

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 604 781**

51 Int. Cl.:

**C07D 519/00** (2006.01)

**C07D 487/04** (2006.01)

**A61K 31/55** (2006.01)

**A61P 31/14** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.07.2013 PCT/US2013/050640**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.01.2014 WO14014885**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.07.2013 E 13740485 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.10.2016 EP 2875030**

54 Título: **Métodos y compuestos intermedios para la preparación de (4BS,5AR)-12-ciclohexil-N-(N,N-dimetilsulfamoyl)-3-metoxi-5A-((1R,5S)-3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carbonil)-4B,5,5A,6-tetrahidrobenzo[3,4]ciclopropa[5,6]azepino[1,2-A]indol-9-carboxamida**

30 Prioridad:

**18.07.2012 US 201261672905 P**

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

**09.03.2017**

73 Titular/es:

**BRISTOL-MYERS SQUIBB HOLDINGS IRELAND  
(100.0%)  
Hinterbergstrasse 16  
6312 Steinhausen, CH**

72 Inventor/es:

**DELMONTE, ALBERT J.;  
NATALIE, JR., KENNETH J.;  
FRAUNHOFFER, KENNETH J.;  
RISATTI, CHRISTINA ANN;  
HANG, CHAO;  
GAO, ZHINONG;  
DAVULCU, AKIN H. y  
HU, WENHAO**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 604 781 T3

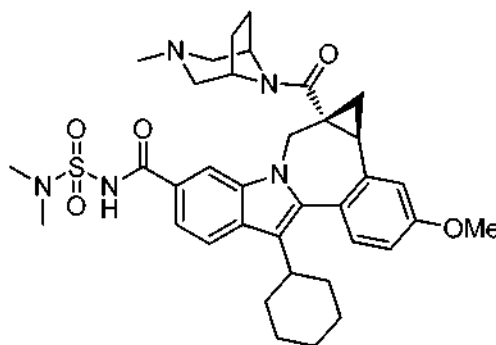
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

Métodos y compuestos intermedios para la preparación de (4BS,5AR)-12-ciclohexil-N-(N,N-dimetilsulfamoil)-3-metoxi-5A-((1R,5S)-3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carbonil)-4B,5,5A,6-tetrahidrobenzo[3,4]ciclopropa[5,6]azepino[1,2-A]indol-9-carboxamida

## Antecedentes de la invención

La divulgación se refiere a métodos para preparar (4bS,5aR)-12-ciclohexil-N-(N,N-dimetilsulfamoil)-3-metoxi-5a-((1R,5S)-3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carbonil)-4b,5,5a,6-tetrahidrobenzo[3,4]ciclopropa[5,6]azepino[1,2-a]indol-9-carboxamida (Compuesto I, fórmula I), sus sales, y compuestos intermedios en la preparación de este compuesto. El compuesto tiene actividad frente al virus de la hepatitis C virus (VHC) y puede ser útil en el tratamiento de los infectados con el VHC.



I

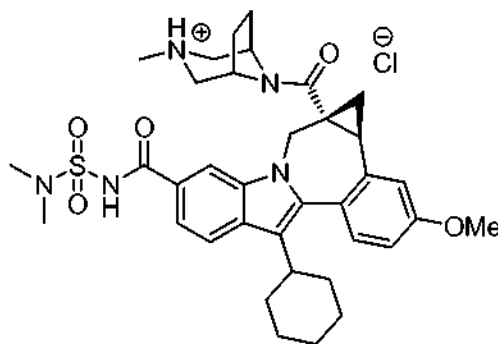
El virus de la hepatitis C (VHC) es un patógeno humano importante, que se calcula que infecta a 170 millones de personas en todo el mundo. El virus de la hepatitis C (VHC) es la infección transmitida por la sangre más común en Estados Unidos y en todo el mundo y es la causa principal de trasplante de hígado (Eric Chak *et. al.*, Liver International 2011, 1090-1101). Una fracción sustancial de estos individuos infectados por el VHC desarrolla enfermedad hepática progresiva grave, que incluye cirrosis y carcinoma hepatocelular (Lauer, G. M.; Walker, B. D. N. Engl. J. Med. 2001, 345, 41-52).

Diversos compuestos que son inhibidores de NS5B del VHC están en fase de desarrollo clínico o han avanzado a la etapa de estudios clínicos y se han interrumpido por diversas razones. De forma más específica para la presente solicitud, en el documento de patente de Estados Unidos n.º US 7,456,166 (presentado el 25/11/2008; publicación de patente de Estados Unidos n.º 20070270405, publicada el 22/11/2007) se han desvelado inhibidores de NS5B del VHC que se unen a un sitio denominado en la técnica Sitio 1, incluyendo el Compuesto I.

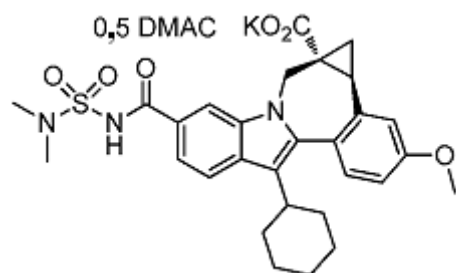
Para fines de producción a gran escala, existe una necesidad de una síntesis de alto rendimiento del compuesto de fórmula I y análogos relacionados que sea tanto eficaz como rentable.

## Descripción de la invención

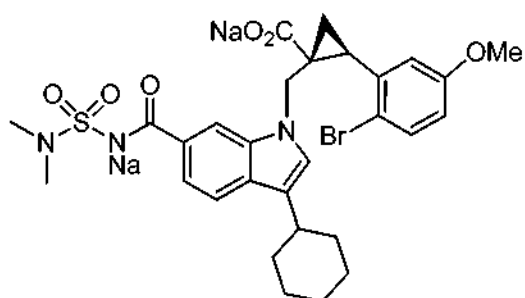
Un aspecto de la invención es un método para preparar el compuesto



que comprende la amidación del compuesto

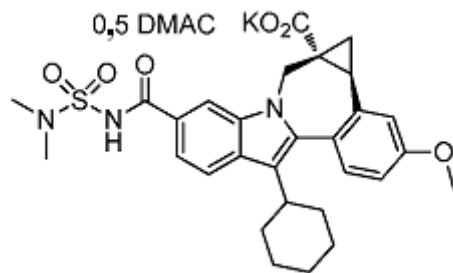


seguido de cristalización, y que comprende adicionalmente el acoplamiento de



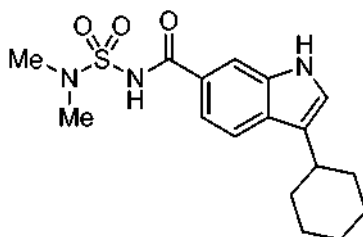
5

para generar el compuesto



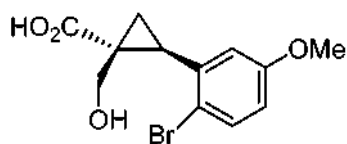
10

El método puede comprender adicionalmente el acoplamiento del compuesto



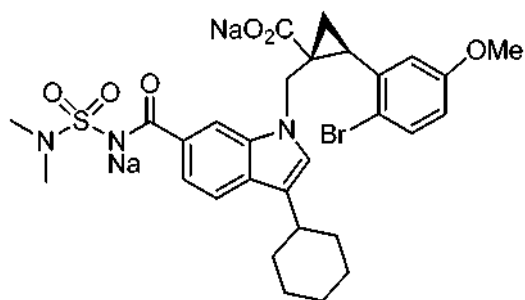
15

con el compuesto

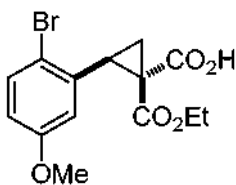


20

para generar el compuesto

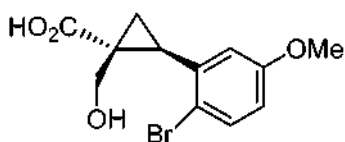


El método puede comprender adicionalmente la reducción del compuesto



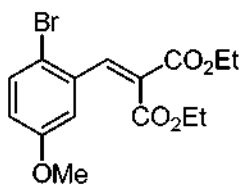
5

para generar el compuesto



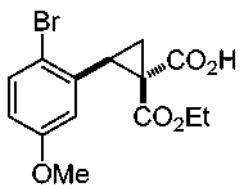
10

El método puede comprender adicionalmente la ciclopropanación y la hidrólisis del compuesto



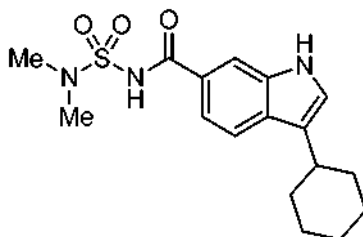
15

para generar el compuesto



20

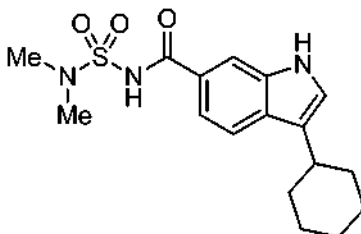
El método puede comprender adicionalmente una etapa para la preparación del compuesto



a partir de ácido indol-6-carboxílico por conversión del resto ácido en el resto de dimetilacilsulfonamida seguido de acoplamiento con ciclohexanona y reducción.

El método puede comprender adicionalmente una etapa para la preparación del compuesto

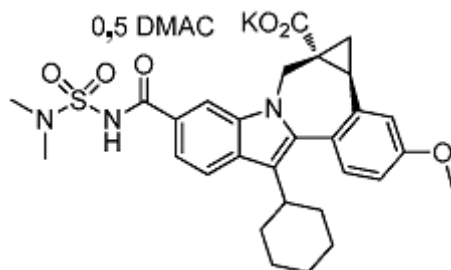
5



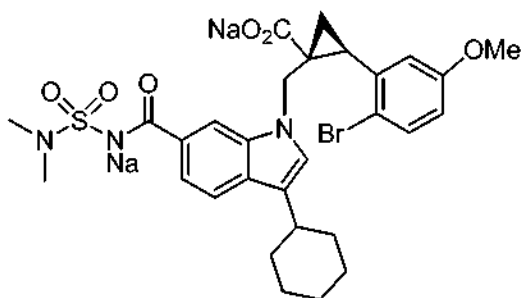
a partir de 6-bromoindol por acoplamiento y reducción con ciclohexanona seguido de conversión catalizada por metal de transición en la dimetilacilsulfonamida con CO y dimetilsulfamida.

10

Otro aspecto de la invención es el compuesto

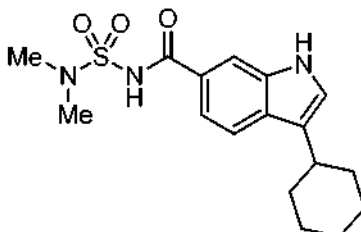


15 Otro aspecto de la invención es el compuesto



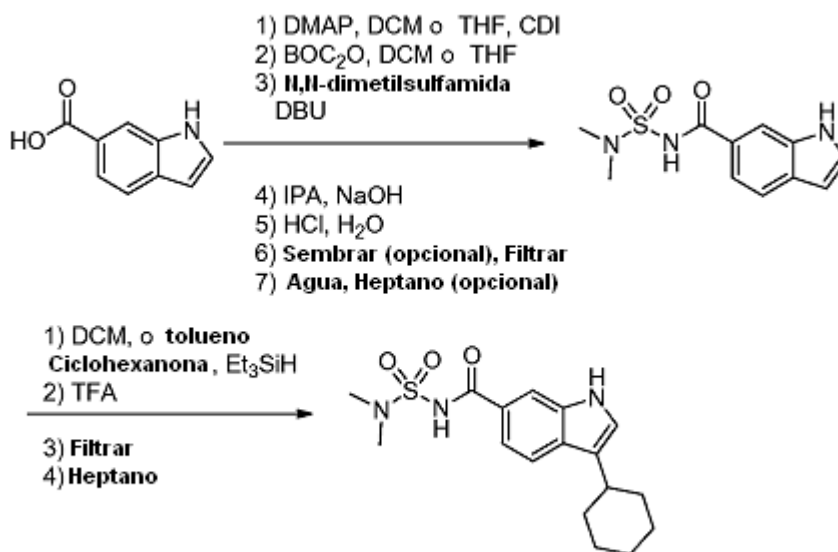
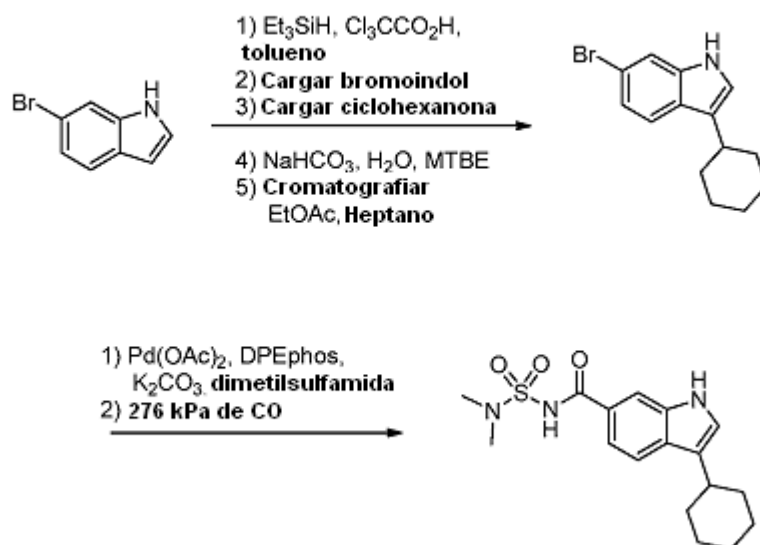
Otro aspecto de la invención es el compuesto

20



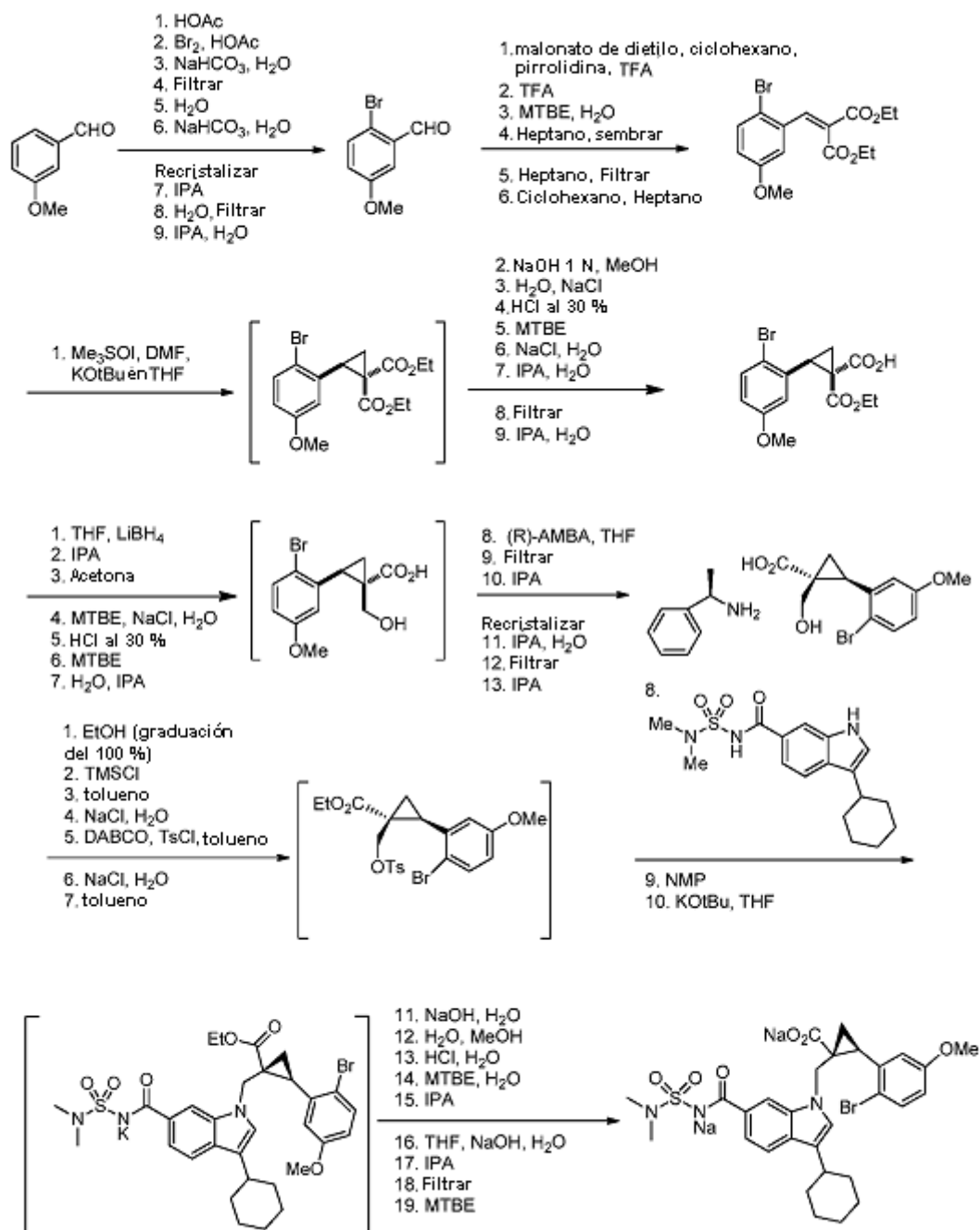
## Métodos de Síntesis

25 Los Esquemas 1 y 2 describen preparaciones de síntesis para un compuesto intermedio de indol.

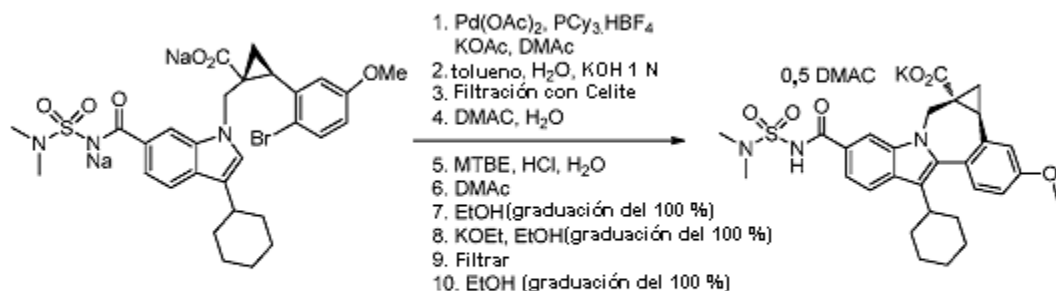
**Esquema 1.****Esquema 2.**

El Esquema 3 describe um procedimento de síntesis para preparar (4bS,5aR)-12-ciclohexil-N-(N,N-dimetilsulfamoil)-3-metoxi-5a-((1R,5S)-3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carbonil)-4b,5,5a,6-tetrahidrobenzo[3,4]ciclopropa[5,6]azepino[1,2-a]indol-9-carboxamida.

Esquema 3.



## Esquema 3 (continuación).



## Reacción

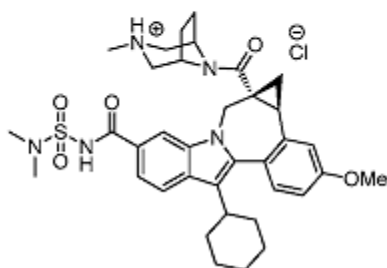
1. Acetonitrilo
2. Cl<sup>⊖</sup>
3. HOBT, ACN
4. DIPEA
5. EDAC

## Tratamiento

6. IPAc, Ácido Acético, NH<sub>4</sub>Cl, H<sub>2</sub>O
7. Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>O
8. NaCl, H<sub>2</sub>O
9. IPAc
10. Filtración con carbón activado (opcional)
11. EtOH (graduación del 100 %)

## Cristalización

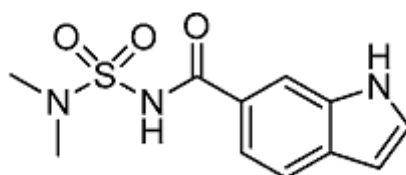
12. HCl en Etanol (graduación del 100 %)
13. Semillas de Cristalización
14. MTBE
15. Filtrar
16. EtOH (graduación del 100 %) / MTBE



## Descripción de realizaciones específicas

- 5 Por lo general, las abreviaturas usadas en la descripción siguen convenciones usadas en la técnica. Algunas abreviaturas se definen como sigue a continuación: "1 x" para una vez, "2 x" para dos veces, "3 x" para tres veces "°C" para grados Celsius, "eq" para equivalente o equivalentes, "g" para gramo o gramos, "mg" para miligramo o miligramos, "l" para litro o litros, "ml" para mililitro o mililitros, "μl" para microlitro o microlitros, "N" para normal, "M" para molar, "mmol" para milimol o milimoles, "min" para minuto o minutos, "h" para h o h, "ta" para temperatura ambiente, "TR" para tiempo de retención, "atm" para atmósfera, "kPa" para kilopascuales, "conc." Para concentrado, "sat" o "sat'd" para saturado, "Pm" para peso molecular, "pf" para punto de fusión, "ee" para exceso enantiomérico, "MS" o "Espec. de Masas" para espectrometría de masas, "ESI" para espectroscopía de masas y electronebulización por ionización, "HR" para alta resolución, "HRMS" para espectrometría de masas de alta resolución y, "LCMS" para espectrometría de masas y cromatografía líquida, "HPLC" para cromatografía líquida a alta presión, "RP HPLC" para HPLC en fase inversa, "TLC" o "tlc" para cromatografía en capa fina, "RMN" para espectroscopía de resonancia magnética nuclear, "1H" para protón, "δ" para delta, "s" para singlete, "d" para duplete, "t" para triplete, "c" para cuadruplete, "m" para multiplete, "a" para ancho, "Hz" para hercios, y "α", "β", "R", "S", "E", y "Z" son denominaciones estereoquímicas familiares para un experto en la materia.

## Ejemplo 1

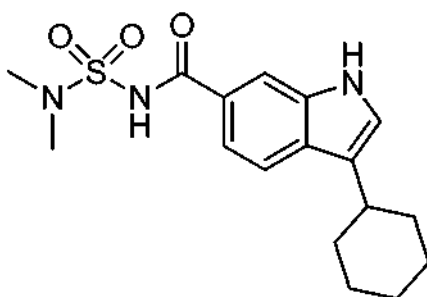




**N-(N,N-dimetilsulfamoil)-1H-indol-6-carboxamida.** A un matraz de fondo redondo se cargó ácido 1H-indol-6-carboxílico (4 g) y 4-piridinamina, N,N-dimetil-(30,32 mg). Se cargó diclorometano (28,40 ml), seguido de 1,1'-carbonildiimidazol (4,31 g) en 3 porciones durante 15 minutos. Después de finalizar la reacción, se cargó bicarbonato de di-t-butilo (12,46 g) en diclorometano (17,2 ml) gota a gota mediante un embudo de adición durante 45 minutos. Después de finalizar la reacción, se cargaron N,N-Dimetilsulfamida (3,39 g) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (4,91 g). La mezcla se calentó a reflujo hasta conseguir una conversión completa de la reacción, se enfrió a 20 °C, y se agitó durante una noche. La solución se concentró por destilación (hasta que la temperatura del recipiente es 75 °C) y se cargaron alcohol isopropílico (22,80 ml) e hidróxido sódico 10 N (14,89 ml). La mezcla se calentó a 75 °C hasta conseguir la finalización de la reacción y a continuación se enfrió a 40 °C. Se cargó cloruro de hidrógeno concentrado (43,02 ml) gota a gota diluido con 40 ml de H<sub>2</sub>O. La mezcla se calentó a 50 °C durante 1 h, se enfrió a 39 °C, se sembró y se enfrió a 23 °C. Después de mantener la suspensión durante una noche, esta se filtró y la torta se lavó dos veces con heptanos (25 ml) y se colocó en un horno de vacío. El sólido (4,87 g) se aisló con un rendimiento de un 73,4 %.

**Síntesis Alternativa de N-(N,N-dimetilsulfamoil)-1H-indol-6-carboxamida.** A un reactor con una entrada de nitrógeno y sonda de temperatura se cargó ácido 1H-indol-6-carboxílico (1,00 kg, 6,21 mol, 1,00 equiv.), N,N-dimetilaminopiridina (0,038 kg, 0,31 mol, 0,050 equiv.), y tetrahidrofurano (7,00 l/kg, 6,22 kg/kg) seguido de 1,1'-carbonildiimidazol (1,03 kg, 6,21 mol, en alícuotas de 4 x 0,257 kg, 1,00 equiv corregido para potencia). La mezcla se mantuvo a 5-20 °C hasta conseguir la finalización de la reacción y a continuación se enfrió a 5-10 °C. Se cargó bicarbonato de di-*tert*-butilo (2,97 kg, 13,7 mol, 2,20 equiv.) en THF (3 l/kg) gota a gota manteniendo la temperatura entre 2-8 °C. La mezcla se mantuvo a 5-20 °C hasta conseguir la finalización de la reacción. Se cargó N,N-dimetilsulfamida (0,865 kg, 6,83 mol, 1,10 equiv.) a 25 ± 5 °C. La mezcla se envejeció durante 0,5 h seguido de la adición de 1,8-diazabicyclo-undec-7-eno (1,24 kg, 8,07 mol, 1,30 equiv.) manteniendo la temperatura < 35 °C. La mezcla se calentó a 40 °C, se mantuvo hasta conseguir la finalización de la reacción, y se destiló a 5-6 l/kg al vacío (13-27 kPa) con una temperatura de camisa de 30-60 °C y una temperatura del lote de 30-45 °C. Se cargó isopropanol (4 l/kg) seguido de hidróxido sódico 10 N (3,10 l, 31,0 mol, 5,00 equiv.). La mezcla se calentó a 75 ± 5 °C, se mantuvo hasta conseguir la finalización de la reacción y se enfrió a 20-22 °C. A continuación, se cargó ácido clorhídrico 3 N (~18 l/kg) gota a gota manteniendo la temperatura < 30 °C hasta que se consiguió un pH 1-2. La mezcla se calentó a 35 °C, se mantuvo durante 1 h y se enfrió a 5-20 °C durante al menos 2 h. La suspensión se mantuvo durante 2 h a 5-20 °C y se filtró. El reactor y la torta se lavaron con agua (2 x 5 kg) hasta que se alcanzó un pH de 4-6. El sólido se secó a 45-50 °C hasta que se consiguió un KF < 0,5 % para obtener 1,33 kg (rendimiento de un 80 %) de N-(N,N-dimetilsulfamoil)-1H-indol-6-carboxamida con un porcentaje de pureza del área por HPLC ≥ 98,0 y un % en peso por HPLC ≥ 95,0. IR 3422, 3375, 3299, 2946, 1686, 1617, 1569, 1504, 1455, 1418, 1406, 1343, 1324, 1289, 1261, 1223, 1187, 1150, 1135, 1103, 1060, 978, 941, 898, 874, 818, 775, 733, 719, 660, 614 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,67 (s, 1H), 11,56 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,56-7,63 (m, 3H), 6,53 (s, 1H), 2,89 (s, 6H); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 167,2, 135,5, 131,7, 129,9, 124,7, 120,3, 119,5, 113,4, 102,1, 38,6; HRMS calculado para C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>N<sub>3</sub>S: 268,07504, encontrado 268,07489.

## Ejemplo 2

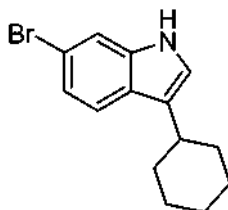


**3-Ciclohexil-N-(N,N-dimetilsulfamoil)-1H-indol-6-carboxamida.** A un matraz se cargó N-(N,N-dimetilsulfamoil)-1H-indol-6-carboxamida (1,5 g), diclorometano (4,50 ml), ciclohexanona (1,17 ml) y trietilsilano (2,70 ml). La mezcla se enfrió a 5 °C y se cargó ácido trifluoroacético (1,27 ml) manteniendo la temperatura a una temperatura inferior a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 3 h y se filtró. Los sólidos se lavaron con heptano (2 x 10 ml) y el sólido se secó en un horno de vacío a 50 °C durante 2 días para obtener un rendimiento de un 69,4 %.

**Síntesis Alternativa de 3-ciclohexil-N-(N,N-dimetilsulfamoil)-1H-indol-6-carboxamida.** A un reactor en atmósfera de nitrógeno equipado con una sonda de temperatura se cargó N-(N,N-dimetilsulfamoil)-1H-indol-6-carboxamida (1,00 kg, 3,74 mol, 1,00 equiv.), tolueno (3,00 l/kg, 2,61 kg/kg), ciclohexanona (0,734 kg, 7,48 mol, 2,00 equiv.) and trietilsilano (1,30 kg, 11,2 mol, 3,00 equiv.). La mezcla se envejeció durante 0,5 h a 18-22 °C y se cargó ácido trifluoroacético (1,29 kg, 11,2 mol, 3,00 equiv.) al reactor durante 20-30 minutos. La mezcla se calentó a 45 °C, se mantuvo hasta conseguir la finalización de la reacción y se cargó ciclohexano (3,00 l/kg, 2,35 kg/kg). La mezcla se enfrió a 10-20 °C, se mantuvo durante 2 h, y la suspensión se filtró. El reactor y la torta se aclararon con

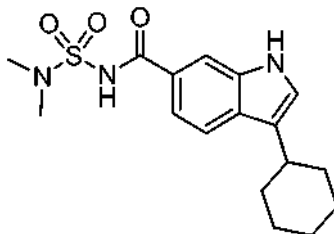
ciclohexano (1,0 l/kg, 0,78 kg/kg). La torta húmeda se transfirió a un reactor, se cargó metanol (4,00 l/kg, 3,16 kg/kg), la mezcla se calentó a 45-50 °C y se mantuvo durante 30 minutos. Se cargó agua (4,0 kg/kg) a 45-50 °C y la mezcla se enfrió a 20-25 °C. La suspensión se filtró, el reactor y la torta se lavaron con agua (2 x 4 kg/kg) hasta que se alcanzó un pH 6-7. Los sólidos se secaron a 45-50 °C hasta que se consiguió un KF < 0,2 % para obtener 1,05 kg (rendimiento de un 80 %) de 3-ciclohexil-N-(N,N-dimetil-sulfamoil)-1H-indol-6-carboxamida con un porcentaje de pureza del área por HPLC  $\geq 99,0$  y un % en peso por HPLC  $\geq 95,0$ . IR 3402, 3314, 2930, 2848, 1877, 1785, 1751, 1678, 1618, 1564, 1543, 1503, 1419, 1403, 1337, 1267, 1225, 1195, 1146, 1070, 977, 874, 827, 813, 771, 756, 737, 710, 667, 626  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (600,13 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,64 (s, 1H), 11,24 (d a, J = 1,5 Hz, 1H), 8,01 (d a, J = 1,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 2,89 (s, 6H), 2,78 (m, 1H), 1,97 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,71 (m, 1H), 1,43 (m, 2H), 1,42 (m, 2H), 1,25 (m, 1H); RMN  $^{13}\text{C}$  (125,8 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  166,7, 135,3, 129,6, 124,6, 123,9, 121,6, 118,3, 118,2, 112,8, 38,0, 34,8, 33,7, 26,4, 25,9; HRMS calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{N}_3\text{S}$ : 350,1533, encontrado 350,1529.

### Ejemplo 3



**6-Bromo-3-ciclohexil-1H-indol.** A un matraz se cargaron trietilsilano (3 equiv, 8,9 g), ácido tricloroacético (1,5 equiv, 6,3 g) y tolueno (25,0 ml). La mezcla se calentó a 70 °C y se cargó una solución de 6-bromoindol (1,00 equiv, 5,0 g) y ciclohexanona (1,1 equiv, 2,8 g) en tolueno. El embudo de adición se aclaró con 4 ml de tolueno y se agitó hasta que la conversión de la reacción alcanzó su finalización. La mezcla se enfrió a 0 °C, se cargó solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y MTBE y se realizó una separación de fases. La fase orgánica se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía en columna usando un 10 % de EtOAc en hexanos para proporcionar 2,3 g de producto.

### Ejemplo 4



**3-Ciclohexil-N-(N,N-dimetilsulfamoil)-1H-indol-6-carboxamida.** El ligando (DPEphos, 0,5  $\mu\text{mol}$ ) se cargó en un vial y se cargaron 50  $\mu\text{l}$  de una solución 0,01 M de  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0,5  $\mu\text{mol}$ ). La mezcla se agitó durante 0,5 h a 20 °C. Al vial se cargaron 50  $\mu\text{l}$  de una solución 0,2 M de 6-bromo-3-ciclohexil-1H-indol (1,0 equiv, 10  $\mu\text{mol}$ ) y 50  $\mu\text{l}$  de una solución 0,6 M de N,N-dimetilsulfamida (3,0 equiv, 30  $\mu\text{mol}$ ). El vial se concentró a sequedad y se cargó  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (3,0 equiv, 4,1 mg). El vial estaba equipado con una barra de agitación y se cargaron 100  $\mu\text{l}$  de tolueno. El vial se calentó a 80 °C en una atmósfera de CO a 276 kPa durante 20 h. El vial se analizó por HPLC para conversión.

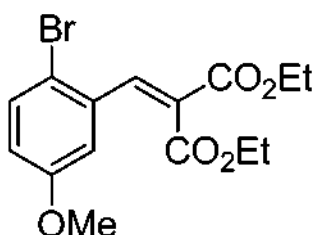
### Ejemplo 5



**2-Bromo-5-metoxibenzaldehído.** El compuesto se preparó de acuerdo con un método de la bibliografía (Tetrahedron 1999, 10120). Se desarrolló la recristalización opcional que sigue a continuación. A un matraz de fondo

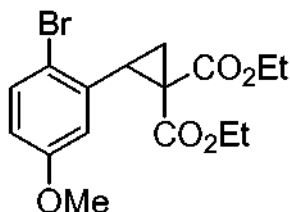
redondo de 1 l equipado con agitación superior, condensador de reflujo y termopar se cargó 2-bromo-5-metoxibenzaldehído (50,0 g) y 250 ml de 2-propanol. La suspensión se calentó a 45 °C para dar una solución de color amarillo débil, transparente. A continuación se añadió agua (250 ml) mediante un embudo de adición durante el transcurso de 10 minutos a la vez que la temperatura interna se mantenía por encima de 42 °C. Nota : Después de la adición de aproximadamente el primer 1/3 de la carga de agua se forma una suspensión. Una vez que se completa la adición, se retira el calentamiento y la suspensión se enfría a temperatura ambiente (21 °C) durante 1,5 h. Después de 2 h, la suspensión se filtró y la torta se lavó posteriormente con agua:2-propanol a 2:1 (65 ml). Después de secar al aire durante 0,5 h, el sólido (57 g) se secó en un horno de vacío (35 °C, 0,4 kPa) durante 16 h. Se obtuvo 2-bromo-5-metoxibenzaldehído (46,77 g, rendimiento de un 93,5 %) en forma de un sólido de color blanco.

#### Ejemplo 6



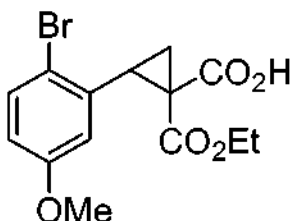
**2-(2-Bromo-5-metoxibenciliden)malonato de dietilo.** A un matraz de 3 bocas de 250 ml equipado con una trampa Dean-Stark, se cargó bromo-5-metoxibenzaldehído (43 g; 1,00 equiv; 199,96 mmoles). Se cargaron malonato de dietilo (35,5 g; 1,1 equiv; 217,31 mmoles; 27,49 ml), heptano (100 ml), pirrolidina (1,4 g; 19,68 mmoles; 0,1 equiv.), y ácido acético (1,2 g; 19,98 mmoles; 0,1 equiv.). La mezcla se calentó a reflujo y se mantuvo hasta que la conversión de la reacción alcanzó su finalización. La mezcla se enfrió a 20 °C, la fase superior de heptano se retiró y se usó "como tal" en la siguiente reacción.

#### Ejemplo 7



**2-(2-Bromo-5-metoxifenil)ciclopropano-1,1-dicarboxilato de dietilo.** A un matraz de 3 bocas de 500 ml se cargó yoduro de trimetilsulfoxonio (48,4 g; 219,93 mmoles; 1,1 equiv.) (suponiendo que el rendimiento de la reacción anterior es de un 100 %). Se cargaron dimetilformamida (100 ml), y terc-butanol potásico (220 ml; 220,00 mmoles; 1,1 equiv, en forma de una solución de THF 1 M). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. A esta suspensión se cargó 2-(2-bromo-5-metoxibenciliden)malonato de dietilo durante 40 min a la vez que se controlaba la temperatura del recipiente a una temperatura inferior a 30 °C. El equipo se aclaró con DMF (50 ml). La mezcla de reacción se mantuvo a ta durante 1 h y se usó "como tal" en la siguiente reacción.

#### Ejemplo 8

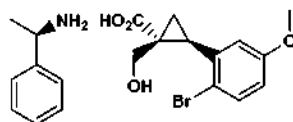


**Ácido *trans*-2-(2-bromo-5-metoxifenil)-1-(etoxicarbonil)ciclopropano carboxílico.** A la suspensión de 2-(2-bromo-5-metoxifenil)ciclopropano-1,1-dicarboxilato de dietilo (310 ml) se cargó MeOH (300 ml). Se cargó NaOH 1 N (300 ml) y la reacción se agitó a ta hasta que la reacción tenía menos de un 2 % de material de partida restante. Se cargó solución salina saturada (200 ml) y el pH se ajustó de 14 a 3,5 con un 37 % de HCl. A continuación, la mezcla

se extrajo con MTBE (150 ml). La extracción con MTBE se repitió, las fases orgánicas se combinaron y se extrajeron una vez con solución salina saturada (50 ml). Los 400 ml de solución orgánica se destilaron a vacío hasta un volumen de 60 ml a la vez la temperatura que se controlaba a una temperatura inferior a 30 °C. Durante la concentración se formó un residuo oleoso. Se cargaron IPA (80 ml) y agua (50 ml) y la mezcla se mantuvo a 25 °C durante 16 h. La suspensión resultante se filtró y se lavó con 20 ml de IPA. La torta se secó en un horno de vacío a 40 °C durante 16 h y se obtuvo ácido 2-(2-bromo-5-metoxifenil)-1-(etoxicarbonil)ciclopropano carboxílico en forma de un sólido de color blanco (27 g, rendimiento global de un 20 %). Las aguas madre se agitaron durante 48 h y se obtuvo una segunda cosecha de ácido 2-(2-bromo-5-metoxifenil)-1-(etoxicarbonil)ciclopropano carboxílico.

**Síntesis Alternativa de ácido *trans*-2-(2-bromo-5-metoxifenil)-1-(etoxicarbonil) ciclopropano carboxílico.** A 2-bromo-5-metoxibenzaldehído (1 kg) se añadió ciclohexano (3 l), malonato de dietilo (0,84 kg), ácido trifluoroacético (0,03 kg), y pirrolidina (0,03 kg). La mezcla se calentó a 85 °C hasta conseguir la finalización de la reacción. Se cargó ácido trifluoroacético (0,03 kg) y la mezcla se mantuvo a 75 °C durante 2 h. Enfriar a 25 °C y cargar MTBE (1,5 l) y agua (1 l). La mezcla bifásica se separó. La fase orgánica se lavó con agua (1 l) de nuevo, seguido de intercambio de disolvente de destilación al vacío a 5 l de DMSO. Se cargaron yoduro de trimetilsulfoxonio (1,2 kg) y carbonato potásico (1,6 kg) y la mezcla se calentó a 55 °C hasta conseguir la finalización de la reacción. La mezcla se enfrió a 25 °C y se filtró para proporcionar un filtrado rico en producto. A la solución de DMSO se añadió una solución acuosa 2,4 N de hidróxido de litio que contenía 0,23 kg de hidróxido de litio. La mezcla se mantuvo a 10 °C hasta conseguir la finalización de la reacción. A la mezcla se cargó agua (5 l) y MTBE (2 l). La mezcla bifásica se separó y la fase acuosa rica en producto se neutralizó con ácido clorhídrico concentrado hasta obtener un pH de 4,0. El producto se cristalizó. La suspensión se filtró y la torta se lavó con agua. El producto se secó al vacío a 40 °C hasta que el contenido de agua era inferior a un 0,5 % en peso analizado por Karl Fisher para proporcionar 1,32 kg de un sólido de color blanquecino (rendimiento global de un 83 % de M) con un porcentaje de pureza del área por HPLC de 99 AP. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 7,48 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,8 (dd, J = 8,8, 3,0 Hz, 1H), 6,7 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 3,67-3,83 (m, 6H), 3,07 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 2,22 (dd, J = 8,1, 5,3 Hz, 1H), 1,64 (dd, J = 9,1, 5,3 Hz, 1H), 0,72 (t, J = 7,1 Hz, 3H); RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>, 100 MHz) δ 171,9, 158,2, 138,2, 132,3, 117,0, 116,1, 113,6, 62,3, 55,3, 34,1, 29,8, 14,7; IR (sedimento de KBr) 3087, 3018, 2987, 2960, 2911, 2840, 1749, 1666, 1598, 1569, 1471, 1422, 1383, 1293, 1269, 1228, 1170, 1154, 1053, 1015, 1001, 883, 874, 862, 850, 820, 744, 691, 681 cm<sup>-1</sup>; Anál. calc. para C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>BrO<sub>5</sub>: C, 49,00, H, 4,41, Br, 23,28, Encontrado: C, 49,74, H, 4,52, Br, 23,44; HRMS calc. para C<sub>14</sub>H<sub>16</sub> BrO<sub>5</sub> [M+H]: 343,0181 encontrado 343,0184.

### Ejemplo 9

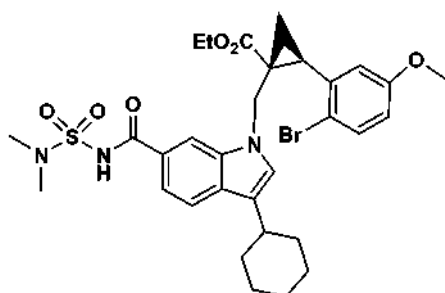


**(1R,2R)-2-(2-bromo-5-metoxifenil)-1-(hidroximetil)ciclopropanocarboxilato de (R)-1-feniletanamina.** A um matraz de 3 bocas de 250 ml 3 se cargó ácido 2-(2-bromo-5-metoxifenil)-1-(etoxicarbonil)ciclopropano carboxílico (6,86 g). Se cargó THF (20 ml) seguido de 20 ml de LiBH<sub>4</sub> 2 M (2 equiv.) que se cargó lentamente para controlar una tasa apropiada de desgasificación. La mezcla se calentó a 50 °C durante 1 h, se cargaron 5 ml de IPA, y la mezcla se mantuvo a 50 °C hasta conseguir la finalización de la reacción. La mitad de la mezcla se arrastró. A la mezcla se cargaron lentamente 20 ml de solución salina semisaturada ácido (prepara mezclando 10 ml de solución salina saturada + 10 ml de agua + 1,5 ml de HCl conc.) a los 25 ml de mezcla de reacción. La mezcla se extrajo con 2 x 20 ml de MTBE. La solución orgánica combinada se designó ácido hasta un volumen de 20 ml, se cargaron 60 ml de un 95 % de IPA/agua, y la destilación continua hasta que el volumen del recipiente era de 60 ml. La mezcla se calentó a 60 °C, y se cargó (R)-metilbencilamina (0,9 g, 0,75 equiv.). La mezcla se enfrió a 40 °C, se mantuvo durante 1 h y se enfrió a ta. La suspensión se mantuvo durante 1 h, se filtró y se lavó con 20 ml de IPA. El producto se secó a 40 °C en un horno de vacío durante 16 h para recoger 1,3 g de sal (rendimiento de un 31 % de M), en un ee de un 90 %. Se disolvió (1R,2R)-2-(2-bromo-5-metoxifenil)-1-(hidroximetil)ciclopropanocarboxilato de (R)-1-feniletanamina (1,9 g) en 15 ml de IPA al 90 % calentando a 80 °C. La solución transparente se enfrió a 25 °C y la suspensión de color blanco que se forma se mantuvo durante 1 h. El sólido se filtró y se lavó con 10 ml de IPA. El sólido pesaba 1,6 g (rendimiento de un 85 %) con un ee de un 99,5 %.

**Síntesis Alternativa de (1R,2R)-2-(2-bromo-5-metoxifenil)-1-(hidroximetil)ciclopropanocarboxilato de (R)-1-feniletanaminio.** A un reactor en atmósfera de nitrógeno se añadió THF (7,2 l) y ácido *trans*-2-(2-bromo-5-metoxifenil)-1-(etoxicarbonil)ciclopropano carboxílico (1 kg). La solución se enfrió a 0 °C. A la mezcla se le añadió complejo de borano y DMS (0,23 kg). La mezcla de reacción se mantuvo a 0 °C hasta conseguir la finalización de la reacción. A la solución mencionada anteriormente se añadió agua (5 l). La mezcla se enfrió a 5 °C y se neutralizó con ácido clorhídrico concentrado a pH 1-2. La solución acuosa resultante de THF se concentró en vacío a una temperatura inferior a 45 °C para proporcionar una suspensión. La suspensión se filtró y el producto se aisló, seguido de lavado con agua. A un 2º reactor se cargó 2-propanol (5,7 kg por kg de producto aislado). Se cargó agua para ajustar la proporción de 2-propanol:agua a 90:10 (vol/vol). La mezcla anterior se calentó a 65 °C, seguido de la

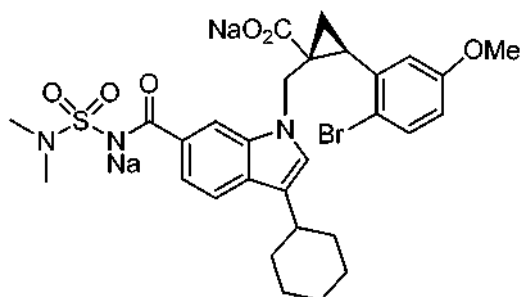
adición de (R)-metilbencilamina (0,3 kg por kg de producto aislado). La suspensión se enfrió a 15 °C y se filtró en centrifugadora para aislar el producto deseado con un ee > 90 %. El producto mencionado anteriormente se calentó en 8 l de 2-propanol:agua a 90:10 a 80 °C, seguido de enfriamiento a 15 °C para proporcionar un sólido de color blanco (0,5 kg, rendimiento de un 41 % de M) con pureza de HPLC quiral de un ee de un 99,6 % y potencia de un 99,3-100,2 % en peso después de secar a 45 °C durante una noche. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 7,46 (a, d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,36 (a, t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,29 (a, t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 8,7, 3,0 Hz, 1H), 4,26 (c, J = 6,7 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,39 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 2,81 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 2,55 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 1,43 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,33 (dd, J = 8,4, 4,1 Hz, 1H), 1,22 (dd, J = 6,8, 4,2 Hz, 1H); RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>, 100 MHz) δ 177,0, 158,5, 142,3, 139,1, 132,6, 128,4, 127,6, 126,5, 116,8, 115,6, 113,6, 61,4, 55,3, 50,0, 31,6, 30,8, 22,3, 16,1; IR (sedimento de KBr) 3419, 2980, 2916, 2840, 2769, 2666, 2618, 2537, 1633, 1594, 1562, 1519, 1465, 1407, 1295, 1256, 1235, 1161, 1120, 1028, 1014, 850, 821, 813, 766, 698, 607 cm<sup>-1</sup>; Anál. calc. para C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>BrNO<sub>4</sub>: C, 56,88, H, 5,72, N 3,31, Br, 18,92, Encontrado: C, 56,90, H, 5,73, N 3,45, Br, 19,26; HRMS calc. para el ácido libre C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>BrO<sub>4</sub> [M+H]: 299,9997 encontrado 300,0011. Análisis de HPLC quiral (Phenom Lux Cellulose-4 150 x 4,6 mm, 3 µm, tampón A = metanol/agua a 20/80 (TFA al 0,05 %), tampón B = metanol/acetronitrilo a 20/80 (TFA al 0,05 %), caudal 1,00 ml/min, longitud de onda = 220 nm), ee de un 99,6 %, tiempo de retención = 6,67 min (principal), 8,09 min (secundario); rotación óptica [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -14,92° (c = 3,86 metanol).

### Ejemplo 10



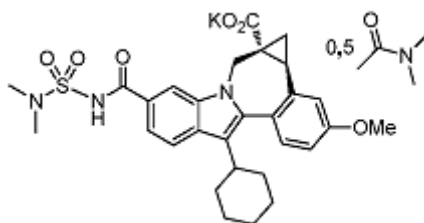
**(1R,2R)-2-(2-bromo-5-metoxifenil)-1-((3-ciclohexil-6-(N,N-dimetilsulfamoilcarbamoil)-1H-indol-1-il)metil)ciclopropanocarboxilato de etilo.** A un reactor de 10 l se cargó (1R,2R)-2-(2-bromo-5-metoxifenil)-1-(hidroximetil) ciclopropanocarboxilato de (R)-1-feniletanamina (304 g, 0,72 mol) y 4 l de etanol. A la mezcla se cargaron 300 ml (2,4 mol) de TMSCl y la mezcla se calentó a 63 °C durante 15 h. La reacción se enfrió a 20 °C, se cargó tolueno (4 l) y la mezcla se destiló a 14 kPa hasta un volumen de 2 l. Se cargaron tolueno (2,4 l) y solución salina semisaturada (3,6 l). Las fases se separaron y la fase de tolueno se lavó con solución salina semisaturada (2,4 l). La fase de tolueno se lavó con agua (1,2 l). La fase de tolueno se destiló a 14 kPa para reducir el volumen a 1,5 l. DABCO se cargó en forma de un sólido en la mezcla de reacción (123 g, 1,10 mol), se agitó hasta disolución, y la reacción se enfrió a -5 °C. A la mezcla se cargó TsCl (152 g, 0,80 mol) en tolueno (1,1 l) de -5 °C a 5 °C. La mezcla se calentó a 20 °C y se agitó durante 1 h, seguido de la adición de solución salina semisaturada (2,4 l). La mezcla se mantuvo a 20 °C durante 2 h and y después de una separación de fases, la fase orgánica se lavó con 2,4 l de solución salina semisaturada. Después de una separación de fases, la fase orgánica se lavó con 1,2 l de agua. Después de una separación de fases, se cargaron 0,9 l de tolueno y la mezcla se destiló a 14 kPa para reducir el volumen a 0,8 l. A 20 °C-40 °C se cargó 3-ciclohexil-N-(N,N-dimetilsulfamoil)-1H-indol-6-carboxamida (282,1 g, 0,81 mol). Se cargó DMF (1,7 l) y se agitó hasta homogeneidad. A 20-40 °C, se cargó una solución de NaHMDS/THF 1 M (780 ml, 0,78 mol) y la mezcla se calentó a 40-60 °C. Se cargó una solución adicional de NaHMDS/THF 1 M (150 ml, 0,15 mol). A 60 °C, añadir la solución de NaHMDS/THF 1 M (545 ml, 0,545 mol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 5 h, se enfrió a 20 °C y se cargaron 3,65 l de MTBE. A la mezcla se cargaron 3,35 l de HCl 1 N a una temperatura inferior a 40 °C. Después de mantener a 40 °C durante 2 h, la mezcla se enfrió a 20 °C y se realizó una separación de fases. Las fases orgánicas se lavaron con 3 x 3,5 l de agua, se destiló a presión atmosférica hasta aproximadamente 1,5 l y se cargaron 3 l de IPA. La mezcla se desfiló hasta aproximadamente 1,4 l y se cargaron 1,3 l de IPA. La mezcla se enfrió a 40 °C y se cargaron 1,5 g de semillas. La suspensión se mantuvo a 40 °C durante 30 min y se cargó 2,7 l heptano a 40 °C. La suspensión se enfrió a 20 °C, se mantuvo durante una noche y se filtró. La torta se lavó con 600 ml de IPA:heptano (1:1) seguido de 2 x 600 ml de heptanos. La torta húmeda tenía 413 g. Una muestra de 10 g de la torta húmeda se retiró y la torta restante se secó al vacío a 40 °C durante 16 h obteniendo 346 g de producto (74 %), pureza de porcentaje de área por HPLC de un 99,2 %. A un matraz se cargó (1R,2R)-2-(2-bromo-5-metoxifenil)-1-((3-ciclohexil-6-(N,N-dimetilsulfamoil-carbamoil)-1H-indol-1-il)metil)ciclopropano carboxilato de etilo (35 g) e IPA (245 ml). La mezcla se calentó a 80 °C, se enfrió a 40 °C, y se mantuvo durante 0,5 h. La suspensión se enfrió a ta y se filtró. La torta húmeda se cargó a un matraz y se cargó IPA (280 ml). La mezcla se calentó a 80 °C, se enfrió a 40 °C, y se mantuvo durante 0,5 h. La suspensión se enfrió a ta y se filtró. La torta se lavó con IPA (40 ml) dos veces y con heptano (60 ml) dos veces. Después de secar al vacío a 40 °C durante 16 h, se obtuvieron 28,1 g (80 %) de sólido con una pureza de porcentaje de área por HPLC de un 99,6 %.

## Ejemplo 11



- 5 **(1-(((1R,2R)-2-(2-Bromo-5-metoxifenil)-1-carboxilatociclopropil)metil)-3-ciclohexil-1H-indol-6-carbonil)(N,N-dimetilsulfamoil)amida de sodio.** A un reactor de 20 l se cargó (1R,2R)-2-(2-bromo-5-metoxifenil)-1-(hidroximetil)ciclopropanocarboxilato de (R)-1-feniletanamina (300 g, 0,71 mol) y 2,55 l etanol. A la mezcla se cargaron 300 ml (2,4 mol) TMSCl seguido de 0,15 l etanol. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 5 h y se enfrió a 20 °C. Se cargó tolueno (2,7 l) y la mezcla se destiló a 9 kPa a 1,5 l. Se cargaron tolueno (1,8 l) y KCl acuoso al 5 % en peso (3,0 l). Las fases se separaron a 40 °C y la fase de tolueno se lavó con KCl acuoso al 5 % en peso (3,0 l) a 40 °C. Después de una separación de fases, la fase de tolueno se lavó con agua (1,2 l) y las fases se separaron a 40 °C. Se cargaron DABCO (142 g, 1,27 mol) y tolueno (2,4 l) adicionales. La destilación a 9 kPa redujo el volumen a 1,2 l y se cargó tolueno (1,5 l). Después de enfriar la reacción a -5 °C, se cargó TsCl (149 g, 0,78 mol) en forma de un sólido al reactor seguido de tolueno (0,6 l). La mezcla se calentó a 20 °C, se agitó durante 1 h y KCl acuoso al 5 % en peso. Se cargó una cantidad adicional de tolueno (2,4 l). Después de agitar a 40 °C durante 2 h las fases se separaron. La fase de tolueno se lavó con KCl acuoso al 5 % en peso (2,4 l) y las fases se separaron a 40 °C. La fase de tolueno se lavó con agua (1,2 l) y las fases se separaron a 40 °C. Se cargó una cantidad adicional de tolueno (2,4 l), la mezcla se destiló a 7 kPa para reducir el volumen a 1,2 l, y se cargó 3-ciclohexil-N-(N,N-dimetilsulfamoil)-1H-indol-6-carboxamida (290,4 g, 0,83 mol) seguido de 1,8 l de N-metil-2-pirrolidona (NMP). La mezcla se agitó hasta homogeneidad y a 20-30 °C, se cargó una solución 1 M de t-BuOK/THF (748 ml, 0,75 mol) seguido de THF (0,075 l). A 60 °C, se cargó una solución 1 M de t-BuOK/THF (ml, 0,75 mol) durante 0,5 h seguido de THF (0,075 l). La mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h y a continuación se enfrió a 50 °C. Se cargaron agua (0,15 l), NaOH acuoso 10 N (0,20 l, 2,0 mol), agua (0,15 l), la continuación MeOH (0,30 l). La mezcla se agitó a 50 °C durante 1,5 h, se enfrió a 20 °C, y se cargó HCl 2 N (2,13 l) seguido de MTBE (2,4 l). Las fases se separaron. La fase de tolueno/MTBE se lavó con agua y la fase se separó tres veces (3 x 2,4 l). La fase orgánica se destiló a 9 kPa hasta aproximadamente 1,2 l. Se cargó IPA (0,9 l) destilado de 9 kPa hasta 1,2 l de un total de seis. La corriente se diluyó con THF (5,3 l), se calentó a 60 °C, y se cargó NaOH 10 N (82,4 ml, 0,82 mol) seguido de THF (75 ml). El lote se sembró con (1-(((1R,2R)-2-(2-bromo-5-metoxifenil)-1-carboxilatociclopropil)metil)-3-ciclohexil-1H-indol-6-carbonil)(N,N-dimetilsulfamoil)amida de sodio (1,5 g) seguido por THF (210 ml). La suspensión se mantuvo durante 0,5 h a 60 °C. Se cargó una cantidad adicional de NaOH 10 N (45,5 ml, 0,46 mol) durante 0,5 h seguido por THF (75 ml). Se cargó IPA (0,90 l) durante 15 minutos. La suspensión se mantuvo a 60 °C durante 0,5 h, se enfrió a 20 °C durante 1 h, se mantuvo a 20 °C durante 15 h y se filtró. La torta se lavó con 2 x 0,2 l MTBE y se secó al vacío a 50 °C durante 24 h. Se obtuvo un sólido de color blanco (333,1 g) (0,49 ml, rendimiento de un 69 %) con un porcentaje de pureza del área por HPLC de un 99,4 %. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 7,96 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,87 - 6,65 (m, 3H), 4,95 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 3,47 (s, 3H), 3,30 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 2,75 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,62 (s, 6H), 2,03 - 1,65 (m, 5H), 1,53 (m, 1H), 1,45 - 1,15 (m, 5H), 1,0 (m, 1H); RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>, 100 MHz) δ 176,5, 172,0, 158,8, 139,5, 136,2, 132,9, 132,0, 127,9, 125,8, 119,4, 119,0, 116,9, 116,8, 116,0, 114,0, 110,8, 55,4, 45,0, 38,9, 35,0, 33,7, 33,6, 32,0 (2 picos), 26,5, 26,1, 16,1; IR (sedimento de KBr) 3436, 2924, 2846, 1631, 1569, 1469, 1398, 1339, 1248, 1168, 1109, 949, 834, 712 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI) calculado para C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>O<sub>6</sub>N<sub>3</sub>BrNa<sub>2</sub>S [M+H]: 676,10633 encontrado 676,10693.

## Ejemplo 12

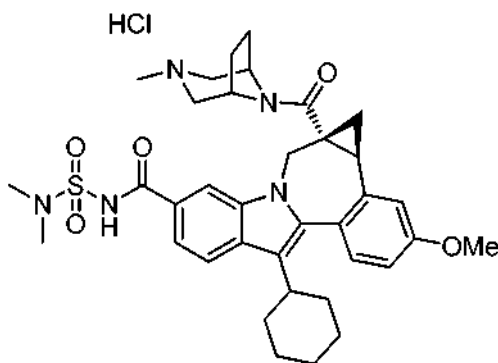


**Solvato de hemi-N,N-dimetilacetamida de (4bS,5aR,12aR)-12-ciclohexil-9-((N,N-dimetilsulfamoil)carbamoil)-3-metoxi-4b,5,5a,6-tetrahidrobenzo[3,4]ciclopropa[5,6]azepino-[1,2-a]indol-5a-carboxilato de potasio.** A un

matraz de 3 bocas de 500 ml, se cargaron (1R,2R)-2-(2-bromo-5-metoxifenil)-1-((3-ciclohexil-6-(N,N-dimetilsulfamoilcarbamoil)-1H-indol-1-il)metil)ciclopropanocarboxilato de etilo (10 g),  $\text{KHCO}_3$  (6,0 g),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0,18 g) y  $\text{PCl}_3\text{-HBF}_4$  (0,6 g), DMAC (100 ml) y tolueno (100 ml) y a continuación la mezcla se desgasificó 3 veces mediante aplicación de vacío con agitación y se recargó con nitrógeno. La mezcla se calentó a reflujo a 125-127 °C durante 3-5 h y a continuación se enfrió a 25 °C y se añadió agua (60 ml), se cargó KOH (3,0 g, pureza de un 85 %, 3 eq) y la mezcla se agitó a 35-40 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró en un lecho de Celite y las fases se separaron descartando la fase de tolueno. A la fase acuosa/DMAC, se cargó MTBE (100 ml). La mezcla se acidificó con un 37 % de HCl hasta un pH de 2-3. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con MTBE (50 ml). Las fases de MTBE se combinaron y se destilaron a presión atmosférica hasta que la temperatura del recipiente aumentó a 70 °C. En la mezcla se cargó EtOH (80 ml) con una graduación del 100 %, la temperatura de reacción se ajustó a 50 °C, y se cargó lentamente un 24 % de KOEt (5,35 g, 1 eq.). A continuación, la mezcla se enfrió a TA (20-23 °C), se agitó a ta durante 1 h y la suspensión se filtró. La torta se lavó dos veces con EtOH (10 ml) y la torta húmeda (11,6 g) se secó a 60 °C a vacío durante 16 h con una corriente de  $\text{N}_2$ . Esto proporcionó 6,81 g de un sólido cristalino de color blanco, (rendimiento de un 70 %) en forma de la sal de K solvatada de DMAC con un porcentaje de pureza del área por HPLC de un 99,1 % a 254 nm ( $\text{KF} = 0,86$  %,  $\text{LOD} < 1$  %,  $\text{Pd} = 70$  ppm).

**Síntesis alternativa de solvato de hemi-N,N-dimetilacetamida de potasio (4bS,5aR,12aR)-12-ciclohexil-9-((N,N-dimetilsulfamoil)carbamoil)-3-metoxi-4b,5,5a,6-tetrahidrobenzo[3,4]ciclopropa[5,6]azepino[1,2-a]indol-5a-carboxilato.** A un matraz de 3 bocas de 250 ml, se cargaron (1-(((1R,2R)-2-(2-bromo-5-metoxi- fenil)-1-carboxilatociclopropil)metil)-3-ciclohexil-1H-indol-6-carbonil)(N,N-dimetilsulfamoil)amida de sodio (10 g), acetato de tetrametilamonio (4,72 g), acetato de paladio (0,13 g), tetrafluoroborato de triciclohexilfosfina (0,54 g) y (50 ml) dimetilacetamida (DMAC). La mezcla se desgasificó tres veces mediante aplicación de vacío con agitación y se recargó con nitrógeno. La mezcla se calentó a reflujo a 110 °C hasta que se consiguió la finalización de la reacción. La mezcla se enfrió a 25 °C y se añadió agua (90 ml). Se cargó hidróxido potásico acuoso (45 % en peso, 2,76 g), la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h, tiempo tras el cual se añadieron 70 ml de metil terc-butil éter (MTBE). La mezcla de reacción bifásica se filtró a través de un tapón de Celite y las fases se separaron descartando la fase de MTBE. En la fase rica acuosa se cargó MTBE (110 ml), etanol absoluto con una graduación del 100 % (30 ml) y un de 37 % en peso de HCl (8,60 g). Las fases separaron. La fase rica en MTBE se lavó dos veces con agua (50 ml), se cargó DMAC (9 ml) y la mezcla se concentró por destilación a presión atmosférica hasta que la temperatura del recipiente aumentó hasta > 70 °C. Cuando la destilación se completó, la temperatura se redujo a 50 °C y se añadió EtOH (70 ml). A 50 °C, se cargó un 24 por ciento en peso de etóxido potásico en solución de etanol (5,18 g) durante 2 h. Después de la adición, la suspensión se enfrió a 25 °C durante 1 h y se envejeció a 25 °C durante 2 h. El sólido se filtró y se lavó de forma consecutiva con EtOH (40 ml) y MTBE (40 ml). El producto se secó a 65 °C a vacío durante 12 horas con una corriente de nitrógeno. Esto proporcionó 7,48 g de un sólido cristalino de color blanco (rendimiento de un 80 %) en forma de la sal monopotásica solvatada de hemi-DMAC. RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)  $\delta$  7,65-8,33 (2H, m), 6,98-7,25 (2H, m), 5,13-5,38 (1H, m), 3,84-3,91 (2,5H, m), 3,35-3,44 (0,25H, m), 2,66-2,94 (7,4H, m), 1,20-2,02 (9H, m), 0,06 (0,4H, m) ppm; RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ , 125 MHz)  $\delta$  173,9, 173,5, 169,6, 159,3, 159,0, 139,2, 137,0, 135,2, 134,9, 132,3, 132,2, 127,6, 122,6, 120,0, 119,1, 119,0, 117,7, 117,5, 117,1, 117,0, 113,2, 112,2, 111,7, 109,6, 56,0, 55,2, 44,3, 38,7, 36,1, 30,5, 26,7, 25,6, 21,3, 18,5, 13,6 ppm; IR (sedimento de KBr) 3436, 2926, 2846, 1665, 1611, 1568, 1458, 1359, 1264, 1158, 1077  $\text{cm}^{-1}$ ; Análisis de HPLC quiral (Chiracel OJ-RH 150 x 4,6 mm, 5  $\mu\text{m}$ , 53 % de metanol/agua (0,05 % en peso de TFA), temperatura de la columna de 45 °C, caudal 1,00 ml/min,  $\lambda = 260$  nm), ee de un 99,5 %, tiempo de retención = 12,06 min (secundario), 14,45 min (principal); Análisis elemental 56,8 % de C, 6,1 % de H, 7,3 % de N, 4,5 % de S, 5,7 % de K; Rotación óptica  $[\alpha]_{\text{D}20} -160,23^\circ$  (c = 1,3 metanol); HRMS (Orbitrap) calculado para  $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{O}_6\text{N}_3\text{S} [\text{M}+\text{H}]$ : 552,21628 encontrado 552,21637.

### Ejemplo 13



**Clorhidrato de (4bS,5aR)-12-ciclohexil-N,N-dimetilsulfamoil)-3-metoxi-5a-((1R,5S)-3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carbonil)-4b,5,5a,6-tetrahidrobenzo[3,4]ciclopropa[5,6]azepino[1,2-a]indol-9-carboxamida.** A un reactor revestido con vidrio, inerte equipado con un agitador superior se cargó acetonitrilo (8 l).

Con el agitador ajustado a 150 RPM, el reactor se cargó con solvato de hemi-N,N-dimetilacetamida de (4bS,5aR,12aR)-12-ciclohexil-9-((N,N-dimetilsulfamoil)carbamoil)-3-metoxi-4b,5,5a,6-tetrahidrobenzo[3,4]ciclopropa[5,6]azepino[1,2-a]indol-5a-carboxilato de potasio (1000 g, 1,69 mol, 1,0 equiv), (1R,5S)-3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano (388,3 g, 1,95 mol, 1,15 equiv), hidrato de HOBt (298,6 g, 1,95 mol, 1,15 equiv), y EDAC (373,8 g, 1,95 mol, 1,15 equiv); la tercera carga de sólido se capturó con acetonitrilo (1 l). La temperatura de la mezcla de reacción se ajustó a 20 °C, y a continuación en la mezcla se introdujo N,N-diisopropiletilamina (657,5 g, 5,09 mol, 3,0 equiv) a la vez que la temperatura interna se mantenía  $\leq 27,5$  °C. La carga de base se capturó con una alícuota adicional de acetonitrilo (1 l), y la mezcla resultante se envejeció a temperatura ambiente durante 12 h. Después de completar la reacción (permanecía una cantidad  $\leq 2,5$  % del material de partida) se introdujo acetato de isopropilo (10 l), seguido por solución saturada de cloruro de amonio (5 l, 5 vol), ácido acético glacial (575 g, 8,45 mol, 5,0 equiv) y agua (5 l, 5 vol). La mezcla resultante se agitó a 20-25 °C durante 15 min, para dejar que sedimentara durante 15 min, y la fase acuosa se descartó. A continuación la fase orgánica se trató con una solución tampón de  $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{K}_2\text{HPO}_4$  a pH 7 (12,5 l, 12,5 vol), la mezcla se agitó a 20 °C  $\leq T \leq 25$  °C durante 15 min, a continuación se dejó que sedimentara durante 15 min, y la fase acuosa resultante se descartó. A continuación la fase orgánica se trató con una segunda porción de solución tampón de  $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{K}_2\text{HPO}_4$  a pH 7 (12,5 l, 12,5 vol), la mezcla se agitó a 20-25 °C durante 15 min, a continuación se dejó que sedimentara durante 15 min, y la fase acuosa resultante se descartó. La fase orgánica rica en producto se trató con una mezcla de solución salina saturada (5 l, 5 vol) y agua (5 l, 5 vol). La mezcla resultante se agitó a 20-25 °C durante 15 min, a continuación se dejó que sedimentara durante 15 min, y la fase acuosa se descartó. A continuación, la solución orgánica se concentró a aproximadamente 7,5 l (10 - 30 kPa,  $T \leq 50$  °C), y posteriormente se sometió a destilación a volumen constante, para reducir el contenido de agua a  $\leq 1000$  ppm (IPC, KF). Se cargó etanol absoluto (7,5 l), y la destilación a volumen constante continuó (10 - 30 kPa,  $T \leq 50$  °C) hasta que el nivel de IPAc se redujo a  $\leq 1$  % (tal como se determina mediante por GC). La temperatura de reacción se ajustó a 30-35 °C, y la solución se sometió a filtración de acabado. La solución aclarada se concentró adicionalmente (10 - 30 kPa,  $T \leq 50$  °C) hasta un volumen final de 10 l (10 volúmenes). La temperatura del lote se ajustó a 20 °C, y se introdujo HCl etanólico (970 g de una solución 1,2 M, 1,2 equiv), seguido por semillas de clorhidrato de (4bS,5aR)-12-ciclohexil-N-((N,N-dimetilsulfamoil)-3-metoxi-5a-((1R,5S)-3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carbonil)-4b,5,5a,6-tetrahidrobenzo[3,4]ciclopropa[5,6]azepino[1,2-a]indol-9-carboxamida (10 g). Después de mantener durante 1 h a 20-25 °C, se introdujo MTBE (10 l, 10 vol) durante 1 h. La suspensión resultante se envejeció a 25-30 °C durante 12 h, y a continuación a 20-25 °C durante 12 h. La suspensión se descargó a un filtro, la torta húmeda obtenida se lavó con MTBE:EtOH a 2:1 (2 x 3 l), y a continuación las aguas madre se eliminaron en el filtro a vacío con una sangría de nitrógeno. El material se transfirió desde el filtro a bandejas y se secó en el horno (vacío de cámara total,  $T \leq 50$  °C) hasta  $\text{KF} \leq 4$  % y los niveles de MTBE y etanol eran  $\leq 0,5$  % (p/p).

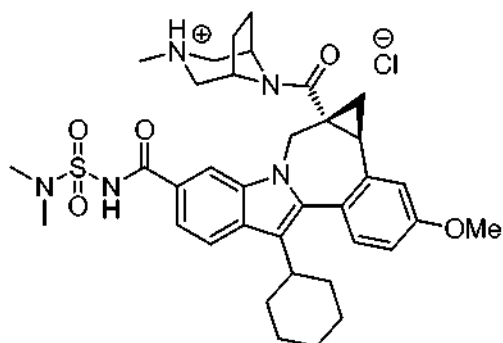
**Procedimiento alternativo para clorhidrato de (4bS,5aR)-12-ciclohexil-N-((N,N-dimetilsulfamoil)-3-metoxi-5a-((1R,5S)-3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carbonil)-4b,5,5a,6-tetrahidrobenzo[3,4]ciclopropa[5,6]azepino[1,2-a]indol-9-carboxamida.** A un reactor de 1 l revestido con vidrio, inerte equipado con un agitador superior se cargaron solvato de hemi-N,N-dimetilacetamida de (4bS,5aR,12aR)-12-ciclohexil-9-((N,N-dimetilsulfamoil)carbamoil)-3-metoxi-4b,5,5a,6-tetrahidrobenzo[3,4]ciclopropa[5,6]azepino[1,2-a]indol-5a-carboxilato (20 g, 29,4 mmol, 1,0 equiv), (1R,5S)-3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano (6,45 g, 32,4 mmol, 1,1 equiv), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (aproximadamente un 20 % en peso de agua; 5,64 g, 33,5 mmol, 1,14 equiv), acetonitrilo (180 ml, 9 l/kg), y N,N-diisopropiletilamina (10,5 g, 81,0 mmol, 2,75 equiv). La mezcla se agitó a 20-25 °C durante 1 h. A continuación, en el reactor se cargó clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (6,49 g, 33,9 mmol, 1,15 equiv), que se capturó con acetonitrilo (20 ml, 1 l/kg). La mezcla resultante se envejeció a 20-25 °C durante 18 h. Después de finalizar la reacción (permanecía una cantidad  $\leq 2,5$  % del material de partida) se introdujo acetato de isopropilo (200 ml, 10 l/kg), seguido por ácido acético glacial (8,86 g, 147 mmol, 5,0 equiv), solución saturada de cloruro de amonio (100 ml, 5 l/kg), y agua (100 ml, 5 l/kg). La mezcla resultante se agitó a 20-25 °C durante 0,5 h, a continuación se dejó que sedimentara durante 15 min, y la fase acuosa se descartó. A continuación, la fase orgánica se trató con una solución tampón 1 M de  $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{K}_2\text{HPO}_4$  a pH 7 (250 ml, 12,5 l/kg), la mezcla se agitó a 20-25 °C durante 0,5 h, a continuación se dejó que sedimentara durante 15 min, y la fase acuosa resultante se descartó. A continuación la fase orgánica se trató con una segunda porción de solución tampón 1 M de  $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{K}_2\text{HPO}_4$  a pH 7 (250 ml, 12,5 l/kg), la mezcla se agitó a 20-25 °C durante 0,5 h, a continuación se dejó que sedimentara durante 15 min, y la fase acuosa resultante se descartó. La fase orgánica rica en producto se trató con una mezcla de cloruro sódico saturado (100 ml, 5 l/kg) y agua (100 ml, 5 l/kg). La mezcla resultante se agitó a 20-25 °C durante 0,5 h, a continuación se dejó que sedimentara durante 15 min, y la fase acuosa se descartó. A continuación, la solución orgánica se concentró hasta aproximadamente 7,5 l/kg a 10 kPa, 20-25 °C y posteriormente se sometió a destilación a volumen constante mediante la adición de acetato de isopropilo (300 ml, 15 l/kg), para reducir el contenido de agua a  $\leq 1000$  ppm. La corriente se diluyó con acetato de isopropilo (60 ml, 3 l/kg) y se sometió a filtración de acabado, y la bandeja de filtro se aclaró con acetato de isopropilo (60 ml, 3 l/kg). La corriente resultante se transfirió a un reactor de 1 l revestido con vidrio limpio, se concentró hasta aproximadamente 10 l/kg a 10 kPa, 20-30 °C, y se sometió a destilación a volumen constante mediante adición de etanol absoluto (770 ml, 38,5 l/kg) a 10 kPa, 20-30 °C, hasta que el nivel de IPAc se redujo a  $\leq 1$  por ciento en volumen. La temperatura del lote se ajustó a 40-45 °C, y se añadió HCl etanólico (24,7 ml de una solución 1,25 M, 30,9 mmol, 1,05 equiv), seguido por semillas de clorhidrato de (4bS,5aR)-12-ciclohexil-N-((N,N-dimetilsulfamoil)-3-metoxi-5a-((1R,5S)-3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carbonil)-4b,5,5a,6-tetrahidrobenzo[3,4]ciclopropa[5,6]azepino[1,2-a]indol-9-carboxamida (0,2 g, 1,0 % en peso). Después de



mantenerlo durante 22 h a 40-45 °C, se añadió metil *terc*-butil éter (MTBE) (466 ml, 23,3 l/kg) durante 14 h mediante bomba de adición. La suspensión resultante se envejeció a 40-45 °C durante 2 h, a continuación se enfrió a 20 °C durante 2 h. La suspensión se descargó a un filtro y la torta húmeda obtenida se lavó con MTBE:EtOH a 2:1 (1 x 80 ml, 4 l/kg) y MTBE (1 x 80 ml, 4 l/kg). El material se secó en un horno de vacío a  $\leq 50$  °C hasta que la cantidad de etanol era  $\leq 0,7$  % en peso y MTBE  $\leq 0,5$  % en peso para proporcionar el producto deseado (18,04 g, rendimiento de un 88 %). RMN  $^1\text{H}$  (600,13 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$  a 10/1 en v/v) rotámero principal: 7,91 (1H, s a), 7,90 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,55 (1H, d a, J = 8,5 Hz), 7,29 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,20 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,00 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,7 Hz), 5,03 (1H, d a, J = 12,7 Hz), 4,58 (2H, d a, J = 4,9 Hz), 3,87 (3H, s), 3,56 (1H, d, J = 15,5 Hz), 3,40 (3H, s a), 3,32-3,28 (4H, m), 2,96 (6H, s), 2,92 (1H, tt, J = 12,2 Hz, 3,6 Hz), 2,59 (1H, t a, J = 7,0 Hz), 2,05-1,90 (2H, m), 1,79-1,71 (4H, m), 1,55 (2H, d a, J = 12,2 Hz), 1,46-1,36 (4H, m), 1,26 (2H, t, J = 5,3 Hz), 1,23-1,15 (2H, m); rotámero secundario: 8,05 (1H, s a), 7,92 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,58 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 1,4 Hz), 7,34 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,15 (1H, d, J = 2,6 Hz), 6,98 (1H, d, solapamiento con el rotámero principal), 4,91 (1H, d, J = 15,0 Hz), 4,58 (2H, d a, J = 4,9 Hz), 4,11 (1H, d, J = 15,0 Hz), 3,89 (3H, s), 3,46 (2H, d a, J = 12,5 Hz), 3,17 (2H, d a, J = 12,5 Hz), 2,97 (6H, s), 2,85 (3H, s a), 2,76 (1H, tt, J = 12,1 Hz, 3,5 Hz), 2,49 (1H, s a), 2,05-1,90 (2H, m), 1,79-1,71 (4H, m), 1,46-1,36 (6H, m), 1,23-1,15 (2H, m), 1,10 (1H, m), 0,03 (1H, t, J = 6,1 Hz), RMN  $^{13}\text{C}$  (125,8 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$  10/1 v/v) rotámero principal: 170,1, 167,7, 161,0, 140,4, 139,3, 135,9, 133,6, 131,1, 124,9, 123,0, 121,7, 119,0, 118,6, 114,3, 110,7, 59,2, 56,2, 53,1, 48,3, 44,5, 38,9, 37,6, 34,8, 33,77, 33,72, 27,92, 27,77, 26,82, 26,5, 23,6, 18,5; rotámero secundario: 168,3, 168,0, 161,3, 138,4, 137,5, 135,8, 134,2, 130,0, 125,4, 121,9, 120,0, 119,64, 119,58, 117,9, 113,3, 111,3, 59,6, 56,3, 53,1, 44,6, 42,2, 38,9, 38,3, 37,4, 33,8, 33,6, 28,3, 27,74, 26,79, 26,5, 24,84, 11,9, HRMS (+ESI) calculado para  $\text{C}_{36}\text{H}_{45}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$  (base libre) m/z 660,32142, encontrado m/z 660,32196.

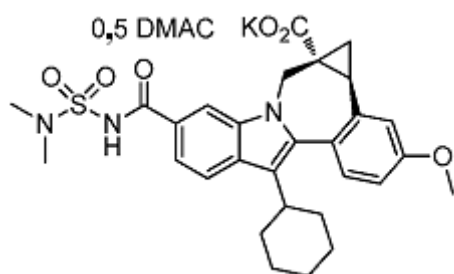
# REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar el compuesto



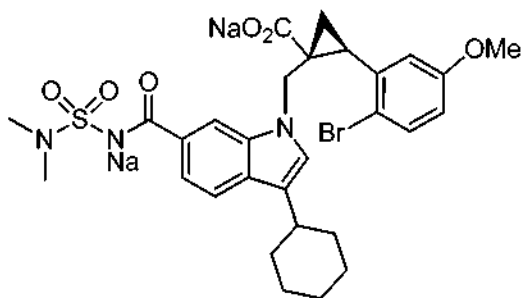
5

que comprende la amidación del compuesto solvato de hemi-N,N-dimetilacetamida potásica



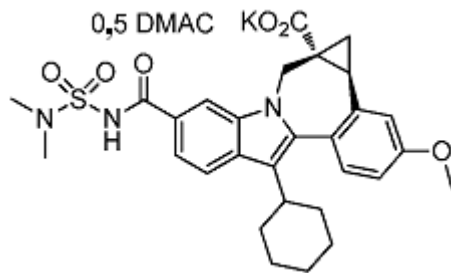
10

seguido de cristalización, que comprende adicionalmente el acoplamiento de



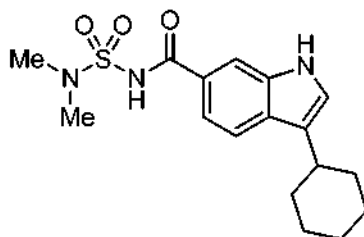
15

para generar el compuesto

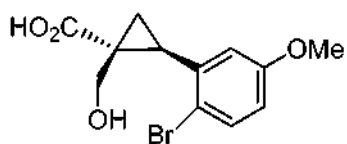


20

2. El método de la reivindicación 1 que comprende adicionalmente el acoplamiento del compuesto

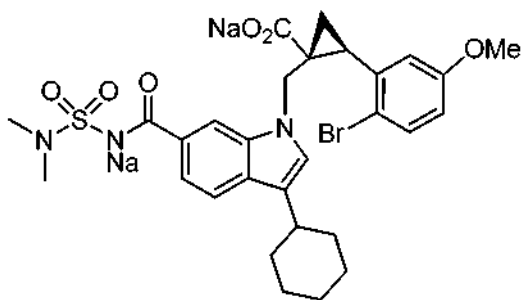


con el compuesto



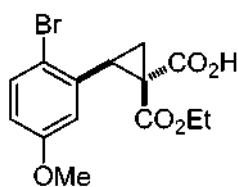
5

para generar el compuesto



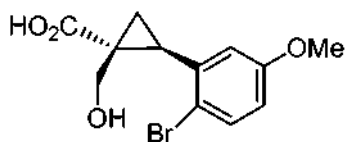
10

3. El método de la reivindicación 2 que comprende adicionalmente la reducción del compuesto

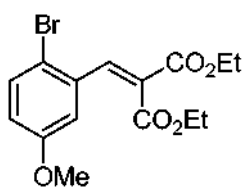


para generar el compuesto

15

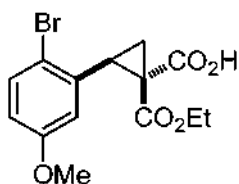


4. El método de la reivindicación 3 que comprende adicionalmente la ciclopropanación y la hidrólisis del compuesto



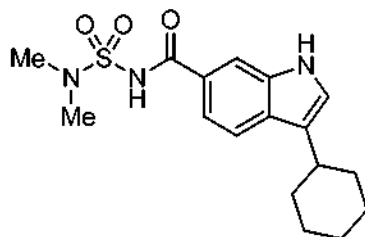
20

para generar el compuesto



5. El método de la reivindicación 2 que comprende adicionalmente una etapa para la preparación del compuesto

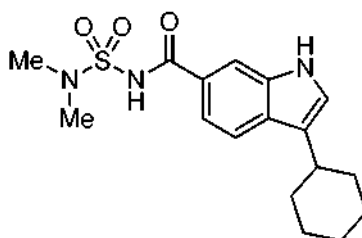
5



a partir de ácido indol-6-carboxílico, que comprende convertir el resto ácido en el resto de dimetilacilsulfonamida seguido de acoplamiento con ciclohexanona y reducción.

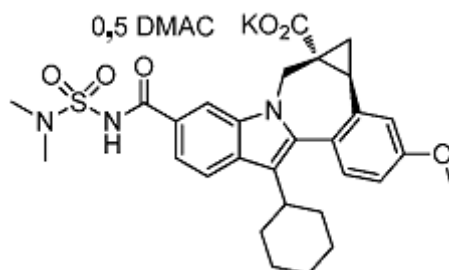
10

6. El método de la reivindicación 2 que comprende adicionalmente una etapa para la preparación del compuesto



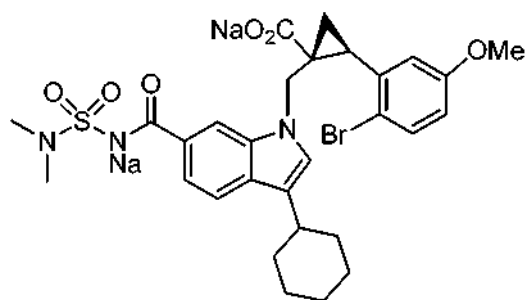
15 a partir de 6-bromoindol, que comprende acoplamiento y reducción con ciclohexanona seguido de conversión catalizada por metal de transición en la dimetilacilsulfonamida con CO y dimetilsulfamida.

7. El compuesto salino



20

8. El compuesto salino



9. El compuesto

