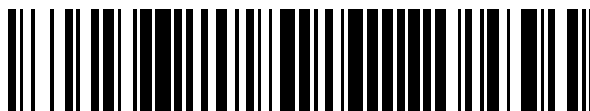


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 682 247**

51 Int. Cl.:

**C07C 303/38** (2006.01)

**C07C 303/40** (2006.01)

**C07C 309/82** (2006.01)

**C07C 311/28** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.05.2012 PCT/EP2012/059717**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.12.2012 WO12163799**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.05.2012 E 12723865 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.07.2018 EP 2714652**

54 Título: **Síntesis quiral de N-{3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-6-metoxifenil}-1-[2,3-dihidroxi-propil]ciclopropanosulfonamidas**

30 Prioridad:

**27.05.2011 EP 11167806**

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

**19.09.2018**

73 Titular/es:

**ARDEA BIOSCIENCES, INC. (100.0%)  
9390 Towne Centre Drive  
San Diego CA 92121, US**

72 Inventor/es:

**FEY, PETER y  
MAYER, AGATHE CHRISTINE**

74 Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

ES 2 682 247 T3

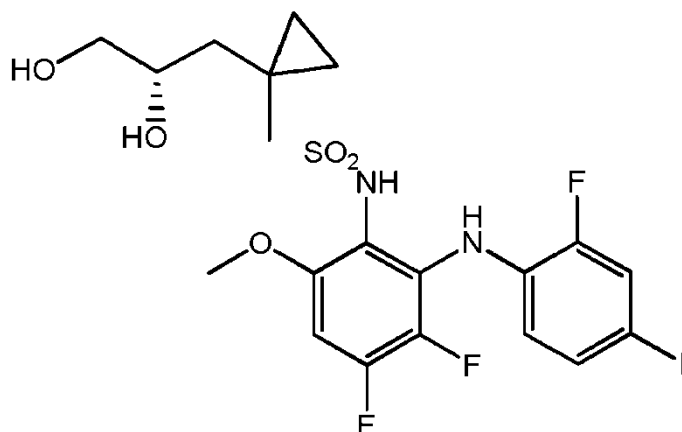
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

Síntesis quiral de N-{3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-6-metoxifenil}-1-[2,3-dihidroxi-propil]ciclopropanosulfonamidas

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a un nuevo método enantioselectivo para preparar el enantiómero (S)- de N-{3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-6-metoxifenilo}-1-[2,3-dihidroxi-propil]ciclopropanosulfonamida, a nuevos enantiómeros intermedios (S)- y (R)-, y al uso de dichos nuevos enantiómeros intermedios (S)- para la preparación de dicho enantiómero (S)- de N-{3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-6-metoxifenil}-1-[2,3-dihidroxi-propil]ciclopropanosulfonamida:



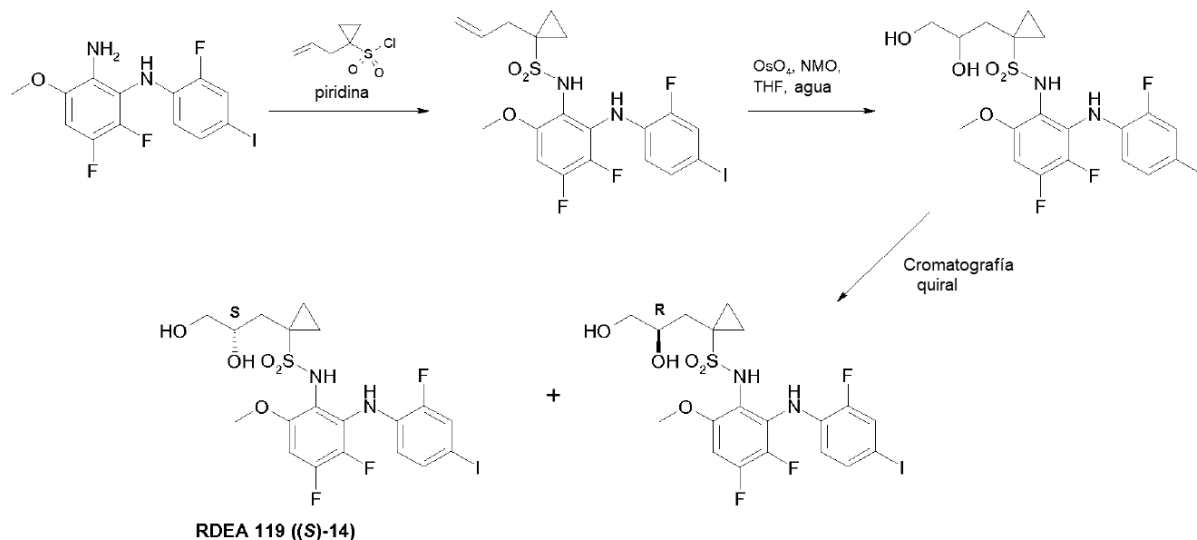
(S)-14  
BAY 86-9766  
RDEA 119

10

Antecedentes de la invención

- 15 LA N-{3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-6-metoxifenil}-1-[(2S)-2,3-dihidroxi-propil]ciclopropanosulfonamida (en lo sucesivo conocida como "(S)-14", "BAY 86-9766" o "RDEA 119") es un inhibidor de MEK1/2 altamente potente y selectivo actualmente en desarrollo en ensayos clínicos para el tratamiento de pacientes con cáncer en etapa tardía refractarios o intolerantes a otras terapias contra el cáncer [ref. 1].

La síntesis inicial de (S)-14, mostrada en el Esquema A, *infra*, publicada en el documento US 2008/0058340 [ref. 2] comprende una dihidroxilación catalizada por osmio del núcleo sustituido con alilo sulfonamida seguido de separación cromatográfica de los enantiómeros usando una fase estacionaria quiral: la síntesis inicial de (S)-14 proporciona el compuesto objetivo como una mezcla racémica que debe separarse por cromatografía quiral [ref. 2].

**Esquema A: Síntesis racémica de (S)-14 de acuerdo con US 2008/0058340 :**

NMO: monohidrato de 4-óxido de 4-metilmorfolina

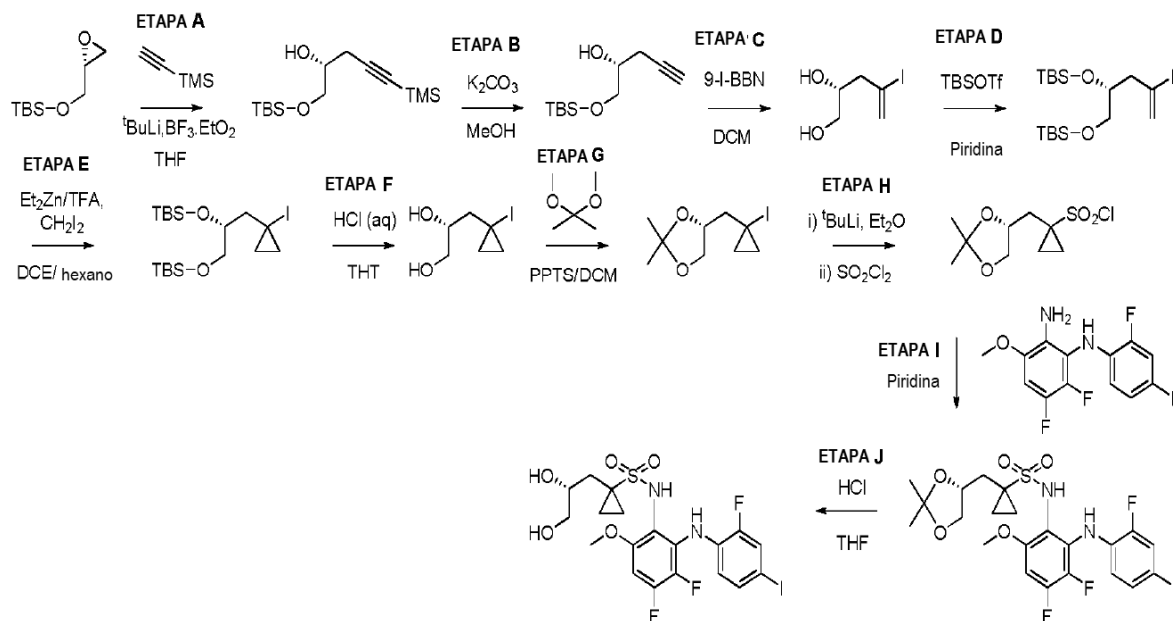
En el Esquema A, *supra*, una mezcla racémica de los enantiómeros (S)- y (R)- se produce N-{3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-6-metoxifenilo}-1-[2,3-dihidroxiopropil]ciclopropanosulfonamida que, como se ve, se debe separar por cromatografía quiral, para proporcionar los enantiómeros individuales. Esta separación de los enantiómeros por cromatografía quiral después de la última etapa de la síntesis es un inconveniente significativo porque, además de la etapa de separación quiral, deben producirse más de las cantidades dobles de todos los intermedios para obtener la misma cantidad de (S)-14 (RDEA 119).

Como se mencionó anteriormente, otro inconveniente de la síntesis de la técnica anterior del Esquema A es el uso de tetróxido de osmio muy tóxico que requiere un esfuerzo adicional para eliminar el contenido de osmio a niveles aceptables.

Otra síntesis de (S)-14, mostrada en el Esquema B, *infra*, publicada en la solicitud de patente PCT bajo el documento WO 2011/009541 A1 [ref. 7], describe una preparación quiral de (R)- y (S)-N-{3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-6-metoxifenil}-1-[2,3-dihidroxiopropil]ciclopropanosulfonamida y derivados protegidos de los mismos.

El Esquema B, *infra*, ilustra la síntesis de (R)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)-1-(2,3-dihidroxiopropil)ciclopropano-1-sulfonamida de acuerdo con el documento WO 2011/009541 A1 [ref. 7]:

## ESQUEMA B



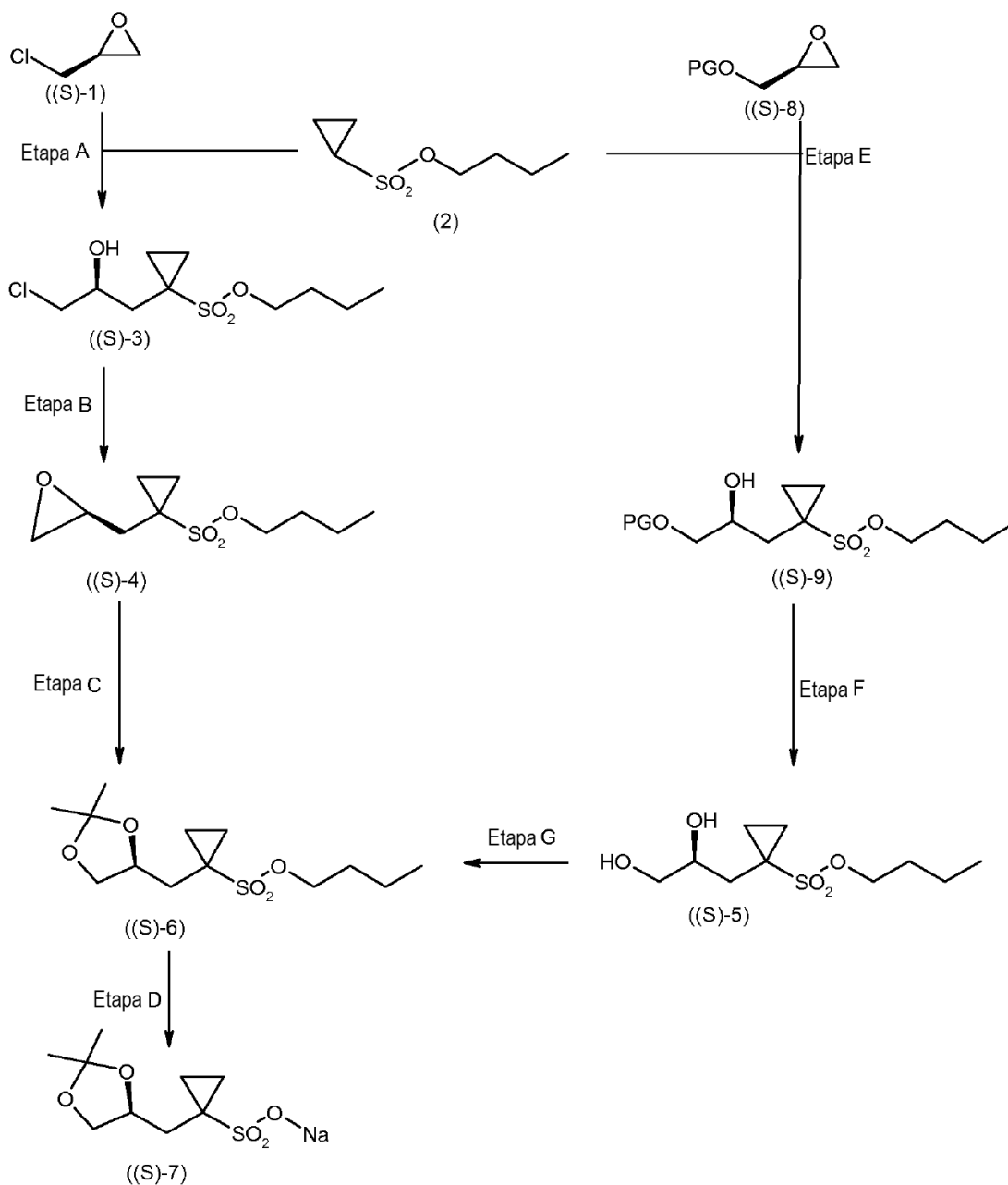
5 La síntesis como se describe en el documento WO 2011/009541 A1 parte de glicidol comercialmente disponible que se convierte por protección del alcohol y acoplamiento (Etapa A) con un acetileno protegido seguido de desprotección (Etapa B) y yodación con 9-I-BBN (Etapa C) para proporcionar 4-yodopent-4-eno-1,2-diol, ambos grupos HO están protegidos (Etapa D). Se introduce un grupo ciclopropilo a través del alqueno de 4-iodopent-4-eno-1,2-diol protegido con diol (Etapa E) para formar el derivado de 3-(1-yodociclopropil)propano-1,2-diol protegido, que luego se desprotege (Etapa F) y se protege de nuevo (Etapa G), antes de que el grupo yodo se transforme en un grupo de cloruro de sulfonilo en la Etapa H.

10 Se ha descubierto, y esto proporciona la base de la presente invención, que (S)-14 se puede sintetizar a través de una síntesis quiral de sodio 1-[[[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil]ciclopropanosulfonato (en lo sucesivo también denominado "(S)-7") a partir de (S)-epiclorohidrina (en lo sucesivo también denominado compuesto "(S)-1") y alternativamente de enantioméricamente derivados de glicidol puro, como se ilustra en los Esquemas 1 y 2, *infra*.

Los enantiómeros R se prepararon de la misma manera.

15 El esquema 1, *infra*, representa una ilustración general de las etapas usadas en la síntesis quiral de 1-[[[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil]ciclopropanosulfonato de sodio ((S)-7) de acuerdo con la presente invención:

## ESQUEMA 1



Se observa que las etapas en el Esquema 1 se refieren a la síntesis enantioselectiva de (S)-7, usando los enantiómeros (S)- de todos los intermedios implicados en dicha síntesis: como es entendido por el experto en la técnica, la síntesis enantioselectiva de (R)-7 es idéntica a la síntesis de (S)-7 como se ilustra en el Esquema 1, *supra*, excepto que usa los enantiómeros (R)- de todos los intermedios en lugar de los enantiómeros (S)-.

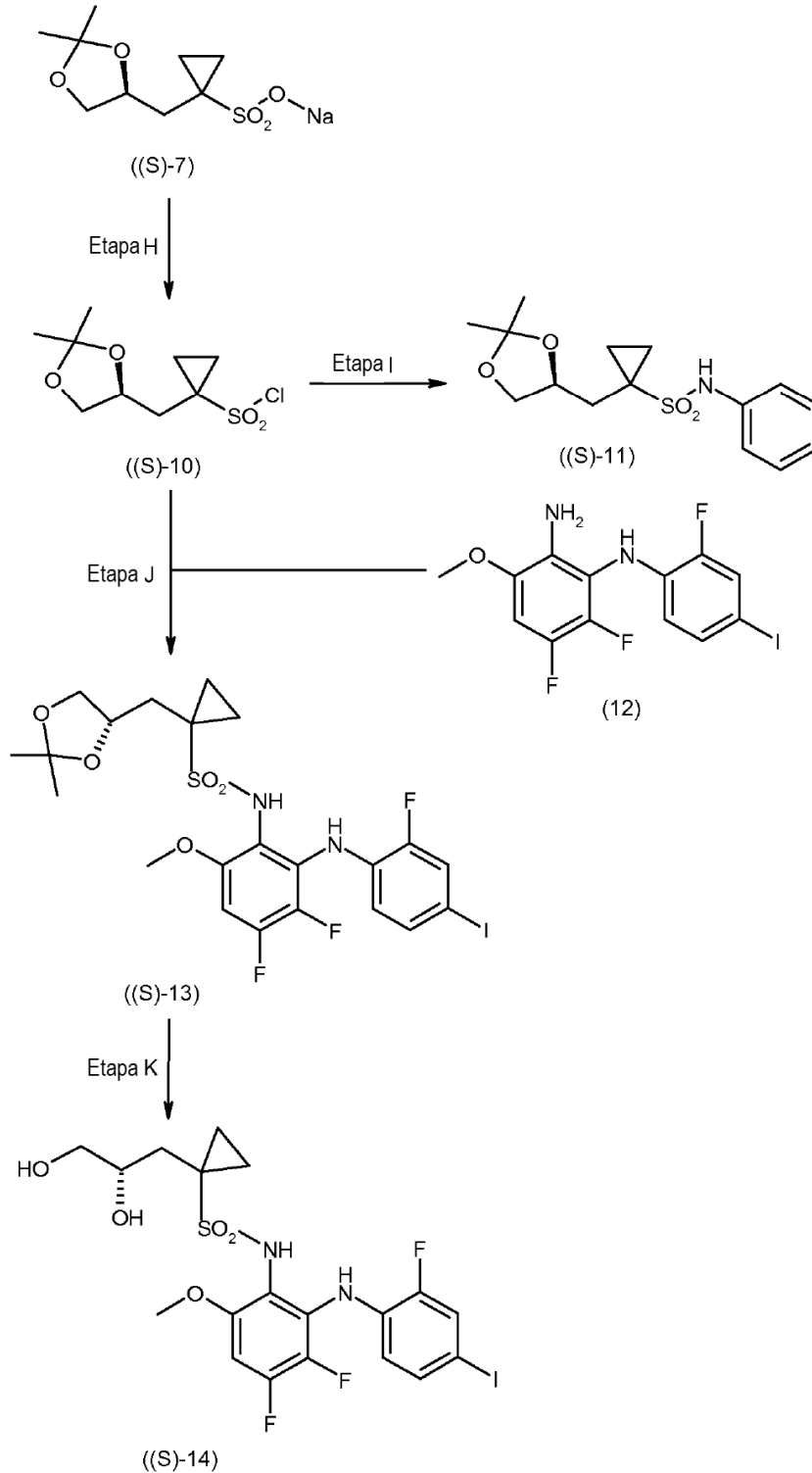
5

Partiendo de derivados de epoxipropano quirales económicamente asequibles, se preparó 1-[[[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il] metil]ciclopropanosulfonato de sodio quiral ((S)-7) (Esquema 1, *supra*), que se convirtió en cloruro de 1-[[[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil]ciclopropano sulfonilo (S)-10 quiral, que a su vez, se convirtió en el producto final,

10 N-{3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-6-metoxifenil}-1-[(2S)-2,3-dihidroxipropil]ciclopropanosulfonamida (S)-14), según el esquema 2, *infra*.

El esquema 2, *infra*, representa una ilustración general de las etapas usadas en la síntesis quiral de N-{3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-6-metoxifenilo}-1-[(2S)-2,3-dihidroxipropil]ciclopropanosulfonamida ((S)-14) a partir de 1-[[[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metilo de sodio]ciclopropanosulfonato ((S)-7) de acuerdo con la presente invención:

## ESQUEMA 2



Se observa que las etapas en el Esquema 2 se refieren a la síntesis enantioselectiva de (S)-14, usando los enantiómeros (S)- de todos los compuestos intermedios implicados en dicha síntesis: como es entendido por los expertos en la técnica, la síntesis enantioselectiva de (R)-14 es idéntica a la síntesis de (S)-14, excepto que usa los enantiómeros (R)- de todos los intermedios en lugar de los enantiómeros (S)-.

- La síntesis de RDEA 119 como se representa en los Esquemas 1 y 2 de la presente invención libera el compuesto 14 que contiene 79-85% del enantiómero (S)-14 deseado (mediante las etapas A, B, C), por lo tanto, solo 15-21% del isómero no deseado necesita eliminación mediante cromatografía. Las cantidades de compuestos intermedios y residuos así como los costes de producción de (S)-14 se reducen así significativamente usando la síntesis de la presente invención. Además, se evita el uso de tetróxido de osmio tóxico.
- Además, la síntesis de RDEA 119 como se representa en los Esquemas 1 y 2 de la presente invención libera el compuesto 14 como el enantiómero (S)-14 deseado (a través de las etapas E, F, G), aliviando los problemas técnicos de la separación de los enantiómeros por cromatografía quiral, y del uso de tetróxido de osmio tóxico. Las cantidades de compuestos intermedios y residuos así como los costes de producción de (S)-14 se reducen así significativamente usando la síntesis de la presente invención.
- La síntesis del cloruro de sulfonilo (S-10) representada en los Esquemas 1 y 2 de acuerdo con la presente invención implica 5 etapas (Etapas A, B, C, D y H, o Etapas E, F, G, D y H), que incluyen una etapa de protección (Etapa C, comenzando desde (S)-1, o Etapa G, comenzando desde (S)-8).
- Además, la síntesis del cloruro de sulfonilo (S-10) representada en los Esquemas 1 y 2 de acuerdo con la presente invención avanza con un rendimiento global de >60% a partir de (S)-8 (etapas, E, F, G, D, H).
- Todos los reactivos utilizados en la síntesis del cloruro de sulfonilo (S-10) representados en los Esquemas 1 y 2 de acuerdo con la presente invención (cloruro de fosforilo, dimetoxipropano, metóxido de sodio) son baratos y están disponibles a granel.
- La síntesis del cloruro de sulfonilo (S-10) representada en los Esquemas 1 y 2 de acuerdo con la presente invención proporciona el 1-[[{(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil}ciclopropanosulfonato de sodio quiral (S)-7, como un intermedio, que es un sólido que puede purificarse por cristalización.
- Como se ve en la sección Experimental, Ejemplo 9b, se encontró que la reacción de cloruro de 1-[[{(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil}ciclopropano-sulfonilo (compuesto (R)-10) con 5,6-difluoro-N1-(4-fluoro-2-yodofenil)-3-metoxibenceno-1,2-diamina (compuesto 12), en presencia de 4-dimetilaminopiridina en piridina, con la condición, en las condiciones descritas, solo un porcentaje de rendimiento del 38.9% de N-{3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-6-metoxifenil}-1-[[{(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil}ciclopropanosulfonamida (compuesto (R)-13). Sin embargo, sorprendentemente, el método promovido por bromuro de la presente invención como se representa en el Esquema 2, Etapas J y K) proporciona el producto (S)-14 puro con muy buen rendimiento: como se ve específicamente en la sección Experimental, Ejemplo 9a, sorprendentemente se encontró que la reacción de cloruro 1-[[{(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil}ciclopropanosulfonil (compuesto (S)-10) con 5,6-difluoro-N1-(4-fluoro-2-yodofenil)-3-metoxibenceno-1,2-diamina (compuesto 12), en presencia de bromuro de tetrabutilamonio en piridina y sulfolano, proporcionado, en las condiciones descritas, un rendimiento porcentual del 92.2% de N-{3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-6-metoxifenil}-1-[[{(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil}ciclopropanosulfonamida (compuesto (S)-13), lo que representa un aumento en el rendimiento porcentual del producto de más del 50% cuando se compara directamente el método en el Ejemplo 9a con el método del Ejemplo 9b. Esto es claramente ventajoso desde el punto de vista del desarrollo químico, en vista de la productividad del método y la disminución en la cantidad de impurezas.
- Además, lo que es más importante, como se ve en la Sección Experimental, Ejemplo 10a, se encontró sorprendentemente que:
- la reacción de cloruro de 1-[[{(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil}ciclopropanosulfonilo (compuesto (S)-10) con 5,6-difluoro-N1-(4-fluoro-2-yodofenil)-3-metoxibenceno-1,2-diamina (compuesto 12), en presencia de bromuro de tetrabutilamonio en piridina y sulfolano, luego, después de la conversión completa a N-{3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-6-metoxifenil}-1-[[{(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil}ciclopropanosulfonamida (compuesto (S)-13),
  - seguido de agitar la mezcla de reacción resultante con ácido clorhídrico,
- proporcionó, en las condiciones descritas, un rendimiento porcentual del 91.6% de N-{3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-6-metoxifenil}-1-[(2S)-2,3-dihidroxi-propil]ciclopropanosulfonamida (compuesto (S)-14): este método de "un solo recipiente" del Ejemplo 10a es claramente ventajoso desde el punto de vista del desarrollo químico, en términos de eficacia del proceso.
- Además, se encontró sorprendentemente que la preparación de (S)-13 a partir de (S)-10-Br y la conversión de un recipiente a R-14 procede mucho más limpia y a una temperatura de 23°C, en comparación con la preparación de (S)-13 a partir de (S)-10 y la conversión de un recipiente a R-14, que procede a una temperatura de 70°C.
- El método de preparación de (S)-14 a partir de (S)-10 de la presente invención, particularmente el método de un recipiente para preparar (S)-14 a partir de (S)-10, como se describe y define en este documento, es, por lo tanto, sorprendentemente, ventajoso técnicamente.

La siguiente descripción proporciona detalles generales adicionales de cada etapa mostrada en los Esquemas 1 y 2, *supra*, junto con las ventajas técnicas de los mismos.

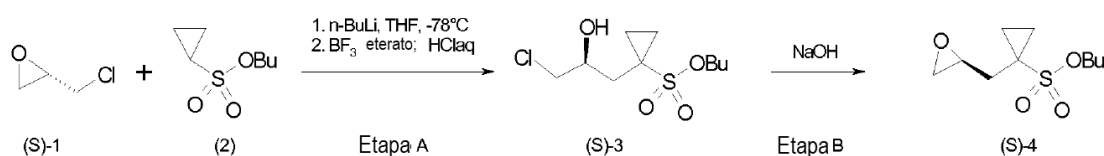
I. En re. Esquema 1, Etapas A, B, C, E, F, G y D, *supra*:

Síntesis de Butil 1-[[*(4S)*-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil]ciclopropanosulfonatos 6

- 5 La desprotonación de ciclopropanosulfonato de butilo 2 con *n*-butil-litio y la reacción con *(S)*-epiclorohidrina (*(S)*-1) proporcionó el cloroalcohol 3 con buen rendimiento (véase el Esquema 1, Etapa A, *supra*, y Esquema 3, *infra*). El cloroalcohol 3 se convirtió cuantitativamente en el epóxido 4 con hidróxido de sodio acuoso en tetrahidrofurano (véase el Esquema 1, Etapa B y Esquema 3, más adelante).

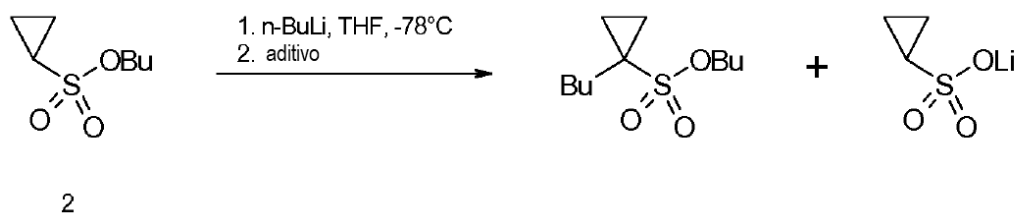
Esquema 3: Síntesis estereoselectiva de epóxidos 4 partiendo de *(S)*-epiclorohidrina (*(S)*-1):

**Esquema 3: Síntesis estereoselectiva de epóxidos empezando a partir de *(S)*-epiclorohidrina (*(S)*-1) :**



- 10 Realizar el primer paso de la secuencia sin aditivos dio como resultado una formación de subproductos de hasta el 65% causada por autoalquilación competitiva (véase el Esquema 4, *infra*). Varios aditivos como TMEDA (*N,N,N',N'*-Tetrametiletilendiamina), DMI (1,3-Dimetil-2-imidazolidinona), DMPU (1,3-Dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona), CuI, LiI fueron cribados pero no mostraron una mejora significativa: se encontró sorprendentemente que
- 15 1 equivalente de eterato de trifluoruro de boro condujo a una disminución significativa en la formación de subproductos:

**Esquema 4: Formación de subproducto**



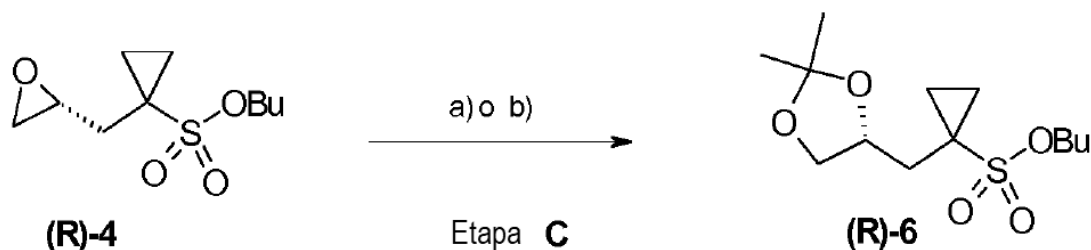
A partir de reacciones realizadas con bromuro de magnesio, se aisló 1-bromo-3-cloropropan-2-ol como el único producto, no se observó conversión cuando se usó trietilborano como aditivo.

- 20 De todos los aditivos probados, el eterato de trifluoruro de boro se identificó como el más prometedor. Se han obtenido buenos resultados con 1.0 equivalente de eterato de trifluoruro de boro mientras que más equivalentes dieron como resultado la formación de polímeros.

- 25 La reacción de ciclopropanosulfonato de isopropilo con *(S)*-2-(benciloximetil)oxirano en presencia de 0.83 equivalentes de triamida de hexametilfosfórico (HMPT) se publicó en la solicitud de patente internacional WO 2010/145197 A1 [ref. 3]. Como HMPT exhibe propiedades carcinogénicas y mutagénicas, se prefirió usar eterato de trifluoruro de boro en lugar de HMPT como aditivo para la preparación industrial (véase el Esquema 5, *infra*).

Esquema 5: Conversión directa de epóxidos 4 a dioxolanos 6 (vide Esquema 1, Etapa C, *supra*):





a)  $\text{BF}_3$  eterato, acetona: 58.2%ee

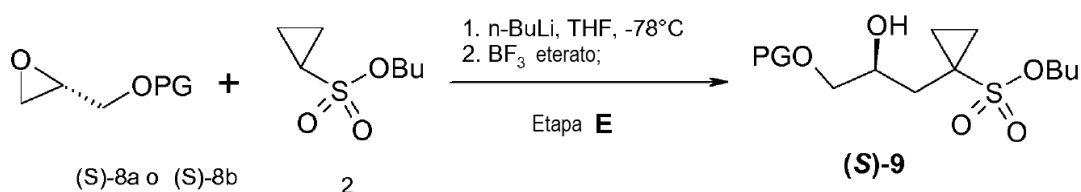
b) hidrato de ácido fosfomolibdico, acetona: 69.8%ee

Como se muestra con (R)-4 la conversión directa del epóxido 4 con acetona catalizada por eterato de trifluoruro de boro o hidrato de ácido fosfomolibdico dio dioxolano 6 como una mezcla de enantiómeros con 58.2 y 69.8% ee respectivamente (esquema 5).

- 5 Alternativamente, se obtuvo el diol 5 quiral, sin racemización, a partir de glicidoles protegidos con TBDMS y THP (8a y 8b, respectivamente) y ciclopropanosulfonato de butilo (2) en las mismas condiciones optimizadas para la preparación de cloroalcohol 3 con buen rendimiento (véase el Esquema 1, Etapa E, *supra*). Afortunadamente, los grupos protectores de TBDMS y THP podrían eliminarse fácilmente mediante tratamiento ácido de los intermedios protegidos 9a y 9b que proporcionan diol 5 enantioméricamente puro (véase el Esquema 1, Etapa F, *supra*, y Esquema 6, *infra*).

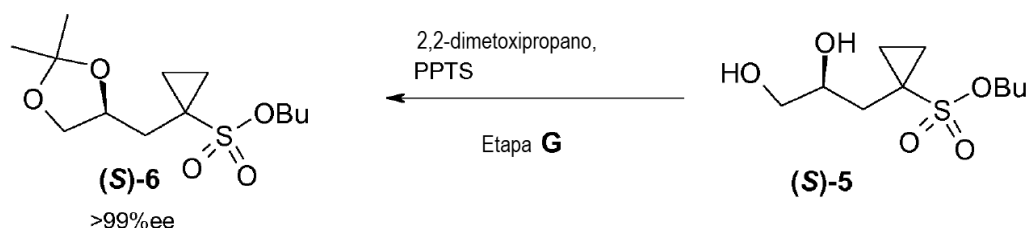
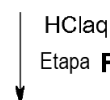
10

Esquema 6: Síntesis quiral partiendo de glicidoles protegidos



(S)-8a : PG = TBDMS (tert-butildimetilsililo)

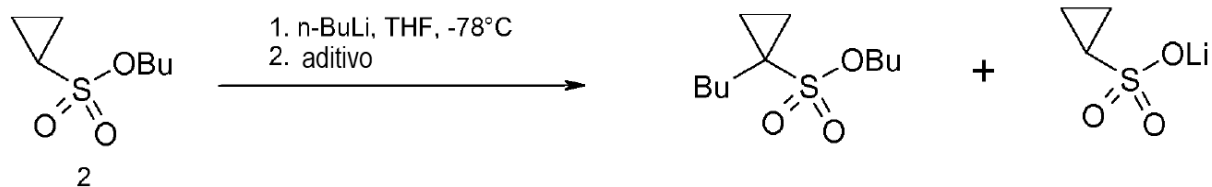
(S)-8b : PG = THP (tetrahidropiranilo)



PPTS = p-toluenosulfonato de piridinio

Las reacciones realizadas sin aditivos dieron como resultado hasta un 65% de formación de subproductos causada por autoalquilación competitiva (véase el Esquema 7, *infra*). Por lo tanto, varios aditivos como TMEDA, DMI, DMPU, Cul, Lil se cribaron pero no mostraron una mejora significativa (véase el Esquema 7, *infra*).

15

**Esquema 7: formación de subproducto**

De las reacciones realizadas con bromuro de magnesio, se aisló 1-bromo-3-cloro-propan-2-ol como único producto, no se observó conversión cuando se usó trietilborano como aditivo. De todos los aditivos probados, el eterato de trifluoruro de boro se identificó como el más prometedor. Se han obtenido buenos resultados con 1.0 equivalente de eterato de trifluoruro de boro mientras que más equivalentes dieron como resultado la formación de polímeros.

La reacción de ciclopropanosulfonato de isopropilo con (S)-2-(benciloximetil)oxirano en presencia de 0.83 equivalentes de triamida de hexametilfosfórico (HMPT) se publicó [ref. 3]. Como HMPT exhibe propiedades carcinogénicas y mutagénicas, preferimos el eterato de trifluoruro de boro a HMPT como aditivo para la preparación industrial.

Se obtuvo el diol 5 quiral sin racemización a partir de TBDMS, así como glicidoles protegidos con THP (8a y 8b, respectivamente) y ciclopropanosulfonato de butilo 2. Afortunadamente, los grupos protectores de TBDMS y THP podrían eliminarse fácilmente mediante un tratamiento ácido que proporciona diol 5 enantioméricamente puro (esquema 1, paso F, *supra*).

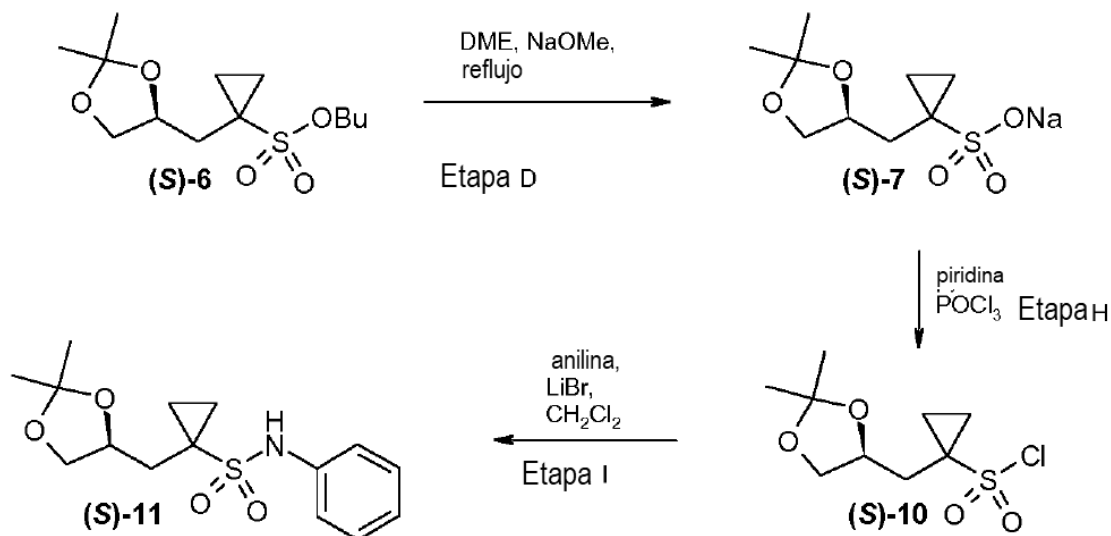
El diol 5 quiral se convirtió posteriormente en el dioxolano 6 deseado con 2,2-dimetoxipropano catalizado por p-toluenosulfonato de piridinio con buen rendimiento (véase el Esquema 1, Etapa G, *supra*).

II. En re. Esquema 2, Etapas H, J (y I), y K, *supra*:

Síntesis de (S)-14 a través de cloruro de sulfonilo (S)-10

Como se ha visto anteriormente, la formación de sulfonato de sodio 7 se logró usando metóxido de sodio en lugar del tiocianato de potasio considerablemente más caro [refs. 1,2] (véase el Esquema 1, Etapa D, *supra*, y Esquema 8, *infra*). El sulfonato sódico puro 7 se obtuvo a partir de la cristalización con etanol o isopropanol. Reacción de 7 en piridina con cloruro de fosforilo [ref. 4] demostró ser una ruta más económica para el cloruro de sulfonilo 10 en comparación con el cloruro cianúrico [ref. 5] como reactivo de cloración (véase el Esquema 2, Etapa H, *supra*, y Esquema 8, *infra*). Después del tratamiento acuoso, se obtuvo 10 con buen rendimiento sin deterioro del grupo protector del dioxolano. Reacciones con cloruro de oxalilo o trifenilfosfina/cloruro de sulfurilo [ref. 6] fueron menos efectivos. La pureza enantiomérica de 10 se evaluó mediante HPLC quiral de las correspondientes anilidas 11 (véase el Esquema 2, Etapa I, *supra*, y Esquema 8, *infra*). La reacción del cloruro de sulfonilo 10 con anilina se aceleró mediante la adición de bromuro de litio.

Esquema 8: Síntesis de amidas quirales

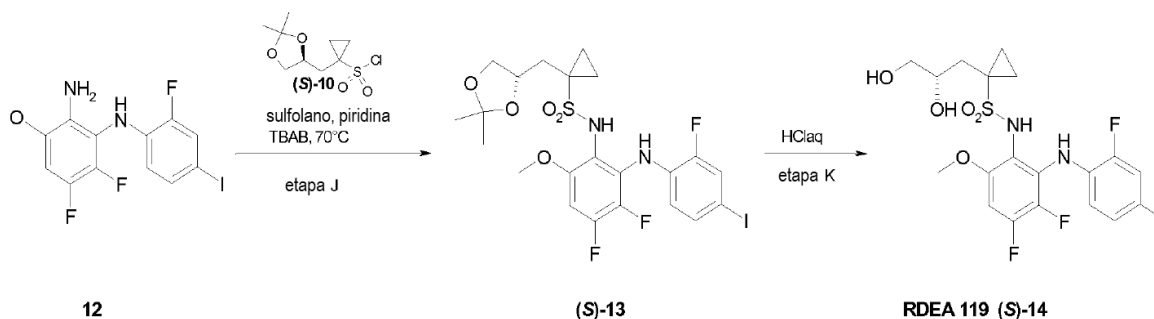


5 Partiendo de cloruro de sulfonilo (S)-10 enantioméricamente puro (S)-14 se preparó con bromuro de tetrabutilamonio como aditivo a 70°C en sulfolano/piridina 2:1 seguido de desprotección ácida de (S)-13 durante el tratamiento acuoso (véase el Esquema 2, Etapa K, *supra*, y Esquema 9, *infra*). La formación de amida se aceleró mediante la adición de bromuro de tetrabutilamonio (véase el Esquema 9, más adelante).

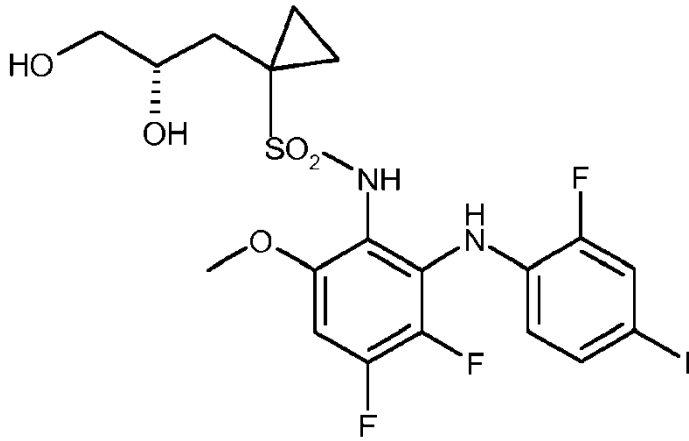
El cloruro de sulfonilo (R)-10 proporcionó el enantiómero (R)-14 en consecuencia (véase el Esquema 9, *infra*).

La pureza enantiomérica de 14 se determinó por HPLC quiral.

Esquema 9: Síntesis estereoselectiva de (S)-14:



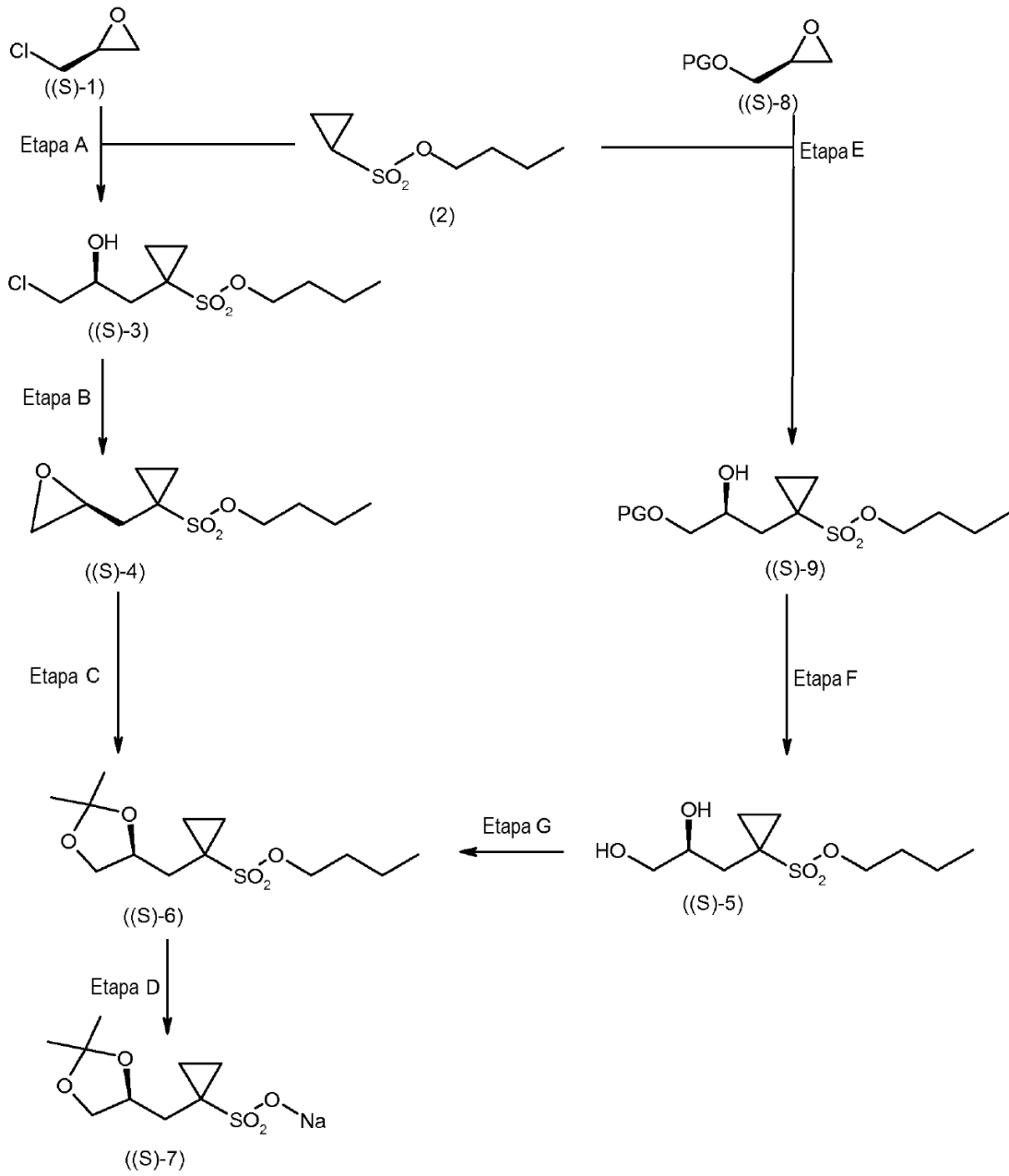
10 Por lo tanto, en un primer aspecto, la presente invención se refiere a un método para preparar N-{3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-6-metoxifenil}-1-[(2S)-2,3-dihidroxi-propil]ciclopropanosulfonamida de fórmula (S)-14:



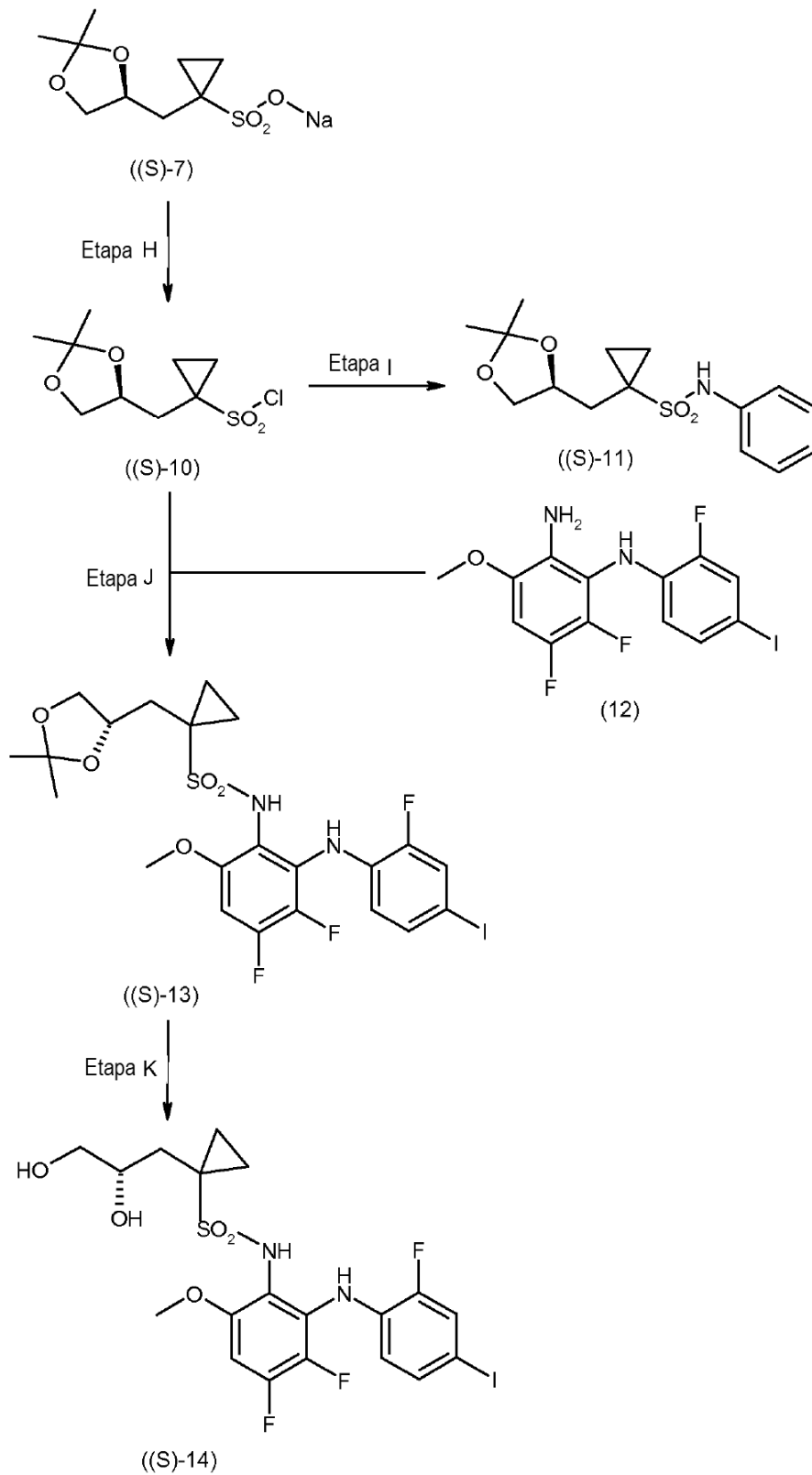
**(S)-14,**

a través de los siguientes etapas que se muestran en los Esquemas 1 y 2, *infra*:

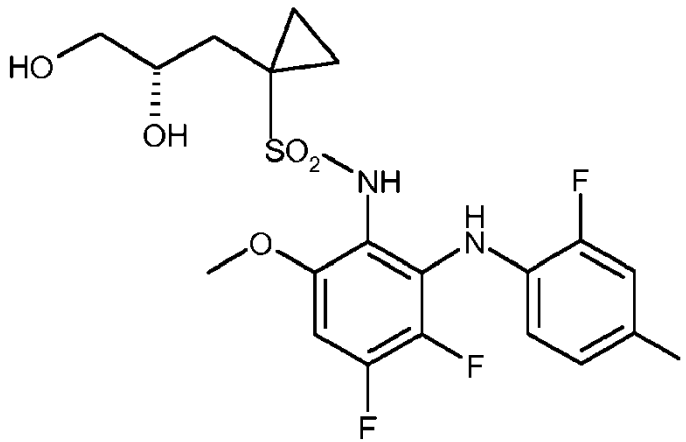
ESQUEMA 1



ESQUEMA 2



En una realización del primer aspecto, la presente invención se refiere a un método para preparar un compuesto de fórmula (S)-14:

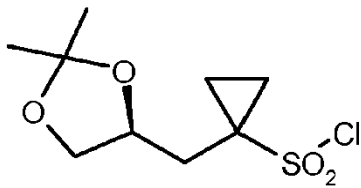


(S)-14 ;

que comprende:

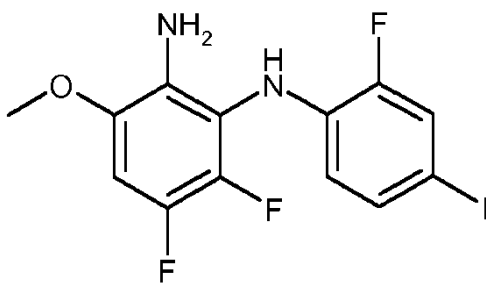
- 5 i) la siguiente etapa J:

en donde un compuesto de fórmula (S)-10:



(S)-10

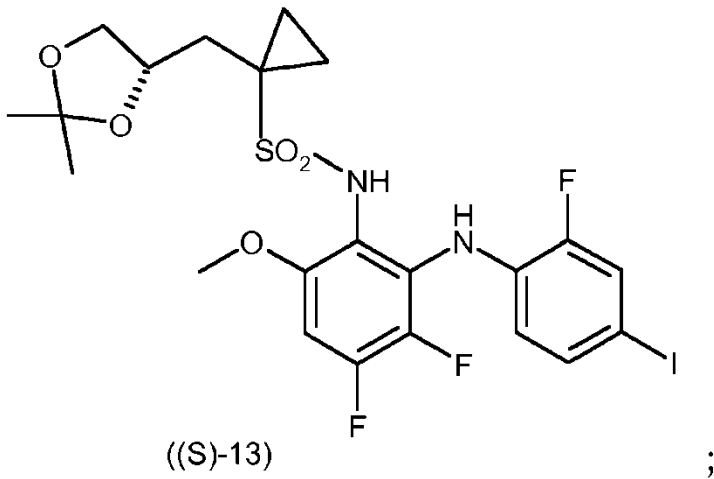
se permite que reaccione con un compuesto de fórmula (12):



(12)

- 10 en presencia de un bromuro, tal como bromuro de tetra-n-butilamonio o bromuro de litio, por ejemplo, opcionalmente en presencia de una base, tal como piridina, por ejemplo, opcionalmente en un disolvente, tal como sulfolano, por ejemplo,

proporcionando de este modo una mezcla de reacción que contiene un compuesto de fórmula (S)-13:



y, luego,

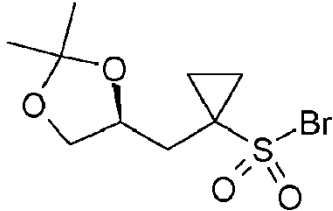
ii) la siguiente etapa K:

5 en donde se agrega un ácido mineral acuoso, tal como ácido clorhídrico, por ejemplo, a dicha mezcla de reacción que contiene un compuesto de fórmula (S)-13,

proporcionando de este modo un compuesto de fórmula (S)-14.

Alternativamente, en la etapa J mencionada anteriormente, puede usarse un catalizador, tal como 4-dimetilaminopiridina, por ejemplo, en lugar de dicho bromuro.

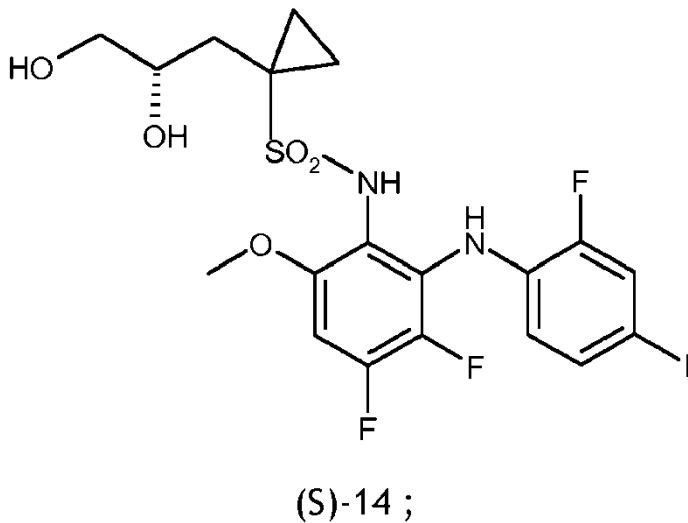
Alternativamente, en el esquema 2, etapa J, el compuesto de fórmula (S)-10-Br:



10 (S)-10-Br

puede usarse en lugar del compuesto (S)-10.

Por lo tanto, en una realización del primer aspecto, la presente invención se refiere a un método para preparar un compuesto de fórmula (S)-14:

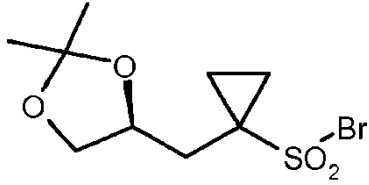




que comprende:

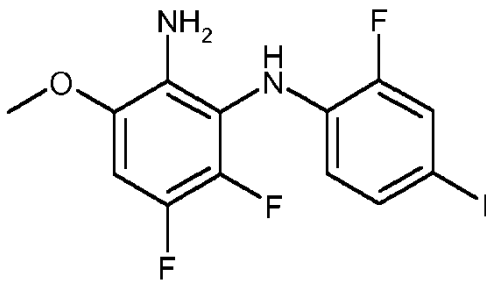
i) la siguiente etapa J:

en donde un compuesto de fórmula (S)-10-Br:



(S)-10-Br

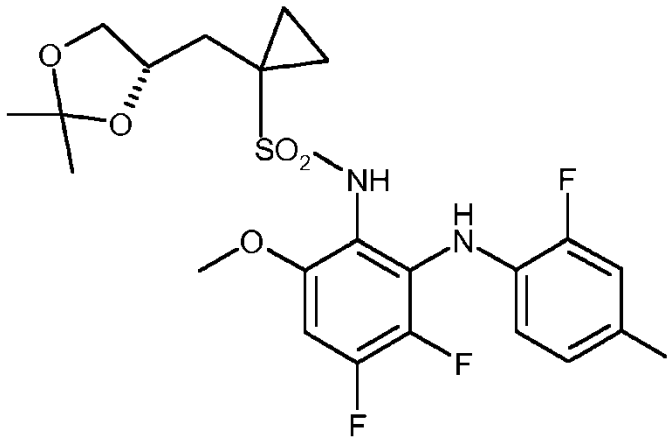
5 se permite que reaccione con un compuesto de fórmula (12):



(12)

opcionalmente en presencia de una base, tal como piridina, por ejemplo, opcionalmente en un disolvente, tal como sulfolano, por ejemplo,

proporcionando de este modo una mezcla de reacción que contiene un compuesto de fórmula (S)-13:



((S)-13)

;

10

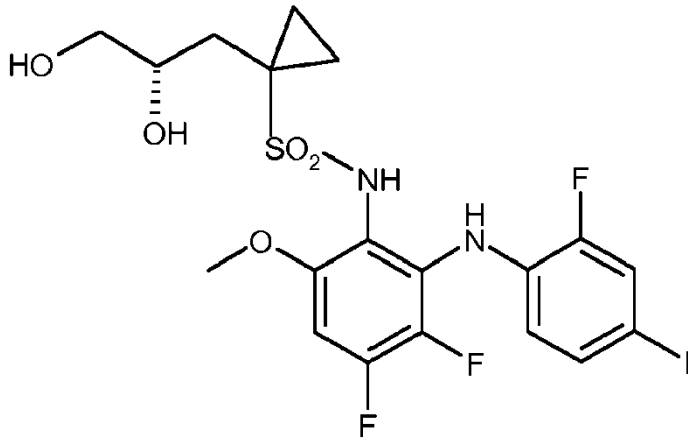
y, luego,

ii) la siguiente etapa K:

en donde se agrega un ácido mineral acuoso, tal como ácido clorhídrico, por ejemplo, a dicha mezcla de reacción que contiene un compuesto de fórmula (S)-13,

15 proporcionando de este modo un compuesto de fórmula (S)-14.

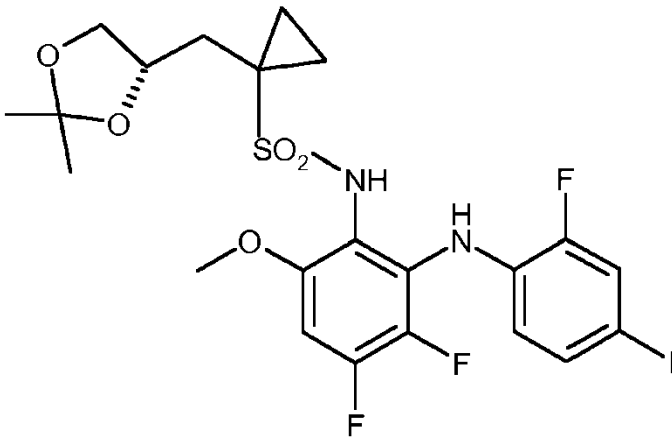
En otra realización del primer aspecto, la presente invención se refiere a un método para preparar un compuesto de fórmula (S)-14:



(S)-14 ;

que comprende la siguiente etapa K:

en donde se añade un ácido mineral acuoso, tal como ácido clorhídrico, por ejemplo, a un compuesto de fórmula (S)-13:

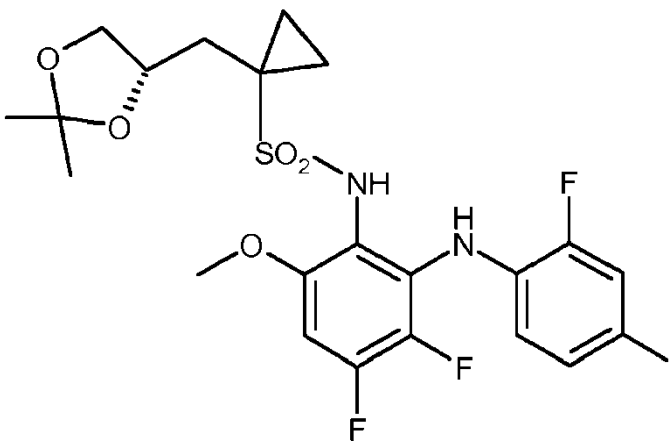


((S)-13)

5 ;

proporcionando de este modo un compuesto de fórmula (S)-14.

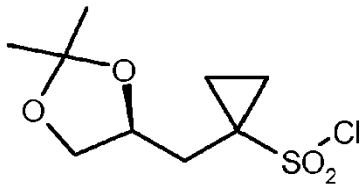
En una realización adicional del primer aspecto de la presente invención, el compuesto de fórmula (S)-13 anteriormente mencionado:



((S)-13)

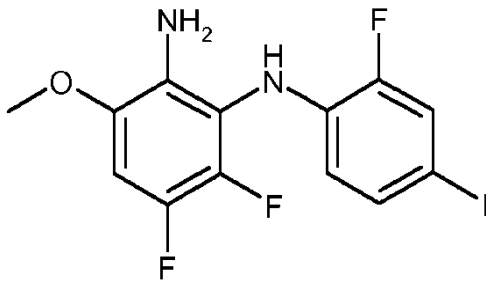
10 se prepara mediante la siguiente etapa J:

en donde un compuesto de fórmula (S)-10:



(S)-10

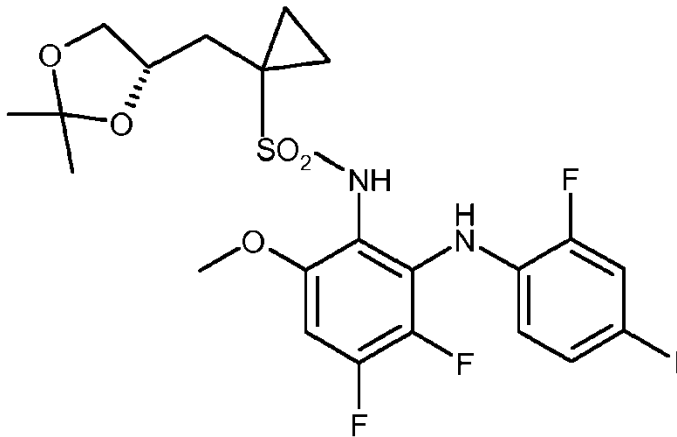
se permite que reaccione con un compuesto de fórmula (12):



(12)

- 5 en presencia de un bromuro, tal como bromuro de tetra-n-butilamonio o bromuro de litio, por ejemplo, opcionalmente en presencia de una base, tal como piridina, por ejemplo, opcionalmente en un disolvente, tal como sulfolano, por ejemplo,

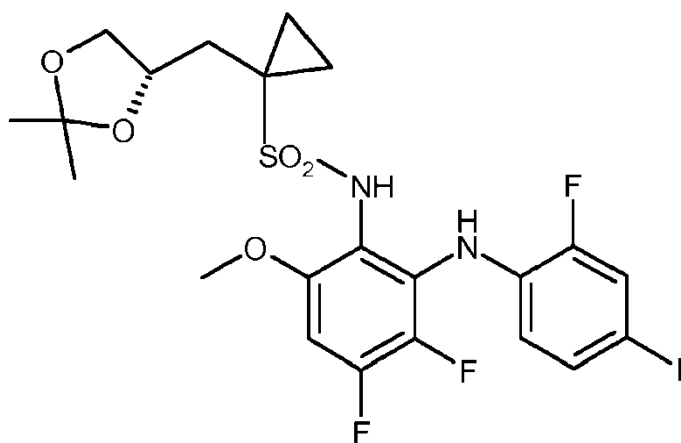
proporcionando de este modo una mezcla de reacción que contiene un compuesto de fórmula (S)-13:



((S)-13)

- 10 Alternativamente, en la etapa J mencionada anteriormente, se puede usar un catalizador, tal como 4-dimetilaminopiridina, por ejemplo, en lugar de dicho bromuro.

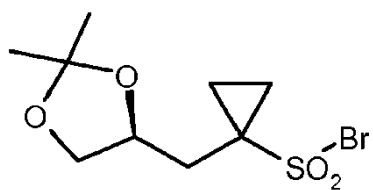
En una realización adicional del primer aspecto de la presente invención, el compuesto de fórmula (S)-13 anteriormente mencionado:



((S)-13)

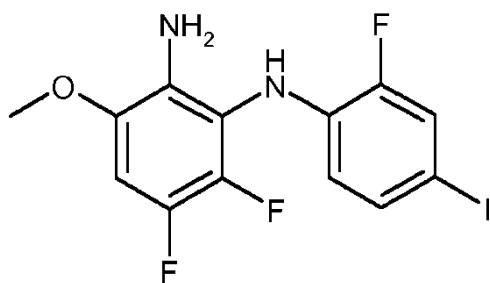
se prepara mediante la siguiente etapa J:

en donde un compuesto de fórmula (S)-10-Br:



(S)-10-Br

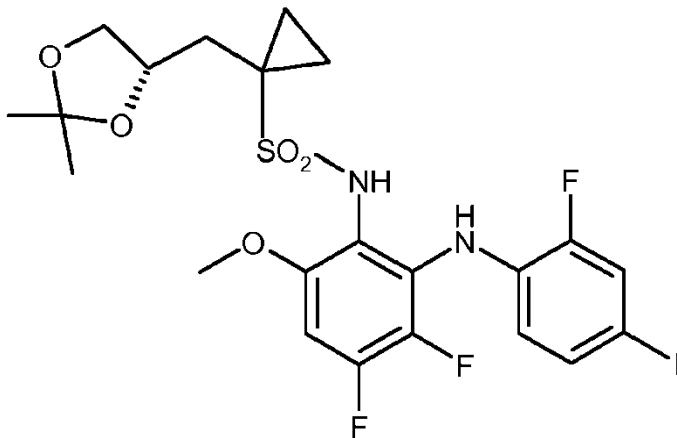
5 se permite que reaccione con un compuesto de fórmula (12):



(12)

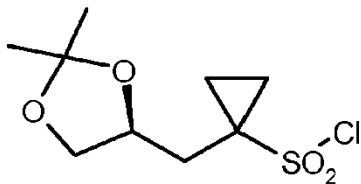
opcionalmente en presencia de una base, tal como piridina, por ejemplo, opcionalmente en un disolvente, tal como sulfolano, por ejemplo,

proporcionando de este modo una mezcla de reacción que contiene un compuesto de fórmula (S)-13:



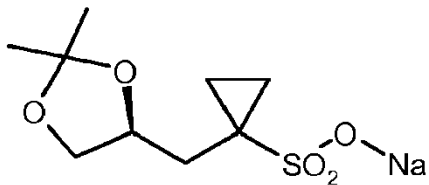
((S)-13)

En una realización adicional del primer aspecto de la presente invención, el compuesto de fórmula (S)-10 mencionado anteriormente:



(S)-10

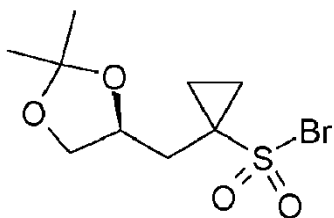
5 se prepara permitiendo un compuesto de fórmula (S)-7:



(S)-7

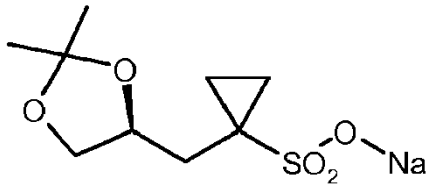
reaccione con un agente de cloración, tal como P(O)Cl<sub>3</sub>, PCl<sub>3</sub> o SOCl<sub>2</sub> por ejemplo, opcionalmente en un disolvente, tal como piridina por ejemplo, proporcionando de este modo un compuesto de fórmula (S)-10.

10 En una realización adicional del primer aspecto de la presente invención, el compuesto de fórmula (S)-10-Br mencionado anteriormente:



(S)-10-Br

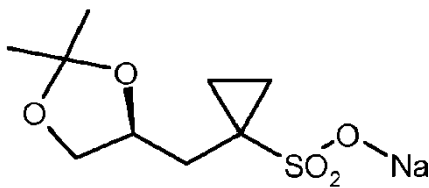
se prepara permitiendo que un compuesto de fórmula (S)-7:



(S)-7

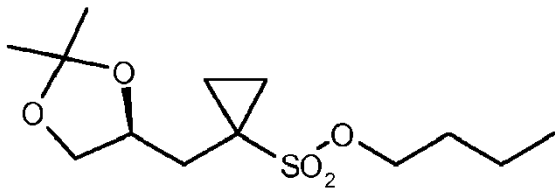
reaccione con un agente de bromación, tal como  $\text{P}(\text{O})\text{Br}_3$  o  $\text{PBr}_3$  por ejemplo, opcionalmente en un disolvente, tal como piridina, por ejemplo, proporcionando de ese modo un compuesto de fórmula (S)-10-Br.

5 En una realización adicional del primer aspecto de la presente invención, el compuesto de fórmula (S)-7 mencionado anteriormente:



(S)-7

se prepara permitiendo que un compuesto de fórmula (S)-6:

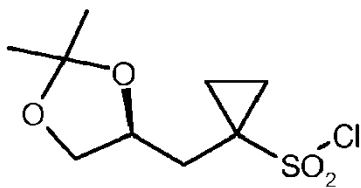


(S)-6

10 reaccione con un alcóxido de sodio, tal como metóxido de sodio, por ejemplo, opcionalmente en un disolvente, tal como metanol, por ejemplo,

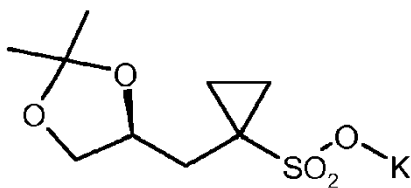
proporcionando de este modo un compuesto de fórmula (S)-7.

En una realización adicional del primer aspecto, la presente invención se refiere a un método para preparar un compuesto de fórmula (S)-10:



(S)-10

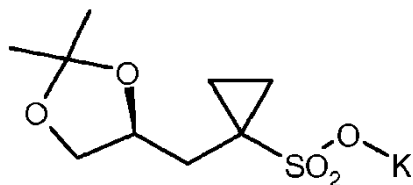
15 en donde un compuesto de fórmula (S)-7':



(S)-7'

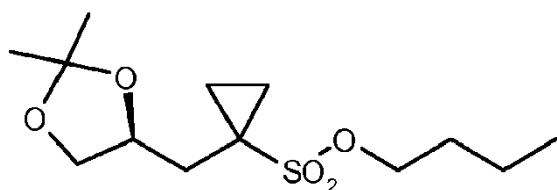
se deja reaccionar con un agente de cloración, tal como  $P(O)Cl_3$ ,  $PCl_3$  o  $SOCl_2$  por ejemplo, opcionalmente en un disolvente, tal como piridina, por ejemplo, proporcionando de este modo un compuesto de fórmula (S)-10.

En una realización adicional del primer aspecto de la presente invención, el compuesto de fórmula (S)-7' mencionado anteriormente:



5 (S)-7'

se prepara permitiendo que un compuesto de fórmula (S)-6:

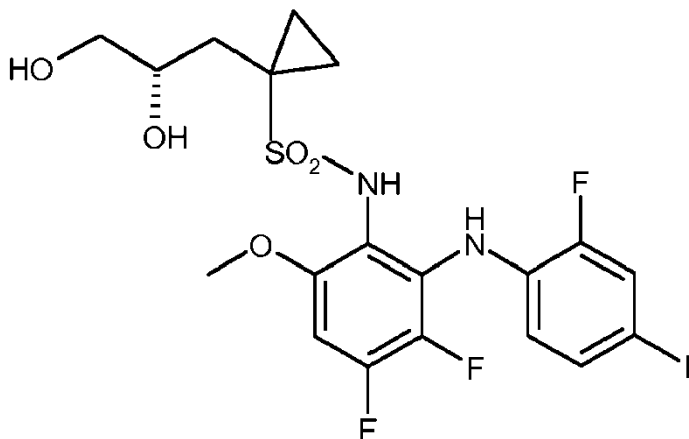


(S)-6

reaccione con un alcóxido de potasio, tal como metóxido de potasio, por ejemplo, opcionalmente en un disolvente, tal como metanol, por ejemplo,

10 proporcionando de ese modo un compuesto de fórmula (S)-7'.

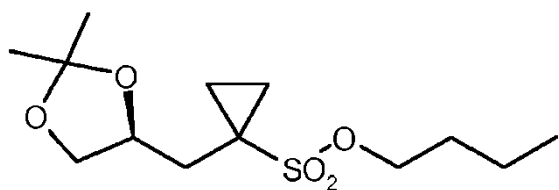
Una realización adicional del primer aspecto de la presente invención se refiere a un método para preparar N-{3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-6-metoxifenil}-1-[(2S)-2,3-dihidroxi-propil]ciclopropanosulfonamida de fórmula (S)-14:



(S)-14 ;

15 que comprende la siguiente etapa D:

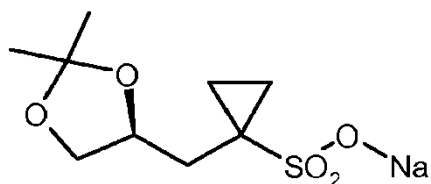
en donde un compuesto de fórmula (S)-6:



(S)-6

se deja reaccionar con un alcóxido de sodio, tal como metóxido de sodio, por ejemplo, opcionalmente en un disolvente, tal como metanol, por ejemplo,

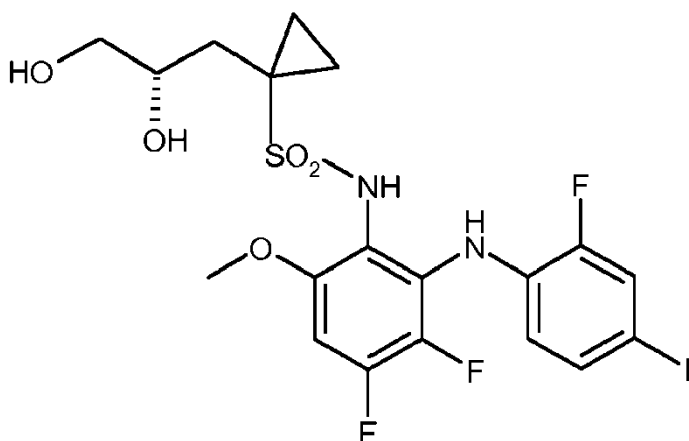
proporcionando de ese modo un compuesto de fórmula (S)-7:



(S)-7

5

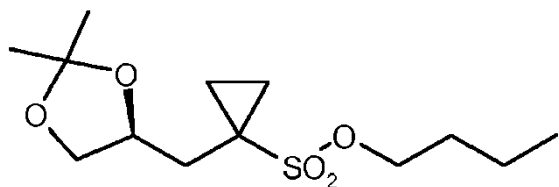
Una realización adicional del primer aspecto de la presente invención se refiere a un método para preparar N-{3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-6-metoxifenil}-1-[(2S)-2,3-dihidroxi-propil]ciclopropanosulfonamida de fórmula (S)-14:



(S)-14 ;

10 que comprende la siguiente etapa D:

en donde un compuesto de fórmula (S)-6:

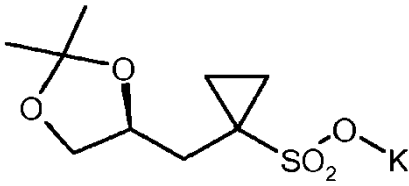


(S)-6

se deja reaccionar con un alcóxido de potasio, tal como metóxido de potasio, por ejemplo, opcionalmente en un disolvente, tal como metanol, por ejemplo,

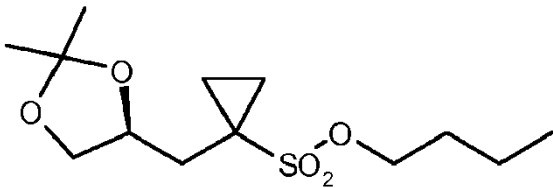
15 proporcionando de ese modo un compuesto de fórmula (S)-7':





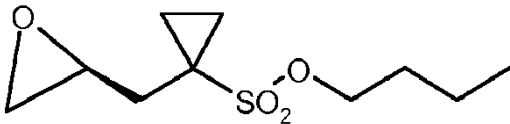
(S)-7'

En una realización adicional del primer aspecto de la presente invención, el compuesto de fórmula (S)-6 mencionado anteriormente:



(S)-6

5 se prepara permitiendo que un compuesto de fórmula (S)-4:



(S)-4

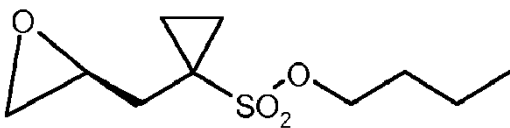
reaccione con:

10 a) trifluoruro de boro, opcionalmente en forma de un complejo, tal como un complejo de eterato trifluoruro de boro por ejemplo, tal como un complejo de trifluoruro de boro tetrahidrofurano, o un complejo de trifluoruro de boro dietiléter, por ejemplo, opcionalmente en un disolvente tal como acetona para ejemplo, o

b) hidrato de ácido fosfomolibdico, opcionalmente en un disolvente tal como acetona, por ejemplo,

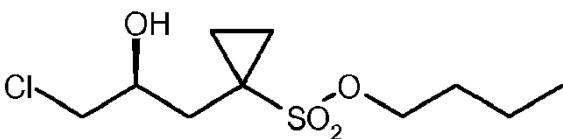
proporcionando de este modo un compuesto de fórmula (S)-6.

En una realización adicional del primer aspecto de la presente invención, el compuesto de fórmula (S)-4 mencionado anteriormente:



15 (S)-4

se prepara permitiendo que un compuesto de fórmula (S)-3:

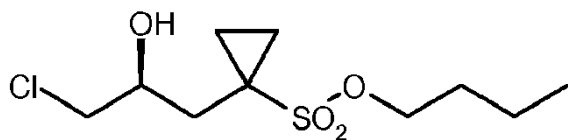


(S)-3 ;

reaccione con una base, tal como hidróxido de sodio, por ejemplo, opcionalmente en un disolvente, tal como agua, por ejemplo,

20 proporcionando de este modo un compuesto de fórmula (S)-4.

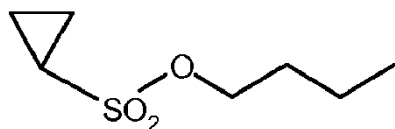
En una realización adicional del primer aspecto de la presente invención, el compuesto de fórmula (S)-3 anteriormente mencionado:



(S)-3 ;

se prepara al:

- 5 a) permitir que un compuesto de fórmula 2:

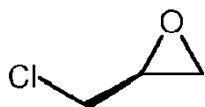


(2)

reaccione con una base, tal como n-butil-litio, por ejemplo, opcionalmente en un disolvente, tal como tetrahidrofurano, por ejemplo,

- 10 b) añadir un compuesto de fórmula (S)-1 y trifluoruro de boro, opcionalmente en forma de un complejo, tal como un complejo trifluoruro de eterato de boro por ejemplo, tal como un complejo de trifluoruro de boro tetrahidrofurano, o un complejo de trifluoruro de boro dietiléter, por ejemplo; y

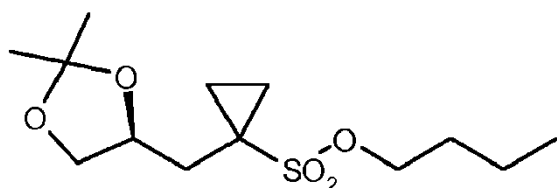
c) permitir que el compuesto desprotonado así formado de fórmula 2 reaccione con un compuesto de fórmula (S)-1:



(S)-1 ;

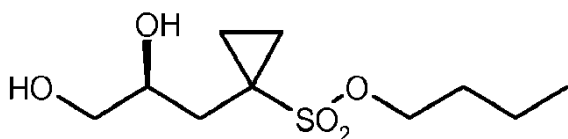
proporcionando de este modo un compuesto de fórmula (S)-3.

- 15 En una realización adicional del primer aspecto de la presente invención, el compuesto de fórmula (S)-6 anteriormente mencionado:



(S)-6

se prepara permitiendo que un compuesto de fórmula (S)-5:

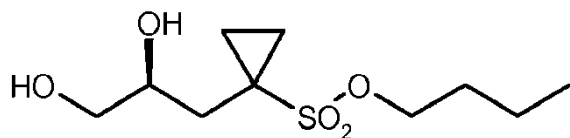


(S)-5

reaccione con 2,2-dimetoxipropano, opcionalmente en un disolvente, tal como tetrahidrofurano por ejemplo y opcionalmente en presencia de un catalizador, tal como p-toluenosulfonato de piridinio, por ejemplo,

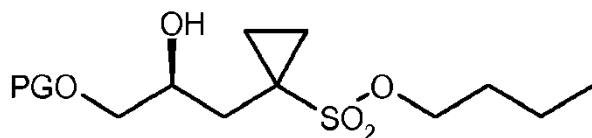
proporcionando de este modo un compuesto de fórmula (S)-6.

5 En una realización adicional del primer aspecto de la presente invención, el compuesto de fórmula (S)-5 anteriormente mencionado:



(S)-5

se prepara permitiendo que un compuesto de fórmula (S)-9:



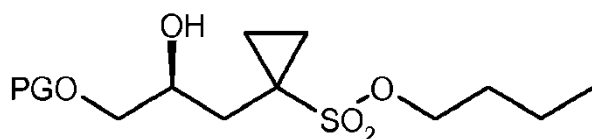
(S)-9 ;

10 en donde PG representa un grupo protector, tal como un grupo t-butildimetilsililo- (compuesto (S)-9a) o un grupo tetrahidropiraniolo (compuesto (S)-9b), por ejemplo,

reaccione con un ácido, tal como ácido clorhídrico o ácido p-toluenosulfónico, por ejemplo, opcionalmente en un disolvente, tal como metanol, por ejemplo,

proporcionando de este modo un compuesto de fórmula (S)-5.

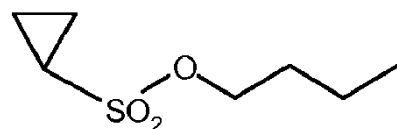
15 En una realización adicional del primer aspecto de la presente invención, el compuesto de fórmula (S)-9 mencionado anteriormente:



(S)-9 ;

en donde PG representa un grupo t-butildimetilsililo (compuesto (S)-9a) o un grupo tetrahidropiraniolo (compuesto (S)-9b), se prepara mediante:

a) permitir que un compuesto de fórmula 2:

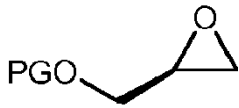


(2)

20 reaccione con una base, tal como n-butil-litio, por ejemplo, opcionalmente en un disolvente, tal como tetrahidrofurano, por ejemplo,

25 b) añadir un compuesto de fórmula (S)-8 y trifluoruro de boro, opcionalmente en forma de un complejo, tal como un complejo trifluoruro de eterato de boro por ejemplo, tal como un complejo de trifluoruro de boro tetrahidrofurano, o un complejo de trifluoruro de boro dietiléter por ejemplo; y

c) permitir que el compuesto desprotonado así formado de fórmula 2 reaccione con un compuesto de fórmula (S)-8:



**(S)-8,**

en donde PG representa un grupo t-butildimetilsililo (compuesto (S)-8a) o un grupo tetrahidropiraniilo (compuesto (S)-8b), respectivamente,

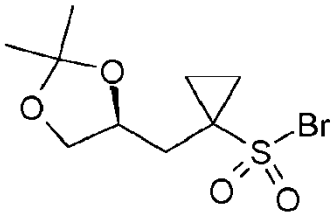
proporcionando de ese modo un compuesto de fórmula (S)-9.

- 5 En una realización adicional del primer aspecto, la presente invención se refiere a un método para preparar el compuesto de fórmula (S)-14, en donde cada una de dichas etapas A a K como se muestra en los Esquemas 1 y 2, *supra*, descrito en relación con los Esquemas 3 a 9, *supra*.

De acuerdo con un segundo aspecto, la presente invención se refiere a compuestos intermedios que son útiles en la preparación del compuesto de fórmula (S)-14 mencionado anteriormente.

- 10 En una realización de dicho segundo aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto:

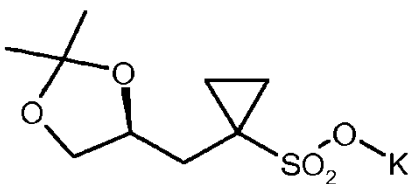
Bromuro de 1-[[[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil]ciclopropanosulfonilo (S)-10-Br:



**(S)-10-Br.**

En una realización de dicho segundo aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto:

1-[[[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil]ciclopropano-sulfonato de potasio (S)-7':

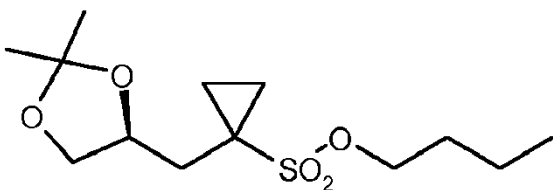


**(S)-7'**

15

En una realización de dicho segundo aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto:

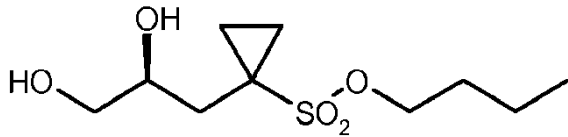
1-[[[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil]ciclopropano sulfonato de butilo (S)-6:



**(S)-6 .**

En una realización de dicho segundo aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto:

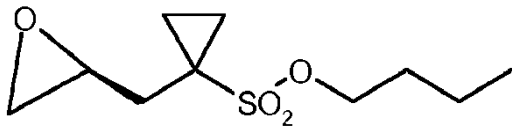
1-[(2S)-2,3-dihidropropil] ciclopropanosulfonato de butilo (S)-5:



(S)-5 .

En una realización de dicho segundo aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto:

1-[(2S)-oxiran-2-ilmetil]ciclopropanosulfonato de butilo (S)-4:

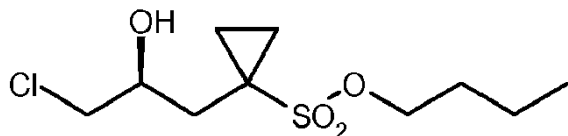


(S)-4 .

5

En una realización de dicho segundo aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto:

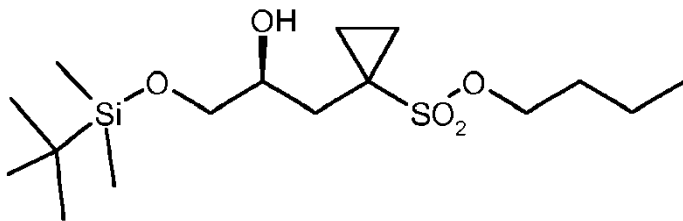
1-[(2S)-3-cloro-2-hidropropil]ciclopropanosulfonato de butilo (S)-3:



(S)-3 .

En una realización de dicho segundo aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto:

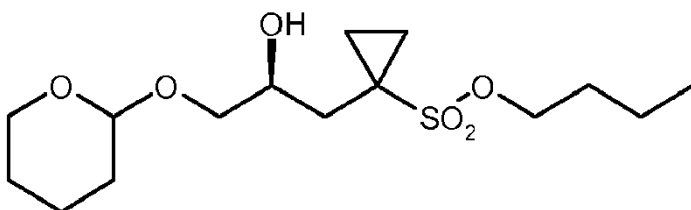
10 1-[(2S)-3-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]-2-hidropropil]ciclopropano-sulfonato de butilo (S)-9a:



(S)-9a .

En una realización de dicho segundo aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto:

1-[(2S)-2-hidroxi-3-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)propil]ciclopropano sulfonato de butilo (S)-9b:

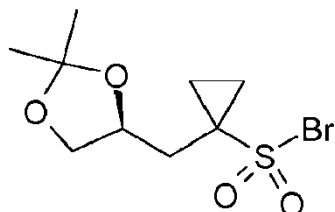


(S)-9b.

En un tercer aspecto, la presente invención se refiere al uso de los compuestos intermedios de acuerdo con el segundo aspecto, *supra*, para preparar el compuesto de fórmula (S)-14, *supra*.

En una realización de dicho tercer aspecto, la presente invención se refiere al uso de:

Bromuro de 1-[[[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil]ciclopropanosulfonilo (S)-10-Br:

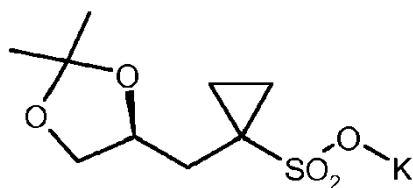


5 **(S)-10-Br**

para preparar el compuesto de fórmula (S)-14, *supra*.

En una realización de dicho tercer aspecto, la presente invención se refiere al uso de:

1-[[[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil]ciclopropano-sulfonato de potasio (S)-7':

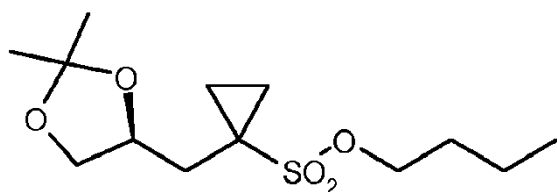


(S)-7' ;

10 para preparar el compuesto de fórmula (S)-14, *supra*.

En una realización de dicho tercer aspecto, la presente invención se refiere al uso de:

1-[[[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil]ciclopropano sulfonato de butilo (S)-6:

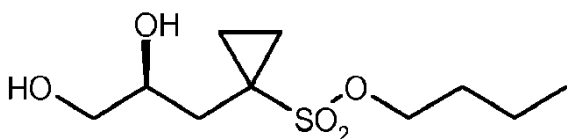


(S)-6 ;

para preparar el compuesto de fórmula (S)-14, *supra*.

15 En una realización de dicho tercer aspecto, la presente invención se refiere al uso de:

1-[(2S)-2,3-dihidroxipropil]ciclopropanosulfonato de butilo (S)-5:

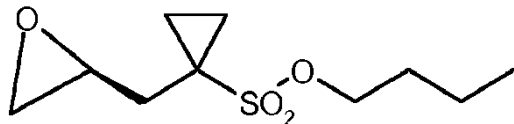


(S)-5 ;

para preparar el compuesto de fórmula (S)-14, *supra*.

En una realización de dicho tercer aspecto, la presente invención se refiere al uso de:

1-[(2S)-oxiran-2-ilmetil]ciclopropanosulfonato de butilo (S)-4:

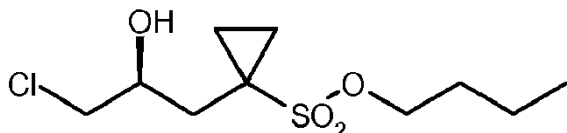


(S)-4 ;

5 para preparar el compuesto de fórmula (S)-14, *supra*.

En una realización de dicho tercer aspecto, la presente invención se refiere al uso de:

1-[(2S)-3-cloro-2-hidroxiopropil]ciclopropanosulfonato de butilo (S)-3:

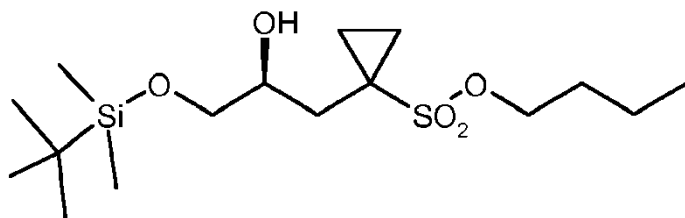


(S)-3 ;

para preparar el compuesto de fórmula (S)-14, *supra*.

10 En una realización de dicho tercer aspecto, la presente invención se refiere al uso de:

1-[(2S)-3-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]-2-hidroxiopropil]ciclopropano-sulfonato de butilo (S)-9a:

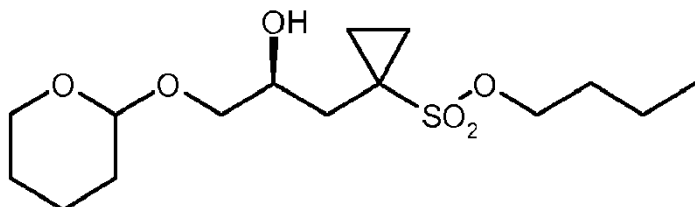


(S)-9a ;

para preparar el compuesto de fórmula (S)-14, *supra*.

En una realización de dicho tercer aspecto, la presente invención se refiere al uso de:

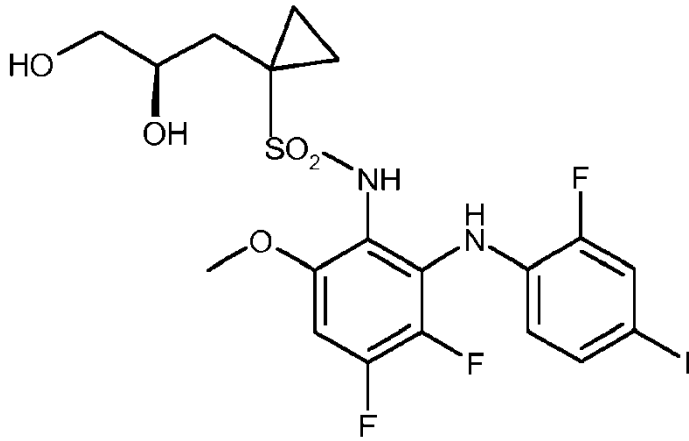
15 1-[(2S) 2-hidroxi-3-tetrahydro-2H-piran-2-iloxi]propil]ciclopropano sulfonato de butilo (S)-9b:



(S)-9b ;

para preparar el compuesto de fórmula (S)-14, *supra*.

Se describe adicionalmente en el presente documento un método para preparar N-{3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-6-metoxifenil}-1-[(2R)-2,3 -dihidroxiopropil]ciclopropanosulfonamida de fórmula (R)-14:

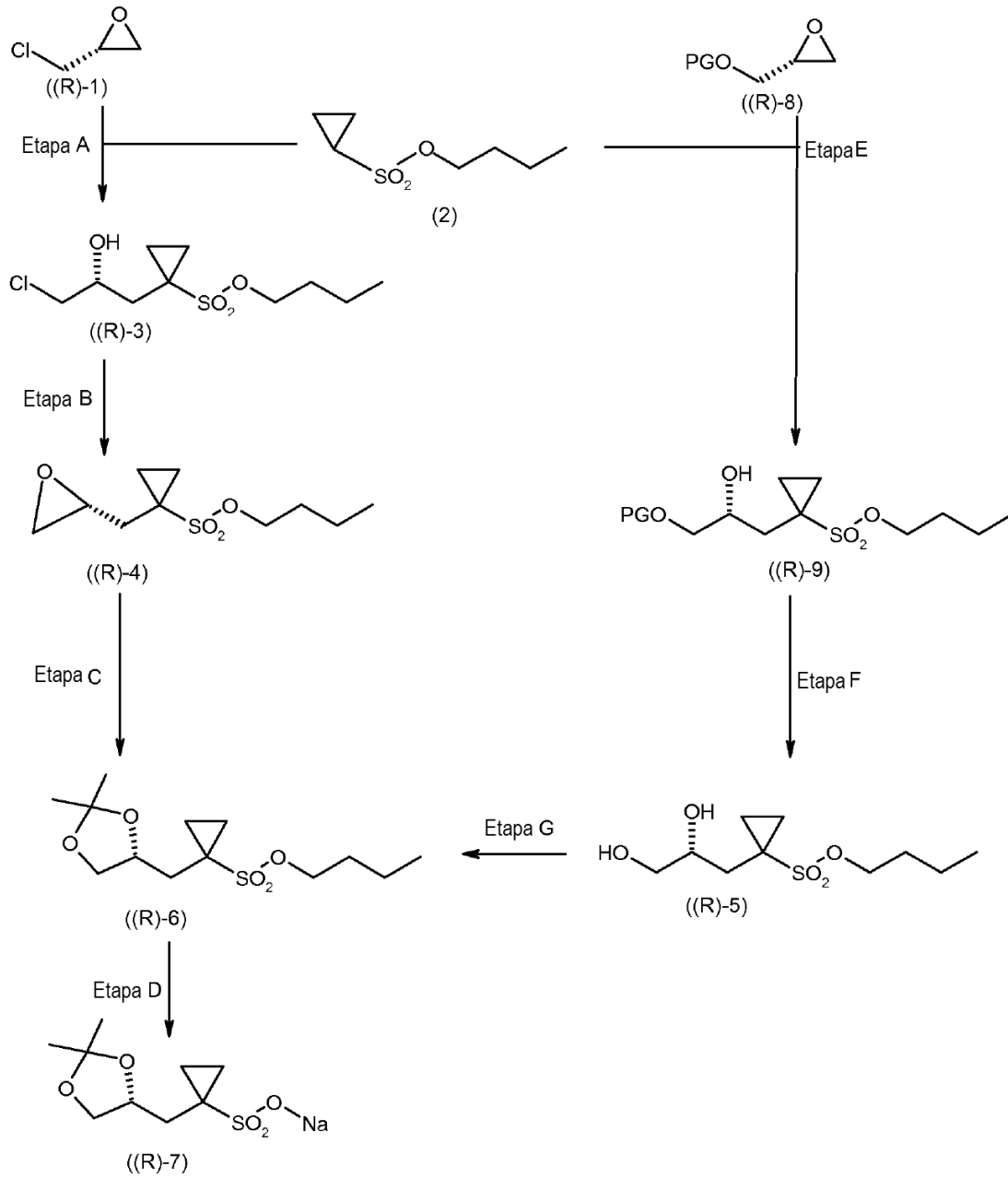


**(R)-14,**

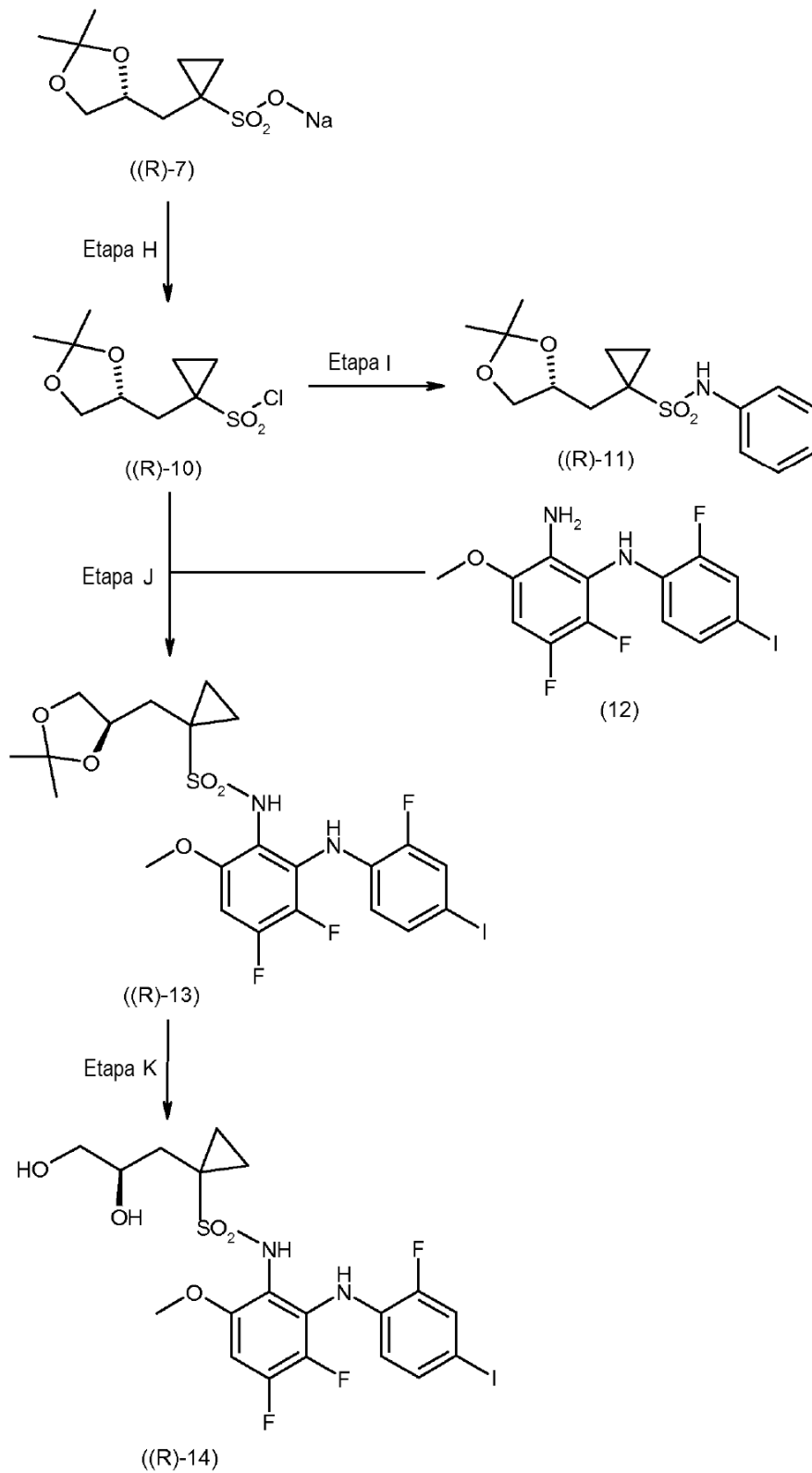
a través de los siguientes etapas que se muestran en los Esquemas C y D, *infra*:



ESQUEMA C

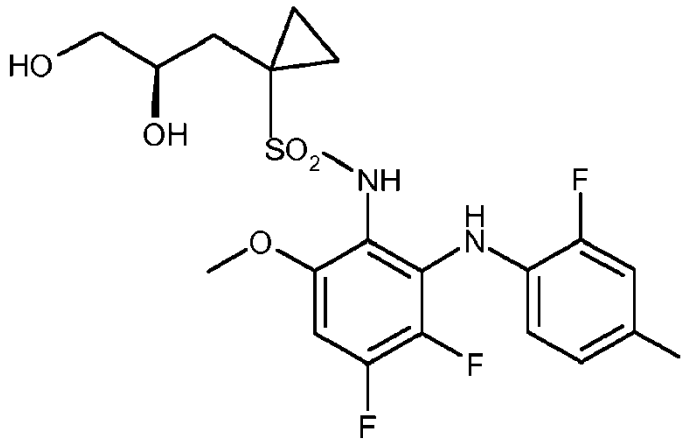


## ESQUEMA D



En este documento se describe adicionalmente un método para preparar el compuesto de fórmula (R)-14, en donde cada una de dichas etapas A a K tal como se muestra en los Esquemas C y D, *supra*, se describen en analogía a la preparación de (S)-14 en Esquemas A y B, y Esquemas 3 a 9, *supra*.

Se describe adicionalmente en el presente documento un método para preparar un compuesto de fórmula (R)-14:

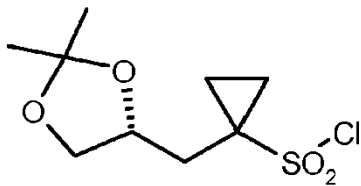


(R)-14 ;

que comprende:

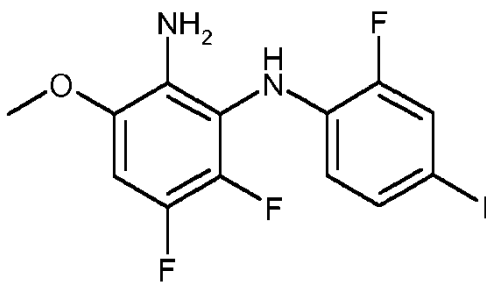
i) la siguiente etapa J:

5 en donde un compuesto de fórmula (R)-10:



(R)-10

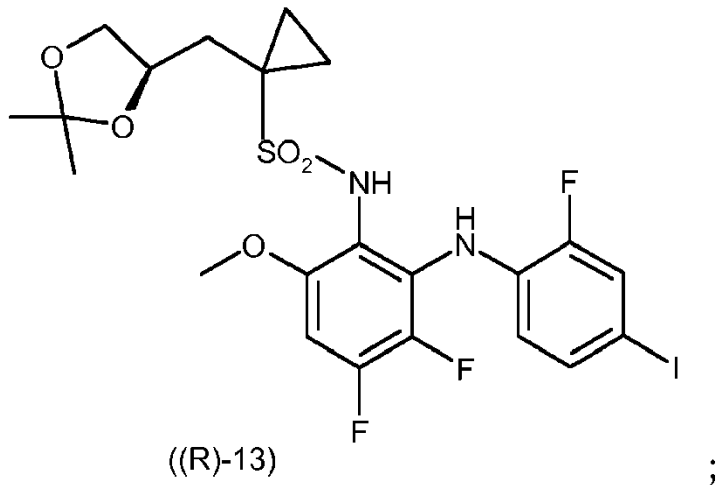
se permite que reaccione con un compuesto de fórmula (12):



(12)

10 en presencia de un bromuro, tal como bromuro de tetra-n-butilamonio o bromuro de litio, por ejemplo, opcionalmente en presencia de una base, tal como piridina, por ejemplo, opcionalmente en un disolvente, tal como sulfolano, por ejemplo,

proporcionando de este modo una mezcla de reacción que contiene un compuesto de fórmula (R)-13:



y, luego,

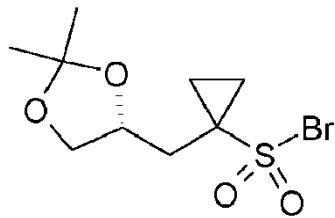
ii) la siguiente etapa K:

5 en donde se añade un ácido mineral acuoso, tal como ácido clorhídrico, por ejemplo, a dicha mezcla de reacción que contiene un compuesto de fórmula (R)-13,

proporcionando de ese modo un compuesto de fórmula (R)-14.

Alternativamente, en la etapa J mencionada anteriormente, se puede usar un catalizador, tal como 4-dimetilaminopiridina, por ejemplo, en lugar de dicho bromuro.

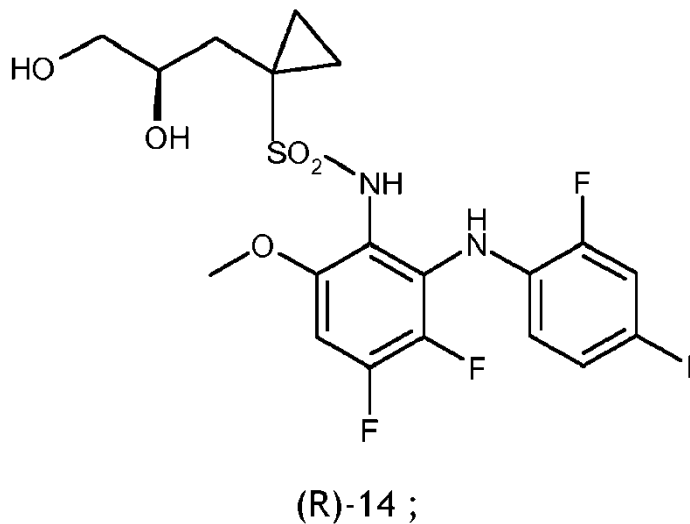
Alternativamente, en el esquema D, paso J, el compuesto de fórmula (R)-10-Br:



10 **(R)-10-Br**

puede usarse en lugar del compuesto (R)-10.

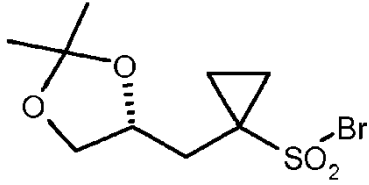
Se describe adicionalmente en el presente documento un método para preparar un compuesto de fórmula (R)-14:



que comprende:

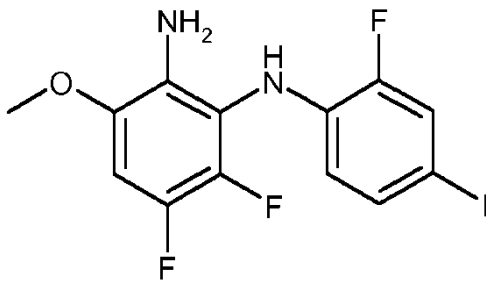
i) la siguiente etapa J:

en donde un compuesto de fórmula (R)-10-Br:



(R)-10-Br

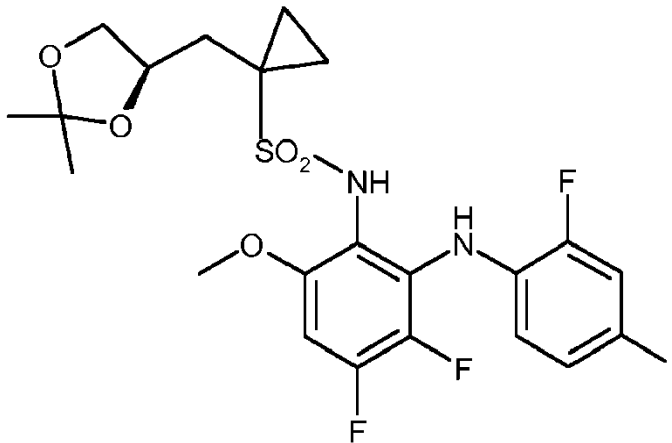
5 se permite que reaccione con un compuesto de fórmula (12):



(12)

opcionalmente en presencia de una base, tal como piridina, por ejemplo, opcionalmente en un disolvente, tal como sulfolano, por ejemplo,

proporcionando de este modo una mezcla de reacción que contiene un compuesto de fórmula (R)-13:



((R)-13)

10

;

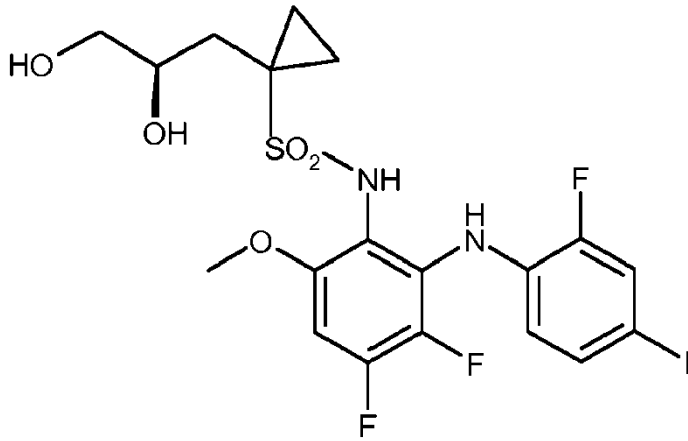
y, luego,

2. ii) la siguiente etapa K:

en donde se añade un ácido mineral acuoso, tal como ácido clorhídrico, por ejemplo, a dicha mezcla de reacción que contiene un compuesto de fórmula (R)-13,

15 proporcionando de ese modo un compuesto de fórmula (R)-14.

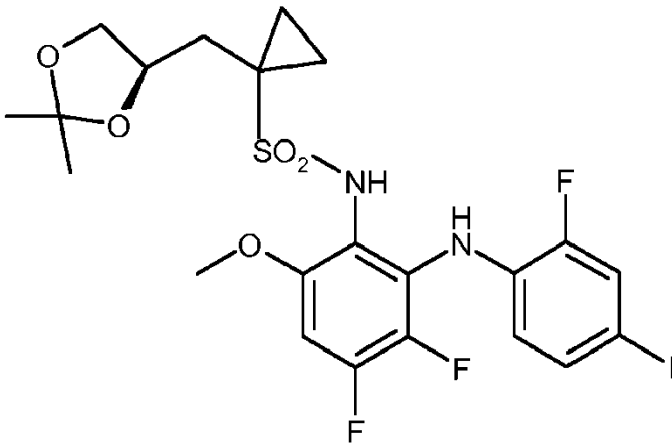
Se divulga adicionalmente en la presente memoria un método para preparar un compuesto de fórmula (R)-14:



(R)-14 ;

que comprende la siguiente etapa K:

en donde un ácido mineral acuoso, tal como ácido clorhídrico, por ejemplo, se agrega a un compuesto de fórmula (R)-13:



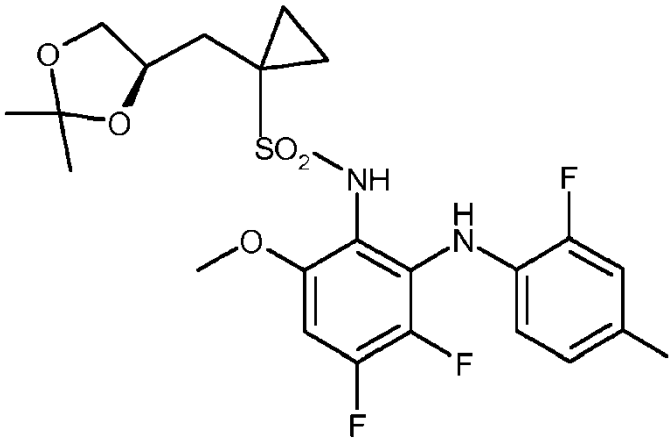
((R)-13)

5

;

proporcionando de ese modo un compuesto de fórmula (R)-14.

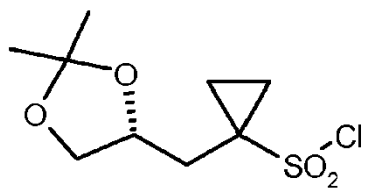
En una divulgación adicional en el presente documento, el compuesto de fórmula (R)-13 anteriormente mencionado:



((R)-13)

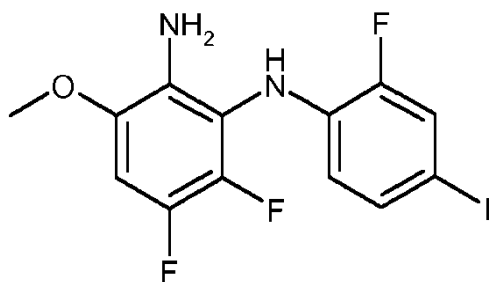
se prepara mediante la siguiente etapa J:

en donde un compuesto de fórmula (R)-10:



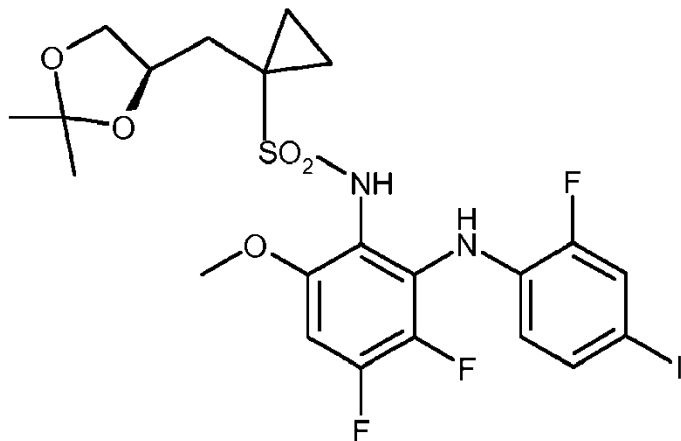
(R)-10

se permite que reaccione con un compuesto de fórmula (12):



(12)

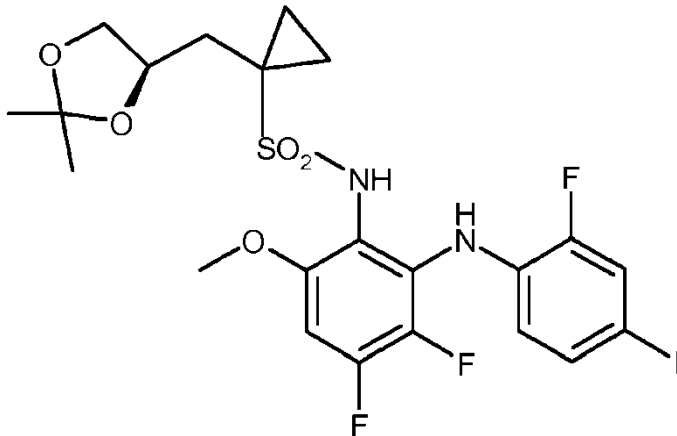
- 5 en presencia de un bromuro, tal como bromuro de tetra-n-butilamonio o bromuro de litio, por ejemplo, opcionalmente en presencia de una base, tal como piridina, por ejemplo, opcionalmente en un disolvente, tal como sulfolano, por ejemplo, proporcionando de este modo una mezcla de reacción que contiene un compuesto de fórmula (R)-13:



((R)-13)

- 10 Alternativamente, en la etapa J mencionada anteriormente, se puede usar un catalizador, tal como 4-dimetilaminopiridina, por ejemplo, en lugar de dicho bromuro.

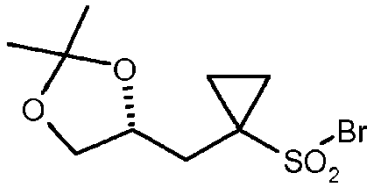
En una divulgación adicional en el presente documento, el compuesto de fórmula (R)-13 anteriormente mencionado:



((R)-13)

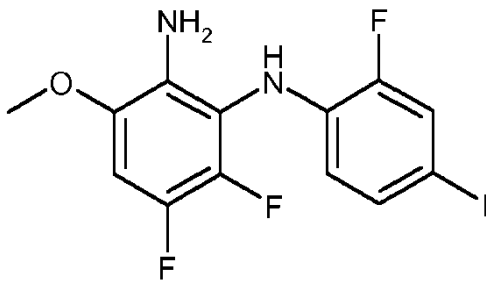
se prepara mediante la siguiente etapa J:

en donde un compuesto de fórmula (R)-10-Br:



(R)-10-Br

5 se permite que reaccione con un compuesto de fórmula (12):

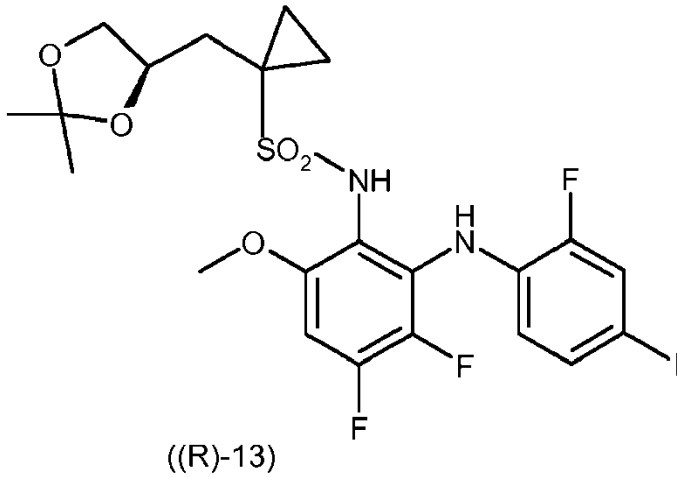


(12)

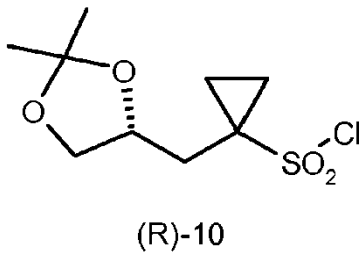
opcionalmente en presencia de una base, tal como piridina, por ejemplo, opcionalmente en un disolvente, tal como sulfolano, por ejemplo,

proporcionando de este modo una mezcla de reacción que contiene un compuesto de fórmula (R)-13:

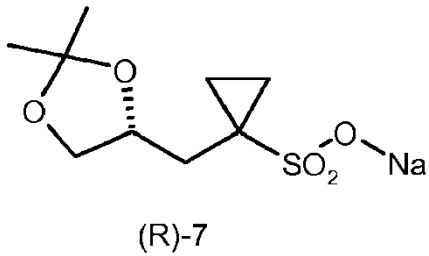




En una divulgación adicional en el presente documento, el compuesto de fórmula (R)-10 mencionado anteriormente:



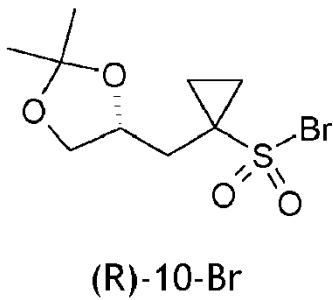
se prepara permitiendo que un compuesto de fórmula (R)-7:



5

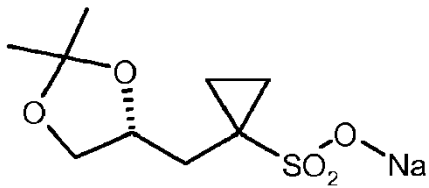
reaccione con un agente de cloración, tal como  $P(O)Cl_3$ ,  $PCl_3$  o  $SOCl_2$ , por ejemplo, opcionalmente en un disolvente, tal como piridina, por ejemplo, proporcionando de ese modo un compuesto de fórmula (R)-10.

En una divulgación adicional en el presente documento, el compuesto de fórmula (R)-10-Br mencionado anteriormente:



10

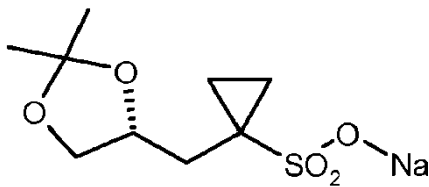
se prepara permitiendo que un compuesto de fórmula (R)-7:



(R)-7

reaccione con un agente de bromación, tal como  $P(O)Br_3$  o  $PBr_3$  por ejemplo, opcionalmente en un disolvente, tal como piridina, por ejemplo, proporcionando de ese modo un compuesto de fórmula (R)-10-Br.

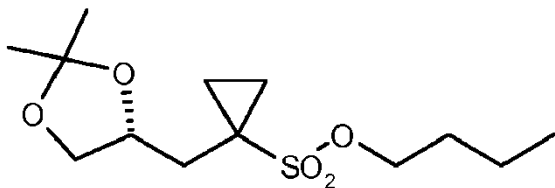
En una divulgación adicional en el presente documento, el compuesto de fórmula (R)-7 mencionado anteriormente



(R)-7

5

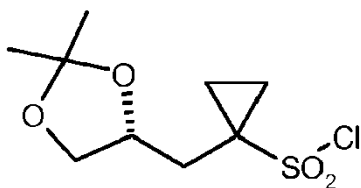
se prepara permitiendo que un compuesto de fórmula (R)-6:



(R)-6

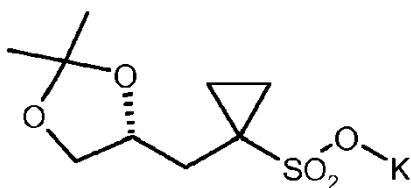
reaccione con un alcóxido de sodio, tal como metóxido de sodio, por ejemplo, opcionalmente en un disolvente, tal como metanol, por ejemplo, proporcionando de ese modo un compuesto de fórmula (R)-7.

10 Una divulgación adicional en el presente documento se refiere a un método para preparar un compuesto de fórmula (R)-10:



(R)-10

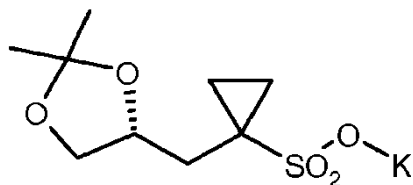
en donde un compuesto de fórmula (R)-7':



(R)-7'

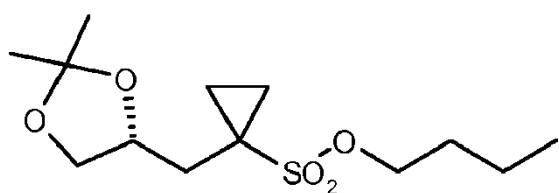
se deja reaccionar con un agente de cloración, tal como  $P(O)Cl_3$ ,  $PCl_3$  o  $SOCl_2$  por ejemplo, opcionalmente en un disolvente, tal como piridina por ejemplo, proporcionando de este modo un compuesto de fórmula (R)-10.

En una divulgación adicional en el presente documento, el compuesto de fórmula (R)-7' mencionado anteriormente:



(R)-7'

- 5 se prepara permitiendo que un compuesto de fórmula (R)-6:

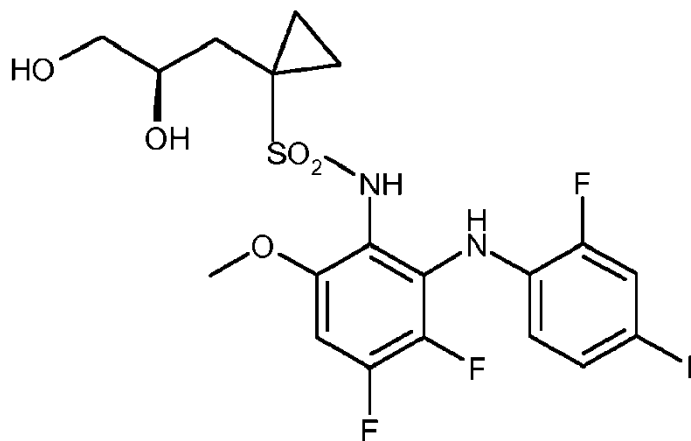


(R)-6

reaccione con un alcóxido de potasio, tal como metóxido de potasio, por ejemplo, opcionalmente en un disolvente, tal como metanol, por ejemplo,

proporcionando de ese modo un compuesto de fórmula (R)-7'.

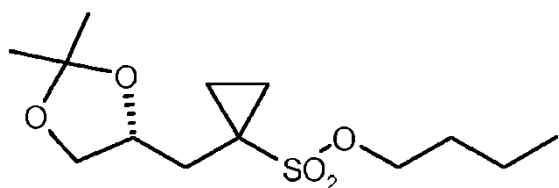
- 10 Una divulgación adicional en el presente documento se refiere a un método para preparar N-{3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-6-metoxifenil}-1-[(2R)-2,3-dihidroxiopropil] ciclopropanosulfonamida de fórmula (R)-14:



(R)-14 ;

que comprende la siguiente etapa D:

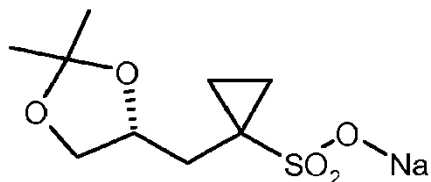
en donde un compuesto de fórmula (R)-6:



(R)-6

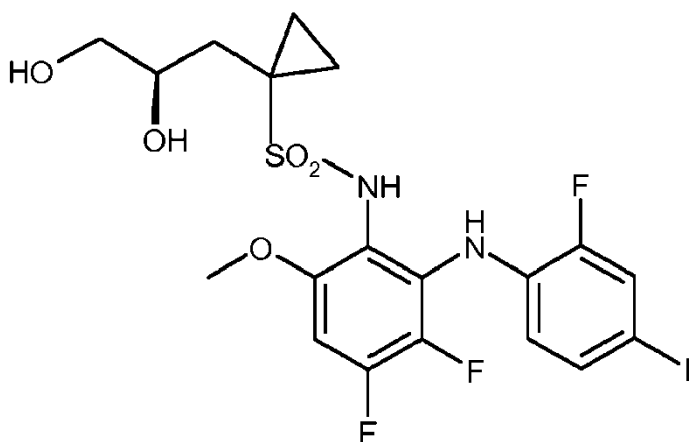
se deja reaccionar con un alcóxido de sodio, tal como metóxido de sodio, por ejemplo, opcionalmente en un disolvente, tal como metanol, por ejemplo,

proporcionando de este modo un compuesto de fórmula (R)-7:



(R)-7

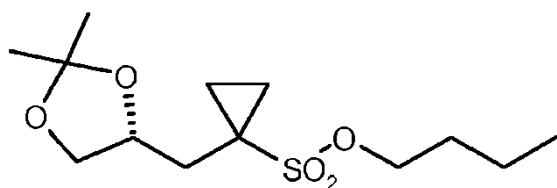
- 5 Una divulgación adicional en el presente documento se refiere a un método para preparar N-{3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-6-metoxifenil}-1-[(2R)-2,3-dihidroxiopropil]ciclopropanosulfonamida de fórmula (R)-14:



(R)-14 ;

que comprende la siguiente etapa D:

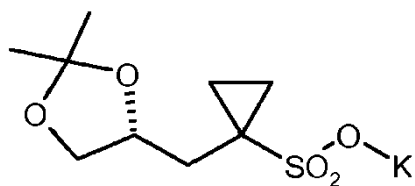
en donde un compuesto de fórmula (R)-6:



(R)-6

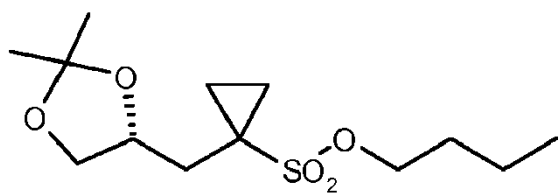
- 10 se deja reaccionar con un alcóxido de potasio, tal como metóxido de potasio, por ejemplo, opcionalmente en un disolvente, tal como metanol, por ejemplo,

proporcionando de ese modo un compuesto de fórmula (R)-7':



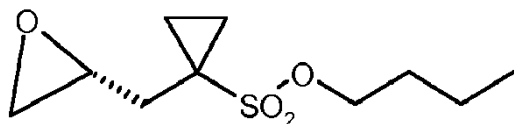
(R)-7'

- 15 En una divulgación adicional en el presente documento, el compuesto de fórmula (R)-6 mencionado anteriormente



(R)-6

se prepara permitiendo que un compuesto de fórmula (R)-4:

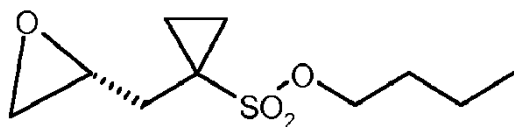


(R)-4

reaccione con:

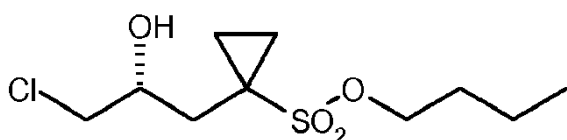
- 5 a) trifluoruro de boro, opcionalmente en forma de un complejo, tal como un complejo de eterato trifluoruro de boro por ejemplo, tal como un complejo de trifluoruro de boro tetrahidrofurano, o un complejo de trifluoruro de boro dietiléter, por ejemplo, opcionalmente en un disolvente tal como acetona para ejemplo, o
  - b) hidrato de ácido fosfomolibdico, opcionalmente en un disolvente tal como acetona, por ejemplo,
- proporcionando de este modo un compuesto de fórmula (R)-6.

- 10 En una divulgación adicional en el presente documento, el compuesto de fórmula (R)-4 mencionado anteriormente



(R)-4

se prepara permitiendo que un compuesto de fórmula (R)-3:

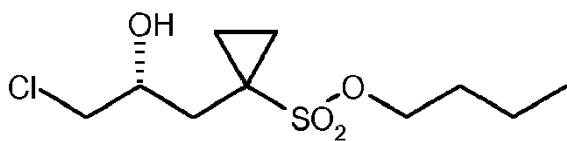


(R)-3 ;

- 15 reaccione con una base, tal como hidróxido de sodio, por ejemplo, opcionalmente en un disolvente, tal como agua, por ejemplo,

proporcionando de este modo un compuesto de fórmula (R)-4.

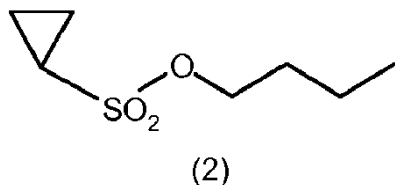
En una divulgación adicional en la presente memoria, el compuesto de fórmula (R)-3 mencionado anteriormente



(R)-3 ;

se prepara al:

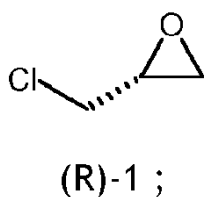
a) permitir que un compuesto de fórmula 2:



reaccione con una base, tal como n-butil-litio, por ejemplo, opcionalmente en un disolvente, tal como tetrahidrofurano, por ejemplo,

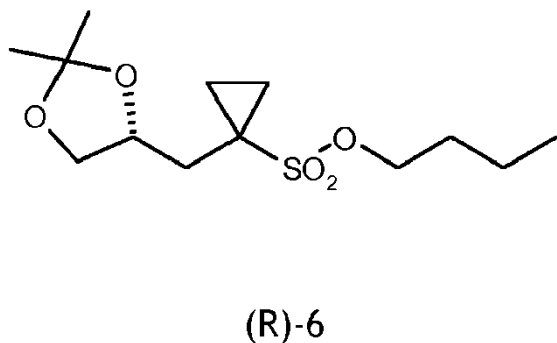
5 b) añadir un compuesto de fórmula (R)-1 y trifluoruro de boro, opcionalmente en forma de un complejo, tal como un complejo de eterato de trifluoruro de boro por ejemplo, tal como un complejo de trifluoruro de boro tetrahidrofurano, o un complejo de trifluoruro de boro dietiléter por ejemplo; y

c) permitir que el compuesto desprotonado así formado de fórmula 2 reaccione con un compuesto de fórmula (R)-1:

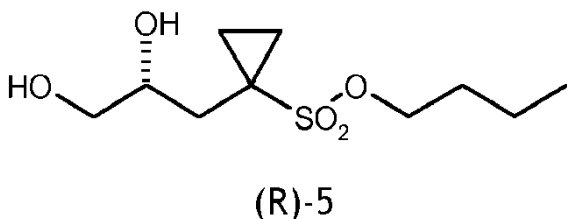


10 proporcionando de este modo un compuesto de fórmula (R)-3.

En una divulgación adicional en el presente documento, el compuesto de fórmula (R)-6 mencionado anteriormente



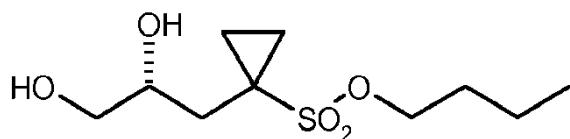
se prepara permitiendo que un compuesto de fórmula (R)-5:



15 reaccione con 2,2-dimetoxipropano, opcionalmente en un disolvente, tal como tetrahidrofurano por ejemplo y opcionalmente en presencia de un catalizador, tal como p-toluenosulfonato de piridinio, por ejemplo,

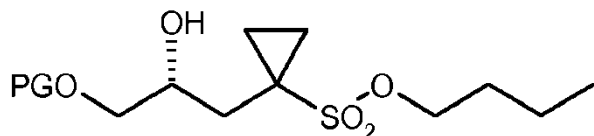
proporcionando de este modo un compuesto de fórmula (R)-6.

En una divulgación adicional en el presente documento, el compuesto de fórmula (R)-5 mencionado anteriormente



(R)-5

se prepara permitiendo que un compuesto de fórmula (R)-9:



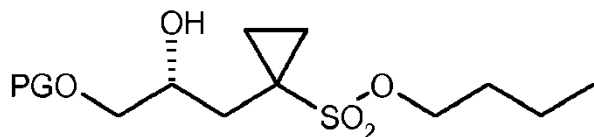
(R)-9 ;

5 en donde PG representa un grupo protector, tal como un grupo t-butildimetilsililo (compuesto (R)-9a) o un grupo tetrahidropiraniilo (compuesto (R)-9b), por ejemplo,

reaccione con un ácido, tal como ácido clorhídrico o ácido p-toluenosulfónico, por ejemplo, opcionalmente en un disolvente, tal como metanol, por ejemplo,

proporcionando de ese modo un compuesto de fórmula (R)-5.

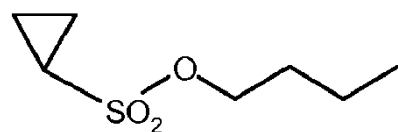
En una divulgación adicional en el presente documento, el compuesto de fórmula (R)-9 mencionado anteriormente



(R)-9 ;

10 en donde PG representa un grupo t-butildimetilsililo (compuesto (R)-9a) o un grupo tetrahidropiraniilo (compuesto (R)-9b), se prepara mediante:

a) permitir que un compuesto de fórmula 2:

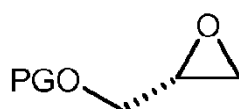


(2)

15 reaccione con una base, tal como n-butil-litio, por ejemplo, opcionalmente en un disolvente, tal como tetrahidrofurano, por ejemplo,

b) añadir un compuesto de fórmula (R)-8 y trifluoruro de boro, opcionalmente en forma de un complejo, tal como un complejo trifluoruro de eterato de boro por ejemplo, tal como un complejo de trifluoruro de boro tetrahidrofurano, o un complejo de trifluoruro de boro dietiléter por ejemplo; y

20 c) permitir que el compuesto desprotonado así formado de fórmula 2 reaccione con un compuesto de fórmula (R)-8:



(R)-8,

en donde PG representa un grupo t-butildimetilsililo (compuesto (R)-8a) o un grupo tetrahidropiraniilo (compuesto (R)-8b), respectivamente,

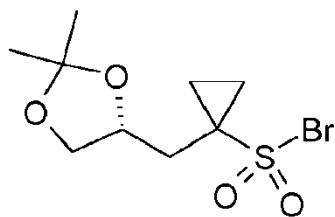
proporcionando de ese modo un compuesto de fórmula (R)-9.

- 5 En una divulgación adicional en el presente documento, la presente invención se refiere a un método para preparar el compuesto de fórmula (R)-14, en donde cada una de dichas etapas A a K tal como se muestra en los Esquemas C y D, anteriormente se describen en relación a los Esquemas 3 a 9, *supra*.

De acuerdo con el segundo aspecto, la presente invención se refiere a compuestos intermedios que son útiles en la preparación del compuesto de fórmula (R)-14 mencionado anteriormente.

En una realización de dicho segundo aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto:

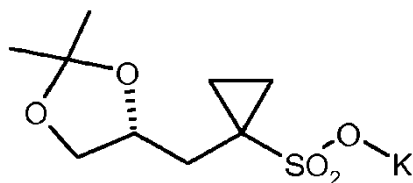
- 10 Bromuro de 1-[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil]ciclopropanosulfonilo (R)-10-Br:



(R)-10-Br .

En una realización de dicho segundo aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto:

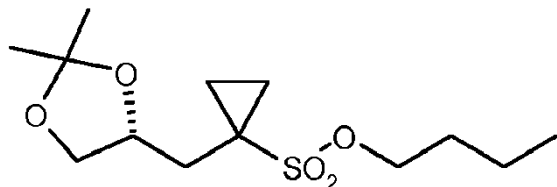
1-[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil]ciclopropanosulfonato de potasio (R)-7':



(R)-7' .

- 15 En una realización de dicho segundo aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto:

1-[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil]ciclopropan sulfonato de butilo (R)-6:

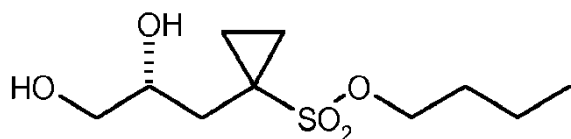


(R)-6 .

En una realización de dicho segundo aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto:

1-[(2R)-2,3-dihidroxiopropil]ciclopropanosulfonato de butilo (R)-5:

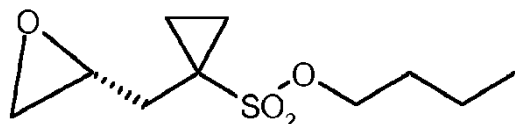




(R)-5 .

En una realización de dicho segundo aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto:

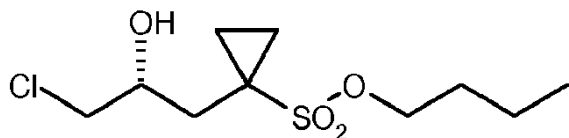
1-[(2R)-oxiran-2-ilmetil]ciclopropanosulfonato de butilo (R)-4:



(R)-4 .

5 En una realización de dicho segundo aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto:

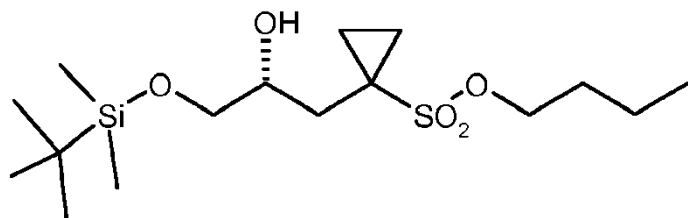
1-[(2R)-3-cloro-2-hidroxipropil]ciclopropanosulfonato de butilo (R)-3:



(R)-3 .

En una realización de dicho segundo aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto:

1-[(2R)-3-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]-2-hidroxipropil]ciclopropanosulfonato de butilo (R)-9a:

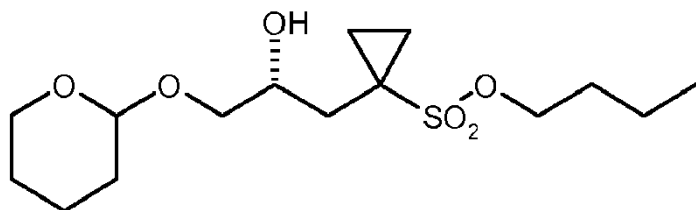


(R)-9a .

10

En una realización de dicho segundo aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto:

1-[(2R)-2-hidroxipropil-3-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)]ciclopropano sulfonato de butilo (R)-9b:

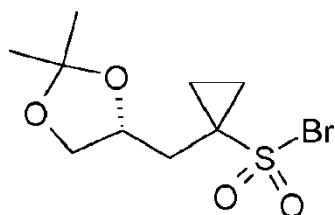


(R)-9b.

15 Una divulgación adicional en el presente documento se refiere al uso de los compuestos intermedios de acuerdo con el segundo aspecto, supra, para preparar el compuesto de fórmula (R)-14, supra.

Una divulgación adicional en el presente documento se refiere al uso de:

Bromuro de 1-[[[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil]ciclopropanosulfonilo (R)-10-Br:

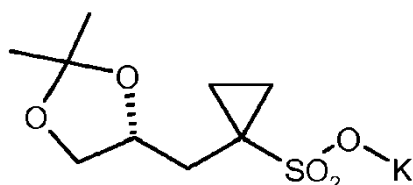


**(R)-10-Br**

para preparar el compuesto de fórmula (R)-14, *supra*.

5 Una descripción posterior en el presente se refiere al uso de:

1-[[[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil]ciclopropanosulfonato de potasio (R)-7':

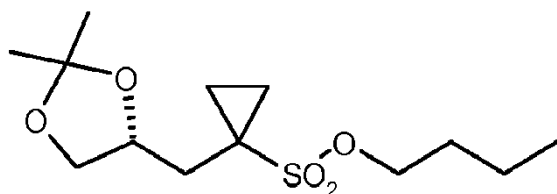


**(R)-7'** ;

para preparar el compuesto de fórmula (R)-14, *supra*.

Una divulgación adicional en el presente documento se refiere al uso de:

10 1-[[[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil]ciclopropan sulfonato de butilo (R)-6:

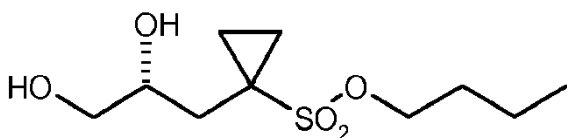


**(R)-6 ;**

para preparar el compuesto de fórmula (R)-14, *supra*.

Una descripción posterior en el presente se refiere al uso de:

15 1-[(2R)-2,3-dihidroxipropil]ciclopropanosulfonato de butilo (R)-5:

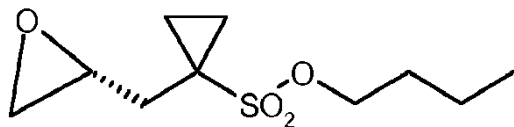


**(R)-5 ;**

para preparar el compuesto de fórmula (R)-14, *supra*.

Una descripción posterior en el presente se refiere al uso de:

1-[(2R)-oxiran-2-ilmetil]ciclopropanosulfonato de butilo (R)-4:

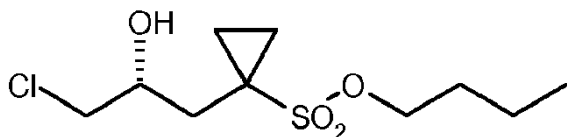


(R)-4 ;

para preparar el compuesto de fórmula (R)-14, *supra*.

Una divulgación adicional en el presente documento se refiere al uso de:

5 1-[(2R)-3-cloro-2-hidroxiopropil]ciclopropano sulfonato de butilo (R)-3:

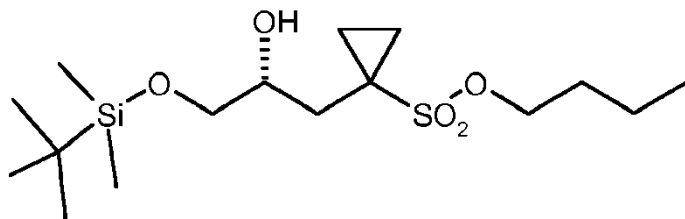


(R)-3 ;

para preparar el compuesto de fórmula (R)-14, *supra*.

Una descripción posterior en el presente se refiere al uso de:

1-[(2R)-3-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]-2-hidroxiopropil]ciclopropanosulfonato de butilo (R)-9a:



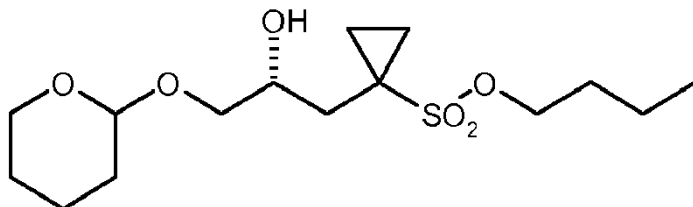
(R)-9a ;

10

para preparar el compuesto de fórmula (R)-14, *supra*.

Una divulgación adicional en el presente documento se refiere al uso de:

1-[(2R)-2-hidroxi-3-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)propil]ciclopropano sulfonato de butilo (R)-9b:



(R)-9b ;

15

para preparar el compuesto de fórmula (R)-14, *supra*.

En el contexto de la presente invención, el término "disolvente", como opcionalmente se presenta en cualquier etapa de reacción del método de la invención, se entiende, tal como lo entiende el experto en la técnica, como cualquier otra sustancia en la que los materiales se disuelven para formar una solución, tal como, sin limitarse a: un disolvente polar, como un disolvente prótico polar, como agua, n-butanol, isopropanol, n-propanol, etanol, metanol o ácido fórmico o ácido acético, etc., por ejemplo; un disolvente aprótico polar, tal como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano,

20

acetona, acetonitrilo, dimetilformamida, sulfolano, piridina o dimetilsulfóxido, etc., por ejemplo; o un disolvente no polar, tal como pentano, hexano, benceno, tolueno, dietil éter, metil etil cetona, diclorometano, cloroformo, tetraclorometano, acetato de etilo, etc., por ejemplo; o cualquier mezcla de los disolventes enumerados anteriormente.

5 Se entiende que cualquier combinación de las definiciones dadas en las realizaciones mencionadas anteriormente es posible dentro del contexto de la presente invención.

La invención se entenderá mejor después de leer los ejemplos a continuación, que se proporcionan a modo de ilustración de la presente invención. Los ejemplos siguientes de ninguna manera constituyen una limitación de la presente invención como se describe en el presente texto y como se define en las reivindicaciones adjuntas a la misma.

10 Sección experimental

### Ejemplos

Abreviaturas utilizadas:

Las siguientes abreviaturas usadas en los Ejemplos tienen los siguientes significados:

	TMEDA	N,N,N',N'-Tetrametiletilendiamina
15	DMI	1,3-dimetil-2-imidazolidinona
	DMPU	1,3-Dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona
	conc.	Concentrado
	h	hora/horas
	THF	tetrahidrofurano
20	<sup>1</sup> H-RMN	Espectroscopia de resonancia magnética nuclear de protones: los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se dan en ppm.
	s	singlete
	bs	singlete ancho
	d	doblete
25	dd	doblete de dobletes
	t	triplete

### General

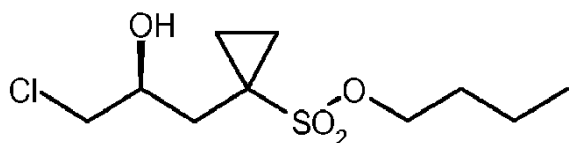
30 El ciclopropanosulfonato de butilo 2 y 5,6-difluoro-N1-(4-fluoro-2-yodofenil)-3-metoxibenceno-1,2-diamina se pueden preparar como se describe en [ref. 2, Ejemplo 12, Etapa B, y Ejemplo 50, Etapa B, respectivamente]. Todos los demás reactivos están disponibles comercialmente.

Ejemplo 1: Procedimiento general para la síntesis de 1-[2-hidroxiopropil]ciclopropanosulfonatos de butilo sustituidos (GP1):

35 Una solución de ciclopropanosulfonato de butilo 2 (1.2 g, 6.7 mmol) en THF (24 mL) se enfrió a -78°C y se añadió n-butillitio (1.6 M en n-hexano, 5.0 mL, 8.1 mmol) durante 5 minutos. La mezcla se agitó durante 30 minutos y se añadió derivado de epoxipropano 1 u 8 (8.1 mmol) seguido de la adición de trifluoruro de boro eterato de dietilo (0.84 mL, 6.7 mmol). La solución se agitó durante 1 h a -78°C, se retiró el baño de enfriamiento y se continuó la agitación durante 2 horas adicionales. Para el tratamiento acuoso se añadió ácido clorhídrico diluido (10%, 0.8 mL), agua (10 mL) y acetato de etilo (20 mL). La capa orgánica se concentró a 40°C para proporcionar el 1-[2-hidroxiopropil]ciclopropanosulfonato de butilo correspondiente 3.

40 Según GP1, se prepararon los siguientes compuestos:

Ejemplo 1a: 1-[(2S)-3-cloro-2-hidroxiopropil]ciclopropanosulfonato de butilo (S)-3



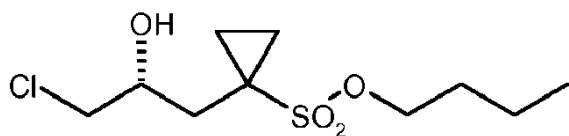
(S)-3 se obtuvo a partir de (S)-epiclorohidrina (S)-1 con un rendimiento del 81.3%.

R<sub>f</sub>: 0.19 (gel de sílice, n-hexano/acetato de etilo 3:1)

MS (DCI): m/z = 288.0 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>(100), 271 [M+H]<sup>+</sup>(14)

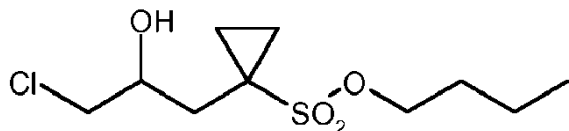
- 5 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ = 0.90 - 1.04 (m, 4 H) 1.15 - 1.23 (m, 1 H) 1.39 - 1.57 (m, 4 H) 1.67 - 1.80 (m, 2 H) 1.90 (dd, J=15.28, 8.68 Hz, 1 H) 2.15 (dd, J=15.41, 3.67 Hz, 1 H) 2.5 - 3.0 (br. s, 2H) 3.51 - 3.73 (m, 2 H) 4.13 - 4.34 (m, 3 H) ppm

Ejemplo 1b: 1-[(2R)-3-cloro-2-hidroxipropil]ciclopropanosulfonato de butilo (R)-3



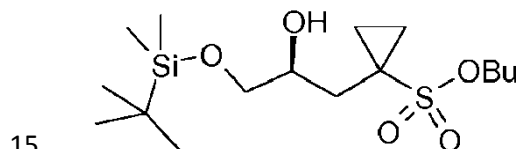
- 10 (R)-3 se obtuvo a partir de (R)-epiclorohidrina (R)-1 con un rendimiento del 98.7%. Datos analíticos véase (S)-3.

Ejemplo 1c: 1-[3-cloro-2-hidroxipropil]ciclopropanosulfonato de butilo rac-3



rac-3 se obtuvo de epiclorohidrina con un rendimiento del 72.5%. Datos analíticos véase (S)-3

Ejemplo 1d: 1-[(2S)-3-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]-2-hidroxipropil]ciclopropanosulfonato de butilo (S)-9a



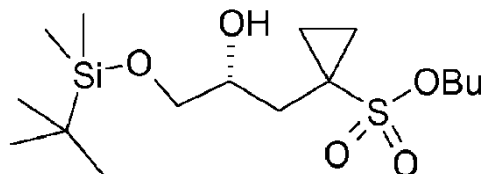
(S)-9a se preparó a partir de tert-butil (dimetil) [(2S)-oxiran-2-ilmetoxi]silano con un rendimiento del 100% (producto crudo).

R<sub>f</sub>: 0.43 (gel de sílice, n-hexano/acetato de etilo 3:1)

GC-MS: m/z = 384.1 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>(100), 367.0 [M+H]<sup>+</sup>(8)

- 20 El producto crudo se convirtió sin purificación adicional en (S)-5

Ejemplo 1e: 1-[(2R)-3-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]-2-hidroxipropil]ciclopropanosulfonato de butilo (R)-9a



(R)-9a se preparó a partir de tert-butil (dimetil)[(2R)-oxiran-2-ilmetoxi]silano con un rendimiento del 100% (producto crudo).

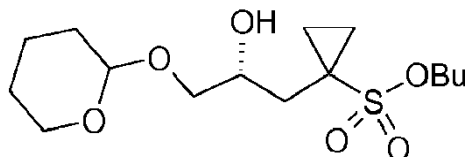
- 25 GC-MS: 70% (R)-9a, 7% (R)-5

R<sub>f</sub>: 0.43 (sílica gel, n-hexano/acetato de etilo 3:1)

MS (DCI): m/z = 384.0 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>(34), 367.1 [M+H]<sup>+</sup>(38), 270.1 [M<sub>(R)-2</sub>+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>(100)

El producto crudo se convirtió sin purificación adicional en (R)-5

Ejemplo 1f: 1-[(2R)-2-hidroxi-3-(tetrahidro-2H-pirano-2-ilo)propil]ciclopropanosulfonato de butilo (R)-9b



5 (R)-9b se preparó a partir de 2-[(2R)-oxiran-2-ilmetoxi]tetrahidro-2H-pirano con un rendimiento del 100% (producto crudo) y se convirtió sin (R)-5 purificación

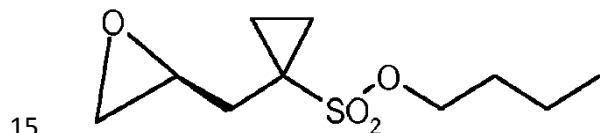
R<sub>f</sub>: 0.29 (sílica gel, n-hexano/acetato de etilo 3:1)

MS (DCI): m/z = 354.0 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>(5), 337.1 [M+H]<sup>+</sup>(4), 270.1 [M<sub>(R)-2</sub> +NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>(100), 253.1 [M<sub>(R)-2</sub>+H]<sup>+</sup>(15)

Ejemplo 2: Procedimiento general para la síntesis de butil 1-[oxiran-2-ilmetil]ciclopropano-sulfonatos 4 (GP2):

10 A una solución de 3 (22.1 mmol) en tetrahidrofurano (29 mL) se añadió una solución de hidróxido de sodio (33.2 mmol) en agua (22 mL) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente para completar la conversión (TLC de sílice gel, tolueno/acetato de etilo 5:1). La mezcla de reacción se lavó con acetato de etilo (30 mL), la capa orgánica se concentró y el producto crudo se purificó por cromatografía (gel de sílice, tolueno/acetato de etilo 5:1). Según GP2, se prepararon los siguientes compuestos:

Ejemplo 2a: 1-[(2S)-oxiran-2-ilmetil]ciclopropanosulfonato de butilo (S)-4



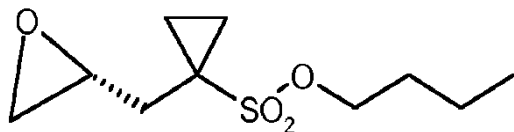
(S)-4 se obtuvo de (S)-3 con un rendimiento del 85.0%

R<sub>f</sub>: 0.40 (sílica gel, tolueno/acetato de etilo 5:1)

MS (DCI): m/z = 252.1 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>(100), 235.0 [M+H]<sup>+</sup>(10),

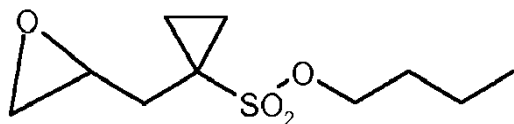
20 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ = 0.89 - 1.06 (m, 4 H) 1.14 - 1.23 (m, 1 H) 1.37 - 1.55 (m, 4 H) 1.61 - 1.79 (m, 3 H) 2.40 (m, *J*=15.28, 4.52 Hz, 1 H) 2.48 (dd, *J*=4.89, 2.69 Hz, 1 H) 2.76 - 2.85 (m, 1 H) 3.14 - 3.23 (m, 1 H) 4.25 (td, *J*=6.48, 0.98 Hz, 2 H) ppm.

Ejemplo 2b: 1-[(2R)-oxiran-2-ilmetil]ciclopropanosulfonato de butilo (R)-4



(R)-4 se obtuvo a partir de (R)-3 con un rendimiento del 86.3%. Datos analíticos véase (S)-4

25 Ejemplo 2c: butil 1-[oxiran-2-ilmetil]ciclopropanosulfonato rac-4



rac-4 se obtuvo de rac-3 con un rendimiento del 92.5%. Datos analíticos véase (S)-4

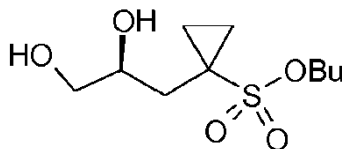
Ejemplo 3: Procedimiento general para la síntesis de 1-[2,3-dihidroxiopropil]ciclopropano-sulfonatos de butilo 5 por desprotección ácida de 9a (GP3):

30 Se añadió ácido clorhídrico (10%, 4 mL) y metanol (24.5 ml) a 9a (6.7 mmol) y se agitó hasta que la TLC (gel de sílice, hexanos/acetato de etilo 3:1) indicó la conversión completa (1h). Para el tratamiento acuoso, se añadió acetato de etilo (50 mL) y se lavó con una solución de hidrogenocarbonato de sodio acuosa saturada (2 x 20 mL). La capa

orgánica se concentró y el aceite residual se purificó por cromatografía (gel de sílice, 1. hexanos/acetato de etilo 3:1, 2. acetato de etilo).

De acuerdo con GP3, se prepararon los siguientes compuestos:

Ejemplo 3a: 1-[(2S)-2,3-dihidroxiopropil]ciclopropanosulfonato de butilo (S)-5



5

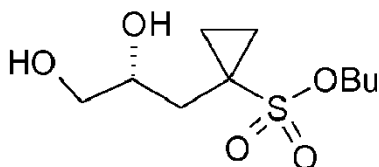
(S)-5 se obtuvo de (S)-9a con un rendimiento del 97.1%

R<sub>f</sub>: 0.36 (sílica gel, acetato de etilo);

MS (DCI): m/z = 270.1 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>(100), 253.1 [M+H]<sup>+</sup>(17)

10 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ = 0.90 - 1.03 (m, 4 H) 1.12 - 1.19 (m, 1 H) 1.38 - 1.54 (m, 4 H) 1.68 - 1.79 (m, 2 H) 1.84 (dd, J=15.41, 9.29 Hz, 1 H) 2.00 (dd, J=15.41, 3.42 Hz, 1 H) 2.55 (m, 1 H) 3.23 (d, J=3.91 Hz, 1 H) 3.47 (dt, J=11.37, 5.81 Hz, 1 H) 3.60 - 3.72 (m, 1 H) 4.11 (dt, J=6.11, 2.81 Hz, 1 H) 4.25 (td, J=6.60, 1.47 Hz, 2 H) ppm

Ejemplo 3b: 1-[(2R)-2,3-dihidroxiopropil] ciclopropanosulfonato de butilo (R)-5



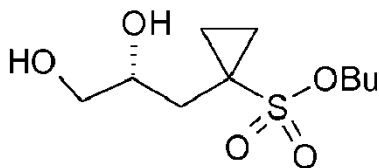
(R)-5 se obtuvo a partir de (R)-9a con un rendimiento de 88.2.

15 R<sub>f</sub>: 0.36 (sílica gel, acetato de etilo);

MS (DCI): m/z = 270.1 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>(100), 253.1 [M+H]<sup>+</sup>(17)

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ = 0.90 - 1.03 (m, 4 H) 1.12 - 1.19 (m, 1 H) 1.38 - 1.54 (m, 4 H) 1.68 - 1.79 (m, 2 H) 1.84 (dd, J=15.41, 9.29 Hz, 1 H) 2.00 (dd, J=15.41, 3.42 Hz, 1 H) 2.55 (m, 1 H) 3.23 (d, J=3.91 Hz, 1 H) 3.47 (dt, J=11.37, 5.81 Hz, 1 H) 3.60 - 3.72 (m, 1 H) 4.11 (dt, J=6.11, 2.81 Hz, 1 H) 4.25 (td, J=6.60, 1.47 Hz, 2 H) ppm

20 Ejemplo 3c: Preparación de 1-[(2R)-2,3-dihidroxiopropil]ciclopropanosulfonato de butilo (R)-5 por hidrólisis de (R)-9b



El (R)-9b crudo (10 mmol) se disolvió en metanol (38 mL), se añadió ácido p-toluenosulfónico (30 mg) y se continuó la agitación durante 5.5 horas hasta que se completó la reacción (TLC, gel de sílice, acetato de etilo) La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo) para producir un aceite incoloro.

25 Rendimiento: 1.1 g, 40.4%

R<sub>f</sub>: 0.36 (sílica gel, acetato de etilo);

MS (DCI): m/z = 270.1 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>(100), 253.1 [M+H]<sup>+</sup>(17)

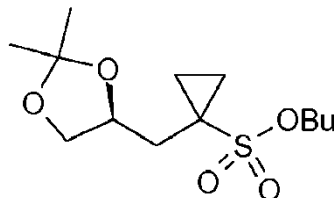
30 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ = 0.90 - 1.03 (m, 4 H) 1.12 - 1.19 (m, 1 H) 1.38 - 1.54 (m, 4 H) 1.68 - 1.79 (m, 2 H) 1.84 (dd, J=15.41, 9.29 Hz, 1 H) 2.00 (dd, J=15.41, 3.42 Hz, 1 H) 2.55 (m, 1 H) 3.23 (d, J=3.91 Hz, 1 H) 3.47 (dt, J=11.37, 5.81 Hz, 1 H) 3.60 - 3.72 (m, 1 H) 4.11 (dt, J=6.11, 2.81 Hz, 1 H) 4.25 (td, J=6.60, 1.47 Hz, 2 H) ppm

Ejemplo 4: Procedimiento general para la síntesis de 1-[[2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil]-ciclopropanosulfonatos de butilo 6 a partir de dioles 5

Se añadió 2,2-dimetoxipropano (1.5 ml, 11.9 mmol) y p-toluenosulfonato de piridinio (29.9 mg, 0.1 mmol) a una solución de 5 (0.6 g, 4.0 mmol) en THF (2.4 mL). Se agitó hasta la conversión completa durante la noche (TLC, gel de sílice,

acetato de etilo). Acetato de etilo (20 mL) y una solución acuosa saturada se añadió una solución de hidrogenocarbonato de sodio (10 mL); la capa orgánica se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a 40°C. El residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, hexano/acetato de etilo 3:1).

Ejemplo 4a: 1-[[[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil]ciclopropanosulfonato de butilo (S)-6



5

(S)-6 se obtuvo a partir de (S)-5 con un rendimiento del 84.1%.

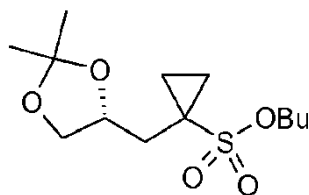
R<sub>f</sub>: 0.40 (sílica gel, n-hexano/acetato de etilo 3:1)

MS (DCI): m/z = 310.1 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>(27), 293.0 [M+H]<sup>+</sup>(100), 277.0 (6), 235.0 (14), 196.0 (3)

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Cloroformo-d) δ = 0.83 - 0.96 (m, 4 H) 1.12 - 1.20 (m, 1 H) 1.27 (s, 3 H) 1.31 (s, 3 H) 1.33 - 1.44 (m, 4 H) 1.62 - 1.70 (m, 2 H) 1.75 (dd, J=15.11, 8.32 Hz, 1 H) 2.27 (dd, J=15.15, 4.31 Hz, 1 H) 3.46 (dd, J=8.05, 6.98 Hz, 1 H) 4.05 (dd, J=8.16, 6.10 Hz, 1 H) 4.12 - 4.22 (m, 2 H) 4.28 - 4.39 (m, 1 H) ppm

10

Ejemplo 4b: 1-[[[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil]ciclopropanosulfonato de butilo (R)-6



(R)-6 se obtuvo a partir de (R)-5 con un rendimiento del 74.8%.

15 R<sub>f</sub>: 0.40 (sílica gel, n-hexano acetato de etilo 3:1)

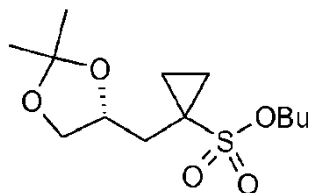
MS (DCI): m/z = 310.1 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>(27), 293.0 [M+H]<sup>+</sup>(100), 277.0 (6), 235.0 (14), 196.0 (3)

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Cloroformo-d) δ = 0.83 - 0.96 (m, 4 H) 1.12 - 1.20 (m, 1 H) 1.27 (s, 3 H) 1.31 (s, 3 H) 1.33 - 1.44 (m, 4 H) 1.62 - 1.70 (m, 2 H) 1.75 (dd, J=15.11, 8.32 Hz, 1 H) 2.27 (dd, J=15.15, 4.31 Hz, 1 H) 3.46 (dd, J=8.05, 6.98 Hz, 1 H) 4.05 (dd, J=8.16, 6.10 Hz, 1 H) 4.12 - 4.22 (m, 2 H) 4.28 - 4.39 (m, 1 H) ppm

20 Ejemplo 5: Procedimiento general para la síntesis de 1-[[[2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil]ciclopropanosulfonatos de butilo 6 directamente de epóxidos 4 (GP4)

De acuerdo con GP4, se prepararon los siguientes compuestos:

Ejemplo 5a i): Síntesis de 1-[[[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil]ciclopropanosulfonato de butilo (R)-6 a partir de epóxido (R)-4



25

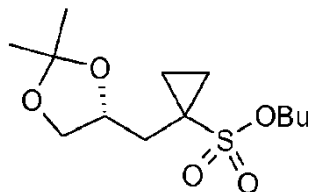
A una solución de (R)-4 (12.5 g, 53.3 mmol) en 115 mL de acetona se añadió trifluoruro de boro eterato de dietilo (1.8 g, 12.8 mmol). La solución se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Se añadieron acetato de etilo (235 mL) y carbonato sódico saturado acuoso (235 mL), la capa orgánica se separó y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (250 mL) y se lavó dos veces con agua (50 mL cada vez). La capa orgánica se concentró al vacío.

30 Rendimiento: 15.3 g, 98.1%

Pureza óptica: 58.2% ee (determinado por HPLC quiral de la correspondiente anilida (R)-11)



Ejemplo 5a ii): Síntesis de 1-[[[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil]ciclopropanosulfonato de butilo (R)-6 de (R)-4



5 A una solución de (R)-4 (0.6 g, 2.5 mmol) en 5 mL de acetona se añadió hidrato de ácido fosfomolibdico (50 mg, 0.03 mmol). Se agitó durante 2 h a temperatura ambiente hasta que la TLC (gel de sílice, acetato de etilo) indicó la conversión completa. El producto crudo se purificó por cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo) para proporcionar un aceite.

Rendimiento: 0.65 g, 86.8%

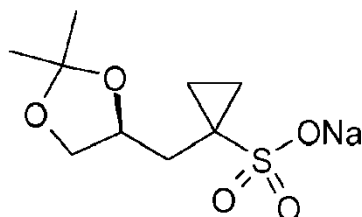
Pureza óptica: 69.8% ee (determinado por HPLC quiral de la correspondiente anilida (R)-11)

10 Ejemplo 6: Procedimiento general para la síntesis de 1-[[[2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil]-ciclopropanosulfonatos de sodio 7 (GP5)

15 A una solución de 6 (0.5 g, 1.7 mmol) en 1,2-dimetoxietano (3.3 mL) se añadió una solución de metóxido de sodio (30% en metanol, 0.49 mL, 2.6 mmol). Se agitó a la temperatura de reflujo hasta la conversión completa (TLC, gel de sílice, acetato de etilo) (1.5 h) y se concentró a 45°C para dar un sólido. El sólido se agitó con hexanos (5 mL), se aisló por filtración, se cristalizó en etanol (3.5 mL por g) o isopropanol (8.0 mL por g) a temperatura de reflujo y se secó a vacío a 45°C.

De acuerdo con GP5, se prepararon los siguientes compuestos:

Ejemplo 6a: 1-[[[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil]ciclopropanosulfonato de sodio (S)-7



(S)-7 se obtuvo a partir de (S)-6 en rendimiento cuantitativo.

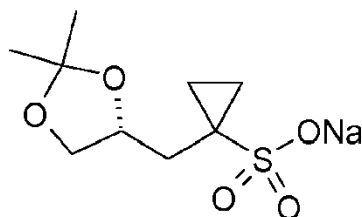
20 MS:  $m/z = 281.0$   $[M+Na]^+$

$^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta = 0.36 - 0.50$  (m, 2 H) 0.78 - 0.90 (m, 2 H) 1.23 (s, 3 H) 1.26 (s, 3 H) 1.69 (dd,  $J=14.18$ , 7.58 Hz, 1 H) 1.91 - 2.01 (m, 1 H) 3.48 (t,  $J=7.70$  Hz, 1 H) 4.02 (dd,  $J=7.82$ , 5.87 Hz, 1 H) 4.44 (s, 1 H) ppm

Pureza óptica: > 99.9% ee

25 (obtenido a partir de (S)-8 mediante las etapas E, F, G, D (véase el Esquema 1 *supra*) (determinado por HPLC quiral de la anilida correspondiente (S)-11.

Ejemplo 6b: 1-[[[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il] metil]ciclopropanosulfonato de sodio (R)-7



(R)-7 se obtuvo a partir de (R)-6 en rendimiento cuantitativo.

MS:  $m/z = 281.0$   $[M+Na]^+$

30  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta = 0.36 - 0.50$  (m, 2 H) 0.78 - 0.90 (m, 2 H) 1.23 (s, 3 H) 1.26 (s, 3 H) 1.69 (dd,  $J=14.18$ , 7.58 Hz, 1 H) 1.91 - 2.01 (m, 1 H) 3.48 (t,  $J=7.70$  Hz, 1 H) 4.02 (dd,  $J=7.82$ , 5.87 Hz, 1 H) 4.44 (s, 1 H) ppm

Pureza óptica: 99.4% ee (R)-7 obtenido de (R)-8a

99.7% ee (R)-7 obtenido de (R)-8b

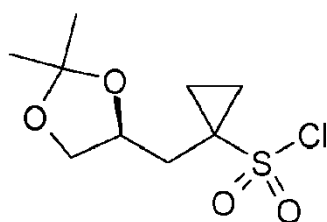
(determinado por HPLC quiral de la anilida correspondiente (R)-11)

5 Ejemplo 7: Procedimientos generales para la síntesis de 1-[[2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil]ciclopropanosulfonil cloruros 10 (GP6a y GP6b)

10 GP6a: A una suspensión de 7 (0.50 g, 1.9 mmol) en 5 mL de piridina se añadió bajo enfriamiento tricloruro fosfórico (P(O)Cl<sub>3</sub>) (0.30 g, 1.9 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La suspensión se añadió a agua (10 mL) y tolueno (15 mL). La capa acuosa se separó y se lavó con tolueno (10 mL). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a 45°C. Se añadieron dos porciones de tolueno (5 mL cada una) y se eliminaron para eliminar cualquier traza de ácido clorhídrico.

De acuerdo con GP6a, se prepararon los siguientes compuestos:

Ejemplo 7a: cloruro de 1-[[[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil]ciclopropanosulfonilo (S)-10



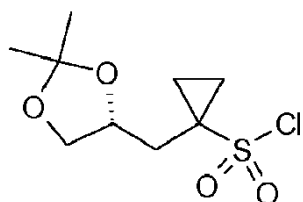
(S)-10 se obtuvo a partir de (S)-7 con un rendimiento del 96.0%.

15 R<sub>f</sub>: 0.53 (sílica gel, n-hexano/acetato de etilo 1:1)

MS (DCI): m/z = 255.1 [M+H]<sup>+</sup>(100), 223.1 (40), 196.2 (10), 148.2 (4)

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ = 1.29 - 1.37 (m, 4 H) 1.39 (s, 3 H) 1.56 - 1.65 (m, 1 H) 1.70 - 1.87 (m, 2 H) 2.06 (dd, J=15.41, 9.05 Hz, 1 H) 2.56 - 2.67 (m, 1 H) 3.59 (dd, J=7.83, 7.09 Hz, 1 H) 4.15 (dd, J=8.07, 6.11 Hz, 1 H) 4.40 (d, J=6.11 Hz, 1 H) ppm

20 Ejemplo 7b: cloruro de 1- [[[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil]ciclopropanosulfonilo (R)-10



(R)-10 se obtuvo a partir de (R)-7 con un rendimiento del 86.2%.

R<sub>f</sub>: 0.53 (sílica gel, n-hexano/acetato de etilo 1:1)

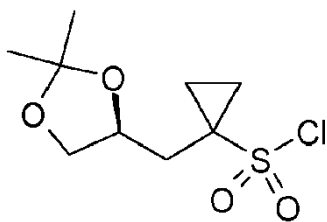
MS (DCI): m/z = 255.1 [M+H]<sup>+</sup>(100), 223.1 (40), 196.2 (10), 148.2 (4)

25 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ = 1.29 - 1.37 (m, 4 H) 1.39 (s, 3 H) 1.56 - 1.65 (m, 1 H) 1.70 - 1.87 (m, 2 H) 2.06 (dd, J=15.41, 9.05 Hz, 1 H) 2.56 - 2.67 (m, 1 H) 3.59 (dd, J=7.83, 7.09 Hz, 1 H) 4.15 (dd, J=8.07, 6.11 Hz, 1 H) 4.40 (d, J=6.11 Hz, 1 H) ppm

30 GP6b: A una suspensión de 7 (5.0 g, 19.0 mmol) en 36 mL de piridina se añadió a 60°C una solución de cloruro de tionilo (SOCl<sub>2</sub>) (13.8 g, 116.0 mmol) en tolueno (38 mL) durante 10 min. La mezcla se agitó durante 30 min a 60°C. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió tolueno (75 mL) y la suspensión de reacción se añadió a agua fría (60 mL). La capa orgánica se separó y se lavó dos veces con agua fría (60 mL cada una). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a 50°C.

De acuerdo con GP6b, se preparó el siguiente compuesto:

Ejemplo 7c: cloruro de 1-[[[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil]ciclopropanosulfonilo (S)-10

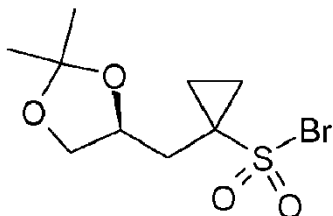


(S)-10 se obtuvo de (S)-7 con un rendimiento del 95.1%.

Ejemplo 7-Br: Procedimiento general para la síntesis de bromuros de 1-[[2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil]ciclopropanosulfonilo 10-Br (GP6-Br)

- 5 Se añadió una suspensión de 7 (5.00 g, 19.4 mmol) en 50 mL de piridina bajo tribromuro fosfórico de enfriamiento (P(O)Br<sub>3</sub>) (8.33 g, 29.0 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La suspensión se añadió a agua (100 mL) y tolueno (150 mL). La capa acuosa se separó y se lavó con tolueno (100 mL). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a 45°C. Se añadieron dos porciones de tolueno (50 mL cada una) y se eliminaron para eliminar cualquier traza de ácido clorhídrico.
- 10 De acuerdo con GP6-Br, se prepararon los siguientes compuestos:

Ejemplo 7d.1: bromuro de 1-[[4(S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil]ciclopropanosulfonil (S)-10-Br

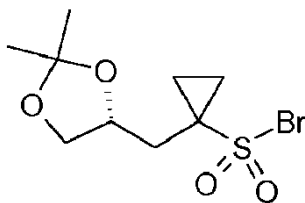


(S)-10 se obtuvo de (S)-7 con un rendimiento del 89.8%.

Rf: 0.53 (sílica gel, n-hexano/acetato de etilo 2:1)

- 15 MS (DCI): m/z = 317.9, 315.9 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>(20), 301.0, 299.0 [M+H]<sup>+</sup>(100), 196.2 (18), 136.1 (46), 130.2 (16), 102.2 (70)
- <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ = 1.31 - 1.43 (m, 1 H) 1.34 (s, 3 H) 1.40 (s, 3 H) 1.61 - 1.69 (m, 1 H) 1.69 - 1.77 (m, 1 H) 1.84 (m, 1 H) 2.04 (dd, J=15.41, 9.05 Hz, 1 H) 2.57 - 2.64 (m, 1 H) 3.60 (dd, J=8.19, 6.72 Hz, 1 H) 4.16 (dd, J=8.31, 6.11 Hz, 1 H) 4.39 (dd, J=6.24, 3.06 Hz, 1 H) ppm

Ejemplo 7e: bromuro de 1-[[4(R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil]ciclopropanosulfonil (R)-10-Br



- 20 Se obtuvo (R)-10-Br de acuerdo con GP6-Br de (R)-7 con un rendimiento del 86.9%.
- Rf: 0.55 (sílica gel, n-hexano/acetato de etilo 2:1)
- MS (DCI): m/z = 318.0, 316.0 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>(25), 301.0, 299.0 [M+H]<sup>+</sup>(100), 238.2 (20), 221.1 (34), 196.1 (70), 180.1 (20)
- <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ = 1.31 - 1.43 (m, 1 H) 1.34 (s, 3 H) 1.40 (s, 3 H) 1.61 - 1.69 (m, 1 H) 1.69 - 1.77 (m, 1 H) 1.84 (m, 1 H) 2.04 (dd, J=15.41, 9.05 Hz, 1 H) 2.57 - 2.64 (m, 1 H) 3.60 (dd, J=8.19, 6.72 Hz, 1 H) 4.16 (dd, J=8.31, 6.11 Hz, 1 H) 4.39 (dd, J=6.24, 3.06 Hz, 1 H) ppm

Ejemplo 8: Procedimiento general para la síntesis de 1-[[2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil]ciclopropanosulfonamidas 11 (GP7)

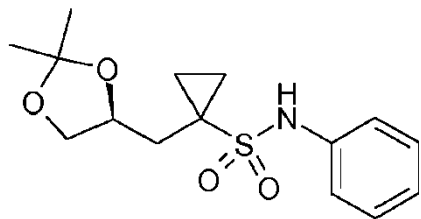
- 30 Se añadieron 10 (0.67 mmol) en diclorometano (0.35 mL) a temperatura ambiente, bromuro de litio (57.9 mg, 0.67 mmol), piridina (270 μL, 3.3 mmol) y anilina (54.7 μL, 0.6 mmol). La suspensión se agitó durante la noche, se añadió

diclorometano (5 mL), la capa orgánica se lavó tres veces con ácido clorhídrico (2.5%, 17 mL cada vez), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar un aceite naranja.

- 5 La pureza enantiomérica de 6 se determinó mediante HPLC quiral (CHIRALPAK IB, 5  $\mu$ m de longitud de columna 25 cm, diámetro interno 4.6 mm, temperatura del horno de columna 35°C, eluyente n-heptano/etanol 95:5 v/v; velocidad de flujo 1.0 mL/min, longitud de onda de detección 228 nm, tiempo de retención (R)-11 aproximadamente 10.6 min, (S)-11 aproximadamente 13.4 min.

De acuerdo con GP7, se prepararon los siguientes compuestos:

Ejemplo 8a: 1-[[[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil]-N-fenilciclopropanosulfonamida (S)-11



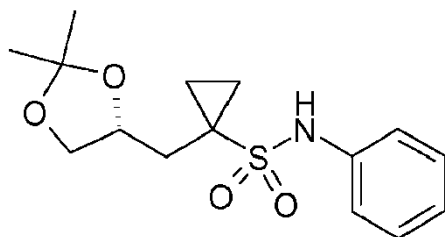
- 10 (S)-11 se obtuvo a partir de (S)-10 con un rendimiento del 70.0%.

R<sub>f</sub>: 0.48 (sílica gel, n-hexano/acetato de etilo 1:1)

MS (DCI): m/z = 329.0 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>(67), 312.2 [M+H]<sup>+</sup>(100), 254.1 (35), 223.1 (5).

- 15 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  = 0.80 - 0.92 (m, 1 H) 0.92 - 1.01 (m, 1 H) 1.07 (s, 2 H) 1.16 - 1.24 (m, 3 H) 1.26 (s, 3 H) 1.89 - 2.02 (m, 1 H) 2.02 - 2.18 (m, 1 H) 3.41 (s, 1 H) 3.96 (s, 1 H) 4.15 - 4.31 (m, 1 H) 7.09 (s, 1 H) 7.18 - 7.27 (m, 1 H) 7.29 (d, J=7.34 Hz, 2 H) 9.80 (br. s, 1 H) ppm

Ejemplo 8b: 1-[[[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil]-N-fenilciclopropanosulfonamida (R)-11

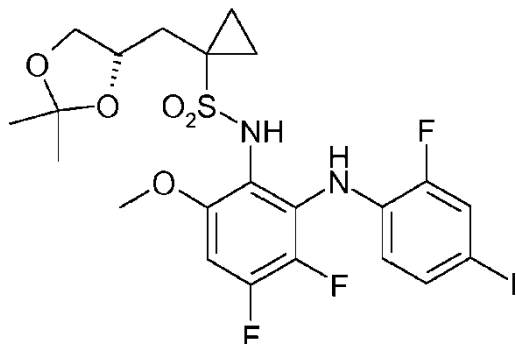


(R)-11 se obtuvo de (R)-10 con un rendimiento del 81.9%.

R<sub>f</sub>: 0.48 (sílica gel, n-hexano/acetato de etilo 1:1)

- 20 MS (DCI): m/z = 329.0 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>(67), 312.2 [M+H]<sup>+</sup>(100), 254.1 (35), 223.1 (5). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  = 0.80 - 0.92 (m, 1 H) 0.92 - 1.01 (m, 1 H) 1.07 (s, 2 H) 1.16 - 1.24 (m, 3 H) 1.26 (s, 3 H) 1.89 - 2.02 (m, 1 H) 2.02 - 2.18 (m, 1 H) 3.41 (s, 1 H) 3.96 (s, 1 H) 4.15 - 4.31 (m, 1 H) 7.09 (s, 1 H) 7.18 - 7.27 (m, 1 H) 7.29 (d, J=7.34 Hz, 2 H) 9.80 (br. s, 1 H) ppm

- 25 Ejemplo 9a: Síntesis de N-{3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-6-metoxifenil}-1-[[[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil]ciclopropanosulfonamida (S)-13



- 5 A una mezcla de 5,6-difluoro-N1-(4-fluoro-2-yodofenil)-3-metoxibenceno-1,2-diamina [ref. 2, Ejemplo 50, Etapa B] (0.9 g, 2.3 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (0.74 g, 2.3 mmol) en piridina (0.76 mL) y sulfolano (1.5 mL) se añadió (S)-10 (0.8 g, 3.0 mmol). Se agitó a 70°C durante 18 h. Se diluyó con acetato de etilo (20 mL) y ácido clorhídrico (10%, 5 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con hidrogenocarbonato de sodio saturado acuoso (20 mL) y con agua (10 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró hasta un sólido. El sólido se purificó por cromatografía (gel de sílice, hexano/acetato de etilo 1:1).

Rendimiento: 1.3 g, 92.2%

Rf= 0.46 (sílice gel hexanos/acetato de etilo 1:1)

MS (DCI): m/z = 613.3 [M+H]<sup>+</sup>(100), 555.2 (30), 459.1 (20), 393.0 (45) 267.1 (10),219.0 (5)

- 10 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 0.82 - 1.02 (m, 4 H) 1.24 (s, 3 H) 1.29 (s, 3 H) 2.07 (dd, J=15.28, 7.70 Hz, 1 H) 2.35 (dd, J=15.28, 4.52 Hz, 1 H) 3.46 (t, J=7.70 Hz, 1 H) 3.83 (s, 3 H) 4.03 (m, J=7.34 Hz, 2 H) 4.19 - 4.29 (m, 1 H) 6.48 (td, J=8.80, 4.65 Hz, 1 H) 7.07 (dd, J=12.59, 7.21 Hz, 1 H) 7.33 (d, J=8.56 Hz, 1 H) 7.36 - 7.41 (br. s, 1 H) 7.56 (dd, J=10.76, 1.71 Hz, 1 H) 9.14 (s, 1 H) ppm

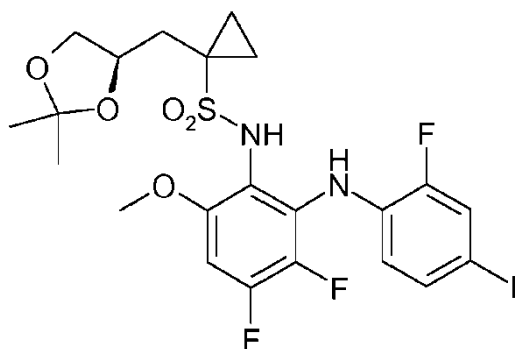
(S)-13 se obtuvo de (S)-10-Br con un rendimiento del 100.0%

- 15 A una mezcla de 5,6-difluoro-N1-(4-fluoro-2-yodofenil)-3-metoxibenceno-1,2-diamina [ref. 2, Ejemplo 50, Etapa B] (0.9 g, 2.3 mmol) en piridina (0.76 mL) y sulfolano (1.5 mL) se añadió (S)-10-Br (0.94 g, 3.0 mmol). Se agitó a 23°C durante 18 h. Se diluyó con acetato de etilo (20 mL) y ácido clorhídrico (10%, 5 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con hidrogenocarbonato de sodio saturado acuoso (20 mL) y con agua (10 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró hasta un sólido. El sólido se purificó por cromatografía (gel de sílice, hexano/acetato de etilo 1:1).

20

Rendimiento: 1.4 g, 100.0%

Ejemplo 9b: Síntesis de N-{3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-6-metoxifenil}-1-[[{(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil]ciclopropanosulfonamida (R)-13



- 25 Una mezcla de (R)-10 (400 mg, 1.57 mmol), 5,6-difluoro-N1-(4-fluoro-2-yodofenil)-3-metoxibenceno-1,2-diamina (618 mg, 1.57 mmol) y 4-dimetil aminopiridina (38 mg, 0.31 mmol) en piridina (5 mL) se agitó a 50°C durante 45 h. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice 1, diclorometano, metanol) para dar 820 mg de producto crudo.

R<sub>f</sub> = 0.28 (gel de sílice, diclorometano)

- 30 El producto crudo se purificó mediante una segunda cromatografía (gel de sílice, hexanos/acetato de etilo 1:1).

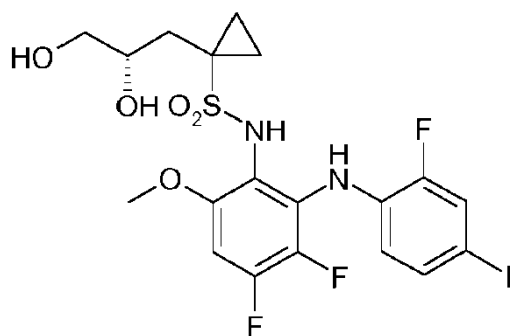
Rendimiento: 350 mg, 38.9%

R<sub>f</sub> = 0.46 (gel de sílice, hexanos/acetato de etilo 1:1)

MS (DCI): m/z = 613.3 [M+H]<sup>+</sup>(100), 555.2 (30), 459.1 (20), 393.0 (45) 267.1 (10),219.0 (5)

- 35 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 0.82 - 1.02 (m, 4 H) 1.24 (s, 3 H) 1.29 (s, 3 H) 2.07 (dd, J=15.28, 7.70 Hz, 1 H) 2.35 (dd, J=15.28, 4.52 Hz, 1 H) 3.46 (t, J=7.70 Hz, 1 H) 3.83 (s, 3 H) 4.03 (m, J=7.34 Hz, 2 H) 4.19 - 4.29 (m, 1 H) 6.48 (td, J=8.80, 4.65 Hz, 1 H) 7.07 (dd, J=12.59, 7.21 Hz, 1 H) 7.33 (d, J=8.56 Hz, 1 H) 7.36 - 7.41 (br. s, 1 H) 7.56 (dd, J=10.76, 1.71 Hz, 1 H) 9.14 (s, 1 H) ppm

Ejemplo 10a.1: Síntesis de N-{3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-6-metoxifenil}-1-[(2S)-2,3-dihidroxiopropil]ciclopropanosulfonamida (S)-14



5 A una mezcla de 5,6-difluoro-N1-(4-fluoro-2-yodofenil)-3-metoxibenceno-1,2-diamina [ref. 2, Ejemplo 50, Etapa B] (0.9 g, 2.3 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (TBAB) (0.74 g, 2.3 mmol) en piridina (0.76 mL) y sulfolano (1.5 mL) se añadió (S)-10 (0.8 g, 3.0 mmol). Se agitó a 70°C durante 18 h para lograr la conversión completa a (S)-13. La mezcla de reacción se agitó con ácido clorhídrico (10%, 4 mL) durante 1 h. Se diluyó con acetato de etilo (20 mL), la capa orgánica se lavó dos veces con agua (30 mL, 2x 15 mL), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar un sólido. El sólido se purificó por cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo).

Rendimiento: 1.2 g, 91.6%

R<sub>f</sub>: 0.12 (sílica gel, acetato de etilo)

10 MS (DCI): m/z 590.1 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>(40), 573.0 [M+H]<sup>+</sup>(28), 395.0 (76), 372.9 (18), 269.0 (100), 247.0 (25), 130.0 (20), 114.0 (16)

15 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ = 0.88-1.04 (m, 4 H) 1.79 (dd, *J*=14.98, 9.41 Hz, 1 H) 2.32 (dd, *J*=14.92, 2.38 Hz, 1 H) 3.21 - 3.37 (m, 2 H) 3.56 - 3.66 (m, 1 H) 3.83 (s, 3 H) 4.50 (d, *J*=5.32 Hz, 1 H) 4.57 (t, *J*=5.53 Hz, 1 H) 6.49 (td, *J*=8.85, 4.55 Hz, 1 H) 7.03 (dd, *J*=12.62, 7.24 Hz, 1 H) 7.34 (d, *J*=9.29 Hz, 1 H) 7.45 (br. s, 1 H) 7.56 (dd, *J*=10.91, 1.86 Hz, 1 H) 9.04 (br. s, 1 H) ppm

Pureza óptica: >99.9% ee

(S)-14 se obtuvo a partir de (S)-13 que se preparó a partir de (S)-10-Br

20 Se agitó una mezcla de (S)-13 (1.3 g, 2.1 mmol) en piridina (0.76 mL), sulfolano (1.5 mL) y ácido clorhídrico (10%, 4 mL) durante 1.5 h. Se diluyó con acetato de etilo (20 mL) y agua (30 mL), la capa orgánica se lavó dos veces con agua (30 mL, 2x15 mL), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar un sólido. El sólido se purificó por cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo).

Rendimiento: 1.1 g, 91.6%

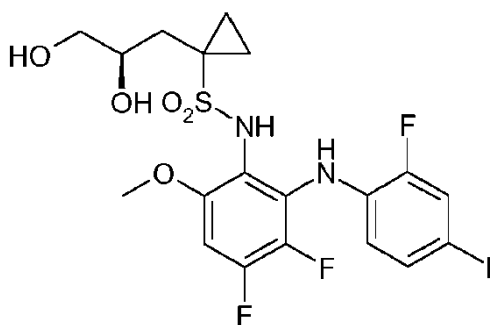
R<sub>f</sub>: 0.12 (sílica gel, acetato de etilo)

25 MS (DCI): m/z 590.1 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>(40), 573.0 [M+H]<sup>+</sup>(28), 395.0 (76), 372.9 (18), 269.0 (100), 247.0 (25), 130.0 (20), 114.0 (16)

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ = 0.88-1.04 (m, 4 H) 1.79 (dd, *J*=14.98, 9.41 Hz, 1 H) 2.32 (dd, *J*=14.92, 2.38 Hz, 1 H) 3.21 - 3.37 (m, 2 H) 3.56 - 3.66 (m, 1 H) 3.83 (s, 3 H) 4.50 (d, *J*=5.32 Hz, 1 H) 4.57 (t, *J*=5.53 Hz, 1 H) 6.49 (td, *J*=8.85, 4.55 Hz, 1 H) 7.03 (dd, *J*=12.62, 7.24 Hz, 1 H) 7.34 (d, *J*=9.29 Hz, 1 H) 7.45 (br. s, 1 H) 7.56 (dd, *J*=10.91, 1.86 Hz, 1 H) 9.04 (br. s, 1 H) ppm

30 Pureza óptica: >99.5% ee

Ejemplo 10b: N-{3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-6-metoxifenil}-1-[(2R)-2,3-dihidroxi-propil]ciclopropanosulfonamida (R)-14



Una solución de (R)-13 (120 mg, 0.6 mmol) en tetrahidrofurano (2.5 mL) y ácido clorhídrico (10%, 2 mL) se agitó a temperatura ambiente hasta que la TLC (gel de sílice, acetato de etilo) indicó una conversión completa (2h). Se agregaron acetato de etilo (2.5 mL) y una solución acuosa saturada solución de hidrogenocarbonato de sodio (2,5 mL), la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2.0 mL), la capa orgánica combinada se lavó con agua (2 x 2 mL), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar un sólido. El sólido se purificó por cromatografía (gel de sílice 1 acetato de etilo, 2 acetato de etilo/metanol 10:1).

Rendimiento: 61 mg 54.4%

R<sub>f</sub>: 0.12 (sílica gel, acetato de etilo)

10 MS (DCI): m/z 590.1 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>(40), 573.0 [M+H]<sup>+</sup>(28), 395.0 (76), 372.9 (18), 269.0 (100), 247.0 (25), 130.0 (20), 114.0 (16)

15 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ = 0.88-1.04 (m, 4 H) 1.79 (dd, *J*=14.98, 9.41 Hz, 1 H) 2.32 (dd, *J*=14.92, 2.38 Hz, 1 H) 3.21 - 3.37 (m, 2 H) 3.56 - 3.66 (m, 1 H) 3.83 (s, 3 H) 4.50 (d, *J*=5.32 Hz, 1 H) 4.57 (t, *J*=5.53 Hz, 1 H) 6.49 (td, *J*=8.85, 4.55 Hz, 1 H) 7.03 (dd, *J*=12.62, 7.24 Hz, 1 H) 7.34 (d, *J*=9.29 Hz, 1 H) 7.45 (br. s, 1 H) 7.56 (dd, *J*=10.91, 1.86 Hz, 1 H) 9.04 (br. s, 1 H) ppm

Pureza óptica: >99.9% ee

(R)-14 se obtuvo de (R)-10-Br

20 A una mezcla de 5,6-difluoro-N1-(4-fluoro-2-yodofenil)-3-metoxibenceno-1,2-diamina [ref. 2, Ejemplo 50, Etapa B] (0.8 g, 2.0 mmol) en piridina (0.68 mL) y sulfolano (1.3 mL) se añadió (R)-10-Br (0.7 g, 2.4 mmol). Se agitó a 23°C durante 18 h para lograr la conversión completa a (R)-13. La mezcla de reacción se agitó con ácido clorhídrico (10%, 6 mL) durante 1.5 h. Se diluyó con acetato de etilo (20 mL) y agua (30 mL), la capa orgánica se lavó dos veces con agua (30 mL, 2x15 mL), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar un sólido. El sólido se purificó por cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo).

Rendimiento: 1.1 g, 90.5%

25 R<sub>f</sub>: 0.12 (sílica gel, acetato de etilo)

MS (DCI): m/z 590.1 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>(40), 573.0 [M+H]<sup>+</sup>(28), 395.0 (76), 372.9 (18), 269.0 (100), 247.0 (25), 130.0 (20), 114.0 (16)

30 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ = 0.88-1.04 (m, 4 H) 1.79 (dd, *J*=14.98, 9.41 Hz, 1 H) 2.32 (dd, *J*=14.92, 2.38 Hz, 1 H) 3.21 - 3.37 (m, 2 H) 3.56 - 3.66 (m, 1 H) 3.83 (s, 3 H) 4.50 (d, *J*=5.32 Hz, 1 H) 4.57 (t, *J*=5.53 Hz, 1 H) 6.49 (td, *J*=8.85, 4.55 Hz, 1 H) 7.03 (dd, *J*=12.62, 7.24 Hz, 1 H) 7.34 (d, *J*=9.29 Hz, 1 H) 7.45 (br.

s, 1 H) 7.56 (dd, *J*=10.91, 1.86 Hz, 1 H) 9.04 (br. s, 1 H) ppm

Pureza óptica: >99.6% ee

35 La pureza enantiomérica de 14 se determinó mediante HPLC quiral (CHIRALPAK AD-H, 5 μm), longitud de columna de 25 cm, diámetro interno 4.6 mm; temperatura del horno de columna 35°C; eluyente n-heptano/isopropanol 8:2 v/v; velocidad de flujo de 1.5 mL/min; longitud de onda de detección 300 nm; tiempo de retención (S)-14 aprox. 10 min, (R)-14 aprox. 16 min.

Referencias:

[1] C. Iverson, G. Larson, C. Lai, L.-T. Yeh, C. Dadson, P. Weingarten, T. Appleby, T. Vo, A. Maderna, J.-M. Vernier; R. Hamatake, J.N. Miner, B. Quart, Cancer Res. 2009, 69, 6839-6847

40 [2] U.S. Patent application published under 2008/0058340

[3] PCT patent application published under WO 2010/145197 A1

[4] S. Fujita, *Synthesis* 1982, 423

[5] G. Blotny, *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 1499-1501

[6] J. Huang, T.S. Widlanski, *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 2657-2660

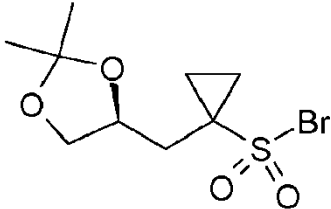
5 [7] PCT patent application published under WO 2011/009541 A1



REIVINDICACIONES

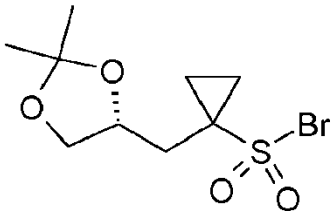
1. Un compuesto seleccionado de:

Bromuro de 1-[[[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil]ciclopropanosulfonilo (S)-10-Br:



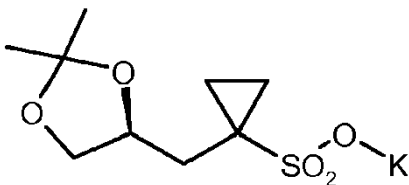
(S)-10-Br ;

5 Bromuro de 1-[[[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil]ciclopropanosulfonilo (R)-10-Br:



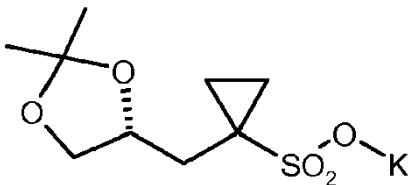
(R)-10-Br ;

1-[[[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil]ciclopropanosulfonato de potasio (S)-7':



(S)-7' ;

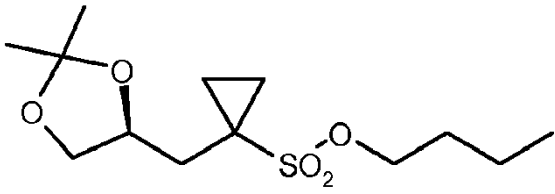
1- [[[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil]ciclopropanosulfonato de potasio (R)-7':



(R)-7' ;

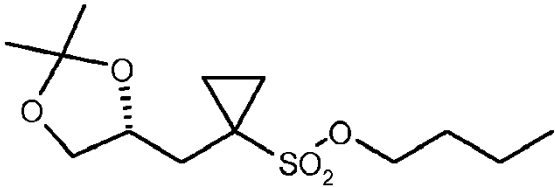
10

1-[[[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil]ciclopropanosulfonato de butilo (S)-6:



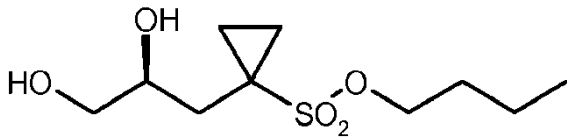
(S)-6 ;

1-[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil]ciclopropanosulfonato de butilo(R)-6:



(R)-6 ;

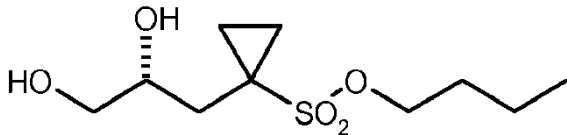
1-[(2S)-2,3-dihidroxiopropil]ciclopropanosulfonato de butilo (S)-5:



(S)-5 ;

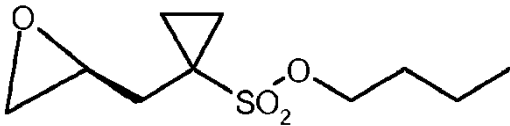
5

1-[(2R)-2,3-dihidroxiopropil]ciclopropanosulfonato de butilo (R)-5:



(R)-5 ;

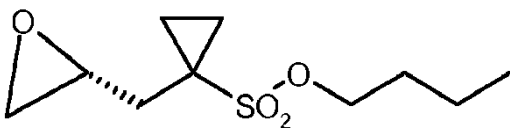
1-[(2S)-oxiran-2-ilmetil]ciclopropanosulfonato de butilo (S)-4:



(S)-4 ;

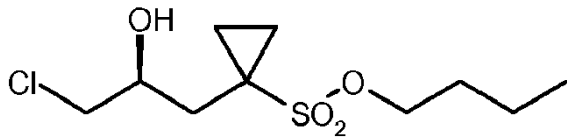
10

1-[(2R)-oxiran-2-ilmetil]ciclopropanosulfonato de butilo (R)-4:



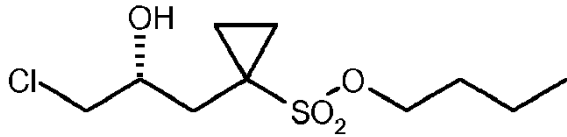
(R)-4 ;

1-[(2S)-3-cloro-2-hidroxiopropil]ciclopropanosulfonato de butilo (S)-3:



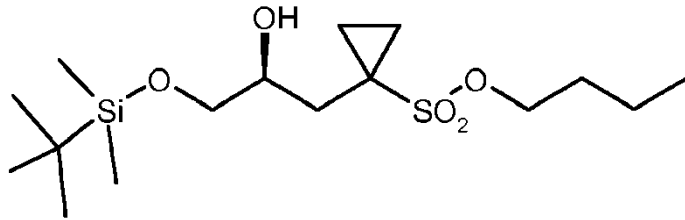
(S)-3 ;

1-[(2R)-3-cloro-2-hidroxiampil]ciclopropanosulfonato de butilo(R)-3:



(R)-3 ;

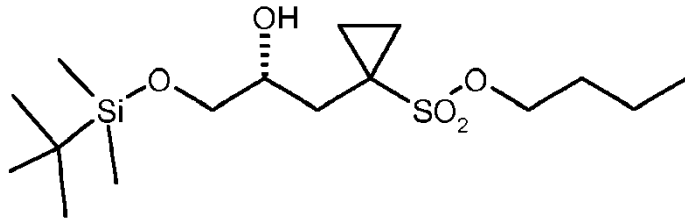
1-[(2S)-3-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]-2-hidroxiampil]ciclopropanosulfonato de butilo (S)-9a:



5

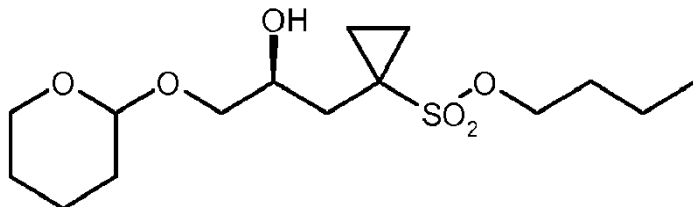
(S)-9a ;

1-[(2R)-3-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]-2-hidroxiampil]ciclopropanosulfonato de butilo (R)-9a:



(R)-9a ;

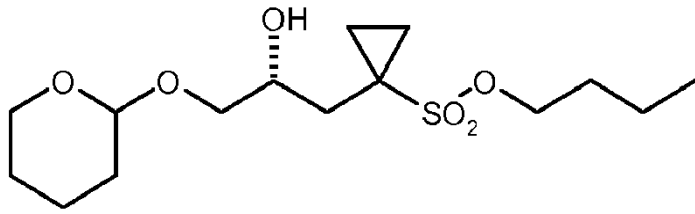
1-[(2S)-2-hidroxi-3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)ampil]ciclopropano sulfonato de butilo (S)-9b:



(S)-9b ;

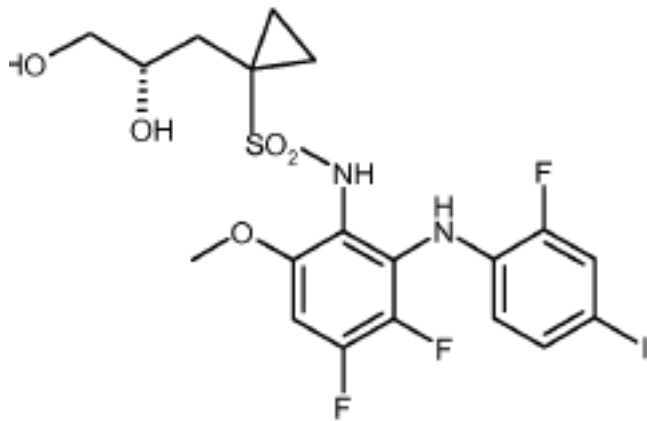
10

1- [(2R)-2-hidroxi-3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)ampil]ciclopropano sulfonato de butilo (R)-9b:



(R)-9b.

2. Un método para preparar un compuesto de fórmula (S)-14:

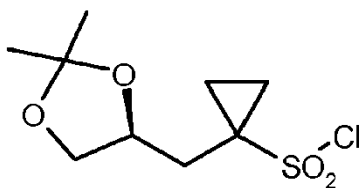


(S)-14 ;

5 que comprende:

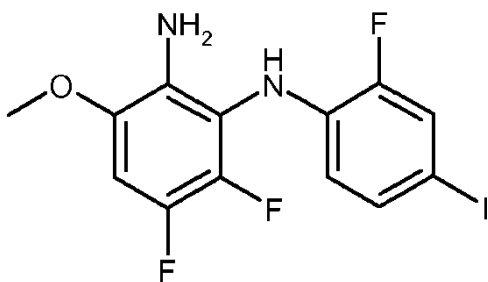
i) la siguiente etapa J:

en donde un compuesto de fórmula (S)-10:



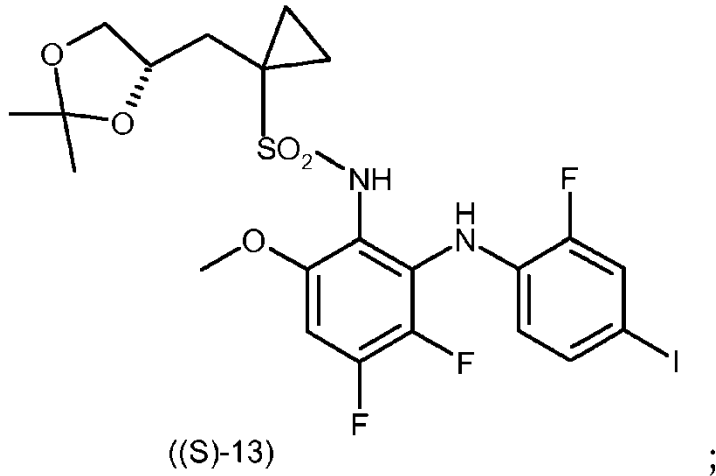
(S)-10

se permite que reaccione con un compuesto de fórmula (12):



(12)

en presencia de un bromuro, tal como bromuro de tetra-n-butilamonio o bromuro de litio, por ejemplo, opcionalmente en presencia de una base, tal como piridina, por ejemplo, opcionalmente en un disolvente, tal como sulfolano, por ejemplo, proporcionando así una mezcla de reacción que contiene un compuesto de fórmula (S)-13:



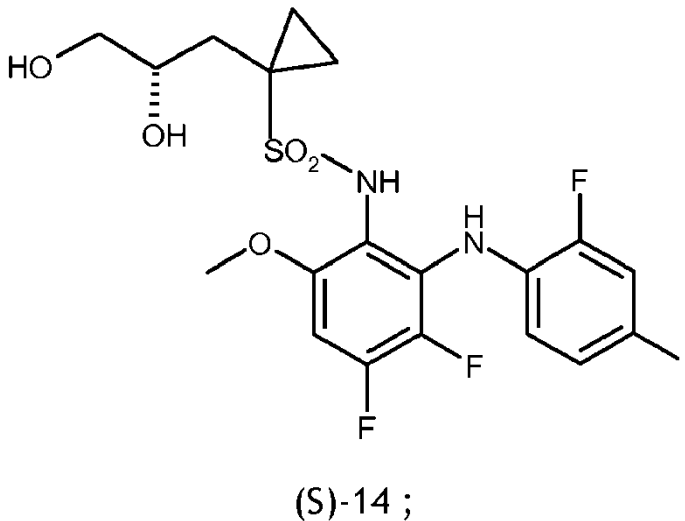
5 y, luego,

ii) la siguiente etapa K:

en donde se agrega un ácido mineral acuoso, tal como ácido clorhídrico, por ejemplo, a dicha mezcla de reacción que contiene un compuesto de fórmula (S)-13,

proporcionando de ese modo un compuesto de fórmula (S)-14.

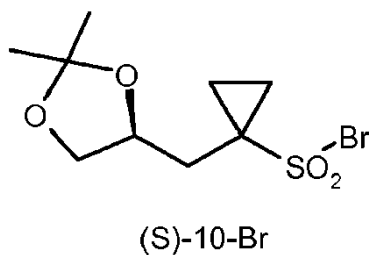
10 3. Un método para preparar un compuesto de fórmula (S)-14:



que comprende:

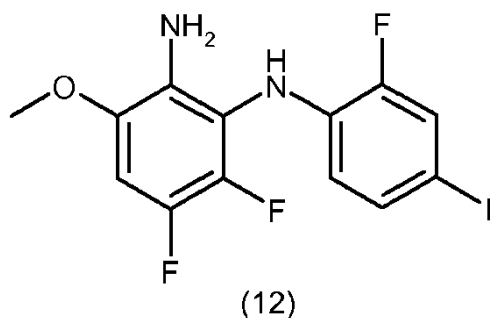
i) la siguiente etapa J:

en donde un compuesto de fórmula (S) -10-Br:



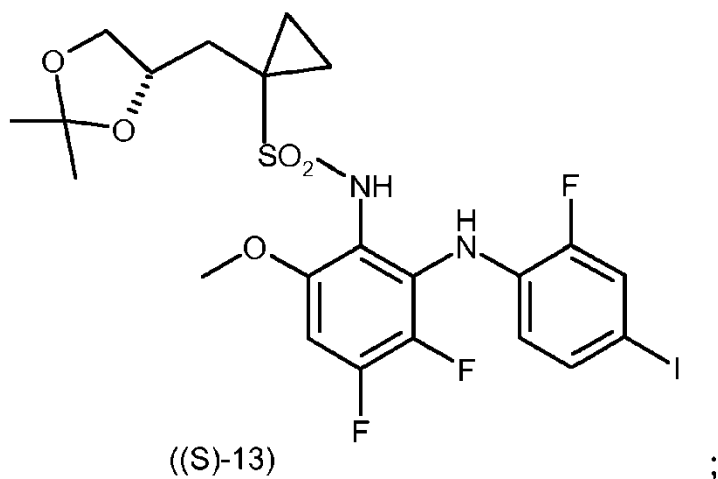
15

se permite que reaccione con un compuesto de fórmula (12):



opcionalmente en presencia de una base, tal como piridina, por ejemplo, opcionalmente en un disolvente, tal como sulfolano, por ejemplo,

5 proporcionando de ese modo una mezcla de reacción que contiene un compuesto de fórmula (S)-13:



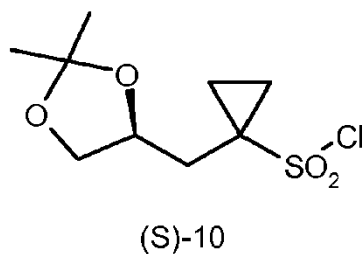
y, luego,

ii) la siguiente etapa K:

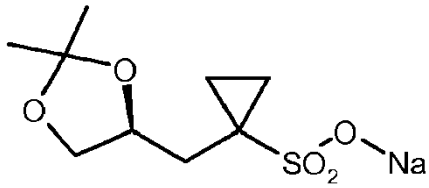
10 en donde se agrega un ácido mineral acuoso, tal como ácido clorhídrico, por ejemplo, a dicha mezcla de reacción que contiene un compuesto de fórmula (S)-13,

proporcionando de este modo un compuesto de fórmula (S)-14.

4. El método de acuerdo con la reivindicación 2, en donde dicho compuesto de fórmula (S)-10:



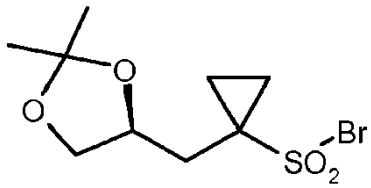
se prepara permitiendo que un compuesto de fórmula (S)-7:



(S)-7

reaccione con un agente de cloración, tal como  $P(O)Cl_3$ ,  $PCl_3$  o  $SOCl_2$  por ejemplo, opcionalmente en un disolvente, tal como piridina por ejemplo, proporcionando de este modo un compuesto de fórmula (S)-10.

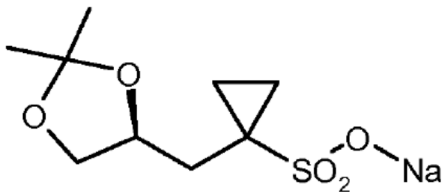
5. El método de acuerdo con la reivindicación 3, en donde dicho compuesto de fórmula (S)-10-Br:



(S)-10-Br

5

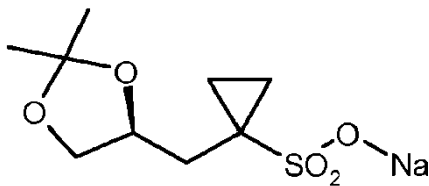
se prepara permitiendo que un compuesto de fórmula (S)-7:



(S)-7

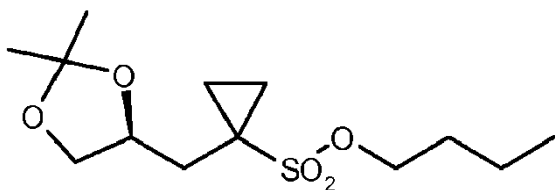
reaccione con un agente de bromación, tal como  $P(O)Br_3$ ,  $PBr_3$  o  $SOBr_2$  por ejemplo, opcionalmente en un disolvente, tal como piridina, por ejemplo, proporcionando de este modo un compuesto de fórmula (S)-10-Br.

10 6. El método de la reivindicación 4 o 5, en donde dicho compuesto de fórmula (S)-7:



(S)-7

se prepara permitiendo que un compuesto de fórmula (S)-6:

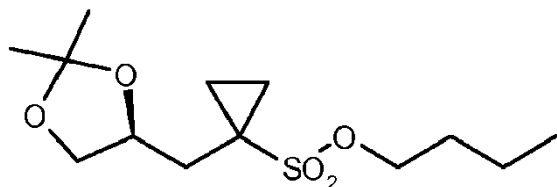


(S)-6

reaccione con un alcóxido de sodio, tal como metóxido de sodio, por ejemplo, opcionalmente en un disolvente, tal como metanol, por ejemplo,

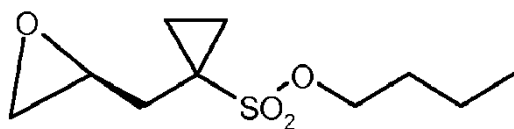
proporcionando de este modo un compuesto de fórmula (S)-7.

7. El método de la reivindicación 6, en donde dicho compuesto de fórmula (S)-6:



5 (S)-6

se prepara permitiendo que un compuesto de fórmula (S)-4:



(S)-4

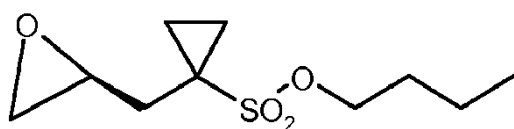
reaccione con:

10 a) trifluoruro de boro, opcionalmente en forma de un complejo, tal como un complejo de trifluoruro de boro eterato, por ejemplo, tal como un complejo de trifluoruro de boro tetrahidrofurano, o un complejo de trifluoruro de boro dietil éter, opcionalmente en un disolvente tal como acetona, por ejemplo, o

b) hidrato de ácido fosfomolibdico, opcionalmente en un disolvente tal como acetona, por ejemplo,

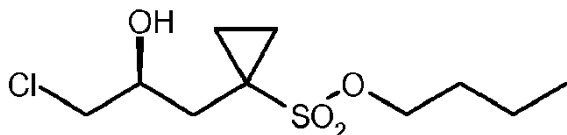
proporcionando de este modo un compuesto de fórmula (S)-6.

8. El método de la reivindicación 7, en donde dicho compuesto de fórmula (S)-4:



15 (S)-4

se prepara permitiendo que un compuesto de fórmula (S)-3:



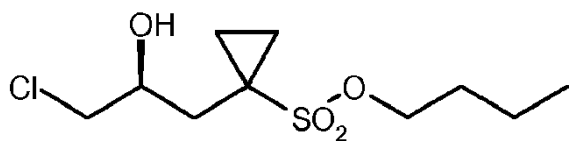
(S)-3 ;

reaccione con una base, tal como hidróxido de sodio, por ejemplo, opcionalmente en un disolvente, tal como agua, por ejemplo,

20 proporcionando de este modo un compuesto de fórmula (S)-4.

9. El método de la reivindicación 8, en donde dicho compuesto de fórmula (S)-3:

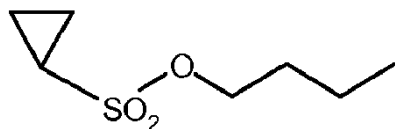




(S)-3 ;

se prepara al:

a) permitir que un compuesto de fórmula 2:



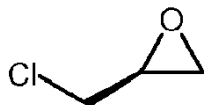
(2)

5

,  
reaccione con una base, tal como n-butil-litio, por ejemplo, opcionalmente en un disolvente, tal como tetrahidrofurano, por ejemplo,

10 b) añadir un compuesto de fórmula (S)-1 y trifluoruro de boro, opcionalmente en forma de un complejo, tal como un complejo trifluoruro de eterato de boro por ejemplo, tal como un complejo de trifluoruro de boro tetrahidrofurano, o un complejo de trifluoruro de boro dietiléter, por ejemplo; y

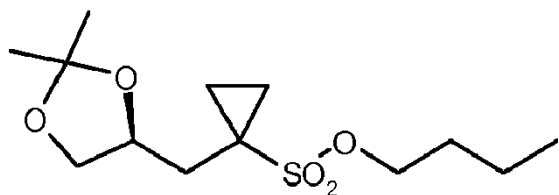
c) permitir que el compuesto desprotonado así formado de fórmula 2 reaccione con un compuesto de fórmula (S)-1:



(S)-1 ;

proporcionando de este modo un compuesto de fórmula (S)-3.

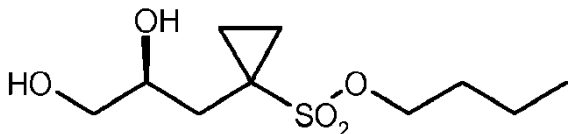
10. El método de la reivindicación 6, en donde dicho compuesto de fórmula (S)-6:



15

(S)-6

se prepara permitiendo que un compuesto de fórmula (S)-5:

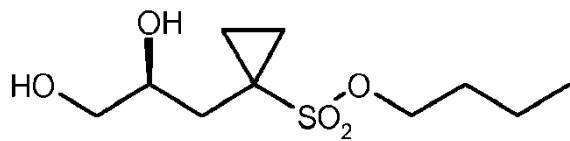


(S)-5

20 reaccione con 2,2-dimetoxipropano, opcionalmente en un disolvente, tal como tetrahidrofurano por ejemplo y opcionalmente en presencia de un catalizador, tal como p-toluenosulfonato de piridinio, por ejemplo,

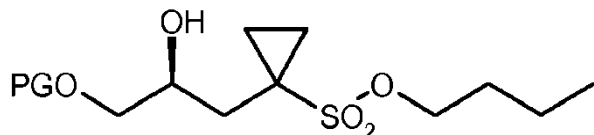
proporcionando de este modo un compuesto de fórmula (S)-6.

11. El método de la reivindicación 10, en donde dicho compuesto de fórmula (S)-5:



(S)-5

se prepara permitiendo que un compuesto de fórmula (S)-9:



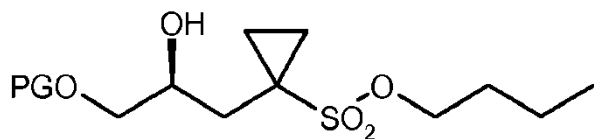
(S)-9 ;

- 5 en donde PG representa un grupo protector, tal como un grupo t-butildimetilsililo- (compuesto (S)-9a) o un grupo tetrahidropiraniilo (compuesto (S)-9b), por ejemplo,

reaccione con un ácido, tal como ácido clorhídrico o ácido p-toluenosulfónico, por ejemplo, opcionalmente en un disolvente, tal como metanol, por ejemplo,

proporcionando de este modo un compuesto de fórmula (S)-5.

- 10 12. El método de la reivindicación 11, en donde dicho compuesto de fórmula (S)-9:

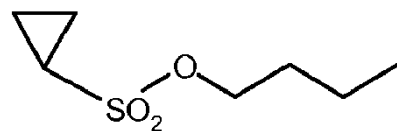


(S)-9 ;

en donde PG representa un grupo t-butildimetilsililo (compuesto (S)-9a) o un grupo tetrahidropiraniilo (compuesto (S)-9b),

se prepara al:

- 15 a) permitir que un compuesto de fórmula 2:

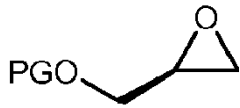


(2)

reaccione con una base, tal como n-butil-litio, por ejemplo, opcionalmente en un disolvente, tal como tetrahidrofurano, por ejemplo,

- 20 b) añadir un compuesto de fórmula (S)-8 y trifluoruro de boro, opcionalmente en forma de un complejo, tal como un complejo trifluoruro de boro eterato por ejemplo, tal como un complejo de trifluoruro de boro tetrahidrofurano, o un complejo de trifluoruro de boro dietiléter por ejemplo; y

c) permitir que el compuesto desprotonado así formado de fórmula 2 reaccione con un compuesto de fórmula (S)-8:



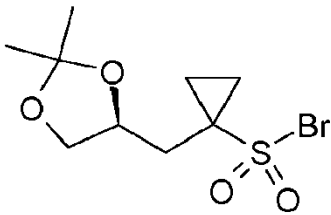
(S)-8,

en donde PG representa un grupo t-butildimetilsililo (compuesto (S)-8a) o un grupo tetrahidropiraniilo (compuesto (S)-8b), respectivamente,

proporcionando de ese modo un compuesto de fórmula (S)-9.

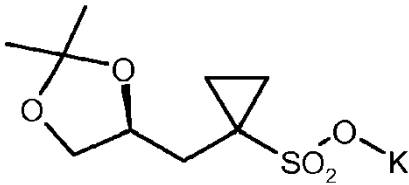
5 13. Uso de un compuesto seleccionado de:

Bromuro de 1-[[4(S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil]ciclopropanosulfonilo (S)-10-Br:



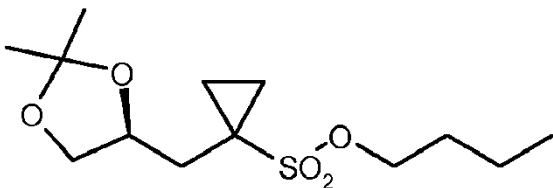
(S)-10-Br ;

1-[[4(S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil]ciclopropanosulfonato de potasio (S)-7':



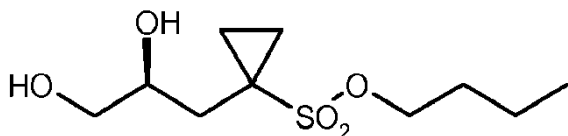
(S)-7' ;

10 1-[[4(S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil] ciclopropanosulfonato de butilo (S)-6:



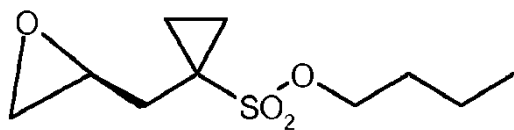
(S)-6 ;

1-[[2(S)-2,3-dihidroxiopropil]ciclopropanosulfonato de butilo (S)-5:



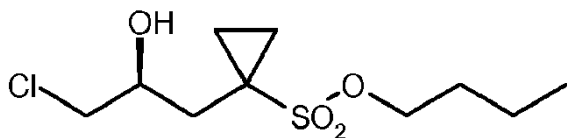
(S)-5 ;

1-[[2(S)-oxiran-2-ilmetil]ciclopropanosulfonato de butilo (S)-4:



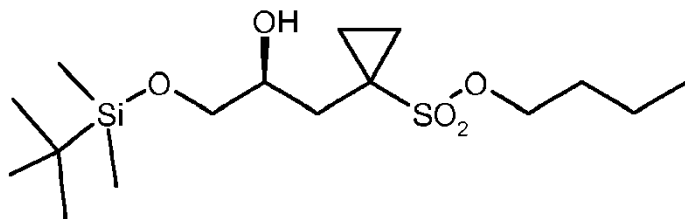
(S)-4 ;

1-[(2S)-3-cloro-2-hidroxipropil]ciclopropanosulfonato de butilo (S)-3:



(S)-3 ;

1-[(2S)-3-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]-2-hidroxipropil]ciclopropano-sulfonato de butilo (S)-9a:

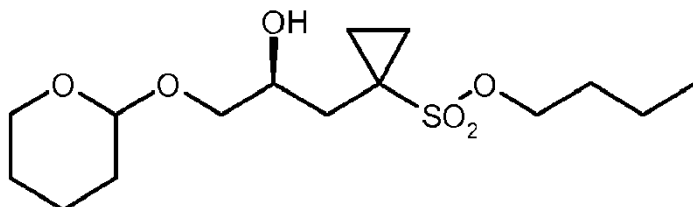


(S)-9a ;

5

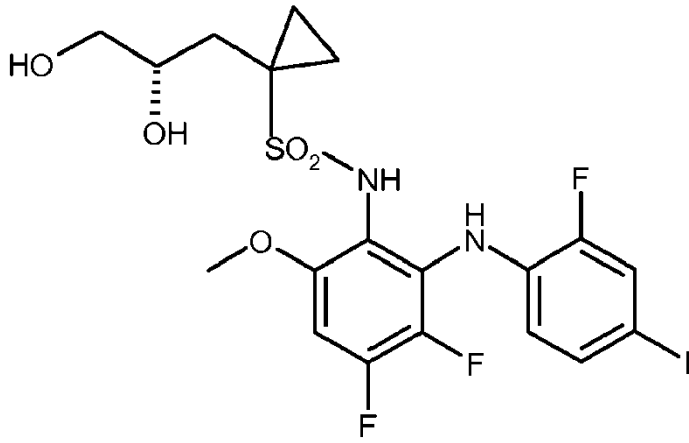
y

1-[(2S)-2-hidroxi-3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propil] ciclopropano sulfonato de butilo (S)-9b:



(S)-9b ;

para preparar un compuesto de fórmula (S)-14:



(S)-14.