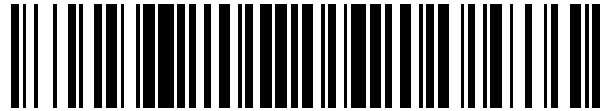


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 548 252**

51 Int. Cl.:

**C07D 417/12** (2006.01)

**C07D 417/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.04.2010 E 10713075 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.08.2015 EP 2414325**

54 Título: **Método de preparación de un inhibidor de monooxigenasa del citocromo P450 e intermedios que intervienen**

30 Prioridad:

**03.04.2009 US 166498 P**

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

**15.10.2015**

73 Titular/es:

**GILEAD SCIENCES, INC. (100.0%)  
333 Lakeside Drive  
Foster City, CA 94404, US**

72 Inventor/es:

**POLNIASZEK, RICHARD;  
PFEIFFER, STEVEN;  
YU, RICHARD;  
CULLEN, AARON;  
DOWDY, ERIC;  
TRAN, DUONG;  
KENT, KENNETH;  
ZHOU, ZHONGXIN;  
CORDEAU, DOUG y  
EASTON, LEAH**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 548 252 T3**

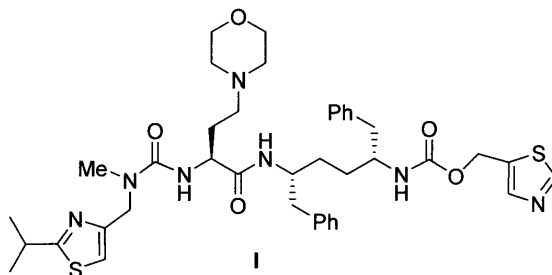
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Método de preparación de un inhibidor de monooxigenasa del citocromo P450 e intermedios que intervienen

5 **Antecedentes de la invención**

La Solicitud de Patente Internacional con Número de Publicación WO 2008/010921 y la Solicitud de Patente Internacional con Número de Publicación WO 2008/103949 divulgan ciertos compuestos que han demostrado ser útiles para modificar la farmacocinética de una administración conjunta de un fármaco, por ejemplo, por la inhibición de la monooxigenasa del citocromo P450. Un compuesto específico identificado en este documento es un compuesto de la fórmula I siguiente:



15 Hay actualmente una necesidad de mejorar los métodos de síntesis e intermedios que se pueden utilizar para preparar el compuesto de fórmula I y sus sales. Hay también una necesidad de mejorar los métodos para la preparación de compuestos intermedios que se pueden utilizar para preparar el compuesto de fórmula I y sus sales. Los métodos e intermedios mejorados pueden reducir el coste, el tiempo, y /o la cantidad de residuos asociados con los métodos existentes para preparar el compuesto de formula I y sus sales.

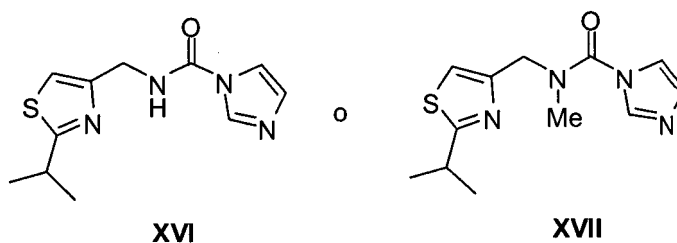
20 **Sumario de la invención**

Se ha identificado una ruta de síntesis mejorada para preparar el compuesto de fórmula I y sus sales. Esta ruta de síntesis mejorada utiliza intermedios nuevos de fórmulas IV, V, XIV, XVII, y XVIII identificados en este documento a continuación.

Esta ruta reduce el coste, el tiempo, y /o la cantidad de residuos asociados con la preparación del compuesto de formula I y sus sales.

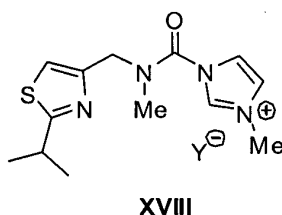
Por consiguiente en una realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula XVI o XVII:

30



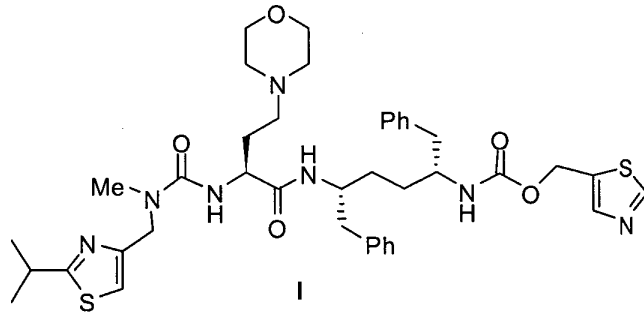
o una sal del mismo o una sal de fórmula XVIII:

35



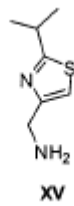
en la que Y<sup>-</sup> es un contraión adecuado.

40 En otra realización, la invención proporciona un método para preparar un compuesto de fórmula I:

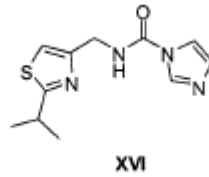


o una sal del mismo, que comprende las etapas de:

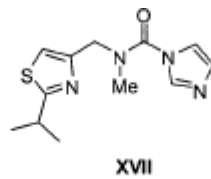
5 A) tratar el compuesto de fórmula **XV**:



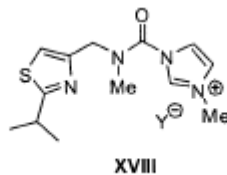
10 o una sal del mismo con carbonildiimidazol, en presencia de una base para proporcionar el compuesto de fórmula **XVI**



15 B) tratar el compuesto de fórmula **XVI** o una sal del mismo con un agente de metilación para proporcionar el compuesto de fórmula **XVII** o una sal del mismo

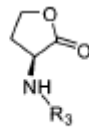


20 C) tratar el compuesto de fórmula **XVII** o una sal del mismo con un agente de metilación para proporcionar una sal de fórmula **XVIII**:



25 en la que Y<sup>-</sup> es un contraión adecuado;

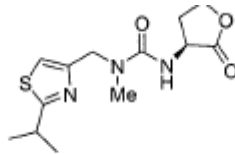
D) tratar una sal de fórmula **XVIII** con un compuesto de fórmula **XI**:



XI

en la que R<sub>3</sub> es H o un grupo protector, en presencia de una base y opcionalmente retirar R<sub>3</sub>, si es un grupo protector, para proporcionar el compuesto de fórmula **XII**:

5



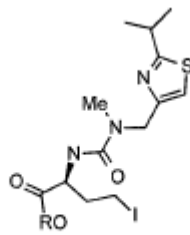
XII

o una sal del mismo; y

10 E) convertir el compuesto de fórmula XII o una sal del mismo en el compuesto de fórmula I o una sal del mismo.

En una realización de ese método, la conversión del compuesto de fórmula **XII** o una sal del mismo en el compuesto de fórmula **I** o una sal del mismo se realiza por:

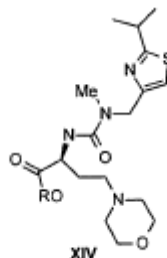
15 E1) tratar un compuesto de fórmula **XII** o una sal del mismo con una fuente de yoduro adecuada en un disolvente aprótico en presencia de un alcohol ROH para proporcionar un compuesto de fórmula **XIII**



XIII

20 en la que R es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);

E2) tratar un compuesto de fórmula **XIII** con morfolina para proporcionar el compuesto de fórmula **XIV**

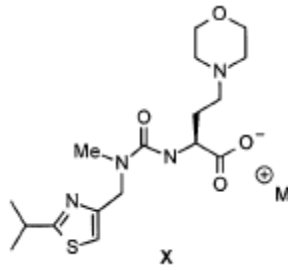


XIV

25 o una sal del mismo;

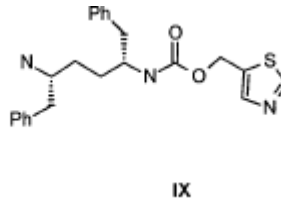
E3) hidrolizar un compuesto de fórmula **XIV**, o una sal del mismo para proporcionar un compuesto de fórmula X en la que M<sup>+</sup> es un contraión

30



o una sal del mismo;

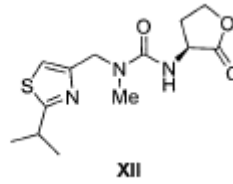
5 E4) acoplar un compuesto de fórmula X con una amina de fórmula **IX**



para proporcionar el compuesto de fórmula I o una sal del mismo.

10

De acuerdo con otra realización, la invención proporciona un método para preparar un compuesto de fórmula **XII**:



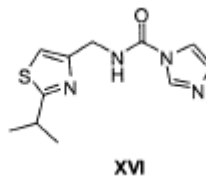
15 o una sal del mismo, que comprende las etapas de:

A) tratar un compuesto de fórmula **XV**:



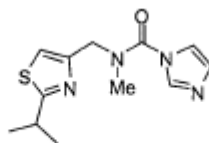
20

o una sal del mismo con carbonildiimidazol, en presencia de una base, para proporcionar el compuesto de fórmula **XVI**



25

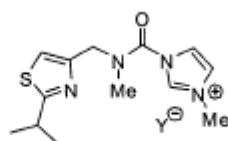
B) tratar un compuesto de fórmula **XVI** o una sal del mismo con un agente de metilación adecuado en presencia de una base para proporcionar un compuesto de fórmula **XVII**



**XVII**

o una sal del mismo;

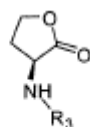
- 5 C) tratar el compuesto de fórmula **XVII** o una sal del mismo con un agente de metilación para proporcionar una sal de fórmula **XVIII**:



**XVIII**

- 10 en la que Y<sup>-</sup> es un contraión adecuado;

D) tratar una sal de fórmula **XVIII** con un compuesto de fórmula **XI**:



**XI**

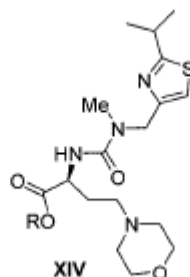
- 15 en la que R<sub>3</sub> es H o un grupo protector, con una base adecuada en un disolvente aprótico.

De acuerdo con una realización de ese método, R<sub>3</sub> es H.

- 20 De acuerdo con una realización adicional de ese método, R<sub>3</sub> es un carbamato, amida o grupo protector de bencilo y en la que R<sub>3</sub> se retira siguiendo la reacción del compuesto de fórmula **XI** y el compuesto de fórmula para proporcionar el compuesto de fórmula **XII**

El compuesto de fórmula **XIV**:

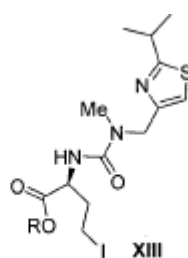
25



**XIV**

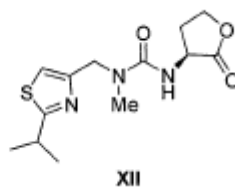
en la que R es H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), o una sal del mismo se prepara y se convierte en un compuesto de fórmula I, en el que el compuesto de fórmula **XIV** o la sal del mismo se prepara a partir de un compuesto de fórmula **XIII**:

30

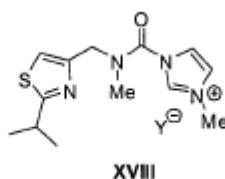


5 en la que R es H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) o una sal del mismo, desplazando el yoduro con un reactivo de morfolina adecuado. En una realización adicional de este método de la invención R es alquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) en el compuesto de fórmula **XIII** y **XIV**.

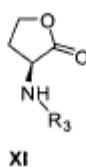
El compuesto de fórmula **XII**:



10 o una sal del mismo se prepara y se convierte en un compuesto de fórmula **I**, en el que se prepara el compuesto de fórmula **XII** a partir de un compuesto correspondiente de fórmula **XVIII**;

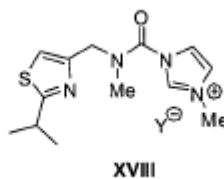


15 en la que Y<sup>-</sup> es un contraión adecuado, mediante tratamiento con un compuesto de fórmula **XI**:

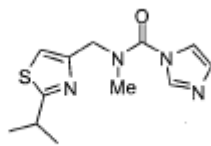


20 en la que R<sub>3</sub> es H o un grupo protector en presencia de una base y opcionalmente retirar R<sub>3</sub>, si es un grupo protector para proporcionar el compuesto de fórmula **XII**:

La sal de fórmula **XVIII**:



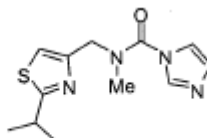
25 en la que Y<sup>-</sup> es un contraión adecuado se prepara y se convierte en un compuesto de fórmula **I**, en el que la sal de fórmula **XVIII** se prepara a partir de un compuesto de fórmula **XVII**:



**XVII**

o una sal del mismo mediante tratamiento con un agente de metilación para proporcionar la sal de fórmula **XVIII**. El compuesto de fórmula **XVII**.

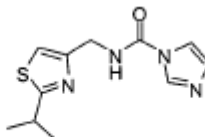
5



**XVII**

o una sal del mismo se prepara y se convierte en un compuesto de fórmula **I**, en el que el compuesto de fórmula **XVIII** se prepara a partir de un compuesto correspondiente de fórmula **XVI**:

10

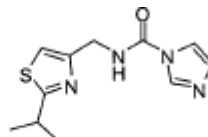


**XVI**

o una sal del mismo mediante tratamiento con un agente de metilación para proporcionar el compuesto de fórmula **XVII** o la sal del mismo.

15

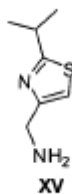
El compuesto de fórmula **XVI**:



**XVI**

o una sal del mismo se prepara y se convierte en un compuesto de fórmula **I**, en el que el compuesto de fórmula **XVI** se prepara a partir de un compuesto correspondiente de fórmula **XV**:

20



**XV**

o una sal del mismo mediante tratamiento con carbonildiimidazol, en presencia de una base para proporcionar el compuesto de fórmula **XVI**.

25

### Descripción detallada

Como se usa en el presente documento alquilo, alcoxi etc. indican tanto grupos lineales como ramificados; pero la referencia a un radical individual tal como propilo abarca solo el radical de cadena lineal, haciéndose referencia específicamente a un isómero de cadena ramificada tal como isopropilo. Haloalquilo designa un grupo alquilo que está sustituido con uno o más grupos halo (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, etc.). Arilo designa un radical fenilo o un radical bicíclico carbocíclico orto-condensado que tiene aproximadamente entre nueve y diez átomos de anillo de los cuales al menos un anillo es aromático.

35



Los valores específicos enumerados a continuación para radicales, sustituyentes, e intervalos son solo para ilustración; no excluyen otros valores definidos u otros valores dentro de intervalos definidos para los radicales y sustituyentes.

5 Específicamente, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) puede ser metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, pentilo, 3-pentilo, hexilo, heptilo, u octilo; alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) puede ser metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentoxi, hexiloxi, heptiloxi, octiloxi; haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) puede ser fluorometilo, difluorometilo, y trifluorometilo; aril-alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) puede ser benciloxi; y arilo puede ser fenilo, indenilo, naftilo.

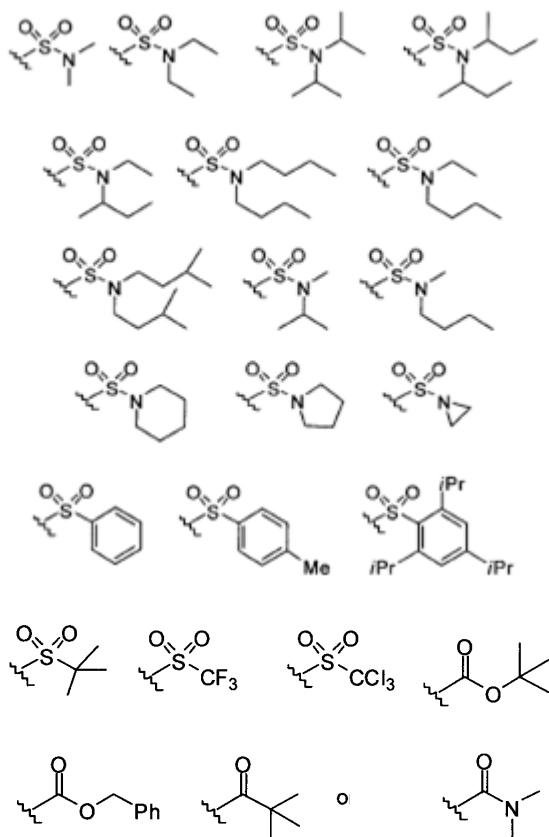
10 Un valor específico para R<sub>1</sub> es un grupo aminosulfonilo *N,N*-disustituido.

Otro valor específico para R<sub>1</sub> es un grupo *N,N*-dialquil aminosulfonilo.

15 Otro valor específico para R<sub>1</sub> es -S(=O)<sub>2</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sub>c</sub>, -C(=O)R<sub>c</sub>, o -C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub> donde cada uno de R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> es independientemente alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>); o R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo de 3 o 4 miembros saturado o un anillo de 5, 6 o 7 miembros saturado o parcialmente insaturado que comprende 1 o 2 heteroátomos (por ejemplo, aziridina, azetidina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, pirrolidina, homopiperazina, homopiperidina, o piperazina); y R<sub>c</sub> es arilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), o aril-alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), en la que cualquier arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>). En una realización de la invención, R<sub>1</sub> no es *tert*-butilsulfonilo (por ejemplo, para un compuesto de fórmula V).

25 Otro valor específico para R<sub>1</sub> es -S(-O)<sub>2</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub> en la que cada uno de R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> es independientemente alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) o R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo de 3 o 4 miembros saturado o un anillo de 5, 6 o 7 miembros saturado o parcialmente insaturado que comprende 1 o 2 heteroátomos (por ejemplo, aziridina, azetidina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, pirrolidina, homopiperazina, homopiperidina, o piperazina.)

Otro valor específico para R<sub>1</sub> es:



30

Otro valor específico para R<sub>1</sub> es: -S(O)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

Otro valor específico para R<sub>1</sub> es: benciloxicarbonilo.

35

Un valor específico para R<sub>2</sub> es un grupo aminosulfonilo *N,N*-disustituido.

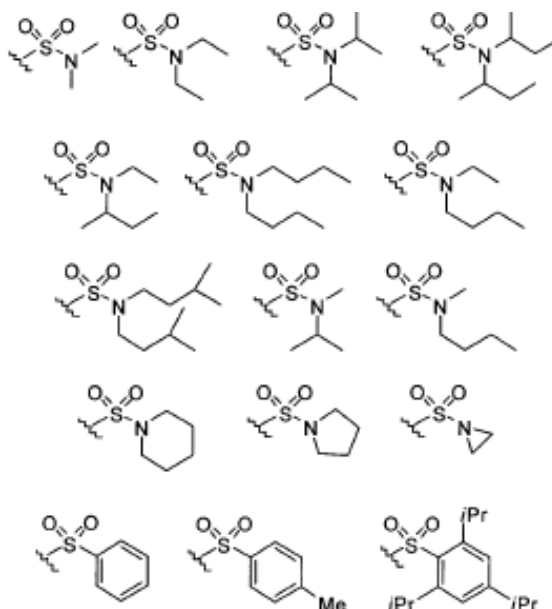
Otro valor específico para R<sub>2</sub> es un grupo *N,N*-dialquil aminosulfonilo.

5 Otro valor específico para R<sub>2</sub> es -S(=O)<sub>2</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sub>c</sub>, -C(=O)R<sub>c</sub>, o -C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub> en las que cada uno de R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> es independientemente alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>); o R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo de 3 o 4 miembros saturado o un anillo de 5, 6 o 7 miembros saturado o parcialmente insaturado que comprende 1 o 2 heteroátomos. (por ejemplo, aziridina, azetidina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, pirrolidina, homopiperazina, homopiperidina, o piperazina); y R<sub>c</sub> es arilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), o aril-alcoxi (C<sub>1</sub>-C), en la que cualquier arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>).

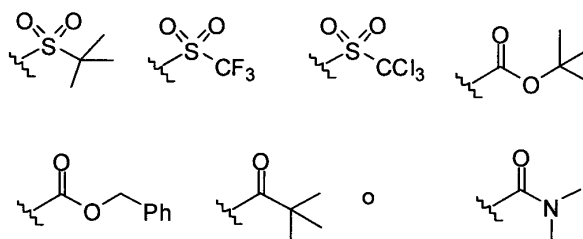
10 Otro valor específico para R<sub>2</sub> es -S(=O)<sub>2</sub>NR<sub>d</sub>R<sub>e</sub> donde cada uno de R<sub>d</sub> y R<sub>e</sub> es independientemente alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) o R<sub>d</sub> R<sub>e</sub> junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo de 3 o 4 miembros saturado o un anillo de 5, 6 o 7 miembros saturado o parcialmente insaturado que comprende 1 o 2 heteroátomos (por ejemplo, aziridina, azetidina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, pirrolidina, homopiperazina, homopiperidina, o piperazina).

15 Otro valor específico para R<sub>2</sub> es un grupo saliente tal como 4-metilfenil-sulfonilo, metilsulfonilo, trifluorometanosulfonilo.

Otro valor específico para R<sub>2</sub> es:



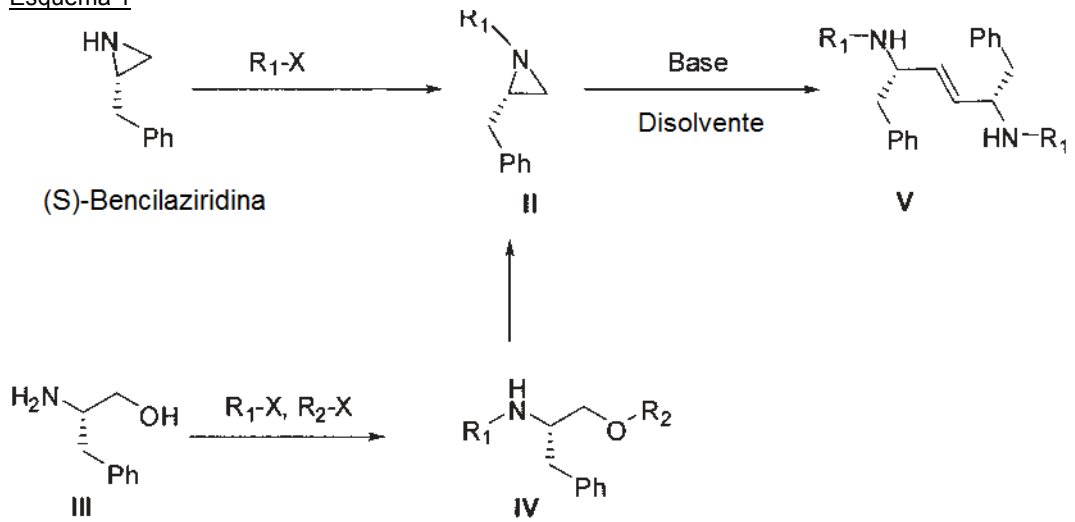
20



Un valor específico para R<sub>3</sub> es H.

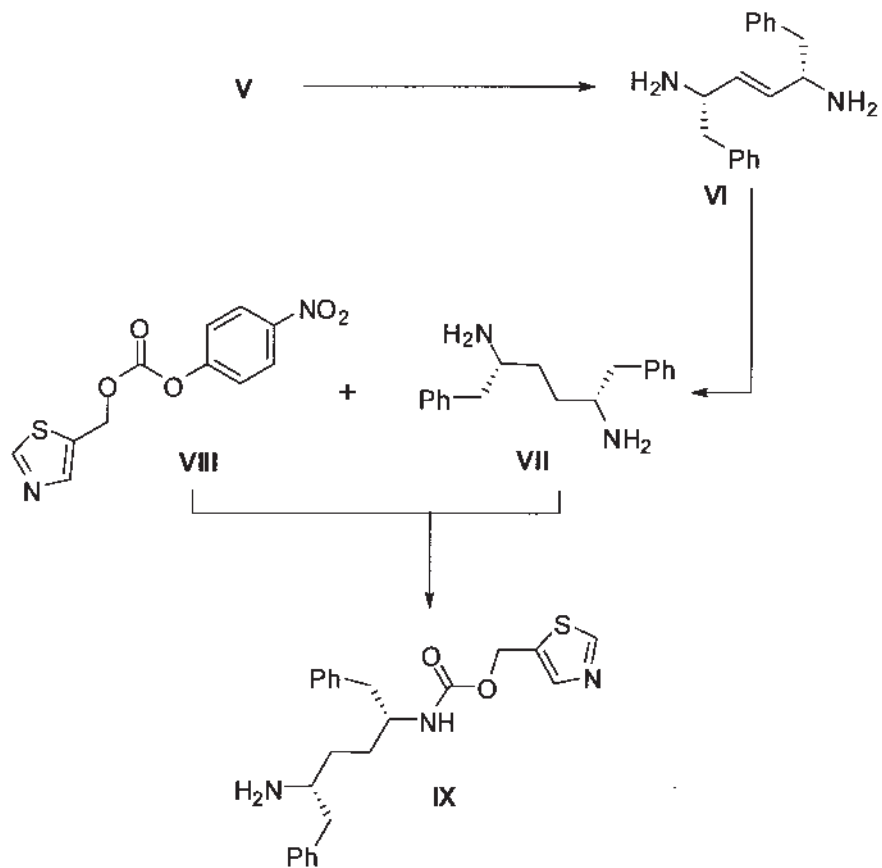
25 Un compuesto de fórmula I o una sal del mismo se pueden preparar como se ilustra a continuación en los Esquemas 1-4.

Esquema 1

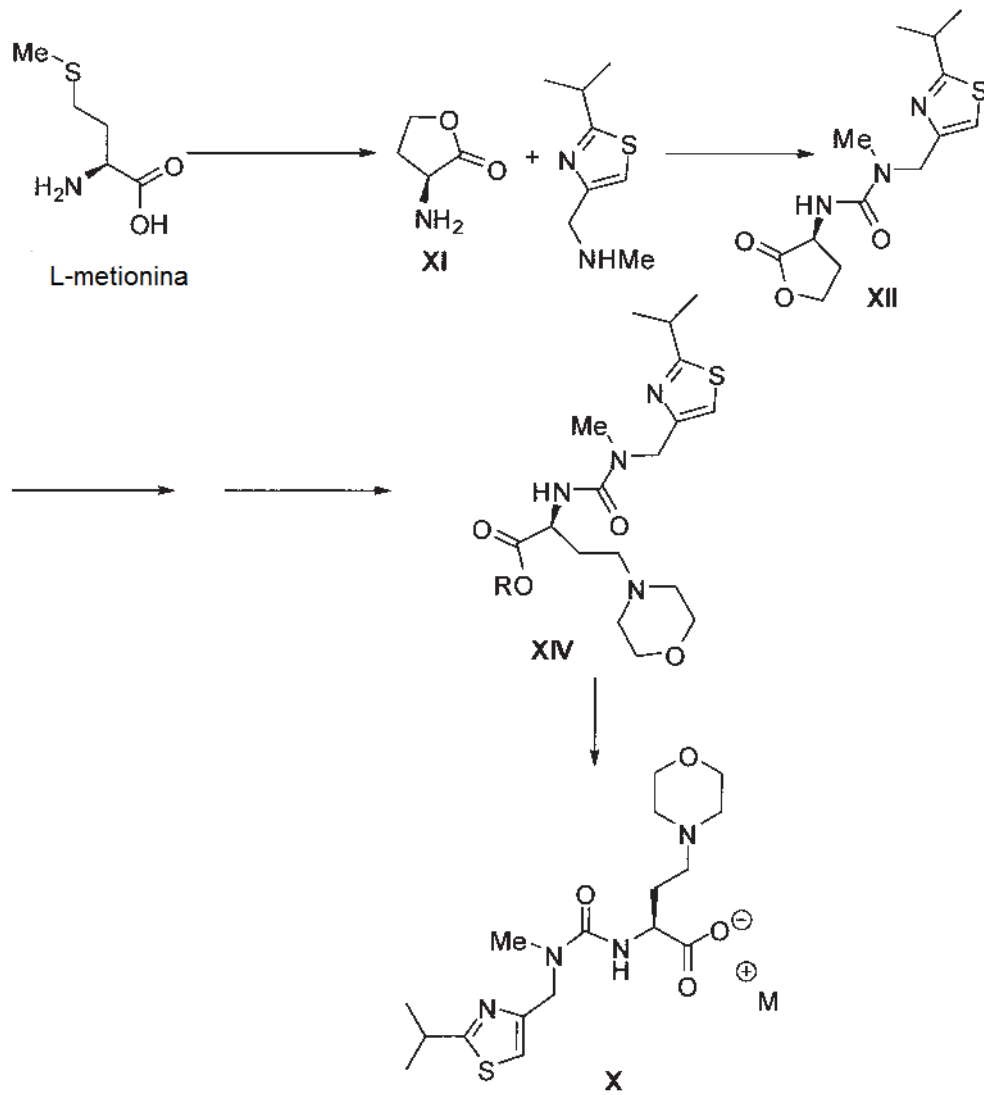


Esquema 2

5

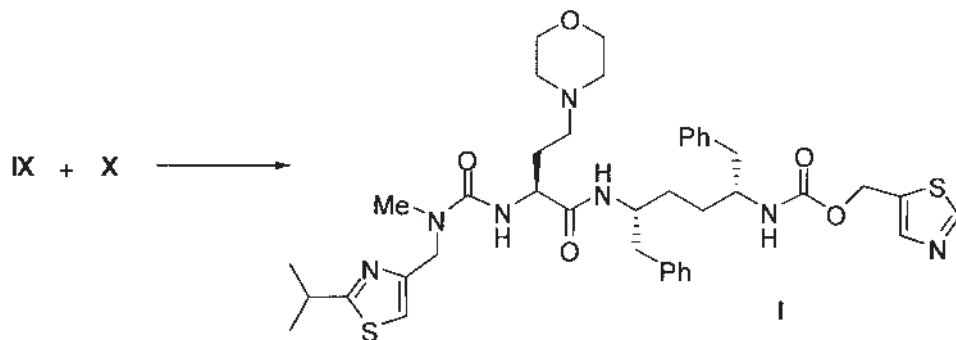


Esquema 3

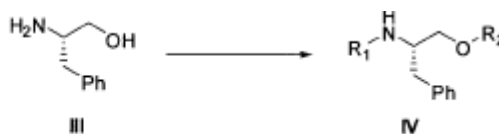


5

Esquema 4

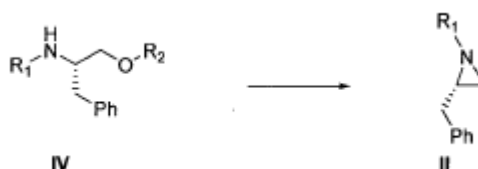


10

Preparación de un compuesto de fórmula IV

- 5 Un compuesto de fórmula III se puede proteger con cualquier grupo protector adecuado ( $R_1$  y  $R_2$  que pueden ser iguales o diferentes) en condiciones normales para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula IV. Por ejemplo, la(s) reacción (es) se puede(n) realizar en un disolvente adecuado en presencia de una base. Los disolventes adecuados incluyen disolventes apróticos tales como, diclorometano, tetrahidrofurano, y 2-metiltetrahidrofurano, así como también otros disolventes apróticos orgánicos, y mezclas de los mismos. Las bases
- 10 adecuadas incluyen trialkilaminas, tales como trietilamina, diisopropilamina, y *N*-metilmorfolina, así como también bases de hidruros, tales como hidruro de sodio. La reacción puede realizarse convenientemente a una temperatura de aproximadamente  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  a  $40\text{ }^\circ\text{C}$ .

- 15 Los grupos protectores adecuados incluyen un grupo *tert*-butil sulfonilo (Bus), grupos *N,N*-dialquilsulfamoilo tales como *N,N*-diisopropilsulfamoilo y otros grupos sulfamoilo que contienen un *N*-heterociclo (tales como pirrolidina o piperidina), así como también grupos *N*-etil y *N*-metilsulfamoilo y otros grupos *N*-alquilsulfamoilo mixtos.

Preparación de un compuesto de fórmula II

- 20 Un compuesto de fórmula II se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula IV mediante tratamiento con una base en un disolvente adecuado. Las bases adecuadas incluyen hidruros metálicos tales como hidruro de sodio e hidruro de potasio; 2,2,6,6-tetrametilpiperidina de litio; los alcóxidos, tales como *tert*-butóxido de sodio o *tert*-butóxido de litio, las hexametildisilazidas tales como hexametildisilazida de litio, y bases de carbonato, tales como carbonato de potasio o carbonato de cesio.

- 25 Los disolventes adecuados incluyen disolventes apróticos tales como, diclorometano, tetrahidrofurano, y 2-metiltetrahidrofurano, así como también otros disolventes apróticos orgánicos y mezclas de los mismos. La reacción puede realizarse convenientemente a una temperatura de aproximadamente  $0\text{ }^\circ\text{C}$  a  $22\text{ }^\circ\text{C}$ .

- 30 Los grupos  $R_1$  adecuados incluyen un grupo *tert*-butil sulfonilo (Bus), grupos *N,N*-dialquilsulfamoilo tales como *N,N*-diisopropilsulfamoilo, *N*-aziridinilsulfamoilo y otros grupos sulfamoilo que contienen un *N*-heterociclo (tales como pirrolidina o piperidina), así como también grupos *N*-etil y *N*-metilsulfamoilo y otros grupos *N*-alquilsulfamoilo mixtos.

- 35 El compuesto de fórmula II resultante se puede purificar por recristalización en un disolvente adecuado o una mezcla de disolventes. Por ejemplo, combinaciones de disolventes etéreos y no polares, tales como éter isopropílico/heptano así como también se puede realizar la cristalización de soluciones concentradas de disolventes puramente etéreos tales como *tert*-butil metil éter.

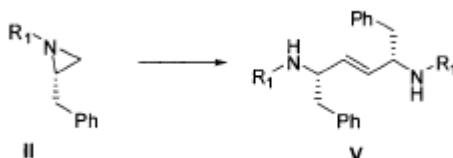
Preparación alternativa de un compuesto de fórmula II

- 45 La aziridina de partida se puede proteger con cualquier grupo protector adecuado ( $R_1$ ), por ejemplo, mediante tratamiento con un compuesto  $R_1\text{-X}$  en el que X es un grupo saliente, en condiciones normales para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula II. Por ejemplo, la reacción se puede realizar en un disolvente adecuado en presencia de una base. Los disolventes adecuados incluyen disolventes apróticos tales como diclorometano, tetrahidrofurano, éter de etilo, *tert*-butil metil éter, tetrahidropirano, 1,4-dioxano, 1,2-dicloroetano, y mezclas de los mismos. Las bases adecuadas incluyen trialkilaminas tales como trietilamina, *N*-metil morfolina, quinuclidina, *N*-
- 50

metilpiperidina, *N,N*-diisopropiletilamina, y *N*-metil pirrolidina; así como también otras bases débiles, bases no nucleófilas tales como carbonato de potasio y bicarbonato de sodio. La reacción puede realizarse convenientemente a una temperatura de aproximadamente -10 °C a 40 °C.

- 5 El compuesto resultante de fórmula **II** se puede purificar mediante recristalización en un disolvente adecuado o una mezcla de disolventes. Por ejemplo, se pueden utilizar combinaciones de disolventes etéreos y no polares, tales como éter etílico, éter *n*-butílico, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, 1,2-dimetoxietano, hexanos, *tert*-butil metil éter, heptano, pentano, ciclohexano, tolueno

10 Preparación de un compuesto de fórmula **V**:



- 15 La aziridina de partida se puede dimerizar mediante tratamiento con una base de amida no nucleófila en un disolvente adecuado. Los disolventes adecuados incluyen éteres tales como éter etílico, *tert*-butil metil éter, éter *n*-butílico, tetrahidropirano, y tetrahidrofurano, así como también hidrocarburos tales como hexanos, heptano, y mezclas de los mismos. Una base de amida no nucleófila adecuada incluye diisopropilamida de litio, o 2,2,6,6-tetrametilpiperidina de litio, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida de sodio, hexametildisilazida de potasio, di-*t*-butilamida de litio, e isopropilciclohexilamida de litio. La reacción puede realizarse convenientemente a una temperatura de aproximadamente -78 °C a 22 °C.

- 20 El compuesto resultante de fórmula **V** se puede purificar mediante recristalización en un disolvente adecuado o una mezcla de disolventes. Por ejemplo, se pueden utilizar combinaciones de disolventes etéreos y no polares, tales como éter etílico, éter *n*-butílico, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, 1,2-dimetoxietano, y *tert*-butil metil éter.

25 Preparación de un compuesto de fórmula **VI**:



- 30 El compuesto de partida de fórmula **V** se puede desproteger en condiciones normales para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula **VI**. La reacción se puede realizar en un disolvente que comprende una amina; por ejemplo, una monoamina tal como etanolamina, una diamina tal como 1,3-diaminopropano, etilendiamina, 1,2-diaminociclohexano, 1,2-fenilendiamina, putrescina, o cadaverina, o una poliamina tal como dietilentriamina, trietilentriamina, o polietilenimina. El disolvente puede comprender también tolueno, anisol o similares, o mezclas de los mismos. La reacción puede realizarse convenientemente a una temperatura de aproximadamente 100 °C a 140 °C.

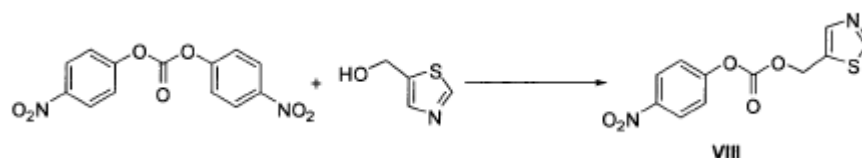
Hidrogenación para proporcionar un compuesto de fórmula **VII**



- 40 El alqueno de partida **VI** se puede hidrogenar en condiciones normales. Por ejemplo, la hidrogenación puede realizarse utilizando un catalizador que contiene metal en un disolvente alcohólico. Los disolventes adecuados incluyen metanol, etanol, isopropanol, *n*-propanol, butanol, acetato de etilo, tolueno, dioxano, y anisol, y mezclas de los mismos. Los catalizadores adecuados incluyen paladio sobre carbono, platino sobre carbono, níquel Raney, catalizador de Wilkinson, e hidróxido de paladio. La reacción puede realizarse convenientemente a una presión desde presión ambiente hasta aproximadamente 0,41 MPa (60 psi).

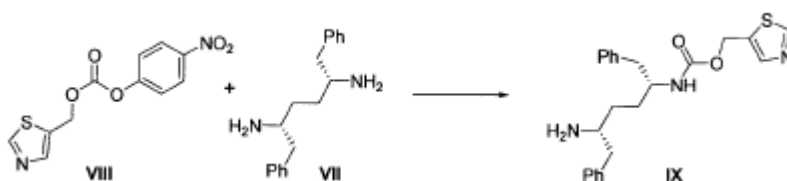
El compuesto de fórmula **VII** puede convenientemente aislarse mediante tratamiento con un ácido en un disolvente orgánico para proporcionar una sal correspondiente. Los ácidos adecuados incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, y ácido sulfúrico. Los disolventes adecuados incluyen diclorometano, éter etílico, tetrahidrofurano, *tert*-butil metil éter, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, cloroformo, 1,2 dicloroetano, tolueno, y anisol, y mezclas de los mismos. La conversión a la sal puede realizarse convenientemente a una temperatura de aproximadamente -10 °C a 40 °C.

Preparación de un compuesto de fórmula **VIII**:



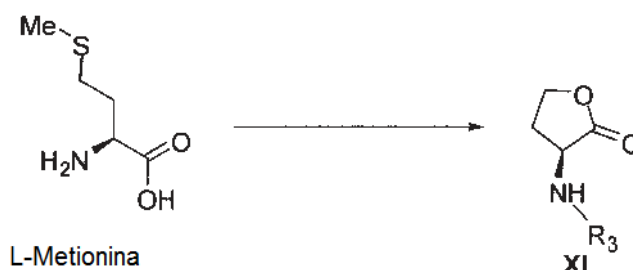
El carbonato mixto de fórmula **VIII** se puede preparar mediante el tratamiento de 5-hidroximetiltiazol con un carbonato adecuado o equivalente de carbonato que tiene un grupo saliente adyacente al carbono del carbonilo, tal como fosgeno en presencia de una base. Por ejemplo, los carbonatos adecuados incluyen bis-(4-nitrofenil) carbonato y carbonato de disuccinimidilo. La reacción puede realizarse convenientemente en un disolvente aprótico orgánico, tal como diclorometano, tetrahidrofurano, 1,2-dicloroetano, o éter dietílico, o una mezcla de los mismos. Las bases adecuadas incluyen bases de trialquilamina, tales como diisopropiletilamina, *N*-metil morfolina, y trietilamina

Preparación de un compuesto de fórmula **IX** o una sal del mismo.



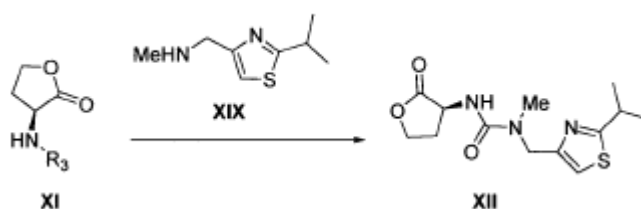
Un compuesto de fórmula **IX** o una sal del mismo se pueden preparar a partir de un compuesto de fórmula **VII** o una sal del mismo mediante tratamiento con un carbonato de fórmula **VIII** o una sal del mismo en presencia de una base adecuada en un disolvente adecuado. Las bases adecuadas incluyen bases de carbonato (por ejemplo, carbonato de potasio) y trialquilaminas (por ejemplo, diisopropiletilamina, o *N*-metil morfolina). Los disolventes adecuados incluyen disolventes tales como diclorometano, tetrahidrofurano, 1,2-dicloroetano, acetato de isopropilo, y éter etílico, y mezclas de los mismos.

Preparación de un compuesto de fórmula **XI**:



Un compuesto de fórmula **XI** en la que  $R_3$  es H o una sal del mismo se puede preparar mediante tratamiento de L-metionina con un agente alquilante en presencia de agua y ácido acético. Los agentes alquilantes adecuados incluyen bromuros de alquilo (ácido bromacético), yoduros de alquilo, cloruros de alquilo, y sulfato de dimetilo. La reacción puede realizarse convenientemente en un disolvente que comprende un alcohol (por ejemplo, isopropanol), agua y ácido acético. La reacción puede realizarse a una temperatura de aproximadamente 22 °C a aproximadamente 90 °C. Un compuesto de fórmula **XI** en la que  $R_3$  es un grupo protector (por ejemplo, un carbamato, amida o un grupo protector de bencilo) o una sal de los mismos se puede preparar mediante la protección de un compuesto correspondiente de fórmula **XI** en la que  $R_3$  es hidrógeno para proporcionar el compuesto de fórmula **XI** en la que  $R_3$  es un grupo protector o la sal del mismo.

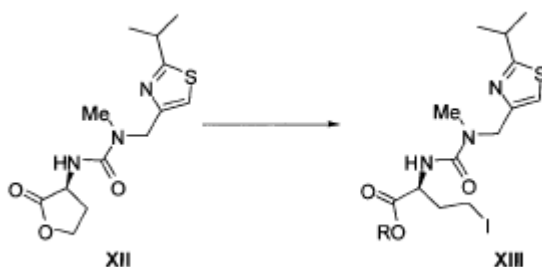
Preparación alternativa de un compuesto de fórmula **XII** (no forma parte de la invención):



- 5 Un compuesto de fórmula **XII** se puede preparar mediante el tratamiento de un compuesto de fórmula **XI** en la que  $R_3$  es H o un grupo protector (por ejemplo, un carbamato, amida o un grupo protector de bencilo), o una sal de los mismos con un compuesto de fórmula **XIX** o una sal del mismo, en un disolvente aprótico a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 30 °C en presencia de una base adecuada y una fuente de carbonilo, tal como CDI. Cuando  $R_3$  es un grupo protector puede retirarse posteriormente para proporcionar el compuesto de fórmula **XII** o la sal del mismo. Las bases adecuadas incluyen hidruros de metales (ejemplo, hidruro de sodio), y trialkilaminas (por ejemplo, diisopropiletilamina, trietilamina, *N*-metil morfolina o DBU). Los disolventes apróticos adecuados incluyen tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, y diclorometano, y mezclas de los mismos.

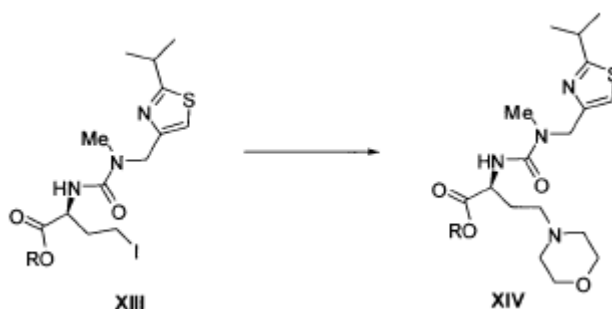
Preparación de un compuesto de fórmula **XIII**:

15



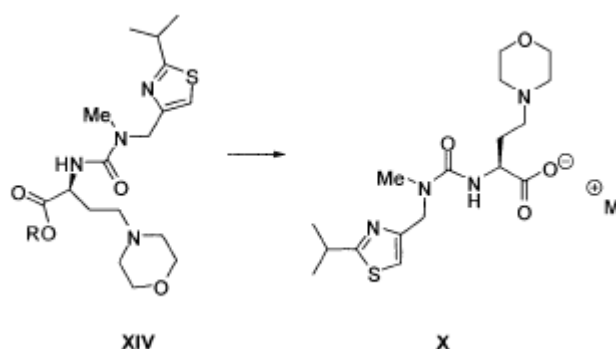
- 20 Un compuesto de fórmula **XIII** se puede preparar mediante tratamiento de un compuesto de fórmula **XII** o una sal del mismo con una fuente de yoduro adecuada (por ejemplo, yoduro de trimetilsililo, o yoduro de sodio y cloruro de trimetilsililo) en un disolvente aprótico en presencia de un alcohol ROH para proporcionar el compuesto de fórmula **XIII** en la que R es alquilo ( $C_1-C_8$ ). Los disolventes apróticos adecuados incluyen tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, diclorometano, y acetonitrilo, y mezclas de los mismos. La reacción puede realizarse normalmente a una temperatura de aproximadamente 0 °C a 22 °C.

25 Preparación de un compuesto de fórmula **XIV** o una sal del mismo.



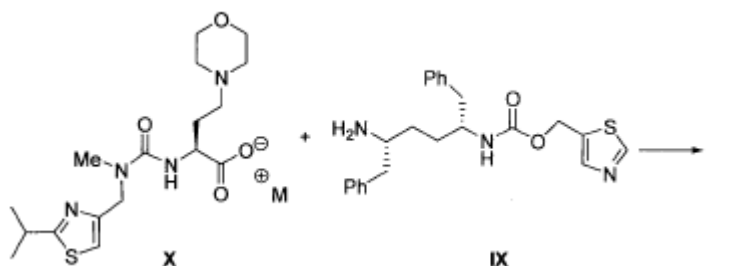
- 30 Un compuesto de fórmula **XIV** o una sal del mismo se puede preparar mediante tratamiento de un compuesto de fórmula **XIII** en la que R es alquilo ( $C_1-C_8$ ) con morfolina para proporcionar el compuesto de fórmula **XIV**, o la sal del mismo. El compuesto resultante de fórmula **XIV** se puede convertir en una sal correspondiente mediante tratamiento con un ácido (por ejemplo, un ácido orgánico tal como ácido oxálico, ácido cítrico, ácido fumárico o un ácido mineral) en un disolvente orgánico. Los disolventes adecuados incluyen *tert*-butil metil éter cloruro de metileno, tetrahidrofurano, acetona, acetonitrilo, tolueno, heptanos, acetato de isopropilo, acetato de etilo y alcoholes, y mezclas de los mismos. La formación de la sal puede realizarse normalmente a una temperatura de aproximadamente 22 °C a 60 °C.



Preparación de un compuesto de fórmula X:

- 5 Un compuesto de fórmula X donde  $M^+$  es un contraión, o una sal del mismo, se puede preparar mediante la hidrólisis de un éster de fórmula XIV en la que R es alquilo ( $C_1-C_8$ ) o una sal del mismo en condiciones normales. Por ejemplo, la hidrólisis se puede realizar en un disolvente acuoso (por ejemplo, agua y diclorometano) en presencia de una base (ejemplo, hidróxido de potasio o hidróxido de litio) a una temperatura de aproximadamente  $-10\text{ }^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $28\text{ }^\circ\text{C}$ .

10

Preparación de un compuesto de fórmula I:

- 15 Un compuesto de fórmula I o una sal del mismo se pueden preparar mediante el acoplamiento de una sal de ácido de fórmula X donde  $M^+$  es un contraión con una amina de fórmula IX para formar la amida correspondiente. Esta reacción de formación de amida puede realizarse en condiciones normales. Por ejemplo, puede realizarse en un disolvente orgánico adecuado (por ejemplo, diclorometano) en presencia de un agente de acoplamiento (por ejemplo, EDC·HCl y HOBt). Se conocen en la técnica otros reactivos y condiciones de acoplamiento de amidas. La reacción puede realizarse normalmente a una temperatura de aproximadamente  $-30\text{ }^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $20\text{ }^\circ\text{C}$ .

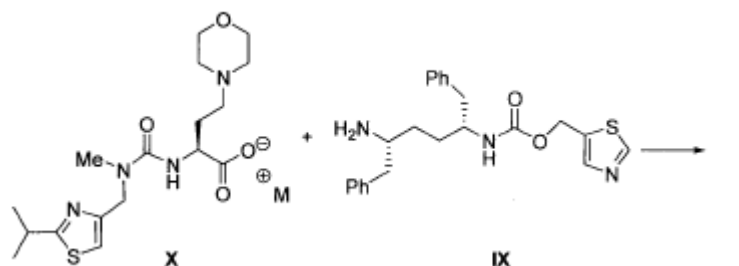
20

Cuando se realiza en diclorometano o tolueno o una mezcla de los mismos, esta reacción de acoplamiento inesperadamente proporciona resultados mejorados comparados con el acoplamiento en tetrahidrofurano que se describe en la página 254 de la solicitud de patente internacional con número de publicación WO 2008/103949. Por consiguiente, en una realización, la invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula I que comprende el acoplamiento de una sal de ácido de fórmula X con una amina de fórmula IX o una sal de los mismos en diclorometano o tolueno o una mezcla de los mismos. Esta reacción puede realizarse convenientemente en presencia de un agente de acoplamiento (por ejemplo, EDC·HCl y HOBt) a una temperatura de aproximadamente  $-30\text{ }^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $20\text{ }^\circ\text{C}$ .

30

El compuesto resultante de fórmula I puede aislarse utilizando técnicas convencionales. El compuesto de fórmula I se puede aislar empleando un material sólido de soporte tal como se describe en la Solicitud de Patente Internacional con Número de Publicación WO 2009/135179

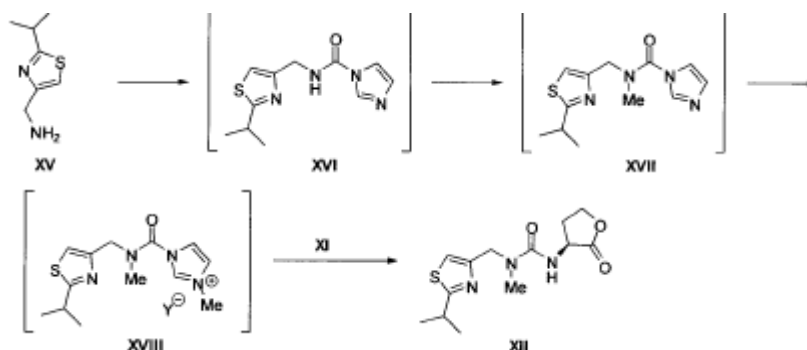
35

Preparación alternativa de un compuesto de fórmula I:

- 5 Un compuesto de fórmula I o una sal del mismo se pueden preparar mediante acoplamiento de un ácido de fórmula **Xa** o una sal del mismo con una amina de fórmula **IX** o una sal del mismo para formar la amida correspondiente. Esta reacción de formación de amida puede realizarse en condiciones normales. Por ejemplo, puede realizarse en un disolvente orgánico adecuado (por ejemplo, diclorometano) en presencia de un agente de acoplamiento (por ejemplo, EDC·HCl y HOBT). Se conocen en la técnica otros reactivos y condiciones de acoplamiento de amidas. La reacción puede realizarse normalmente a una temperatura de aproximadamente -30 °C a 20 °C.

Preparación de un compuesto de fórmula XII de acuerdo con la invención

- 15 El compuesto de fórmula **XII** mostrado anteriormente en el Esquema III se prepara como se ilustra a continuación en el Esquema V.

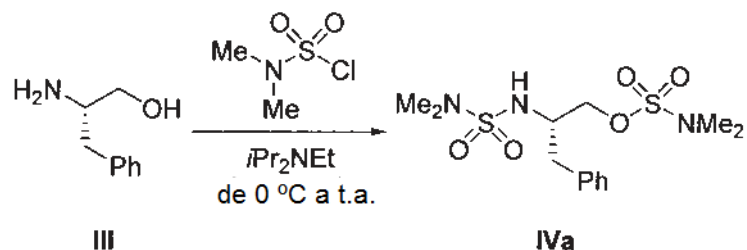
Esquema V

20

Preparación de un compuesto de fórmula XII

- La amina de fórmula **XV** o una sal de la misma se puede tratar con carbonildiimidazol, en presencia de una base adecuada (por ejemplo, una trialkilamina, tal como trietilamina, *N*-metil morfolina, diisopropilamina, o DBU; una base de hidruro, tal como hidruro de sodio; o una base de amida, tal como LiHMDS) en un disolvente aprótico (por ejemplo, tetrahydrofurano, o 2-metiltetrahydrofurano) para proporcionar la urea de fórmula **XVI**. La alquilación de la urea de fórmula **XVI** con un agente de metilación adecuado (por ejemplo, yoduro de metilo) en presencia de una base en un disolvente aprótico proporciona un compuesto de fórmula **XVII**. La alquilación adicional con un agente de metilación adecuado (por ejemplo, yoduro de metilo) proporciona una sal de fórmula **XVIII**. El tratamiento de la sal de fórmula **XVIII** con una amino  $\gamma$ -lactona *N*-desprotegida de fórmula **XI** o con una amino  $\gamma$ -lactona *N*-protegida correspondiente (por ejemplo, un carbamato, amida o bencilamina) en un disolvente aprótico adecuado (por ejemplo, tetrahydrofurano, o 2-metiltetrahydrofurano) en presencia de una base adecuada (ejemplo, una trialkilamina, tal como trietilamina, *N*-metilmorfolina, diisopropilamina, o DBU) proporciona el compuesto de fórmula **XII**. Si se utiliza una amino  $\gamma$ -lactona *N*-protegida en la etapa descrita anteriormente (es decir,  $R_3$  es un grupo protector), el producto protegido resultante se puede desproteger para proporcionar el compuesto de fórmula **XII**.

La invención se ilustrará ahora mediante los siguientes ejemplos no limitativos.

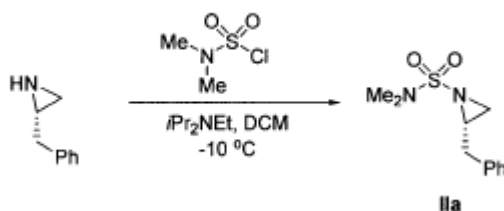
Ejemplo 1 Preparación de (*L*)-fenilalaninol protegido **IVa**:

- 5 Se disolvió L-fenilalaninol **III** (5,0 g) en diclorometano (150 ml). La solución resultante se enfrió a 0 °C y se cargó diisopropiletilamina (21,4 g) a la mezcla de reacción, seguida de cloruro de *N,N*-dimetilsulfamoilo (10 g). Se calentó la reacción a temperatura ambiente lo que permitió su agitación. Después de 20 horas, la reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (100 ml) y agua (50 ml). Las capas se separaron posteriormente y la fase orgánica se lavó con HCl 1 M (2x10 volúmenes) y agua (2x50 ml). Los orgánicos se secaron posteriormente sobre sulfato de sodio. Los sólidos se retiraron por filtración y los licores se concentraron al vacío para dar un 97 % del compuesto **IVa** como un aceite de color amarillo-naranja. El compuesto **IVa** se utilizó posteriormente normalmente sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,26 (m, 5H), 4,94 (d, 1H, J = 8 Hz), 3,75 (m, 1H), 3,57 (m, 2H), 2,94 (s, 6H), 2,85 (m, 2H), 2,54 (s, 6H).

15 Ejemplo 2 Preparación de (*S*)-2-bencil-*N,N*-dimetilaziridin-1- sulfonamida **Ila**

- 20 Se disolvió el amino alcohol **IVa** protegido (10 g) en 2-MeTHF (300 ml). La solución resultante se enfrió a 0 °C. Posteriormente se cargó hidruro de sodio (2,0 g) en porciones. Posteriormente se calentó la reacción a temperatura ambiente lo que permitió su agitación. Después de 4,5 horas, la reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (150 ml) y agua (100 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con HCl 1 M (150 ml) seguido de NaCl saturado acuoso (150 ml). Los orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio. Los sólidos se retiraron por filtración y el filtrado se concentró. Puede hacerse una purificación adicional ya sea por cromatografía en columna eluyendo con 100 % de diclorometano, o por recristalización en MTBE/hexanos, para en última instancia producir un 64 % de compuesto **Ila** como un sólido blanco.
- 25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,30 (m, 5H), 2,94 (dd, 1H, J = 14, 5 Hz), 2,83 (m, 1H), 2,71 (dd, 1H, J = 14, 7 Hz), 2,66 (s, 6H), 2,56 (d, 1H, J = 7 Hz), 2,14 (d, 1H, J = 4 Hz); RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ 137,4, 129,3, 128,9, 127,2, 77,6, 77,3, 77,0, 40,6, 38,3, 38,1, 33,0.

30

Ejemplo 3 Preparación alternativa de (*S*)-2-bencil-*N,N*-dimetilaziridin-1- sulfonamida **Ila**:

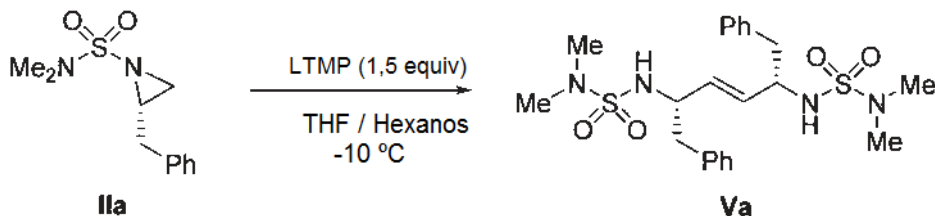
- 35 A una solución enfriada a (-10 °C) de (*S*)-2-bencilaziridina (100 g, 0,751 mol) y cloruro de *N,N*-dimetilsulfamoilo (84,5 ml, 0,787 mol) en diclorometano (100 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (131 ml, 0,751 mol). La solución amarilla resultante se agitó a -10 °C durante un mínimo de 16 horas. Después de este periodo, se añadió una solución 0,5 M de ácido cítrico (500 l) y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó posteriormente con una solución 1,0 M de (500 ml) de bicarbonato de sodio. En la fase orgánica se intercambió posteriormente el disolvente con *tert*-butil metil éter (500 ml). La solución se enfrió posteriormente a 0 °C, y se añadió heptano (100 ml) gota a gota durante un periodo de 2 horas. La mezcla se envejeció durante un periodo adicional de 2 horas a 0 °C, y posteriormente se enfrió a (-10 °C), para permitir que el compuesto **Ila** precipitara como un sólido blanco cristalino (27,8 g, 77 %). Ensayo Tlc: R<sub>f</sub>: 0,53 (SiO<sub>2</sub>; heptano:acetato de etilo 1:1, KMnO<sub>4</sub>). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,20-

40

7,29 (m, 5H), 2,94 (dd,  $J = 14$ , 5 Hz, 1H), 2,80-2,88 (m, 1H), 2,70 (dd,  $J = 14$ , 7 Hz, 1H), 2,66 (s, 6H), 2,56 (d,  $J = 7$  Hz, 1H), 2,14 (d,  $J = 4$  Hz, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  137,4, 129,3, 128,9, 127,2, 40,6, 38,3, 38,1, 33,0.

Ejemplo 4 Preparación de *Diamina Protegida Va*:

5



Se añadió *n*-butil litio (10 M en hexanos, 3,1 ml) a una solución enfriada (0 °C) de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (5,5 ml) en tetrahidrofurano (14 ml). La solución turbia de color amarillo resultante se calentó a 22 °C y se agitó durante 20 minutos

10

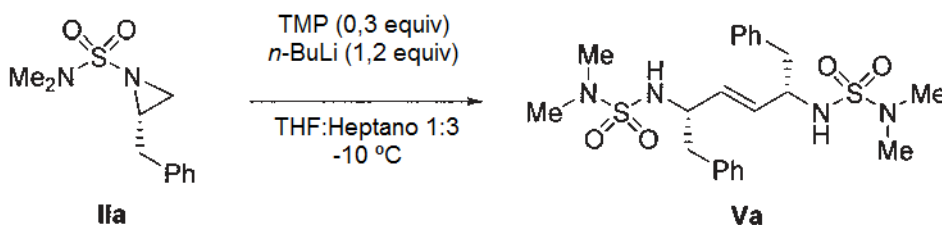
A una solución turbia de **IIa** (5,0 g) enfriada (-10 °C) en tetrahidrofurano se añadió tetrametilpiperidina de litio preformada (LTMP) gota a gota mediante una bomba de jeringa (velocidad de adición: 40 ml/h, temperatura de LTMP: 22 °C). Durante la adición, la reacción gradualmente cambió a una solución de color marrón púrpura. La reacción se dejó calentar posteriormente lentamente a 0 °C, durante un periodo de 45 minutos. Posteriormente se añadió una solución al 10 % (p/v) de ácido cítrico (15 ml) a la reacción fría y la solución de color amarillo-brillante resultante se agitó vigorosamente a 0 °C durante varios minutos. La mezcla bifásica se diluyó posteriormente con acetato de etilo (75 ml) y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con ácido cítrico al 10 % (p/v) (1x15 ml), bicarbonato de sodio saturado (2x15 ml) y salmuera (1x 15 ml). La fase orgánica se secó posteriormente sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un sólido de color amarillo brillante. La mezcla en bruto se suspendió en *tert*-butil metil éter caliente, se enfrió a -16 °C y se filtró para dar **Va** como un polvo de color blanco (3,2 g, 64 %). Ensayo Tlc: R<sub>f</sub>: 0,32 (SiO<sub>2</sub>; heptano:acetato de etilo 1:1, KMnO<sub>4</sub>). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,10-7,35 (m, 10H), 5,59 (s, 2H), 3,95-4,10 (m, 4H), 2,80 (ddd,  $J = 22$ , 13, 6 Hz, 4H), 2,59 (s, 12H). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 136,7, 132,0, 129,9, 128,9, 127,2, 57,0, 42,4, 38,1.

15

20

25

Ejemplo 5 Preparación alternativa de *Diamina Protegida Va*:



30

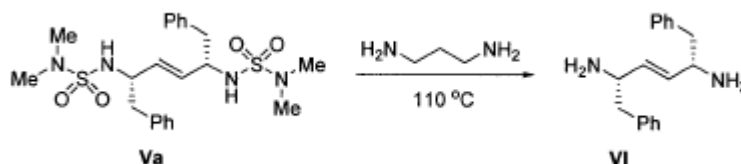
A una suspensión enfriada (-10 °C) de **IIa** (10,0 g) y 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (2,1 ml) en tetrahidrofurano:heptano 1:3 (30 ml) se añadió lentamente *n*-butil litio (2,6 M en hexanos, 19 ml) durante un periodo de 3 horas. Durante la adición, la reacción gradualmente cambió a una solución de color marrón púrpura; al finalizar, la solución resultante se agitó a esa temperatura durante un periodo adicional de 20 minutos.

35

Posteriormente se añadió ácido acético glacial (4,0 ml) a la reacción fría y la suspensión resultante de color amarillo-brillante se agitó vigorosamente a 5 °C durante varios minutos. Posteriormente, se filtró la mezcla y el material sólido se lavó con *t*-butil metil éter:heptano 3:1 (2 x 30 ml), agua (3 x 30 ml), y de nuevo con *t*-butil metil éter:heptano 3:1 (2 x 30 ml). La torta húmeda se secó posteriormente completamente para dar **Va** como un polvo blanco (7,22 g, 72 %). Ensayo Tlc: R<sub>f</sub>: 0,32 (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo 1:1, KMnO<sub>4</sub>). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,10-7,35 (m, 10H), 5,59 (s, 2H), 3,95-4,10 (m, 4H), 5,59 (s, 2H), 3,95-4,10 (m, 4H), 2,80 (ddd,  $J = 22$ , 13, 6 Hz, 4H), 2,59 (s, 12H). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 136,7, 132,0, 129,9, 128,9, 127,2, 57,0, 42,4, 38,1.

40

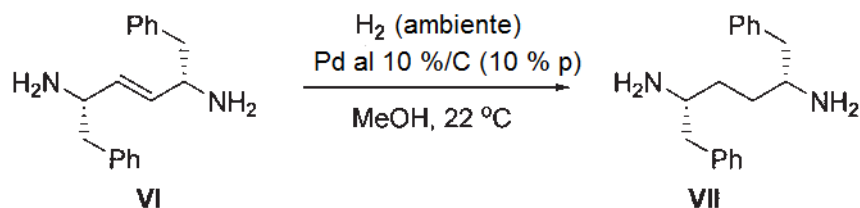
Ejemplo 6 Preparación de *diamina insaturada VI*:



45

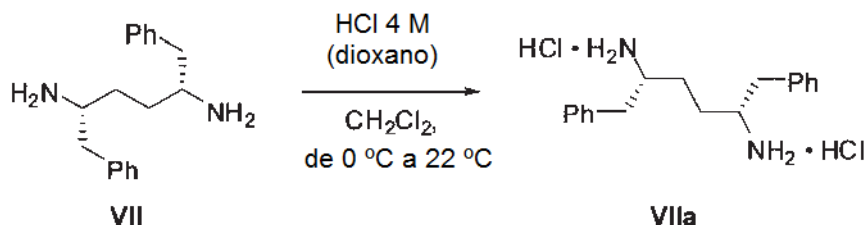
Una solución de diamina **Va** protegida (2,0 g) se calentó en 1,3-diaminopropano (4 ml) a 110 °C y se agitó a esa temperatura durante 90 minutos. Después de enfriar la solución de color amarillo a 22 °C, se añadió agua (16 ml) seguida por diclorometano (20 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con una porción adicional de diclorometano (1 x 10 ml). Las fases orgánicas se secaron posteriormente sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar **VI** como un aceite espeso de color amarillo (1,1g, 100 %). Este material se utilizó directamente en la siguiente reacción sin purificación adicional. Ensayo Tlc: R<sub>f</sub>: 0,61 (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:CH<sub>3</sub>OH 4:1 con 5 % Et<sub>3</sub>N, KMnO<sub>4</sub>). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,10-7,35 (m, 10H), 5,60 (dd, J = 4, 2 Hz, 2H), 3,50-3,60 (a, 2H), 2,85 (dd, J = 13, 5 Hz, 2H), 2,60 (13, 8 Hz, 40, 2H), 1,15 (a, 4H). RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 139,0, 134,1, 129,7, 128,6, 126,5, 54,9, 44,9.

Ejemplo 7. Preparación del *compuesto VII*:



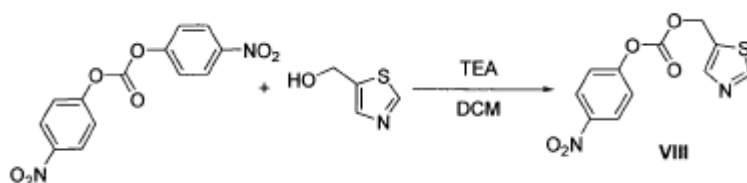
A una solución de diamina insaturada **VI** (1,1 g) en metanol (8,2 ml) se añadió paladio sobre carbono (110 mg, 10 % en peso). La suspensión resultante de color negro se purgó con gas hidrógeno y se mantuvo en una atmósfera de hidrógeno (globo) durante 16 horas. La reacción se filtró a través de celite y se concentró a presión reducida para dar **VII** como un aceite espeso de color amarillo (1,11 g, 100 %). Este material se utilizó directamente en la siguiente reacción sin purificación adicional. Ensayo Tlc: R<sub>f</sub>: 0,60 (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:CH<sub>3</sub>OH 4:1 con 5 % Et<sub>3</sub>N, KMnO<sub>4</sub>). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,15-7,35 (m, 10H), 2,95-3,05 (m, 2H), 2,82 (dd, J = 13, 5 Hz, 2H), 2,50 (dd, J = 13, 9 Hz, 2H), 1,45-1,66 (m, 4H), 1,36 (a, 4H). RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 139,7, 129,5, 128,7, 126,5, 53,2, 45,1, 34,6.

Ejemplo 8 Preparación de *diclorhidrato de diamina VIIa*:



A una solución de **VII** (1,11g) enfriada a (0 °C) en diclorometano (14 ml) se añadió una solución de ácido clorhídrico 4 M en dioxano (2,6 ml). La suspensión de color rosa pálido resultante se calentó a 22 °C y se agitó a esa temperatura durante 90 minutos. La mezcla se filtró posteriormente, el precipitado se lavó con cantidades copiosas de diclorometano y se secó al vacío para dar **VIIa** como polvo de color rosa pálido (1,32 g, 94 % a partir de V). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, D<sub>2</sub>O): δ 7,10-7,35 (m, 10H), 3,38-3,48 (m, 2H), 2,92 (dd, J = 14, 7 Hz, 2H), 2,76 (dd, J = 14, 8 Hz, 2H), 1,58-1,74 (m, 4H).

Ejemplo 9 Preparación de *Carbonato VIII*.

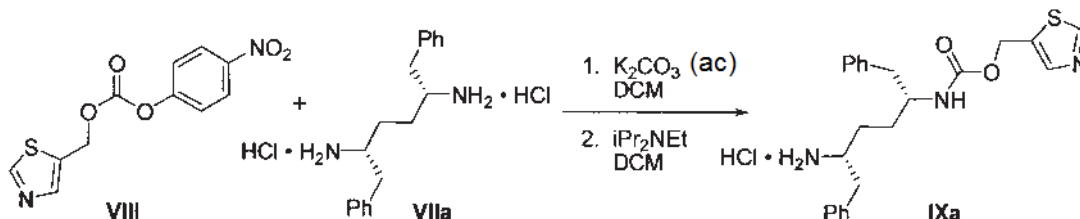


Se disolvió 5-hidroximetiltiazol (5 kg) en diclorometano (210 kg). A esta solución se añadió bis-(4-nitrofenil) carbonato (15 kg) y trietilamina (7,5 kg). La mezcla de reacción se dejó en estado de agitación durante toda la noche. Al finalizar la reacción, la mezcla de reacción se lavó con solución acuosa 1,0 M de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (50 kg) para retirar completamente el 4-nitrofenol. La capa orgánica se lavó posteriormente con ácido cítrico acuoso 1,0 M hasta que el pH de la solución orgánica fue menor que 8. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Los sólidos posteriormente se retiraron por filtración y la capa orgánica se intercambió con disolvente en acetato de isopropilo y se concentró a un volumen de aproximadamente 4 volúmenes. A esta solución se le añadió lentamente *n*-heptano (100 ml) y se dejó

que envejeciera durante un periodo de 5 horas o más. Esto deja **VIII** como un sólido que puede aislarse posteriormente por filtración. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,89 (s, 1H), 8,26 (d, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,37 (d, 2H), 5,51 (s 2H).

**Ejemplo 10a.** Preparación de *clorhidrato de mono-carbamato IXa*.

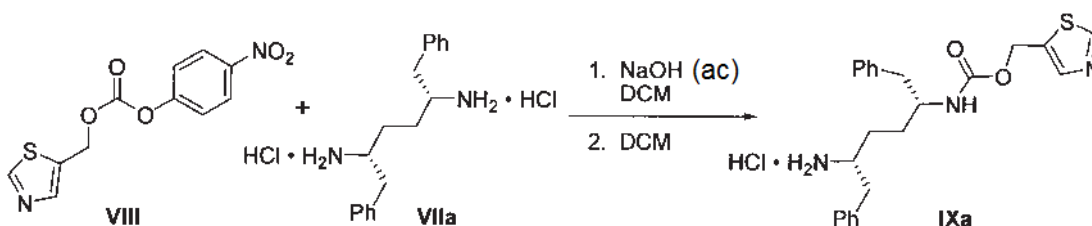
5



Se agitaron diclorhidrato de diamina **VIIa** (2,37 kg), carbonato de potasio acuoso (1 M, 27 kg), y diclorometano (68 kg) durante 1 hora a 20 °C. La capa de diclorometano se separó, se secó sobre sulfato de sodio (7,1 kg), y se filtró para dejar la base libre de diamina. A esta solución se cargó diclorometano adicional (66 kg) y carbonato mixto **VIII** (1,95 kg). Una vez todos los sólidos se habían disueltos, se añadió diisopropiletilamina (1,1 kg, 8,3 mol) y la reacción se monitorizó por ensayo tlc ( $\text{SiO}_2$ , 80 % diclorometano de etilo en metanol como eluyente,  $R_f$  del producto = 0,73, visualización por UV). Los contenidos de la reacción se lavaron con NaOH acuoso 0,25 N hasta que la presencia de **VIII** residual y 4-nitrofenol no se detectó por ensayo tlc. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio (7 kg), se filtró, se concentró y se disolvió en acetato de isopropilo (aproximadamente 50 l) y se diluyó con diclorometano (47 kg). A esta solución se cargó HCl (1,88 kg HCl 4 N en dioxano, aproximadamente 8,2 mol HCl) para inducir la precipitación. El producto **IXa** se filtró y se enjuagó con acetato de isopropilo (21 kg) y se secó al vacío para dar un polvo blanco (2,57 kg, rendimiento del 83 %). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,0 (s, 1H), 7,8 (s, 1H), 7,4-7,14 (m, 10H), 5,2 (d, 1H), 4,8 (s, 5 H) 3,7 (m, 1H), 3,6 (m, 1H), 3,3 (s, 1H), 2,6-2,8 (m, 2H), 1,8-1,4 (m, 4H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  154,4, 143,2, 129,6, 128,0, 126,0, 58,0, 52,4, 44,3, 41,6, 33,8, 30,5.

20

**Ejemplo 10b.** Preparación de *clorhidrato de mono-carbamato IXa*.



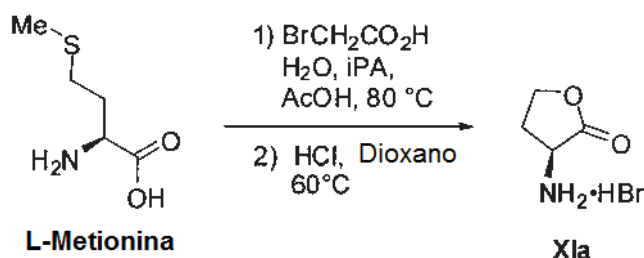
25

Se agitaron diclorhidrato de diamina **VIIa** (2,0 g), hidróxido de sodio acuoso (3 M, 4,1 g) y diclorometano (13,3 g) durante 1 hora a 20 °C. La capa de diclorometano se separó y posteriormente se lavó con agua (10 g) para dar la base libre de diamina. Se cargó a esta solución diclorometano adicional (26,6 g) y carbonato **VIII** mixto (1,72 g). La solución resultante se calentó a 40 °C y se mantuvo a esa temperatura hasta que se estimó que la reacción se había completado mediante HPLC. El disolvente se retiró posteriormente al vacío, se co-distiló con tetrahidrofurano (17,8 g) y posteriormente se re-diluyó con tetrahidrofurano (35,6 g). Se añadió posteriormente a esta solución ácido clorhídrico (12 M, 0,588 g) para inducir la precipitación. El producto **IXa** se filtró, se enjuagó con 1 % de  $\text{H}_2\text{O}$  en THF: $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  1:1 (2 x 40 ml) y se secó al vacío para dar un polvo blanco (2,15 g, rendimiento del 82 %). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,0 (s, 1H), 7,8 (s, 1H), 7,4-7,14 (m, 10H), 5,2 (d, 1H), 4,8 (s, 5 H) 3,7 (m, 1H), 3,6 (m, 1H), 3,3 (s, 1H), 2,6-2,8 (m, 2H), 1,8-1,4 (m, 4H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  154,4, 143,2, 129,6, 128,0, 126,0, 58,0, 52,4, 44,3, 41,6, 33,8, 30,5.

30

35

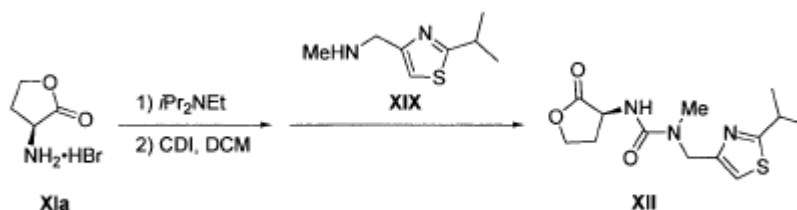
**Ejemplo 11** Preparación de *amino lactona XIa*:



40

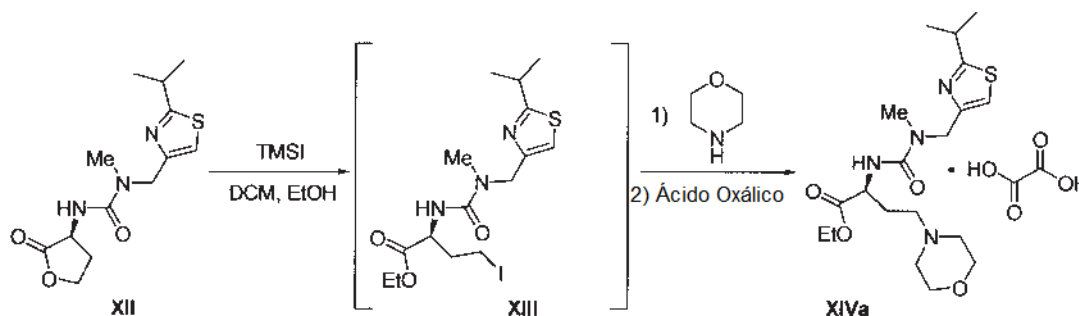
A una solución de L-metionina (46 kg) en agua (69 kg) a temperatura ambiente se cargó ácido bromoacético (46,0 kg), 2-propanol (69,0 kg) y ácido acético (69,0 kg). La mezcla resultante se calentó a reflujo (de 85 °C a 95 °C) y se agitó a esta temperatura hasta que se estimó que la reacción se había completado mediante RMN <sup>1</sup>H. La mezcla se concentró a temperatura reducida y se co-evaporó con 2-propanol. Se cargó 2-propanol (161,0 kg) a la mezcla concentrada, seguido de una adición lenta de una solución al 10 % en peso de HCl/dioxano (102 kg) a temperatura ambiente. La suspensión resultante se calentó a aproximadamente 60 °C y se agitó durante 4 horas. La temperatura del recipiente se ajustó a aproximadamente 22 °C y se agitó durante aproximadamente 2 horas. El producto **XIa** se filtró, se lavó con dos porciones de 2-propanol (28 kg cada porción) y se secó al vacío a 40 °C para dar un sólido de blanco a blanquecino (39,3 kg, rendimiento del 70 %). RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O) δ 4,79 (s, 2H), 4,61 (dd, 1H), 4,49-4,41 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,42 (m, 1H).

Ejemplo 12 Preparación alternativa de urea **XII** (no forma parte de la invención):



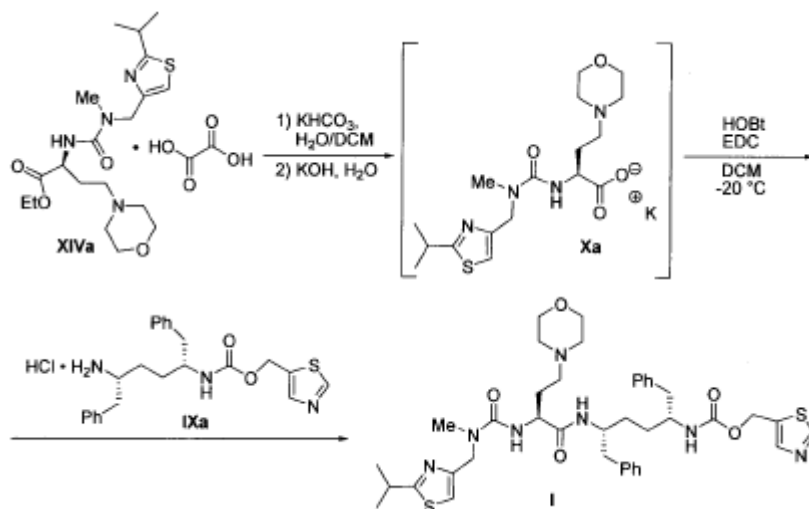
A una suspensión de (L)-amino lactona **XIa** (31,5 kg) en diclorometano (105 kg) se cargó diisopropiletilamina (28,8 kg). La mezcla de reacción se enfrió a aproximadamente 10 °C y se añadió carbonildiimidazol (27,1 kg) en porciones mientras que la temperatura del contenido se mantuvo a menos de o igual a 25 °C. La mezcla resultante se agitó hasta que se estimó que la reacción se había completado. Se cargó metil aminometil tiazol **XIX** (21,0 kg) manteniendo la temperatura del contenido a menos de o igual a 25 °C y se agitó. Una vez completa, la mezcla de reacción se lavó con agua (63,0 kg), posteriormente dos veces con solución acuosa al 20 % en peso de ácido cítrico (63,0 kg). Todas las capas acuosas se combinaron y se extrajeron con diclorometano (63,0 kg). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron una vez con solución acuosa al 8 % en peso de bicarbonato de sodio (63,0 kg) y una vez con agua (63,0 kg). La capa orgánica se concentró a presión reducida a 3 volúmenes y se co-evaporó con diclorometano. El producto **XII** se descargó como una solución patrón en diclorometano (33,4 kg, rendimiento del 91 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 7,02 (s, 1H), 4,55-4,41 (m, 4H), 4,27 (m, 1H), 3,29 (septupletes, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,78 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,38 (d, 6H).

Ejemplo 13 Preparación de sal oxalato del éster etílico de L-tiazol morfolina **XIVa**:

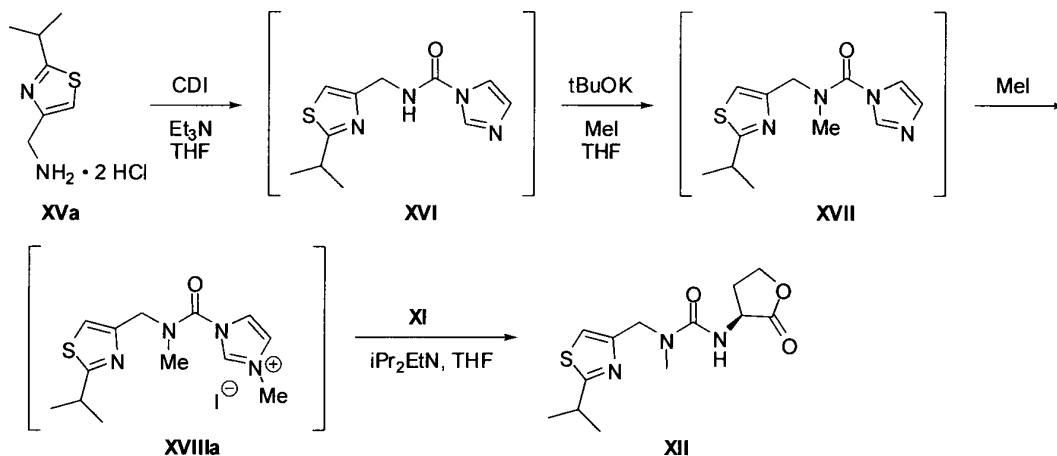


A una solución de (L)-tiazol amino lactona **XII** (33,4 kg) en diclorometano (89,5 kg) se cargó diclorometano (150 kg) y etanol absoluto (33,4 kg). La temperatura del contenido se ajustó posteriormente a aproximadamente 10 °C, seguida de una lenta adición de TMSI (78,8 kg) mientras que la temperatura del contenido se mantuvo a menos de o igual a 22 °C y se agitó hasta que se estimó que la reacción se había completado. La temperatura del contenido se ajustó a aproximadamente 10 °C, seguida por una lenta adición de morfolina (49,1 kg) mientras que la temperatura del contenido se mantuvo a menos de o igual a 22 °C. Una vez completa, la mezcla de reacción se filtró para retirar sal HI de morfolina y la torta del filtro se enjuagó con dos porciones de diclorometano (33,4 kg). El filtrado se lavó dos veces con agua (100 kg). La capa orgánica se concentró al vacío hasta la sequedad. Se cargó posteriormente acetona (100 kg) al concentrado y la solución se concentró a presión reducida hasta la sequedad. Se cargó acetona (233,8 kg) al concentrado, seguido de una lenta adición de la solución de ácido oxálico (10 kg) en acetona (100 kg). La suspensión resultante se calentó a reflujo durante aproximadamente 1 hora antes de enfriar hasta aproximadamente 3 °C por aislamiento. El producto **XIVa** se filtró y se enjuagó con acetona (66,8 kg) y se secó al vacío a 40 °C para dar un sólido blanquecino (40 kg, rendimiento del 71 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 7,00 (s, 1H), 6,35 (s ancho, 1H), 4,60-4,40 (m, 3H), 4,19 (cuadrupletes, 2H), 4,00-3,90 (m, 4H), 3,35-3,10 (m, 7H), 3,00 (s, 3H), 2,40-2,30 (m, 1H), 2,15-2,05 (m, 1H), 1,38 (d, 6H), 1,25 (tripletes, 3H).

## Ejemplo 14 Preparación del compuesto I:



- 5 A la solución de sal oxalato del éster etílico de L-tiazol morfolina **XIVa** (35,6 kg) en agua (66,0kg) se cargó diclorometano (264 kg), seguido por una lenta adición de una solución al 15 % en peso de  $\text{KHCO}_3$  (184,8 kg). La mezcla resultante se agitó durante aproximadamente 1 hora. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (132 kg). La capa orgánica se concentró al vacío hasta la sequedad. Se cargó agua (26,5 kg) y la temperatura del contenido se ajustó a aproximadamente 10 °C seguida por una lenta adición de una solución al 45 % de KOH (9,8 kg) mientras se mantenía la temperatura del contenido a menos de o igual a 20 °C. La mezcla se agitó a menos de o igual a 20 °C hasta que se estimó que la reacción se había completado mediante HPLC. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta la sequedad y se co-evaporó cinco veces con diclorometano (132 kg cada vez) a presión reducida hasta la sequedad. La co-evaporación con diclorometano (132 kg) se continuó hasta que el contenido de agua fue <4 % por valoración de Karl Fischer. Se cargó diclorometano adicional (264 kg) y la temperatura del contenido se ajustó de -18 °C a -20 °C seguido por la adición de sal HCl de monocarbamato **IXa** (26,4 kg). La mezcla resultante se agitó de -18 °C a -20 °C durante aproximadamente 1 hora. Se cargó HOBt (11,4 kg) y la mezcla de reacción se agitó de nuevo de -18 °C a -20 °C durante aproximadamente 1 hora. Una solución pre-enfriada (-20 °C) de EDC·HCl (21,4 kg) en diclorometano (396 kg) se añadió a la mezcla de reacción mientras que se mantenía la temperatura del contenido a menos de o igual a -20 °C. La mezcla de reacción se agitó de -18 °C a -20 °C hasta que se estimó que la reacción se había completado. La temperatura del contenido se ajustó a aproximadamente 3 °C y la mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa al 10 % en peso de ácido cítrico (290 kg). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó una vez con una solución al 15 % en peso de bicarbonato potásico (467 kg) y agua (132 kg). La capa orgánica se concentró a una presión reducida y posteriormente se co-evaporó con etanol absoluto. El producto **I** se aisló como la solución madre en etanol (35,0 kg de producto, rendimiento del 76,1 %).
- 10
- 15
- 20
- 25 RMN  $^1\text{H}$  ( $d$ DMSO) 9,05 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,25-7,02 (m, 12H), 6,60 (d, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,12-4,05 (m, 1H), 3,97-3,85 (m, 1H), 3,68-3,59 (m, 1H), 3,57-3,45 (m, 4H), 3,22 (septupletes, 1H), 2,88 (s, 3H), 2,70-2,55 (m, 4H), 2,35-2,10 (m, 6H), 1,75 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,50-1,30 (m, 4H), 1,32 (d, 6H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 180,54, 174,., 160,1, 157,7, 156,9, 153,8, 143,8, 140,1, 140,0, 136,0, 130,53, 130,49, 129,4, 127,4, 127,3, 115,5, 67,7, 58,8, 56,9, 55,9, 54,9, 53,9, 51,6, 49,8, 42,7, 42,0, 35,4, 34,5, 32,4, 32,1, 29,1, 23,7.
- 30

Ejemplo 15 Preparación de urea **XII**:



Una urea de fórmula **XII** se puede preparar también como se describe en las etapas a-d a continuación.

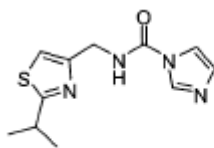
5        **a.** A una suspensión de carbonildiimidazol (8,5 g, 0,052 mol, 1,2 eq) en tetrahidrofurano (100 g) a aproximadamente 10 °C se cargó trietilamina (6,6 g, 0,065 mol, 1,5 eq.) mientras que la temperatura de reacción se mantenía a aproximadamente 10 °C. La suspensión resultante se cargó en porciones con amino isopropiltiazol diHCl de partida, (**XVa**, 10 g, 0,044 mol) con la temperatura del recipiente mantenida a aproximadamente 10 °C. Una vez la adición se completó, la temperatura del recipiente se dejó templar a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a esta temperatura hasta que se estimó que la reacción se había completado mediante HPLC (objetivo: material de partida  $\leq$  1 %). Una vez completa, la sal HCl de trietilamina se retiró por filtración. La torta del filtro húmeda se lavó con THF (80 kg) y el filtrado se concentró al vacío a aproximadamente 40 °C y se co- evaporó con acetato de etilo (50 kg). La suspensión resultante se cargó con acetato de etilo (20 kg), posteriormente se enfrió a aproximadamente 0 °C y se agitó a esta temperatura durante aproximadamente 1 hora. El producto se filtró y se lavó con heptano (20 kg). La torta del filtro se extrajo seca del filtro al vacío.

20        **b.** La torta del filtro húmeda anterior se suspendió en tetrahidrofurano (80 g) y la temperatura del recipiente se ajustó a aproximadamente 0 °C. A esta suspensión, se cargó lentamente *tert*-BuOK (6,9 g, 0,061 mol, 1,4 eq) mientras que la temperatura de reacción se mantenía a aproximadamente 0 °C seguida de la adición de yoduro de metilo (8,7 g, 0,061 mol, 1,4 eq) a aproximadamente 0 °C. Una vez que la adición se completó, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura hasta que se estimó que la reacción se había completado mediante HPLC (objetivo: producto  $\geq$  70 %). Una vez completa, la mezcla de reacción se ajustó a aproximadamente 3 °C y se agitó a esta temperatura durante aproximadamente 1 hora. La sal de yoduro de potasio se retiró por filtración y la torta del filtro se lavó con THF (20 g). El producto que contenía licor-madre se recogió y se llevó a al siguiente etapa.

30        **c.** Al anterior licor-madre, se cargó yoduro de metilo (18,6 g, 0,131 mol, 3 eq.) y la mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 35 °C y se agitó a esta temperatura hasta que se estimó que la reacción se había completado mediante HPLC (objetivo: material de partida  $\leq$  1 % aproximadamente 24 horas). Una vez finalizada, la mezcla de reacción se ajustó a temperatura ambiente y se filtró. La torta del filtro del producto se lavó con THF (20 g). La torta del filtro se extrajo seca del filtro al vacío.

35        **d.** A la torta del filtro húmeda anterior se cargó THF (80 g), seguido de una adición en porciones de L-amino lactona, **XI** (7 g, 0,038 mol, 0,9 eq). A la mezcla resultante, se cargó lentamente diisopropiletilamina (8,5 g, 0,066 mol, 1,5 eq.) mientras la temperatura de reacción se mantenía por debajo de 30 °C. Una vez la adición se completó la temperatura de la reacción se ajustó a temperatura ambiente y se ajustó hasta que se estimó que la reacción se había completado mediante HLPC (objetivo: material de partida  $\leq$  1 % aproximadamente 48 horas). Una vez completa, la mezcla de reacción se concentró al vacío a aproximadamente 3 volúmenes con la temperatura del baño ajustada al máximo (40 °C). El concentrado se ajustó posteriormente a temperatura ambiente y se cargó con cloruro de metileno (50 g). La solución orgánica resultante se lavó con una solución al 20 % de ácido cítrico (30 g) y posteriormente agua (30 g). Las capas acuosas se combinaron y se extrajeron de nuevo con cloruro de metileno (50 g). Las capas orgánicas se combinaron y concentraron a presión reducida a aproximadamente 3 volúmenes con la temperatura del baño fijada a  $\leq$  40 °C. La concentración se repitió hasta que se alcanzó el límite de KF (objetivo: KF  $\leq$  0,5 %). Una vez que se alcanzó el límite de KF, el producto **XII** se descargó como una solución madre en cloruro de metileno (5,8 g, rendimiento del 45 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 7,02 (s, 1H), 4,55-4,41 (m, 4H), 4,27 (m, 1H), 3,29 (septupletes, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,78 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,38 (d, 6H).

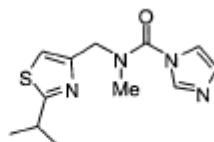




**XVI**

5

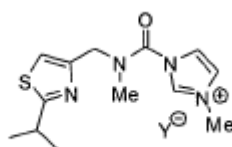
B) tratar el compuesto de fórmula **XVI** o una sal del mismo con un agente de metilación para proporcionar el compuesto de fórmula **XVII** o una sal del mismo.



**XVII**

10

C) tratar el compuesto de fórmula **XVII** o una sal del mismo con un agente de metilación para proporcionar una sal de fórmula **XVIII**:

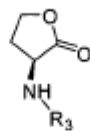


**XVIII**

en la que Y<sup>-</sup> es un contraión adecuado;

15

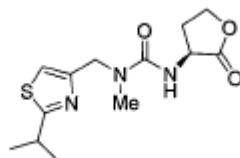
D) tratar una sal de fórmula **XVIII** con un compuesto de fórmula **XI**:



**XI**

en la que R<sub>3</sub> es H o un grupo protector en presencia de una base y opcionalmente retirar R<sub>3</sub>, si es un grupo protector, para proporcionar el compuesto de fórmula **XII**:

20



**XII**

o una sal del mismo; y

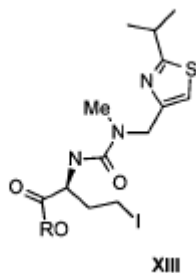
25

E) convertir el compuesto de fórmula **XII** o una sal del mismo en el compuesto de fórmula **I** o una sal del mismo.

4. El método de la reivindicación 3, en el que la conversión del compuesto de fórmula **XII** o una sal del mismo en el compuesto de fórmula **I** o una sal del mismo se realiza mediante:

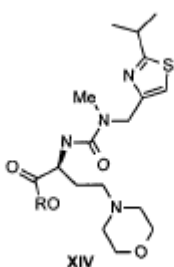
30

E1) tratar un compuesto de fórmula **XII** o una sal del mismo con una fuente de yoduro adecuada en un disolvente aprótico en presencia de un alcohol ROH para proporcionar un compuesto de fórmula **XIII**



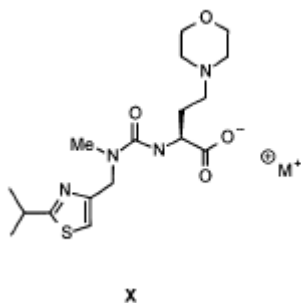
en la que R es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);

5 E2) tratar un compuesto de fórmula **XIII** con morfolina para proporcionar el compuesto de fórmula **XIV**.



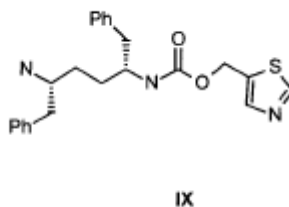
o una sal del mismo;

10 E3) hidrolizar un compuesto de fórmula **XIV**, o una sal del mismo para proporcionar un compuesto de fórmula **X** en la que M<sup>+</sup> es un contraión



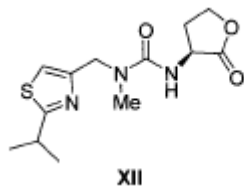
o una sal del mismo;

15 E4) acoplar un compuesto de fórmula **X** con una amina de fórmula **IX**



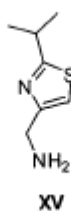
para proporcionar el compuesto de fórmula I o una sal del mismo.

20 5. Un método de preparación el compuesto de fórmula **XII**:

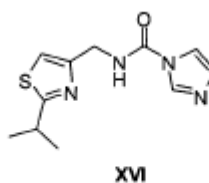


o una sal del mismo, que comprende las etapas de:

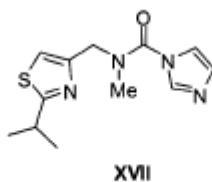
- 5 A) tratar el compuesto de fórmula **XV**:



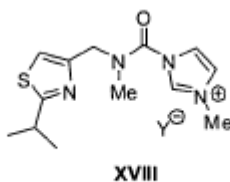
- 10 o una sal del mismo con carbonildiimidazol, en presencia de una base para proporcionar el compuesto de fórmula **XVI**



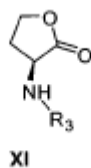
- 15 B) tratar el compuesto de fórmula **XVI** o una sal del mismo con un agente de metilación en presencia de una base para proporcionar un compuesto de fórmula **XVII**



- 20 o una sal del mismo;  
C) tratar el compuesto de fórmula **XVII** o una sal del mismo con un agente de metilación para proporcionar una sal de fórmula **XVIII**:



- 25 en la que Y<sup>-</sup> es un contraión adecuado;  
D) tratar una sal de fórmula **XVIII** con un compuesto de fórmula **XI**:



en la que R<sub>3</sub> es H o un grupo protector, con una base adecuada en un disolvente aprótico.

5 6. El método de la reivindicación 5 en el que R<sub>3</sub> es H.

7. El método de la reivindicación 5 en el que R<sub>3</sub> es un grupo protector de carbamato, amida o bencilo y en el que R<sub>3</sub> se retira después de la reacción del compuesto de fórmula **XI** y el compuesto de fórmula **XVIII** para proporcionar el compuesto de fórmula **XII**.