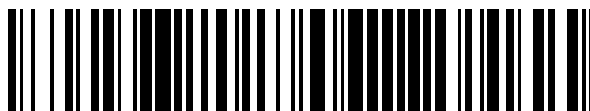


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 541 857**

51 Int. Cl.:

**C07C 233/65** (2006.01)

**C07D 241/04** (2006.01)

**C07D 295/182** (2006.01)

**C07D 295/185** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.02.2011 E 11744974 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.04.2015 EP 2536685**

54 Título: **Procesos para preparar ciclopropilamidas e intermedios asociados con estas**

30 Prioridad:

**18.02.2010 US 305583 P**

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

**27.07.2015**

73 Titular/es:

**ASTRAZENECA AB (100.0%)  
151 85 Södertälje, SE**

72 Inventor/es:

**STRANNE, ROBERT**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

ES 2 541 857 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

Procesos para preparar ciclopropilamidas e intermedios asociados con estas

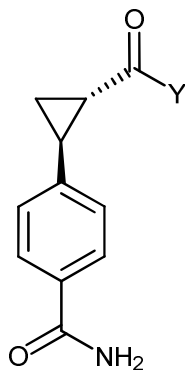
5 En la presente se exponen procesos para preparar ciclopropilamidas de fórmula I y/o sales farmacéuticamente aceptables de estas e intermedios asociados con estas. Al menos una ciclopropilamida de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de esta resulta útil para tratar al menos una enfermedad asociada con el receptor H3 de la histamina.

10 Actualmente, el receptor H3 de la histamina es de interés en el desarrollo de nuevos fármacos. El receptor H3 es un autorreceptor presináptico localizado en los sistemas nerviosos periférico y central, la piel y los órganos, como por ejemplo los pulmones, el intestino y, probablemente, el bazo y el tracto gastrointestinal. Ciertos indicios recientes sugieren que el receptor H3 posee una actividad intrínseca constitutiva *in vitro* e *in vivo* (es decir, es activo en ausencia de un agonista). Los compuestos que actúan como agonistas inversos pueden inhibir esta actividad. Se ha demostrado que el receptor H3 de la histamina regula la liberación de la histamina y también de otros neurotransmisores, como por ejemplo la serotonina y la acetilcolina. Algunos ligandos H3 de la histamina, como por ejemplo el antihistamínico H3 o agonista inverso, pueden aumentar la liberación de neurotransmisores en el cerebro, mientras que otros ligandos H3 de la histamina, como por ejemplo los agonistas del receptor H3, pueden inhibir la biosíntesis de la histamina e inhibir la liberación de neurotransmisores. Esto sugiere que los agonistas, antagonistas y agonistas inversos del receptor H3 de la histamina podrían mediar en la actividad neuronal. Por consiguiente, se está trabajando para crear nuevos fármacos focalizados en el receptor H3 de la histamina.

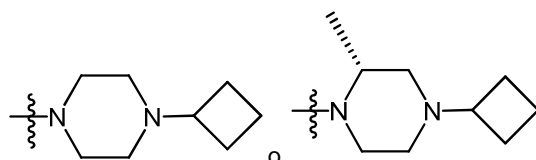
20 El documento WO 2010/096011 describe la síntesis de una serie de ciclopropilamidas que tienen como diana el receptor H3 de la histamina. La solicitud de patente de los EE. UU. N.º 2009/0076020 describe la síntesis de una serie de ciclopropilamidas, como por ejemplo la 4-((*trans*)-2-[(4-ciclobutilpiperazinil)carbonil]ciclopropil)benzamida (enantiómero 1; Ejemplo 43).

Resultaría ventajoso disponer de mejores procesos para preparar estos compuestos, especialmente de procesos adecuados para síntesis a gran escala.

25 A continuación se describen procesos para preparar ciclopropilamidas de fórmula I y sales farmacéuticamente aceptables de estas:

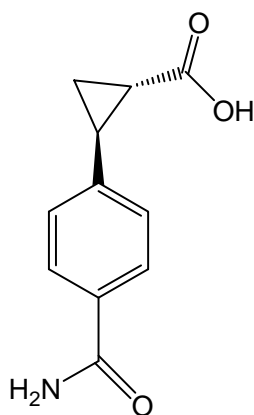


(I)



donde Y es OH,

30 Además se describe en la presente un compuesto de fórmula Ia o una sal farmacéuticamente aceptable este:



(Ia).

5 En toda esta descripción se debe entender que, cuando sea apropiado, se pueden añadir grupos protectores adecuados a, y posteriormente se eliminarán de, los diferentes reactivos e intermedios de una forma que será fácilmente comprensible para un experto en el campo de la síntesis orgánica. Los procedimientos convencionales para utilizar tales grupos protectores, así como algunos ejemplos de grupos protectores adecuados, se describen, por ejemplo, en *“Protective Groups in Organic Synthesis”*, T.W. Green, P.G.M. Wuts, Wiley–Interscience, Nueva York, (1999).

10 Se puede realizar una transformación de un grupo o sustituyente en otro grupo o sustituyente mediante manipulación química en cualquier producto intermedio o final en la ruta sintética hacia el producto final; el tipo de transformación está limitado solamente por la incompatibilidad inherente de otros grupos funcionales contenidos en la molécula a las condiciones o reactivos empleados en la transformación. Tales incompatibilidades inherentes y las formas de evitarlas llevando a cabo las transformaciones apropiadas y los pasos sintéticos en un orden adecuado, serán fácilmente comprensibles para un experto en el campo de la síntesis orgánica.

15 A continuación, se muestran algunos ejemplos de transformaciones. Para consultar algunas referencias y descripciones de otras transformaciones adecuadas, remítase a *“Comprehensive Organic Transformations – A Guide to Functional Group Preparations”* R. C. Larock, Wiley VCH, 2.<sup>a</sup> edición (1999).

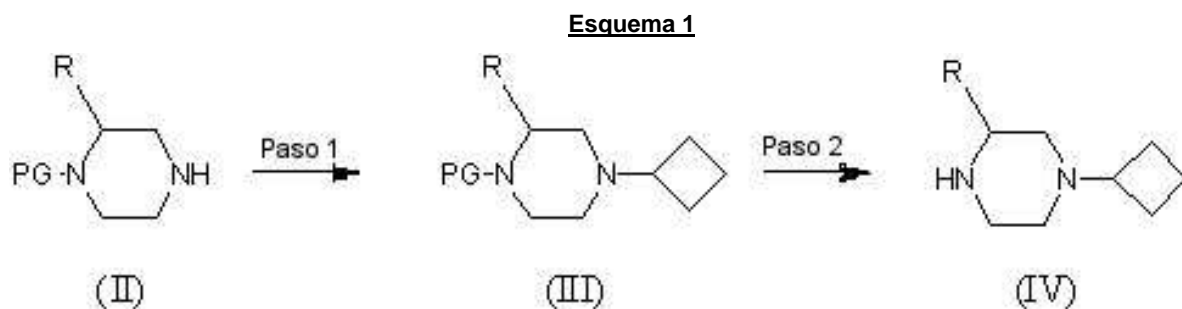
20 A continuación se muestran algunas condiciones de reacción a modo de ejemplo y se sobrentiende que las condiciones de reacción descritas no se limitan únicamente a las condiciones de reacción descritas. Algunas referencias y descripciones de otras condiciones de reacción adecuadas están descritas en libros de texto de química orgánica, como por ejemplo *“Advanced Organic Chemistry”*, marzo 6.<sup>a</sup> edición, Wiley Interscience (2007) y *“Organic Synthesis”*, Smith, 2.<sup>a</sup> edición, McGraw Hill (2001).

25 Las técnicas para la purificación de intermedios y productos finales incluyen, por ejemplo, cromatografía de fase normal e inversa en columna o placa rotatoria, recristalización, destilación y extracción líquido–líquido o sólido–líquido, cada una de las cuales será fácilmente comprensible para un experto en la materia.

30 El término “grupo protector de amino” se refiere a restos reconocidos en la materia capaces de unirse a un grupo amino para prevenir que el grupo amino participe en reacciones que tienen lugar en otras partes de la molécula que contiene el grupo amino. Los grupos protectores de amino aceptables incluyen sin carácter limitante, por ejemplo, los grupos protectores de amino descritos en *“Protective Groups in Organic Synthesis”*, 4.<sup>a</sup> edición, John Wiley Interscience, 2006. El grupo protector de amino puede ser, por ejemplo, un grupo protector de tipo uretano (también denominado grupo protector carbamato), el cual incluye sin carácter limitante, por ejemplo, grupos arilalquiloxycarbonilo, como por ejemplo benciloxycarbonilo; y grupos alcoxicarbonilo, como por ejemplo metoxycarbonilo y *tert*-butoxicarbonilo. El grupo protector de amino suele ser *tert*-butoxicarbonilo.

35 En general, los compuestos de fórmula I se pueden preparar de acuerdo con los siguientes Esquemas y el conocimiento general de un experto en la materia y/o de acuerdo con los métodos establecidos en los Ejemplos que se proporcionan a continuación. Un experto en la materia podrá seleccionar fácilmente los disolventes, temperaturas, presiones y otras condiciones de reacción. Los materiales de partida se pueden adquirir de proveedores comerciales o bien un experto en la materia puede prepararlos fácilmente.

40 El término “alquilo C<sub>1-6</sub>” se refiere a un radical alcano (hidrocarburo) de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. Algunos grupos “alquilo C<sub>1-6</sub>” a modo de ejemplo incluyen, sin carácter limitante, metilo, etilo, propilo, isopropilo, 1-metilpropilo, *n*-butilo, *t*-butilo, isobutilo, pentilo, hexilo e isohexilo.



Para los compuestos representados en el Esquema 1, PG es un grupo protector de amino y R es H o un alquilo C<sub>1-6</sub>.

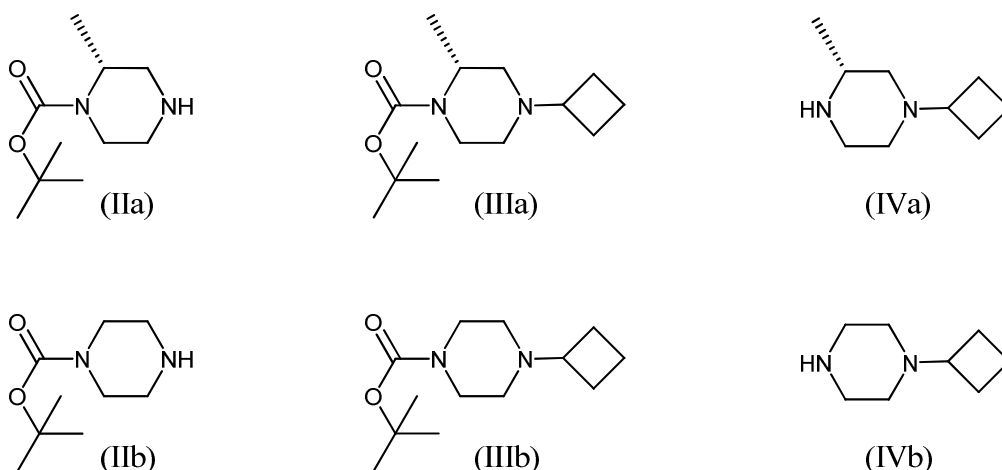
En una realización, el alquilo C<sub>1-6</sub> se selecciona entre metilo, etilo, propilo y isopropilo.

5 En otra realización, el grupo protector de amino es *tert*-butoxicarbonilo.

En una realización adicional, R es H.

En otra realización más, R es metilo.

En otra realización adicional más, los compuestos de fórmula II, III y IV son compuestos de fórmula IIa, IIb, IIIa, IIIb, IVa y IVb, respectivamente:



10 En otra realización adicional más, los compuestos de fórmula II, III y IV se seleccionan entre la fórmula IIa, fórmula IIb, fórmula IIIa, fórmula IIIb, fórmula IVa y fórmula IVb.

15 En otra realización adicional más, los compuestos de acuerdo con la fórmula II, III o IV pueden estar en forma de una sal adecuada, como por ejemplo el acetato o diclorhidrato. En ciertas realizaciones, los compuestos de fórmula IVa y IVb pueden estar en forma de la sal de diclorhidrato.

Paso 1:

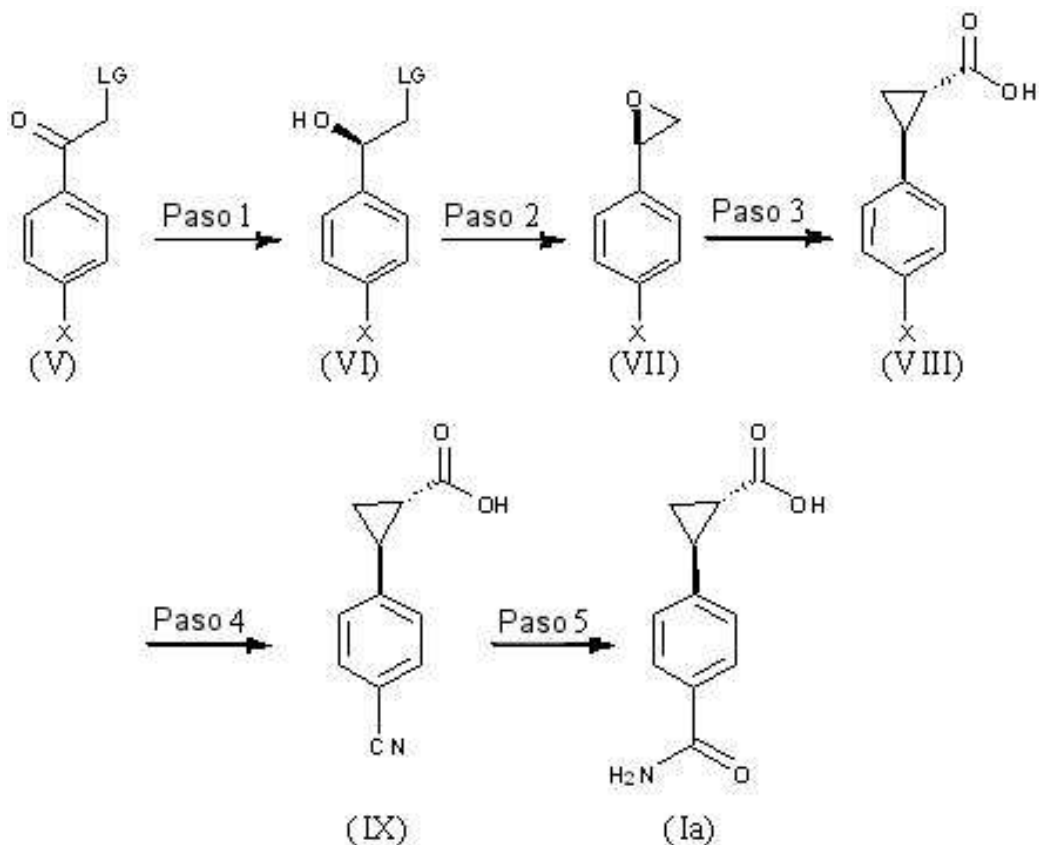
20 Los compuestos de acuerdo con la fórmula III se pueden obtener tratando los compuestos de acuerdo con la fórmula II con ciclobutanona y un agente reductor adecuado, como por ejemplo triacetoxiborohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio, en un disolvente adecuado, como por ejemplo 1,2-dicloroetano, tetrahidrofurano, etanol o ácido acético, o una mezcla de disolventes que comprenda dos o más disolventes, como por ejemplo una mezcla de disolventes que comprenda etanol y ácido acético. Los compuestos de acuerdo con la fórmula II se pueden adquirir de proveedores comerciales e incluyen, por ejemplo, (*R*)-Boc-2-metilpiperazina, la cual se puede adquirir de Lanzhou Boc Chemical Co., y *N*-Boc-piperazina, la cual se puede adquirir de Sigma-Aldrich. En ciertas realizaciones, los compuestos de acuerdo con la fórmula III no se aíslan, sino que se someten directamente al paso 2.

25

Paso 2:

Los compuestos de acuerdo con la fórmula IV se pueden obtener tratando los compuestos de acuerdo con la fórmula III con un reactivo adecuado para desproteger el grupo amino, como por ejemplo un ácido, como por ejemplo ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético o ácido sulfónico, en un disolvente adecuado, como por ejemplo dioxano, diclorometano, 2-propanol, o una mezcla de disolventes que comprenda dos o más disolventes, como por ejemplo una mezcla de disolventes que comprenda 2-propanol y tolueno.

**Esquema 2**



Para los compuestos representados en el Esquema 2, X es F, Cl, Br o I; y LG es Cl, Br, I, tosilato, brosilato, nosilato o mesilato.

- 10 En otra realización, X es Cl, Br o I; y LG es Cl, Br, I, tosilato, brosilato, nosilato o mesilato. En una realización adicional, X es Br. En una realización adicional más, LG es Cl. En otra realización más, LG es Cl, Br, I o tosilato. En otra realización adicional más, X es Br y LG es Cl.

Pasos 1 y 2:

- 15 Los compuestos de acuerdo con la fórmula VI (paso 1) y VII (pasos 1 y 2, en el último caso ya sea paso a paso o con un procedimiento en cadena) se pueden obtener, por ejemplo, a partir del compuesto V ya sea mediante una transformación enzimática, una hidrogenación de transferencia catalítica o una reducción utilizando una oxazaborolidina quiral junto con un agente reductor, seguida por un tratamiento básico en presencia o no de un catalizador de transferencia de fase en un disolvente adecuado. Se pueden encontrar descripciones de estas transformaciones, por ejemplo, en *Speciality Chemicals Magazine*, 27(8), 32-33(2007); WO2008064817; Faming Zhuanli Shenqing, 101747211; WO 2006036015; WO 2006028290; WO 2007011065; *Organic Letters* (2002), 4(24), 4373-4376; WO 2002051781; *Tetrahedron* (2004), 60(34), 7411-7417; *Organic Letters* (2007), 9(2), 255-257; y *Journal of the Chemical Society*, Perkin Transactions 1 (2001), (10), 1204-1211.

- 25 En una realización, los compuestos de acuerdo con la fórmula VI se pueden obtener añadiendo un compuesto de acuerdo con la fórmula V, el cual se disuelve en un disolvente adecuado, como por ejemplo tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, tolueno, diclorometano o una mezcla de dos o más de estos, a una solución que comprende i) un agente reductor adecuado, como por ejemplo borano\*THF o borano/sulfuro de dimetilo en un disolvente adecuado, como por ejemplo tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, tolueno, diclorometano o una mezcla de dos o

más de estos, y ii) una oxazaborolidina quiral, como por ejemplo (*R*)-(+)-metil-CBS-oxazaborolidina (N.º de CAS 112022-83-0).

5 En otra realización, los compuestos de acuerdo con la fórmula VII se pueden obtener tratando un compuesto de fórmula VI en un primer disolvente adecuado, como por ejemplo diclorometano, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano o una mezcla de dos o más de estos, con un catalizador de transferencia de fase, como por ejemplo una sal de amonio (por ejemplo, cloruro de metiltributilamonio o cloruro de tetrabutilamonio), una sal de amonio heterocíclico (por ejemplo, dicloruro de 1,1'-dibencil-4,4'-bipiridinio, metilsulfato de 1,2,3-trimetilimidazolio) o una sal de fosfonio (por ejemplo, cloruro de tetrabutilfosfonio o cloruro de tetrafenilfosfonio), con una base adecuada, como por ejemplo hidróxido de sodio diluido en un segundo disolvente adecuado, como por ejemplo agua. En una  
10 realización, el primer y el segundo disolvente forman dos fases cuando se mezclan.

En otra realización más, los compuestos de acuerdo con la fórmula VII se pueden obtener tratando un compuesto de fórmula VI con una base adecuada, como por ejemplo hidróxido de sodio o hidróxido de litio, en un disolvente adecuado, como por ejemplo metanol, etanol, tetrahidrofurano, dioxano, agua o una mezcla de dos o más de estos. En otra realización adicional más, la base es hidróxido de sodio cuando X es Br y LG es Cl.

15 Los compuestos de acuerdo con la fórmula V se pueden adquirir de proveedores comerciales e incluyen 1-(4-bromofenil)-2-cloroetanona, la cual se puede adquirir de, por ejemplo, Jiangyan Keyan Fine Chemical Co. Ltd. Los compuestos de acuerdo con la fórmula VII se pueden adquirir de proveedores comerciales e incluyen (*R*)-2-(4-bromofenil)oxirano, el cual se puede adquirir de, por ejemplo, American Custom Chemicals Corp.

20 En ciertas realizaciones, los compuestos de acuerdo con la fórmula VI no se aíslan, sino que se someten directamente al paso 2. En ciertas realizaciones, los compuestos de acuerdo con la fórmula VII no se aíslan, sino que se someten directamente al paso 3.

Paso 3:

25 Los compuestos de acuerdo con la fórmula VIII se pueden obtener, por ejemplo, a partir de los compuestos de acuerdo con la fórmula VII mediante la metodología descrita, por ejemplo, en WO 2006087169 y *Org. Proc. Res. Dev.* **2002**, 6, 618.

30 En una realización, los compuestos de acuerdo con la fórmula VIII se pueden obtener preparando una solución de i) una primera base adecuada, como por ejemplo alquillitio (por ejemplo, *n*-hexillitio) en un disolvente adecuado, como por ejemplo hexano, y ii) un fosfonoacetato de trialquilo C<sub>1-6</sub> adecuado (por ejemplo, fosfonoacetato de trietilo, fosfonoacetato de trimetilo y dietilfosfonoacetato de metilo) en un disolvente adecuado, como por ejemplo tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano o una mezcla de estos, y combinando con esta un compuesto de acuerdo con la fórmula VII en un disolvente adecuado, como por ejemplo tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano o una mezcla de estos. La mezcla resultante se trata además con una segunda base adecuada, como por ejemplo hidróxido de sodio o hidróxido de litio. Antes de añadir la segunda base, se forma un intermedio no aislado que contiene un alquiléster, como por ejemplo etiléster, el cual contiene el grupo ácido carboxílico libre del compuesto de  
35 fórmula VIII. En una realización, el intermedio no aislado que se forma antes de añadir la segunda base se aísla.

En una realización adicional, el compuesto de acuerdo con la fórmula VIII se purifica mediante recristalización utilizando un disolvente adecuado, como por ejemplo etanol, agua, tolueno, isooctano o una mezcla de dos o más de estos.

40 En una realización donde X es Br, la primera base es *n*-hexillitio; el fosfonoacetato de trialquilo C<sub>1-6</sub> es fosfonoacetato de trietilo; y la segunda base es hidróxido de sodio.

Los compuestos de acuerdo con la fórmula V se pueden adquirir de proveedores comerciales e incluyen el ácido (1*S*, 2*S*)-2-(4-bromofenil)ciclopropanocarboxílico, el cual se puede adquirir de, por ejemplo, BOC Sciences.

Paso 4:

45 Se puede obtener un compuesto de acuerdo con la fórmula IX tratando un compuesto de acuerdo con la fórmula VIII en un disolvente adecuado, como por ejemplo dimetilformamida, con un metal adecuado, como el zinc (por ejemplo, zinc en polvo); un catalizador adecuado, como por ejemplo bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio(0); y un cianuro metálico adecuado, como por ejemplo cianuro de zinc (II).

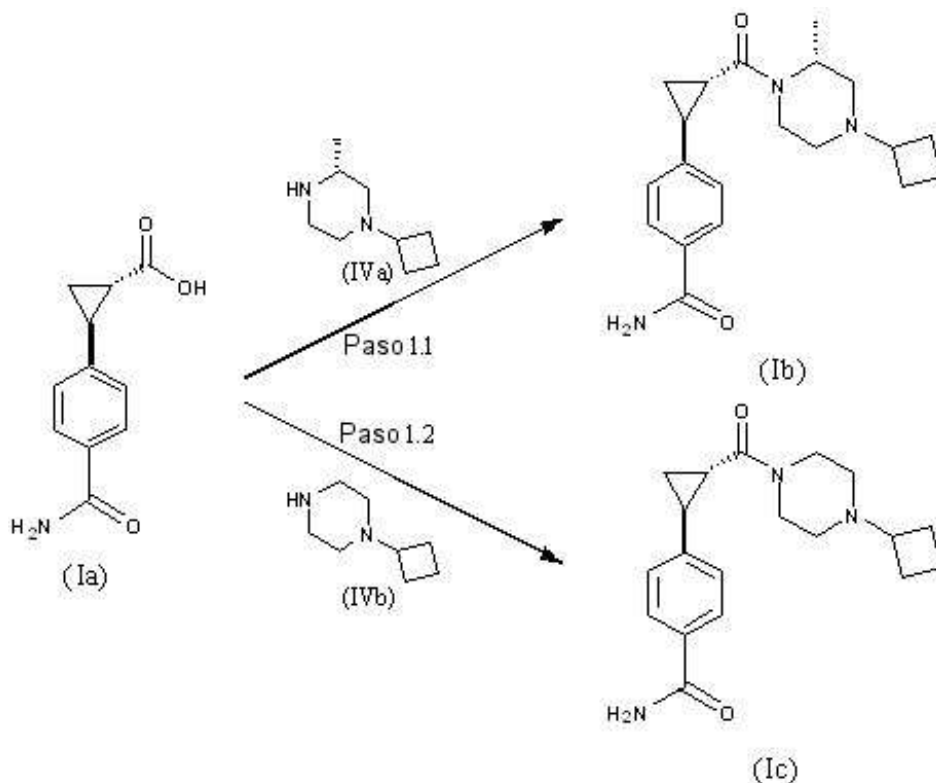
En ciertas realizaciones, los compuestos de acuerdo con la fórmula IX no se aíslan, sino que se someten directamente al paso 5.

50 Paso 5:

Se puede obtener un compuesto de acuerdo con la fórmula la tratando un compuesto de acuerdo con la fórmula IX en un disolvente adecuado, como por ejemplo agua, con una base adecuada, como por ejemplo hidróxido de sodio,

y un peróxido adecuado, como por ejemplo peróxido de hidrógeno, y a continuación haciendo un tratamiento con una solución ácida adecuada, como por ejemplo una solución acuosa de hidrogenosulfato de sodio.

### Esquema 3



#### 5 Paso 1.1

Se puede obtener un compuesto de acuerdo con la fórmula Ib tratando un compuesto de acuerdo con la fórmula Ia con un agente activante adecuado, como por ejemplo 1,1'-carbonildiimidazol, en un disolvente adecuado, como por ejemplo tetrahidrofurano, cloroformo, dimetilformamida, 2-metiltetrahidrofurano o mezclas de uno o más de estos, y añadiendo posteriormente un compuesto de acuerdo con la fórmula IV o una sal adecuada de este, como por ejemplo diclorhidrato, y una base adecuada, como por ejemplo trietilamina o diisopropiltilamina.

En una realización, se puede obtener un compuesto de acuerdo con la fórmula Ib tratando un compuesto de acuerdo con la fórmula Ia con un compuesto de fórmula IV o una sal adecuada de este, como por ejemplo el diclorhidrato, en presencia de una base adecuada, como por ejemplo *N*-metilmorfolina, diisopropiltilamina o trietilamina, y un agente activante adecuado, como por ejemplo hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N,N*-tetrametiluronio, hexafluorofosfato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N,N*-tetrametiluronio, 1,1'-carbonildiimidazol o una mezcla de 1-hidroxibenzotriazol y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, en un disolvente adecuado, como por ejemplo dimetilformamida, Me-THF, agua o mezclas de estos.

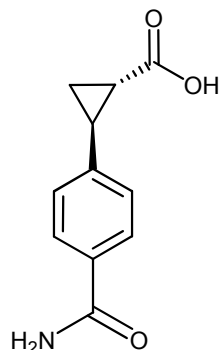
#### Paso 1.2

Se puede obtener un compuesto de acuerdo con la fórmula Ic tratando un compuesto de acuerdo con la fórmula Ia con un compuesto de fórmula IV o una sal adecuada de este, como por ejemplo el diclorhidrato, en presencia de una base adecuada, como por ejemplo *N*-metilmorfolina o diisopropiltilamina, y un agente activante adecuado, como por ejemplo hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N,N*-tetrametiluronio, hexafluorofosfato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N,N*-tetrametiluronio o una mezcla de 1-hidroxibenzotriazol y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, en un disolvente adecuado, como por ejemplo dimetilformamida, dimetilsulfóxido, agua o mezclas de estos.

En una realización, se puede obtener un compuesto de acuerdo con la fórmula Ic tratando un compuesto de acuerdo con la fórmula Ia con un agente activante adecuado, como por ejemplo 1,1'-carbonildiimidazol, en un disolvente adecuado, como por ejemplo tetrahidrofurano, cloroformo, dimetilformamida, 2-metiltetrahidrofurano o mezclas de uno o más de estos, y añadiendo posteriormente un compuesto de acuerdo con la fórmula IVb o una sal adecuada

de este, como por ejemplo el diclorhidrato, y una base adecuada, como por ejemplo trietilamina o diisopropilamina.

Un aspecto de la invención es un compuesto de fórmula Ia o una sal farmacéuticamente aceptable de este,



5 (Ia)

para ser utilizado como intermedio en la preparación de los compuestos de fórmula Ib y Ic.

### Ejemplos

La presente invención se define en mayor profundidad con los siguientes Ejemplos. Debe entenderse que los Ejemplos se proporcionan únicamente a modo ilustrativo. A partir de la discusión anterior y los Ejemplos, un experto en la materia puede establecer las características esenciales de la descripción y, sin alejarse de la naturaleza de esta, puede realizar varios cambios y modificaciones para adaptar la descripción a diferentes usos y condiciones. Por consiguiente, la descripción no está limitada por los ejemplos ilustrativos que se exponen en la presente a continuación.

Todas las temperaturas están en grados Celsius (°C) y no están corregidas.

15 A menos que se indique lo contrario, los reactivos comerciales utilizados en la preparación de los compuestos de los ejemplos se utilizaron tal como se recibieron, sin purificación adicional.

A menos que se indique lo contrario, los disolventes utilizados en la preparación de los compuestos de los ejemplos eran de calidad anhidra comercial y se utilizaron sin secarlos o purificarlos de forma adicional.

Todos los materiales de partida se pueden adquirir de proveedores comerciales, a menos que se indique lo contrario.

20 Se pueden emplear las siguientes abreviaturas en la presente: CBS: Corey-Bakshi-Shibata; <sup>13</sup>C RMN: resonancia magnética nuclear de carbono; d: doblete; DMF: *N,N*-dimetilformamida; DMSO: dimetilsulfóxido; EDCI x HCl: clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida; ES: electrospray; g: gramo; h: hora(s); <sup>1</sup>H RMN: resonancia magnética nuclear de protón; HPLC: cromatografía líquida de alta resolución; kg: kilogramo; L: litro; m: multiplete; M: molar; mL: mililitro; MHz: megahertz; min: minuto(s); mmol: milimol; mol: mol; MS: espectrometría de masas; NMM: *N*-metilmorfolina; ppm: partes por millón; s: singlete; 2-MeTHF: 2-metil tetrahydrofurano; a: ancho; Bu: butilo; calcd: calculado; Celite®: marca registrada de un agente de filtración compuesto de tierras de diatomeas de Celite Corporation; d: doblete; dd: doblete; ddd: doblete; dddd: doblete; DABCO: 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano; DCE: dicloroetano; DCM: diclorometano; DIPEA: *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina; DME: éter dimetílico; DMEA: dimetiletilamina; dc: doblete; dt: doblete; EDC: clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida; ESI: fuente de ionización por electrospray; EtOAc: acetato de etilo; EtOH: etanol; g: gramo; h: hora(s); HBTU: hexafluorofosfato de *O*-benzotriazol-*N,N,N,N*-tetrametiluronio; HOBT: *N*-hidroxibenzotriazol; HRMS: espectrometría de masas de alta resolución; *i*PrOH: isopropanol; MeOH: metanol; mg: miligramo; MgSO<sub>4</sub>: sulfato de magnesio anhidro (agente desecador); MPLC: cromatografía líquida de media presión; MTBE: éter *tert*-butil metílico; NaHCO<sub>3</sub>: bicarbonato de sodio; NH<sub>4</sub>Cl: cloruro de amonio; c: cuadruplete; q: quintuplete; ta: temperatura ambiente; sat: saturado/a; t: triplete; TEA: trietilamina; *t*BuOH: *tert*-butanol; td: triplete; TFA: ácido trifluoroacético; y THF: tetrahydrofurano.

Los espectros de masas se registraron en un MS Waters que consistía en un Alliance 2795 (LC (fase móvil: 5-90% B; A: H<sub>2</sub>O con el 0.1% de ácido fórmico, B: CH<sub>3</sub>CN, análisis de 8.6 min) con una columna Xbridge C18, 3.0 x 50 mm, tamaño de partícula de 2.5 μm) y un detector Waters Micromass ZQ a 120 °C. El espectrómetro de masas estaba equipado con una fuente de ionización por electrospray (ESI) operada en modo de ión positivo o negativo. El espectrómetro de masas hizo un barrido de *m/z* entre 120 y 800.

Los espectros de <sup>1</sup>H RMN se registraron en un espectrómetro Bruker UltraShield Advance 400 MHz/ 54 mm y se

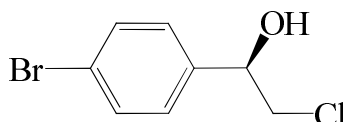


procesaron con la versión 2.6 del software XWIN-NMR. Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se expresan en partes por millón a partir del disolvente deuterado utilizado.

Los espectros de  $^{13}\text{C}$  RMN se registraron en un espectrómetro Bruker UltraShield Advance 125 MHz / 54mm y se procesaron con la versión 2.6 del software XWIN-NMR. Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se expresan en partes por millón a partir del disolvente deuterado utilizado.

5

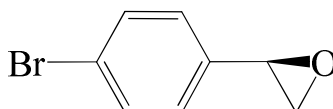
**Ejemplo 1**  
**(R)-1-(4-Bromofenil)-2-cloroetanol**



Se mezcló borano/sulfuro de dimetilo (2.0 kg, 24.8 mol, 94% p/p) con tolueno (8 L) a una  $T_{\text{camisa}} = 20\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Se añadió (R)-(+)-metil-CBS-oxazaborolidina (2.6 kg, 2.74 mol, 1M) como una disolución en tolueno. El reactor se lavó con tolueno (0.5 L) y se fijó una  $T_{\text{camisa}}$  de  $45\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Se disolvió 1-(4-bromofenil)-2-cloroetanol (7.84 kg, 33.6 mol), la cual se puede adquirir de Jiangyan Keyan Fine Chemical Co. Ltd, en 2-MeTHF (75 L) en un recipiente aparte y, cuando la  $T_{\text{interna}}$  superó los  $40\text{ }^{\circ}\text{C}$  en el reactor, la solución de 2-MeTHF se añadió durante 3 h. Este último recipiente se lavó con 2-MeTHF (2 L) y se añadió a la mezcla de reacción, la cual se agitó a una  $T_{\text{camisa}} = 45\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 1 h. El análisis de una muestra por HPLC indicó una conversión completa en este punto utilizando el siguiente método de gradiente (fase móvil 20-90% de B; A: 5% de  $\text{CH}_3\text{CN}$  en  $\text{H}_2\text{O}$  con 0.1% de TFA, B: 95% de  $\text{CH}_3\text{CN}$  en  $\text{H}_2\text{O}$  con 0.085% de TFA, análisis de 10 min) con una columna Chromolith Performance RP-18e, 4.6 x 100 mm. La mezcla de reacción se enfrió hasta una  $T_{\text{camisa}} = 10\text{ }^{\circ}\text{C}$  antes de añadir lentamente MeOH (36 L) para desactivar la reacción. El primer litro de MeOH se añadió durante 30 min y el resto durante 30 min más. Se separó el MeOH por destilación al vacío a una  $T_{\text{camisa}} = 50\text{ }^{\circ}\text{C}$ . La solución orgánica restante se enfrió hasta una  $T_{\text{camisa}} = 20\text{ }^{\circ}\text{C}$ , se lavó con HCl 1 M en  $\text{H}_2\text{O}$  (7 L HCl conc + 73 L  $\text{H}_2\text{O}$ ) y se concentró al vacío a una  $T_{\text{camisa}} = 50\text{ }^{\circ}\text{C}$  hasta aproximadamente 40 L. El **Ejemplo 1** obtenido en una solución de 2-MeTHF se puede almacenar a  $10\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 20 h o se puede utilizar directamente en el siguiente paso sintético.

25

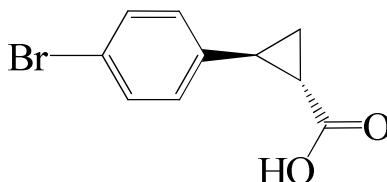
**Ejemplo 2**  
**(R)-2-(4-Bromofenil)oxirano**



Se añadió Aliquat  $\text{\textcircled{R}}$  175 (cloruro de metiltributilamonio) (1.12 kg, 4.75 moles) al **Ejemplo 1** como una solución en 2-MeTHF (33.6 moles, 40 L) a una  $T_{\text{camisa}} = 20\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Se añadió NaOH (5.1 kg, 57.4 mol, 45% p/p) diluido en  $\text{H}_2\text{O}$  (2 L) durante 20 min. La mezcla de reacción se agitó a una  $T_{\text{camisa}} = 20\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 2 h. El análisis de una muestra por HPLC indicó una conversión completa en este punto utilizando el siguiente método de gradiente (fase móvil 20-95% de B; A: 5% de  $\text{CH}_3\text{CN}$  en  $\text{H}_2\text{O}$  con 0.1% de TFA, B: 95% de  $\text{CH}_3\text{CN}$  en  $\text{H}_2\text{O}$  con 0.085% de TFA, análisis de 10 min) con una columna Chromolith Performance RP-18e, 4.6 x 100 mm. Se separó la fase acuosa y se lavó la fase orgánica con  $\text{H}_2\text{O}$  ( $2 \times 25$  L). Se añadió 2-MeTHF (25 L) y se concentró la fase orgánica al vacío a una  $T_{\text{camisa}} = 50\text{ }^{\circ}\text{C}$  hasta aproximadamente 30 L. El **Ejemplo 2** obtenido en una solución de 2-MeTHF se puede almacenar a  $5\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 140 h o se puede utilizar directamente en el siguiente paso sintético.

35

**Ejemplo 3**  
**Ácido (1S, 2S)-2-(4-bromofenil)ciclopropanocarboxílico**



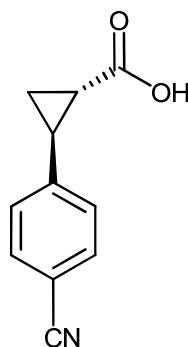
Se disolvió fosfonoacetato de trietilo (10.5 L, 51.9 mol, 98% p/p) en 2-MeTHF (14 L) a una  $T_{\text{camisa}} = -20\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Se añadió hexilitio en hexano (21 L, 48.3 mol, 2.3 M) a una velocidad que permitiera mantener la  $T_{\text{interna}}$  por debajo de  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Se lavó el reactor con 2-MeTHF (3 L) y se agitó la solución de reacción a una  $T_{\text{camisa}} = 10\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Se añadió el **Ejemplo 2** como una disolución en 2-MeTHF (33.6 mol, 30 L) durante 20 min. El reactor se lavó con 2-MeTHF (2 L) y la solución de reacción se agitó a una  $T_{\text{camisa}} = 65\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante al menos 16 h, manteniendo la  $T_{\text{camisa}} = 75\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante las

40

últimas 3 h. El análisis de una muestra por HPLC utilizando el siguiente método de gradiente (fase móvil 20-95% de B; A: 5% de CH<sub>3</sub>CN en H<sub>2</sub>O con 0.1% de TFA, B: 95% de CH<sub>3</sub>CN en H<sub>2</sub>O con 0.085% de TFA, análisis de 10 min) con una columna Chromolith Performance RP-18e, 4.6 x 100 mm indicó una conversión completa al intermedio de tipo éster (1S, 2S)-2-(4-bromofenil)ciclopropanocarboxilato de etilo. La solución de reacción se enfrió hasta una T<sub>camisa</sub> = 20 °C. Se añadió NaOH (7.6 kg, 85.5 mol, 45% p/p) diluido con H<sub>2</sub>O (12 L) durante 20 min. La solución de reacción obtenida se agitó a una T<sub>camisa</sub> = 60 °C durante al menos 2 h. El análisis de una muestra por HPLC indicó una conversión completa en este punto utilizando el siguiente método de gradiente (fase móvil 20-95% de B; A: 5% de CH<sub>3</sub>CN en H<sub>2</sub>O con 0.1% de TFA, B: 95% de CH<sub>3</sub>CN en H<sub>2</sub>O con 0.085% de TFA, análisis de 10 min) con una columna Chromolith Performance RP-18e, 4.6 x 100 mm. La solución de reacción se enfrió hasta una T<sub>camisa</sub> = 20 °C, se separó la fase acuosa y la fase orgánica se extrajo con H<sub>2</sub>O (37 L). Las fases acuosas combinadas se acidificaron hasta un pH <3.5 con H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (9 L, 131 mol, 85% p/p) diluido en H<sub>2</sub>O (12.5 L). Solamente se utilizaron 17 L de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (ac) diluido para alcanzar el pH <3.5. La fase acuosa ácida se extrajo con 2-MeTHF (2 x 15 L). Las fases orgánicas combinadas, incluido el lavado con 2-MeTHF (2 L), se concentraron al vacío a una T<sub>camisa</sub> = 50 °C hasta aproximadamente 11 L. La solución de 2-MeTHF se diluyó con EtOH (14.5 L) a una T<sub>camisa</sub> = 35 °C y se añadió H<sub>2</sub>O (16 L) durante 20 min. La solución de reacción se enfrió hasta una T<sub>camisa</sub> = 28 °C. Se añadió un núcleo de cristalización (16 g, 0.066 mol) y se agitó la solución durante 2 h a una T<sub>camisa</sub> = 28 °C. La mezcla de reacción se enfrió hasta una T<sub>camisa</sub> = 0 °C durante 6 h y se agitó durante al menos 1 h. Se añadió más H<sub>2</sub>O (8 L) durante 40 min y el producto se filtró y se lavó con H<sub>2</sub>O fría (10 L). Tras secar al vacío a 40 °C se obtuvieron 6.18 kg del **Ejemplo 3** (21.5 mol, 84% p/p), rendimiento del 64% tras cuatro pasos a partir de 7.84 kg de 1-(4-bromofenil)-2-cloroetanona (33.6 mol).

Recristalización del **Ejemplo 3**: Se mezclaron dos lotes del **Ejemplo 3** (6.18 + 7.04 kg) en EtOH (52 L) y se calentaron a una T<sub>camisa</sub> = 70 °C. Se añadió H<sub>2</sub>O (52 L). La solución de reacción se enfrió hasta una T<sub>camisa</sub> = 30 °C durante 2.5 h. Se añadió H<sub>2</sub>O (16 L) durante 20 min y se enfrió la cristalización hasta una T<sub>camisa</sub> = 20 °C durante 3 h. El producto se filtró y se lavó con una mezcla de H<sub>2</sub>O (8 L) y EtOH (2 L). Tras secar al vacío a 40 °C se obtuvieron 10.0 kg del **Ejemplo 3** (41.5 mol, 88% p/p), los cuales se redisolvieron en tolueno (39 L) e isooctano (57 L) a una T<sub>camisa</sub> = 60 °C. Se obtuvo una solución transparente. La solución de reacción se enfrió hasta una T<sub>camisa</sub> = 45 °C y se agitó durante 1 h, a continuación se enfrió hasta una T<sub>camisa</sub> = 20 °C durante 2 h. El producto se filtró y se lavó con una mezcla de tolueno (4 L) e isooctano (36 L) en dos porciones. Tras secar al vacío a 40 °C se obtuvieron 7.4 kg del **Ejemplo 3** (29.8 mol, 97% p/p), rendimiento del 44% tras cuatro pasos a partir de 7.84 + 7.93 kg de 1-(4-bromofenil)-2-cloroetanona (67.5 mol). <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.36 (s, 1H), 7.44 (d, 2H, J=8 Hz), 7.13 (d, 2H, J=8 Hz), 2.39 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.43 (m, 1H), 1.33 (m, 1H); <sup>13</sup>C-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 173.76, 139.88, 131.20, 128.24, 119.14, 24.73, 24.31, 16.78; LC-MS (ESI): m/z 239 (M-1 (Br<sup>79</sup>)) y 241 (M-1 (Br<sup>81</sup>)). R<sub>t</sub>=5.03 min con el método analítico (fase móvil: 5-90% de B; A: H<sub>2</sub>O con 0.1% de ácido fórmico, B: CH<sub>3</sub>CN, análisis de 8.6 min) con una columna Xbridge C18, 3.0 x 50 mm, tamaño de partícula de 2.5 µm. El producto se analizó en una columna quiral con un detector de UV utilizando un método isocrático (fase móvil: EtOH/isohehexano/TFA (15/85/0.1 v/v/v)) con una columna Kromosil 3-Amycoat, 150 x 4.6 mm, tamaño de partícula de 3 µm y se obtuvo una pureza enantiomérica de 98.9% de ee, R<sub>t</sub> = 5.29 min (isómero 1) y 5.97 min (isómero 2).

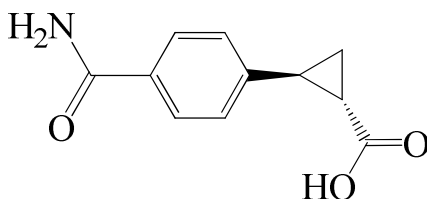
**Ejemplo 4**  
**Ácido (1S, 2S)-2-(4-cianofenil)ciclopropanocarboxílico**



Se mezcló el **Ejemplo 3** (3.7 kg, 14.9 mol, 97% p/p) con zinc en polvo (98%+, <10µm) (99 g, 1.51 mol) en DMF (13.5 L) y la suspensión se agitó a una T<sub>camisa</sub> = 20 °C. La mezcla se inertizó y se dejó con una presión de N<sub>2</sub> de 0.1-0.2 bar. Se añadió bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (0) (27.5 g, 0.054 mol) a la suspensión, se inertizó el recipiente y se dejó con una presión de N<sub>2</sub> de 0.1-0.2 bar. Se calentó la mezcla hasta una T<sub>camisa</sub> = 45 °C, se añadió Zn(CN)<sub>2</sub> (1.0 kg, 8.52 mol) a la suspensión en una porción, el sistema se inertizó y se dejó con una presión de N<sub>2</sub> de 0.1-0.2 bar (*N.B.* Las sales de cianuro son muy tóxicas). La mezcla resultante se calentó hasta una T<sub>camisa</sub> = 75 °C y se agitó durante al menos 2 h. El análisis de una muestra por HPLC indicó una conversión completa en este punto utilizando el siguiente método de gradiente (fase móvil 20-95% de B; A: 5% de CH<sub>3</sub>CN en H<sub>2</sub>O con 0.05% de ácido fórmico, B: 95% de CH<sub>3</sub>CN en H<sub>2</sub>O con 0.05% de ácido fórmico, análisis de 8 min) con una columna Chromolith Performance

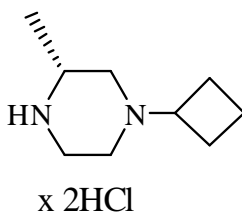
RP-18e, 4.6 x 100 mm. La mezcla de reacción se enfrió hasta una  $T_{\text{camisa}} = 20\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Se añadió gel de sílice funcionalizado con grupos tiol (Silicycle, SiliaBond Thiol) (1.07 kg, 28% p/p) y se inertizó el recipiente. La mezcla de reacción se agitó durante al menos 36 h a una  $T_{\text{camisa}} = 20\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Se filtró el agente atrapador a través de un filtro con carbón activo o un equivalente (filtros Pall). El recipiente y el sistema de filtrado se lavaron con 2-MeTHF (53 L). El filtrado y los lavados se combinaron y se agitaron a una  $T_{\text{camisa}} = 5\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Se obtuvo un líquido amarillo pálido. Se añadió NaCl (3.5 kg) en  $\text{H}_2\text{O}$  (16.4 L) durante 15 min a una velocidad que permitiera mantener la temperatura interna por debajo de  $15\text{ }^{\circ}\text{C}$ . La mezcla de reacción resultante se calentó hasta una  $T_{\text{camisa}} = 45\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se separó la fase acuosa. La fase orgánica se lavó con  $\text{NaHSO}_4 \times \text{H}_2\text{O}$  en  $\text{H}_2\text{O}$  ( $2 \times (2.87\text{ kg} + 16.4\text{ L})$ ) y NaCl en  $\text{H}_2\text{O}$  (3.5 kg + 16.4 L). La fase orgánica se enfrió hasta una  $T_{\text{camisa}} = 10\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se añadió NaOH (1.54 kg, 19.3 mol, 50% p/p) diluido en  $\text{H}_2\text{O}$  (41 L) durante 45 min. La mezcla de reacción resultante se calentó hasta una  $T_{\text{camisa}} = 30\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se separó la fase orgánica. Se agitó la fase acuosa a una  $T_{\text{camisa}} = 20\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se ajustó el pH a 6.5 con  $\text{H}_3\text{PO}_4$  (0.90 kg, 7.81 mol, 85% p/p) diluido en  $\text{H}_2\text{O}$  (5.3 L) a una velocidad que permitiera mantener la temperatura interna por debajo de  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ . El 2-MeTHF y el  $\text{H}_2\text{O}$  se separaron por destilación al vacío hasta un volumen del 85-90% del volumen anterior a la destilación, aproximadamente 8 L. La mezcla de reacción se enfrió hasta una  $T_{\text{camisa}} = 0\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se continuó añadiendo  $\text{H}_3\text{PO}_4$  (1.17 kg, 10.1 mol, 85% p/p) diluido en  $\text{H}_2\text{O}$  (8.2 L) hasta un pH=4. Se agitó la suspensión durante toda la noche a una  $T_{\text{camisa}} = 10\text{ }^{\circ}\text{C}$ . El producto se filtró y se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  ( $2 \times 4\text{ L}$ ). Tras secar al vacío a  $40\text{ }^{\circ}\text{C}$  se obtuvo el **Ejemplo 4** (2.24 kg, 11.2 mol, 93.2% p/p), rendimiento del 75%.  $^1\text{H}$ -RMN (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.45 (s, 1H), 7.72 (d, 2H,  $J=8\text{ Hz}$ ), 7.37 (d, 2H,  $J=8\text{ Hz}$ ), 2.50 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.50 (m, 1H), 1.42 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$ -RMN (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  173.51, 146.68, 132.27, 126.93, 118.97, 108.85, 25.16, 25.04, 17.44; LC-MS (ESI):  $m/z$  186 (M-1).  $R_t = 3.63\text{ min}$  con el método analítico (fase móvil: 5-90% de B; A:  $\text{H}_2\text{O}$  con 0.1% de ácido fórmico, B:  $\text{CH}_3\text{CN}$ , análisis de 8.6 min) con una columna Xbridge C18, 3.0 x 50 mm, tamaño de partícula de 2.5  $\mu\text{m}$ .

**Ejemplo 5**  
**Ácido (1S, 2S)-2-(4-carbamoilfenil)ciclopropanocarboxílico**



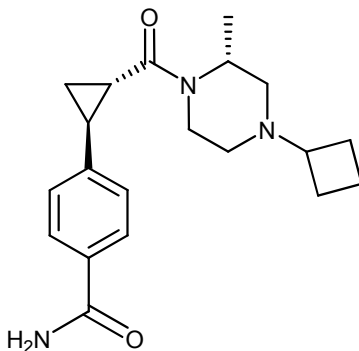
El **Ejemplo 4** (4.46 kg, 22.0 mol, 92.5% p/p) se mezcló en  $\text{H}_2\text{O}$  (40 L) a una  $T_{\text{camisa}} = 30\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Se añadió NaOH (2.25 kg, 28.1 mol, 50% p/p) diluido en  $\text{H}_2\text{O}$  (6 L) a una velocidad que permitiera mantener la  $T_{\text{interna}}$  por debajo de  $35\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Se lavó el reactor con  $\text{H}_2\text{O}$  (1 L). Si el pH no era  $\geq 12$ , se añadió más NaOH con la misma concentración que anteriormente. Se añadió peróxido de hidrógeno (4.89 kg, 50.3 mol, 35% p/p) a una velocidad que permitiera mantener la  $T_{\text{interna}}$  por debajo de  $35\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Se lavó el reactor con  $\text{H}_2\text{O}$  (1 L) y se agitó la suspensión de reacción durante 0.5-1.0 h. El análisis de una muestra por HPLC indicó una conversión completa en este punto utilizando el siguiente método de gradiente (fase móvil 20-95% de B; A: 5% de  $\text{CH}_3\text{CN}$  en  $\text{H}_2\text{O}$  con 0.05% de ácido fórmico, B: 95% de  $\text{CH}_3\text{CN}$  en  $\text{H}_2\text{O}$  con 0.05% de ácido fórmico, análisis de 8 min) con una columna Chromolith Performance RP-18e, 4.6 x 100 mm. La mezcla de reacción se enfrió hasta una  $T_{\text{camisa}} = 0\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se agitó durante al menos 0.5 h una vez se alcanzó la temperatura. La sal sódica del **Ejemplo 5** se filtró y se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  fría ( $2 \times 7\text{ L}$ ). El sólido se lavó en suspensión sobre el filtro con  $\text{NaHSO}_4 \times \text{H}_2\text{O}$  (2.76 kg, 20.0 mol) diluido en  $\text{H}_2\text{O}$  (35 L). Se agitó la suspensión a una  $T_{\text{camisa}} = 0\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 1 h. Si el pH no era  $< 3.7$ , se ajustó con  $\text{NaHSO}_4 \times \text{H}_2\text{O}$  en  $\text{H}_2\text{O}$ . El producto se filtró y se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  fría ( $3 \times 14\text{ L}$ ). Tras secar al vacío a  $40\text{ }^{\circ}\text{C}$  se obtuvo el **Ejemplo 5** (4.0 kg, 18.2 mol, 93.4% p/p), rendimiento del 83%.  $^1\text{H}$ -RMN (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.40 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.79 (d, 2H,  $J=8\text{ Hz}$ ), 7.32 (s, 1H), 7.23 (d, 2H,  $J=8\text{ Hz}$ ), 2.44 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.47 (m, 1H), 1.39 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$ -RMN (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  173.83, 167.67, 143.94, 132.17, 127.68, 125.73, 25.21, 24.67, 17.11; LC-MS (ESI):  $m/z$  206 (M+1).  $R_t = 2.13\text{ min}$  con el método analítico (fase móvil: 5-90% de B; A:  $\text{H}_2\text{O}$  con 0.1% de ácido fórmico, B:  $\text{CH}_3\text{CN}$ , análisis de 8.6 min) con una columna Xbridge C18, 3.0 x 50 mm, tamaño de partícula de 2.5  $\mu\text{m}$ . El producto se analizó en una columna quiral con un detector de UV utilizando un método isocrático (fase móvil: EtOH/isohehexano/TFA (15/85/0.1 v/v/v)) con una columna Kromosil 3-Amycoat, 150 x 4.6 mm, tamaño de partícula de 3  $\mu\text{m}$  y se obtuvo una pureza enantiomérica de  $>99\%$  de ee,  $R_t = 13.40\text{ min}$  (isómero 1) y 22.22 min (isómero 2).

**Ejemplo 6**  
**(R)-1-Ciclobutil-3-metilpiperazina x 2HCl**



Se disolvió (*R*)-Boc-2-metilpiperazina (350 g, 1.71 mol, 98% p/p), la cual se puede adquirir de Lanzhou Boc Chemical Co., en EtOH (2.75 L) a una  $T_{\text{camisa}} = 20\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Se añadió ácido acético (1.37 L) en una porción y a continuación se añadió ciclobutanona (184 g, 2.57 mol). Se lavó el reactor con EtOH (250 mL) y la solución de color amarillo pálido se agitó a una  $T_{\text{camisa}} = 20\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 1 h. Se añadió  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (497 g, 2.48 mol, 95% p/p) en 20 porciones durante 90 min. Se utilizó EtOH (340 mL) para lavar. Se agitó la mezcla de reacción durante 2 h. Se analizó una muestra por GC utilizando una columna HP-5MS (longitud de 25 m, diámetro interno de 0.32 mm, película de 0.52  $\mu\text{m}$ ) con un método de gradiente (2 min a 60  $^{\circ}\text{C}$ , a continuación 25  $^{\circ}\text{C}/\text{min}$  durante 8 min y a continuación 2 min a 260  $^{\circ}\text{C}$ ). Se utilizó He como gas, una temperatura del inyector = 200  $^{\circ}\text{C}$  y una temperatura del detector = 300  $^{\circ}\text{C}$ . Se añadió más  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (30 g, 0.14 mol) para completar la reacción en 1 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta una  $T_{\text{camisa}} = 0\text{ }^{\circ}\text{C}$  antes de desactivarla con NaOH 5M (5.5 L). Se destiló el EtOH al vacío a una  $T_{\text{camisa}} = 50\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Se extrajo la fase acuosa con tolueno (5.5 L) a una  $T_{\text{camisa}} = 20\text{ }^{\circ}\text{C}$ . La fase orgánica se combinó con un segundo lote, preparado a partir de (*R*)-Boc-2-metilpiperazina (300 g, 1.47 mol, 98% p/p). Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío a una  $T_{\text{camisa}} = 50\text{ }^{\circ}\text{C}$  hasta aproximadamente 2 L. La solución obtenida del intermedio en tolueno se puede almacenar a 5  $^{\circ}\text{C}$  durante varios días. La solución en tolueno se diluyó con 2-propanol (2L) a una  $T_{\text{camisa}} = 10\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se añadió HCl en 2-propanol (1.06 L, 6.36 mol, 6M) diluido en 2-propanol (2 L) durante 30 min. La solución de reacción se calentó hasta una  $T_{\text{camisa}} = 48\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Se añadió HCl en 2-propanol (2.12 L, 12.72 mol, 6M) diluido en 2-propanol (2 L) durante 2 h a una  $T_{\text{interna}} = 46\text{ }^{\circ}\text{C}$ . La solución de reacción se mantuvo a una  $T_{\text{camisa}} = 48\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 3 h más antes de enfriarla hasta una  $T_{\text{camisa}} = 0\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 1 h. Se añadió una mezcla como núcleo de cristalización (0.4 L de solución de reacción con el **Ejemplo 6** (0.2 g, 0.89 mmol)). La mezcla de reacción se agitó a una  $T_{\text{camisa}} = 0\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante toda la noche y se filtró el producto. Tras secar al vacío a 40  $^{\circ}\text{C}$  se obtuvo el **Ejemplo 6** (620 g, 2.63 mol, 96.3% p/p), rendimiento del 83%.  $^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.46 (s, 1H), 10.13 (s, 2H), 3.35-3.74 (m, 6H), 3.09 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.39 (m, 2H), 2.16 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.32 (d, 3H,  $J=6.4\text{ Hz}$ );  $^{13}\text{C-RMN}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  58.50, 49.62, 48.13, 44.30, 24.48, 24.38, 15.25, 13.26.

**Ejemplo 7**  
**4-((1S, 2S)-2-(((R)-4-Ciclobutil-2-metilpiperazin-1-il)carbonil)ciclopropil}benzamida**

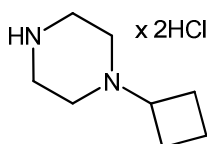


Se mezcló el **Ejemplo 5** (10.0g, 48.7 mmol) en 2-MeTHF (200 mL) a una  $T_{\text{camisa}} = 25\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (11.0 g, 53.6 mmol, 82.1% p/p) en una porción. La suspensión de reacción se calentó lentamente hasta una  $T_{\text{camisa}} = 85\text{ }^{\circ}\text{C}$  y, después de aproximadamente 5 h, la suspensión de reacción se enfrió hasta una  $T_{\text{mezcla de reacción}} = 25\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Se añadieron el **Ejemplo 6** (13.8 g, 58.5 mmol) y TEA (7.55 mL, 53.6 mmol) a la suspensión de reacción. La suspensión de reacción se calentó hasta una  $T_{\text{camisa}} = 70\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 3 h. El análisis de una muestra por HPLC indicó una conversión completa en este punto utilizando el método de gradiente (fase móvil 20-95% de B; A: 5% de  $\text{CH}_3\text{CN}$  en  $\text{H}_2\text{O}$  con 0.1% de TFA, B: 95% de  $\text{CH}_3\text{CN}$  en  $\text{H}_2\text{O}$  con 0.085% de TFA, análisis de 10 min) con una columna Chromolith Performance RP-18e, 4.6 x 100 mm. La suspensión de reacción se enfrió hasta una  $T_{\text{camisa}} = 40\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Se añadió  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  1M en salmuera (90 mL). Se separó la fase acuosa y se lavó la fase orgánica con salmuera (2 L). La presencia del **Ejemplo 7** se determinó en la fase orgánica mediante  $^1\text{H}$  RMN y el volumen de la fase orgánica se ajustó a 10 volúmenes relativos (15.4 g del **Ejemplo 7**). La fase orgánica se enfrió hasta una  $T_{\text{camisa}} = 15\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se extrajo con  $\text{H}_3\text{PO}_4$  al 10% en  $\text{H}_2\text{O}$  (que se añadió hasta obtener un pH de 2.5, 110 mL). Se recogió la fase acuosa inferior y la fase orgánica resultante se volvió a extraer con  $\text{H}_3\text{PO}_4$  al 10% en  $\text{H}_2\text{O}$  (50 mL). Las fases acuosas combinadas se basificaron hasta un pH > 12 con KOH 5M y se extrajeron con MeTHF dos veces (200 mL, 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se extrajeron con salmuera (50 mL) y se filtraron para

eliminar las sales inorgánicas. La presencia del **Ejemplo 7** se determinó en la fase orgánica mediante  $^1\text{H}$  RMN y el volumen de la fase orgánica se redujo a 6 volúmenes relativos (14.4 g del **Ejemplo 7**, 86 mL). Se llevó a cabo una cristalización empezando con una  $T_{\text{camisa}} = 55\text{ }^\circ\text{C}$ . Tras enfriar hasta una  $T_{\text{camisa}} = 40\text{ }^\circ\text{C}$ , se añadieron heptano (21.6 mL) y un núcleo de cristalización (128 mg del **Ejemplo 7**). Después de dejar reposar la mezcla, se enfrió hasta una  $T_{\text{camisa}} = 20\text{ }^\circ\text{C}$  y a continuación se llevó a cabo una segunda adición de heptano (64.8 mL). Se filtró el producto y se lavó con MeTHF/heptano dos veces (2 x 30 mL). Tras secar al vacío a  $40\text{ }^\circ\text{C}$  se obtuvieron 12.6 g del **Ejemplo 7** (35.2 mmol, 98.7% p/p, rendimiento del 75%).  $^1\text{H}$ -RMN (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.91 (sa, 1H), 7.78 (d,  $J=8.4\text{ Hz}$ , 2H), 7.30 (sa, 1H), 7.25 (d,  $J=8.0\text{ Hz}$ , 2H), 4.54 y 4.36 (sa, 1H), 4.17 y 4.01 (d,  $J=12.2\text{ Hz}$ , 1H), 3.20 y 2.80 (t,  $J=11.9\text{ Hz}$ , 1H), 2.74 (d,  $J=11.4\text{ Hz}$ , 1H), 2.67-2.55 (m, 2H), 2.33 (sa, 2H), 1.99-1.88 (m, 2H), 1.88 -1.53 (m, 6H), 1.48-1.37 (m, 1H), 1.27 (sa, 3H), 1.12 (sa, 1H); LC-MS (ESI):  $m/z$  342 (M+1).  $R_t = 1.68\text{ min}$  con el método analítico (fase móvil: 5-90% de B; A:  $\text{H}_2\text{O}$  con 0.1% de ácido fórmico, B:  $\text{CH}_3\text{CN}$ , análisis de 8.6 min) con una columna Xbridge C18, 3.0 x 50 mm, tamaño de partícula de 2.5  $\mu\text{m}$ . La pureza de LC del producto se analizó en una columna Atlantis T3 (3.0 x 150 mm, tamaño de partícula de 3.0  $\mu\text{m}$ ) con un detector de UV (250 nm) utilizando un método de gradiente (fase móvil 2-50% de B; A:  $\text{H}_2\text{O}$  con 0.03% de TFA, B:  $\text{CH}_3\text{CN}$  con 0.03% de TFA, análisis de 30 min) y se obtuvo una pureza representada por un área del 99.48% a 12.06 min. El producto se analizó por SFC quiral (detección UV) utilizando un método isocrático (fase móvil: 55% de EtOH con 0.1% de DMEA,  $\text{CO}_2$  supercrítico) en una columna ChiralPak AD-H, 10 x 250 mm, tamaño de partícula de 5  $\mu\text{m}$  y se obtuvo una pureza enantiomérica de > 99% de ee,  $R_t = 1.98\text{ min}$ .

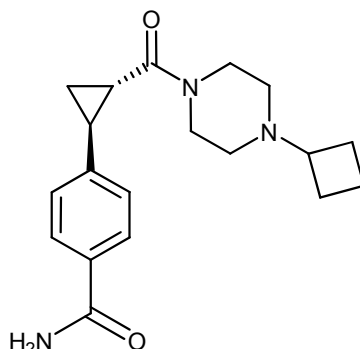
### **Ejemplo 8**

#### **1-Ciclobutilpiperazina x 2HCl**



Se disolvió *N*-Boc-piperazina (46 g, 0.25 mol), la cual se puede adquirir de SAFC, en EtOH (415 mL) a una  $T_{\text{camisa}} = 20\text{ }^\circ\text{C}$ . Se añadió ácido acético (140 mL) en una porción y a continuación se añadió ciclobutanona (26.5 g, 0.37 mol). Se lavó el reactor con EtOH (25 mL) y la solución de color amarillo pálido se agitó a una  $T_{\text{camisa}} = 20\text{ }^\circ\text{C}$  durante 1 h. Se añadió  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (80 g, 0.36 mol, 95% p/p) en 20 porciones durante 2 h. Se utilizó EtOH (25 mL) para lavar. Se agitó la mezcla de reacción durante 2 h. La muestra analizada por GC indicó una conversión completa en este punto utilizando una columna HP-5MS (longitud de 25 m, diámetro interno de 0.32 mm, película de 0.52  $\mu\text{m}$ ) con un método de gradiente (2 min a  $60\text{ }^\circ\text{C}$ , a continuación  $25\text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$  durante 8 min y a continuación 2 min a  $260\text{ }^\circ\text{C}$ ). Se utilizó He como gas, una temperatura del inyector =  $200\text{ }^\circ\text{C}$  y una temperatura del detector =  $300\text{ }^\circ\text{C}$ . Se añadió NaOH (296 g, 3.70 mol, 50% p/p) diluido en  $\text{H}_2\text{O}$  (230 mL) a una velocidad que permitiera mantener la  $T_{\text{interna}}$  por debajo de  $35\text{ }^\circ\text{C}$ .

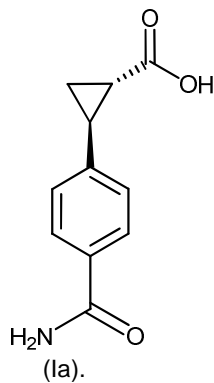
Se destiló EtOH al vacío a una  $T_{\text{camisa}} = 45\text{ }^\circ\text{C}$  hasta aproximadamente 650 mL. La fase acuosa se extrajo con tolueno (550 mL) a una  $T_{\text{camisa}} = 45\text{ }^\circ\text{C}$  y la fase orgánica obtenida se concentró al vacío a una  $T_{\text{camisa}} = 45\text{ }^\circ\text{C}$  hasta aproximadamente 250 mL. La solución en tolueno se diluyó con 2-propanol (140 mL) a una  $T_{\text{camisa}} = 20\text{ }^\circ\text{C}$  y se añadió  $\text{H}_2\text{O}$  (2.2 mL, 0.12 mol). Se añadió HCl en 2-propanol (82 mL, 0.49 mol, 6M) diluido en 2-propanol (140 mL) durante 30 min a una  $T_{\text{camisa}} = 20\text{ }^\circ\text{C}$ . La solución de reacción se calentó hasta una  $T_{\text{camisa}} = 48\text{ }^\circ\text{C}$ . Se añadió HCl en 2-propanol (164 mL, 0.99 mol, 6M) diluido in 2-propanol (276 mL) durante 2 h a una  $T_{\text{interna}} = 46\text{ }^\circ\text{C}$ . La solución de reacción se mantuvo a una  $T_{\text{camisa}} = 48\text{ }^\circ\text{C}$  durante 4 h más antes de enfriarla hasta una  $T_{\text{camisa}} = 10\text{ }^\circ\text{C}$  durante 1 h. El producto se filtró y se lavó con 2-propanol frío (2 x 230 mL). Tras secar al vacío a  $40\text{ }^\circ\text{C}$  se obtuvieron 44 g del **Ejemplo 8** (0.20 mmol, 95.9% p/p), rendimiento del 80%.  $^1\text{H}$ -RMN (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.46 (s, 1H), 10.07 (s, 2H), 3.73 (m, 1H), 3.05-3.61 (m, 8 H), 2.37 (m, 2H), 2.14 (m, 2H), 1.70 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$ -RMN (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  58.05, 44.67, 39.59, 24.38, 13.18.

**Ejemplo 9****4-((1S, 2S)-2-[(4-Ciclobutilpiperazin-1-il)carbonil]ciclopropil)benzamida**

Se mezcló el **Ejemplo 5** (5.52 g, 26.7 mmol, 99.1% p/p) con el **Ejemplo 8** (6.07 g, 28.0 mmol, 98.40% p/p) en DMSO (82 mL) a una  $T_{\text{camisa}} = 22\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Se añadió *N*-metilmorfolina (2.94 mL, 27.2 mmol) durante 5 min. Se lavó el reactor con DMSO (2.8 mL). Se añadió una solución de HOBT/NMM (1.80 g, 2.66 mmol, 20% p/p) en una porción. Se lavó el reactor con DMSO (2.8 mL). Se añadió EDCI x HCl (7.16 g, 38.0 mmol) durante 10 min a una  $T_{\text{camisa}} = 22\text{ }^{\circ}\text{C}$ . La reacción finalizó después de 2 h. Para el análisis se utilizó el siguiente método de gradiente (fase móvil 20-95% de B; A: 5% de  $\text{CH}_3\text{CN}$  en  $\text{H}_2\text{O}$  con 0.05% de ácido fórmico, B: 95% de  $\text{CH}_3\text{CN}$  en  $\text{H}_2\text{O}$  con 0.05% de ácido fórmico, análisis de 8 min) con una columna Chromolith Performance RP-18e, 4.6 x 100 mm. La solución de reacción se calentó hasta  $60\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se ajustó el pH con TEA (5.18g, 51.2 mmol) hasta un pH de 8. La mezcla sólida se enfrió hasta  $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ , a continuación se añadió  $\text{H}_2\text{O}$  (69.8 mL) y se agitó durante 16 h. El producto se filtró y se lavó en suspensión con  $\text{H}_2\text{O}$  fría (2 x33 L). Tras secar al vacío a  $40\text{ }^{\circ}\text{C}$  se obtuvieron 7.53 g del **Ejemplo 9** (22.8 mmol, 99.0% p/p), rendimiento del 85%.  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7.91 (sa, 1H), 7.78 (d,  $J=8.0$  Hz, 2H), 7.29 (sa, 1H), 7.24 (d,  $J=8.0$  Hz, 2H), 3.68-3.39 (m, 4H), 2.72-2.62 (m, 1H), 2.40-2.29 (m, 2H), 2.26-2.12 (m, 4H), 1.99-1.88 (m, 2H), 1.83-1.70 (m, 2H), 1.67-1.56 (m, 2H), 1.47-1.39 (m, 1H), 1.28-1.20 (m, 1H); LC-MS (ESI):  $m/z$  328 ( $M+1$ ).  $R_t = 1.62$  min con el método analítico (fase móvil: 5-90% de B; A:  $\text{H}_2\text{O}$  con 0.1% de ácido fórmico, B:  $\text{CH}_3\text{CN}$ , análisis de 8.6 min) con una columna Xbridge C18, 3.0 x 50 mm, tamaño de partícula de 2.5  $\mu\text{m}$ . La pureza de LC del producto se analizó en una columna Atlantis T3 (3.0 x 150 mm, tamaño de partícula de 3.0  $\mu\text{m}$ ) con un detector de UV (250 nm) utilizando un método de gradiente (fase móvil 2-50% de B; A:  $\text{H}_2\text{O}$  con 0.03% de TFA, B:  $\text{CH}_3\text{CN}$  con 0.03% de TFA, análisis de 30 min) y se obtuvo una pureza representada por un área del 97.83% a 11.10 min. La pureza quiral del producto se analizó en una columna quiral con un detector de UV (250 nm) utilizando un método isocrático (fase móvil: heptano/EtOH (80/20) + 0.1% de dietilamina) en una columna Chiralpak AD-H, 4.6 x 150 mm y se obtuvo una pureza enantiomérica de  $> 99\%$  de ee.

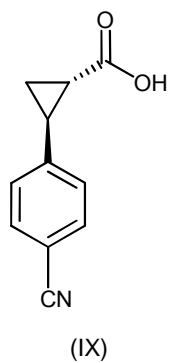
REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula Ia o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



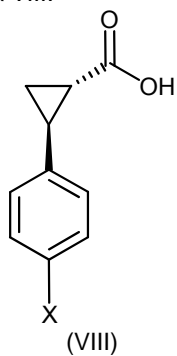
5

donde el proceso comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula IX:



con una base y un peróxido; y a continuación hacer reaccionar la mezcla resultante con una solución ácida.

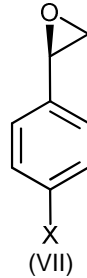
10 2. El proceso de la reivindicación 1, donde: el compuesto de fórmula IX se prepara mediante un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula VIII:



con un metal, un cianuro metálico y un catalizador; y

15 X es Cl, Br o I.

3. El proceso de la reivindicación 2, donde el compuesto de fórmula VIII se prepara mediante un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula VII:



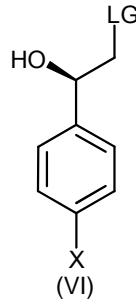
5

con una mezcla de una primera base y un fosfonoacetato de trialquilo C<sub>1-6</sub>, y a continuación hacer reaccionar la mezcla resultante con una segunda base,

donde X es Cl, Br o I.

4. El proceso de la reivindicación 3, donde:

10 el compuesto de fórmula VII se prepara mediante un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula VI:

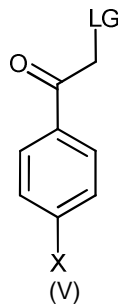


con una base; y

15 LG es Cl, Br, I, tosilato, brosilato, nosilato, mesilato o triflato,

donde X es Cl, Br o I.

5. El proceso de la reivindicación 4, donde el compuesto de fórmula VI se prepara mediante un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula V:



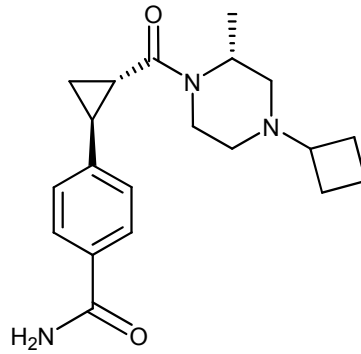
20

con un agente reductor y una oxazaborolidina quiral,

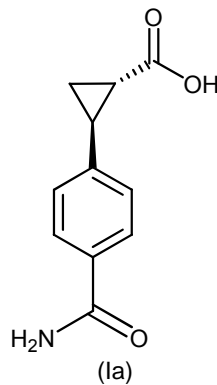
donde X es Cl, Br o I.

6. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula Ib o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



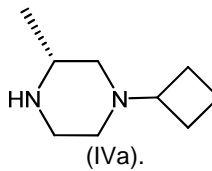


el proceso comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula Ia:



5

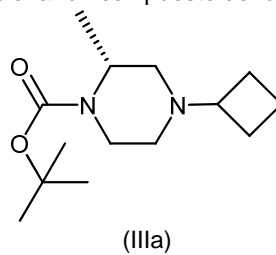
con (1) un agente activante y (2) un compuesto de fórmula IVa o una sal adecuada de este:



10

7. El proceso de la reivindicación 6, donde dicho agente activante es 1,1'-carbonildiimidazol.

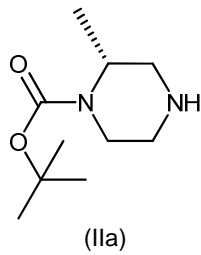
8. El proceso de la reivindicación 6, donde el compuesto de fórmula IVa, o una sal adecuada de este, se prepara mediante un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula IIIa:



15

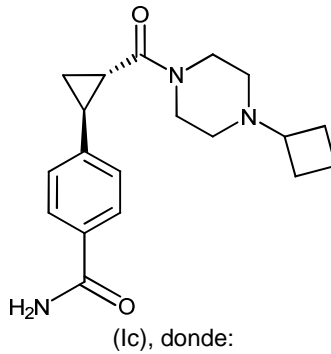
con un ácido.

9. El proceso de la reivindicación 8, donde el compuesto de fórmula IIIa se prepara mediante un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula IIa:



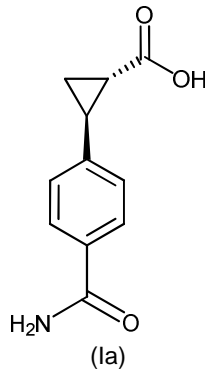
con ciclobutanona y un agente reductor.

10. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula Ic o una sal farmacéuticamente aceptable de este:

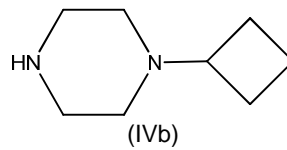


5

el proceso comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula Ia:



10 con (1) un agente activante y un compuesto de fórmula IVb o una sal adecuada de este:



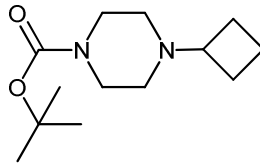
y (2) una base.

11. El proceso de la reivindicación 10, donde el agente activante es una mezcla de 1-hidroxibenzotriazol y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida.

15

12. El proceso de la reivindicación 10, donde el compuesto de fórmula IVb se prepara mediante un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula IIIb:

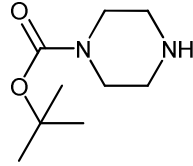
20



(IIIb)

con un ácido.

- 5 13. El proceso de la reivindicación 12, donde el compuesto de fórmula IIIb se prepara mediante un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula IIb:



(IIb)

con ciclobutanona y un agente reductor.

14. El proceso de la reivindicación 9 ó 13, donde dicho agente reductor es triacetoxiborohidruro de sodio.