

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 613 357**

51 Int. Cl.:

**C07D 265/18** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.10.2011 PCT/EP2011/005161**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.04.2012 WO2012048884**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.10.2011 E 11773190 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.11.2016 EP 2627643**

54 Título: **Proceso para la síntesis de carbamatos cíclicos**

30 Prioridad:

**16.03.2011 US 201161453201 P**  
**14.10.2010 US 393213 P**  
**14.10.2010 EP 10013631**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**24.05.2017**

73 Titular/es:

**BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)**  
**Route 206 and Province Line Road**  
**Princeton, NJ 08543, US**

72 Inventor/es:

**BRENNER, MEINRAD;**  
**CARREIRA, ERICK, M.;**  
**CHINKOV, NICKA;**  
**LORENZI, MIRIAM;**  
**WARM, ALEKSANDER y**  
**ZIMMERMANN, LOTHAR**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

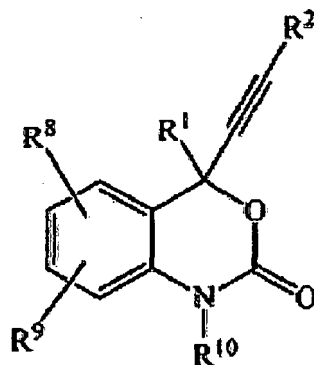
**ES 2 613 357 T3**

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

Proceso para la síntesis de carbamatos cíclicos

5 La invención se refiere a un proceso para la preparación de compuestos de fórmula



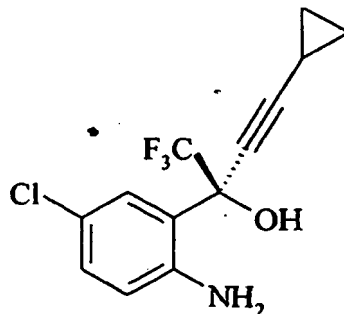
10 y sales adecuadas de los mismos, en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son como se definen a continuación.

10

Otro aspecto de la invención se refiere a un proceso para la síntesis de un alcohol propargílico quiral como compuesto de partida para producir dicho carbamato cíclico descrito anteriormente. Algunos de los carbamatos cíclicos de fórmula I son intermedios claves para la preparación de productos farmacéuticos y agroquímicos y como precursores para compuestos en las ciencias materiales.

15

El documento WO-A-98/27073 proporciona una reacción de ciclación del alcohol de o-aminobencilo (SD573) de fórmula



20

con fosgeno en un sistema de disolvente orgánico que contiene heptanos y tetrahydrofurano para obtener DMP-266 de fórmula I, en la que R<sup>1</sup> es trifluorometilo, R<sup>2</sup> es ciclopropilo, R<sup>8</sup> es 6-cloro, R<sup>9</sup> es hidrógeno y R<sup>10</sup> es hidrógeno. Los documentos WO-A-98/51676 y WO-A-99/61026 proporcionan un proceso de ciclación relacionado de tal alcohol de o-aminobencilo con fosgeno en un sistema de disolvente bifásico que comprende metil *tert*-butil éter/agua o tolueno/agua en presencia de hidrogenocarbonato de potasio.

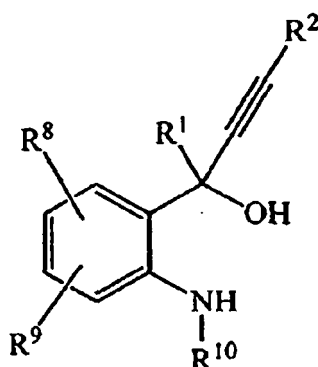
25

El documento US 2006/0047115 A1 desvela una ciclación de un solo paso en dos etapas de SD573, compuesto de fórmula II, en la que R<sup>1</sup> es trifluorometilo, R<sup>2</sup> es ciclopropilo, R<sup>8</sup> es 6-cloro, R<sup>9</sup> es hidrógeno y R<sup>10</sup> es hidrógeno, para producir DMP-266, compuesto de fórmula I, en la que R<sup>1</sup> es trifluorometilo, R<sup>2</sup> es ciclopropilo, R<sup>8</sup> es 6-cloro, R<sup>9</sup> es hidrógeno y R<sup>10</sup> es hidrógeno. El proceso descrito necesita más de una base y requiere varias operaciones unitarias. Además, no se proporciona ningún proceso alternativo para la preparación del material de partida quiral clave y elaborado.

30

En la técnica existen varios métodos publicados para la preparación del compuesto de fórmula

35



que es el compuesto precursor antes de la ciclación. Los procesos en la técnica necesitan más de un agente prótico y algunas veces una cantidad alta de un catalizador de cinc. Dado que el producto de la ciclación es el API (principio farmacéutico activo) es importante reducir los catalizadores de metales pesados tanto como sea posible.

Jiang et al. desvela en Tetrahedron Lett. 2002, 43, 8323-8325 y J. Org. Chem. 2002, 67,9449-9451 la reacción de derivados de acetileno con aldehídos y cetonas en presencia de cantidades equimolares de un compuesto de Zn (II) para dar varios alcoholes propargílicos racémicos. Los compuestos quirales no se mencionan en absoluto.

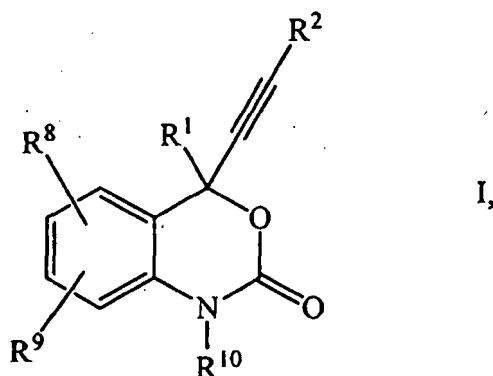
Los documentos WO-A-95/20389, WO-A-96/37457, WO 98/30543 y WO 98/30540 desvelan varios procesos para la producción de alcoholes propargílicos quirales útiles para la síntesis de productos farmacéuticos. El documento WO-A-98/51676 desvela un proceso en el que mediante la adición de un primer quiral y opcionalmente un segundo aditivo en una reacción mediada con cinc (II) el producto quiral se obtiene en alto exceso enantiomérico. La desventaja de dicho proceso es el uso de altas cantidades de catalizadores de cinc y compuesto quirales costosos.

Una tarea adicional para la presente invención era por lo tanto proporcionar un proceso alternativo para la producción de alcohol propargílico quiral con un exceso enantiomérico alto. Otro problema era reducir las cantidades de catalizador y otros componentes a añadir durante la reacción para facilitar los procedimientos de elaboración del producto y para promover la producción industrial.

El problema a resolver fue suministrar un proceso alternativo para la producción del compuesto de fórmula I en un rendimiento y calidad elevado.

El problema se resuelve mediante la presente invención.

Se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto o fórmula



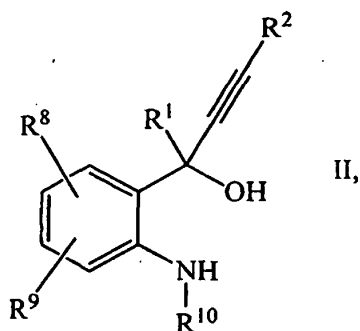
y/o una sal adecuada de la misma, en la que

R<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> o (alcoxi C<sub>1-6</sub>)carbonilo lineal o ramificado, cualquier alquilo o alcoxi que opcionalmente se sustituye con uno o más átomos de halógeno,  
 R<sup>2</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado, (alcoxi C<sub>1-6</sub>)carbonilo, alqueno C<sub>3-6</sub>, alquino C<sub>3-6</sub> y cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, en el que cada alquilo, alcoxi, alqueno, alquino y cicloalquilo puede tener un sustituyente adicional seleccionado entre el grupo que consiste en arilo, aralquilo, alquilo C<sub>1-6</sub> y (1'-R<sup>3</sup>)-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, en el que R<sup>3</sup> es hidrógeno, metilo o etilo, y en el que cualquier alquilo, cicloalquilo, arilo y aralquilo se sustituye opcionalmente con uno o más átomos de halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -SR<sup>6</sup>, S(O) R<sup>6</sup> o

S(O<sub>2</sub>)R<sup>6</sup> y/o -OR<sup>7</sup>, con R<sup>6</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, R<sup>7</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>, opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, en el que

- 5 (a) R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>, o  
 (b) R<sup>4</sup> es hidrógeno y R<sup>5</sup> es acilo C<sub>2-7</sub> o (alcoxi C<sub>1-6</sub>)carbonilo, en el que cada acilo y alcoxi en R<sup>5</sup> a su vez se sustituye opcionalmente con uno o más átomos de halógeno, o  
 (c) R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con el átomo de nitrógeno forma un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros, o  
 (d) R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> juntos son =CH-arilo, que el resto arilo opcionalmente se sustituye con uno o más sustituyentes seleccionados entre átomos de halógeno, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), -N(C<sub>1-6</sub>-alquil)<sub>2</sub> o alquilo C<sub>1-6</sub>, o  
 10 (e) R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> juntos son =CH-N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>,

R<sup>6</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, y  
 R<sup>7</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>, opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno,  
 15 R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, átomo de halógeno y alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno,  
 R<sup>10</sup> es hidrógeno o un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en arilo, aralquilo, alquilo C<sub>1-6</sub> y (alcoxi C<sub>1-6</sub>)carbonilo, en el que el resto arilo en cualquier arilo o aralquilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub> o cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, cada sustituyente alquilo, alcoxi o cicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más átomos de halógeno,  
 20 que comprende dicho proceso la reacción de un compuesto de fórmula



25 y/o una sal adecuada del mismo,

en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son como se han definido anteriormente,  
 con un agente de ciclación seleccionado entre fosgeno, difosgeno, trifosgeno y mezclas de los mismos,

30 caracterizado por que la reacción se lleva a cabo en presencia de una base acuosa y un disolvente inmiscible en agua, en el que al menos el 90 %-p/p de dicho disolvente orgánico que consiste en al menos un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en alquil C<sub>2-5</sub>carboxilatos C<sub>2-5</sub> y mezclas de al menos un alquil C<sub>2-5</sub>carboxilato C<sub>2-5</sub> con al menos un alcano C<sub>5-8</sub>.

35 En una realización preferida el presente método es aplicable a compuestos ópticamente activos de fórmula II. Después de la ciclación los sustituyentes R<sup>1</sup> y -C≡C-R<sup>2</sup> unidos al átomo de carbono del carbinol de fórmula I tienen después la misma configuración en el compuesto respectivo de fórmula II.

40 En el presente documento y en adelante el término "alquilo" representa un grupo alquilo lineal o ramificado. Mediante el uso de la forma "alquilo C<sub>1-n</sub>" se entiende que tiene de 1 a n átomos de carbono. Alquilo C<sub>1-6</sub> representa por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, pentilo o hexilo.

45 En el presente documento y en adelante el término "alqueno" representa un grupo lineal o ramificado que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Mediante el uso de la forma "alqueno C<sub>3-n</sub>" se entiende que la cadena principal del grupo alqueno tiene de 3 a n átomos de carbono. Alquinilo C<sub>3-6</sub> representa por ejemplo propen-2-ilo, propen-3-ilo (alilo), buten-1-ilo o hexen-1-ilo.

50 En el presente documento y en adelante el término "alquino" representa un grupo lineal o ramificado que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono. Mediante el uso de la forma "alquino C<sub>3-n</sub>" se entiende que la cadena principal del grupo alquino tiene de 3 a n átomos de carbono. Alquinilo C<sub>3-6</sub> representa por ejemplo 1-propinilo, 3-propinilo o 1-hexinilo.

En el presente documento y en adelante el término "alcoxi" representa un grupo alcoxi lineal o ramificado. Mediante el uso de la forma "alcoxi C<sub>1-n</sub>" el grupo alquilo se entiende que tiene de 1 a n átomos de carbono. Alcoxi C<sub>1-6</sub> representa por ejemplo metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi, *terc*-butoxi, pentiloxi y hexiloxi.

55

En el presente documento y en adelante la expresión "cicloalquilo C<sub>3-n</sub>" representa un grupo cicloalifático que tiene de 3 a n átomos de carbono en el anillo. Cicloalquilo C<sub>3-8</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

- 5 En el presente documento y en adelante el término "arilo" representa un grupo aromático o heteroaromático, seleccionado entre el grupo que consiste en fenilo, naft-1-ilo, naft-2-ilo, furan-2-ilo, furan-3-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, benzo[b]furan-2-ilo y benzo[b]tiofen-2-ilo.

- 10 En el presente documento y en adelante el término "aralquilo" representa un grupo que consiste en un resto alquilo y arilo, en el que el resto alquilo al residuo aralquilo es un grupo alquilo C<sub>1-8</sub> y el resto arilo se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, furan-2-ilo, furan-3-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, benzo[b]furan-2-ilo y benzo[b]tiofen-2-ilo.

- 15 En el presente documento y en adelante la expresión "alquil C<sub>2-5</sub>carboxilato C<sub>2-5</sub>" representa un éster del ácido carboxílico que consiste en un resto acilo y alcoxi, en el que el resto acilo se selecciona entre acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, pentanoilo, *iso*-pentanoilo, *sec*-pentanoilo y pivaloilo.

- 20 En el presente documento y en adelante la expresión "alcano C<sub>5-8</sub>" representa un hidrocarburo alifático o cicloalifático lineal o ramificado que tiene de 5 a 8 átomos de carbono. En la química industrial, los hidrocarburos alifáticos de cadena media, tales como hexanos, heptanos y octanos se usan a menudo como mezclas de los hidrocarburos lineales respectivos junto con sus formas ramificadas, es decir isoméricas. Sin embargo, n-hexano, n-heptano y n-octano también pueden usarse en forma pura.

- 25 En el presente documento y en adelante el término "dialquilo" se refiere independientemente a grupos alquilo unidos a un átomo de conexión. Por ejemplo en un compuesto de dialquilocinc (II), dos grupos alquilo se unen al cinc, mientras que en dialquilamino los dos grupos alquilo se unen a nitrógeno.

- 30 En contraste con los intentos previos, no es sorprendentemente necesario controlar el pH de la mezcla de reacción en un cierto intervalo, aunque la formación de subproductos está limitada mientras se mantiene el pH de la fase acuosa a un pH entre aproximadamente el pH de 6 a 11. También a un pH demasiado ácido se pueden extraer los compuestos de fórmula I o II del disolvente inmiscible en agua en la fase acuosa. El ajuste del pH puede llevarse a cabo, por ejemplo, precargando una base adecuada en el recipiente de reacción y/o mediante la adición controlada de una base adecuada, preferentemente una base miscible y/o soluble en agua, más preferentemente una base inorgánica u orgánica seleccionada entre carbonato, hidrogenocarbonatos e hidóxidos de metal alcalino o alcalinotérreo, piperidina, alquimpiperidinas C<sub>1-4</sub>, piridina, alquil-piridinas C<sub>1-4</sub>, morfolina y tri-alquilaminas C<sub>1-4</sub>. Se prefieren bases débiles, tales como carbonatos, hidrogenocarbonatos de metal alcalino o alcalinotérreo.

- 40 Cuando como compuesto de fórmula II, se usa un alcohol o-aminobencilo quiral como un compuesto de partida en el proceso, la conformación del compuesto de partida se mantiene en el compuesto de fórmula I. En una realización preferida la reacción se lleva a cabo con compuestos en los que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> no son idénticos.

- 45 En una realización preferida adicional en un compuesto de fórmula II el sustituyente R<sup>1</sup> es perfluoroalquilo C<sub>1-4</sub>, R<sup>2</sup> es ciclopropilo o 1-metil-ciclopropilo, R<sup>3</sup> es un átomo de halógeno en posición para con respecto al grupo amino, preferentemente cloro, R<sup>9</sup> es hidrógeno y R<sup>10</sup> es hidrógeno.

- 50 La reacción preferentemente se lleva a cabo con la base libre de fórmula II como compuesto de partida, aunque también puede usarse una sal de dicha base con un ácido inorgánico u orgánico. Son sales adecuadas, por ejemplo clorhidratos, sulfonatos, metanosulfonatos, oxalatos o tartratos. Dado que la base libre de fórmula II es una amina, usualmente tales sales contienen una cantidad en exceso de ácido. Por lo tanto, son útiles las mezclas estequiométricas y no estequiométricas y/o sales del compuesto de fórmula II y al menos un ácido. Una sal preferida es un metanosulfonato que comprende aproximadamente 1:1 a 1,5:1 equivalentes molares de ácido metanosulfónico con respecto a la base de amino libre de fórmula II. Cuando sea apropiado, debe tenerse en cuenta una cantidad adicional de la base para neutralizar el efecto de la hidrólisis de una sal ácida, para evitar reacciones secundarias ya que la ciclación del presente proceso se lleva a cabo preferentemente a un pH de la fase acuosa entre aproximadamente pH 6 a 11. En el caso de una sal fuertemente ácida, tal como un metanosulfonato, podría ser útil un paso adicional para liberar la base libre. En una realización preferida, la liberación de la base libre de una sal ácida puede realizarse en una mezcla de un disolvente orgánico inmiscible en agua y una base acuosa débil, preferentemente una base miscible y/o soluble en agua, más preferentemente una base inorgánica u orgánica seleccionada entre el grupo que consiste en carbonatos, hidrogenocarbonatos, fosfatos e hidróxidos de metal alcalino o alcalinotérreo; carbonato de amonio, hidrogenocarbonato, fosfato y amoniaco acuoso; piperidina, alquimpiperidinas C<sub>1-4</sub>, piridina, alquilpiridinas C<sub>1-4</sub>. Morfolina y tri-alquilaminas C<sub>1-4</sub>.

- 65 Si se libera una sal del compuesto de fórmula II en una etapa adicional antes de la ciclación, en una realización preferida, la liberación tiene lugar en el mismo disolvente, después la ciclación para permitir un manejo fácil. Dado que se considera que el disolvente en la presente invención es inmiscible en agua, la liberación de la base puede llevarse fácilmente extrayendo el disolvente orgánico con una base acuosa.

Como se ha indicado anteriormente, en una realización preferida el disolvente orgánico de la extracción consiste principalmente de al menos un compuesto seleccionado entre alquil C<sub>2-5</sub>carboxilatos C<sub>2-5</sub> y mezclas de al menos un alquil C<sub>2-5</sub>carboxilato C<sub>2-5</sub> con al menos un alcano C<sub>5-8</sub>. Los disolventes más preferidos se seleccionan entre acetatos, hexanos, heptanos y mezclas de los mismos.

5 En el presente proceso, el fosgeno o sus dos equivalentes, difosgeno y trifosgeno, pueden usarse de forma equivalente como agente de ciclación, ya sea en forma pura o como mezcla. Mediante el uso de fosgeno, difosgeno y trifosgeno como agentes de ciclación en el procedimiento descrito anteriormente se debe tener en cuenta que 1 equivalente molar de difosgeno reemplaza 2 equivalentes molares de fosgeno, mientras que 1 equivalente molar de trifosgeno reemplaza 3 equivalentes molares de fosgeno. La reactividad de todos los tres compuestos es esencialmente idéntica.

10 El fosgeno es un gas, el difosgeno es un líquido y el trifosgeno es un sólido en condiciones convencionales (20 °C, 0,1 MPa (1 bar)), respectivamente. Por lo tanto, depende principalmente de las condiciones de reacción deseadas y de la disponibilidad local del agente de ciclación que se usa.

15 En una realización preferida en el proceso como se ha descrito anteriormente, el agente de ciclación se proporciona en forma gaseosa.

20 En otra realización preferida en el proceso como se ha descrito anteriormente, el agente de ciclación se proporciona en forma líquida, ya sea en forma pura, como una solución o como una suspensión. Pueden disolverse fosgeno, difosgeno y trifosgeno en un disolvente aprótico que se proporcionará en forma líquida.

25 Aún en otra realización preferida en el proceso como se ha descrito anteriormente, el agente de ciclación se proporciona en forma sólida.

30 Para mejorar el procedimiento de tratamiento puede ser útil suministrar el agente de ciclación en un exceso leve. En el proceso como se ha descrito anteriormente, la relación molar del agente de ciclación, calculada en equivalentes molares de fosgeno, al compuesto de fórmula II debe estar en un intervalo de 1:4, preferentemente en el intervalo de 1:1 a 2,5:1, más preferentemente en el intervalo de 1,1:1 a 1,5:1. Generalmente, la relación molar más preferida es aproximadamente 1,2:1. Debe observarse que sorprendentemente incluso un gran exceso de la relación molar de equivalentes de fosgeno al compuesto de fórmula II 10:1 no tiene casi ningún efecto negativo desde el punto de vista de la formación del producto.

35 Un requerimiento para la presente invención es que la base es una base miscible y/o soluble en agua para permitir la extracción de la base en la fase acuosa después de la finalización de la ciclación.

La base usada en la reacción puede ser una base inorgánica u orgánica.

40 Ejemplos para bases inorgánicas son carbonatos, hidrogenocarbonatos e hidróxidos de metales alcalinos o alcalinotérreos.

45 Ejemplos de bases orgánicas adecuadas son piperidina, alquilpiperidinas C<sub>1-4</sub>, piridina, alquilpiridinas C<sub>1-4</sub>, morfolina o tri-alquilaminas C<sub>1-4</sub>, en las que cualquiera de los restos alquilo se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo. Usando bases débiles como carbonatos de metal alcalino o alcalinotérreos, hidrogenocarbonatos o una combinación de bases diferentes con diferente pK<sub>b</sub> establece un sistema tamponado. Con bases fuertes como hidróxidos de metal alcalino o alcalinotérreo, una dosis paralela de fosgeno y la base puede ser ventajosa.

50 El proceso como se ha descrito anteriormente, en el que la relación de peso del agua al disolvente orgánico está en el intervalo de 1:1 a 5:1, preferentemente en el intervalo de 2:1 a 3,5:1.

55 En una realización preferida al menos el 90 %-p/p de dicho disolvente orgánico consiste en al menos un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en alquil C<sub>2-5</sub>carboxilatos C<sub>2-5</sub> y mezclas de al menos un alquil C<sub>2-5</sub>carboxilato C<sub>2-5</sub> con al menos un alcano C<sub>5-8</sub>.

60 En una realización preferida adicional al menos el 95 %-p/p, incluso más preferido, al menos el 98 %-p/p, de dicho disolvente orgánico consiste en al menos un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en alquil C<sub>2-5</sub>carboxilatos C<sub>2-5</sub> y mezclas de al menos un alquil C<sub>2-5</sub>carboxilato C<sub>2-5</sub> con al menos un alcano C<sub>5-8</sub>. En otra realización preferida disolvente orgánico inmiscible en agua, que consiste en al menos un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>2-5</sub>carboxilatos C<sub>2-5</sub> y mezclas de al menos un alquilo C<sub>2-5</sub>carboxilato C<sub>2-5</sub> con al menos un alcano C<sub>5-8</sub>.

65 Los compuestos que forman el 10 %-p/p máximo, en una realización preferida 5 %-p/p máximo e incluso en una realización más preferida el 2 %-p/p máximo parte, del disolvente diferente del grupo que consiste en alquil C<sub>2-5</sub>carboxilatos C<sub>2-5</sub> y mezclas de al menos un alquil C<sub>2-5</sub>carboxilato C<sub>2-5</sub> con al menos un alcano C<sub>5-8</sub>, se definen para

ser un codisolvente orgánico adicional. La expresión "codisolvente orgánico adicional" también comprende mezclas de más de un compuesto orgánico.

5 El codisolvente orgánico adicional también se requiere que sea inmiscible con agua y que no actúe como solubilizador o emulsionante y la fase orgánica en la mezcla de reacción. El codisolvente debe ser miscible con al menos un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en alquil C<sub>2-5</sub>carboxilatos C<sub>2-5</sub> y mezclas de al menos un alquil C<sub>2-5</sub>Carboxilato C<sub>2-5</sub> con al menos un alcano C<sub>5-8</sub> en presencia de agua. El codisolvente adicional, al menos después de resolverse en el disolvente inmiscible en agua, se requiere que tenga una densidad inferior que el agua para evitar la separación de los disolventes en tres fases.

10 El disolvente orgánico adicional puede comprender compuestos seleccionados entre el grupo que consiste en compuestos aromáticos, tales como benceno, tolueno, naftalenos sustituidos, o compuestos total o parcialmente hidrogenados, tales como decalina o tetralina.

15 Preferentemente, el alquil C<sub>2-5</sub>carboxilato C<sub>2-5</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en acetatos de alquilo C<sub>2-5</sub>, propionatos de alquilo C<sub>2-5</sub> y butiratos de alquilo C<sub>2-5</sub>.

En una realización preferida adicional el alquil C<sub>2-5</sub>carboxilato C<sub>2-5</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en acetato de alquilo C<sub>2-5</sub> y propionatos de alquilo C<sub>2-5</sub>.

20 De manera conveniente, el alcano C<sub>5-8</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en pentanos, ciclopentano, hexanos, ciclohexano, heptanos, cicloheptano y octanos.

Incluso de manera más conveniente, el alcano C<sub>5-8</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en hexanos, ciclohexano, heptanos y cicloheptano, preferentemente a partir de heptanos.

25 Preferentemente, la ciclación se lleva a cabo a una temperatura de -30 a +40 °C, incluso más preferentemente de 0 a +20 °C.

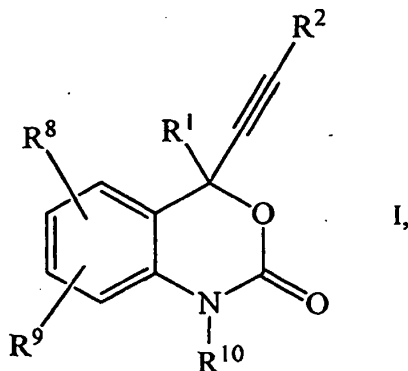
30 Los procedimientos de tratamiento del compuesto de fórmula I para la retirada del exceso de fosgeno, difosgeno o trifosgeno y disolventes orgánicos para facilitar la cristalización se llevan a cabo preferentemente como se conoce en la técnica.

35 De acuerdo con la invención puede obtenerse el producto con extracción líquido-líquido normal. El producto se disuelve como la base libre en dicho disolvente orgánico que comprende al menos un compuesto seleccionado entre alquil C<sub>2-5</sub>carboxilatos C<sub>2-5</sub> y mezclas de al menos un alquil C<sub>2-5</sub>carboxilato C<sub>2-5</sub> con al menos un alcano C<sub>5-8</sub>.

40 Después de la extracción el producto puede cristalizarse directamente en el disolvente orgánico. Por lo tanto, la ciclación, extracción líquido-líquido opcional y la cristalización puede realizarse sin ningún cambio de disolvente con respecto al disolvente orgánico. Ventajosamente la cristalización se lleva a cabo por la siembra del disolvente orgánico que comprende el producto con cristales de siembra del producto.

45 El presente proceso también comprende un proceso nuevo para la preparación de los compuestos de fórmula II, por lo tanto también se reivindica la preparación del proceso como se ha mencionado anteriormente, en el que el compuesto se ha obtenido por el proceso como sigue a continuación. Solo se enumera el proceso principal como se ha mencionado anteriormente. Para que no quede ninguna duda, todas las realizaciones preferidas mencionadas anteriormente también se aplican para el proceso siguiente.

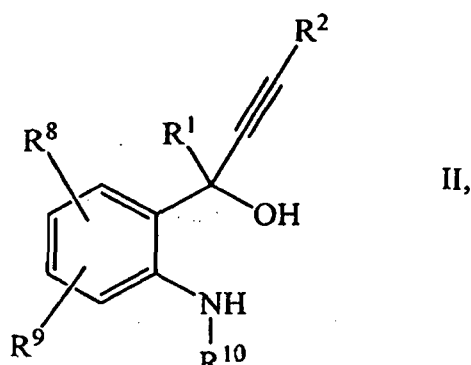
Se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula



50

y/o una sal adecuada del mismo,

que comprende dicho proceso la reacción de un compuesto de fórmula



5 y/o sales adecuadas del mismo,

en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son como se han definido anteriormente,  
 con un agente de ciclación seleccionado entre fosgeno, difosgeno, trifosgeno y mezclas de los mismos, en el que la  
 reacción se lleva a cabo en presencia de una base acuosa y un disolvente orgánico inmiscible en agua, en el que al  
 10 menos el 90 %-p/p de dicho disolvente orgánico que consiste en al menos un compuesto seleccionado entre el  
 grupo que consiste en alquil C<sub>2-5</sub>carboxilatos C<sub>2-5</sub> y mezclas de al menos un alquil C<sub>2-5</sub>carboxilato C<sub>2-5</sub> con al menos  
 un alcano C<sub>5-8</sub>, y en el que el compuesto de fórmula II se obtiene por un proceso que comprende las etapas de

15 (i) hacer reaccionar un auxiliar quiral prótico con un compuesto de diorganilcinc (II), en presencia de un  
 disolvente aprótico, a una temperatura en el intervalo de 0 a 40 °C, y

(ii) manteniendo la mezcla de la etapa (i), preferentemente en agitación, en un primer periodo de maduración  
 hasta que se completa la reacción, pero de al menos 20 min, preferentemente de aproximadamente 20 a  
 120 min, y

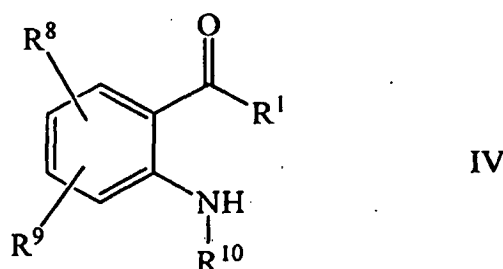
(iii) hacer reaccionar a la mezcla obtenida después de la etapa (ii) con un compuesto de fórmula



en la que R<sup>2</sup> es como se ha definido anteriormente,

25 (iv) manteniendo la mezcla de la etapa (iii), preferentemente en agitación, en un segundo periodo de  
 maduración hasta que se completa la reacción, pero de al menos 10 min, preferentemente de  
 aproximadamente 10 a 120 min, y

(v) hacer reaccionar a la mezcla obtenida de la etapa (iv) con un compuesto de fórmula



30 en la que R<sup>1</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son como se han definido anteriormente, y una base de organolitio base y/u otro  
 organilo de metal alcalino a una temperatura en el intervalo de 0 a 40 °C, y

(vi) manteniendo la mezcla obtenida en la etapa (v) de 10 a 50 °C hasta que se completa la reacción, para  
 obtener el compuesto de fórmula II.

35 Las principales ventajas del presente proceso son la reducción del catalizador de cinc (II) en vista del compuesto de  
 fórmula IV, la necesidad de solo un compuesto prótico para hacer reaccionar primero con el catalizador de cinc (II),  
 especialmente la posibilidad de evitar la adición de alcoholes fluorinados.

40 En contraste con procesos conocidos que requieren la adición de dos fuentes de protones diferentes, en las que una  
 fuente de protones puede ser metanol, etanol, propanol, alcohol isopropílico, butanol, isobutanol, sec-butanol,



*tert*-butanol, pentanol, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CCH<sub>2</sub>OH, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CCH(CH<sub>3</sub>)OH, Cl<sub>3</sub>CCH<sub>2</sub>OH, CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>=CHCH<sub>2</sub>OH, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH o incluso otro compuesto quiral. El presente proceso puede llevarse a cabo con solo una fuente de protón, que al mismo tiempo actúa como auxiliar quiral. Una fuente de protones preferida en este sentido es un derivado de efedrina.

5 El presente proceso se basa en un orden específico de adición de los compuestos del compuesto de diorganilcinc (II), los compuestos de las fórmulas III y IV que comprenden dos periodos de maduración de las etapas (ii) y (iv), respectivamente. La expresión "hasta que se completa la reacción" en las etapas (ii), (iv) y (vi) significa que al menos el 90 % de la conversión, preferentemente al menos el 95 %, más preferentemente el 98 %, se alcanza en la etapa respectiva. El curso de la conversión puede seguirse por mediciones calorimétricas, "React IR" o FT-IR. También son posibles métodos sin conexión, tales como cromatografía de gases o HPLC. Es posible establecer una correlación entre la conversión y la producción de métodos analíticos fácilmente con sistemas asistidos por ordenador. Sospechamos que tal vez en el primer periodo de maduración se forme una primera especie catalítica, mientras que en la segunda etapa de maduración se forma una segunda especie catalítica. La primera especie catalítica podría comprender un compuesto de fórmula (alquilo)Zn(auxiliar quiral) que podría ser resuelto en la mezcla o agregado. La segunda especie catalítica puede comprender un compuesto de fórmula (C=C-R<sup>2</sup>)Zn(auxiliar quiral), en la que R<sup>2</sup> es como se ha definido anteriormente. Usando desprendimiento de etano de dietilcinc de aprox. 1 equivalente con respecto al dietilcinc podría observarse en las etapas (ii) y (iv), respectivamente. La formación de etano podría detectarse mediante la adición de dietilcinc. La liberación de etano se observó con un retardo con respecto a la adición de dietilcinc. Se supone que el etano se disolvió primero en la solución de reacción y luego se liberó a la fase gaseosa. El análisis de RMN <sup>1</sup>H muestra que algo de etano permaneció disuelto en la mezcla de reacción. Las estructuras de las especies catalíticas sólo pueden proponerse debido a las dificultades para separar las especies catalíticas de los respectivos precursores. Especialmente, puesto que las especies catalíticas serían altamente sensibles al aire ya la humedad.

25 En la etapa (v) la adición del compuesto de fórmula IV y la base de organolitio y/o el otro organilo de metal alcalino, se alimentan simultáneamente, ya sea de manera separada o como una mezcla. Ventajosamente, la dosificación de la base de organolitio y/o el otro organilo de metal alcalino comienza antes de la dosificación del compuesto de fórmula IV, preferentemente hasta 20 min antes, más preferentemente hasta aproximadamente 10 min antes.

30 El proceso se designa para obtener el compuesto de fórmula I con una pureza enantiomérica (*ep*) de al menos el 90 %, preferentemente con una (*ep*) de al menos el 95 %, más preferido de al menos el 96 % e incluso más preferido de al menos el 97 %.

35 El auxiliar quiral prótico induce la formación del enantiómero deseado durante la reacción de los compuestos de fórmulas III y IV. La expresión "auxiliar quiral prótico" significa que el auxiliar quiral comprende al menos un protón que puede retirarse fácilmente, más preferido en un grupo hidroxilo.

En una realización preferida el auxiliar quiral se selecciona entre derivados de efedrina N,N-disustituidos próticos.

40 Derivados de efedrina N,N-disustituidos próticos adecuados, son, por ejemplo diaestereoisómeros de 2-(dialquilamino C<sub>1-4</sub>)-1-fenil-propan-1-ol, tales como 2-(dimetilamino)-1-fenil-propan-1-ol, 2-(dietilamino)-1-fenil-propan-1-ol, 2-(diisopropilamino)-1-fenil-propan-1-ol y 2-(dibutilamino)-1-fenil-propan-1-ol; 2-(N,N-alquileo C<sub>4-6</sub>)-1-fenil-propan-1-ol, tales como 1-fenil-2-(piperidinil)propan-1-ol y 1-fenil-2-(pirrolidinil)propan-1-ol, y 2-(1-heteroaril)-1-fenil-propan-1-ol, tales como 1-fenil-2-(1-piridinil)propan-1-ol y 1-fenil-2-(1-piridinil)propan-1-ol. Son ejemplos más específicos (1R,2S)-2-(dimetilamino)-1-fenil-propan-1-ol (n.º CAS [552-79-4]), (1S,2R)-2-(dimetilamino)-1-fenil-propan-1-ol (n.º CAS [42151-56-4]), (1R,2R)-2-(dimetilamino)-1-fenil-propan-1-ol (n.º CAS [14222-20-9]), (1S,2S)-2-(dimetilamino)-1-fenil-propan-1-ol (n.º CAS [51018-28-1]), (1R,2S)-1-fenil-2-(pirrolidinil)propan-1-ol (n.º CAS [127641-25-2]), (1S,2R)-1-fenil-2-(pirrolidinil)propan-1-ol (n.º CAS [123620-80-4]) = (1S,2R)-PNE, (1R,2R)-1-fenil-2-(pirrolidinil)propan-1-ol y (1S,2S)-1-fenil-2-(pirrolidinil)propan-1-ol.

50 En una realización preferida el auxiliar quiral próticos es (1R,2S)-PNE, (1R,2S)-1-fenil-2-(pirrolidinil)propan-1-ol para obtener ((S)-2-(2-amino-5-clorofenil)-4-ciclopropil-1,1,1-trifluorobut-3-in-2-ol (SD573) o una de sus sales, de 1-(2-amino-5-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetana y ciclopropilacetileno.

55 La cantidad del catalizador de cinc (II) necesaria en la reacción puede reducirse de manera notable en comparación con los procesos conocidos en la técnica. Debe observarse que la cantidad del catalizador de cinc (II) puede ser sorprendentemente, mucho menor que la cantidad del auxiliar quiral.

60 En una realización preferida la relación molar del auxiliar quiral prótico del compuesto de diorganilcinc (II) está en el intervalo de 1,5:1 a 1:1, preferentemente en el intervalo de 1,3:1 a 1,2:1, más preferido a aproximadamente 1,24:1.

65 El auxiliar quiral media el proceso. Aunque se podría esperar que el catalizador de cinc (II) y el auxiliar quiral prótico formen un complejo de cinc (II) con una determinada estequiometría, no es necesario añadir el auxiliar quiral y el catalizador de cinc (II) en cantidades equimolares. Preferentemente la cantidad del auxiliar quiral es ligeramente mayor que la cantidad del catalizador de diorganilcinc (II).

Los compuestos de diorganilcinc (II) adecuados se seleccionan, por ejemplo, entre di(alquilo C<sub>1-8</sub>) y di(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>), en el que los restos alquilo se seleccionan entre el grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo, pentilo, hexilo, heptilo y octilo, y en el que los restos cicloalquilo se seleccionan entre el grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

5 En otra realización el compuesto de diorganilcinc (II) es difenilcinc o Zn(OTf)<sub>2</sub>, en el que OTf representa un grupo "triflato" (trifluorometanosulfonato).

10 En una realización preferida en la etapa (i) la relación molar del auxiliar quiral prótico al compuesto de fórmula III está en el intervalo de 1:1 a 1:10, preferentemente en el intervalo de 1:2 a 1:6, más preferentemente de 1:3 a 1:6.

La adición del compuesto de fórmula III puede llevarse a cabo a una temperatura de 0 a +40 °C, preferentemente de +10 a aproximadamente +30 °C.

15 En una realización preferida el compuesto de fórmula III se selecciona entre el grupo que consiste en alquilalquinos C<sub>3-8</sub> terminales, ciclopropilacetileno, (1'-metil)-ciclopropil-acetileno y fenilacetileno.

Se recomienda, que en la etapa (iii) el compuesto de fórmula III se usa en una relación molar al compuesto de fórmula IV de 1:0,6 a 1:1,3

20 En una realización preferida adicional la base de organolitio se añade en una relación molar al compuesto de fórmula III en el intervalo de 1:0,8 a 1:1,5, preferentemente de 1:0,8 a 1:1,2.

25 Una base de organolitio en el presente compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en (alquilo C<sub>1-6</sub>)litio, diisopropilamida de litio (LDA), hexametildisilazida de litio (LiHMDS), fenillitio y naftillitio.

Preferentemente la base de organolitio es un compuesto de organolitio o una sal orgánica de litio.

30 En una realización preferida tal compuesto de litio organometálico se selecciona entre el grupo que consiste en fenillitio y (alquilo C<sub>1-6</sub>)litio.

Preferentemente dicho (alquilo C<sub>1-6</sub>)litio se selecciona entre el grupo que consiste en metillitio, n-butillitio, *sec*-butillitio, *terc*-butillitio y hexillitio.

35 En una realización preferida adicional la sal orgánica de litio es un alcóxido C<sub>1-6</sub> de litio.

Preferentemente el otro organilo de metal alcalino se selecciona entre alcóxidos C<sub>1-6</sub> sódicos o potásicos, diisopropilamina sódica o potásica y hexametildisilazida sódica o potásica.

40 La base de organolitio y/o el otro organilo de metal alcalino pueden usarse ya sea independientemente o en mezclas de al menos dos especies diferentes.

Durante la adición de la base de organolitio y/o el otro organilo de metal alcalino, la mezcla de reacción se mantiene preferentemente a una temperatura de aproximadamente +10 a +30 °C.

45 En el presente proceso, el disolvente aprótico preferentemente se selecciona entre el grupo que consiste en disolventes no polares apróticos, disolventes polares apróticos y mezclas de los mismos.

50 Los disolventes de los agentes añadidos en la solución pueden seleccionarse independientemente cada uno del otro. Particularmente el disolvente preferido se selecciona entre el grupo que consiste en tetrahidrofurano, benceno, clorobenceno, *o*-, *m*-, *p*-diclorobenceno, diclorometano, tolueno, *o*-, *m*- y *p*-xileno, hexanos, heptanos, ciclohexano, pentano, 1,4-dioxano, ciclohexano, éter dietílico, *terc*-butil metil éter, éter diisopropílico, *N*-metilpirrolidina y mezclas de los mismos.

## 55 Ejemplos:

La reacción de alquilación quiral (Ejemplos 1, 2 y 4) se realizó dos veces con los compuestos de partida respectivos. Una vez se usó (1R,2S)-1-fenil-2-(pirrolidinil)propan-1-ol ((1R,2S)-PNE) como ligando y una vez se usó (1S,2R) 1-fenil-2-(pirrolidinil)propan-1-ol ((1S,2R)-PNE) como ligando. Esto permitió la asignación inequívoca de los dos enantiómeros de los productos mediante HPLC. En los detalles experimentales a continuación, sólo se describen en detalle los experimentos utilizando (1S,2R)-PNE porque no hubo diferencias importantes entre (1R,2S)-PNE y (1S,2R)-PNE. Para todos los ejemplos que usan la adición de ciclopropilacetileno a un catalizador de dietilcinc, puede observarse una liberación de etano así como se describe en el Ejemplo 1. La configuración de los productos de los ejemplos 2 a 4 se asignó tentativamente basándose en el supuesto de que la reacción en presencia del ligando (1S, 2R)-PNE da preferentemente el producto con configuración (R) en analogía al Ejemplo 1 (proceso SD573), en el que la configuración de ambos enantiómeros es bien conocida. En el proceso SD573 (1R,2S)-PNE se obtiene

preferentemente el producto con la configuración (S). Los procedimientos para los métodos analíticos A a D se adjuntan después de los ejemplos.

- 5 En todos los ejemplos de ciclación, excepto en los que no se menciona expresamente, el *ee* no se midió ya que en todos los ejemplos de ciclación con medición de *ee* final el producto (por ejemplo DMP-266) siempre correspondía al *ee* del compuesto de partida respectivo, por ejemplo en el caso de la ciclación de la base libre SD573-MSA o SD573 (n.º CAS [209412-27-7], *ee* del 99,6%) a DMP-2.

$$ee = \text{exceso enantiomérico} = \frac{((S)-(R))}{((S)+(R))}$$

$$ep = \text{pureza enantiomérica} = \frac{(S)}{((S)+(R))}$$

10 **Ejemplo 1: Mesilato de (S)-2-(2-amino-5-clorofenil)-4-ciclopropil-1,1,1-trifluorobut-3-in-2-ol (2:3 mol/mol) (SD573-MSA)**

15 Una solución de (1R,2S)-PNE (18,1 %-p/p, 171,6 g, 151 mmol) en una mezcla de THF/tolueno (9:1-p/p) se cargó en un recipiente y se enfrió a 17 °C. Una solución de dietilcinc en tolueno (29 %-p/p, 52,0 g, 122 mmol) se añadió de 15 a 20 °C y la mezcla se dejó reposar a dicha temperatura durante 30 min. Se formó etano (aprox. 1 equivalente con respecto a dietilcinc) durante la adición de dietilcinc y se liberó parcialmente de la mezcla de reacción. Se observó la liberación de etano con un retardo con respecto a la adición de dietilcinc, ya que el etano se disolvió primero en la solución de reacción y después se liberó a la fase gaseosa. De acuerdo con el análisis de RMN <sup>1</sup>H algo de etano permaneció disuelto en la mezcla de reacción. Una solución de ciclopropilacetileno (compuesto de fórmula III, en la que R<sup>2</sup> es ciclopropilo) en tolueno (70 %-p/p, 57,0 g, 600 mmol) se añadió de 15 a 20 °C y la mezcla resultante se dejó en reposo a 20 °C durante 1 h. Durante la adición de ciclopropilacetileno se formó etano adicional (aprox. 1 equivalente con respecto a dietilcinc) y se liberó a la fase gaseosa. Una solución de butilitio (BuLi) en tolueno (157,6 g, 2,92 mol/kg, 460 mmol) y una solución de 1-(2-amino-5-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetanona (SD570, compuesto de fórmula IV, en la que R<sup>1</sup> es trifluorometilo, R<sup>8</sup> es 5-cloro, R<sup>9</sup> es hidrógeno y R<sup>10</sup> es hidrógeno) (40,1 %-p/p, 278,0 g, 500 mmol) en THF/tolueno (1:1-p/p) se añadieron en paralelo a la mezcla de reacción a 20 °C dentro de 180 min. La adición de BuLi se inició 10 min antes de la adición de SD570. Se formó butano durante la adición de BuLi. Sin embargo, la mayoría del butano permaneció disuelto en la mezcla de reacción y solo se observó la formación de un gas débil. El curso de la reacción puede seguirse con conexión, por ejemplo mediante mediciones calorimétricas o mediante "React IR" también llamado "FTIR *in-situ*". Después de completarse la adición de SD570, la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 20 °C, después se calentó a 30 °C durante un periodo de 60 min y se dejó en reposo durante 6 h a 30 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante una noche, se diluyó con tolueno (218 g) a 20 °C y se inactivó mediante la adición de ácido cítrico acuoso (1 M, 375 g). Después de agitar durante 15 min las fases se separaron y la fase acuosa se descargó. La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua (76 g), solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> (5 %-p/p, 200 g) y de nuevo agua (100 g). La fase orgánica se concentró parcialmente, después se diluyó con tolueno (250 g), se concentró de nuevo parcialmente y se diluyó con tolueno (976 g de residuo). La pureza enantiomérica (*ep*) de (S)-2-(2-amino-5-clorofenil)-4-ciclopropil-1,1,1-trifluorobut-3-in-2-ol (SD573) en el producto en bruto fue aprox. del 96 al 97 % de acuerdo con el Método B. Aunque no pertenece al proceso de preparación, también se describe un proceso para transferir el producto en una forma más estable como una sal del ácido metanosulfónico. El residuo se diluyó con alcohol isopropílico (126,6 g). Después se añadió ácido metanosulfónico (43,3 g) durante un periodo de 30 min a 30 °C. Se añadieron cristales de siembra (entre 1 y 10 mg) y la mezcla se dejó en reposo durante 30 min a 30 °C. Una segunda porción de ácido metanosulfónico (26,5 g) se añadió durante un periodo de 60 min a 30 °C. La solución resultante se dejó en reposo durante 30 min a 30 °C y por y posteriormente se enfrió a 5 °C durante un periodo de 60 min. Después de permanecer en reposo adicionalmente a 5 °C durante 30 min, el producto se filtró y se lavó con tolueno/alcohol isopropílico frío (10:1-p/p, 262 g) a 5 °C. La sal del ácido metanosulfónico húmeda del SD573 (mesilato de (S)-2-(2-amino-5-clorofenil)-4-ciclopropil-1,1,1-trifluorobut-3-in-2-ol (2:3 mol/mol, SD573-MSA, compuesto de fórmula II, en la que R<sup>1</sup> es trifluorometilo, R<sup>2</sup> es ciclopropilo, R<sup>8</sup> es 5-cloro, R<sup>9</sup> es hidrógeno y R<sup>10</sup> es hidrógeno) se secó al vacío a 40 °C para obtener 188,3 g (432 mmol, rendimiento del 86,5 %). Se obtuvo SD573-MSA con una pureza del 99,9 % y *ep* del 99,7 %, de acuerdo con el Método A.

45 **Ejemplo 2: Metanosulfonato de (R)-2-(2-Aminobifenil-3-il)-4-ciclopropil-1,1,1-trifluorobut-3-in-2-ol (1:1 mol/mol)**

55 Se cargó (1S,2R)-PNE (20,3 g, 18,0 mmol) en THF/tolueno (9:1-p/p, 18,2 %-p/p) en una atmósfera de nitrógeno en un reactor de 150 ml de camisa, seco con agitador. Se añadió dietilcinc en tolueno (29,9 %-p/p, 6,48 g, 15,7 mmol) mediante una jeringa manteniendo la temperatura de 17 a 22 °C y la mezcla se dejó en reposo durante 30 min a 17 °C. Se añadió ciclopropilacetileno en tolueno (69,6 %-p/p, 6,84 g, 72,0 mmol) a 17 °C y la mezcla resultante se dejó en reposo durante aproximadamente 60 min a 20 °C. A la mezcla de reacción se le añadieron BuLi en tolueno (3,06 mol/kg, 19,9 g, 60,9 mmol) y (1-(4-aminobifenil-3-il)-2,2,2-trifluoroetanona (CN46225, compuesto de fórmula IV,

en la que R<sup>1</sup> es trifluorometilo, R<sup>8</sup> es 5-fenilo, R<sup>9</sup> es hidrógeno y R<sup>10</sup> es hidrógeno) (43,0 %-p/p, 37,0 g, 60 mmol) en THF/tolueno (1:1-p/p) en paralelo durante un periodo de 3 h a 20 °C. La adición de BuLi se inició aproximadamente 10 min antes de la adición del CN46225. Después de la adición completa de BuLi y CN46225, la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 20 °C, después se calentó durante un periodo de 1 h a 30 °C y se dejó en reposo durante 6 h a 30 °C. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a 0 °C. La HPLC indicó la conversión al 94,3 % y una *ep* del 95,6 %, de acuerdo con Método B. La mezcla de reacción se diluyó con tolueno (27,6 g) a temperatura ambiente y se inactivó añadiendo ácido cítrico acuoso (1 M, 45,3 g). Las fases se separaron y la fase acuosa se descargó. La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua (9,1 g), NaHCO<sub>3</sub> acuoso (5 %-p/p, 24,2 g) y agua (12,0 g). La fase orgánica se calentó a presión reducida para retirar parcialmente THF mientras se añadía tolueno para alcanzar finalmente un residuo pobre en THF (54,5 g) de (R)-2-(4-aminobifenil-3-il)-4-ciclopropil-1,1,1-trifluorobut-3-in-2-ol (CN46630, compuesto de fórmula II, en la que R<sup>1</sup> es trifluorometilo, R<sup>2</sup> es ciclopropilo, R<sup>8</sup> es 5-fenilo, R<sup>9</sup> es hidrógeno y R<sup>10</sup> es hidrógeno). El residuo se diluyó con alcohol isopropílico (16,7 g) y tolueno (60,0 g). Se añadió una primera porción de ácido metanosulfónico (5,48 g, 57,0 mmol) mediante una bomba de jeringa durante un periodo de 30 min a 30 °C. Se añadieron cristales de siembra (una pequeña porción de entre 1 y 10 mg) y la mezcla se dejó en reposo durante 30 min a 30 °C. Se añadió una segunda porción de ácido metanosulfónico (2,88 g, 30,0 mmol) mediante una bomba de jeringa durante un periodo de 45 min a 30 °C. La mezcla se dejó en reposo por etapas y se enfrió durante 1 h 45 min para alcanzar finalmente 5 °C. El producto se filtró, y la torta de filtro se lavó con tolueno/alcohol isopropílico (10:1-p/p, 27,0 g) y se secó al vacío a 40 °C. El producto seco, metanosulfonato de (R)-2-(4-aminobifenil-3-il)-4-ciclopropil-1,1,1-trifluorobut-3-in-2-ol (1:1 mol/mol, CN46630-MSA) (15,2 g, 35,6 mmol, rendimiento del 59 %) se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (pureza del 99,4 % y *ep* del 99,7 %, de acuerdo con el Método B). Se concentró el combinado de licor madre y de licor lavado (46,7 g de residuo). Durante el almacenamiento durante una noche a 3 °C se cristalizó un sólido de color blanco a partir del residuo. El producto se filtró, se lavó con tolueno y después se añadió tolueno/alcohol isopropílico (10:1-p/p, 10 g). Después de agitar la suspensión durante 60 min a 30 °C la mezcla se enfrió a 3 °C y se filtró. El producto se lavó con tolueno/alcohol isopropílico (10:1-p/p) y se secó al vacío a 40 °C. Se obtuvo CN46630-MSA (segundo cultivo, 3,8 g, 8,0 mmol, rendimiento del 13 %) en forma de un sólido de color blanquecino (pureza del 89,7 % en *ep* 99,7 %, de acuerdo con el Método B).

### Ejemplo 3: (R)-4-(Ciclopropiletinil)-6-fenil-4-(trifluorometil)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona

(R)-2-(4-Aminobifenil-3-il)-4-ciclopropil-1,1,1-trifluorobut-3-in-2-ol metano-sulfonato (CN46630-MSA) del ejemplo 2 (14,7 g, 34,4 mmol) en acetato de etilo/heptanos (1:1 v/v, 27,9 g) se cargó en un reactor de 150 ml de camisa y se depuraron los gases con sosa caústica. Después de la adición de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuosa (12 %-p/p, 32,3 g, 36,4 mmol, formación de gas durante la adición!) la mezcla se agitó durante 15 min a 15 °C. La fase acuosa se separó y se descargó. Se cargaron Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso (12 %-p/p, 41 g, 46 mol) y acetato de etilo (20 g) a la fase orgánica. Se añadió en porciones trifosgeno (4,41 g, 14,9 mmol) durante un periodo de 25 min a 10 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 8 °C. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (45 g) y las fases se separaron. La fase acuosa se descargó. La fase orgánica se lavó con agua (12 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró y se secó a 50 °C a presión reducida para obtener (R)-4-(ciclopropiletinil)-6-fenil-4-(trifluorometil)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona (CN46685, compuesto de fórmula I, en la que R<sup>1</sup> es trifluorometilo, R<sup>2</sup> es ciclopropilo, R<sup>8</sup> es 6-fenilo, R<sup>9</sup> es hidrógeno y R<sup>10</sup> es hidrógeno) (12,1 g, 33,9 mmol, 98 %) en forma de un sólido de color amarillento (pureza del 99,5 %, de acuerdo con Método C).

### Ejemplo 4: Metanosulfonato de (R)-2-(2-amino-5-fluorofenil)-4-ciclopropil-1,1,1-trifluorobut-3-in-2-ol (2:3 mol/mol)

Se cargó (1S,2R)-PNE (18,2 %-p/p, 20,3 g, 18,0 mmol) en THF/tolueno (9:1-p/p) en nitrógeno en un reactor de 150 ml de camisa, seco con agitador. Se añadió dietilcinc en tolueno (29,9 %-p/p, 6,20 g, 15,0 mmol) mediante una jeringa mientras se mantenía la temperatura de 17 a 22 °C. Después, la mezcla se dejó en reposo durante 30 min a 17 °C. Se añadió ciclopropilacetileno en tolueno (69,6 %-p/p, 6,82 g, 71,8 mmol) a 17 °C y la mezcla de reacción se dejó en reposo durante 60 min a 20 °C. A la mezcla de reacción se le añadieron BuLi en tolueno (19,3 g, 3,06 mol/kg, 59,1 mmol) y 1-(2-amino-5-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroetanolona (CAS [214288-07-0], CN46221, compuesto de fórmula IV, en la que R<sup>1</sup> es trifluorometilo, R<sup>8</sup> es 5-flúor, R<sup>9</sup> es hidrógeno y R<sup>10</sup> es hidrógeno) (36,9 %-p/p, 33,7 g, 60,0 mmol) en THF/tolueno (1:1-p/p) en paralelo durante un periodo de 3 h a 20 °C. La adición de BuLi se mantuvo 10 min antes de la adición del CN46221. Después de la adición completa, la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 30 min, se calentó durante un periodo de 60 min a 30 °C y se mantuvo en reposo durante 6 h a 30 °C. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a 0 °C. La HPLC indicó la conversión al 82,4 % y una *ep* del 96,0 % de (R)-2-(2-amino-5-fluorofenil)-4-ciclopropil-1,1,1-trifluorobut-3-in-2-ol (CN46619) de acuerdo con el Método B. La mezcla de reacción se diluyó con tolueno (27,6 g) y se inactivó añadiendo ácido cítrico acuoso (1 M, 45,3 g). Las fases se separaron y la fase acuosa se descargó. La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua (9,1 g), NaHCO<sub>3</sub> acuoso (5 %-p/p, 24,2 g) y agua (12,0 g). La fase orgánica se concentró y se diluyó alternativamente con tolueno para retirar THF. El residuo obtenido (51,0 g) se diluyó con alcohol isopropílico (16,7 g) y tolueno (60,0 g). Se añadió ácido metanosulfónico (8,36 g, 87,0 mmol) mediante una bomba de jeringa durante un periodo de 75 min a 30 °C. La mezcla se dejó en reposo y se enfrió por etapas durante 2 h 10 min para alcanzar 5 °C antes de que la mezcla se filtrara. La torta de filtro se lavó con tolueno/alcohol isopropílico (10:1-p/p, 27,0 g) y se secó a presión reducida a 40 °C. El producto seco, metanosulfonato de (R)-2-(2-amino-5-fluorofenil)-4-ciclopropil-1,1,1-trifluorobut-3-in-2-ol (2:3 mol/mol, CN46619-MSA, compuesto de fórmula II, en la que R<sup>1</sup> es trifluorometilo, R<sup>2</sup> es ciclopropilo, R<sup>8</sup> es 5-flúor, R<sup>9</sup> es

hidrógeno y R<sup>10</sup> es hidrógeno) (19,46 g, 46,6 mmol, rendimiento del 78 %) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillento (99,8 %-p/p por RMN <sup>1</sup>H, y *ep* del 99,8 %, de acuerdo con el Método B).

#### Ejemplo 5: (R)-4-(Ciclopropiletinil)-6-fluoro-4-(trifluorometil)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona

5 Se cargó metanosulfonato de (R)-2-(2-Amino-5-fluorofenil)-4-ciclopropil-1,1,1-trifluorobut-3-in-2-ol (CN46619-MSA) del ejemplo 4 (14,0 g, 33,5 mmol) en acetato de etilo/heptanos (40 g, 6/4 v/v) en un reactor de 150 ml de camisa con agitador y se depuraron los gases con sosa cáustica. Después de la adición de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuosa (12 %-p/p, 26,9 g, 30,3 mmol) la mezcla se agitó durante 5 min a 15 °C. La fase acuosa se separó y se descargó. Se cargó Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (12 %-p/p, 34,1 g, 38,4 mmol) a la fase orgánica, después se añadió en porciones trifosgeno (3,73 g, 12,6 mmol) durante un periodo de 25 min a 10 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 8 °C. La mezcla se cargó con heptanos (15,9 g), las fases se separaron y la fase acuosa se descargó. La fase orgánica se lavó con agua (12 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a sequedad. Después del secado al vacío a 50 °C, el producto (R)-4-(ciclopropiletinil)-6-fluoro-4-(trifluorometil)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona (CN46686, compuesto de fórmula I, en la que R<sup>1</sup> es trifluorometilo, R<sup>2</sup> es ciclopropilo, R<sup>8</sup> es 6-fluor, R<sup>9</sup> es hidrógeno y R<sup>10</sup> es hidrógeno 9,78 g, 32,7 mmol, 97 %) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillento (pureza del 99,4 %, de acuerdo con el Método C).

#### Ejemplo 6: Ciclación de SD573 con difosgeno

20 Se cargó Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso (12 %-p/p, 183 g, 0,206 mol) a SD573-MSA (mesilato de (S)-2-(2-amino-5-clorofenil)-4-ciclopropil-1,1,1-trifluorobut-3-in-2-ol (2:3 mol/mol) = metanosulfonato del enantiómero S del compuesto de fórmula II, en la que R<sup>1</sup> es trifluorometilo, R<sup>2</sup> es ciclopropilo, R<sup>8</sup> es 5-cloro, R<sup>9</sup> es hidrógeno y R<sup>10</sup> es hidrógeno; 100 g, 0,23 mol, correspondiente al 66,8 g de base libre SD573, *ee* 99,6 %, preparada de acuerdo al Ejemplo 1) en acetato de etilo/heptanos (203 g, 1,5:1 v/v). La mezcla se agitó durante 5 min a 15 °C. La hidrólisis del mesilato terminó a aproximadamente pH 9,0 de la fase acuosa. Después, se realizó una fase de separación y la fase acuosa se retiró. Se cargó Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso (12 %-p/p, 232 g, 0,262 mol) a la fase orgánica. A la mezcla bifásica, se le añadió difosgeno líquido (24 g, 120 mmol) en 90 min a 12 °C. Después de que se alcanzara una conversión de más del 99,7 %, de acuerdo con el Método C, se cargaron heptanos (204 g). Después, la mezcla de reacción se calentó a 20 °C, la fase acuosa se separó y se descargó, mientras que la fase orgánica se lavó con agua (aproximadamente 80 g). La capa orgánica se calentó a presión reducida, el acetato de etilo se retiró por destilación y se cargaron heptanos a la mezcla de reacción para conseguir un contenido de acetato de etilo residual del 5,5 %-p/p y una relación de heptanos a materia orgánica de 10 l/kg teniendo en cuenta el SD573-MSA añadido originalmente. Después, la mezcla se calentó para disolver toda la materia orgánica. La solución se pipeteó con 0,8 g de DMP-266 (DMP-266 = enantiómero S del compuesto de fórmula I, en la que R<sup>1</sup> es trifluorometilo, R<sup>2</sup> es ciclopropilo, R<sup>8</sup> es 6-cloro, R<sup>9</sup> es hidrógeno y R<sup>10</sup> es hidrógeno) a 55 °C y se agitó durante aproximadamente 15 min a 55 °C. Después, la mezcla se enfrió a 50 °C y se mantuvo durante 120 min. Después, la mezcla se enfrió adicionalmente dentro de 2 h de 50 °C a 25 °C y dentro de otras 2 h descendió a aproximadamente -10 °C. Finalmente, la mezcla se agitó durante aproximadamente 1 h a -10 °C máximo y después se filtró. La torta de filtro (producto húmedo) se lavó con heptanos preenfriados (2x50 ml) a un 0 °C máximo. El sólido se secó al vacío para producir 94,2 % (68,4 g, 216 mmol) de DMP-266 a una pureza del 99,9 %-p/p de acuerdo con el Método D. La muestra comprende 99,8 %-p/p del enantiómero S, es decir un exceso enantiomérico (*ee*) del 99,6 %.

#### Ejemplo 7: Ciclación de SD573 con difosgeno

45 Se cargó Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso (12 %-p/p 91,5 g, 0,103 mol) a SD573-MSA (50 g, 0,115 mol, correspondiente a 33,4 g de base libre SD573, *ee* de 99,6 %, preparada de acuerdo al Ejemplo 1) en acetato de etilo/heptanos (101,5 g, 1,5/1 v/v). La mezcla se agitó durante 5 min a 15 °C. La hidrólisis del mesilato terminó a pH 6,4 en la fase acuosa. Se realizó una fase de separación y la fase acuosa se retiró. La fase orgánica restante se enfrió a 12 °C y se cargó Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso (12 %-p/p, 106 g, 0,12 mol). A la mezcla bifásica, se le añadió difosgeno líquido (11,4 g, 57 mmol) en 90 min a 12 °C. Después de alcanzarse una conversión total de acuerdo con el Método C, se cargaron heptanos (68,8 g). Después, la mezcla de reacción se calentó a 20 °C, se agitó 30 min y la fase acuosa se retiró. La fase orgánica se calentó a presión reducida, el acetato de etilo se retiró por destilación y se cargaron heptanos a la mezcla de reacción para conseguir un contenido de acetato de etilo residual del 4,4 w% y una relación de heptanos a materia orgánica de 6,5 l/kg teniendo en cuenta el SD573-MSA añadido originalmente. Después, la mezcla obtenida se calentó para disolver toda la materia orgánica. La solución se pipeteó con DMP-266 (0,4 g) a 55 °C y se agitó durante aproximadamente 15 min a 55 °C. Después, la mezcla se enfrió a 50 °C y se mantuvo durante 120 min. La mezcla se enfrió adicionalmente 2 h de 50 °C a 25 °C y dentro de otras 2 h a -10 °C máximo. Finalmente, la mezcla se agitó durante aproximadamente 1 h a -13 °C y después se filtró. La torta de filtro (producto húmedo) se lavó con heptanos preenfriados (2x50 ml) a 0 °C máximo. El sólido se secó al vacío para producir 92,1 % (33,45 g, 105 mmol) de DMP-266 de una pureza del 99,9 %-p/p de acuerdo con el Método D. La muestra comprende 99,8 %-p/p del enantiómero S, es decir un *ee* del 99,6 %.

#### Ejemplo 8: Ciclación de SD573 con trifosgeno

65 Se disolvió SD573-MSA (50 g, 0,114 mol, correspondiente a 33,4 g de base libre SD573, *ee* del 99,6 %, preparado de acuerdo al Ejemplo 1) en una mezcla de acetato de etilo/heptanos (164 g, 1:1 v/v) y se cargó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso

(12 %-p/p, 91,5 g, 0,104 mol). Después de la hidrólisis del mesilato, se midió un pH de aproximadamente 7,0 en la fase acuosa. La mezcla se agitó durante al menos 5 min a 15 °C. Después, se realizó una fase de separación y la fase acuosa se retiró. La mezcla se enfrió por debajo de 12 °C y se cargó Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso (12 %-p/p, 116 g, 0,131 mol). A la mezcla bifásica, se le añadió trifosgeno (12,5 g, 42 mmol) a 10 °C máximo en cinco porciones dentro de 90 min. La mezcla se agitó adicionalmente 15 min por debajo de 15 °C. Después de que se alcanzara una conversión total de acuerdo con el Método C, se cargaron heptanos (54 g). Después, la mezcla de reacción se calentó a 20 °C y la fase acuosa se retiró. La fase orgánica se lavó con agua (40 g) y después se calentó a presión reducida, el acetato de etilo se retiró por destilación y se cargaron heptanos a la mezcla de reacción para conseguir un contenido de acetato de etilo residual del 4,6 %-p/p y una relación de heptanos a materia orgánica de 6,5 l/kg teniendo en cuenta el SD573-MSA añadido originalmente. La solución se pipeteó con DMP 266 (0,4 g) a 57 °C y se enfrió por etapas en agitación a -10 °C dentro de 2 h 15 min. La mezcla se agitó a -10 °C máximo durante una noche y después se filtró. La torta de filtro se lavó con heptanos preenfriados (2x25 ml) a 0 °C máximo. El sólido se secó al vacío para producir 95 % de DMP-266 (34,22 g, 108 mmol) a una pureza del 100 %-p/p, de acuerdo con el Método D. La muestra comprende 99,8 %-p/p del enantiómero S, es decir un ee del 99,6 %.

#### Ejemplo 9: Ciclación de SD573 con trifosgeno

Se disolvió SD573-MSA (100 g, 0,23 mol, correspondiente a 66,8 g de base libre SD573, ee del 99,6 %, preparada de acuerdo al Ejemplo 1) se disolvió en acetato de etilo/heptanos (203 g, 1,5:1 v/v) y se cargó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso (12 %-p/p, 183 g, 0,207 mol) a aproximadamente 15 °C. Se alcanzó un pH de 7 a 9 en la fase acuosa. La mezcla se agitó durante 5 min a 15 °C. Después, se realizó la fase de separación y la fase acuosa se retiró. La mezcla se enfrió por debajo de 12 °C y se cargó Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso (12 %-p/p, 232 g, 0,263 mol). A la mezcla bifásica, se le añadió trifosgeno (24,08 g, 81 mmol) en 10 porciones dentro de 120 min a menos de 12 °C. La mezcla se agitó adicionalmente 10 min a aproximadamente 12 °C. Después de que se alcanzara una conversión total de acuerdo con el Método C, se cargaron heptanos (204 g). Después, la mezcla de reacción se calentó a 20 °C y la fase acuosa se retiró. La fase orgánica se lavó con agua (80 g) y después se calentó a presión reducida para retirar parcialmente acetato de etilo, mientras que se cargaron heptanos a la mezcla de reacción para conseguir un contenido de acetato de etilo residual del 5,8 %-p/p y una relación de heptanos a materia orgánica de 7,0 l/kg teniendo en cuenta el SD573-MSA añadido originalmente. La solución se pipeteó con DMP-266 (0,8 g) a 55 °C y se agitó durante 15 min. Después, la mezcla se enfrió a 50 °C dentro de 20 min, se mantuvo durante 2 h, se enfrió a 25 °C dentro de 2 h, se enfrió a aproximadamente -10 °C dentro de 2 h. Después de enfriar a aproximadamente -10 °C y agitarse durante una noche la mezcla se filtró. El producto aislado se lavó con heptanos preenfriados (2x50 ml) a -10 °C máximo. El sólido se secó al vacío para producir 85,4 % DMP-266 (62 g, 19,6 mmol) a una pureza del 100 %-p/p, de acuerdo con el Método D. La muestra comprende 99,8 %-p/p del enantiómero S, es decir un ee del 99,6 %.

#### Ejemplo 10: Ciclación de SD573 con trifosgeno

Se cargó Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso (14 %-p/p, 135 g, 0,178 mol) a la base libre SD573 (33,4 g, 0,115 mol) en acetato de etilo/heptanos (70,4 g de 45:55 v/v) a 15 °C. La mezcla se enfrió a 8 °C y se añadió trifosgeno en heptanos (26,8 %-p/p, 112 g, 101 mmol) dentro de 60 min, mientras que la temperatura se mantenía de 5 °C a 12 °C. Después de 60 min se alcanzó una conversión total, de acuerdo con el Método C. La mezcla de reacción se calentó a 25 °C. Después, se realizó una fase de separación y la fase acuosa se retiró. La fase orgánica se calentó a presión reducida, el acetato de etilo se retiró parcialmente por destilación y se cargaron heptanos a la mezcla de reacción para conseguir un contenido de acetato de etilo residual de aproximadamente 2,5 %-p/p y una relación de heptanos a materia orgánica de aproximadamente 15 l/kg teniendo en cuenta de la base libre SD573 originalmente añadida. Después, la mezcla se calentó para disolver toda la materia orgánica y después se sembró con DMP-266 (global de 1,4 g) a 55 °C. Ningún producto cristalizó y por lo tanto la fase orgánica se calentó a presión reducida para retirar parcialmente el acetato de etilo, mientras que se cargaron heptanos a la mezcla de reacción para conseguir un contenido de acetato de etilo residual de menos del 3 % (p/p) y una relación de heptanos a materia orgánica de aproximadamente 15 l/kg teniendo en cuenta la base libre SD573 originalmente añadida. Después, la mezcla se calentó para disolver toda la materia orgánica y después se pipeteó con DMP-266 (1,5 g) a 51 °C y se agitó durante aproximadamente 140 h a 51 °C. La suspensión se enfrió por etapas en agitación dentro de 4 h para alcanzar -15 °C. La suspensión se agitó durante 16 h a -15 °C y después se filtró. El producto aislado se lavó con heptanos preenfriados (2x55 ml) a -10 °C máximo. El sólido se secó al vacío para producir el 92,9 % (33,7 g, 107 mmol) de DMP-266, a una pureza del 99,6 %-p/p, de acuerdo con el Método D. La muestra comprende el 99,8 %-p/p del enantiómero S, es decir un ee del 99,6 %.

#### Ejemplo 11: Ciclación de SD573 con trifosgeno

Se cargó Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso (12 %-p/p, 91,5 g, 0,103 mol) a SD573-MSA (50 g, 0,115 mol, correspondiente a 33,4 g de base libre SD573, preparada de acuerdo al Ejemplo 1) en acetato de etilo/heptanos (90,8 g, 55/45 v/v). La mezcla se agitó durante 5 min a 15 °C dando como resultado un pH de 6,8 de la fase acuosa. Después, se realizó una fase de separación y la fase acuosa se retiró. La fase orgánica se calentó a presión reducida y el disolvente se retiró parcialmente (32,3 g, 41 ml) para obtener una relación de base libre SD573 a disolvente de aproximadamente 1:1,75 (p/p). El destilado contenía aproximadamente el 53,2 % en p de acetato de etilo. La mezcla que comprendía la base libre SD573, se enfrió a 12 °C y se cargó Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso (12 %-p/p, 96 g, 0,109 mol). A la mezcla bifásica, se le añadió trifosgeno en acetato de etilo (31 %-p/p, 32,7 g, 34 mmol) en 66 min de 7 a 12 °C. La mezcla se agitó 15 min a

12 °C máximo. Después de que se alcanzara una conversión del 90,2 %, de acuerdo con el Método C, se cargaron heptanos adicionales (86 g) y la mezcla de reacción se calentó a 20 °C. Después, se realizó una fase de separación se realizó y la fase acuosa se retiró. La fase orgánica se calentó a presión reducida para retirar parcialmente acetato de etilo mientras que se cargaron heptanos a la fase orgánica para conseguir un contenido de acetato de etilo residual del 6,8 %-p/p (diana del 3 al 7 %-p/p) y una relación de heptanos a materia orgánica de 6,8 l/kg teniendo en cuenta el SD573-MSA añadido originalmente. La solución se pipeteó con DMP-266 (0,4 g) a 47 °C y se agitó durante 150 min de 47 a 55 °C. Después, la mezcla se enfrió lentamente a -10 °C y se filtró. La torta de filtro se lavó con heptanos preenfriados (2x25 ml) a -10 °C máximo. El sólido se secó al vacío para producir 81,1 % (29,46 g, 0,093 mmol) de DMP-266 de una pureza del 97,2 %-p/p de acuerdo con el Método D.

#### Ejemplo 12: Ciclación de SD573 con trifosgeno

Se cargó Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso (12 %-p/p, 275,1 g, 0,311 mol) a SD573-MSA (150 g, 0,345 mol, correspondiente a 100,2 g de base libre SD573, preparada de acuerdo con el Ejemplo 1) en acetato de etilo/heptanos (272,1 g, 55/45 v/v). Después de agitar la mezcla durante 5 min a 15 °C, se midió un pH de 7,7. Después se realizó una fase de separación y la se descargó fase acuosa. La fase orgánica (acetato de etilo/heptanos en una relación de 61,5/38,5 p/p) se dividió en 3 partes, que comprendía cada una aproximadamente 33 g de base libre SD573. Con el objetivo de probar la estabilidad de la base libre SD573 en mezclas de acetato de etilo/heptanos, la 1ª parte se almacenó durante 4 días a 4 °C antes de realizar el Ejemplo 12.1, la 2ª parte se almacenó durante 7 días a 4 °C antes de realizar el Ejemplo 12.2 y la 3ª parte se almacenó durante 10 días a 4 °C antes de realizar el Ejemplo 12.3.

#### Ejemplo 12.1:

La 1ª parte de la fase orgánica del Ejemplo 12 (123,5 g) se calentó a presión reducida para retirar parcialmente el disolvente hasta que el destilado contenía el 60 % en p de acetato de etilo (aproximadamente 33 g). La mezcla restante se enfrió a 12 °C y se cargó Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso (12 %-p/p, 117 g, 0,132 mol). A la mezcla bifásica, se le añadió trifosgeno en acetato de etilo (36 %-p/p, 35 g, 42 mmol) en 60 min a menos de 12 °C. La mezcla se agitó 15 min a menos de 12 °C. Después de que se alcanzara una conversión total de acuerdo con el Método C, se cargaron heptanos (86 g) y la mezcla de reacción se calentó a 20 °C. Después se realizó una fase de separación se realizó y la fase acuosa se retiró. La fase orgánica se lavó con agua (40 g). La fase orgánica se calentó a presión reducida para retirar parcialmente acetato de etilo, mientras que se cargaron heptanos a la mezcla de reacción para conseguir un contenido de acetato de etilo residual del 5,5 %-p/p (diana del 3 al 7 %-p/p). Se obtuvo por cristalización, una relación de heptanos a materia orgánica de 6,3 l/kg teniendo en cuenta el SD573-MSA añadido originalmente. La solución se pipeteó con DMP-266 (0,4 g) a 57 °C y se agitó durante 15 min a la temperatura de siembra. La mezcla se enfrió por etapas en agitación a -15 °C dentro de 6 h 20 min, se agitó durante una noche a -10 °C y finalmente se filtró. La torta de filtro se lavó con heptanos preenfriados (2x25 ml) a -10 °C máximo. El sólido se secó al vacío para producir 89,4 % (32,17 g, 102 mmol) de DMP-266 a una pureza del 100 %-p/p de acuerdo con el Método D.

#### Ejemplo 12.2:

La 2ª parte de la fase orgánica del Ejemplo 12 (122,0 g) se calentó a presión reducida para retirar parcialmente el disolvente hasta que el destilado contenía el 53 % en p de acetato de etilo (aproximadamente 31 g). La mezcla se enfrió a 12 °C y se cargó Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso (12 %-p/p, 117 g, 0,132 mol). A la mezcla bifásica se le añadió trifosgeno en acetato de etilo (36 %-p/p, 35 g, 42 mmol) en 60 min a 12 °C máximo. La mezcla se agitó durante 15 min a 12 °C máximo. Se obtuvo una conversión total de acuerdo con el Método C. Se cargaron heptanos (86 g) y la mezcla de reacción se calentó a 20 °C. Después se realizó una fase de separación y se retiró la fase acuosa. La fase orgánica se lavó con agua (40 g) y después se calentó a presión reducida para retirar parcialmente el acetato de etilo, mientras que se cargaron heptanos a la mezcla de reacción para conseguir un contenido de acetato de etilo residual del 5,7 %-p/p (diana del 3 al 7 %-p/p). Se obtuvo por cristalización una relación de heptanos a materia orgánica de 6,4 l/kg teniendo en cuenta el SD573-MSA añadido originalmente. La mezcla se pipeteó con DMP-266 (0,4 g) a 57 °C y se enfrió por etapas en agitación dentro de 6 h para alcanzar -15 °C. Después, la mezcla se agitó a -10 °C durante una noche y se filtró. La torta de filtro se lavó con heptanos preenfriados (2x50 ml) a -10 °C máximo. El sólido se secó al vacío para producir 89,5 % (32,21 g, 102 mmol) de DMP-266 a una pureza del 100 %-p/p de acuerdo con el Método D.

#### Ejemplo 12.3:

La 3ª parte de la fase orgánica del Ejemplo 12 (122,5 g) se calentó a presión reducida para retirar parcialmente el disolvente hasta que el destilado contenía el 53,6 % en p de acetato de etilo (aproximadamente 32,3 g). La mezcla se enfrió a 9 °C antes de cargarse Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso (12 %-p/p, 117 g, 0,132 mol). A la mezcla bifásica se le añadió trifosgeno en acetato de etilo (36 %-p/p, 35 g, 42 mmol) en 60 min a 12 °C máximo y la mezcla se agitó durante 1 h a 12 °C máximo. Se obtuvo una conversión total de acuerdo con el Método C. Se cargaron heptanos (86 g) y la mezcla de reacción se calentó a 20 °C. Se realizó una fase de separación y se retiró la fase acuosa. La fase orgánica se lavó con agua (40 g) y después se calentó a presión reducida para retirar parcialmente acetato de etilo, mientras que se cargaron heptanos a la mezcla de reacción para conseguir un contenido de acetato de etilo residual del 5,8 %-p/p. Se obtuvo por cristalización una relación de heptanos a materia orgánica de 6,2 l/kg teniendo en cuenta el SD573-MSA añadido originalmente. La mezcla se pipeteó con DMP-266 (0,4 g) a 57 °C y se enfrió por etapas en agitación a -15 °C

dentro de 6 h. La mezcla se agitó a -10 °C durante una noche y después se filtró. La torta de filtro se lavó con heptanos preenfriados (2x25 ml) a -10 °C máximo. El sólido se secó al vacío para producir 90 % de DMP-266 (32,4 g, 103 mmol) a una pureza del 100 %-p/p de acuerdo con el Método D.

#### 5 Ejemplo 13: Ciclación de SD573 con trifosgeno

Se cargó Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso (14 %-p/p, 160 g, 0,211 mol) a SD573-MSA (100 g, 0,229 mol, correspondiente a 66,8 g de base libre, preparada de acuerdo con el Ejemplo 1) en acetato de etilo/heptanos (158,8 g 1/1 v/v). La mezcla se agitó a aprox. 15 °C dando como resultado un pH de 6,8 de la fase acuosa. Después se realizó una fase de separación y se retiró la fase acuosa. La fase orgánica se enfrió a 12 °C y se cargó Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso (14 %-p/p, 214 g, 0,283 mol). A la mezcla bifásica se le añadió trifosgeno en acetato de etilo (35,7 %-p/p, 67,2 g, 81 mmol) en 60 min a 12 °C máximo. La mezcla se agitó durante 30 min a 12 °C máximo. Se cargaron heptanos (96 g) y se obtuvo una conversión total de acuerdo con el Método C. La mezcla de reacción se calentó a 20 °C. Después se realizó una fase de separación y se retiró la fase acuosa. Se añadió Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso (14 %-p/p, 92 g, 0,121 mol) a la fase orgánica y se agitó durante 25 min a 20 °C. Después se realizó una fase de separación y se retiró la fase acuosa. La fase orgánica (360 g) se dividió en dos partes.

#### Ejemplo 13.1:

La 1ª parte de la fase orgánica del Ejemplo 8 (180 g) se lavó con agua (80 g), se realizó la fase de separación y se retiró la fase acuosa. Después, la fase orgánica se calentó a presión reducida, el acetato de etilo se retiró parcialmente por destilación y se cargaron heptanos a la mezcla de reacción para conseguir un contenido de acetato de etilo residual del 3 %-p/p (diana del 3 al 7 %-p/p). Finalmente, se logró un total de 10 l/kg de SD573-MSA para la cristalización. La solución se pipeteó con DMP-266 (0,2 g) a 55 °C y se enfrió por etapas en agitación a -15 °C dentro de 7 h. La mezcla se agitó a -15 °C durante una noche y después se filtró. La torta de filtro se lavó con heptanos preenfriados (2x50 ml) a -10 °C máximo. El sólido se secó al vacío para producir 93 % (33,47 g, 105 mmol) de DMP-266, la pureza fue del 98,8 %-p/p, de acuerdo con el Método D.

#### Ejemplo 13.2:

La 2ª parte de la fase orgánica del Ejemplo 8 (180 g) se calentó a presión reducida para reducir parcialmente el acetato de etilo, mientras que se cargaron heptanos a la mezcla de reacción, para conseguir un contenido de acetato de etilo residual del 3,4 %-p/p (diana del 3 al 7 %-p/p). Se obtuvo por cristalización una relación de heptanos a materia orgánica de 10 l/kg teniendo en cuenta el SD573-MSA añadido originalmente. La mezcla se pipeteó con 0,2 g de DMP-266 a 55 °C y se enfrió por etapas en agitación dentro de 6 h 40 min para alcanzar -15 °C. La mezcla se agitó a -10 °C durante una noche y después se filtró. La torta de filtro se lavó con heptanos preenfriados (2x50 ml) a -10 °C máximo. El sólido se secó al vacío para producir 96 % (34,87 g, 110 mmol) de DMP-266 a una pureza del 97,7 %-p/p de acuerdo con el Método D.

#### 40 Ejemplo 14: Ciclación de SD573 con trifosgeno

Se cargó Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso (14 %-p/p 80 g, 0,106 mol) a SD573-MSA (50 g, 0,115 mol, correspondiente a 33,4 g de base libre SD573, preparada de acuerdo con el Ejemplo 1) en acetato de etilo/heptanos (79,4 g, 1/1 v/v) y se cargó. Después de agitar durante 15 min, se midió un pH de 6,4 en la fase acuosa. La mezcla se agitó durante 5 min a 15 °C. Después se realizó una fase de separación y se retiró la fase acuosa. La mezcla se enfrió a 12 °C y se cargó Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso (14 %-p/p, 107 g, 0,141 mol). Se añadió trifosgeno en acetato de etilo (35,7 %-p/p, 33,6 g, 40,5 mmol) a la mezcla bifásica durante 60 min a 12 °C máximo. La mezcla se agitó 30 min a 12 °C máximo. Se cargaron heptanos (48 g) y se obtuvo una conversión total de acuerdo con el Método C. La mezcla de reacción se calentó a 20 °C. Después se realizó una fase de separación y se retiró la fase acuosa. La fase orgánica se lavó con agua (80 g) y después se calentó a presión reducida, para retirar parcialmente el acetato de etilo, mientras que se cargaron heptanos a la mezcla de reacción, para conseguir un contenido de acetato de etilo residual del 3,2 %-p/p. Se obtuvo por cristalización una relación de heptanos a materia orgánica de 9,6 l/kg teniendo en cuenta el SD573-MSA añadido originalmente. La mezcla se pipeteó con 0,2 g de DMP-266 a 55 °C y se enfrió por etapas en agitación dentro de 7 h para alcanzar -15 °C. La mezcla se agitó a -15 °C durante una noche y después se filtró. La torta de filtro se lavó con heptanos preenfriados (50 ml) a -10 °C máximo. El sólido se secó al vacío para producir 97 % (34,49 g, 110 mmol) de DMP-266 a una pureza de 96,5 %-p/p de acuerdo con el Método D.

#### Ejemplo 15: Ciclación de SD573 con trifosgeno

Se cargó Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso (14 %-p/p, 80 g, 0,106 mol) a SD573-MSA (50 g, 0,114 mol, correspondiente a 33,4 g de base libre SD573, preparada de acuerdo con el Ejemplo 1) en acetato de etilo/heptanos (79,4 g, 1/1 v/v). Después de agitar durante 15 min, se midió un pH de 6,1 en la fase acuosa. La mezcla se agitó durante 5 min a 15 °C. Después se realizó la fase de separación y se retiró la fase acuosa. La mezcla se enfrió a 12 °C y se cargó Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso (14 %-p/p, 135 g, 0,178 mol). A la mezcla bifásica se le añadió trifosgeno en acetato de etilo (35,7 %-p/p, 33,6 g, 40,5 mmol) en 60 min a 12 °C máximo. La mezcla se agitó 30 min a 12 °C máximo. Se cargaron heptanos (48 g) y se obtuvo una conversión total de acuerdo con el Método C. La mezcla de reacción se calentó a 20 °C. Después se realizó una fase



de separación y se retiró la fase acuosa. La fase orgánica se lavó con agua (80 g) y después se calentó a presión reducida para retirar parcialmente el acetato de etilo, mientras que se cargaron heptanos a la mezcla de reacción, para conseguir un contenido de acetato de etilo residual del 2,8 %-p/p. Se obtuvo por cristalización una relación de heptanos a materia orgánica de 9,5 l/kg teniendo en cuenta el SD573-MSA añadido originalmente. La solución se pipeteó con DMP-266 (0,2 g) a 55 °C y se enfrió por etapas en agitación dentro de 4 h 35 min para alcanzar -15 °C. La mezcla se agitó durante una noche a -15 °C y después se filtró. La torta de filtro se lavó con heptanos preenfriados (2x50 ml) a -10 °C máximo. El sólido se secó al vacío para producir 97,6 % de DMP-266 (35,12 g, 111 mmol) a una pureza del 95,1 %-p/p de acuerdo con el Método D.

#### 10 Ejemplo 16: Ciclación de SD573 con fosgeno

Se cargó Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso (12 %-p/p, 183 g, 0,207 mol) a SD573-MSA (100 g, 0,228 mol, correspondiente a 66,8 g de base libre SD573, preparada de acuerdo con el Ejemplo 1) en acetato de etilo/heptanos (203 g, 1,5:1 v/v). Después de agitarse durante 15 min, se midió un pH de 7,2 en la fase acuosa. La mezcla se agitó durante 5 min a 15 °C. Después se realizó la fase de separación y se retiró la fase acuosa. La mezcla se enfrió a 12 °C y se cargó Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso (12 %-p/p, 232 g, 0,263 mol). Se añadió fosgeno (24,8 g, 251 mmol) a la mezcla bifásica en 90 min a 12 °C máximo. Se cargaron heptanos (136 g) a la mezcla y se obtuvo una conversión total de acuerdo con el Método C. La mezcla de reacción se calentó a 20 °C. Después se realizó una fase de separación y se retiró la fase acuosa. La fase orgánica se lavó con agua (80 g) y después se calentó a presión reducida para retirar parcialmente el acetato de etilo, mientras que se cargaron heptanos a la mezcla de reacción, para conseguir un contenido de acetato de etilo residual de menos del 7 %-p/p. Se obtuvo por cristalización una relación de heptanos a materia orgánica de 9,7 l/kg teniendo en cuenta el SD573-MSA añadido originalmente. La solución se pipeteó con DMP-266 (0,8 g) a 55 °C y se enfrió por etapas en agitación dentro de 6 h 15 min para alcanzar -15 °C y después se filtró. La torta de filtro se lavó con heptanos preenfriados (2x50 ml) a 0 °C máximo. El sólido se secó al vacío para producir 95,7 % de DMP-266 (68,91 g, 218 mmol) a una pureza del 100 %-p/p de acuerdo con el Método D.

#### Ejemplo 17: Ciclación de SD573 con fosgeno

Se disolvió SD573-MSA (50 g, 0,114 mol, correspondiente a 33,4 g de base libre SD573, preparada de acuerdo con el Ejemplo 1) en acetato de etilo/heptanos (102 g, 55:45 v/v) y se cargó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso (12 %-p/p, 91 g, 0,103 mol). Después de agitar durante 15 min, se midió un pH de aproximadamente 7 en la fase acuosa. La mezcla se agitó durante 5 min a 15 °C. Después se realizó la fase de separación y la fase acuosa se separó y se descargó. La fase orgánica se enfrió a 12 °C y se cargó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso (12 %-p/p, 157 g, 0,178 mol). A la mezcla bifásica se le añadió fosgeno (16,9 g, 171 mmol) en 130 min a 12 °C máximo. Se cargaron heptanos (43 g) y se obtuvo una conversión total de acuerdo con el Método C. La mezcla de reacción se calentó a 20 °C. Después se realizó una fase de separación y se retiró la fase acuosa. La fase orgánica se lavó con agua (80 g) y después se calentó a presión reducida para retirar parcialmente el acetato de etilo, mientras que se cargaron heptanos a la mezcla de reacción, para conseguir un contenido de acetato de etilo residual del 3,5 %-p/p. Se obtuvo por cristalización una relación de heptanos a materia orgánica de aprox. 10 l/kg teniendo en cuenta el SD573-MSA añadido originalmente. La solución se pipeteó con DMP-266 (0,4 g) a 62 °C y se enfrió por etapas en agitación a -5 °C durante una noche y después se filtró. La torta de filtro se lavó con heptanos preenfriados (2x50 ml) a 0 °C máximo. El sólido se secó al vacío para producir 93 % de DMP-266 (33,86 g, 107 mmol) a una pureza del 98,5 %-p/p de acuerdo con el Método D.

#### Ejemplo 18: (S)-2-(2-Amino-5-metilfenil)-4-ciclopropil-1,1,1-trifluorobut-3-in-2-ol

Una solución de (1R,2S)-PNE (17,6 %-p/p, 21,0 g, 18,0 mmol) en una mezcla de THF/tolueno (9:1-p/p) se cargó en un recipiente a temperatura ambiente. Se añadió una solución de dietilcinc en tolueno (29,9 %-p/p, 6,10 g, 14,8 mmol) de 17 a 25 °C y la mezcla se dejó en reposo a dicho intervalo de temperatura durante 30 min. Una solución de ciclopropilacetileno (compuesto de fórmula III, en la que R<sup>2</sup> es ciclopropilo) en tolueno (69,6 %-p/p, 8,55 g, 90,0 mmol) se añadió a 18 °C y la mezcla resultante se dejó en reposo a 20 °C durante 60 min. Una solución de BuLi en tolueno (3,09 mol/kg, 17,6 g, 54,4 mmol) y una solución de 1-(2-amino-5-metilfenil)-2,2,2-trifluoroetanol (CN46217, compuesto de fórmula IV, en la que R<sup>1</sup> es trifluorometilo, R<sup>8</sup> es 5-metilo, R<sup>9</sup> es hidrógeno y R<sup>10</sup> es hidrógeno) (36,5 %-p/p, 33,4 g, 60,0 mmol) en tolueno/THF (1:1-p/p) se añadieron en paralelo a la mezcla de reacción a 20 °C dentro de 3 h. LA adición de BuLi se inició 10 min antes de la adición de CN46217. Después de completarse la adición de CN46217, la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 20 °C, después se calentó a 30 °C durante un periodo de 60 min y se dejó en reposo durante 6 h a 30 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante una noche. La HPLC (Método B) indicó la conversión al 72,3 % y una pureza enantiomérica del 96,7 %. La mezcla de reacción se diluyó con tolueno (25,8 g) y se inactivó mediante la adición de ácido cítrico acuoso (1 M, 73,9 g). Después de agitar durante 15 min las fases se separaron y la fase acuosa se descargó. La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua (9,1 g), solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> (5 %-p/p, 24,0 g) y agua (12,0 g). La fase orgánica se concentró parcialmente (solución residual de 60 g), se diluyó con tolueno (30 g) y se concentró parcialmente de nuevo (52 g de residuo). El residuo se diluyó con tolueno (65 g), se enfrió a 5 °C y se dejó en reposo durante una noche. Los cristales se filtraron, se lavó con tolueno frío (aprox. 5 °C) (10 g) y se secó al vacío a 40 °C. Se obtuvo el producto húmedo (10,8 g) en forma de un sólido de color blanquecino con una pureza del 99,2 y una ep del 100 % de acuerdo con el método B. El producto en bruto se purificó mediante la suspensión en una mezcla de tolueno (10 ml) y heptano (40 ml) a temperatura ambiente durante 1 h, se filtró y se secó a 40 °C al vacío. El producto (compuesto de fórmula II, en la que R<sup>1</sup> es trifluorometilo, R<sup>2</sup>

es ciclopropilo, R<sup>8</sup> es 5-metilo, R<sup>9</sup> es hidrógeno y R<sup>10</sup> es hidrógeno) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (10,6 g, 38 mmol, rendimiento del 64 %) con una pureza del 99,4 % y una *ep* del 100 % de acuerdo con el método B. El ensayo fue del 97,0 %-p/p de acuerdo con la RMN <sup>1</sup>H.

#### 5 Ejemplo 19: (S)-4-(Ciclopropiletinil)-6-metil-4-(trifluorometil)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona

(2S)-2-(2-Amino-5-metilfenil)-4-ciclopropil-1,1,1-trifluorobut-3-in-2-ol (CN46624) obtenido de acuerdo con el Ejemplo 18 (97,0 %-p/p, 10,0 g, 36,0 mmol) en acetato de etilo/heptanos (2:1-p/p, 30 g) se cargó en un reactor de 150 ml de camisa con agitador y se depuraron los gases con sosa cáustica. La mezcla de reacción se enfrió a 7 °C y se añadió una solución acuosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (12 %-p/p, 33,5 g). Se añadió trifosgeno (3,67 g, 12,4 mmol) en porciones durante un periodo de 25 min de 7 a 15 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 15 min a 8 °C y se tomaron muestras para el control de conversión (conversión del 99,8 % de acuerdo con el método C). El sólido precipitado se disolvió añadiendo acetato de etilo (25 g) y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua (10 g), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío a sequedad. El producto en bruto (11,6 g) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (pureza del 96,9 % de acuerdo con HPLC, método C). Se añadió hexano (20 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. El producto se filtró, se lavó con hexano frío (10 ml) y se secó a 35 °C al vacío. El producto (compuesto de fórmula I, en la que R<sup>1</sup> es trifluorometilo, R<sup>2</sup> es ciclopropilo, R<sup>8</sup> es 6-metilo, R<sup>9</sup> es hidrógeno y R<sup>10</sup> es hidrógeno) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (9,76 g, 32,9 mmol, rendimiento del 91 %) con una pureza del 98,8 % de acuerdo con el método C y un ensayo del 99,6 %w/w de acuerdo con la RMN <sup>1</sup>H.

#### Ejemplo 20: Metanosulfonato de 2-(2-amino-5-clorofenil)-1,1,1-trifluorooct-3-in-2-ol (2:3 mol/mol)

##### Ejemplo 20.1: Metanosulfonato de (R)-2-(2-amino-5-clorofenil)-1,1,1-trifluorooct-3-in-2-ol (2:3 mol/mol)

Se cargó una solución de (1S,2R)-PNE (18,7 %-p/p, 19,7 g, 18,0 mmol) en THF/tolueno (9:1-p/p) a un recipiente a temperatura ambiente. Se añadió una solución de dietilcinc en tolueno (29,9 %-p/p, 6,10 g, 14,8 mmol) de 17 a 25 °C y la mezcla se dejó en reposo a dicha temperatura durante 30 min, se añadió 1-hexina (97 %-p/p, 6,10 g, 72,0 mmol, compuesto de fórmula III, en la que R<sup>2</sup> es n-butilo) a 18 °C y la solución resultante se dejó en reposo a 20 °C durante 60 min. Una solución de BuLi en tolueno (3,09 mol/kg, 17,8 g, 55,0 mmol) y una solución de 1-(2-amino-5-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetanona (CN23315, un compuesto de fórmula IV, en la que R<sup>1</sup> es trifluorometilo, R<sup>8</sup> es 5-cloro, R<sup>9</sup> es hidrógeno y R<sup>10</sup> es hidrógeno) en tolueno/THF (1:1 p/p) (39,6 %-p/p, 33,8 g, 60,0 mmol) se añadieron en paralelo a la mezcla de reacción a 20 °C dentro de 3 h. La adición de BuLi se inició 10 min antes de la adición de CN23315. Después de completarse la adición de CN23315, la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 20 °C, después se calentó a 30 °C durante un periodo de 60 min y se dejó en reposo durante 6 h a 30 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante una noche. La HPLC (Método B) indicó la conversión al 89,6 %. La mezcla de reacción se diluyó con tolueno (25,8 g) y se inactivó mediante la adición de una solución acuosa de ácido cítrico (1 M, 44,1 g). Después de agitar durante 15 min las fases se separaron y la fase orgánica se lavó sucesivamente con agua (9,1 g), solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> (5 %-p/p, 24,0 g) y agua (12,0 g). La fase orgánica se concentró parcialmente (51 g de solución residual), se diluyó con tolueno (30 g) y se concentró parcialmente de nuevo (58 g de residuo). El residuo se diluyó con tolueno (59 g) y alcohol isopropílico (1,50 g). Se añadió ácido metanosulfónico (10,48 g, 114 mmol) a 30 °C durante un periodo de 30 min y la mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió una segunda porción de ácido metanosulfónico (2,89 g, 30 mmol) a 30 °C durante un periodo de 30 min. La mezcla se agitó a 30 °C durante 30 min, se enfrió a 5 °C durante un periodo de 60 min y se dejó en reposo a 5 °C durante 30 min. Los cristales se filtraron, se lavaron con tolueno frío (10 g) y se secaron al vacío a 40 °C. El producto en bruto (19,3 g) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillento con una pureza del 93,3 % y una *ep* del 99,6 % de acuerdo con el método B. El producto se purificó adicionalmente suspendiéndolo en una mezcla de tolueno (100 ml) y alcohol isopropílico (2 ml) a temperatura ambiente durante 3 h. El producto (sal MSA de of (R)-CN47583, compuesto de fórmula II, en la que R<sup>1</sup> es trifluorometilo, R<sup>2</sup> es n-butilo, R<sup>8</sup> es 5-cloro, R<sup>9</sup> es hidrógeno y R<sup>10</sup> es hidrógeno) se filtró, se lavó con tolueno (10 ml) y se secó a 40 °C al vacío. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (17,1 g, 35,3 mmol, rendimiento del 59 %) con una pureza del 93,3 % y una *ep* del 99,9 % de acuerdo con el método B y un ensayo del 92,8 %w/w de acuerdo con la RMN <sup>1</sup>H.

##### Ejemplo 20.2: Metanosulfonato de (S)-2-(2-amino-5-clorofenil)-1,1,1-trifluorooct-3-in-2-ol (2:3 mol/mol)

El Ejemplo 20.1 se repitió con (1R,2S)-PNE en forma de ligando quiral para obtener el enantiómero (S) de CN47583.

Se cargó una solución de (1R,2S)-PNE (17,6 %-p/p, 42,0 g, 36,0 mmol) en THF/tolueno (9:1-p/p) en un recipiente a temperatura ambiente. Se añadió una solución de dietilcinc en tolueno (29,9 %-p/p, 12,0 g, 29,05 mmol) de 17 a 25 °C y la mezcla se dejó en reposo a dicha temperatura durante 30 min, se añadió 1-hexina (97 %-p/p, 13,21 g, 156,0 mmol, compuesto de fórmula III, en la que R<sup>2</sup> es n-butilo) a 18 °C y la solución resultante se dejó en reposo a 20 °C durante 60 min. Una solución de BuLi en tolueno (3,09 mol/kg, 35,53 g, 109,8 mmol) y una solución de 1-(2-amino-5-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetanona (CN23315, un compuesto de fórmula IV, en la que R<sup>1</sup> es trifluorometilo, R<sup>8</sup> es 5-cloro, R<sup>9</sup> es hidrógeno y R<sup>10</sup> es hidrógeno) en tolueno/THF (1:1 p/p) (39,6 %-p/p, 67,75 g, 120,0 mmol) se añadieron en paralelo a la mezcla de reacción a 20 °C dentro de 3 h. La adición de BuLi se inició 10 min antes de la adición de CN23315. Después de completarse la adición de CN23315, la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 20 °C, después se calentó a 30 °C durante un periodo de 60 min y se dejó en reposo durante 6 h a 30 °C. La mezcla

de reacción se agitó a 0 °C durante una noche. La HPLC (Método B) indicó la conversión al 81,9 %. La mezcla de reacción se diluyó con tolueno (51,6 g) y se inactivó mediante la adición de una solución acuosa de ácido cítrico (1 M, 88,2 g). Después de agitar durante 15 min las fases se separaron y la fase orgánica se lavó sucesivamente con agua (18,1 g), solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> (5 %-p/p, 48,0 g) y agua (24,0 g). La fase orgánica se concentró parcialmente (110 g de solución residual), se diluyó con tolueno (60 g) y se concentró parcialmente de nuevo (114 g de residuo). El residuo se diluyó con tolueno (120 g). Se añadió alcohol isopropílico (3,2 g). Se añadió ácido metanosulfónico (10,96 g, 114 mmol) a 30 °C durante un periodo de 30 min y la mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió una segunda porción de ácido metanosulfónico (5,78 g, 60 mmol) a 30 °C durante un periodo de 30 min. La mezcla se agitó a 30 °C durante 30 min, se enfrió a 5 °C durante un periodo de 60 min y se dejó en reposo a 5 °C durante 30 min. Los cristales se filtraron, se lavaron con tolueno/alcohol isopropílico frío (98:1, 1x25 ml, 2x120 ml) y se secaron al vacío a 40 °C. El producto (sal MSA del compuesto de fórmula II, en la que R<sup>1</sup> es trifluorometilo, R<sup>2</sup> es n-butilo, R<sup>8</sup> es 5-cloro, R<sup>9</sup> es hidrógeno y R<sup>10</sup> es hidrógeno, 28,57 g) se obtuvo en forma de un sólido de color ligeramente beis (96,5 %w-/w ensayo de acuerdo con la RMN <sup>1</sup>H).

#### 15 **Ejemplo 21: (R)-6-Cloro-4-(hex-1-in-1-il)-4-(trifluorometil)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona**

Se cargó metanosulfonato de (R)-2-(2-Amino-5-clorofenil)-1,1,1-trifluoroct-3-in-2-ol ((R)-CN47583) obtenido de acuerdo con el Ejemplo 20.1 (92,8 %-p/p como metanosulfonato 2:3 mol/mol, 15,0 g, 30,9 mmol) en acetato de etilo/heptanos (2:1-p/p, 30 g) en un reactor de 150 ml de camisa con agitador y se depuraron los gases con sosa caústica. La mezcla de reacción se enfrió a 15 °C y se añadió una solución acuosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (12 %-p/p, 27 g, formación de gas durante la adición!) y después la mezcla se agitó durante 5 min a 15 °C. La fase acuosa se separó y se retiró. Se añadió una solución acuosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (12 %-p/p, 33 g) a la fase orgánica. Se añadió trifosgeno (3,62 g, 12,2 mmol) en porciones durante un periodo de 25 min de 7 a 15 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 15 min a 8 °C y se tomaron muestras para el control de conversión (conversión de más del 99 % de acuerdo con el método C). Las fases se separaron. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío a sequedad. El producto en bruto (11,4 g) se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo (pureza de más del 99,0 % de acuerdo con el método C). Se enfrió una muestra a 5 °C y se solidificó lentamente. El producto en bruto se suspendió en hexano (10 ml) durante 2 h a temperatura ambiente. El producto se filtró, se lavó con hexano frío (aprox. 5 °C) (5 ml) y se secó a 30 °C al vacío. El producto ((R)-compuesto de fórmula I, en la que R<sup>1</sup> es trifluorometilo, R<sup>2</sup> es n-butilo, R<sup>8</sup> es 6-cloro, R<sup>9</sup> es hidrógeno y R<sup>10</sup> es hidrógeno) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (7,73 g, 22,7 mmol, rendimiento del 73 %) con una pureza de más del 99,0 % de acuerdo con el método C y un ensayo del 97,1 %-p/p de acuerdo con la RMN <sup>1</sup>H. La concentración del licor madre a sequedad al vacío proporcionó producto adicional en forma de un sólido de color amarillo (2,54 g, 7,2 mmol, rendimiento del 23 %) con una pureza del 98 % de acuerdo con el método C y un ensayo del 93,6 %-p/p de acuerdo con la RMN <sup>1</sup>H.

#### 35 **Ejemplo 22: (S)-6-Cloro-4-(hex-1-in-1-il)-4-(trifluorometil)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona**

Se cargó metanosulfonato de (S)-2-(2-amino-5-clorofenil)-1,1,1-trifluoroct-3-in-2-ol ((S)-CN47583) obtenido de acuerdo con el Ejemplo 20.2 (96,5 %-p/p como metanosulfonato 2:3 mol/mol, 15,0 g, 32,2 mmol) en acetato de etilo/heptanos (2:1-p/p, 30 g) se cargó a un reactor de 150 ml de camisa con agitador y depurador de gases con sosa caústica. La mezcla de reacción se enfrió a 15 °C y se añadió una solución acuosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (12 %-p/p, 27 g, formación de gas durante la adición!) y después la mezcla se agitó durante 5 min a 15 °C. La fase acuosa se retiró. Y se añadió una solución acuosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (12 %-p/p, 33 g) a la fase orgánica. Una solución de trifosgeno (0,73 g, 2,5 mmol) en difosgeno (2,90 g, 14,7 mmol) se añadió a la mezcla de reacción durante un periodo de 30 min de 7 a 11 °C. La mezcla de reacción se agitó a 8 °C durante 20 min. Se tomaron muestras de la mezcla de reacción para el control de conversión hasta que se alcanzó una conversión del 99 % (de acuerdo con el método C). Las fases se dejaron separar. La fase acuosa se retiró. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a sequedad. El producto en bruto (10,5 g, 31,1 mmol, rendimiento del 97 %) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (pureza >99,0 %, HPLC método C, 98,6 %-p/p ensayo por RMN <sup>1</sup>H). El producto en bruto se suspendió en hexano (10 ml) durante 3 h a temperatura ambiente. El producto se filtró, se lavó con hexano frío (aprox. 5 °C) (5 ml) y se secó a 30 °C al vacío. El producto ((S)-compuesto de fórmula I, en la que R<sup>1</sup> es trifluorometilo, R<sup>2</sup> es n-butilo, R<sup>8</sup> es 6-cloro, R<sup>9</sup> es hidrógeno y R<sup>10</sup> es hidrógeno) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (8,25 g, 24,6 mmol, rendimiento del 77 %) con una pureza de más del 99,0 % (de acuerdo con el método C) y ensayo del 99,1 %-p/p de acuerdo con RMN <sup>1</sup>H. La concentración del licor madre a sequedad al vacío proporcionó producto adicional en forma de un sólido de color amarillo (1,58 g) con una pureza del 97 % (de acuerdo con el método C).

#### 55 **Ejemplo 23: Ciclación de SD573 (base libre) con difosgeno en trifosgeno**

Se añadió trifosgeno (5,12 g, 17 mmol) a difosgeno (20,16 g, 101 mmol) a 8 °C y la mezcla se dejó en reposo en agitación rigurosa durante 30 min (hasta que se disolvió todo el trifosgeno).

En otro recipiente, se cargó Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso (12 %-p/p, 235 g, 266 mmol) a 8 °C a la base libre SD573 (compuesto de fórmula II, en la que R<sup>1</sup> es trifluorometilo, R<sup>2</sup> es ciclopropilo, R<sup>8</sup> es 5-cloro, R<sup>9</sup> es hidrógeno y R<sup>10</sup> es hidrógeno, 67,0 g, 0,231 mol) en heptano (68,3 g) y acetato de etilo (136,1 g). Después, la solución de trifosgeno en difosgeno se añadió de 8 a 11 °C dentro de 90 min. La mezcla se dejó en reposo 45 min adicionales a 8 °C. La mezcla se calentó a 15 °C dentro de aprox. 30 min y se dejó en reposo 30 min adicionales a 15 °C, se alcanzó la conversión total de acuerdo con

el Método C. Se añadió heptano (137 g) a 15 °C y la mezcla se dejó en reposo durante 60 min adicionales a 15 °C. La mezcla se calentó a 19 °C y se añadió agua (80 g). Las fases se separaron y la fase acuosa se retiró. La fase orgánica se destiló y se añadió continuamente heptano hasta que quedó el 5,4-p/p% de acetato de etilo (concentración de la solución de heptano fue aprox. 9,5 ml/g de SD573). La mezcla se pipeteó a 58 °C con DMP-266 (0,8 g) y la suspensión se agitó 120 min adicionales a 58 °C, se enfrió a 25 °C dentro de 120 min, se enfrió a -13 °C dentro de 120 min, se agitó adicionalmente aprox. 30 min a -13 °C y se filtró. La torta húmeda se lavó a -8 °C dos veces con heptano (preenfriado a -8 °C, 50 ml). La torta se secó durante 8 h a 80 °C al vacío. Se obtuvo un rendimiento del 90,2 % (65,99 g, 209 mmol) del producto (DMP-266, compuesto de fórmula I, en la que R<sup>1</sup> es trifluorometilo, R<sup>2</sup> es ciclopropilo, R<sup>8</sup> es 6-cloro, R<sup>9</sup> es hidrógeno y R<sup>10</sup> es hidrógeno) con una pureza del 100 %-p/p de acuerdo con el Método D. La forma cristalina I se obtuvo de acuerdo con el análisis de rayos X.

#### Ejemplo comparativo 1: Ciclación de SD573 con trifosgeno, homogéneo

Se cargó Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso (10,6 g, 0,126 mol) a 25 °C a la base libre SD573 (25,13 g, 0,087 mol) en acetonitrilo (25 ml) en un reactor de 500 ml. La mezcla se enfrió a -12 °C y se añadió una solución de trifosgeno en acetonitrilo (19,7 %-p/p, 63,63 g, 42 mmol) dentro de 40 min de -10 a -5 °C. Después de 90 min se alcanzó una conversión total de acuerdo con el Método C. La mezcla de reacción se calentó a 25 °C, se neutralizó de 20 °C a 25 °C con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, se lavó con agua y después se filtró. La mezcla se enfrió a -10 °C y se añadió gota a gota agua (7,5 g). La suspensión se filtró y el producto se aisló. La torta húmeda se secó al vacío para dar el producto final con un rendimiento del 5 % (1,89 g, 6 mmol). La pureza fue del 97,3 %-p/p de acuerdo con el Método D.

#### Ejemplo comparativo 2: Ciclación de SD573 con trifosgeno, homogéneo

A la base libre SD573 (25,04 g, 0,086 mol) disuelta en acetona (25 ml) en un reactor de 500 ml, se le cargaron Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10,6 g, 0,126 mol) y agua (50 ml) a 25 °C. La mezcla se enfrió a -12 °C y se añadió una solución de trifosgeno en acetonitrilo (24 %-p/p, 52 g, 42 mmol) de -10 a -5 °C dentro de 55 min. Después de 60 min se alcanzó una conversión total del 98,1 %-p/p, de acuerdo con el Método C. La mezcla de reacción se calentó a 25 °C. Después de 100 min adicionales, se alcanzó una conversión del 98,8 %-p/p, de acuerdo con el Método C. Se añadió trifosgeno (0,69 g). Después de 180 min, se alcanzó una conversión total, de acuerdo con el Método C. La mezcla de reacción se neutralizó de 20 °C a 25 °C con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y después se filtró. El filtro se lavó con agua (12,5 g). Al filtrado se le añadió agua (100 ml) a 25 °C. Debido a que después de 15 h no precipitó ningún producto, la mezcla se enfrió a -10 °C y se filtró para obtener el cultivo 1. Al filtrado se le añadió agua (200 ml) a -10 °C y la suspensión se filtró de nuevo para obtener el cultivo 2. La precipitación se repitió con adición de agua adicional (100 ml) al filtrado del cultivo 2 para obtener el cultivo 3. Los cultivos combinados (1 a 3) del producto húmedo se secaron al vacío para obtener un rendimiento del 84,5 % (22,39 g, 71 mmol). La pureza fue del 96,9 %-p/p de acuerdo con el Método D.

#### Ejemplo comparativo 3: Ciclación de SD573 con trifosgeno, homogéneo

A la base libre SD573 (25,11 g, 0,087 mol) disuelta en THF (25 ml) en un reactor de 500 ml, se le cargaron Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10,6 g, 0,126 mol) y agua (50 ml) a 25 °C. La mezcla se enfrió a -12 °C y se añadió una solución de trifosgeno en THF (22,1 %-p/p, 56,5 g, 42 mmol) de -10 °C a -5 °C dentro de 36 min. Después de 120 min se alcanzó una conversión del 96,2 %-p/p, de acuerdo con el Método C. La mezcla de reacción se calentó a 25 °C. Después de 100 min adicionales, se alcanzó una conversión del 97,7 % (p/p), de acuerdo con el Método C. Se añadió trifosgeno (0,68 g). Se añadieron pequeñas porciones adicionales de trifosgeno hasta que se alcanzó una conversión del 99,6 % (p/p). La mezcla de reacción se neutralizó de 20 a 25 °C con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y después se filtró. A la mezcla se le añadió agua (325 g) a 25 °C. La mezcla se enfrió a 0 °C y se filtró (cultivo 1). Al producto restante se le añadió agua adicional (200 ml) en el recipiente a 5 °C; y la mezcla se filtró (cultivo 2). Al producto restante se le añadió agua adicional (100 ml) en el recipiente a 5 °C; y la mezcla se filtró (cultivo 3). Los cultivos combinados (1 a 3) del producto húmedo se secaron al vacío para obtener un rendimiento del 56,5 % (15,53 g, 49 mmol). La pureza fue del 98,1 %-p/p de acuerdo con el Método D.

#### Ejemplo comparativo 4: Ciclación de SD573 con trifosgeno

Se cargó Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso (21,5 g, 0,256 mol, en 100 ml de agua) a 25 °C a la base libre SD573 (50,1 g, 174 mmol) en acetonitrilo (50 ml) en un reactor de 1 l. Después de la adición de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, el equipamiento usado que contenía la base libre SD573 se aclaró con 10 ml de agua. La mezcla se enfrió a -12 °C y se añadió una solución de trifosgeno en acetonitrilo (24,3 %-p/p, 103,3 g, 84 mmol) dentro de 30 min de -10 a -5 °C. La solución de trifosgeno en acetonitrilo como se describe en el documento WO2010/032259A ejemplo 1 estaba demasiado concentrada, no se disolvió todo el trifosgeno, por lo que después de la adición de trifosgeno se aclaró el equipo usado que contenía el trifosgeno con 5 ml de acetonitrilo. Después de 60 min a -12 °C la mezcla se calentó a 25 °C y se alcanzó una conversión total de acuerdo con el Método C. Se añadió agua (65 ml) para alcanzar la misma dilución como se ha descrito en el documento WO2010/032259A a 25 °C. Contrariamente a las enseñanzas del documento WO2010/032259A, no se produjo precipitación a 10 °C, de modo que la mezcla se enfrió a -5 °C y después se filtró. Para retirar completamente el producto, el reactor se aclaró con agua (200 ml), que se usó después para la torta de filtro húmeda. La torta de filtro se secó al vacío para dar el producto final con un rendimiento del 34,2 % (18,63 g, 6 mmol). La pureza fue del 100 %-p/p de acuerdo con el Método D.

**Métodos analíticos:**

5 **Método A:** (HPLC método usado para la determinación de la pureza enantiomérica) Columna: Chiralpak® AD, 250x4,6 mm; Temperatura: 40 °C; Flujo: 1,0 ml/min; Fase móvil: hexano/alcohol isopropílico = 75:25 (v/v); Detección UV: 260 nm

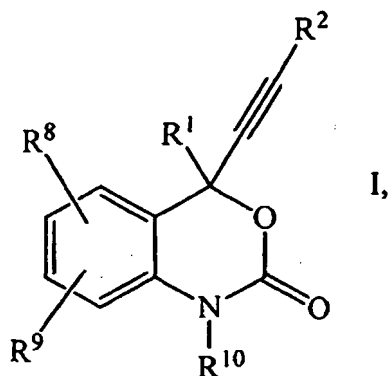
10 **Método B:** (HPLC método usado para la conversión, pureza y pureza enantiomérica): Columna: Chiralpak® AD-H, 250x4,6 mm; Temperatura: 40 °C; Flujo: 1,0 ml/min; Fase móvil: hexano/alcohol isopropílico = 89:11 (v/v); Detección UV: 260 nm

15 **Método C:** (HPLC método usado para la determinación de la pureza):  
Columna: Zorbax® RX-C18, 250x4,6 mm, 5 micrómetros; Temperatura: 40 °C; Flujo: 1,5 ml/min; Fase móvil A: 50 %-p/p tampón / 50 %-p/p MeCN; Fase móvil B: MeCN; tampón: 0,1 %-p/p H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> en agua, pH se ajustó a 3,6; Gradiente: 0 min 0 %-p/p B a 30 min al 90 %-p/p B; Detección UV: 250 nm

20 **Método D:** (HPLC método usado para la determinación de la pureza):  
Columna: Zorbax® SB-CN, 150x4,6 mm; Temperatura: 40 °C; Flujo: 1,5 ml/min; Fase móvil A: 90 %-p/p agua/10 %-p/p MeOH + 0,05 %-p/p TFA (v/v); Fase móvil B: 90 % de agua/10 %-p/p MeOH + 0,05 %-p/p TFA (v/v); Gradiente: 16 min al 40 %-p/p al 50 % B, 7 min al 65 %-p/p B, 5 min al 70 % B, 1 min al 80 % de B, 2 min de retención al 80 %-p/p B, 1 min al 40 %-p/p B; Detección UV: 250 nm

## REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula



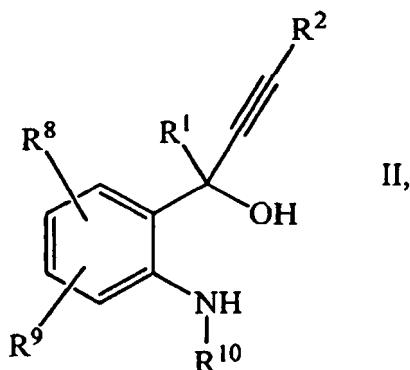
5

y/o una sal adecuada del mismo,  
en la que

10 R<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado o (alcoxi C<sub>1-6</sub>)carbonilo, cualquier alquilo o alcoxi que opcionalmente se sustituyen con uno o más átomos de halógeno,  
R<sup>2</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado, (alcoxi C<sub>1-6</sub>)carbonilo, alqueno C<sub>3-6</sub>,  
15 alquino C<sub>3-6</sub> y cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, en donde cada alquilo, alcoxi, alqueno, alquino y cicloalquilo puede tener un sustituyente adicional seleccionado entre el grupo que consiste en arilo, aralquilo, alquilo C<sub>1-6</sub> y (1'-R<sup>3</sup>)-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, en donde R<sup>3</sup> es hidrógeno, metilo o etilo, y en donde cualquier alquilo, cicloalquilo, arilo y aralquilo se sustituye opcionalmente con uno o más átomos de halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -SR<sup>6</sup>, S(O) R<sup>6</sup> o S(O<sub>2</sub>)R<sup>6</sup> y/o -OR<sup>7</sup>, con R<sup>6</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno,  
R<sup>7</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>, opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, donde

20 (a) R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>, o  
(b) R<sup>4</sup> es hidrógeno y R<sup>5</sup> es acilo C<sub>2-7</sub> o (alcoxi C<sub>1-6</sub>)carbonilo, en donde cada acilo y alcoxi en R<sup>5</sup> a su vez se sustituye opcionalmente con uno o más átomos de halógeno, o  
(c) R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con el átomo de nitrógeno forman un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros, o  
25 (d) R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> juntos son =CH-arilo, sustituyéndose el resto arilo opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre átomos de halógeno, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), -N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub> o alquilo C<sub>1-6</sub>, o  
(e) R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> juntos son =CH-N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>,

R<sup>6</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, y  
R<sup>7</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>, opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno,  
30 R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, átomo de halógeno y alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno,  
R<sup>10</sup> es hidrógeno o un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en arilo, aralquilo, alquilo C<sub>1-6</sub> y (alcoxi C<sub>1-6</sub>)carbonilo, en donde el resto arilo en cualquier arilo o aralquilo opcionalmente se sustituye con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub> o cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, sustituyéndose cada sustituyente alquilo, alcoxi o cicloalquilo opcionalmente con uno o más átomos de halógeno, comprendiendo dicho proceso la  
35 reacción de un compuesto de fórmula



y/o una sal adecuada del mismo,

en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son como se han definido anteriormente,

5 con un agente de ciclación seleccionado entre fosgeno, difosgeno, trifosgeno y mezclas de los mismos, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de una base acuosa y un disolvente orgánico inmiscible en agua, en donde al menos el 90 % de dicho disolvente orgánico consiste en al menos un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en alquil C<sub>2-5</sub>carboxilatos C<sub>2-5</sub> y mezclas de al menos un alquil C<sub>2-5</sub>carboxilato C<sub>2-5</sub> con al menos un alcano C<sub>5-8</sub>.

10 2. El proceso de la reivindicación 1, en el que el agente de ciclación se proporciona en forma gaseosa.

3. El proceso de la reivindicación 1, en el que el agente de ciclación se proporciona en forma líquida.

15 4. El proceso de la reivindicación 1, en el que el agente de ciclación se proporciona en forma sólida.

5. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la relación molar del agente de ciclación, calculada en equivalentes molares de fosgeno, al compuesto de fórmula II está en el intervalo de 1:1 a 4:1, preferentemente de 1:1 a 2,5:1.

20 6. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la relación de peso del agua al disolvente o disolventes orgánicos está en el intervalo de 1:1 a 5:1.

25 7. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que al menos el 90 % de dicho disolvente orgánico consiste en al menos un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en alquil C<sub>2-5</sub>carboxilatos C<sub>2-5</sub> y mezclas de al menos un alquil C<sub>2-5</sub>carboxilato C<sub>2-5</sub> con al menos un alcano C<sub>5-8</sub>.

8. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el alquil C<sub>2-5</sub>carboxilato C<sub>2-5</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en acetatos de alquilo C<sub>2-5</sub>, propionatos de alquilo C<sub>2-5</sub> y butiratos de alquilo C<sub>2-5</sub>.

30 9. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el alquil C<sub>2-5</sub>carboxilato C<sub>2-5</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en acetatos de alquilo C<sub>2-5</sub> y propionatos de alquilo C<sub>2-5</sub>.

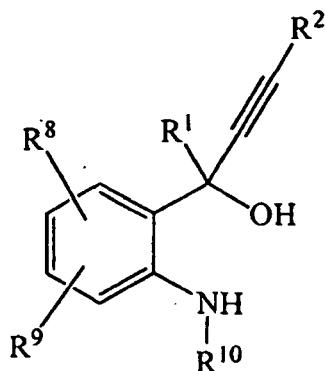
10. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que el alcano C<sub>5-8</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en pentanos, ciclopentano, hexanos, ciclohexano, heptanos, cicloheptano y octanos.

35 11. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que el alcano C<sub>5-8</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en hexanos, ciclohexano, heptanos y cicloheptano, preferentemente de heptanos.

40 12. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que la reacción se lleva a cabo a una temperatura de -30 a +40 °C.

13. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que la reacción se lleva a cabo a una temperatura de 0 a +20 °C.

45 14. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que el compuesto de fórmula



II,

50 en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son como se han definido anteriormente, se obtiene por un proceso que comprende las etapas de

(i) hacer reaccionar un auxiliar quiral prótico con un compuesto de diorganilcinc (II), en presencia de un disolvente aprótico, a una temperatura en el intervalo de 0 a 40 °C, y

(ii) manteniendo la mezcla de la etapa (i), preferentemente con agitación, en un primer periodo de maduración hasta que se completa la reacción, pero de al menos 20 min, y

(iii) hacer reaccionar la mezcla obtenida después de la etapa (ii) con un compuesto de fórmula

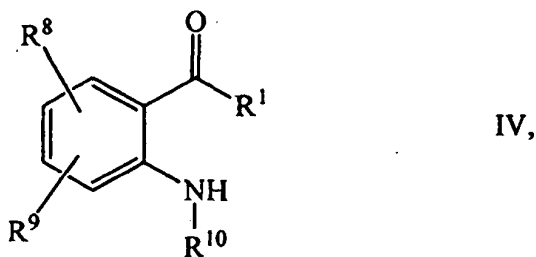


5

en la que  $\text{R}^2$  es como se ha definido anteriormente, y

(iv) manteniendo la mezcla de la etapa (iii), preferentemente con agitación, en un segundo periodo de maduración hasta que se completa la reacción, pero de al menos 10 min, y

10 (v) hacer reaccionar la mezcla obtenida después de la etapa (iv) con un compuesto de fórmula



15 en la que  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^8$ ,  $\text{R}^9$  y  $\text{R}^{10}$  son como se han definido anteriormente, y una base de organolitio y/o el otro organilo de metal alcalino, a una temperatura en el intervalo de 0 a 40 °C, y

(vi) manteniendo la mezcla obtenida en la etapa (v) de 10 a 50 °C hasta que se completa la reacción, para obtener el compuesto de fórmula II.

15

15. El proceso de la reivindicación 14, en el que el auxiliar quiral prótico se selecciona entre el grupo que consiste en derivados de efedrina N,N-disustituídos.

20

16. El proceso de las reivindicaciones 14 o 15, en el que la relación molar del auxiliar prótico quiral al compuesto de diorganilcinc (II) está en el intervalo de 1,5:1 a 1:1.

25 17. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 14 a 16 en el que el compuesto de diorganilcinc (II) se selecciona entre el grupo que consiste en di(alquilo  $\text{C}_{1-8}$ ) y di(cicloalquilo  $\text{C}_{3-6}$ ), en donde los restos alquilo se seleccionan entre el grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, y octilo, y en donde los restos cicloalquilo se seleccionan entre el grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

30

18. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 14 a 17, en el que en la etapa (i) la relación molar del auxiliar quiral prótico al compuesto de fórmula IV está en el intervalo de 1:1 a 1:10, preferentemente en el intervalo de 1:2 a 1:6, más preferentemente de 1:3 a 1:6.

35 19. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 14 a 18, en el que en la etapa (iii) el compuesto de fórmula III se usa en una relación molar al compuesto de fórmula IV de 1:0,6 a 1:1,3.

35

20. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 14 a 19, en el que la base de organolitio y/o el otro organilo de metal alcalino se añaden en una relación molar al compuesto de fórmula IV de 1:0,8 a 1:1,5.

40

21. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 14 a 20, en el que la base de organolitio se selecciona entre el grupo que consiste en (alquilo  $\text{C}_{1-6}$ )litio, diisopropilamida de litio (LDA), hexametildisilazida de litio (LiHMDS), fenillitio y naftillitio.

45 22. El proceso de la reivindicación 21, en el que el (alquilo  $\text{C}_{1-6}$ )litio se selecciona entre el grupo que consiste en metillitio, *n*-butillitio, *sec*-butillitio, *terc*-butillitio y hexillitio.

45

23. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, en el que el otro organilo de metal alcalino se selecciona entre alcóxidos  $\text{C}_{1-6}$  sódicos o potásicos, diisopropilamina sódica o potásica y hexametildisilazida sódica o potásica.

50

24. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 14 a 23, en el que la temperatura durante la adición de la base es de +10 a +30 °C.

55 25. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 14 a 24, en el que el disolvente aprótico se selecciona entre el grupo que consiste en disolventes no polares apróticos, disolventes polares apróticos y mezclas de los mismos.

55