

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 521 017**

51 Int. Cl.:

**C07D 303/36** (2006.01)

**C07C 327/30** (2006.01)

**C07C 211/40** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.05.2011 E 11721698 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.08.2014 EP 2576531**

54 Título: **Aminas enantioméricamente puras**

30 Prioridad:

**26.05.2010 EP 10450093**

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

**12.11.2014**

73 Titular/es:

**NABRIVA THERAPEUTICS AG (100.0%)  
Leberstrasse 20  
1110 Wien, AT**

72 Inventor/es:

**RIEDL, ROSEMARIE;  
HEILMAYER, WERNER;  
SPENCE, LEE y  
BULUSU, ATCHYUTA RAMA CHANDRA MURTY**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

**ES 2 521 017 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

Aminas enantioméricamente puras.

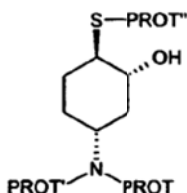
5 La presente invención se refiere a aminas enantioméricamente puras, tales como hidroximercapto-ciclohexilaminas protegidas en amino y tio y a procesos de producción de las mismas.

Los compuestos orgánicos, tal como las ciclohexilaminas que contienen un átomo de carbono asimétrico pueden existir en forma de enantiómeros, diastereómeros y mezclas de los mismos, por ejemplo, racematos. Tales compuestos pueden existir en la configuración (R)-, (S)- o (R,S)-. Para uso farmacéutico con frecuencia es vital tener un compuesto activo que comprende un átomo de carbono asimétrico en una de las formas enantioméricamente puras, ya que un isómero puede ser diferente, por ejemplo, en varios aspectos del otro isómero, por ejemplo, un isómero puede ser más activo que el otro isómero. La separación de los isómeros con frecuencia es laboriosa. La cromatografía que, por ejemplo, puede ser útil para la separación isomérica, a escala técnica no es fácil de llevar a cabo y con frecuencia necesita medios sofisticados y caros.

Sorprendentemente se ha encontrado ahora que las hidroximercapto-ciclohexilaminas protegidas en amino y tio enantioméricamente puras con características farmacéuticas interesantes se pueden producir a escala técnica. En el curso del proceso de producción según la presente invención se pueden aislar compuestos enantiomérica y regioisoméricamente puros interesantes, por ejemplo, en forma sólida, tal como cristalina, de la mezcla de reacción.

Se encontró que las hidroximercapto-ciclohexilaminas protegidas en amino y tio enantioméricamente puras según la presente invención eran intermedios importantes para la producción de hidroximercapto-ciclohexilaminas enantioméricamente puras, que están unidas a pleuromutilina, por ejemplo, que están unidas a través de un grupo tiometilcarbonilo a una mutilina, por ejemplo, que están unidas a través de un grupo tiometilcarbonilo al oxígeno en la posición 14 del anillo de mutilina. Se ha encontrado que las pleuromutilinas que comprenden tales hidroximercapto-ciclohexilaminas enantioméricamente puras son farmacéuticamente interesantes, tales como 14-O-[[4-amino-2-hidroxyciclohexil)sulfanil]-acetil]-mutilinas, como se divulga en el documento WO2008/113089 que se describen que son útiles para el tratamiento de enfermedades microbianas.

En un aspecto la presente invención proporciona un compuesto de fórmula



35 en donde

PROT es un grupo protector de amino y PROT' es hidrógeno; o

PROT y PROT' junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico como un grupo protector de amino, y

PROT'' es un grupo protector de tiol.

Los grupos amino protectores PROT y PROT' se conocen y se pueden obtener según sea apropiado, por ejemplo, según un método convencional. Los grupos PROT bien conocidos incluyen, por ejemplo, grupos conectados a la amina a través de un oxo- o carbonilo-, carbonil- u oxicarbonil-, SO<sub>2</sub>-, arilalquilo, por ejemplo, incluyendo trifenilmetilo, o doble enlace C=N.

Alternativamente PROT y PROT' junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico, por ejemplo, el átomo de nitrógeno junto con PROT y PROT' al que están unidos es parte de un anillo ftalimido; eliminable, por ejemplo, por tratamiento con hidracina.

Los grupos PROT o PROT', respectivamente, son eliminables en condiciones ácidas, básicas, hidrogenantes, oxidativas o reductoras, por ejemplo, por hidrogenólisis, tratamiento con un ácido, una base, un hidruro, un sulfuro.

Por ejemplo, PROT' es hidrógeno y PROT, por ejemplo se selecciona de

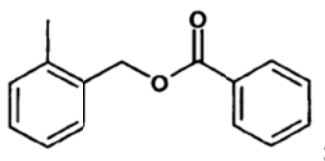
- benciloxycarbonilo (Cbz), eliminable, por ejemplo, por hidrogenólisis.

- *p*-metoxibencilcarbonilo (Moz o MeOZ), eliminable, por ejemplo, por hidrogenólisis.
- *tert*-butiloxicarbonilo (BOC), eliminable, por ejemplo, por tratamiento con un ácido fuerte, tal como HCl, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> o CF<sub>3</sub>COOH,
- 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc), eliminable, por ejemplo, por tratamiento con una base, tal como piperidina,
- trifluoroacetilo, eliminable, por ejemplo, por tratamiento con base, tal como NaOH, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>,
- bencilo (Bn), eliminable, por ejemplo, por hidrogenólisis;
- *p*-metoxibencilo (PMB), eliminable, por ejemplo, por hidrogenólisis;
- 3,4-dimetoxibencilo (DMPM), eliminable, por ejemplo, por hidrogenólisis;
- *p*-metoxifenilo (PMP), eliminable, por ejemplo, por tratamiento con nitrato de amonio y cerio (IV) (CAN);
- tosilo (Tos), eliminable, por ejemplo, por tratamiento con ácido concentrado, tal como HBr, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> o por tratamiento con agentes reductores fuertes, tal como sodio en amoniaco líquido, naftaleno de sodio,
- grupos que forman con la amina sulfonamidas diferentes de Tos-amidas, por ejemplo, incluyendo 2-nitrobenenosulfonamida (nosilo) u *o*-nitrofenilsulfenilo (Nps), eliminables, por ejemplo, por tratamiento con yoduro de samario, hidruro de tributiltina,
- bencilideno, eliminable, por ejemplo, por tratamiento con ácido trifluorometanosulfónico, CF<sub>3</sub>COOH, sulfuro de dimetilo,
- trifenilmetilo (tritol, Tr), dimetoxitritilo (DMT), por ejemplo eliminables por tratamiento con un ácido tal como CF<sub>3</sub>COOH.

En un compuesto de fórmula I, preferiblemente PROT es un grupo protector de amino y PROT' es hidrógeno.

En un compuesto de fórmula I, más preferiblemente PROT es *tert*-butiloxicarbonilo (BOC) o etoxicarbonilo o trifluoroacetilo y PROT' es hidrógeno, lo más preferiblemente PROT es trifluoroacetilo y PROT' es hidrógeno.

En un aspecto adicional en un compuesto de fórmula I un grupo PROT incluye un grupo de fórmula -CO-R, en donde R junto con CO al que está unido es un grupo protector de amino, por ejemplo, un grupo aceptor de electrones, por ejemplo un grupo saliente, tal como alcoxi de (C<sub>1-8</sub>), por ejemplo, *tert*-butoxi o etoxi; o alquilo de (C<sub>1-8</sub>X<sub>1-17</sub>), en donde X es halógeno, tal como trihaloalquilo, por ejemplo, CF<sub>3</sub>; o arilo de C<sub>6-12</sub>, por ejemplo, fenilo, incluyendo fenil-carboniloxi-metil-fenilo, por ejemplo de fórmula



preferiblemente en un aspecto R es *tert*-butoxi, etoxi o CF<sub>3</sub> y PROT' preferiblemente es hidrógeno, lo más preferiblemente R es CF<sub>3</sub> y PROT' es hidrógeno.

Se describen grupos protectores de amino apropiados, por ejemplo, en T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley-Interscience, 4ª Edición, 2007, particularmente p. 696-868.

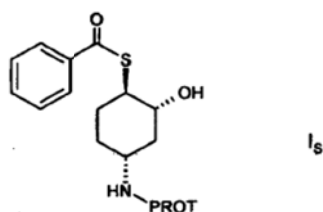
PROT'' es un grupo protector de tiol, por ejemplo, que incluye

- alquilo de (C<sub>1-6</sub>), en donde el alquilo está opcionalmente además sustituido, por ejemplo, además sustituido por arilo de (C<sub>6-12</sub>), por ejemplo, fenilo, tal como tritilo; por ejemplo, eliminable por ácido fuerte o AgNO<sub>3</sub>
- alquilcarbonilo de (C<sub>1-6</sub>), por ejemplo, acetilo, eliminable por tratamiento con base, tal como óxido de sodio,
- arilcarbonilo de (C<sub>6-12</sub>), por ejemplo, benzoilo, por ejemplo eliminable por tratamiento con agente reductor, tal como DIBAL, o tratamiento con una base, tal como hidracina.

En un compuesto de fórmula I preferiblemente PROT'' es benzoilo o tritilo, lo más preferiblemente PROT'' es benzoilo.

Los grupos protectores de azufre apropiados, por ejemplo se describen en T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley-Interscience, 4ª Edición, 2007, particularmente p. 647-695.

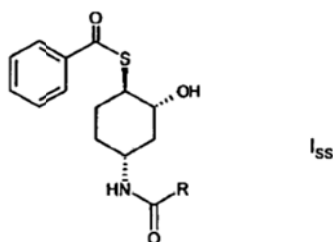
Un compuesto de fórmula I comprende un compuesto de fórmula



en donde PROT es como se ha definido anteriormente; y en otro aspecto la presente invención proporciona un compuesto de fórmula  $I_s$ , en donde PROT es un grupo protector de amino.

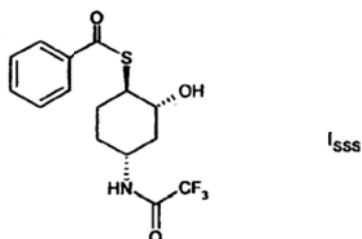
5

Un compuesto de fórmula  $I_s$  comprende un compuesto de fórmula



10 en donde R es como se ha definido anteriormente; y en un aspecto más la presente invención proporciona un compuesto de fórmula  $I_{ss}$ , en donde R es como se ha definido anteriormente.

Un compuesto de fórmula  $I_{ss}$  comprende un compuesto de fórmula



15

y en un aspecto más la presente invención proporciona un compuesto de fórmula  $I_{sss}$ .

20

Sorprendentemente, según la presente invención ciertos compuestos útiles en un proceso según la presente invención se encontraron en forma cristalina.

25

En otro aspecto la presente invención proporciona {(1*R*,2*R*,4*R*)-4-[(*tert*-butoxicarbonil)-amino]-2-hidroxi-ciclohexil}-benceno-carbotioato, en forma cristalina, por ejemplo, que se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X con picos 2-theta a (grados, ± 0,2, entre otros):

6,3, 12,7, 16,6, 17,9, 21,2; tal como:  
6,3, 12,7, 14,1, 16,6, 17,9, 21,2, 23,0, 24,7.

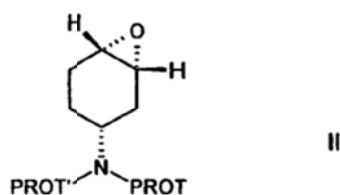
30

En otro aspecto la presente invención proporciona {(1*R*,2*R*,4*R*)-4-[(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-2-hidroxi-ciclohexil}-benceno-carbotioato, en forma cristalina, por ejemplo, que se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X con picos 2-theta a (grados, ± 0,2, entre otros):

6,7, 13,3, 19,7, 20,0, 20,8, 26,8, 39,0; tal como:  
6,7, 10,9, 13,3, 19,7, 20,0, 20,8, 24,4, 26,8, 28,8, 39,0.

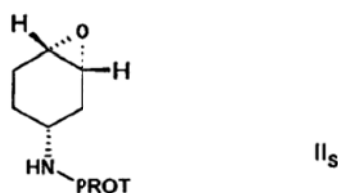
35

Un compuesto de fórmula I se puede obtener por apertura del anillo de oxirano con introducción de un grupo azufre en la cadena lateral del anillo de ciclohexilo en un compuesto de fórmula



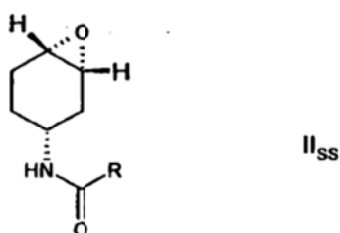
en donde PROT y PROT' son como se han definido anteriormente; por ejemplo, por reacción con un PROT''-tiol  
 opcionalmente activado, en donde PROT'' se define como anteriormente.

5 Análogamente como un compuesto de fórmula I, se puede obtener un compuesto de fórmula I<sub>S</sub> por apertura del  
 anillo de oxirano con introducción de un grupo azufre en la cadena lateral del anillo de ciclohexilo en un compuesto  
 de fórmula



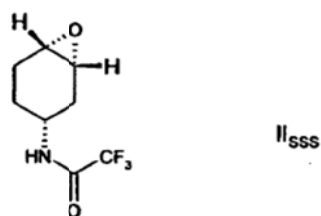
10 en donde PROT es como se ha definido anteriormente.

15 Análogamente como un compuesto de fórmula I, se puede obtener un compuesto de fórmula I<sub>SS</sub> por apertura del  
 anillo de oxirano con introducción de un grupo azufre en la cadena lateral del anillo de ciclohexilo en un compuesto  
 de fórmula



20 en donde R es como se ha definido anteriormente.

25 Análogamente como un compuesto de fórmula I, se puede obtener un compuesto de fórmula I<sub>SSS</sub> por apertura del  
 anillo oxirano con introducción de un grupo azufre en la cadena lateral del anillo de ciclohexilo en un compuesto de  
 fórmula



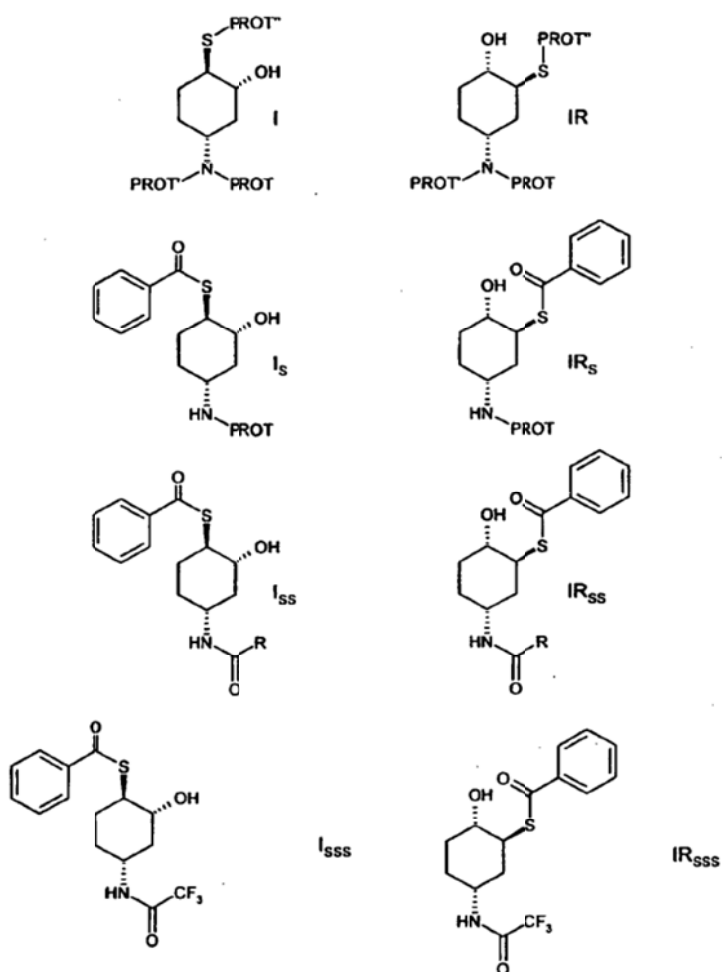
30 La apertura del anillo de oxirano con introducción de un grupo azufre en la cadena lateral del anillo de ciclohexilo en  
 cualquiera de los compuestos II, II<sub>S</sub>, II<sub>SS</sub> o II<sub>SSS</sub>, respectivamente, por sí es una reacción conocida y se puede realizar  
 según sea apropiado, por ejemplo, según, por ejemplo, análogamente a un método convencional, o como se  
 describe en el presente documento. En una forma de realización de la presente invención la apertura del anillo se  
 lleva a cabo haciendo reaccionar un compuesto de fórmula II, II<sub>S</sub>, II<sub>SS</sub> o II<sub>SSS</sub>, respectivamente, con un grupo donante  
 de azufre, opcionalmente en presencia de un agente activador, tal como cloruro de tetrabutilamonio o una base, tal  
 como 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN) o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), en un solvente, por  
 ejemplo, un solvente orgánico tal como un hidrocarburo halogenado, por ejemplo, clorobenceno, un hidrocarburo  
 35 aromático, por ejemplo, tolueno o un nitrilo, por ejemplo, acetonitrilo.

Un grupo donante de azufre que es útil en un proceso para la apertura del anillo de oxirano según la presente invención incluye por ejemplo,

- 5 - alquilo de (C<sub>1-6</sub>)-tio, en donde el alquilo está opcionalmente además sustituido, por ejemplo, además sustituido por arilo de (C<sub>6-12</sub>), por ejemplo, fenilo, tal como un tritil-tiol;
- ácido alquilo de (C<sub>1-6</sub>)-tio, por ejemplo ácido tioacético;
- ácido arilo de (C<sub>6-12</sub>)-tio, por ejemplo ácido tiobenzoico;

preferiblemente ácido tiobenzoico o tritil-tiol, lo más preferiblemente ácido tiobenzoico.

10 Según la presente invención se encontró que los compuestos de fórmula I, I<sub>S</sub>, I<sub>SS</sub> o I<sub>SSS</sub>, respectivamente, se pueden obtener separados del respectivo regioisómero de fórmula IR, IR<sub>S</sub>, IR<sub>SS</sub> o IR<sub>SSS</sub>, respectivamente



15 en donde PROT y PROT', PROT'' y R son como se han definido anteriormente, en un alto rendimiento y alta pureza química.

20 La separación de las mezclas racémicas de regioisómeros se describe en el documento WO2008/113089, por ejemplo, en el ejemplo 34 (separación de un compuesto de fórmula I<sub>S</sub> más su enantiómero de una mezcla de un compuesto de fórmula I<sub>S</sub> más su enantiómero y un compuesto de fórmula IR<sub>S</sub> más su enantiómero, en donde PROT es BOC) para la mezcla racémica mediante de precipitación en bajo rendimiento.

25 Según la presente invención se encontró sorprendentemente que con la optimización de las condiciones del proceso, por ejemplo volúmenes y/o equivalentes, el rendimiento de un compuesto de fórmula I<sub>S</sub>, en donde PROT es BOC, aumenta significativamente comparado con el procedimiento descrito en el documento WO2008/113089. En la siguiente tabla 1 se indica el aumento del rendimiento obtenido mediante cristalización según la presente invención comparado con el proceso descrito en el documento WO2008/113089.

30

TABLA 1

	Documento WO2008/113089	Presente invención
Producto	{{(1R,2R,4R)-4-[( <i>tert</i> -butoxicarbonil)-amino]-2-hidroxi-ciclohexil)-benceno-carbotioato y {{(1S,2S,4S)-4-[( <i>tert</i> -butoxicarbonil)-amino]-2-hidroxi-ciclohexil)-benceno-carbotioato	{{(1R,2R,4R)-4-[( <i>tert</i> -butoxicarbonil)-amino]-2-hidroxi-ciclohexil)-benceno-carbotioato
Rendimiento	21%	≥ 30%

Además, según la presente invención la pureza química alcanzada es sorprendentemente alta, por ejemplo, ≥ 95, incluso ≥ 97%.

5 La separación de los regioisómeros se puede llevar a cabo mediante cristalización desde un solvente, tal como un solvente orgánico, por ejemplo un solvente aromático, tal como tolueno o clorobenceno, opcionalmente mediante adición de un antisolvente, tal como un solvente orgánico apolar, por ejemplo, un hidrocarburo alifático, tal como heptano y tratamiento de sólido cristalino obtenido con una mezcla de solventes, por ejemplo una mezcla de un solvente aromático con un hidrocarburo alifático, tal como una mezcla tolueno/heptano o una mezcla clorobenceno/heptano para obtener un compuesto de fórmula I, I<sub>S</sub>, I<sub>SS</sub> o I<sub>SSS</sub>, respectivamente, separado del regioisómero no deseado IR, IR<sub>S</sub>, IR<sub>SS</sub> o IR<sub>SSS</sub>, respectivamente. La sorprendente sencillez y simplicidad de esta separación para obtener un compuesto de fórmula I, I<sub>S</sub>, I<sub>SS</sub> o I<sub>SSS</sub>, en alto rendimiento y pureza es de relevancia particular para la producción en una escala industrial y evita procedimientos de separación engorrosos y caros, por ejemplo separación mediante cromatografía.

La separación de regioisómeros y el aislamiento de un compuesto de fórmula I<sub>S</sub> o I<sub>SS</sub> en donde PROT es 2,2,2-trifluoro-acetilo o R es CF<sub>3</sub>, respectivamente (compuesto de fórmula I<sub>SSS</sub>) es sorprendentemente incluso mucho más sencilla que la separación de regioisómeros y el aislamiento de un compuesto de fórmula I<sub>S</sub> o I<sub>SS</sub> en donde PROT es *tert*-butoxicarbonilo (BOC) o R es *tert*-butoxi, respectivamente.

Según la presente invención sorprendentemente se encontró un aumento significativo de la regioselectividad y por tanto un rendimiento significativamente mayor del regioisómero deseado en el proceso para la producción de un compuesto de fórmula I<sub>S</sub> o I<sub>SS</sub> en donde PROT es 2,2,2-trifluoro-acetilo o R es CF<sub>3</sub>, respectivamente (compuesto de fórmula I<sub>SSS</sub>) comparado con el proceso para la producción aislamiento de un compuesto de fórmula I<sub>S</sub> o I<sub>SS</sub> en donde PROT es *tert*-butoxicarbonilo (BOC) o R es *tert*-butoxi, respectivamente. En la siguiente tabla 2 se indica el aumento de la regioselectividad en la reacción de apertura del anillo epóxido que lleva a un rendimiento global significativamente mayor para los compuestos de fórmula I<sub>S</sub> o I<sub>SS</sub> en donde PROT es 2,2,2-trifluoro-acetilo o R es CF<sub>3</sub>, respectivamente (compuesto de fórmula I<sub>SSS</sub>):

TABLA 2

I <sub>S</sub>	PROT = <i>tert</i> -butoxicarbonilo (BOC)	PROT = Trifluoroacetilo
I <sub>SS</sub>	R = <i>tert</i> -butoxi	R = Trifluorometilo
Regioselectividad en la reacción de apertura del anillo epóxido I, I <sub>S</sub> , I <sub>SS</sub> : IR, IR <sub>S</sub> , IR <sub>SS</sub> 4	aprox. 1:1	aprox. 3,5:1

Incluso más sorprendentemente la estabilidad de un compuesto de fórmula I<sub>S</sub> o I<sub>SS</sub> en donde PROT es 2,2,2-trifluoro-acetilo o R es CF<sub>3</sub>, respectivamente (compuesto de fórmula I<sub>SSS</sub>) mejora comparada con la de un compuesto de fórmula I<sub>S</sub> o I<sub>SS</sub> en donde PROT es *tert*-butoxicarbonilo (BOC) o R es *tert*-butoxi, respectivamente. En la siguiente tabla 3 se ejemplifica el aumento de estabilidad con datos para una temperatura de almacenamiento de 40°C y 60°C derivados de lotes individuales:

TABLA 3

Datos de HPLC [% de área]							
I <sub>S</sub>		PROT = <i>tert</i> -butoxicarbonilo (BOC)			PROT = Trifluoroacetilo		
I <sub>SS</sub>		R = <i>tert</i> -butoxi			R = Trifluorometilo		
Temperatura	Tiempo	0	1 Semana	3 Meses	0	1 Semana	3 Meses
40°C		93,68	-	79,47	99,37	-	99,52*
60°C		96,77	95,00	-	99,62	99,67*	-

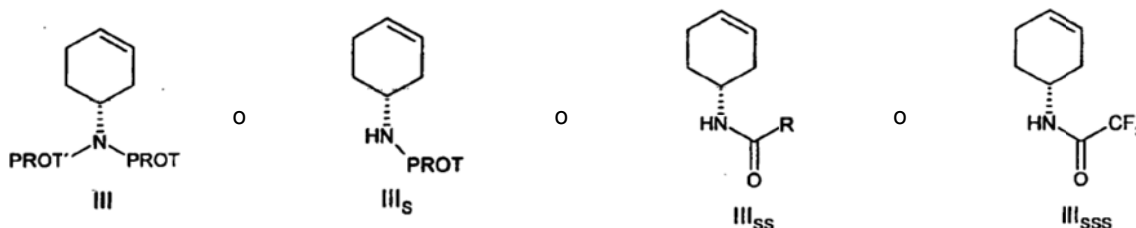
\*) Los valores de % de área ligeramente mayores están dentro de la variación del método de HPLC.

Como se puede ver claramente de la tabla 3 anterior el compuesto protegido con trifluoroacetilo es más estable tras el almacenamiento que el compuesto protegido con *tert*-butoxicarbonilo.

En un aspecto adicional la presente invención proporciona un compuesto de fórmula II, II<sub>S</sub>, II<sub>SS</sub> o II<sub>SSS</sub>, en donde PROT, PROT' y R son como se ha definido anteriormente, preferiblemente seleccionados del grupo que consiste en (1R,3R,6S)-(7-oxa-biciclo[4.1.0]hept-3-il)-carbamato de *tert*-butilo, y 2,2,2-trifluoro-N-(1R,3R,6S)-(7-oxa-

biciclo[4.1.0]hept-3-il)-acetamida, y más preferiblemente es trifluoro-N-(1R,3R,6S)-(7-oxa-biciclo[4.1.0]hept-3-il)-acetamida.

5 Un compuesto de fórmula II, II<sub>S</sub>, II<sub>SS</sub> o II<sub>SSS</sub>, respectivamente se puede obtener por epoxidación del doble enlace en un compuesto de fórmula



10 respectivamente, en donde PROT y PROT' y R son como se han definido anteriormente, y aislamiento de un compuesto de fórmula II, II<sub>S</sub>, II<sub>SS</sub> o II<sub>SSS</sub>, en donde PROT, PROT' y R son como se han definido anteriormente, obtenido de la mezcla de reacción.

15 La epoxidación por sí es un proceso conocido y se puede llevar a cabo según sea apropiado, por ejemplo, según, por ejemplo, análogamente a un método convencional, o como se describe en el presente documento, por ejemplo, mediante el uso de un agente oxidante, tal como un perácido, por ejemplo, ácido 3-cloroperbenzoico o ácido peracético en un solvente, por ejemplo, un solvente orgánico, tal como CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, clorobenceno o tolueno.

20 Se encontró que la epoxidación funciona a favor de los compuestos sin (cis) - como se espera y describe en la bibliografía, por ejemplo, para un compuesto de fórmula II, II<sub>S</sub> en donde PROT es etoxicarbonilo y PROT' es hidrógeno; o PROT es 2,2,2-trifluoro-acetilo y PROT' es bencilo, respectivamente (por ejemplo, Gómez-Sánchez, E.; Marco-Contelles, J. Tetrahedron 2005, 61, 1207-1219, Fletcher, S. R.; et al. J. Org. Chem, 1994, 59, 1771-1778).

25 Sin embargo, también se encontró en la bibliografía que la epoxidación funciona a favor de los compuestos anti (trans), por ejemplo, para un compuesto de de fórmula II, II<sub>S</sub> en donde PROT es 2,2,2-trifluoro-acetilo y PROT' es bencilo, respectivamente (por ejemplo, Fletcher, S. R.; et al. J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1993, 59, 1216-1218).

30 Según la presente invención sorprendentemente se encontró un aumento significativo para la selectividad sin (cis) deseada en la epoxidación del compuesto de fórmula III<sub>S</sub> o III<sub>SS</sub>, respectivamente en donde PROT es 2,2,2-trifluoro-acetilo o R es CF<sub>3</sub>, respectivamente (compuesto de fórmula III<sub>SSS</sub>) y por tanto un mayor rendimiento de un compuesto de fórmula II<sub>S</sub>, II<sub>SS</sub>, respectivamente en donde PROT es 2,2,2-trifluoro-acetilo o R es CF<sub>3</sub>, respectivamente (compuesto de fórmula III<sub>SSS</sub>) comparado con la selectividad en el caso de un compuesto de fórmula III<sub>S</sub> o III<sub>SS</sub>, respectivamente en donde PROT es *tert*-butoxicarbonilo, o R es *tert*-butoxi, respectivamente que se muestra en la siguiente tabla 4:

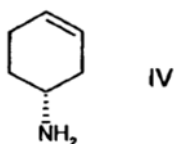
TABLA 4

II <sub>S</sub>	PROT = <i>tert</i> -butoxicarbonilo (BOC)	PROT = Trifluoroacetilo
II <sub>SS</sub>	R = <i>tert</i> -butoxi	R = Trifluorometilo
Selectividad sin/anti en la epoxidación epóxido sin : epóxido anti	de 3 a 4 : 1	aprox. 9:1

35 En otro aspecto la presente invención proporciona un proceso para la producción de un compuesto de fórmula II, II<sub>S</sub>, II<sub>SS</sub> o II<sub>SSS</sub>, respectivamente, en donde PROT, PROT' y R son como se han definido anteriormente, que comprende la epoxidación del doble enlace en un compuesto de fórmula III, III<sub>S</sub>, III<sub>SS</sub> o III<sub>SSS</sub>, respectivamente, en donde PROT y PROT' y R son como se han definido anteriormente, y el aislamiento de un compuesto de fórmula II, II<sub>S</sub>, II<sub>SS</sub> o II<sub>SSS</sub>, respectivamente, obtenido de la mezcla de reacción.

40 Los compuestos de fórmula III, III<sub>S</sub> o III<sub>SS</sub> se pueden obtener según sea apropiado, por ejemplo, según, por ejemplo análogamente a un método convencional o como se describe en el presente documento, por ejemplo, protegiendo el grupo amino en un compuesto de fórmula

45



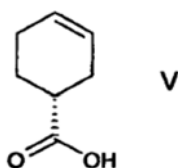


respectivamente, opcionalmente en forma de sal, por ejemplo, en forma de un clorhidrato,

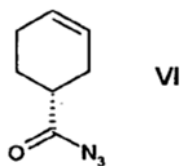
- bien con un grupo protector de amino PROT-L o PROT-L-PROT', en donde L es un grupo aceptor de electrones, por ejemplo, un grupo saliente,
- o por acilación o carbamoilación,
- por ejemplo, por reacción con un ácido carboxílico activado o un derivado de ácido carboxílico, tal como un anhídrido de un ácido carboxílico, o halogenuro de ácido carboxílico;
- por ejemplo, por reacción con un ácido carboxílico activado o un derivado de ácido carboxílico, en donde está presente un grupo aceptor de electrones, por ejemplo, un grupo saliente, tal como un compuesto de fórmula L-CO-R, en donde R y L son como se han definido anteriormente;
- por ejemplo, por reacción con ácido trihaloalquilo o arilo de C<sub>6-12</sub> carboxílico activado, o con un éster alquílico de (C<sub>1-6</sub>) de ácido carboxílico activado,

para obtener un compuesto de fórmula III, III<sub>S</sub>, III<sub>SS</sub> o III<sub>SSS</sub>, respectivamente.

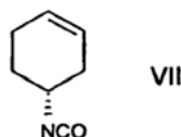
- 15 Los compuestos de fórmula III, III<sub>S</sub>, III<sub>SS</sub> o III<sub>SSS</sub> también se pueden obtener por una reorganización de Curtius a partir de un compuesto de fórmula



- 20 tratando un compuesto de fórmula V con un agente de azidocilación, es decir, un agente que es capaz de formar un grupo azidocarbonilo a partir de un grupo carboxilo, tal como difenilfosforil azida (DPPA), en presencia de una base, por ejemplo una amina, tal como (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>N, para formar el azidocarbonilo de fórmula



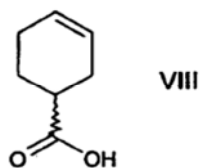
- 25 respectivamente, que con pérdida de nitrógeno, se reorganiza a un isocianato de fórmula



- 30 por tratamiento en solvente orgánico, tal como un hidrocarburo halogenado, por ejemplo, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, clorobenceno o tolueno, y tratamiento del isocianato obtenido con un alcohol, tal como un alcohol alquílico de (C<sub>1-8</sub>), por ejemplo un alcohol alquílico de (C<sub>1-6</sub>), tal como *tert*-butanol, opcionalmente en presencia de CuCl (Kapferer, P.; Vasella, A. Helvetica Chimica Acta 2004, 87, 2764-2789), para obtener un compuesto de fórmula III o III<sub>S</sub>, respectivamente, en donde PROT es -CO-alcoxi de C<sub>1-8</sub>, por ejemplo, incluyendo -CO-alcoxi de C<sub>1-6</sub>, por ejemplo, *tert*-butoxicarbonilo (BOC); o para obtener un compuesto de fórmula III<sub>SS</sub>, en donde R es alcoxi de C<sub>1-8</sub>, por ejemplo, incluyendo alcoxi de C<sub>1-6</sub>, por ejemplo, *tert*-butoxi; o tratamiento del isocianato obtenido con un ácido orgánico fuerte, tal como alquilo de (C<sub>1-8</sub>X<sub>1-17</sub>)COOH, en donde X es halógeno, tal como ácido trihalogenoacético, por ejemplo incluyendo CF<sub>3</sub>COOH (Pfister, J. R.; Wymann, W. E. Synthesis, 1983, 38-40), opcionalmente en presencia de CuCl, para obtener un compuesto de fórmula III o III<sub>S</sub>, respectivamente, en donde PROT es -CO-alquilo de (C<sub>1-8</sub>X<sub>1-17</sub>), por ejemplo, incluyendo -CO-CX<sub>3</sub>, en donde X es halógeno, por ejemplo trifluoroacetilo (compuesto de fórmula III<sub>SSS</sub>); o para obtener un compuesto de fórmula III<sub>SS</sub>, en donde R es alquilo de (C<sub>1-8</sub>X<sub>1-17</sub>), en donde X es halógeno, tal como trihalogenometilo, por ejemplo, incluyendo trifluorometilo.

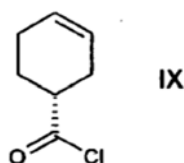
- 45 En el proceso de reorganización de Curtius proporcionado según la presente invención los compuestos de fórmula VI o VII preferiblemente no se aíslan.

Se puede obtener un compuesto de fórmula V a partir de un compuesto de fórmula



por separación enantiomérica, por ejemplo mediante sales diastereoméricas.

- 5 La separación de los enantiómeros de ácido 3-ciclohexeno carboxílico de fórmula VIII se puede llevar a cabo por reacción con una amina quiralmente pura, por ejemplo, reacción con (R)-(+)- $\alpha$ -metilbencilamina para obtener ácido 3-ciclohexeno-1S-carboxílico, o con (S)-(-)- $\alpha$ -metilbencilamina para obtener ácido 3-ciclohexeno-1R-carboxílico. El producto sal obtenido en tal separación se puede someter a una o más recristalizaciones hasta que se alcanza una rotación óptica requerida ( $^{20}[\alpha]_D > +40^\circ$  para la sal (S)-(-)- $\alpha$ -metilbencilamina del ácido 3-ciclohexeno-1R-carboxílico y  $^{20}[\alpha]_D > -40^\circ$  para la sal (R)-(+)- $\alpha$ -metilbencilamina del ácido 3-ciclohexeno-1S-carboxílico). El ácido carboxílico de fórmula V se puede proporcionar por liberación de la sal en condiciones ácidas. Se puede obtener un compuesto de fórmula V, ácido ciclohex-3-en-1(R)-carboxílico en analogía al método divulgado en Schwartz, H. M.; et al. JACS 1978, 100, 5199-5203.
- 10
- 15 También se puede obtener un compuesto de fórmula III, III<sub>S</sub>, III<sub>SS</sub> o III<sub>SSS</sub> en una forma estereoisomérica pura a partir de un ácido carboxílico de fórmula V por reacción con un halogenuro ácido, por ejemplo, agente formador de cloruro ácido, por ejemplo (COCl)<sub>2</sub> para obtener el cloruro de ácido carboxílico de fórmula



- 20 El cloruro ácido obtenido se puede hacer reaccionar además con NaN<sub>3</sub> para obtener la correspondiente azida de acilo de fórmula VI.

- 25 La azida de acilo de fórmula VI obtenida se puede someter a una reorganización de Curtius para obtener el correspondiente isocianato de fórmula VII. El isocianato de fórmula VII obtenido se puede hidrolizar, por ejemplo, en presencia de un ácido acuoso, por ejemplo, HCl, para obtener una amina libre correspondiente, opcionalmente en forma de una sal, tal como una sal de adición ácida, por ejemplo un clorhidrato de fórmula IV o la adición al isocianato se puede llevar a cabo en presencia de un alcohol y opcionalmente CuCl, para obtener una amina carboxilada de fórmula III, III<sub>S</sub> o III<sub>SS</sub>, respectivamente; por ejemplo si está presente alcohol *tert*-butilico como un alcohol se obtiene la amina protegida con *tert*-butoxicarbonilo, por ejemplo, si está presente etanol como un alcohol, se obtiene la amina protegida con etoxicarbonilo, amina o amina carboxilada que es una amina o amina carboxilada según la presente invención de fórmula III<sub>S</sub>, en donde PROT es *tert*-butoxicarbonilo o etoxicarbonilo; o de fórmula III<sub>SS</sub>, en donde R es *tert*-butoxi o etiloxi; o el isocianato de fórmula VII obtenido se puede hacer reaccionar con un ácido orgánico fuerte, tal como alquilo de (C<sub>1-8</sub>X<sub>1-17</sub>)COOH, en donde X es halógeno, tal como un ácido trihalogenoacético, por ejemplo incluyendo CF<sub>3</sub>COOH, opcionalmente en presencia de CuCl, para obtener una amina carboxilada de fórmula III<sub>S</sub> o III<sub>SS</sub>, respectivamente; por ejemplo si usa CF<sub>3</sub>COOH como ácido orgánico fuerte, se obtiene la amina protegida con trifluoroacetilo, amina o amina carboxilada que es una amina o amina carboxilada según la presente invención de fórmula III<sub>S</sub>, en donde PROT es trifluoroacetilo; o de fórmula III<sub>SS</sub>, en donde R es trifluorometilo (compuesto de fórmula III<sub>SSS</sub>).
- 30
- 35
- 40

- Los compuestos de fórmula III, III<sub>S</sub>, III<sub>SS</sub>, III<sub>SSS</sub>, IV, V, VI, VII y IX en su forma racémica (en una mezcla con sus respectivos enantiómeros) se describen en la bibliografía (por ejemplo, Kapferer, P.; Vasella, A. Helvetica Chimica Acta 2004, 87, 2764-2789; Pfister, J. R.; Wymann, W. E. Synthesis, 1983, 38-40; Gómez-Sánchez, E.; et. al. J. Org. Chem. 2007, 72, 8656-8670; Gómez-Sánchez, E.; et. al., Tetrahedron 2005, 61, 1207-1219; Legraverend, M.; Boumchita, H.; y Bisagni, E. J. Heterocyclic Chem., 1990, 27, 1801-1804).
- 45

- En otro aspecto la presente invención proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I, I<sub>S</sub>, I<sub>SS</sub> o I<sub>SSS</sub>, respectivamente, en donde PROT, PROT' y R son como se han definido anteriormente y PROT' es hidrógeno, que comprende
- 50

- a) o bien hacer reaccionar un compuesto de fórmula V con una agente formador de azidoilo, opcionalmente difenilfosforil azida, tal como difenilfosforil azida, opcionalmente en presencia de una base, o hacer reaccionar un compuesto de fórmula V con una agente formador de cloruro ácido, opcionalmente cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo, tal como cloruro de oxalilo, para obtener un compuesto de fórmula IX, y hacer reaccionar además un compuesto de fórmula IX con azida sódica,
- 55

- para obtener la azida de acilo de fórmula VI,
- b) someter la azida de acilo de fórmula VI, por ejemplo obtenida en el paso a), a una reorganización de Curtius para obtener un isocianato de fórmula VII,
- 5 c) o bien hacer reaccionar el isocianato del paso b) bien a través de la adición de un alcohol o por reacción con un ácido orgánico fuerte y opcionalmente en presencia de CuCl, o someter a un compuesto de fórmula VII a hidrólisis con posterior pérdida de dióxido de carbono para obtener un compuesto de fórmula IV, compuesto de fórmula IV que está protegido con un grupo protector de amino, opcionalmente en presencia de una base,
- 10 para obtener un compuesto de fórmula III, III<sub>S</sub>, III<sub>SS</sub> o III<sub>SSS</sub>, respectivamente, en donde PROT y R son como se han definido anteriormente y PROT' es hidrógeno,
- d) someter un compuesto de fórmula III, III<sub>S</sub>, III<sub>SS</sub> o III<sub>SSS</sub>, respectivamente, por ejemplo, obtenido en el paso c), a epoxidación mediante el uso de un agente oxidante para obtener un oxirano correspondiente de fórmula II, II<sub>S</sub>, II<sub>SS</sub> o II<sub>SSS</sub>, respectivamente, en donde PROT, PROT' y R son como se han definido anteriormente,
- 15 e) someter un compuesto del paso d) a apertura del anillo de oxirano con introducción de un grupo azufre en la cadena lateral del anillo de ciclohexilo a través de un agente donante de azufre, y
- f) aislar directamente un compuesto de fórmula I, I<sub>S</sub>, I<sub>SS</sub> o I<sub>SSS</sub>, respectivamente, en donde PROT, PROT'' y R son como se han definido anteriormente, y PROT' es hidrógeno,
- opcionalmente por adición de un antisolvente apropiado, opcionalmente según lo cual la reacción de a) a e) se realiza en un único solvente o sistema de solventes, y/o según lo cual ninguno de los intermedios obtenidos en a) a d) se aísla,
- 20 y aislar un compuesto de fórmula I, I<sub>S</sub>, I<sub>SS</sub> o I<sub>SSS</sub> en la forma de un sólido cristalino, de la mezcla de reacción.

En el proceso anterior preferiblemente la reacción de a) a e) se realiza en un único solvente o sistema de solventes, tal como tolueno o clorobenceno, si un compuesto de fórmula III, III<sub>S</sub>, III<sub>SS</sub> o III<sub>SSS</sub> se prepara a partir de un compuesto de fórmula V a través de un agente formador de azidoilo para obtener un compuesto de fórmula VI; y después la reorganización de Curtius que obtiene el isocianato de fórmula VII que se hace reaccionar además con un ácido fuerte o alcohol.

25

En el proceso anterior, si un compuesto de fórmula III, III<sub>S</sub>, III<sub>SS</sub> o III<sub>SSS</sub> se prepara a partir de un compuesto de fórmula V a través de un agente formador de azidoilo, preferiblemente ninguno de los intermedios obtenidos en a) a d) se aísla, por ejemplo, el producto obtenido en a) a d), respectivamente, se hace reaccionar directamente además en solución y solo un compuesto obtenido en e), es decir un compuesto de fórmula I, I<sub>S</sub>, I<sub>SS</sub> o I<sub>SSS</sub> se aísla, por ejemplo, en la forma de un sólido cristalino, de la mezcla de reacción.

30

Los procesos anteriores que empiezan a partir de un compuesto de fórmula V, pueden proporcionar un compuesto de fórmula I, I<sub>S</sub>, I<sub>SS</sub> o I<sub>SSS</sub>, respectivamente, empezando de un compuesto de fórmula V, sin la necesidad de usar ninguna cromatografía y por tanto es particularmente útil en la fabricación a gran escala. Además, el uso de un único solvente o un sistema de solventes empezando de un compuesto de fórmula V para obtener los compuestos deseados de fórmula I, I<sub>S</sub>, I<sub>SS</sub> o I<sub>SSS</sub>, respectivamente, hace los procesos anteriores extremadamente útiles y minimiza el derroche de productos químicos, es decir, solventes. Todos los procesos descritos incluyendo los procesos de la presente invención son muy compatibles para la fabricación a gran escala.

35  
40

Los compuestos de fórmula

- I, I<sub>S</sub>, I<sub>SS</sub> o I<sub>SSS</sub> (también designados en el presente documento como compuesto(s) I'');  
 45 II, II<sub>S</sub>, II<sub>SS</sub> o II<sub>SSS</sub> (también designados en el presente documento como compuesto(s) II'');  
 III, III<sub>S</sub>, III<sub>SS</sub> o III<sub>SSS</sub> (también designados en el presente documento como compuesto(s) III'');  
 IV, V, VI, VII o IX

están en forma estereoisoméricamente pura como se indica en los dibujos de las fórmulas en el presente documento.

50

“Forma estereoisoméricamente pura” como se indica en los dibujos de las fórmulas en el presente documento designa una forma en donde el compuesto muestra un exceso diastereomérico o enantiomérico de  $\geq 90\%$  de la estereoquímica indicada.

Los compuestos de fórmula II'', III'', IV, V, VI, VII o IX, en donde los residuos son como se han definido anteriormente, se proporcionan todos en una forma estereoisoméricamente pura y son útiles para la producción de un compuesto de fórmula I'' en una forma estereoisoméricamente pura.

55

En otro aspecto la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula II'', III'', IV, V, VI, VII o IX para la producción de un compuesto de fórmula I''.

60

Los compuestos de fórmula I'' son útiles para la producción de compuestos farmacéuticamente activos, por ejemplo, como se divulga en el documento WO2008/113089.

Un compuesto de fórmula I' se puede obtener de un compuesto de fórmula II', III', IV, V, VI, VII o IX, respectivamente como un intermedio sin cromatografía lo que constituye una enorme ventaja, por ejemplo, particularmente en un proceso de producción a escala técnica.

5 Los compuestos preferidos de la presente invención incluyen compuestos seleccionados del grupo que consiste en

(1*R*,3*R*,6*S*)-(7-oxa-biciclo[4.1.0]hept-3-il)-carbamato de *tert*-butilo,  
 {(1*R*,2*R*,4*R*)-4-[(*tert*-butoxicarbonil)-amino]-2-hidroxi-ciclohexil}-benceno-carbotioato,  
 2,2,2-Trifluoro-N-(1*R*,3*R*,6*S*)-(7-oxa-biciclo[4.1.0]hept-3-il)-acetamida,  
 10 {(1*R*,2*R*,4*R*)-4-[(2,2,2-Trifluoro-acetil)-amino]-2-hidroxi-ciclohexil}-benceno-carbotioato,  
 [(1*R*,3*R*,4*R*)-3-hidroxi-4-tritilsulfanil-ciclohexil]-carbamato de *tert*-butilo, y  
 2,2,2-Trifluoro-N-((1*R*,3*R*,4*R*)-3-hidroxi-4-tritilsulfanil-ciclohexil)-acetamida.

15 Los compuestos particularmente preferidos de la presente invención incluyen compuestos seleccionados del grupo que consiste en

(1*R*,3*R*,6*S*)-(7-oxa-biciclo[4.1.0]hept-3-il)-carbamato de *tert*-butilo,  
 {(1*R*,2*R*,4*R*)-4-[(*tert*-butoxicarbonil)-amino]-2-hidroxi-ciclohexil}-benceno-carbotioato,  
 2,2,2-Trifluoro-N-(1*R*,3*R*,6*S*)-(7-oxa-biciclo[4.1.0]hept-3-il)-acetamida, y  
 20 {(1*R*,2*R*,4*R*)-4-[(2,2,2-Trifluoro-acetil)-amino]-2-hidroxi-ciclohexil}-benceno-carbotioato.

Los compuestos más preferidos de la presente invención incluyen compuestos seleccionados del grupo que consiste en

25 2,2,2-Trifluoro-N-(1*R*,3*R*,6*S*)-(7-oxa-biciclo[4.1.0]hept-3-il)-acetamida, y  
 {(1*R*,2*R*,4*R*)-4-[(2,2,2-Trifluoro-acetil)-amino]-2-hidroxi-ciclohexil}-benceno-carbotioato.

Cualquier compuesto proporcionado por la presente invención también se designa en el presente documento como  
 "un compuesto(s) de (según) la presente invención" y cualquier proceso proporcionado por la presente invención se  
 30 designa en el presente documento como "un proceso(s) de (según) la presente invención".

### Descripción de las figuras

35 En la figura 1 se indica el difractograma de polvo de {(1*R*,2*R*,4*R*)-4-[(*tert*-butoxicarbonil)-amino]-2-hidroxi-ciclohexil}-benceno-carbotioato.

La figura 2 muestra el difractograma de polvo de {(1*R*,2*R*,4*R*)-4-[(2,2,2-Trifluoro-acetil)-amino]-2-hidroxi-ciclohexil}-benceno-carbotioato.

40 En los siguientes ejemplos todas las temperaturas están en °C y están sin corregir.

Se usan las siguientes abreviaturas:

	°C	grados Celsius
45	<sup>1</sup> H RMN	espectroscopia de resonancia magnética nuclear de protones
	<sup>13</sup> C RMN	espectroscopia de resonancia magnética nuclear de carbono
	[α] <sub>D</sub>	ángulo de rotación óptica específica a 589 nm
	c	concentración en g/100 ml
	DBN	1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno
50	DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
	DMF	N,N-dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
	DPPA	difenil fosforil azida
	ESI	ionización de electroespray
55	Et	etilo
	EtOAc	acetato de etilo
	h	hora(s)
	heptano	n-heptano
	HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
60	KF	Karl Fisher
	min	minuto(s)
	mCBA	ácido 3-clorobenzoico
	mCPBA	ácido 3-cloroperbenzoico
	M	molaridad
65	MeOH	metanol
	pf	punto de fusión

MS	espectrometría de masas
MTBE	metil <i>tert</i> -butil éter
<i>m/z</i>	proporción masa/carga
ta	temperatura ambiente
5 TLC	cromatografía en capa fina
wt	peso

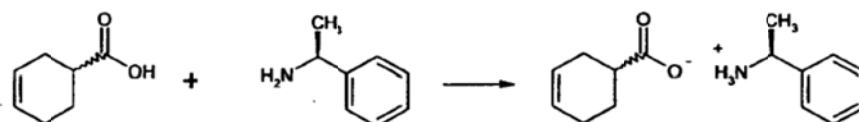
Un “ensayo de peso en tira” como se indica en los ejemplos se define como sigue: se determina el contenido de una alícuota de un lote o del lote completo eliminando el solvente y determinando el contenido por HPLC o RMN usando un estándar interno o externo y/o restando impurezas conocidas del compuesto. En el caso de tomar una alícuota se realiza una retroextrapolación respecto a masa/volumen total.

Un “enjuague en línea” como se indica en los ejemplos es un sistema de enjuague que usa un solvente apropiado para minimizar pérdidas de producto y materiales de entrada.

### 15 Ejemplo 1

#### 20 **{(1*R*,2*R*,4*R*)-4-[(*tert*-butoxicarbonil)-amino]-2-hidroxi-ciclohexil)-benceno-carbotioato**

##### 20 Paso A. Formación de sal de ácido ciclohex-3-en-1-carboxílico



25 Se cargaron 1000 g de ácido ciclohex-3-en-1-carboxílico racémico en un matraz y se añadieron 5 volúmenes de acetona. La mezcla obtenida se agitó, se calentó de 55 a 60°C y se agitó durante 30 minutos. A la mezcla obtenida se añadieron 960,5 g de (S)-(-)- $\alpha$ -metilbencilamina en 2 volúmenes de acetona gota a gota durante aproximadamente 25 minutos. Se obtuvo una solución naranja transparente, se enfrió lentamente y la cristalización empezó a 53°C (después de 30 minutos). La cristalización completa se produjo después de ~1 h a 49°C. La mezcla obtenida se enfrió a temperatura ambiente durante 3 horas adicionales con un baño de hielo y se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas adicionales. El precipitado obtenido se recogió y se lavó con acetona. Se obtuvo una sal de  $\alpha$ -metilbencilamina del ácido ciclohex-3-en-1-carboxílico como se muestra en el esquema de reacción anterior.

35 Rendimiento (húmedo): 1966,9 g; rotación óptica  $^{20}[\alpha]_D = +8,05^\circ$  (c=1; MeOH)

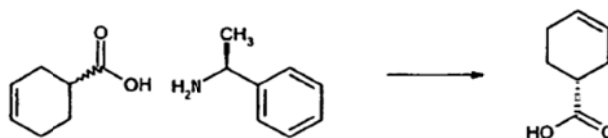
##### 35 Paso B. Resolución de la sal

40 Se cargaron 1966,9 g (húmedo) de una sal como se explica en el paso A y 3,8 volúmenes de acetona en un recipiente de 10 l y la mezcla obtenida se calentó de 55 a 60°C. Cuando el producto se hubo disuelto, la solución obtenida se agitó durante 15 minutos más y después se enfrió lentamente a temperatura ambiente. La cristalización empezó después de 1 h 10 min (53°C). La mezcla obtenida se enfrió se enfrió de 20 a 25°C durante 4,5 h y se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h más. El precipitado obtenido se filtró y se lavó con acetona. Se obtuvo una sal de  $\alpha$ -metilbencilamina del ácido ciclohex-3-en-1-carboxílico en donde el isómero R estaba enriquecido.

45 Rendimiento (húmedo): 1143 g; rotación óptica  $^{20}[\alpha]_D = +20,65^\circ$  (c=1; MeOH)

El paso B se repitió hasta que se alcanzó una rotación óptica requerida ( $^{20}[\alpha]_D > 40^\circ$ ).

##### 50 Paso C. Rotura de la sal para obtener ácido ciclohex-3-en-1(*R*)-carboxílico



55 Se cargaron 579,6 g de sal de (S)-(-)- $\alpha$ -metilbencilamina del ácido ciclohex-3-en-1(*R*)-carboxílico y 5 volúmenes de MTBE en un matraz a 20-25°C y la mezcla obtenida se agitó. A la mezcla obtenida se añadieron 10 volúmenes de HCl 1 M, y la mezcla obtenida se agitó durante 5-10 minutos y se formaron dos fases. Las fases obtenidas se separaron y la fase acuosa obtenida se extrajo con MBTE. Las fases orgánicas obtenidas se combinaron y lavaron con salmuera. La fase orgánica obtenida se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y la torta del filtro obtenida se lavó con

MTBE. Del filtrado obtenido se eliminó el solvente al vacío. Se obtuvo ácido ciclohex-3-en-1(*R*)-carboxílico en forma de un aceite transparente.

Rendimiento: 301,78 g

5 Rotación óptica  $^{20}[\alpha]_D = +83,1$  ( $c=1$ ;  $\text{CHCl}_3$ )

Paso D1. Reorganización de Curtius para obtener ciclohex-3-enil-1(*R*)-carbamato de *tert*-butilo



10 Se cargaron 305 g de ácido ciclohex-3-en-1(*R*)-carboxílico y 10 volúmenes de tolueno en un matraz a 20-25°C y la mezcla obtenida se agitó. A la mezcla obtenida se añadieron gota a gota 1,1 equivalentes de  $(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N}$  durante 15 minutos y la mezcla obtenida se agitó durante 20 minutos adicionales. A la mezcla obtenida se añadieron 1,05 equivalentes de DPPA gota a gota durante aproximadamente 20 minutos y la temperatura subió as 95°C (reacción exotérmica) con desprendimiento enérgico de gas. La mezcla obtenida se agitó durante 15 minutos y se calentó a reflujo. El progreso de la reacción se siguió por medidas de  $^1\text{H}$  RMN hasta la terminación. La mezcla obtenida se enfrió a 80°C durante 35 minutos y se añadieron gota a gota 5 equivalentes de *tert*-butanol durante 10 minutos, seguido por 7,65 g de  $\text{CuCl}$ . La mezcla obtenida se calentó a 100°C y se agitó durante 40 minutos más. El progreso de la reacción se siguió por medidas de  $^1\text{H}$  RMN hasta la terminación. La mezcla obtenida se enfrió y se añadieron 5 volúmenes de solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  durante 10 minutos. La mezcla obtenida se agitó 20 minutos y se dejó durante la noche. La mezcla obtenida se filtró y el sólido residual se lavó con tolueno. Las fases orgánicas se separaron y la fase acuosa se lavó dos veces con tolueno. Todas las fases orgánicas se combinaron, lavaron con  $\text{H}_2\text{O}$  y el solvente se eliminó al vacío. Se obtuvo ciclohex-3-enil-1(*R*)-carbamato de *tert*-butilo en forma de un sólido marrón claro. Rendimiento (crudo): 479,7 g.

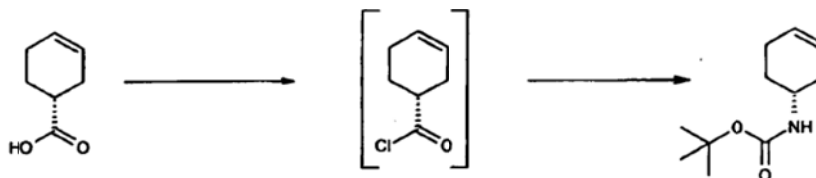
25 El ciclohex-3-enil-1(*R*)-carbamato de *tert*-butilo crudo obtenido se sometió a cromatografía. Para 160 g de producto crudo la columna se empaquetó con 1,5 kg de gel de sílice, usando 2,5 l de ciclohexano, y se coronó con arena. El producto crudo se cargó en 0,8 l de EtOAc al 5%/ciclohexano. El siguiente sistema de gradiente se pasó rápidamente por la columna, recogiendo una fracción separada cada vez:

30 EtOAc al 2%/ciclohexano (9 x 0,8 l fracciones)  
EtOAc al 5%/ciclohexano (7 x 0,8 l fracciones)  
EtOAc al 10%/ciclohexano (4 x 0,8 l fracciones)  
Rendimiento global después de la cromatografía: 81,3% de la teoría.

35  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):  $\delta$  5,64-5,67 (m, 1H), 5,56-5,60 (m, 1H), 4,54 (s, ancho, 1H), 3,77 (s, ancho, 1H), 2,32-2,34 (m, 1H), 2,07-2,17 (m, 2H), 1,81-1,87 (m, 2H), 1,48-1,56 (m, 1H), 1,44 (s, 9H).  
 $^{13}\text{C}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):  $\delta$  155,3, 126,9, 124,5, 79,1, 45,7, 32,1, 28,4, 23,6.

40 En alternativa al paso D1 anterior se llevó a cabo el paso D2 posterior:

Paso D2. Reorganización de Curtius mediante cloruro ácido para obtener ciclohex-3-enil-1(*R*)-carbamato de *tert*-butilo



45 Se cargaron 5 g de ácido ciclohex-3-en-1(*R*)-carboxílico y 50 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  en un matraz a 20-25°C y la mezcla obtenida se agitó. A la mezcla obtenida se añadieron 5,3 g de cloruro de oxalilo seguido por una gota de DMF. La mezcla obtenida se agitó de 20 a 25°C durante 1,5 horas hasta que la determinación por HPLC mostró la compleción de la reacción. Se añadieron 35,8 mg de bromuro de tetrabutilamonio a la mezcla obtenida, y la mezcla obtenida se enfrió a <10°C y se añadieron gota a gota 2,58 g de azida sódica en 10 ml de  $\text{H}_2\text{O}$  a <10°C. La mezcla obtenida se agitó de 0 a 5°C durante 2 horas y se siguió por HPLC hasta la compleción de la reacción. Tras terminar la reacción la mezcla obtenida se calentó de 15 a 25°C, las fases obtenidas se separaron, y la fase orgánica superior obtenida se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidrido. El  $\text{MgSO}_4$  se eliminó por filtración, el filtrado obtenido se devolvió al recipiente y se añadieron 125,5 mg de  $\text{CuCl}$  seguido por 7,35 g de *tert*-butanol. La mezcla obtenida se agitó de 20 a 25°C durante la

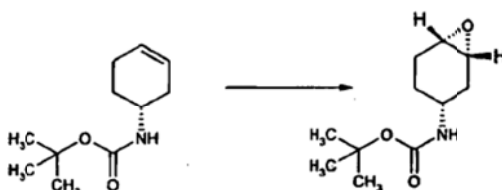
noche. A la mezcla obtenida se añadió una porción adicional de 7,35 g de *tert*-butanol y la mezcla obtenida se agitó una vez más durante la noche para asegurar la compleción de la reacción. Tras la compleción de la reacción la mezcla obtenida se lavó con 2 x 10 ml de HCl 0,1 M, 2 x 10 ml de solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> al 5% y 2 x 10 ml de H<sub>2</sub>O, se añadieron 15 ml de ciclohexano y el solvente se eliminó al vacío. El tratamiento con ciclohexano se repitió, se añadieron 7,5 ml de EtOAc y la mezcla obtenida se concentró a sequedad. Se obtuvieron 5,46 g de ciclohex-3-enil-1(R)-carbamato de *tert*-butilo.

<sup>1</sup>H RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): δ 6,76 (d, J=7,8Hz, 1H), 5,64 - 5,51 (m, 2H), 3,5 - 3,3 (m, 1 H), 2,19 - 1,55 (m, 5H), 1,56 - 1,26 (m, 10H).

<sup>13</sup>C RMN (50 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 154,9, 126,5, 125,2, 77,4, 45,8, 31,4, 28,8, 28,3, 24,5.

MS (ESI, g/mol): m/z 395 [2M+H]<sup>+</sup>

Paso E. Epoxidación para obtener (1R,3R,6S)-(7-oxa-biciclo[4.1.0]hept-3-il)-carbamato de *tert*-butilo

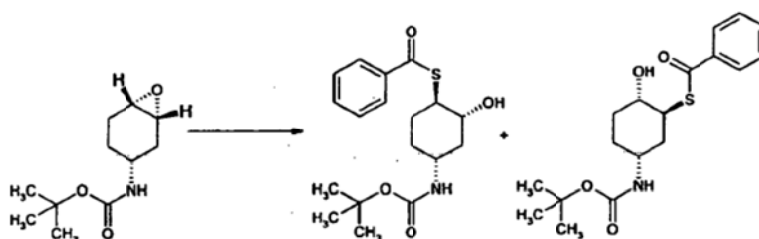


Se cargaron 4500 g de mCPBA (70%) y 24 l de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> en un recipiente y la mezcla obtenida se enfrió a 15°C. A la mezcla obtenida se añadieron 3000 g de ciclohex-3-enil-1(R)-carbamato de *tert*-butilo en 4,5 l de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gota a gota durante aproximadamente 30 minutos manteniendo la temperatura de 15 a 25°C. A la mezcla obtenida se añadieron 1,5 l de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y la mezcla obtenida se agitó de 20 a 25°C durante 1 hora y se calentó a reflujo (40°C) durante 2 horas. Tras la compleción de la reacción (control por <sup>1</sup>H RMN), la mezcla se enfrió de -5 a 0°C, se agitó durante la noche y el precipitado sólido se aisló y lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El filtrado resultante se lavó con solución de tiosulfato de sodio al 10% para eliminar peróxidos, solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> al 10% hasta que se alcanzó un pH>7 en la fase acuosa, y agua. La fase orgánica obtenida se concentró a un volumen mínimo, se añadieron 5 l de tolueno y la mezcla obtenida se concentró de nuevo a un volumen mínimo. Este proceso de cinta se repitió dos veces más. Se obtuvo (1R,3R,6S)-(7-oxa-biciclo[4.1.0]hept-3-il)-carbamato de *tert*-butilo en forma de una solución en tolueno.

Rendimiento (crudo): 2,63 kg (corresponde a 2,05 kg de rendimiento corregido para mCBA y tolueno residuales).

<sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 4,85 (d, J = 7Hz, 1H), 3,6 - 3,54 (m, 1H), 3,10 (s, ancho; 2H), 2,23 - 1,99 (m, 2H), 1,92 - 1,67 (m, 2H), 1,54 - 1,27 (m, 11H).

Paso F. Apertura del anillo epóxido para obtener {(1R,2R,4R)-4-[(*tert*-butoxicarbonil)-amino]-2-hidroxi-ciclohexil}-benceno-carbotioato y {(1S,2S,5R)-5-[(*tert*-butoxicarbonil)-amino]-2-hidroxi-ciclohexil}-benceno-carbotioato



Se cargaron 2630 g (2050 g corregidos) de (1R,3R,6S)-(7-oxa-biciclo[4.1.0]hept-3-il)-carbamato de *tert*-butilo en forma de solución en tolueno (peso de la solución 15,44 kg) del paso E anterior y 3,1 l de tolueno en un recipiente y la mezcla obtenida se agitó a 15-25°C. A la mezcla obtenida se añadieron gota a gota 1,44 l de ácido tiobenzoico (90%). La temperatura se mantuvo por debajo de 30°C. A la mezcla obtenida se añadieron además 1,9 l de tolueno y 85,3 g de cloruro de tetrabutilamonio monohidrato en una porción, el control de temperatura externo se paró, y la mezcla obtenida se sometió a reacción exotérmica. La mezcla obtenida se calentó a 40-45°C y se agitó durante 4 horas. Tras la compleción de la reacción (control por TLC y <sup>1</sup>H RMN), la mezcla obtenida se enfrió de 15 a 20°C y se lavó dos veces con solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> al 5% seguido por dos veces con H<sub>2</sub>O. La fase orgánica obtenida se concentró al vacío a un volumen mínimo. Al concentrado obtenido se añadieron 10,25 l de tolueno y la mezcla obtenida se concentró de nuevo al volumen mínimo. Ese proceso se repitió y se determinó el peso seco. Todos los volúmenes posteriores de resuspensión son relativos a este peso determinado. Al residuo concentrado crudo obtenido se añadieron 0,5 volúmenes de tolueno con agitación y la mezcla obtenida se agitó de 15 a 25°C durante 30 minutos. A la mezcla obtenida se añadieron 0,5 volúmenes de heptano gota a gota durante 15 minutos y la mezcla obtenida se agitó de 15 a 25°C durante 40 minutos. El sólido obtenido se filtró y lavó con 0,25 volúmenes de tolueno-heptano (1:1), seguido por un lavado en suspensión de 0,5 volúmenes de heptano-tolueno, seguido por un

lavado de desplazamiento adicional con 0,25 volúmenes de tolueno-heptano 1:1. Este procedimiento redujo la cantidad de regioisómero no deseado y de ácido tiobenzoico a indetectable (por  $^1\text{H}$  RMN). El sólido obtenido se aisló y secó al vacío a  $30^\circ\text{C}$  se obtuvieron 1094 g de  $\{(1R,2R,4R)\text{-}4\text{-}[(\text{tert}\text{-butoxicarbonil})\text{-amino}]\text{-}2\text{-hidroxi-ciclohexil}\}\text{-benceno-carbotioato}$  en forma de un sólido cristalino blanco.

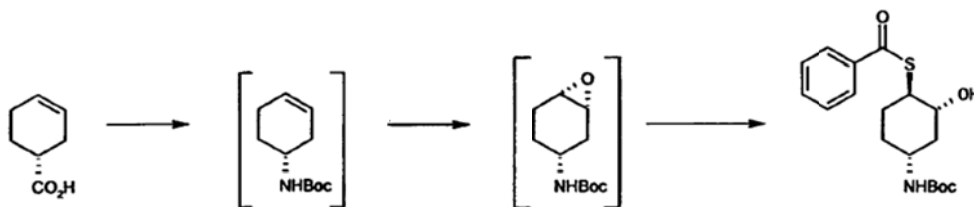
5 El regioisómero no deseado  $\{(1S,2S,5R)\text{-}5\text{-}[(\text{tert}\text{-butoxicarbonil})\text{-amino}]\text{-}2\text{-hidroxi-ciclohexil}\}\text{-benceno-carbotioato}$ , que permanece en solución se puede aislar a través de métodos convencionales, es decir, aislamiento mediante cromatografía.

10  $\{(1R,2R,4R)\text{-}4\text{-}[(\text{tert}\text{-butoxicarbonil})\text{-amino}]\text{-}2\text{-hidroxi-ciclohexil}\}\text{-benceno-carbotioato}$ :  
 $^1\text{H}$  RMN (200 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm):  $\delta$  7,92 - 7,87 (m, 2H), 7,71- 7,63 (m, 1H), 7,58 -7,49 (m, 2H), 6,85 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 5,11 (d,  $J=5,6\text{Hz}$ , 1H), 3,49 - 3,25 (m, 3H), 2,12 -1,95 (m, 2H), 1,79-1,69 (m, 1H), 1,54 - 1,14 (m, 12H).

15  $\{(1S,2S,5R)\text{-}5\text{-}[(\text{tert}\text{-butoxicarbonil})\text{-amino}]\text{-}2\text{-hidroxi-ciclohexil}\}\text{-benceno-carbotioato}$ :  
 $^1\text{H}$  RMN (200 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm):  $\delta$  7,92 (d, 2H), 7,75 - 7,68 (m, 1H), 7,61 - 7,53 (m, 2H), 6,92 (d,  $J=7,6\text{Hz}$ , 1H), 5,19 (d,  $J=3,2\text{Hz}$ , 1H), 3,93 - 3,91 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,48 -3,38 (m, 1H), 2,18 - 2,07 (m, 1H), 1,80 -1,39 (m, 5H), 1,39 (s, 9H).

## 20 Ejemplo 2

**$\{(1R,2R,4R)\text{-}4\text{-}[(\text{tert}\text{-butoxicarbonil})\text{-amino}]\text{-}2\text{-hidroxi-ciclohexil}\}\text{-benceno-carbotioato}$  a través de un procedimiento acortado**



25 Paso A. Reorganización de Curtius para obtener ciclohex-3-enil-1(R)-carbamato de tert-butilo

A una solución de 150 g de ácido ciclohex-3-en-1(R)-carboxílico en 1275 ml de clorobenceno se añadieron 176,4 ml de  $(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N}$  y enjuagó por completo con 75 ml de clorobenceno. La mezcla obtenida se calentó de  $78$  a  $82^\circ\text{C}$  y se añadieron con cautela 327,2 g de DPPA, manteniendo la temperatura de  $80$  a  $90^\circ\text{C}$ , seguido por 60 ml de clorobenceno. La mezcla obtenida se agitó de  $78$  a  $82^\circ\text{C}$  durante 1 hora y se analizó para la compleción de la reacción por TLC (ausencia de material inicial). Tras la compleción de la reacción se cargaron 441 g de *tert*-butanol en 102 ml de clorobenceno a la mezcla obtenida, manteniéndose la temperatura de  $70$  a  $80^\circ\text{C}$ . Se añadieron 4,71 g de  $\text{CuCl}$  en 48 ml de clorobenceno a la mezcla obtenida, seguido por 27 ml de clorobenceno como un enjuague en línea. La mezcla obtenida se agitó de  $90$  a  $95^\circ\text{C}$  durante 2 horas y se analizó para la compleción de la reacción por TLC (formación de producto). Tras la compleción de la reacción, la mezcla obtenida se enfrió de  $15$  a  $25^\circ\text{C}$ , se lavó con 1500 ml de solución acuosa de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  al 20%, se filtró a través de celite y se enjuagó con 150 ml de clorobenceno para dar una mezcla de tres fases. Las fases obtenidas se separaron y la fase superior se lavó de nuevo con 1500 ml de solución acuosa de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  al 20%, dando de nuevo tres fases que se separaron. Las fases medias combinadas se extrajeron con 300 ml de clorobenceno, la fase superior se combinó entonces con la fase superior previa y se lavó con 1500 ml de solución acuosa de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  al 20%. La fase orgánica obtenida se lavó con  $\text{H}_3\text{PO}_4$  0,5 M (2 x 1500 ml) seguido por 1500 ml de solución acuosa de  $\text{NaCl}$  al 5%. El contenido del producto del paso A ciclohex-3-enil-1(R)-carbamato de tert-butilo en solución se determina a través de RMN o HPLC.

45 Paso B. Epoxidación para obtener (1R,3R,6S)-(7-oxa-biciclo[4.1.0]hept-3-il)-carbamato de tert-butilo

Una mezcla de la solución de Curtius obtenida en el paso A en clorobenceno (189,3 g de material olefínico; asumiendo todo el ciclohex-3-enil-1(R)-carbamato de tert-butilo) con 190 ml de clorobenceno se enfrió de  $10$  a  $15^\circ\text{C}$  y se añadieron 284,0 g de mCPBA al 70% en porciones, manteniéndose la temperatura de reacción por debajo de  $30^\circ\text{C}$ . La mezcla obtenida se agitó de  $20$  a  $25^\circ\text{C}$  durante 1 hora y la reacción se analizó para compleción por RMN (ausencia de material inicial). Tras la compleción de la reacción la mezcla se calentó de  $38$  a  $42^\circ\text{C}$ , se agitó durante 2 horas y se analizó para la compleción por RMN (ausencia de trans-epóxido).

55 Tras la compleción, la mezcla de reacción se enfrió de  $-5$  a  $0^\circ\text{C}$ , se filtró y enjuagó por completo con clorobenceno (2 x 95 ml), se calentó de  $15$  a  $25^\circ\text{C}$  y se lavó con solución acuosa de tiosulfato de sodio al 10% (2 x 946,5 ml), seguido por solución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  al 5% (3 x 946,5 ml), y por último  $\text{H}_2\text{O}$  (2 x 946,5 ml). El contenido del producto del paso B (1R,3R,6S)-(7-oxa-biciclo[4.1.0]hept-3-il)-carbamato de *tert*-butilo en solución se determinó mediante RMN o HPLC.



Paso C. Apertura del anillo epóxido para obtener {(1R,2R,4R)-4-[(*tert*-butoxicarbonil)-amino]-2-hidroxi-ciclohexil}-benceno-carbotioato

Una solución de 124,9 g de (1R,3R,6S)-(7-oxa-biciclo[4.1.0]hept-3-il)-carbamato de *tert*-butilo del paso B en 25 ml de clorobenceno se desgasificó con argón durante 30 minutos y la mezcla obtenida se ajustó de 15 a 20°C. A la mezcla obtenida se cargaron gota a gota 88,0 ml de ácido tiobenzoico al 90%, manteniéndose la temperatura por debajo de 30°C, seguido por 37 ml de clorobenceno y 5,2 g de cloruro de tetrabutilamonio monohidrato, manteniéndose la temperatura por debajo de 30°C. La mezcla obtenida se agitó de 40 a 45°C durante 4 horas y se analizó para la compleción de la reacción por RMN (ausencia de material inicial epóxido). Tras la compleción de la reacción la mezcla obtenida se enfrió de 15 a 20°C y se lavó con solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> al 5% (2 x 625 ml) seguido por H<sub>2</sub>O (2 x 625 ml). La mezcla obtenida se concentró a menos de 45°C a aproximadamente 6,8 volúmenes y se agitó de 20 a 25°C hasta que se inició la cristalización. A la mezcla obtenida se añadieron gota a gota 333 ml de heptano y la mezcla obtenida se agitó durante 30 minutos adicionales. A la mezcla obtenida se añadieron de nuevo gota a gota 333 ml de heptano, seguido por una agitación adicional de 30 minutos de 20 a 25°C, y se añadió una carga final de heptano de 333 ml. La mezcla obtenida se agitó de 20 a 25°C durante aprox. 13 horas. La mezcla obtenida se filtró, la torta de filtro resultante se lavó con tolueno-heptano (1:1, 4 x 124 ml) y se secó al vacío a <40°C. Se obtuvo {(1R,2R,4R)-4-[(*tert*-butoxicarbonil)-amino]-2-hidroxi-ciclohexil}-benceno-carbotioato en forma de un sólido cristalino blancuzco.

Rendimiento global (de 150 g de ácido ciclohex-3-en-1(*R*)-carboxílico): 75,2 g.

El patrón de <sup>1</sup>H RMN confirma la estructura de {(1R,2R,4R)-4-[(*tert*-butoxicarbonil)-amino]-2-hidroxi-ciclohexil}-benceno-carbotioato. El patrón de RMN para {(1R,2R,4R)-4-[(*tert*-butoxicarbonil)-amino]-2-hidroxi-ciclohexil}-benceno-carbotioato se describe en el ejemplo 1, paso F.

25

**Ejemplo 3****{(1R,2R,4R)-4-[(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-2-hidroxi-ciclohexil}-benceno-carbotioato**

30 Paso A1. Reorganización de Curtius a través de DPPA para obtener N-(ciclohex-3-en-1(*R*)-il)-2,2,2-trifluoro-acetamida



35 Se cargaron 5 g de ácido 3-ciclohexeno-1(*R*)-carboxílico y 42,5 ml de clorobenceno en un matraz a 20-25°C y la mezcla obtenida se agitó. A la mezcla obtenida se añadieron gota a gota 11,2 ml de (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>N, seguido por 2,6 ml de clorobenceno. La mezcla obtenida se calentó de 78 a 82°C y se añadieron 10,9 g de DPPA en una manera de dosis controlada, manteniéndose la temperatura de 80 a 90°C y desprendimiento de gas uniforme. Se dio un enjuague en línea de 2,1 ml de clorobenceno. La mezcla obtenida se agitó de 78 a 82°C durante 1 hora hasta la compleción de la reacción determinada por TLC. A la mezcla obtenida se añadieron gota a gota 22,6 g de CF<sub>3</sub>COOH en 3,4 ml de clorobenceno manteniéndose la temperatura de 70 a 80°C, seguido por 157 mg de CuCl en 1,6 ml de clorobenceno y un enjuague en línea de clorobenceno de 0,9 ml. La mezcla obtenida se agitó de 90 a 95°C durante 2 horas y se siguió por TLC hasta la compleción de la reacción. La mezcla obtenida se enfrió de 15 a 25°C y se añadieron 50 ml de una solución acuosa de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 20%. La mezcla obtenida se agitó durante 15 minutos, se filtró a través de celite para eliminar el sólido residual y el sólido se lavó con 5 ml de clorobenceno. Las fases obtenidas se separaron y la fase orgánica superior obtenida se lavó de nuevo con 50 ml de solución acuosa de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 20%. Las fases acuosas combinadas obtenidas se retroextrajeron con 10 ml de clorobenceno y las fases orgánicas combinadas se lavaron con 50 ml de solución acuosa de NaCl al 25%, 2 x 50 ml de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 0,5 M y 50 ml de solución acuosa de NaCl al 5%. El solvente se eliminó al vacío para dar un sólido marrón claro. El material crudo (6,63 g) se sometió a purificación por cromatografía en columna (ciclohexano-EtOAc 9:1) para obtener 5,10 g de N-(ciclohex-3-en-1(*R*)-il)-2,2,2-trifluoro-acetamida en forma de un sólido blanco cristalino.

<sup>1</sup>H RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): δ 9,33 (d, 1H), 5,69 - 5,56 (m, 2H), 3,82 (s, ancho, 1H), 2,25 -1,96 (m, 4H), 1,81 - 1,74 (m, 1H), 1,66 -1,58 (m, 1H).

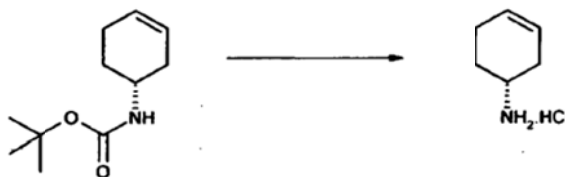
<sup>13</sup>C RMN (50 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 155,9+155,2, 126,6, 124,5, 118,8+113,1, 45,8, 30,1, 27,5, 24,3.

MS (ESI, g/mol): m/z 194 [M+H]<sup>+</sup>

En la alternativa al paso A1 como se ha descrito anteriormente, se llevó a cabo el paso A2 como se describe a continuación:

60

Paso A2. N-(ciclohex-3-en-1(*R*)-il)-2,2,2-trifluoro-acetamida a través de base

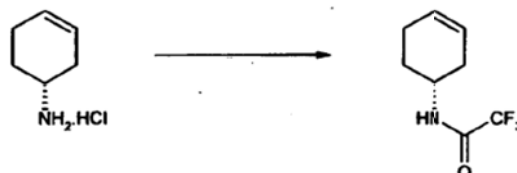


Se cargaron 16,3 g de ciclohex-3-enil-1(R)-carbamato de *tert*-butilo y 206,5 ml de HCl 4 M en dioxano en un matraz a 20-25°C y la mezcla obtenida se agitó hasta la compleción de la reacción determinada por TLC. La mezcla obtenida se concentró a aproximadamente un tercio del volumen y se añadieron 200 ml de éter dietílico y la mezcla obtenida se agitó durante 5 minutos. La mezcla obtenida se filtró y el sólido obtenido se lavó dos veces con 10 ml de éter dietílico y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 10,43 g de clorhidrato de 3-ciclohexeno-1(R)-amina en forma de un sólido blanco cristalino.

$^1\text{H}$  RMN (200 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm):  $\delta$  8,36 (s, 2H), 5,68 - 5,52 (m, 2H), 3,18 - 3,09 (s, ancho, 1H), 2,38 - 2,30 (m, 1H), 2,16 - 1,93 (m, 4H), 1,68 - 1,63 (m, 1H).

$^{13}\text{C}$  RMN (50 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm)  $\delta$  126,7, 123,4, 46,3, 29,0, 26,0, 23,4.

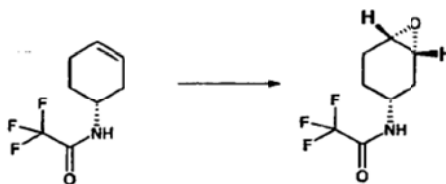
MS (ESI, g/mol):  $m/z$  98 [M (base libre)+H] $^+$



Se cargaron 5 g de clorhidrato de 3-ciclohexeno-1(R)-amina y 50 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  en un matraz a temperatura ambiente y se agitó. A la mezcla obtenida se añadieron gota a gota 7,8 ml de  $(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N}$  y se agitó durante 10 minutos, seguido por 8,25 g de anhídrido trifluoroacético y la mezcla obtenida se agitó hasta la compleción de la reacción, determinada por TLC. La mezcla obtenida se lavó con 50 ml de HCl 0,1 M seguido por 50 ml de  $\text{NaHCO}_3$  al 5% y 50 ml de  $\text{H}_2\text{O}$ , y se concentró a sequedad. Se obtuvieron 7,02 g de N-(ciclohex-3-en-1(R)-il)-2,2,2-trifluoro-acetamida en forma de un sólido cristalino blanco pálido.

El patrón de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  confirmó la estructura de N-(ciclohex-3-en-1(R)-il)-2,2,2-trifluoro-acetamida. Los espectros de RMN y la MS para N-(ciclohex-3-en-1(R)-il)-2,2,2-trifluoro-acetamida se describen en el ejemplo 3, paso A1.

#### Paso B. Epoxidación para obtener 2,2,2-trifluoro-N-(1R,3R,6S)-(7-oxa-biciclo[4.1.0]hept-3-il)-acetamida

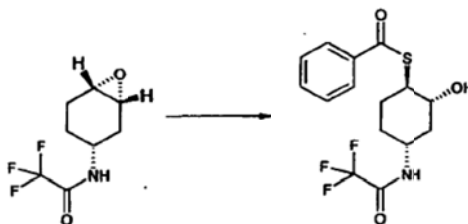


Se cargaron 9,2 g de mCPBA (70%) en un recipiente que contenía una solución enfriada (10-15°C) de 6 g de N-(ciclohex-3-en-1(R)-il)-2,2,2-trifluoro-acetamida en 60 ml de clorobenceno manteniéndose la temperatura a <30°C, y se enjuagó por completo con 3 ml de clorobenceno. La mezcla obtenida se agitó de 20 a 25°C durante 1 hora y la reacción se siguió por TLC hasta su compleción. Tras la compleción de la reacción, la mezcla obtenida se calentó de 38 a 42°C durante 2 horas hasta la compleción de la reacción y se enfrió de 0 a -5°C, se agitó durante 30 minutos y el precipitado sólido (mCBA) se filtró y se lavó por completo con 2 x 3 ml de clorobenceno. El filtrado resultante se lavó con 30 ml de solución de tiosulfato de sodio al 10% para eliminar peróxidos, 2 x 30 ml de solución de  $\text{NaHCO}_3$  al 5% para asegurar un pH de la fase acuosa de > 7, y 30 ml de  $\text{H}_2\text{O}$ . La mezcla obtenida se concentró a sequedad. Se obtuvieron 5,08 g de 2,2,2-trifluoro-N-(1R,3R,6S)-(7-oxa-biciclo[4.1.0]hept-3-il)-acetamida que contenía aprox. el 8% de epóxido anti (trans) en forma de un sólido blanco cristalino.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm):  $\delta$  9,21 (d,  $J=7,2$  Hz, 1H), 3,80 - 3,52 (m, 1H, H-1), 3,10 - 3,09 (m, 2H), 2,22 - 1,66 (m, 4H), 2,03 - 2,10 (m, 1H), 1,91 - 1,78 (m, 1H), 1,76 - 1,68 (m, 1H), 1,52 - 1,30 (m, 2H).

$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm)  $\delta$  155,8 & 155,1, 118,8 & 113,1, 51,0, 50,1, 44,6, 28,9, 23,6, 23,6.

MS (ESI, g/mol):  $m/z$  208 [M-H] $^-$

Paso C. Apertura de anillo epóxido para obtener {(1*R*,2*R*,4*R*)-4-[(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-2-hidroxi-ciclohexil}-benceno-carbotioato

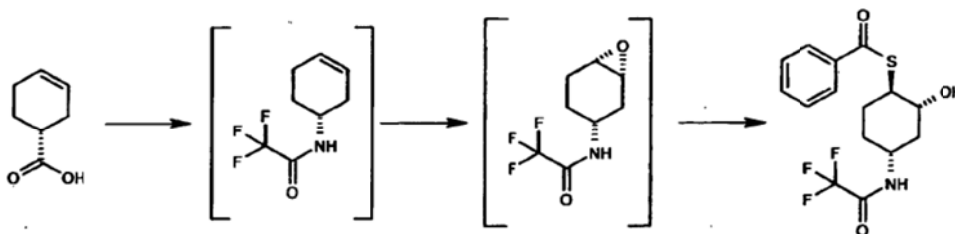
5 Una solución de 115 ml que contenía 8,8 g de 2,2,2-trifluoro-N-(1*R*,3*R*,6*S*)-(7-oxa-biciclo[4.1.0]hept-3-il)-acetamida en cloro benceno se cargó en un recipiente y la mezcla obtenida se agitó a 15-25°C dando una solución amarilla transparente que se desgasificó con argón durante 15 minutos. A la mezcla obtenida se añadieron 7,45 g de ácido tiobenczoico gota a gota asegurando una temperatura por debajo de 30°C seguido por 1,1 ml de clorobenceno como enjuague en línea. Se añadieron 368 mg de cloruro de tetrabutilamonio monohidrato en porciones a <30°C. La mezcla obtenida se calentó a 40-45°C, se agitó y la reacción se siguió por determinación de TLC hasta su compleción. Tras la compleción de la reacción, la mezcla obtenida se enfrió de 15 a 25°C, se filtró, la torta de filtro obtenida se lavó con 10 ml de clorobenceno y se secó al vacío a <40°C.

15 Se obtuvieron 8,75 g de {(1*R*,2*R*,4*R*)-4-[(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-2-hidroxi-ciclohexil}-benceno-carbotioato en forma cristalina.

<sup>1</sup>H RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): δ 9,38 (s, 1H), 7,91 (m, 2H), 7,68 (m, 1H), 7,55 (m, 2H), 5,23 (s, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,55 - 3,49 (m, 1H), 3,41 - 3,34 (m, 1H), 2,13 - 2,03 (m, 2H), 1,82 - 1,79 (m, 1H), 1,60 - 1,38 (m, 3H).

20 <sup>13</sup>C RMN (50 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 191,1, 155,8+155,0, 136,8, 133,7, 129,1, 126,7, 118,8+113,1, 68,3, 49,4, 46,8, 40,8, 30,8, 29,6.

MS (ESI g/mol): 348 [M + H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 4****{(1*R*,2*R*,4*R*)-4-[(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-2-hidroxi-ciclohexil}-benceno-carbotioato a través de un procedimiento acortado**Paso A. N-(ciclohex-3-en-1(*R*)-il)-2,2,2-trifluoro-acetamida

35 Se cargaron 50 g de ácido 3-ciclohexeno-1(*R*)-carboxílico y 425 ml de clorobenceno en un matraz a 20-25°C y la mezcla obtenida se agitó. A la mezcla obtenida se añadieron gota a gota 110 ml de (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>N, seguido por 25 ml de clorobenceno. La mezcla obtenida se calentó de 78 a 82°C y se añadieron 109,2 g de DPPA en forma de dosis controlada, manteniéndose la temperatura de 80 a 90°C y desprendimiento de gas uniforme. Se dio un enjuague en línea de 20 ml de clorobenceno. La mezcla obtenida se agitó de 78 a 82°C durante 1 hora hasta completar (determinado por TLC). La mezcla obtenida se enfrió a aproximadamente 70°C y se añadieron gota a gota 226 g de CF<sub>3</sub>COOH en 34 ml de clorobenceno manteniéndose la temperatura de 70 a 80°C, seguido por 1,57 g de CuCl y un enjuague en línea de 25 ml clorobenceno. La mezcla obtenida se agitó a de 90 a 95°C durante 2 horas y la reacción se siguió por TLC. Tras la compleción de la reacción la mezcla obtenida se enfrió de 15 a 25°C, se añadieron 375 ml de una solución acuosa de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 20% y la mezcla obtenida se agitó durante 15 minutos. Las fases obtenidas se separaron y a la fase orgánica superior obtenida se añadieron 375 ml de solución acuosa de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 20%. La mezcla obtenida se filtró a través de celite para eliminar el sólido residual y el sólido se lavó con 50 ml de clorobenceno. Las fases obtenidas se separaron y las fases acuosas inferiores combinadas se retroextrajeron después con 250 ml de clorobenceno, se separaron y las fases orgánicas combinadas se lavaron con 500 ml de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 0,5 M. La fase acuosa obtenida se retroextrajo con 300 ml de clorobenceno y las fases orgánicas combinadas obtenidas se lavaron con 500 ml de una solución acuosa de NaCl al 5%.

Se llevó a cabo un ensayo de peso en tira para determinar el contenido en N-(ciclohex-3-en-1(R)-il)-2,2,2-trifluoro-acetamida. La solución de clorobenceno contenía 69,52 g de N-(ciclohex-3-en-1(R)-il)-2,2,2-trifluoro-acetamida y se usó en el siguiente paso de epoxidación (paso B a continuación).

- 5 El patrón de  $^1\text{H}$  RMN confirma la estructura de N-(ciclohex-3-en-1(R)-il)-2,2,2-trifluoro-acetamida. El patrón de RMN y la MS para N-(ciclohex-3-en-1(R)-il)-2,2,2-trifluoro-acetamida se describen en el ejemplo 3, paso A1.

Paso B: 2,2,2-trifluoro-N-(1R,3R,6S)-(7-oxa-biciclo[4.1.0]hept-3-il)-acetamida

- 10 Se cargaron 106,5 g de ácido *m*-cloroperbenzoico (70%) en porciones a la solución enfriada (10-15°C) de 69,5 g de N-(ciclohex-3-en-1(R)-il)-2,2,2-trifluoro-acetamida del paso A anterior manteniéndose la temperatura a <30°C, y se enjuagó por completo con 69,5 ml de clorobenceno. La mezcla obtenida se agitó de 20 a 25°C durante 1 hora y la reacción se siguió por TLC hasta su compleción. Tras la compleción de la reacción, el lote se enfrió de 0 a -5°C, se agitó durante 30 minutos y el precipitado sólido (*m*CBA) se filtró y se lavó por completo con 2 x 34,8 ml de clorobenceno. El filtrado resultante se lavó después con 347,6 ml de solución de tiosulfato de sodio al 10% para eliminar peróxidos, y la fase acuosa resultante se retroextrajo con 208,6 ml de clorobenceno. Las fases orgánicas combinadas obtenidas se lavaron con 347,6 ml de solución de NaHCO<sub>3</sub> al 5% para asegurar un pH de >7 en la fase acuosa y la fase acuosa resultante se retroextrajo con 208,6 ml de clorobenceno. Las fases orgánicas combinadas obtenidas se lavaron con 347,6 ml de H<sub>2</sub>O.

- 20 Se llevó a cabo un ensayo de peso en tira para determinar el contenido en 2,2,2-trifluoro-N-(1R,3R,6S)-(7-oxa-biciclo[4.1.0]hept-3-il)-acetamida para usar en el paso de apertura de anillo (Paso C). La solución de clorobenceno contenía 58,64 g de 2,2,2-trifluoro-N-(1R,3R,6S)-(7-oxa-biciclo[4.1.0]hept-3-il)-acetamida que contenía aproximadamente el 11% de epóxido anti (*trans*).

- 25 El patrón de  $^1\text{H}$  RMN confirma la estructura de 2,2,2-trifluoro-N-(1R,3R,6S)-(7-oxa-biciclo[4.1.0]hept-3-il)-acetamida. El patrón de RMN y la MS para 2,2,2-trifluoro-N-(1R,3R,6S)-(7-oxa-biciclo[4.1.0]hept-3-il)-acetamida se describen en el ejemplo 3, paso B.

30 Paso C. {(1R,2R,4R)-4-[(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-2-hidroxi-ciclohexil}-benceno-carbotioato

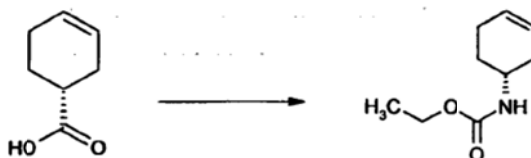
- La solución de clorobenceno que contenía 58,64 g de 2,2,2-trifluoro-N-(1R,3R,6S)-(7-oxa-biciclo[4.1.0]hept-3-il)-acetamida se concentró a aproximadamente 5 volúmenes basado en el epóxido. El concentrado obtenido se desgasificó a 15-25°C con argón durante 30 minutos y la temperatura se ajustó de 15 a 20°C. A la mezcla obtenida se añadieron gota a gota 58,1 g de ácido tiobenzoico (90%) asegurando una temperatura por debajo de 30°C. Se cargaron después 17,6 ml de clorobenceno en el recipiente como un enjuague en línea. A la mezcla obtenida se añadieron en porciones 2,49 g de cloruro de tetrabutilamonio monohidrato a <30°C. La mezcla obtenida se calentó a 40-45°C y se agitó. La reacción se siguió por TLC hasta la compleción. Tras la compleción de la reacción, la mezcla obtenida se enfrió de 0 a 5°C, se agitó durante 1 hora y se filtró. La torta de filtro obtenida se lavó con 2 x 58,6 ml de clorobenceno y se secó al vacío a <40°C. Se obtuvieron 45,5 g de {(1R,2R,4R)-4-[(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-2-hidroxi-ciclohexil}-benceno-carbotioato en forma de un sólido cristalino.

- 45 El patrón de  $^1\text{H}$  RMN confirma la estructura de {(1R,2R,4R)-4-[(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-2-hidroxi-ciclohexil}-benceno-carbotioato. El patrón de RMN y la MS para {(1R,2R,4R)-4-[(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-2-hidroxi-ciclohexil}-benceno-carbotioato se describen en el ejemplo 3, paso C.

**Ejemplo 5**

**Ciclohex-3-enil-1(R)-carbamato de etilo**

- 50 Paso A1. Reorganización de Curtius a través de DPPA para obtener ciclohex-3-enil-1(R)-carbamato de etilo



- 55 Se cargaron 5 g de ácido 3-ciclohexeno-1(R)-carboxílico y 42,5 ml de clorobenceno en un matraz a 20-25°C y la mezcla obtenida se agitó. A la mezcla obtenida se añadieron gota a gota 11,2 ml de (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>N seguido por 2,6 ml de clorobenceno. La mezcla obtenida se calentó de 78 a 82°C y se añadieron 10,9 g de DPPA en forma de dosis controlada, manteniéndose la temperatura de 80 a 90°C y desprendimiento de gas uniforme. Se dio un enjuague en línea de 2,1 ml de clorobenceno. La mezcla obtenida se agitó de 78 a 82°C durante 1 hora hasta la compleción de la reacción (determinada por TLC). Tras la compleción de la reacción se añadieron a la mezcla obtenida gota a gota 9,12 g de etanol en 3,4 ml de clorobenceno manteniéndose la temperatura de 70 a 80°C, seguido por 157 mg de

CuCl en 1,6 ml de clorobenceno y un enjuague en línea de 0,9 ml de clorobenceno. La mezcla obtenida se agitó de 90 a 95°C durante 70 minutos y la reacción se siguió por determinación de TLC hasta la compleción. Tras la compleción de la reacción la mezcla obtenida se enfrió de 15 a 25°C y se añadieron 50 ml de una solución acuosa de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 20%. La mezcla obtenida se agitó durante 15 minutos, se filtró a través de celite para eliminar el sólido residual y el sólido obtenido se lavó con 5 ml de clorobenceno. Las tres fases resultantes se separaron y la fase orgánica superior obtenida se lavó con 50 ml de solución acuosa de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 20%. Las fases medias combinadas obtenidas se retroextrajeron con 10 ml de clorobenceno y las fases superiores combinadas se lavaron con 50 ml de solución acuosa de NaCl al 25%, 2 x 50 ml de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 0,5 M y 50 ml de solución acuosa de NaCl al 5%. De la mezcla obtenida el solvente se eliminó al vacío.

Se obtuvo ciclohex-3-enil-1(R)-carbamato de etilo crudo en forma de un sólido marrón claro (6,40 g) y se sometió a purificación por cromatografía en columna (ciclohexano-EtOAc 9:1).

Se obtuvieron 5,34 g de ciclohex-3-enil-1(R)-carbamato de etilo purificado.

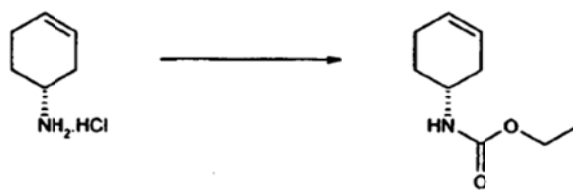
<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 200 MHz, ppm): δ 7,05 (d, J=7,4Hz, 1H), 5,65 - 5,51 (m, 2H), 4,02 -3,91 (q, 2H), 3,57 - 3,44 (s, ancho, 1H), 2,22 - 2,04 (m, 3H), 1,93 - 1,72 (m, 2H), 1,48 -1,22 (m, 1H), 1,15 (t, J=7,0Hz, 3H).

<sup>13</sup>C RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 50 MHz, ppm): δ 155,8, 126,5, 125,0, 59,4, 46,2, 31,4, 28,7, 24,4, 14,7.

MS (ESI, g/mol): m/z 170 [M+H]<sup>+</sup>.

Alternativamente al paso A1 anterior se llevó a cabo el paso A2 posterior

#### Paso A2. Ciclohex-3-enil-1(R)-carbamato de etilo a través de base

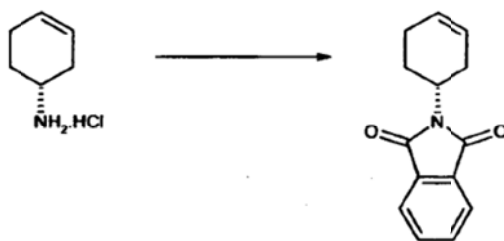


Se cargaron 2 g de clorhidrato de ciclohexen-3-enil-1(R)-amina (Ejemplo 3, paso A2) y 20 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> en un matraz a temperatura ambiente y la mezcla obtenida se agitó. A la mezcla obtenida se añadieron gota a gota 3,1 ml de (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>N, la mezcla obtenida se agitó durante 10 minutos seguido por la adición de 1,5 ml de cloroformiato de etilo y la mezcla obtenida se agitó hasta la compleción de la reacción (determinada por TLC). La mezcla obtenida se lavó con HCl 0,1 M, seguido por NaHCO<sub>3</sub> al 5% y H<sub>2</sub>O y se concentró a sequedad. Se obtuvieron 2,03 g de ciclohex-3-enil-1(R)-carbamato de etilo en forma de un sólido cristalino blanco pálido.

El patrón de RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C confirma la estructura de ciclohex-3-enil-1(R)-carbamato de etilo. Los espectros de RMN y la MS para ciclohex-3-enil-1(R)-carbamato de etilo se describen en el ejemplo 5, paso A1.

#### **Ejemplo 6**

##### **2-(Ciclohex-3-en-1(R)-il)-isoindol-1,3-diona**



Se cargaron 1 g de clorhidrato de ciclohexen-3-enil-1(R)-amina (Ejemplo 3, paso A2) y 40 ml de tolueno en un matraz a temperatura ambiente y la mezcla obtenida se agitó. A la mezcla obtenida se añadieron gota a gota 1,9 ml de (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>N, la mezcla obtenida se agitó durante 10 minutos seguido por 1,2 g de anhídrido ftálico y la mezcla obtenida se calentó a reflujo, eliminando H<sub>2</sub>O en condiciones de Dean-Stark, hasta la compleción de la reacción (determinada por HPLC). La mezcla obtenida se lavó con HCl 0,1 M, seguido por NaHCO<sub>3</sub> al 5% y H<sub>2</sub>O, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a sequedad. Se obtuvieron 1,20 g de 2-ciclohex-3-en-1(R)-il)-indol-1,3-diona en forma de sólido cristalino blanco pálido.

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 200 MHz, ppm):  $\delta$  7,85 - 7,70 (m, 4H), 5,73 - 5,60 (m, 2H), 4,31 - 4,15 (m, ancho, 1H), 2,81 - 2,67 (m, 1H), 2,42 - 2,05 (m, 4H), 1,81 - 1,75 (m, 1H).

$^{13}\text{C}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 50 MHz, ppm):  $\delta$  167,6, 134,1, 131,4, 126,4, 124,8, 122,8, 46,6, 28,1, 25,7, 25,2.

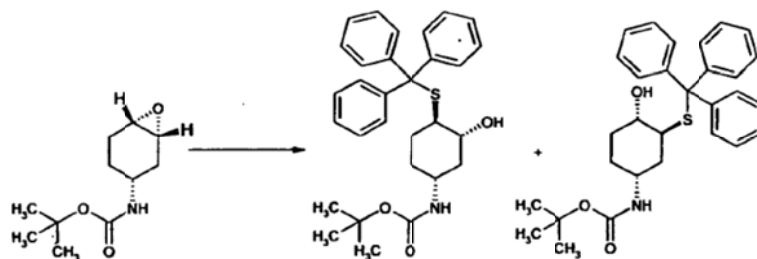
MS (ESI, g/mol):  $m/z$  228  $[\text{M}+\text{H}]^+$

5

### Ejemplo 7

**[(1*R*,3*R*,4*R*)-3-hidroxi-4-tritilsulfanil-ciclohexil]-carbamato de *tert*-butilo y [(1*R*,3*S*,4*S*)-4-hidroxi-3-tritilsulfanil-ciclohexil]-carbamato de *tert*-butilo**

10



15

Se cargaron en un matraz 1 g de (1*R*,3*R*,6*S*)-(7-oxa-biciclo[4.1.0]hept-3-il)-carbamato de *tert*-butilo (ejemplo 1, paso E), 1,56 g de trifenilmetanotiol y 16,4 ml de acetonitrilo. A la mezcla obtenida se añadieron 560  $\mu\text{l}$  de DBN, y la mezcla obtenida se calentó a 40°C y se agitó durante 22,5 horas. Tras la compleción de la reacción (TLC), la mezcla obtenida se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, y se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  y salmuera. La fase orgánica obtenida se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se concentró al vacío y el producto crudo obtenido se sometió a cromatografía en columna (eluyente: ciclohexano/EtOAc 5:1). Las fracciones requeridas se identificaron, combinaron y concentraron al vacío.

20

Se obtuvieron 1,11 g de [(1*R*,3*R*,4*R*)-3-hidroxi-4-tritilsulfanil-ciclohexil]-carbamato de *tert*-butilo y 389 g de [(1*R*,3*S*,4*S*)-4-hidroxi-3-tritilsulfanil-ciclohexil]-carbamato de *tert*-butilo en forma de sólidos blancos.

25

[(1*R*,3*R*,4*R*)-3-hidroxi-4-tritilsulfanil-ciclohexil]-carbamato de *tert*-butilo:

$^1\text{H}$  RMN (200 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm, entre otros):  $\delta$  7,6 - 7,1 (m, 15H), 6,54 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 5,23 (d,  $J=4\text{Hz}$ , 1H), 3,4 - 3,05 (m, 2H), 2,2 - 1,8 (m, 2H), 1,4 - 0,5 (m, 14H)

30

[(1*R*,3*S*,4*S*)-4-hidroxi-3-tritilsulfanil-ciclohexil]-carbamato de *tert*-butilo:

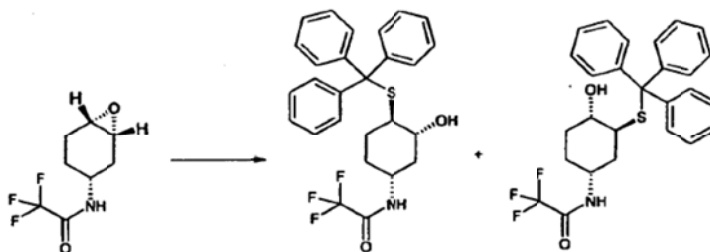
$^1\text{H}$  RMN (200 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm, entre otros):  $\delta$  7,5 - 7,15 (m, 15H), 6,6 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 4,55 (d, 1H), 3,5 - 3,1 (m, 2H), 1,7 - 0,9 (m, 15H)

MS (ESI, g/mol):  $m/z$  534  $[\text{M}+\text{HCOO}]^-$

### Ejemplo 8

**2,2,2-Trifluoro-N-((1*R*,3*R*,4*R*)-3-hidroxi-4-tritilsulfanil-ciclohexil)-acetamida y 2,2,2-trifluoro-N-((1*R*,3*S*,4*S*)-4-hidroxi-3-tritilsulfanil-ciclohexil)-acetamida**

35



40

Se cargaron en un matraz 1,55 g de 2,2,2-trifluoro-N-((1*R*,3*R*,6*S*)-7-oxa-biciclo[4.1.0]hept-3-il)-acetamida (ejemplo 3, paso B), 2,46 g de trifenilmetanotiol y 25 ml de acetonitrilo. A la mezcla obtenida se añadieron 880  $\mu\text{l}$  de DBN, y la mezcla obtenida se calentó a 60°C y se agitó durante 23 horas. Tras la compleción de la reacción (TLC), la mezcla obtenida se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, y se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  y salmuera. La fase orgánica obtenida se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se concentró al vacío y el producto crudo obtenido se sometió a cromatografía en columna (eluyente: ciclohexano/EtOAc 5:1). Las fracciones requeridas se identificaron, combinaron y concentraron al vacío.

45

## ES 2 521 017 T3

Se obtuvieron 1,856 g de 2,2,2-trifluoro-N-((1*R*,3*R*,4*R*)-3-hidroxi-4-tritilsulfanil-ciclohexil)-acetamida y 415 mg de 2,2,2-trifluoro-N-((1*R*,3*S*,4*S*)-4-hidroxi-3-tritilsulfanil-ciclohexil)-acetamida en forma de sólidos blancos.

2,2,2-trifluoro-N-((1*R*,3*R*,4*R*)-3-hidroxi-4-tritilsulfanil-ciclohexil)-acetamida:

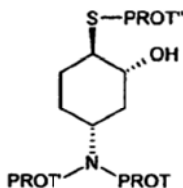
5  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm):  $\delta$  9,04 (d,  $J=7\text{Hz}$ , 1H), 7,6 - 7,1 (m, 15H), 5,40 (d,  $J=4,6\text{Hz}$ , 1H), 3,75 - 3,5 (m, 1H), 3,45 - 3,25 (m, 1H), 2,2 - 1,85 (m, 2H), 1,45 - 1,15 (m, 2H), 1,0 - 0,65 (m, 3H)

2,2,2-trifluoro-N-((1*R*,3*S*,4*S*)-4-hidroxi-3-tritilsulfanil-ciclohexil)-acetamida:

10  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm):  $\delta$  9,17 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 7,45 - 7,1 (m, 15H), 4,86 (d,  $J=3\text{Hz}$ , 1H), 4,00 - 3,75 (m, 1H), 3,6 - 3,45 (m, 1H), 1,8 - 0,65 (m, 7H)  
MS (ESI, g/mol):  $m/z$  484 [M-H]<sup>-</sup>

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto enantioméricamente puro de fórmula



5

en donde

PROT es un grupo protector de amino y PROT' es hidrógeno; o PROT y PROT' junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico como un grupo protector de amino, y PROT'' es un grupo protector de tiol.

10

2. Un compuesto según la reivindicación 1 de fórmula I, en donde

15

PROT se selecciona de

- tert-butoxicarbonilo, o
- etoxicarbonilo, o
- 2,2,2-trifluoroacetilo, y

20

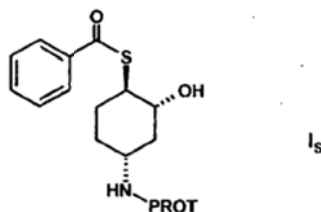
PROT' es hidrógeno.

3. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde PROT y PROT' junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman ftalimido-N-ilo.

25

4. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde PROT'' es benzoilo o tritilo.

5. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 4, en donde el compuesto es de fórmula

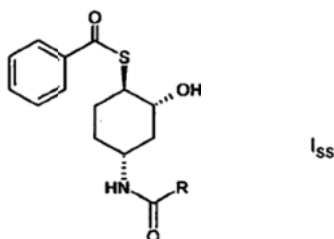


30

en donde PROT es como se ha definido en las reivindicaciones 1, 2 o 4.

6. Un compuesto según la reivindicación 5, que es de fórmula

35



en donde R junto con el C=O al que está unido es tert-butoxicarbonilo, o etoxicarbonilo, o 2,2,2-trifluoroacetilo.

7. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1, 2, o 4 a 6, seleccionado del grupo que consiste en

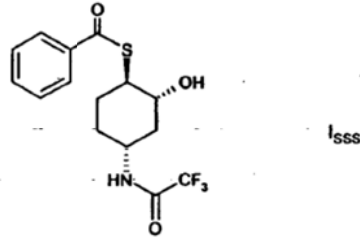
{(1R,2R,4R)-4-[(*tert*-butoxicarbonil)-amino]-2-hidroxi-ciclohexil}-benceno-carbotioato,  
 {(1R,2R,4R)-4-[(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-2-hidroxi-ciclohexil}-benceno-carbotioato,  
 [(1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-tritilsulfanil-ciclohexil]-carbamato de *tert*-butilo, y

40



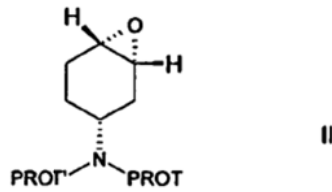
2,2,2-Trifluoro-N-(1*R*,3*R*,4*R*)-3-hidroxi-4-tritilsulfanil-ciclohexil]-acetamida.

8. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1, 2, o 4 a 7, que es de fórmula

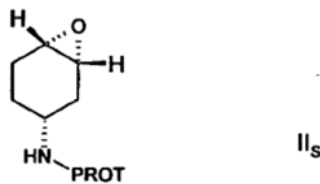


- 5  
9. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I, I<sub>S</sub>, I<sub>SS</sub> o I<sub>SSS</sub> según cualquiera de las reivindicaciones 1, 5, 6, o 8, en donde PROT, PROT', PROT'' y R son como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende

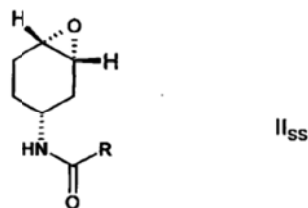
10  
apertura del anillo de oxirano en un compuesto de fórmula



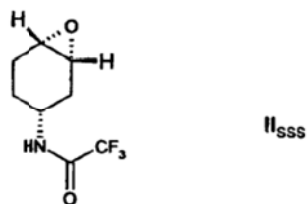
15 o en un compuesto de fórmula



20 o en un compuesto de fórmula

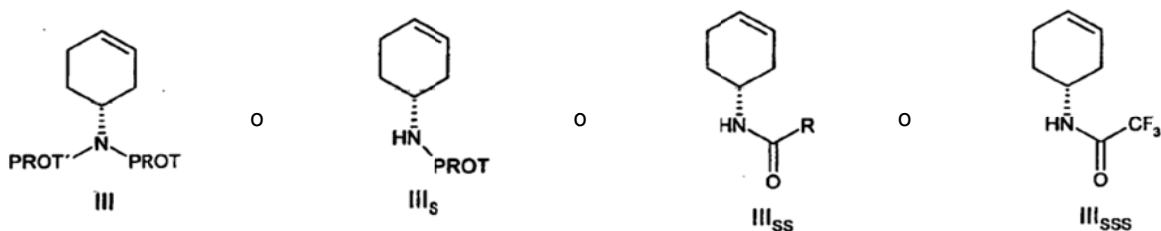


o en un compuesto de fórmula



- 25  
respectivamente, en donde PROT, PROT' y R son como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, opcionalmente por reacción con un tiol opcionalmente protegido o activado, y aislamiento de un compuesto de fórmula I, I<sub>S</sub>, I<sub>SS</sub> o I<sub>SSS</sub>, en donde PROT, PROT', PROT'' y R son como se han definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en forma de un único regioisómero y un único diastereómero de la mezcla de reacción;
- 30

en donde opcionalmente un compuesto de fórmula II, II<sub>S</sub>, II<sub>SS</sub> o II<sub>SSS</sub>, se obtiene por epoxidación del doble enlace en un compuesto de fórmula

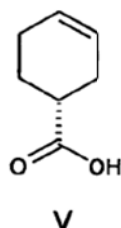


5 en donde PROT, PROT' y R son como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, y aislamiento de un compuesto de fórmula II, II<sub>S</sub>, II<sub>SS</sub> o II<sub>SSS</sub>, en donde PROT, PROT' y R son como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, obtenido de la mezcla de reacción.

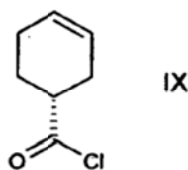
10. Un compuesto de fórmula II, II<sub>S</sub>, II<sub>SS</sub> o II<sub>SSS</sub> según la reivindicación 9, seleccionado del grupo que consiste en  
 10 (1*R*,3*R*,6*S*)-(7-oxa-biciclo[4.1.0]hept-3-il)-carbamato de *tert*-butilo, y 2,2,2-Trifluoro-N-(1*R*,3*R*,6*S*)-(7-oxa-biciclo[4.1.0]hept-3-il)-acetamida.

11. Un proceso para la producción de un compuesto de fórmula I, I<sub>S</sub>, I<sub>SS</sub> o I<sub>SSS</sub> según cualquiera de las  
 15 reivindicaciones 1, 5, 6, o 8, en donde PROT, PROT'' y R son como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, y PROT' es hidrógeno, que comprende

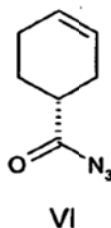
a) o bien hacer reaccionar un compuesto de fórmula



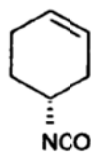
20 con un agente formador de azidoilo, opcionalmente difenilfosforil azida, opcionalmente en presencia de una base,  
 25 o hacer reaccionar un compuesto de fórmula V con un agente formador de cloruro ácido, opcionalmente cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo, tal como cloruro de oxalilo, para obtener un compuesto de fórmula IX



30 y hacer reaccionar además un compuesto de fórmula IX con azida sódica, para obtener la azida de acilo de fórmula

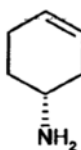


- b) someter la azida de acilo de fórmula VI a una reorganización de Curtius para obtener un isocianato de fórmula



VII

- 5  
c) o bien hacer reaccionar el isocianato del paso b) o bien mediante la adición de un alcohol o mediante reacción con un ácido orgánico fuerte y opcionalmente en presencia de CuCl, o someter un compuesto de fórmula VII a hidrólisis con pérdida posterior de dióxido de carbono para obtener un compuesto de fórmula IV



IV

- 10  
y hacer reaccionar además un compuesto de fórmula IV con un grupo protector de amino, opcionalmente en presencia de base,  
15 para obtener un compuesto de fórmula III, III<sub>S</sub>, III<sub>SS</sub> o III<sub>SSS</sub>, respectivamente, según la reivindicación 9, en donde PROT y R son como se han definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, y PROT' es hidrógeno,

- 20 d) someter un compuesto de fórmula III, III<sub>S</sub>, III<sub>SS</sub> o III<sub>SSS</sub>, respectivamente, como se han definido en la reivindicación 9, a epoxidación mediante el uso de un agente oxidante para obtener un oxirano correspondiente de fórmula II, II<sub>S</sub>, II<sub>SS</sub> o II<sub>SSS</sub>, respectivamente, según la reivindicación 9, en donde PROT, PROT' y R son como se han definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en solución,  
25 e) someter un compuesto obtenido en el paso d) a apertura del anillo de oxirano con introducción de un grupo azufre en la cadena lateral del anillo de ciclohexilo a través de un agente donante de azufre, y  
f) aislamiento directo de un compuesto de fórmula I, I<sub>S</sub>, I<sub>SS</sub> o I<sub>SSS</sub> según cualquiera de las reivindicaciones 1, 5, 6, o 8, en donde PROT, PROT'' y R son como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, y PROT' es hidrógeno,  
30 opcionalmente por adición de un antisolvente apropiado

opcionalmente según lo cual la reacción de a) a e) se realiza en un único disolvente o sistema de disolventes, y/o según lo cual ninguno de los intermedios obtenidos en a) a d) se aísla, y aislar un compuesto fórmula I, I<sub>S</sub>, I<sub>SS</sub> o I<sub>SSS</sub> en forma de un sólido cristalino, de la mezcla de reacción.

- 35  
12. Un proceso según la reivindicación 11, en donde ninguno de los intermedios obtenidos en a) a d) se aísla.  
13. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones 11 o 12, en donde la reacción de a) a e) se realiza en un único disolvente o sistema de disolventes.  
40  
14. Uso de un compuesto de fórmula II, II<sub>S</sub>, II<sub>SS</sub>, II<sub>SSS</sub>, III, III<sub>S</sub>, III<sub>SS</sub> o III<sub>SSS</sub> según la reivindicación 9, en donde PROT, PROT' y R son como se han definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o el uso de un compuesto de fórmula IV, V, VI, VII y/o IX según la reivindicación 11, en donde un compuesto de fórmula IV está opcionalmente en forma de sal, opcionalmente en forma de un clorhidrato; para la producción de un compuesto de fórmula I, I<sub>S</sub>, I<sub>SS</sub> o I<sub>SSS</sub> según cualquiera de las reivindicaciones 1, 5, 6, o 8, en donde PROT, PROT' y R son como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, y PROT'' es hidrógeno o es como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.  
45

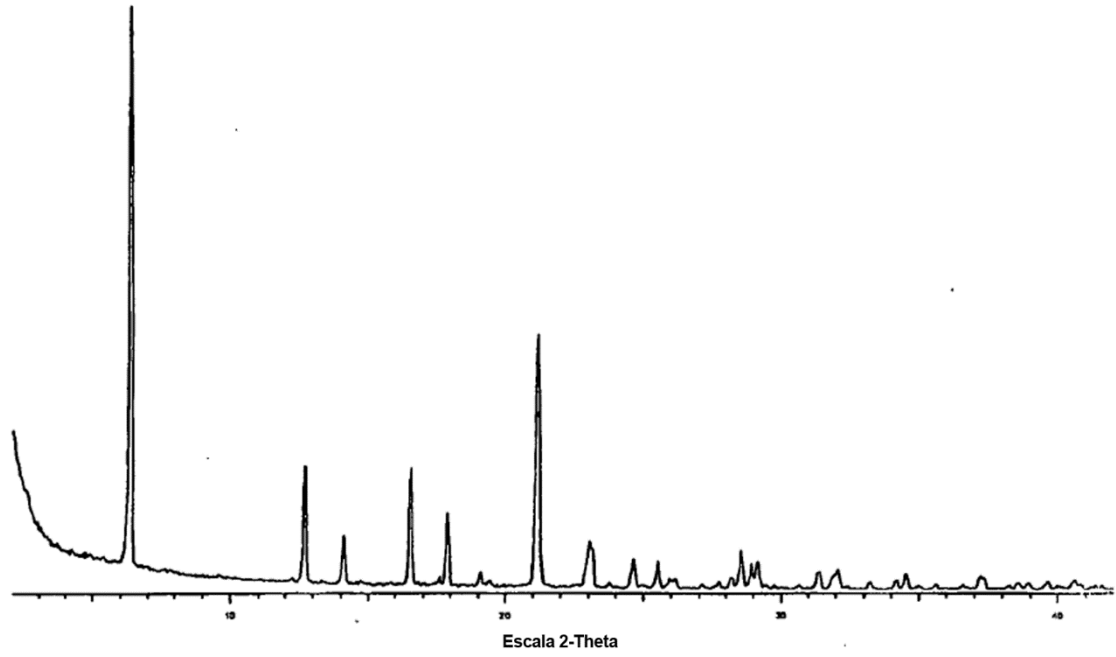


Fig. 1

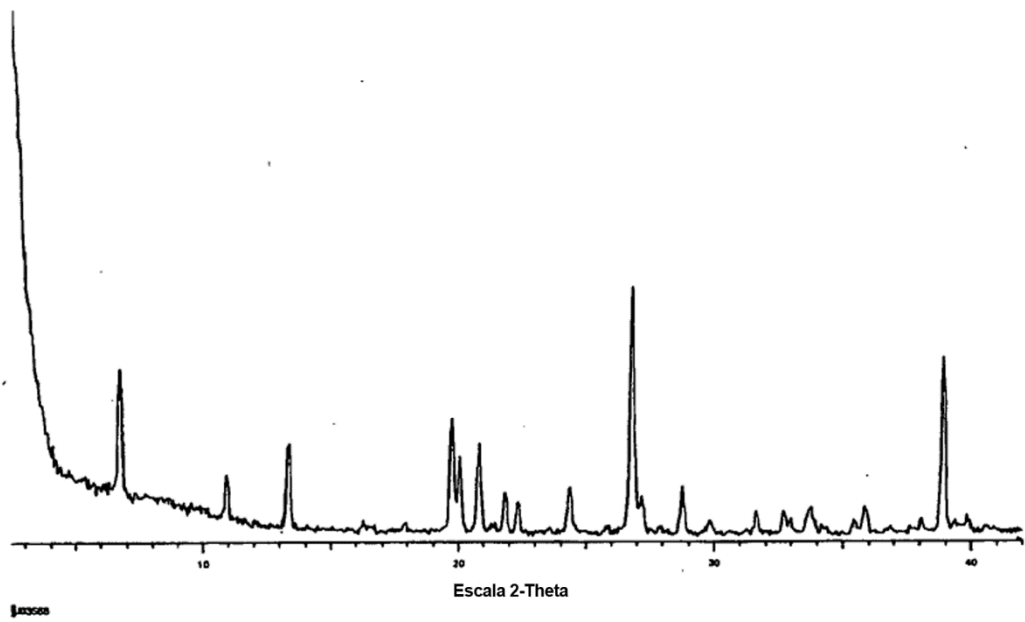


Fig. 2