2 x 140 mL), bicarbonato de sodio al 5% (2 x 140 mL) y agua (140 mL). La capa orgánica se separó y se pasó a través de un lecho de gel de sílice de silicycle-M 60 y las fracciones que contenían el compuesto se recogieron y se destilaron completamente al vacío a 25-35°C para obtener el residuo. El residuo obtenido se disolvió en una mezcla de acetonitrilo (70 mL) y tetrahidrofurano (35 mL) a

25-35°C y se agitó para obtener una solución transparente. A la masa de reacción se le añadió ácido maleico (2,32 g) a 25-30°C y se agitó durante 30 min a la misma temperatura. A la masa de reacción se le cargó acetonitrilo (70 mL) y se agitó durante 1-2 horas a 25-30°C. El sólido precipitado se filtró, se lavó con acetonitrilo (70 mL) y se secó. Al compuesto obtenido se le añadió n-propanol (210 mL) y se calentó a reflujo durante 30-60 min. Se dejó enfriar la masa de reacción a 25-35°C. El sólido precipitado se filtró, se lavó con n-propanol enfriado (28 mL) y se secó para obtener la sal de maleato cristalina. Rendimiento: 8 g; pureza química por HPLC: 99,8%; PXRD: Figura 7; DSC: pico endotérmico a 185,4°C; TGA: sin pérdida de peso; HOBt: 0,15%, PyBOP: no detectado y óxido de tris(pirrolidino fosfina): 0,05% por HPLC.

Ejemplo 6: Preparación del compuesto de fórmula XIV

Se dejó enfriar una mezcla de cloruro de metileno (60 mL) y ácido trifluoroacético (240 mL) a 2-6°C. A la masa de reacción se añadió el compuesto de Fórmula VII (100 g, 1 eq) a la misma temperatura. Luego, la masa de reacción se calentó a 25-30°C y se agitó durante 2 horas a la misma temperatura. A la masa de reacción se añadió cloruro de metileno (1,5 litros) y se ajustó el pH a 7-8 con disolución acuosa de carbonato de sodio al 20% a 25-30°C y se agitó durante 20 min a la misma temperatura. Se separó la capa orgánica y se lavó con agua (300 mL) y solución acuosa de cloruro de sodio al 10% (300 mL) secuencialmente. La capa orgánica se separó y se concentró al vacío a 25-35°C para obtener un residuo. El residuo obtenido se disolvió en dimetilformamida (500 mL) y se dejó enfriar a 2-6°C. A la masa de reacción se añadieron lenta y secuencialmente a 2-6°C HOBt (2,2 g, 0,1 eq), PyBOP (99,2 g, 1,2 eq), ácido morfolinacético (29,5 g, 1,2 eq) y diisopropiletilamina (82,1 g, 4 eq). Luego, la masa de reacción se calentó a 25-30°C y se agitó durante 2-3 horas a la misma temperatura. Una vez completada la reacción, la masa de reacción se inactivó en agua (5 litros) a 25-30°C y se agitó durante 2 horas a la misma temperatura y el sólido precipitado se filtró, se lavó con agua (500 mL) y se secó para obtener el compuesto del título. Rendimiento: 94 g; pureza química por HPLC: 97,6%; HOBt: 0,35%, PyBOP: 0,01% y óxido de tris(pirrolidino fosfina): 0,04%, por HPLC.

Ejemplo 7: Preparación del compuesto de fórmula XV

El compuesto de Fórmula XIV (100 g) se disolvió en metanol (4,5 litros) a 25-30°C. A la masa de reacción se añadieron formiato de amonio (38,5 g disueltos en 500 mL de metanol) y paladio sobre carbono (20 g) y se agitó durante 2 horas a la misma temperatura. Una vez completada la reacción, se filtró la masa de reacción y el filtrado se destiló al vacío por debajo de 45°C para obtener un residuo. Al residuo obtenido se le añadió agua (1 litro) a 25-30°C y se agitó durante 2-3 horas a la misma temperatura. El sólido se filtró, se lavó con acetona (500 mL) y se secó. Al sólido obtenido se le añadió n-propanol (31%) y se calentó a reflujo durante 1 hora. Luego, la masa de reacción se dejó enfriar a 25-30°C y se agitó durante 2-4 horas a la misma temperatura. El sólido precipitado se filtró, se lavó con n-propanol (200 mL) y se secó para obtener el compuesto del título. Rendimiento: 77 g; pureza química por HPLC: 99,7%.

Ejemplo 8: Preparación de la sal maleato de carfilzomib

Se permitió enfriar a 2-6°C una mezcla de cloruro de metileno (250 mL) y éster 1,1-dimetiletilico del ácido [(1S)-3-metil-1-[[[(2R)-2-metiloxiranil]carbonil]butil]carbámico (50 g, 1 eq). A la masa de reacción se añadió ácido trifluoroacético (100 mL) a la misma temperatura. Luego, la masa de reacción se calentó a 25-30°C y se agitó durante 2 horas a la misma temperatura. Una vez completada la reacción, la masa de reacción se destiló completamente al vacío por debajo de 35°C y el residuo obtenido se disolvió en acetonitrilo (500 mL).

En otro matraz de reacción, se dejó enfriar una mezcla de acetonitrilo (4500 mL) y compuesto de Fórmula XV (100 g, 1 eq) a de -10°C a -5°C. A la masa de reacción se añadieron secuencialmente HOBt (38,1 g, 0,1 eq), PyBOP (146,8 g, 1,2 eq), solución en acetonitrilo de (2S)-2-amino-4-metil-1-[(2R)-2-metiloxiranil]-1-pentanona trifluoroacetato (500 mL) y diisopropiletilamina (91,2 mL, 4 eq) a una temperatura de -10°C a -5°C y se agitó durante 3-4 horas a la misma temperatura. Una vez completada la reacción, la masa de reacción se destiló completamente al vacío por debajo de 35°C para obtener un residuo y el residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo y se lavó secuencialmente la solución transparente con disolución acuosa de bicarbonato de sodio al 5% (3 x 100 mL), agua (1 litro), disolución acuosa de cloruro de sodio al 5% (1 litro). La capa orgánica se separó y se pasó a través de un lecho de gel de sílice y las fracciones que contenían el producto se recogieron y destilaron completamente al vacío por debajo de 35°C para obtener un residuo. El residuo obtenido se disolvió en una mezcla de acetonitrilo (250 mL) y tetrahidrofurano (250 mL) a 25-30°C. A la masa de reacción se añadió ácido maleico (20,5 g) a 25-30°C y se agitó durante 30 min a la misma temperatura. A la masa de reacción se cargó acetonitrilo (500 mL) y se agitó durante 1-2 horas a 25-30°C. El sólido obtenido se filtró, se lavó con acetonitrilo (1,5 L) y se secó. Al compuesto obtenido se añadió n-propanol (1 litro) y se calentó a reflujo durante 10 min. Luego se dejó enfriar la masa de reacción a 2-6°C. El sólido precipitado se filtró, se lavó con n-propanol enfriado (1 litro) y se secó para obtener el compuesto del título. Rendimiento: 100 g; PXRD: Figura 7; pureza química por HPLC: 99,8%; HOBt: 0,15%, PyBOP: no detectado y óxido de tris(pirrolidino fosfina): 0,05% por HPLC.

Ejemplo 9: Preparación de la forma amorfa de carfilzomib

Se dejó enfriar a 2-6°C una mezcla de cloruro de metileno (180 mL) y sal de maleato de carfilzomib (6 g). A la masa de reacción se añadió lentamente una solución de bicarbonato de sodio (1,27 g disueltos en 60 mL de agua) a 2-6°C y se agitó durante 10 min a la misma temperatura. La capa orgánica se separó y se lavó secuencialmente con disolución acuosa de bisulfato de sodio (2 x 60 mL) y agua (2 x 60 mL). La capa orgánica se separó y se destiló al

vacío por completo para obtener un residuo. El residuo obtenido se disolvió en una mezcla de acetato de etilo (90 mL) y cloruro de metileno (12 mL) y se pasó la solución a través de un lecho de sílice neutra y se separaron las fracciones que contenían el producto y se destilaron completamente al vacío por debajo de 40°C para obtener el residuo. El residuo obtenido se disolvió en metanol (42 mL) a 25-30°C. A continuación, se añadió lentamente la solución de metanol a agua preenfriada (420 mL) a 4-10°C y se agitó durante 1 hora a la misma temperatura. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua (60 mL) y se secó para obtener el compuesto del título. Rendimiento: 2,4 g; pureza química por HPLC: 99,8%; HOBt: no detectado, PyBOP: no detectado, óxido de tris(pirrolidino fosfina): no detectado, compuesto de Fórmula 28: 0,02%, compuestos de Fórmula 29 a Fórmula 36: no detectados, compuesto de Fórmula 37: 0,02%, compuesto de Fórmula 38: no detectado, compuesto de Fórmula 39: no detectado, compuesto de Fórmula 40: 0,02% y compuesto de Fórmula 41: no detectado por HPLC.

Ejemplo 10: Preparación de ((2S)-1-(metoxi(metil)amino)-4-metil-1-oxopentano-2-il)carbamato de terc-butilo de Fórmula XVII

Se calentó una mezcla de N-Boc-L-leucina monohidrato (216 g) y tolueno (2 litros) a 45-50°C y se destiló completamente al vacío a la misma temperatura para obtener un residuo. Al residuo obtenido se añadió cloruro de metileno (1 litro) a 25-30°C y se dejó enfriar a de -10°C a -5°C. A la masa de reacción se añadieron PyBOP (584 g), HOBt (128 g), hidrócloruro de N,O-dimetilhidroxilamina (168 g) y diisopropiletilamina (690 mL) y se dejó agitar a la misma temperatura. Una vez completada la reacción, la masa de reacción se lavó secuencialmente con una solución de bicarbonato de sodio al 8% (2 litros), agua (2 litros), solución de cloruro de sodio al 10% (2 litros). La capa orgánica se separó y se destiló al vacío por completo y se co-destiló con ciclohexano (500 mL) para obtener un residuo. Al residuo obtenido se añadió ciclohexano (2 litros) y se agitó durante 30 min a 25-30°C. Se filtró la masa de reacción y el filtrado se concentró al vacío para obtener un residuo. El residuo obtenido se disolvió en ciclohexano (1 litro) y se pasó a través de una columna de alúmina neutra. Se concentraron las fracciones de columna que contenían el producto completamente al vacío para obtener un residuo y el residuo obtenido se disolvió en n-hexano (100 mL) a 25-30°C y se dejó enfriar a de -15 a -10°C y se agitó durante 2 horas a misma temperatura. Se filtró el sólido no deseado y se concentró el filtrado al vacío a 45-50°C para obtener el compuesto del título. Rendimiento: 210 g

Ejemplo 11: Preparación de ((4S)-2,6-dimetil-3-oxo-hept-1-en-4-il)carbamato de terc-butilo de Fórmula XVIII

Se calentó una mezcla de compuesto de Fórmula XVII (100 g) y tolueno (1500 mL) a 75-80°C y se destiló completamente al vacío a la misma temperatura para obtener un residuo. El residuo obtenido se disolvió en tetrahidrofurano (100 mL) a 25-30°C. En otro matraz de reacción, se cargó bromuro de isopropenil-magnesio (2,19 litros) a 25-30°C y se añadió lentamente la solución de tetrahidrofurano anterior durante 2 horas a 25-40°C y se agitó durante 45 min a la misma temperatura. Una vez completada la reacción, se inactivó la masa de reacción en solución de cloruro de amonio al 15% (1,5 litros) a 0-5°C y la capa orgánica se separó y se concentró al vacío por debajo de 40°C para obtener un residuo. El residuo obtenido se purificó mediante sílice silicycle usando acetato de etilo y un sistema disolvente de ciclohexano. Se combinaron las fracciones de disolvente que contenían producto y se concentraron al vacío por debajo de 40°C para obtener un residuo. El residuo obtenido se disolvió en acetona (100 mL) a 25-30°C y se dejó enfriar a de -5 a 0°C. A la solución transparente se añadió lentamente agua (1,5 litros) a de -5 a 0°C. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua (100 mL) y se secó para obtener el compuesto del título como un sólido cristalino. Rendimiento: 72 g; PXRD: Figura 9; pureza química por HPCL: 99,44%; pureza quiral por HPLC: 99,73%.

Ejemplo 12: Preparación de N-[(3R/S,4S)-3-hidroxi-2,6-dimetilhept-1-en-4-il]carbamato de terc-butilo de Fórmula XIX

Se dejó enfriar una mezcla de compuesto de Fórmula XVIII (115 g) y metanol (500 mL) a 0-5°C. A la masa de reacción se añadió lentamente una solución de cloruro de cerio (III) heptahidrato (203 g disueltos en 500 mL de metanol) a 0-5°C. Luego se dejó enfriar la masa de reacción a de -5 a 0°C y se añadió borohidruro de sodio (10,2 g) en lotes durante 1 hora a la misma temperatura. Una vez completada la reacción, se añadió gota a gota ácido acético (20 mL) a la misma temperatura y se concentró la masa de reacción al vacío por debajo de 40°C para obtener un sólido. El sólido obtenido se disolvió en acetato de etilo (1 litro) y se lavó secuencialmente con agua (500 mL) y una solución de cloruro de sodio al 10% (500 mL). La capa orgánica se separó y se concentró al vacío por debajo de 40°C para obtener el compuesto del título como un sólido. El sólido obtenido se disolvió en metanol (100 mL) a 25-30°C y se dejó enfriar a 0-5°C. A la masa de reacción se añadió agua (150 mL) a 0-5°C. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua (100 mL) y se secó para obtener el compuesto del título como un sólido cristalino. Rendimiento: 95 g; PXRD: Figura 10; pureza química por HPLC: 99,48%, pureza quiral por HPLC: 99,99%.

Ejemplo 13: Preparación de N-[(1R/S,2S)-1-((2R/S)-2-metiloxirano-2-il)-1-hidroxi-4-metilpentan-2-il]carbamato de terc-butilo de Fórmula XX

Se dejó enfriar una mezcla de compuesto de Fórmula XIX (20 g) y cloruro de metileno (200 mL) a 0-5°C. A la masa de reacción se añadió mCPBA (22,6 g) en lotes a 0-5°C y se calentó a 25-30°C. Una vez completada la reacción, se dejó enfriar la masa de reacción a 0-5°C y se filtró el sólido. Luego, el filtrado que contenía producto se lavó con solución de bicarbonato de sodio al 8% (200 mL) y solución de bisulfato de sodio al 10% (200 mL). La capa orgánica se separó y se concentró al vacío por debajo de 40°C para obtener el compuesto del título. Rendimiento: 17 g.

Ejemplo 14: Preparación de ((2S)-4-metil-1-((2R)-2-metiloxirano-2-il)-1-oxopentan-2-il)carbamato de terc-butilo de Fórmula XVI

El compuesto de Fórmula XX (16 g) se disolvió en acetonitrilo (80 mL) a 25-30°C. A la masa de reacción se añadió una mezcla de acetonitrilo (80 mL) y peryodano de Dess-Martin (37,3 g) durante un período de 1 hora a 0-5°C. Luego, la masa de reacción se calentó a 25-30°C y se agitó durante 2 horas a la misma temperatura. Una vez completada la reacción, la masa de reacción se inactivó en una solución de bicarbonato de sodio al 8% (160 mL) a 0-5°C y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se concentró al vacío por debajo de 40°C para obtener una masa oleosa. La masa oleosa obtenida se purificó mediante cromatografía en columna usando una mezcla de acetato de etilo al 0,5% y ciclohexano como eluyente. Luego, las fracciones de disolvente que contenían el producto se combinaron y se concentró al vacío por debajo de 40°C para obtener el compuesto del título como residuo. Pureza química por HPLC: 99,0%; compuesto de Fórmula XVIII por HPLC: 0,5%.

El residuo obtenido se disolvió en n-heptano (4 mL) a 25-30°C y se agitó durante 10 min a la misma temperatura. Se dejó enfriar la masa de reacción a de -5 a 0°C y se agitó durante 30 min a la misma temperatura, a la masa de reacción se añadió el compuesto semilla de Fórmula XVI (16 mg) a la misma temperatura. El sólido precipitado se filtró y se secó para obtener el compuesto del título como un sólido cristalino. Rendimiento: 4,5 g; PXR: Figura 8; pureza química por HPLC: 99,88%, compuesto de Fórmula XVIII por HPLC: 0,05%, pureza quiral por HPLC: 100%.

Ejemplo comparativo 1: Preparación del compuesto de Fórmula IV

Se cargó en un matraz de reacción a 25-30°C una mezcla de acetonitrilo (900 mL), N-boc-L-leucina (19,8 g, 1 eq), hidrócloruro de éster bencílico de L-fenilalanina (25 g, 1 eq) y diisopropiletilamina (44,2 g, 4 eq) y se agitó durante 10 min a la misma temperatura. Luego, la masa de reacción se dejó enfriar a 0°C y se añadieron en lotes HOBt (18,5 g, 1,6 eq) y PyBOP (71,3 g, 1,6 eq) durante 5 min a la misma temperatura y se agitó bajo nitrógeno durante la noche a la misma temperatura. Una vez completada la reacción, la masa de reacción se destiló completamente al vacío y el crudo obtenido se disolvió en acetato de etilo (500 mL), se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio, después agua, seguido por una solución de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio y se destiló al vacío para obtener el compuesto del título. Rendimiento: 25 g; pureza química por HPLC: 88,12%; HOBt: 4,1%, PyBOP: no detectado y óxido de tris(pirrolidino fosfina): 5,41% por HPLC.

Ejemplo comparativo 2: Preparación del compuesto de Fórmula VII

Se dejó enfriar a 0°C una mezcla de ácido trifluoroacético al 70%/cloruro de metileno (150 mL). A la masa de reacción se añadió el compuesto de Fórmula IV (25 g, 1 eq) a la misma temperatura. Luego, la masa de reacción se calentó a 25-30°C y se agitó durante 2 horas a la misma temperatura. Una vez completada la reacción, se destiló la masa de reacción completamente al vacío y la sal de ácido trifluoroacético del compuesto de Fórmula V obtenida se disolvió en acetonitrilo (550 mL). A la masa de reacción se añadieron N-boc-homofenilalanina (25 g, 1 eq) y diisopropiletilamina (27,5 g, 4 eq) a 25-30°C. Se dejó enfriar la masa de reacción a 0°C y se añadieron HOBt (11,5 g, 1,6 eq), PyBOP (44,4 g, 1,6 eq) en lotes durante 5 min a la misma temperatura y se agitó durante la noche bajo nitrógeno a 25-30°C. Luego se dejó enfriar la masa de reacción a 0°C y se filtró el sólido obtenido y se lavó con acetonitrilo enfriado para obtener el compuesto del título. Rendimiento: 24,8 g; pureza química por HPLC: 89,35%; HOBt: 9,9%, PyBOP: 0,02% y óxido de tris(pirrolidino fosfina): 0,24% por HPLC.

Ejemplo comparativo 3: Preparación del compuesto de fórmula XIV

Se combinó una mezcla de ácido trifluoroacético al 80%/cloruro de metileno (12 mL) y el compuesto de Fórmula VII (0,25 g, 1 eq) en un matraz de reacción a 25-30°C y se agitó durante 1 hora a la misma temperatura. Una vez completada la reacción, la masa de reacción se destiló completamente al vacío y la sal oleosa de ácido trifluoroacético de Fórmula VIII obtenida se disolvió en dimetilformamida (6 mL). A la masa de reacción se añadieron ácido morfolinacético (0,07 g) y diisopropiletilamina (0,5 g, 10 eq) a 25-30°C. Luego se dejó enfriar la masa de reacción a 0°C y se añadió PyBOP (0,3 g, 1,6 eq) en lotes durante 5 min a la misma temperatura. La masa de reacción se calentó a 25-30°C y se agitó durante la noche bajo nitrógeno. Una vez completada la reacción, la masa de reacción se diluyó con una solución de salmuera y se extrajo con acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio, después agua, seguido de una solución de cloruro de sodio. La capa orgánica se separó y se destiló al vacío para obtener el compuesto del título. Rendimiento: 0,19 g; pureza química por HPLC: 92,14%; HOBt: 2,03%, PyBOP: 0,24% y óxido de tris(pirrolidino fosfina): 3,4% por HPLC.

Ejemplo comparativo 4: Preparación del compuesto de fórmula XV

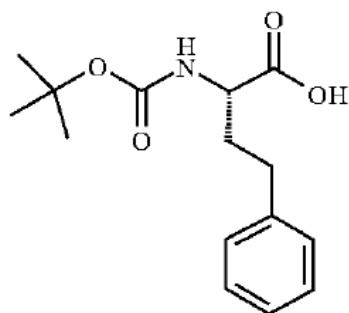
Se disolvió el compuesto de Fórmula XIV (0,19 g) en una mezcla 1:1 de metanol y acetato de etilo (5 mL) a 25-30°C. A la masa de reacción se añadió Pd al 10%/C (0,05 g) y se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 2 horas a la misma temperatura. Una vez completada la reacción, se filtró la masa de reacción a través de un lecho de hyflo y el filtrado se destiló al vacío para obtener el compuesto del título. Rendimiento: 0,12 g; pureza química por HPLC: 95,90%; HOBt: 0,41% y óxido de tris(pirrolidino fosfina): 1,42% por HPLC.

Ejemplo comparativo 5: Preparación de carfilzomib

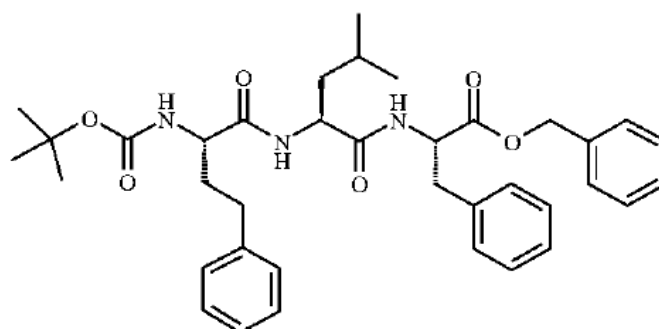
- En un matraz de reacción se combinaron a 25-30°C sal de ácido trifluoroacético del compuesto de Fórmula IX (0,08 g), acetonitrilo (5 mL), compuesto de Fórmula XV (01 g, 1 eq), diisopropiletilamina (0,3 g) y HOBt (0,04 g, 1,6 eq). Se dejó enfriar la masa de reacción a 0°C y se añadió en lotes PyBOP (0,15 g, 1,6 eq) en 5 min a la misma temperatura.
- 5 Luego, la masa de reacción se agitó durante la noche bajo nitrógeno a 5°C. Una vez completada la reacción, la masa de reacción se diluyó con solución de salmuera y se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio, después agua, seguido de solución de cloruro de sodio. La capa orgánica se separó y se destiló al vacío y el compuesto bruto obtenido se disolvió en metanol y se añadió lentamente a agua (100 mL) con agitación rápida a 0°C. El sólido precipitado se filtró para obtener el compuesto del título. Rendimiento: 0,08 g;
- 10 Pureza química por HPLC: 25,91%; HOBt: 59,34%, PyBOP: 2,04% y óxido de tris (pirrolidino fosfina): 1,7% por HPLC.

[illegible]CC(C)C(C(=O)O)CNC(=O)OC(C)(C)CN[C@@H](Cc1ccccc1)C(=O)OCC2=CC=CC=C2CC1(C)C(=O)N(C1C(=O)N(C(C2=CC=CC=C2)C(C3=CC=CC=C3)C(C4=CC=CC=C4)COC(=O)N5C(=O)C(C)C(=O)N5C(=O)OC(C)(C)C)C2)C2=CC=CC=C2CC1(C)CC(N)C(=O)N1C(=O)C(C2=CC=CC=C2)C(=O)OCC3=CC=CC=C3

54

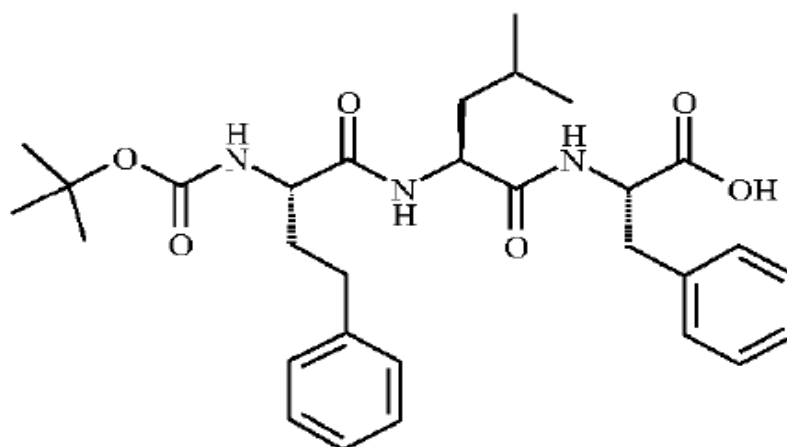


Fórmula VI



Fórmula VII

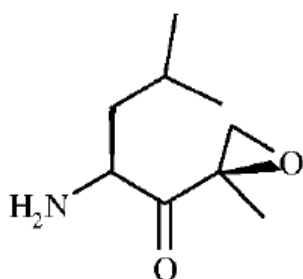
d) desproteger el compuesto de Fórmula VII en presencia de un agente desprotector adecuado para obtener un compuesto de Fórmula VIII,



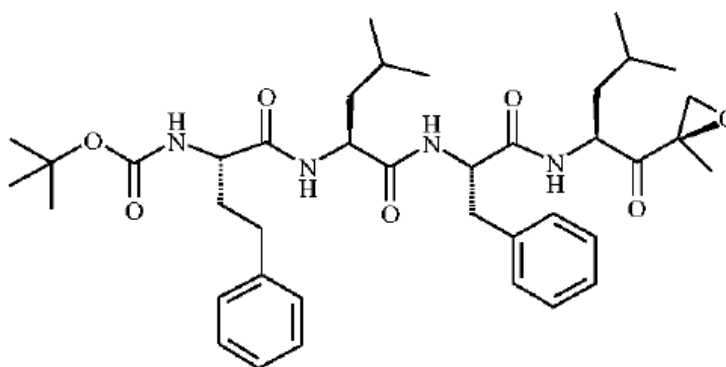
Fórmula VIII

5

e) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula VIII con un compuesto de Fórmula IX o una sal del mismo en presencia de un agente de acoplamiento (C3), un aditivo (A3) y una base (B3) en un disolvente adecuado (S3) para obtener un compuesto de la Fórmula X,

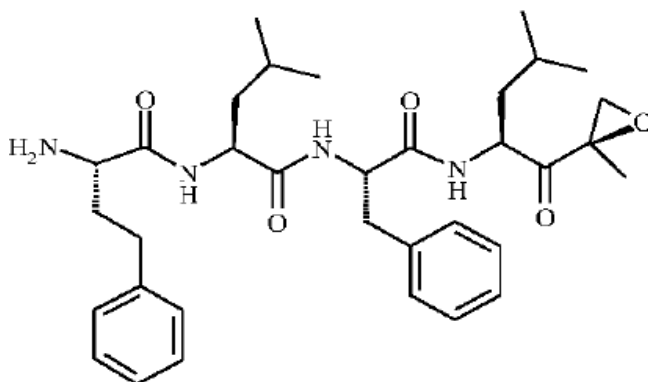


Fórmula IX



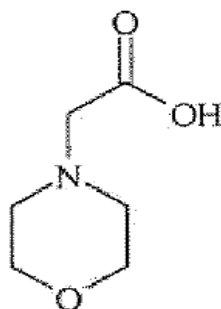
Fórmula X

10 f) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula X con un ácido adecuado para obtener un compuesto de Fórmula XI o una sal del mismo, y



Fórmula XI

g) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula XI o una sal del mismo con un compuesto de Fórmula XII o una sal del mismo en presencia de un agente de acoplamiento (C4), un aditivo (A4) y una base (B4) en un disolvente adecuado (S4) para obtener carfilzomib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



Fórmula XII

5

en donde los agentes de acoplamiento (C1), (C2), (C3) y (C4) se utilizan en una cantidad de aproximadamente 0,9 a aproximadamente 1,3 p/p en equivalentes molares por mol de compuesto de Fórmula III, Fórmula IV, Fórmula VIII y Fórmula XI, respectivamente ;

10

en donde los aditivos (A1), (A2), (A3) y (A4) se usan en una cantidad de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,5 p/p en equivalentes molares por mol de compuesto de Fórmula III, Fórmula IV, Fórmula VIII y Fórmula XI, respectivamente.

15

2. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que el agente de acoplamiento (C1), (C2), (C3) o (C4) se selecciona del grupo que consiste en hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio (PyBOP), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)-fosfonio (BOP), hexafluorofosfato de bromo-tripirrolidino-fosfonio (PyBrOP), anhídrido propilfosfónico (T3P), N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC), 1,1'-carbonildiimidazol (CDI), diisopropilcarbodiimida (DCI), dicitclohexilcarbodiimida (DCC) y mezclas de los mismos.

20

3. El procedimiento según la reivindicación 1 o 2, en donde el aditivo (A1), (A2), (A3) o (A4) se selecciona del grupo que consiste en 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), 1-hidroxi-7-aza-1H-benzotriazol (HOAt), tetrafluoroborato/hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilaminio (TBTU), hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilaminio (HATU) y mezclas de los mismos.

4. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que la base (B1), (B2), (B3) o (B4) que se usa se selecciona del grupo que consiste en diisopropiletilamina, imidazol o sus sales, 1,8-diazabicyclo [5.4.0]undec-7-eno (DBU), aminas terciarias o sus sales de hidroháluros.

25

5. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que el disolvente adecuado (S1), (S2), (S3) o (S4) se selecciona del grupo que consiste en éteres seleccionados de tetrahidrofurano o 2-metiltetrahidrofurano; ésteres seleccionados entre acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de propilo o acetato de butilo; hidrocarburos halogenados seleccionados entre cloruro de metileno, cloruro de etileno o cloroformo; amidas seleccionadas entre dimetilformamida, dimetilacetamida o N-metilpirrolidinona; disolventes aromáticos seleccionados entre tolueno, xileno o clorobenceno; nitrilos seleccionados entre acetonitrilo, propionitrilo o benzonitrilo; y mezclas de los mismos.

6. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que el agente desprotector adecuado se selecciona del grupo que consiste en paladio sobre carbono/formiato de amonio, paladio sobre carbono/acetato de amonio, paladio sobre carbono/gas hidrógeno, hidróxido de paladio/gas hidrógeno, níquel Raney/gas hidrógeno, óxido de platino/gas hidrógeno y zinc/gas hidrógeno.
- 5 7. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde la etapa d) se lleva a cabo en un disolvente adecuado seleccionado del grupo que consiste en metanol, etanol, isopropanol, acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de butilo, tetrahidrofurano, cloruro de metileno, cloruro de etileno, agua y mezclas de los mismos.
- 10 8. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde el ácido adecuado de las etapas b) y f) se selecciona del grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido tricloroacético, ácido metanosulfónico y mezclas de los mismos.
- 15 9. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde las etapas b) y f) se llevan a cabo en un disolvente orgánico adecuado seleccionado del grupo que consiste en metanol, etanol, isopropanol, acetona, metil isobutil cetona, metil etil cetona, tetrahidrofurano, dimetil éter, diisopropil éter, metil terc-butil éter, 1,4-dioxano, cloruro de metileno, cloruro de etileno y mezclas de los mismos.
10. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde la etapa e) además comprende:
 - a) disolver el compuesto de Fórmula X en uno o más disolventes adecuados a una temperatura de aproximadamente 30°C a aproximadamente la temperatura de reflujo,
 - b) enfriar la solución obtenida a menos que 10°C, y
 - 20 c) filtrar el compuesto puro de Fórmula X.
11. El procedimiento según la reivindicación 10, en el que uno o más disolventes adecuados se seleccionan del grupo que consiste en metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, t-butanol, acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, acetonitrilo, propionitrilo, acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona, cloruro de metileno y mezclas de los mismos.
- 25 12. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, que además comprende: a) aislar el carfilzomib como una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un compuesto intermedio y b) convertir la sal de carfilzomib en carfilzomib puro.
13. El procedimiento según la reivindicación 12, en el que la sal de carfilzomib es maleato de carfilzomib.

Figura 1

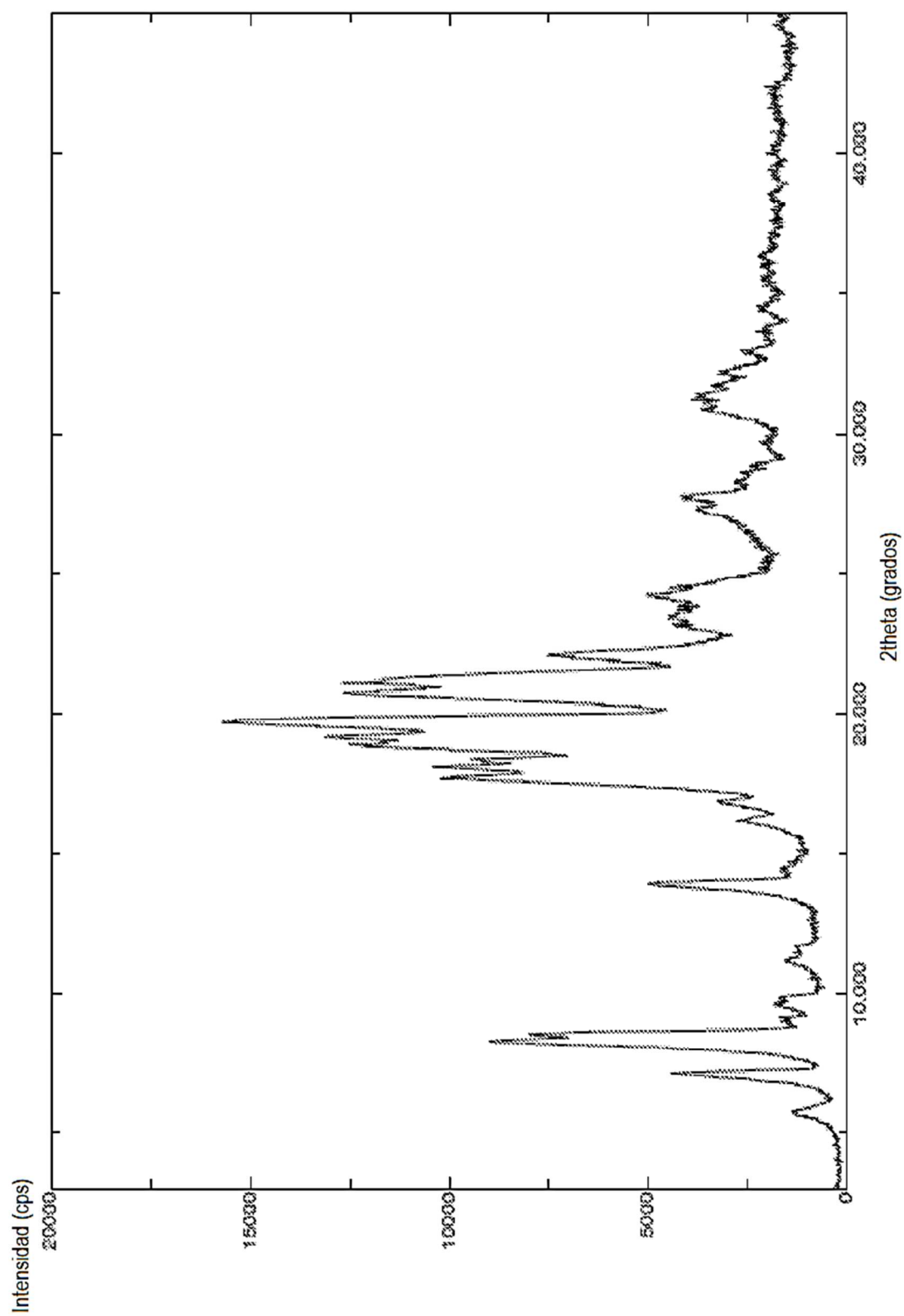


Figura 2

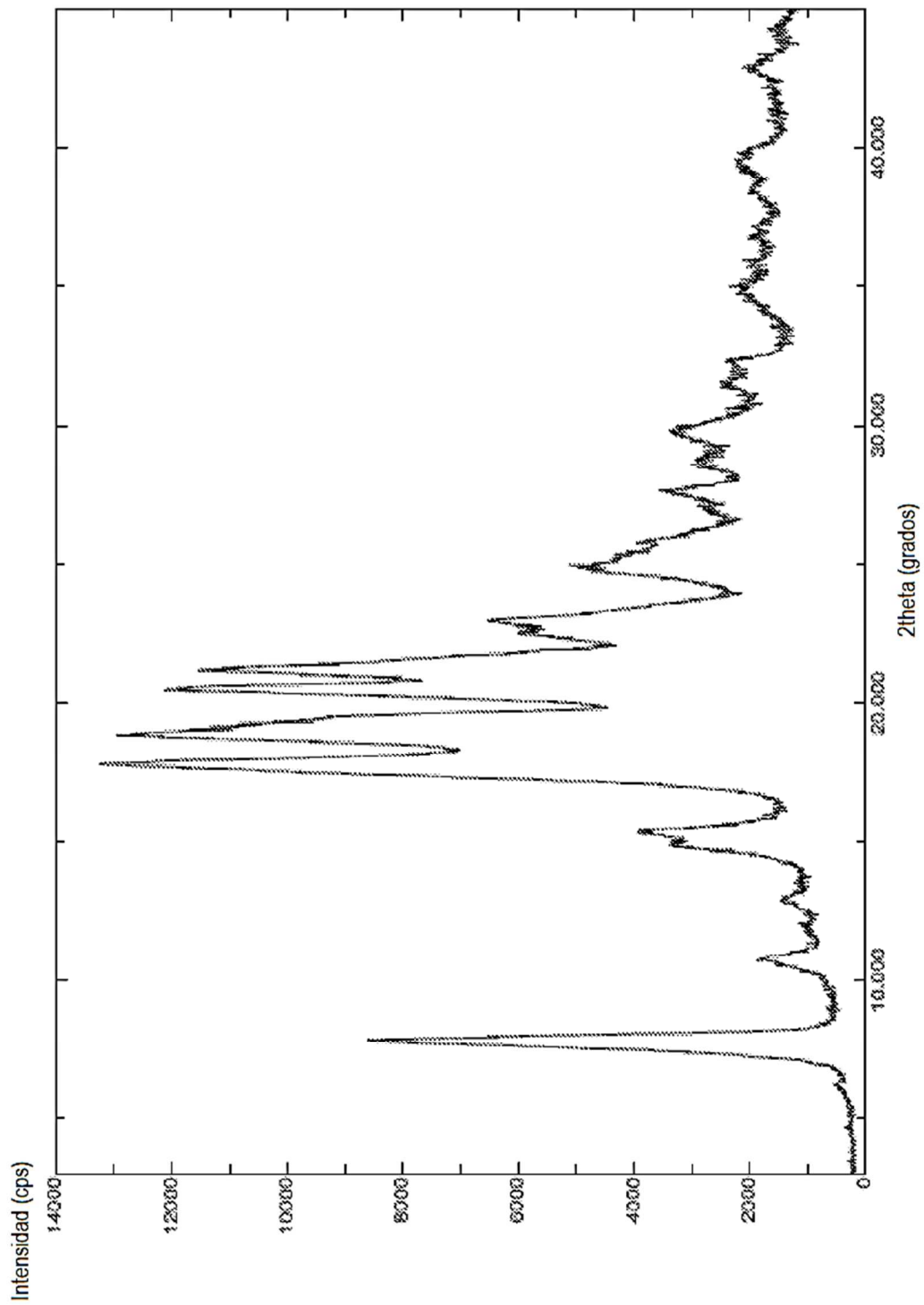


Figura 3

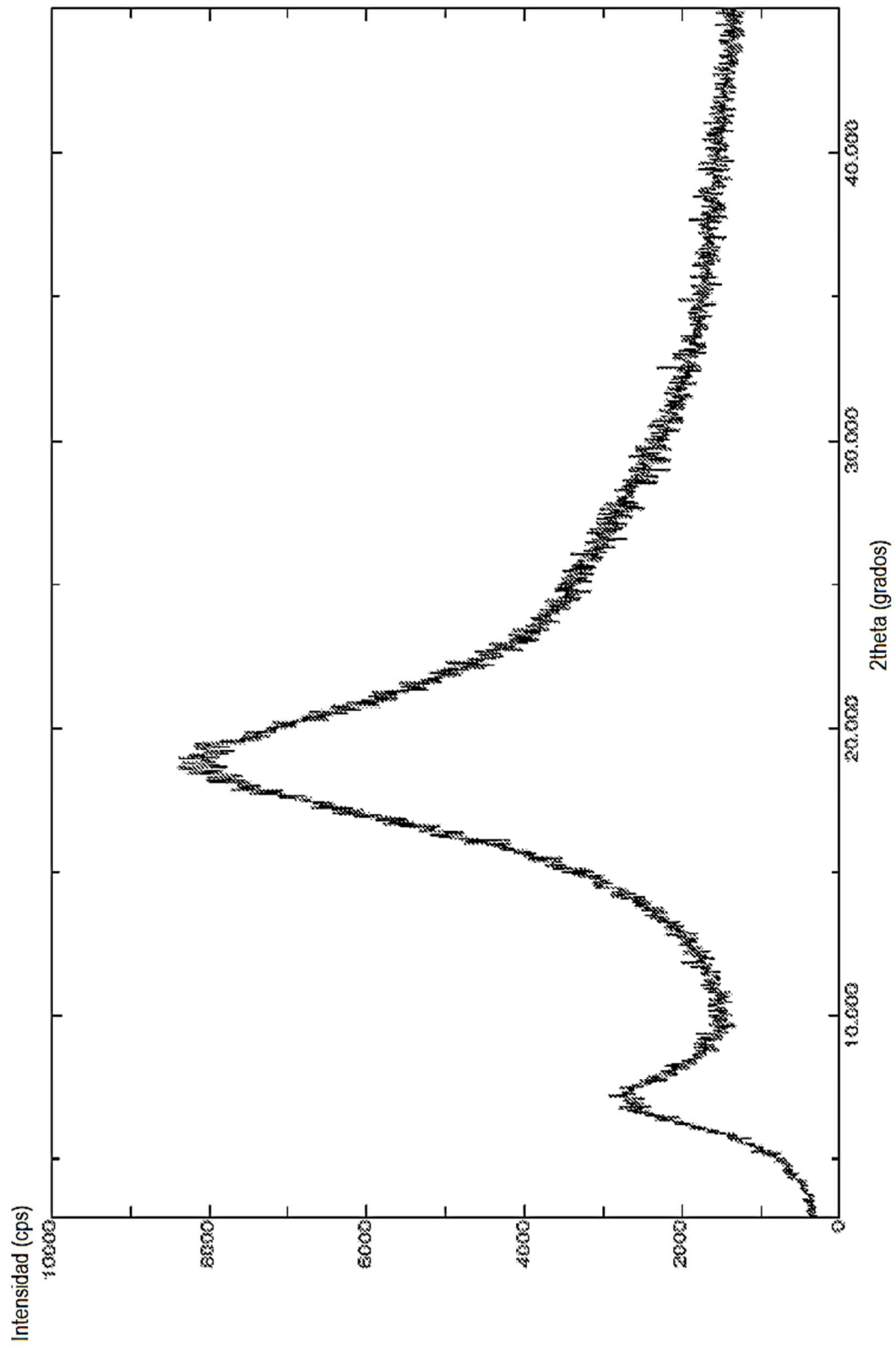


Figura 4

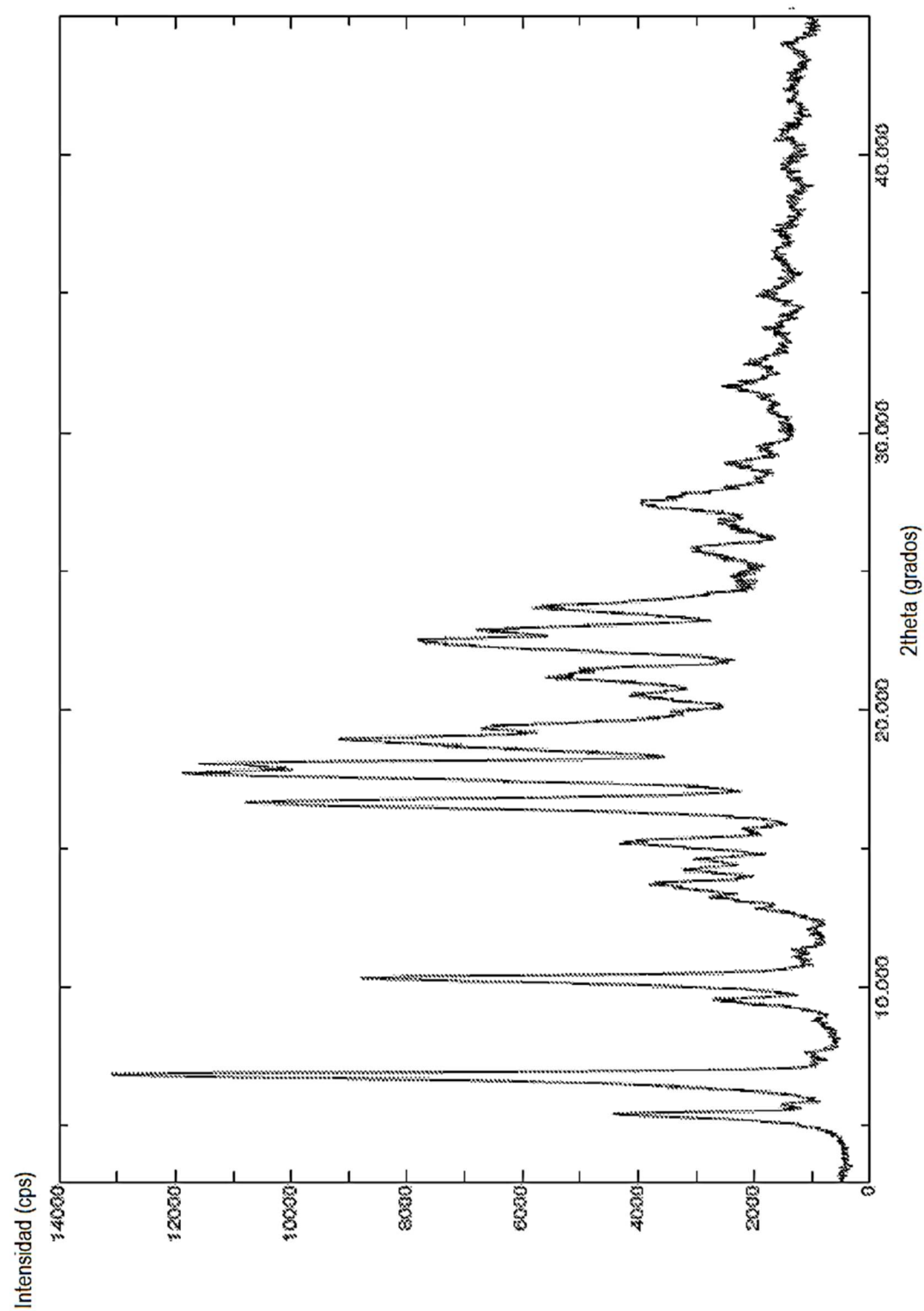


Figura 5

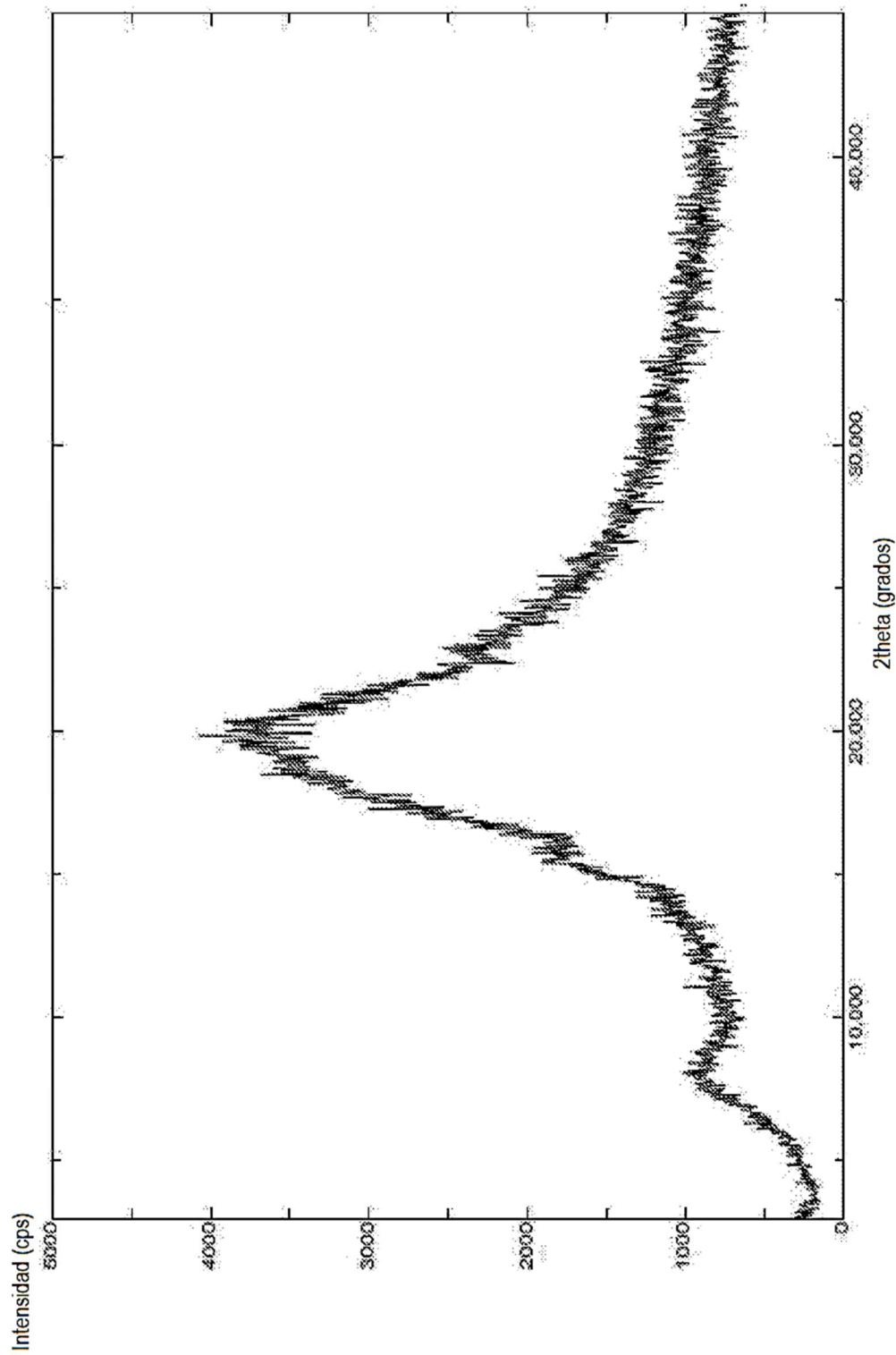


Figura 6

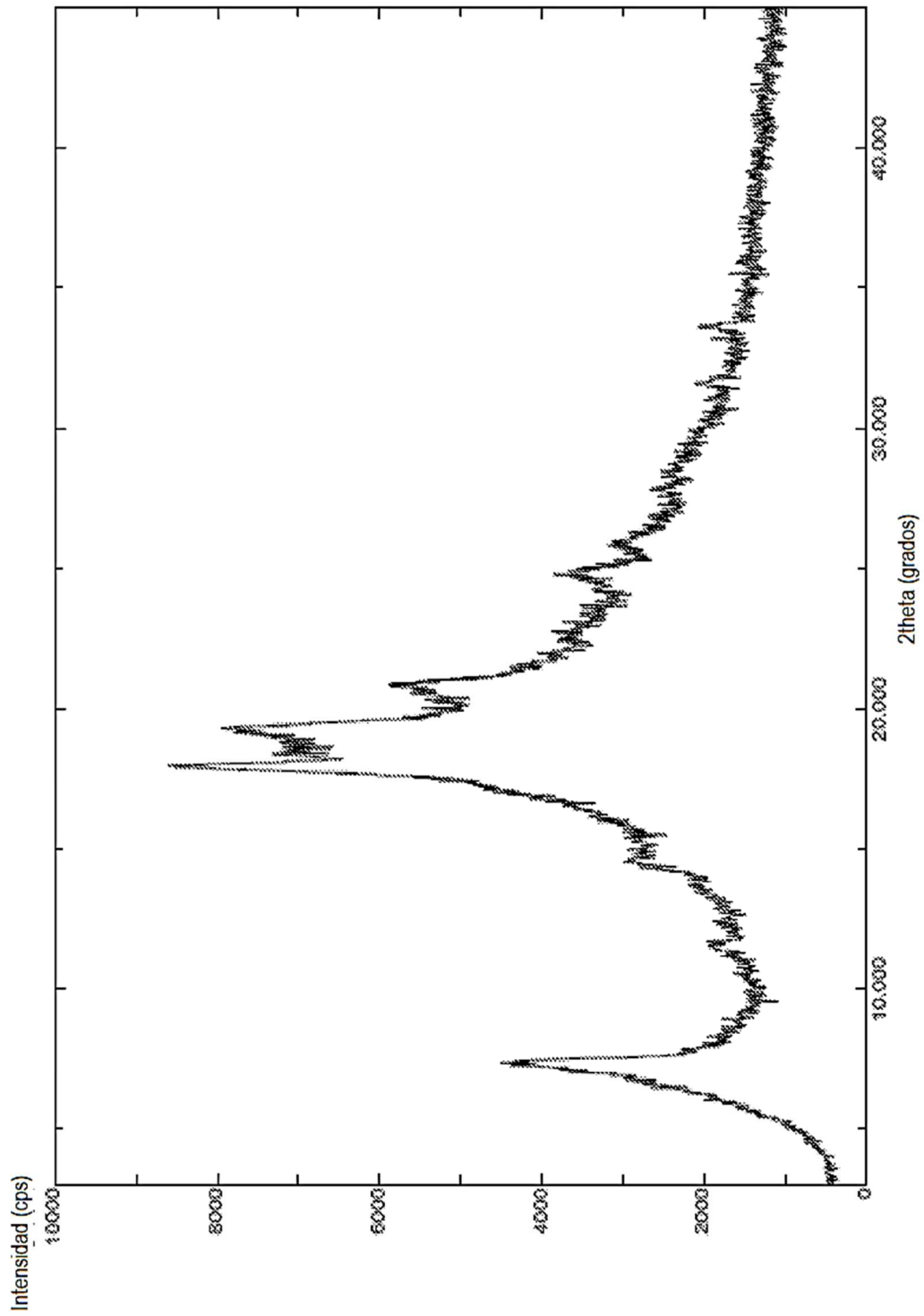


Figura 7

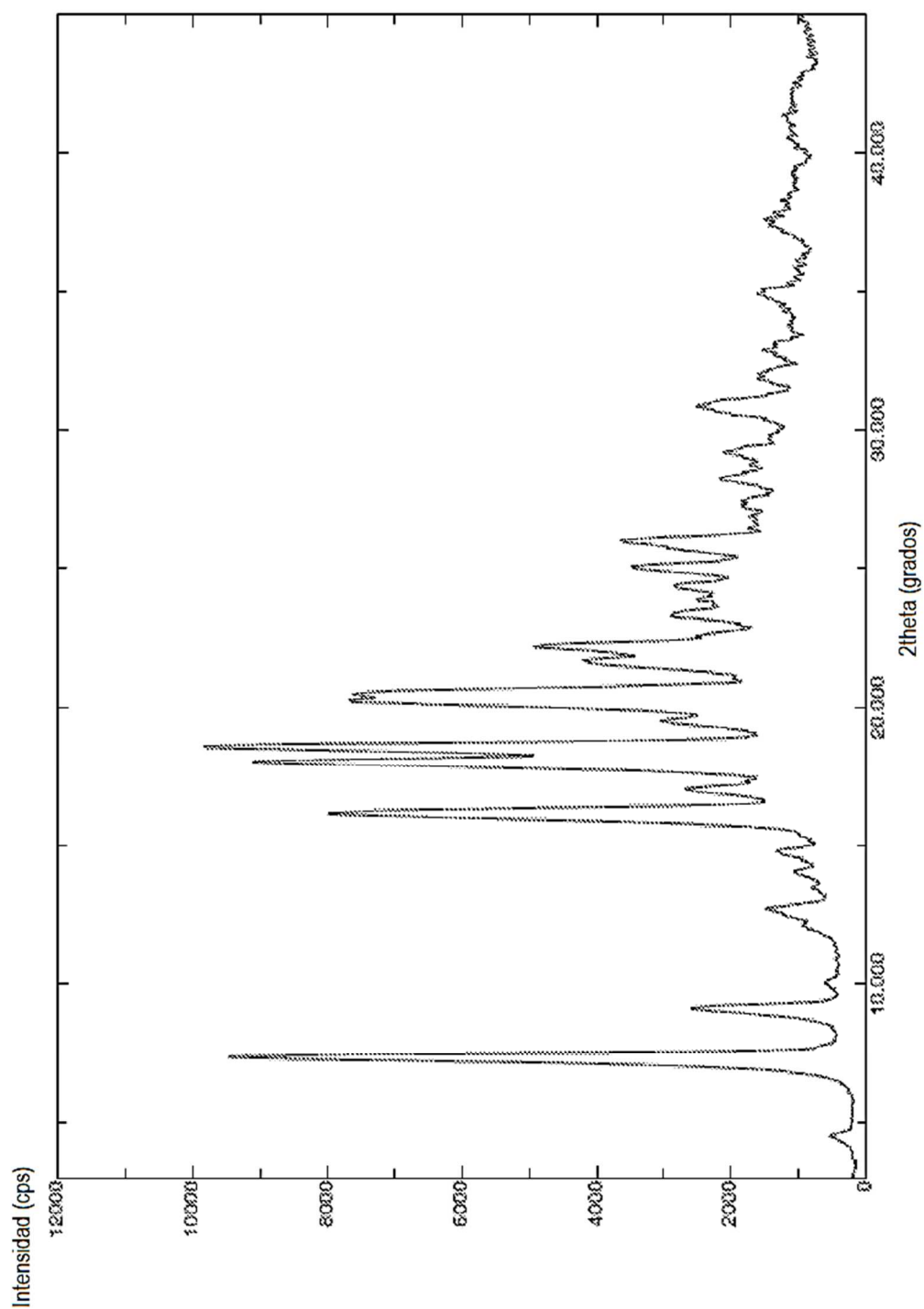


Figura 8

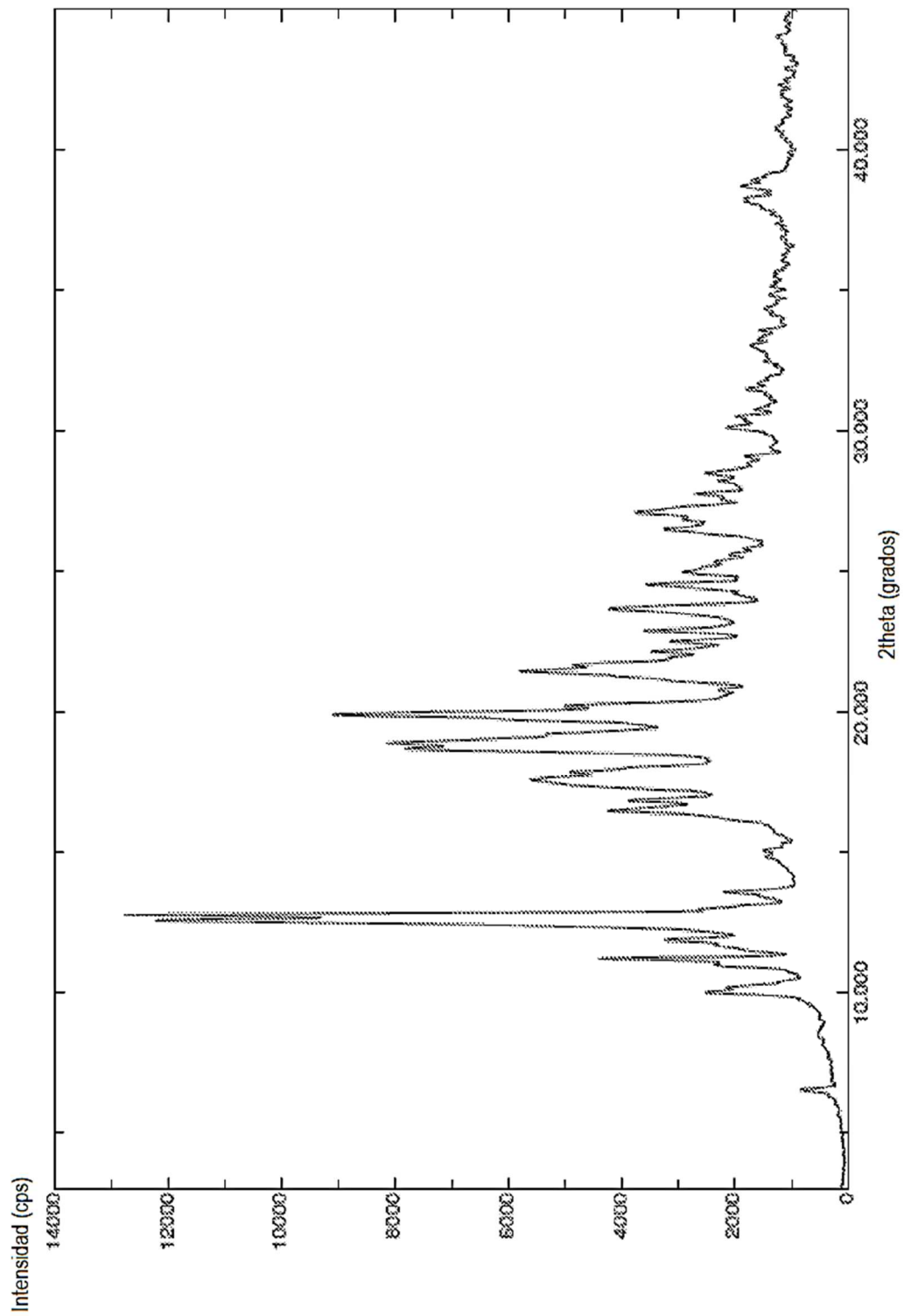


Figura 9

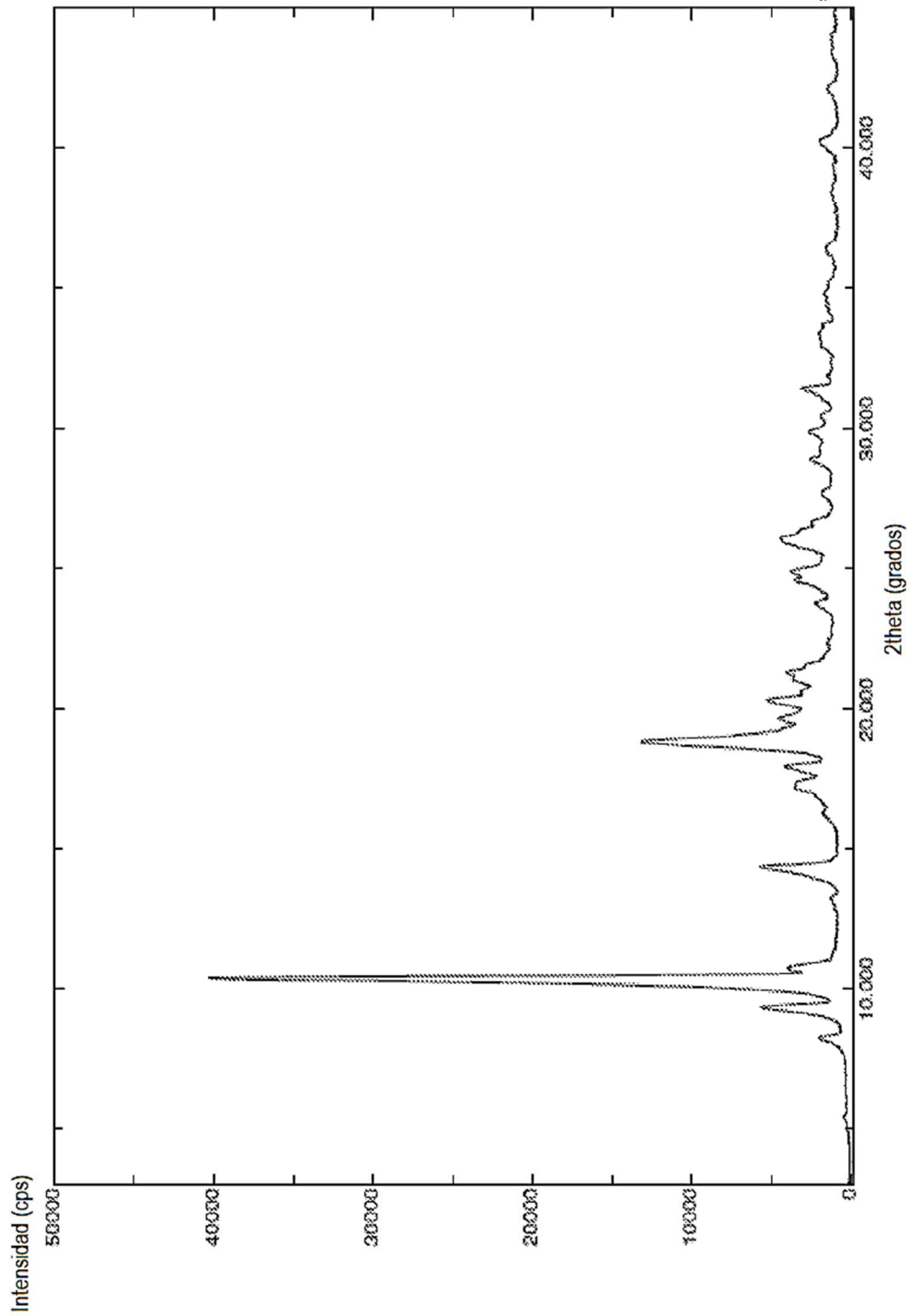


Figura 10

