

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 774 178**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.05.2016 PCT/US2016/031022**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.11.2016 WO16179412**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.05.2016 E 16723224 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.01.2020 EP 3292122**

54 Título: **Síntesis de derivados de 1h-pirrolo[2,3-B] piridina que modulan cinasas**

30 Prioridad:

06.05.2015 US 201562157902 P
13.10.2015 US 201562241040 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.07.2020

73 Titular/es:

PLEXXIKON INC. (50.0%)
91 Bolivar Drive, Suite A
Berkeley, CA 94710, US y
DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (50.0%)

72 Inventor/es:

IBRAHIM, PRABHA N.;
JIN, MASAYOSHI y
MATSUURA, SHINJI

74 Agente/Representante:

SÁNCHEZ SILVA, Jesús Eladio

ES 2 774 178 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 de derivados de 1h-pirrolo[2,3-B] piridina que modulan cinasas

5 Campo

La presente descripción se refiere generalmente al campo de la metodología de síntesis orgánica para la preparación de compuestos que modulan cinasas y sus intermediarios sintéticos.

10 Antecedentes

El compuesto nombrado, [5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amina, que también se conoce como pexidartinib, es eficaz para el tratamiento de sujetos que padecen o corren el riesgo de una enfermedad o afección mediada por c-Kit y/o c-Fms y/o Flt3. Los compuestos adecuados, lo que incluye pexidartinib o una sal de este, para el tratamiento de dichas enfermedades y afecciones se describen en la Patente de Estados Unidos 7.893.075, la Publicación de Estados Unidos núm. 2014-0037617 y la Publicación de Estados Unidos núm. 2013-0274259.

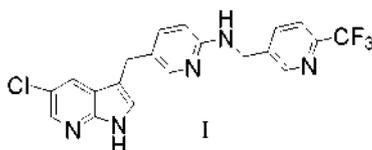
Se mantiene la necesidad de desarrollar nuevos procesos versátiles y fáciles para la preparación eficiente de pexidartinib y otras moléculas similares, especialmente a escala industrial.

20

Resumen

La presente descripción proporciona en una modalidad un proceso para preparar un compuesto de fórmula I, denominado [5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amina:

25

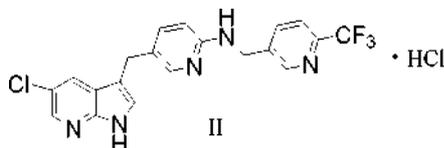


30

o una sal de este.

En otra modalidad, esta descripción proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula II, denominado sal [5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amina HCl:

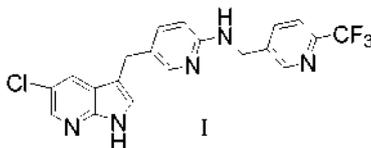
35



40

En otra modalidad, esta descripción proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I:

45

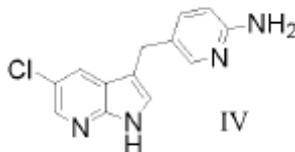


50

o una sal de este;

que comprende poner en contacto un compuesto de fórmula IV:

55



60

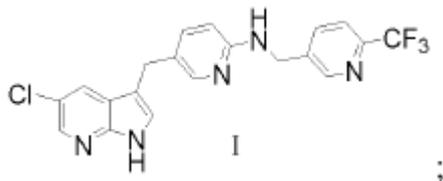
o una sal de este;

con un compuesto de fórmula V:

65

o una sal de este,

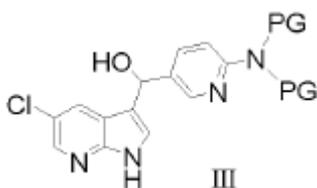
en condiciones de aminación reductora que comprenden trietilsilano y ácido trifluoroacético; borohidruro de sodio y ácido benzoico; o triacetoxiborohidruro de sodio y ácido acético, para proporcionar el compuesto de fórmula I:



y

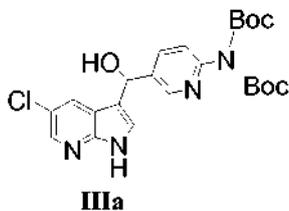
d) hacer reaccionar el compuesto de fórmula I con HCl para proporcionar el compuesto de fórmula II, en donde cada PG es independientemente un grupo protector.

En otra modalidad, esta descripción proporciona un compuesto de fórmula III:



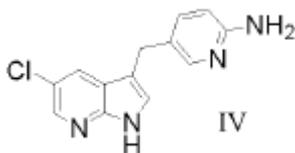
o una sal de este, en donde cada PG es independientemente un grupo protector seleccionado del grupo que consiste en *tert*-butiloxicarbonilo, benciloxicarbonilo y 9-fluorenilmetoxicarbonilo.

En otra modalidad, esta descripción proporciona un compuesto de fórmula IIIa:



o una sal de este.

En otra modalidad, esta descripción proporciona un compuesto de fórmula IV:



o una sal de este.

Modalidades más específicas se describen más abajo.

Descripción detallada

Definiciones

Como se usa en la presente descripción, las definiciones siguientes se aplican a menos que se indique claramente de cualquier otra manera.

60

65

Todos los átomos designados dentro de una fórmula descrita en la presente descripción, ya sea dentro de una estructura proporcionada, o dentro de las definiciones de variables relacionadas con la estructura, se destinan a incluir cualquier isótopo de esta, a menos que se indique claramente lo contrario. Se entiende que para cualquier átomo dado, los isótopos pueden estar presentes esencialmente en relaciones de acuerdo con su incidencia natural, o uno o más átomos particulares pueden potenciarse con respecto a uno o más isótopos mediante el uso de métodos sintéticos conocidos por un experto en la técnica. De esta forma, el hidrógeno incluye, por ejemplo, ¹H, ²H, ³H; el carbono incluye, por ejemplo,

¹¹C, ¹²C, ¹³C, ¹⁴C; el oxígeno incluye, por ejemplo, ¹⁶O, ¹⁷O, ¹⁸O; el nitrógeno incluye, por ejemplo, ¹³N, ¹⁴N, ¹⁵N; el azufre incluye, por ejemplo, ³²S, ³³S, ³⁴S, ³⁵S, ³⁶S, ³⁷S, ³⁸S; el flúor incluye, por ejemplo, ¹⁷F, ¹⁸F, ¹⁹F; y el cloro incluye, por ejemplo, ³⁵Cl, ³⁶Cl, ³⁷Cl, ³⁸Cl, ³⁹Cl.

5 Ciertos compuestos contemplados para su uso de acuerdo con la presente descripción pueden existir en formas no solvatadas, así como también en formas solvatadas, lo que incluye formas hidratadas. "Hidrato" se refiere a un complejo formado por la combinación de moléculas de agua con moléculas o iones del soluto. "Solvato" se refiere a un complejo formado por la combinación de moléculas del solvente con moléculas o iones del soluto. El solvente puede ser un compuesto orgánico, un compuesto inorgánico o una mezcla de ambos. El solvato se destina a incluir hidrato, hemihidrato, hidrato que posee canal, etcétera. Algunos ejemplos de solventes incluyen, pero no se limitan a, metanol, *N,N*-dimetilformamida, tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido y agua. En general, las formas solvatadas son equivalentes a las formas no solvatadas y se abarcan dentro del alcance de la presente descripción. Ciertos compuestos contemplados para su uso de acuerdo con la presente descripción pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados por la presente descripción y se destinan a estar dentro del alcance de la presente descripción.

Como se usa en la presente descripción, el término "sal" se refiere a sales de adición de ácido y sales de adición de base. Los ejemplos de sales de adición de ácido incluyen aquellas que contienen sulfato, cloruro, clorhidrato, fumarato, maleato, fosfato, sulfamato, acetato, citrato, lactato, tartrato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, *p*-toluenosulfonato, ciclohexilsulfamato y quinato. Las sales pueden obtenerse de ácidos tales como ácido clorhídrico, ácido maleico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido sulfámico, ácido acético, ácido cítrico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido malónico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido ciclohexilsulfámico, ácido fumárico y ácido quínico. Las sales de adición de base incluyen aquellas que contienen benzatina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etanolamina, *t*-butilamina, etilendiamina, meglumina, procaína, aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio, amonio, alquilamina y zinc, cuando están presentes grupos funcionales ácidos, tales como ácido carboxílico o fenol. Por ejemplo, ver Remington's Pharmaceutical Sciences, 19^a ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, Vol. 2, p. 1457, 1995. Dichas sales pueden prepararse mediante el uso de las bases correspondientes apropiadas.

30 El término "agua USP" significa que el agua es el sujeto de una monografía oficial en la Farmacopea de los Estados Unidos actual.

Los compuestos pueden formularse como o estar en forma de una sal, lo que incluye sales aceptables farmacéuticamente. Las formas de sal contempladas incluyen, sin limitación, mono, bis, tris, tetrakis, etcétera. El término "aceptable farmacéuticamente" indica que el material indicado no tiene propiedades que pudieran provocar que un médico prudente evite razonablemente la administración del material a un paciente, al tomar en consideración la enfermedad o las afecciones a tratar y la vía de administración respectiva. Por ejemplo, se requiere comúnmente que dicho material sea esencialmente estéril, por ejemplo, para inyectables.

40 Las sales aceptables farmacéuticamente pueden prepararse mediante técnicas estándar. Por ejemplo, la forma de base libre de un compuesto puede disolverse en un solvente adecuado, tal como en una solución acuosa o alcohol-acuosa que contiene el ácido apropiado y aislarse después mediante la evaporación de la solución. En otro ejemplo, puede prepararse una sal al hacer reaccionar la base libre y el ácido en un solvente orgánico.

45 De esta forma, por ejemplo, si el compuesto particular es una base, la sal aceptable farmacéuticamente deseada puede prepararse mediante cualquier método adecuado disponible en la técnica, por ejemplo, el tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico o ácido fosfórico, o con un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, un ácido piranosidílico, tal como ácido glucurónico o ácido galacturónico, un alfa-hidroxiácido, tal como ácido cítrico o ácido tartárico, un aminoácido, tal como ácido aspártico o ácido glutámico, un ácido aromático, tal como ácido benzoico o ácido cinámico, un ácido sulfónico, tal como ácido *p*-toluenosulfónico o ácido etanosulfónico.

55 De manera similar, si el compuesto particular es un ácido, la sal aceptable farmacéuticamente deseada puede prepararse mediante cualquier método adecuado, por ejemplo, tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica, tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido de metal alcalino o hidróxido de metal alcalinotérreo. Los ejemplos ilustrativos de sales adecuadas incluyen sales orgánicas derivadas a partir de aminoácidos, tales como L-glicina, L-lisina y L-arginina, amoníaco, aminas primarias, secundarias y terciarias, y aminas cíclicas, tales como hidroxietilpirrolidina, piperidina, morfolina o piperazina y sales inorgánicas derivadas de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, zinc, aluminio y litio.

La sal aceptable farmacéuticamente de los diferentes compuestos puede presentarse como un complejo. Los ejemplos de complejos incluyen el complejo 8-cloroteofilina (análogo a, por ejemplo, dimenhidrinato: complejo de difenhidramina 8-cloroteofilina (1:1); Dramamine) y diversos complejos de inclusión de ciclodextrina.

65

A menos que se especifique lo contrario, la especificación de un compuesto en la presente descripción incluye sales aceptables farmacéuticamente de dicho compuesto.

5 Como se usa en la presente descripción, el término "condiciones de adición" se refiere a las condiciones de reacción bajo las cuales un haluro de arilo se añade a un aril aldehído. Las "condiciones de adición", como se describen en la presente descripción, comprenden una base y un catalizador. Los ejemplos no limitantes de la base incluyen carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de potasio, *terc*-butóxido de potasio, *terc*-pentóxido de potasio, carbonato de cesio, *terc*-butóxido de litio, *terc*-butóxido de magnesio, *terc*-butóxido de sodio, hidróxido de potasio e hidróxido de litio. Las condiciones de adición comprenden típicamente una temperatura que varía de aproximadamente 0 °C a aproximadamente -10 °C y un tiempo de reacción de aproximadamente 24 horas. Los ejemplos no limitantes del catalizador incluyen hidrogenosulfato de tetrabutilamonio, fluoruro de tetrabutilamonio, cloruro de tetrabutilamonio, bromuro de tetrabutilamonio, yoduro de tetrabutilamonio, 18-corona-6 y 15-corona-5.

15 Como se usa en la presente descripción, el término "condiciones de aminación reductora" se refiere a las condiciones de reacción en las cuales un grupo carbonilo se convierte en una amina mediante la reducción de la imina intermediaria. La formación y reducción de imina se produce secuencialmente en un recipiente. Las "condiciones de aminación reductora", como se describen en la presente descripción, comprenden típicamente trietilsilano y ácido trifluoroacético. Las condiciones de aminación reductora comprenden típicamente además la adición de ácido trifluoroacético a una temperatura que varía de aproximadamente 0 °C a aproximadamente -10 °C, seguido de agitación durante aproximadamente 6 horas, seguido de la adición de trietilsilano y reflujo durante aproximadamente 24 horas. Los ejemplos de condiciones de aminación reductora incluyen borohidruro de sodio y ácido benzoico; y triacetoxiborohidruro de sodio y ácido acético.

25 Como se usa en la presente descripción, el término "grupo protector" se refiere a un resto de un compuesto que enmascara o altera las propiedades de un grupo funcional o las propiedades del compuesto en su conjunto. La subestructura química de un grupo protector varía ampliamente. Una función de un grupo protector es servir como intermediario en la síntesis de la sustancia farmacológica parental. Los grupos protectores químicos y las estrategias para la protección/desprotección se conocen bien en la técnica. Ver: "Protective Groups in Organic Chemistry", Theodora W. Greene (John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1991). Los grupos protectores a menudo se usan para enmascarar la reactividad de ciertos grupos funcionales, para ayudar en la eficiencia de las reacciones químicas deseadas, por ejemplo, al crear y romper enlaces químicos de una manera ordenada y planificada. La protección de los grupos funcionales de un compuesto altera otras propiedades físicas además de la reactividad del grupo funcional protegido, tales como la polaridad, la lipofiliidad (hidrofobicidad) y otras propiedades que pueden medirse mediante herramientas analíticas comunes. Los intermediarios protegidos químicamente pueden ser activos o inactivos biológicamente. Los ejemplos de grupos protectores para una amina son *t*-butiloxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz) y 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc).

40 Como se usa en la presente descripción, el término "condiciones de desprotección de N y reducción de alcohol" se refiere a las condiciones de reacción en las que se elimina un grupo protector de una amina y un grupo CH(OH) se reduce a un grupo CH₂. Estas dos transformaciones pueden realizarse en una o dos etapas separadas, a saber, "condiciones de desprotección de N" y "condiciones de reducción de alcohol". "Condiciones de desprotección de N y reducción de alcohol" como se describe en la presente descripción, cuando se realizan en una etapa, comprende típicamente trietilsilano y ácido trifluoroacético. Las condiciones de desprotección de N y reducción de alcohol comprenden típicamente, además, la adición de un triorganosilano tal como trietilsilano y ácido trifluoroacético a una temperatura inicial de aproximadamente 0-10 °C seguido de agitación durante aproximadamente 24 horas a temperatura ambiente, seguido de reflujo durante aproximadamente 8 horas.

50 Como se usa en la presente descripción, el término "condiciones de desprotección de N" se refiere a las condiciones de reacción en las que se elimina un grupo protector de una amina. Ejemplos de grupos protectores para una amina son *terc*-butiloxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz) y 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc). Las condiciones de desprotección de N para Boc incluyen el uso de un ácido tal como HCl, ácido metanosulfónico o ácido para-toluenosulfónico. Las condiciones de desprotección de N para Cbz incluyen hidrogenación mediante el uso de hidrógeno y un catalizador tal como Pd. Las condiciones de desprotección de N para Fmoc incluyen el uso de una base tal como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) o piperidina.

55 Como se usa en la presente descripción, el término "condiciones de reducción de alcohol" se refiere a las condiciones de reacción bajo las cuales un grupo CH(OH) se reduce a un grupo CH₂. Las "condiciones de reducción de alcohol" incluyen clorodifenilsilano con InCl₃; y trietilsilano y un catalizador.

60 Además, las abreviaturas como se usan en la presente descripción tienen los significados respectivos de la manera siguiente:

br	ancho
D	doblete
DMSO	dimetilsulfóxido

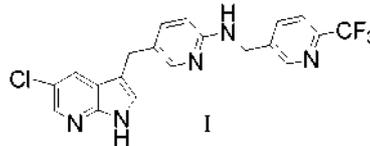
65

Eq	equivalente
gm	gramo
HPLC	cromatografía líquida de alta presión
kg	kilogramo
l	litro
ml	mililitro
MTBE	metil <i>t</i> -butil éter
RMN	resonancia magnética nuclear
S	singlete
TFA	ácido trifluoroacético
vol	volumen

Proceso

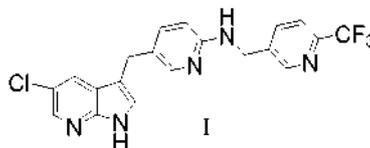
Como se describió de manera general anteriormente, la descripción proporciona en algunas modalidades un proceso para preparar un compuesto de fórmula I. En otra modalidad, la descripción proporciona procesos para producir intermediarios para el compuesto de fórmula I.

La presente descripción proporciona en una modalidad un proceso para preparar un compuesto de fórmula I, denominado [5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amina:



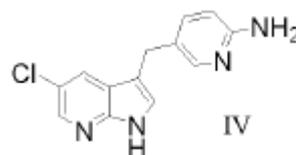
o una sal de este.

En otra modalidad, esta descripción proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I, denominado [5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amina:

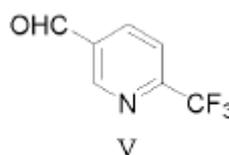


o una sal de este, que comprende:

poner en contacto un compuesto de fórmula IV:



o una sal de este con un compuesto de fórmula V:



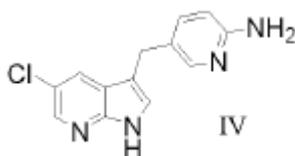
Las condiciones de adición comprenden una base y un catalizador. Los ejemplos no limitantes de la base incluyen carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de potasio, *terc*-butóxido de potasio, *terc*-pentóxido de potasio, carbonato de cesio, *terc*-butóxido de litio, *terc*-butóxido de magnesio, *terc*-butóxido de sodio, hidróxido de potasio e hidróxido de litio. Los ejemplos no limitantes del catalizador incluyen hidrogenosulfato de tetrabutilamonio, fluoruro de tetrabutilamonio, cloruro de tetrabutilamonio, bromuro de tetrabutilamonio, yoduro de tetrabutilamonio, 18-corona-6 y 15-corona-5.

Las condiciones de adición comprenden, además, un solvente. Los ejemplos no limitantes del solvente incluyen alcohol isopropílico, tolueno, acetonitrilo, nitrometano, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, 3-metil-1-butanol, 2-metoxietanol, 2-propanol y xileno.

Las condiciones de adición comprenden, además, una temperatura de aproximadamente 15-25 °C.

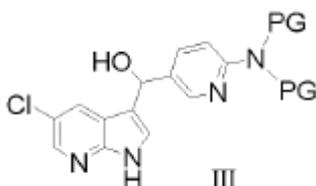
En una modalidad, PG es Boc.

Además, se describe un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula IV:



o una sal de este;

que comprende someter un compuesto de fórmula III:



o una sal de este, a condiciones de desprotección de N y reducción de alcohol que comprenden triorganosilano y ácido trifluoroacético para proporcionar el compuesto de fórmula IV o una sal de este, en donde cada PG es independientemente un grupo protector seleccionado del grupo que consiste en *terc*-butiloxicarbonilo, benciloxicarbonilo y 9-fluorenilmetoxicarbonilo.

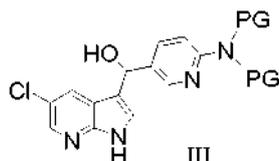
En una modalidad, PG es Boc.

Las condiciones de desprotección de N y reducción de alcohol comprenden trietilsilano y ácido trifluoroacético.

Las condiciones de desprotección de N y reducción de alcohol comprenden, además, un solvente. Los ejemplos no limitantes del solvente incluyen acetonitrilo, 1,2-dicloroetano, diclorometano, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, acetato de butilo, acetona, 2-butanona y dimetilsulfóxido.

Compuestos

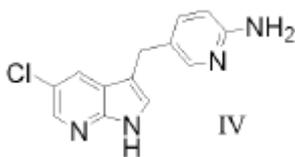
En otra modalidad, esta descripción proporciona un compuesto de fórmula III:



o una sal de este, en donde cada PG es independientemente un grupo protector seleccionado del grupo que consiste en *terc*-butiloxicarbonilo, benciloxicarbonilo y 9-fluorenilmetoxicarbonilo.

En una modalidad, PG es Boc.

En otra modalidad, esta descripción proporciona un compuesto de fórmula IV:



5

o una sal de este.

En otra modalidad, la sal del compuesto de fórmula IV es una sal de ácido trifluoroacético.

10

Los intermediarios en el proceso para la síntesis de la fórmula I pueden usarse en la etapa siguiente con o sin purificación. Los medios convencionales de purificación incluyen recristalización y cromatografía (por ejemplo, adsorbente, intercambio iónico y HPLC).

15 Ejemplos

Los compuestos de la descripción pueden prepararse mediante el uso de los métodos descritos en la presente descripción y las modificaciones de rutina de estos que serán evidentes dada la descripción en la presente descripción y los métodos que se conocen bien en la técnica. Pueden usarse métodos sintéticos convencionales y que se conocen bien, además de las enseñanzas de la presente descripción. La síntesis de los compuestos descritos en la presente descripción, puede lograrse como se describe en los ejemplos siguientes. Si están disponibles, los reactivos pueden comprarse comercialmente, por ejemplo, de Sigma Aldrich u otros proveedores de productos químicos. A menos que se indique de cualquier otra manera, los materiales de partida para las reacciones siguientes pueden obtenerse de fuentes comerciales.

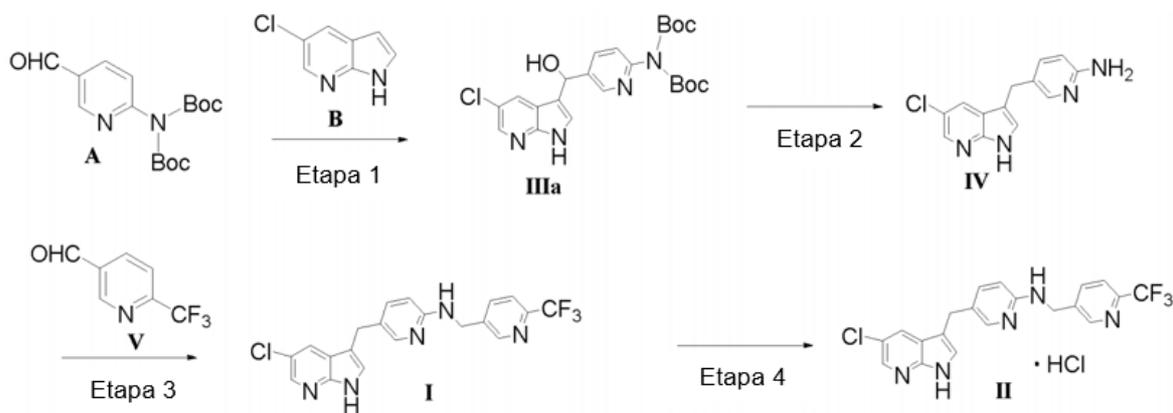
20

25

Los ejemplos relacionados con la presente invención se describen más abajo. En la mayoría de los casos, pueden usarse técnicas alternativas. Los ejemplos pretenden ser ilustrativos y no son limitantes o restrictivos del alcance de la invención.

Ejemplo 1. Síntesis de [5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amina:

30



35

40

45

Etapa 1: Conversión de A a IIIa

El reactor se cargó con Compuesto A (1000 gm, 1,0 eq.), Compuesto B (497 gm, 1,05 eq.), sulfato de hidrógeno de tetrabutilamonio (31,6 gm, 0,03 eq.) e isopropanol (12 l, vol 11,8). La mezcla de reacción se agitó durante al menos aproximadamente una hora para obtener una solución amarilla casi transparente. Después se añadió terc-pentóxido de potasio (73 ml, 0,04 eq.) durante 30 segundos. La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 15-25 °C durante aproximadamente 20-24 horas. La reacción se monitoreó mediante HPLC. Cuando el contenido del compuesto IIIa fue superior al 80 %, la reacción se consideró completa. La mezcla de reacción se enfrió a aproximadamente 0-10 °C y después se agitó durante al menos aproximadamente 2 horas. El precipitado se filtró, se lavó con 3 l de isopropanol que se había enfriado hasta 0 °C y se secó para proporcionar el compuesto IIIa como un sólido blanco (1,34 kg, 91,2 % de rendimiento, 97,7 % de pureza por HPLC). ¹H RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 11,8 (s, NH), 8,50-8,51 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,85-7,88 (dd, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,29-7,31 (d, 1H), 6,04 (s, 2H) y 1,35 (s, 18H).

50

55

60

Alternativamente, el terc-pentóxido de potasio también puede usarse en esta reacción como una solución al 25 % en tolueno.

Etapa 2: Conversión de IIIa a IV

65

El reactor se cargó con compuesto IIIa (1,1 kg, 1 eq.) y acetonitrilo (8,8 l, 12,4 vol) y la mezcla de reacción se agitó. Después se añadió trietilsilano (1,35 kg, 5 eq.) a aproximadamente 15-30 °C durante al menos aproximadamente 10

minutos. Después se añadió ácido trifluoroacético (2,38 kg, 9 eq.) al reactor a aproximadamente 15-30 °C durante al menos aproximadamente 30 minutos. La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 55-65 °C durante al menos aproximadamente 4 horas. Después se agitó a aproximadamente 55-65 °C durante aproximadamente 20-48 horas. La reacción se monitoreó mediante HPLC. Cuando el contenido del compuesto IIIa fue inferior a aproximadamente 1 %, la reacción se consideró completa. La mezcla de reacción se enfrió a aproximadamente 45-55 °C y después a) se concentró a 3,3 l al vacío y b) se cargó agua (8,25 l). Las etapas a) y b) se repitieron 4 veces. La mezcla de reacción se calentó después a aproximadamente 45-60 °C y se agitó durante aproximadamente 1-3 horas. Después se enfrió a aproximadamente 0-10 °C durante al menos aproximadamente 2 horas y se agitó a aproximadamente 0-10 °C durante aproximadamente 2-4 horas. El precipitado se filtró, se lavó con 2,2 l de agua y después con heptano (1,1 l) y se secó para proporcionar la sal de TFA del compuesto IV como un sólido blanquecino (673,3 gm, 77,9 % de rendimiento, 99,7 % de pureza por HPLC). ¹H RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 11,78 (s, COOH), 8,18 (d, 1H), 8,08 a 8,09 (doblete ancho, 2H), 7,93-7,94 (d, 1H), 7,81-7,84 (dd, 1H), 7,47-7,48 (d, 1H), 6,90-6,93 (d, 1H), 3,92 (s, 2H).

Etapa 3: Conversión de IV a I

El reactor se cargó con compuesto IV (663,3 gm, 1 eq.), compuesto V (623,2 gm, 2,0 eq.) y acetonitrilo (13,3 l). La mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 5-10 minutos a temperatura ambiente. Después se añadió trietilsilano (1531,6 gm, 7,4 eq.) al reactor durante al menos aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 30 °C o menos. Se añadió ácido trifluoroacético (1542,5 gm, 7,6 eq.) al reactor durante al menos aproximadamente 10 minutos a o menos de aproximadamente 30 °C. La mezcla de reacción se agitó durante al menos aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 15-30 °C. Después se calentó a aproximadamente 70-82 °C durante al menos aproximadamente una hora y después se agitó a aproximadamente 70-82 °C durante aproximadamente 20-48 horas. La reacción se monitoreó mediante HPLC. Cuando el contenido del compuesto IV era inferior a aproximadamente 1 %, la reacción se consideró completa.

La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, la capa de acetonitrilo se separó y se concentró. Después se cargó agua (7,96 l) y la mezcla de reacción se concentró a 6,64 l al vacío, lo que proporcionó una mezcla trifásica. A continuación se enfrió hasta 15-25 °C, se cargó con acetato de etilo (10,6 l) y se agitó, lo que proporcionó una mezcla bifásica. Se enfrió hasta 0-10 °C, se cargó con una solución de NaOH al 25 % en agua hasta que se alcanzó un pH de aproximadamente 8-9 con agitación vigorosa, se calentó a aproximadamente 65-75 °C y se agitó a aproximadamente 65-75 °C durante aproximadamente 30 minutos. La capa orgánica se separó, y se cargó agua (3,98 l) y la mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 65-75 °C. La capa orgánica se separó y se concentró a aproximadamente 5,3-5,9 l al vacío, se añadió heptano (11,9 l) y la suspensión se calentó a aproximadamente 55-65 °C y se agitó durante aproximadamente 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a aproximadamente 15-30 °C durante al menos aproximadamente 2 horas y después se agitó a aproximadamente 15-30 °C durante al menos aproximadamente 1 hora. El precipitado se filtró, se lavó con heptano (1,99 l) y se secó. La torta del filtro se cargó en el reactor con acetato de etilo (5,31 l, 8 vol) y heptano (2,65 l, 4 vol), se enfrió a aproximadamente 15-30 °C durante al menos aproximadamente 2 horas y después se agitó a aproximadamente 15-30 °C durante al menos aproximadamente 1 hora. El precipitado se filtró, se lavó con heptano y se secó para proporcionar el Compuesto I como un sólido amarillo claro (648,4 gm, 89,4 % de rendimiento, 99,4 % de pureza por HPLC).

Etapa 4: Conversión de I a II

El reactor se cargó con el compuesto I (10 gm, 1 eq.), se añadió 110 ml de etanol y la mezcla de reacción se agitó. Se añadió lentamente ácido clorhídrico concentrado (4,7 gm, 2 eq.) a la mezcla de reacción mientras se mantenía una temperatura de aproximadamente 30 °C o menos para formar una solución transparente. A continuación, se filtró y se lavó con metanol (10 ml). Se filtró nuevamente y se le añadió agua purificada (3 ml) a aproximadamente 28-32 °C. La mezcla se agitó a aproximadamente 28-32 °C durante 1-3 horas y se filtró, se le añadió agua purificada (177 ml) a aproximadamente 25-32 °C. La mezcla de reacción se enfrió a aproximadamente 0-7 °C y se agitó durante al menos aproximadamente 2 horas. Opcionalmente, pueden agregarse cristales semilla del compuesto II en esta etapa. Los sólidos se filtraron, se enjuagaron con una mezcla fría (0-5 °C) de metanol (6 ml) y MTBE (24 ml), y con MTBE frío (0-5 °C) (30 ml). El producto se secó para proporcionar el Compuesto II (90 % de rendimiento).

La cristalización del Compuesto II a la Forma C se llevó a cabo mediante el uso de (A) 0,5 % volumen/volumen de metil tercbutil éter húmedo (MTBE); (B) 1,0 % volumen/volumen de MTBE húmedo; y (C) 1,5 % volumen/volumen de MTBE húmedo como se describe más abajo. La Forma C, que se obtuvo mediante el procedimiento de cristalización (A), (B) o (C) descrito más abajo, se caracterizó mediante un difractograma de rayos X de polvo (XRPD) que comprendía picos ($\pm 0,2^\circ$) en los ángulos 2θ a 7,1, 16,5, 20,8, 23,2 y 28,1° según se determinó en un difractómetro mediante el uso de radiación Cu-K α . Estos picos son consistentes con los picos XRPD de la Forma C que se describen en el documento de EE.UU. número de serie 62/157, 902 ($\pm 0,2^\circ$), presentado el 6 de mayo de 2015.

Procedimiento (A): Preparación de 0,5 % volumen/volumen de MTBE húmedo (1000 ml):

(1) Se cargaron 5 ml de agua USP en un matraz volumétrico de 1000 ml y se diluyeron con 1000 ml de MTBE. La solución resultante se agitó durante aproximadamente 30 minutos.

(2) Un matraz de 500 ml de 3 bocas equipado con un agitador suspendido, entrada de nitrógeno y condensador se cargó con Compuesto II tamizado mecánicamente. El Compuesto II se tamizó mecánicamente con una máquina de tamizaje.

(3) La mezcla de reacción se diluyó con MTBE húmedo al 0,5 % v/v (300 ml, vol 15) y se agitó.

(4) La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura de reflujo (52-53 °C) y se continuó el reflujo durante aproximadamente 24 horas. La velocidad de agitación se incrementó a medida que la mezcla de reacción se espesaba.

(5) Las muestras se extrajeron a 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 12 horas y 24 horas.

(6) La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente 6 horas.

(7) La mezcla de reacción se filtró y la torta se lavó con MTBE (2 vol, 40 ml).

(8) El producto resultante se secó a 40-45 °C durante toda la noche.

(9) Se determinó mediante XRPD que el producto cristalizado era la Forma C.

Procedimiento (B): Preparación de 1,0 % volumen/volumen de MTBE húmedo (1000 ml):

(1) Se cargaron 10 ml de agua USP en un matraz volumétrico de 1000 ml y se diluyeron con 1000 ml de MTBE. La solución resultante se agitó durante aproximadamente 60 minutos.

(2) Un matraz de 500 ml de 3 bocas equipado con un agitador suspendido, entrada de nitrógeno y condensador se cargó con Compuesto II tamizado mecánicamente. El Compuesto II se tamizó mecánicamente con una máquina de tamizaje.

(3) La mezcla de reacción se diluyó con MTBE húmedo al 1,0 % v/v (300 ml, 15 vol) y se agitó.

(4) La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura de reflujo (52-53 °C) y se continuó el reflujo durante aproximadamente 24 horas. La velocidad de agitación se incrementó a medida que la mezcla de reacción se espesaba.

(5) Las muestras se extrajeron a 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 12 horas y 24 horas.

(6) La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente 6 horas.

(7) La mezcla de reacción se filtró y la torta se lavó con MTBE (2 vol, 40 ml).

(8) El producto resultante se secó a 40-45 °C durante toda la noche.

(9) Se determinó mediante XRPD que el producto cristalizado era la Forma C.

Procedimiento (C): Preparación de 1,0 % volumen/volumen de MTBE húmedo (1000 ml):

(1) Se cargaron 15 ml de agua USP en un matraz volumétrico de 1000 ml y se diluyeron con 1000 ml de MTBE. La solución resultante se agitó durante aproximadamente 60 minutos.

(2) Un matraz de 500 ml de 3 bocas equipado con un agitador suspendido, entrada de nitrógeno y condensador se cargó con Compuesto II micronizado tamizado mecánicamente. El Compuesto II se tamizó mecánicamente con una máquina de tamizaje.

(3) La mezcla de reacción se diluyó con MTBE húmedo al 1,0 % v/v (300 ml, 15 vol) y se agitó.

(4) La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura de reflujo (52-53 °C) y se continuó el reflujo durante aproximadamente 24 horas. La velocidad de agitación se incrementó a medida que la mezcla de reacción se espesaba.

(5) Las muestras se extrajeron a 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 12 horas y 24 horas.

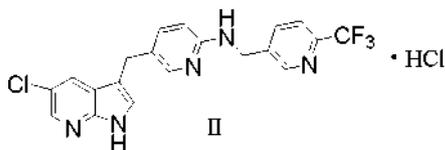
(6) La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente 6 horas.

(7) La mezcla de reacción se filtró y la torta se lavó con MTBE (2 vol, 40 ml).

(8) El producto resultante se secó a 40-45 °C durante toda la noche.

(9) Se determinó mediante XRPD que el producto cristalizado era la Forma C.

Además, se describe un proceso de preparación de la Forma C cristalina del Compuesto II:



5

que comprende:

- 10 (1) añadir el Compuesto II a de aproximadamente 0,4 % v/v de MTBE húmedo a aproximadamente 1,5 % v/v de MTBE húmedo para proporcionar una mezcla de reacción;
- (2) poner a reflujo la mezcla de reacción;
- 15 (3) enfriar la mezcla de reacción a aproximadamente temperatura ambiente; y
- (4) aislar la Forma C cristalina del Compuesto II de la mezcla de reacción.

20

Para la etapa (1), se entenderá que puede añadirse ya sea el Compuesto II al MTEB húmedo, o puede añadirse el MTEB húmedo al Compuesto II.

En otra modalidad del proceso de preparación de la Forma C cristalina del Compuesto II, la etapa (1) comprende adicionar el Compuesto II a aproximadamente 0,5 % v/v de MTBE húmedo para proporcionar una mezcla de reacción.

25

En otra modalidad del proceso de preparación de la Forma C cristalina del Compuesto II, la etapa (2) comprende, además, calentar la mezcla de reacción a una temperatura de aproximadamente 52-53 °C.

Otra modalidad de esta descripción se refiere a un proceso de preparación de la Forma C cristalina del Compuesto II, que comprende las etapas de:

30

- a) añadir MTBE al agua USP y opcionalmente agitar, mezclar o remover la mezcla de reacción;
- b) diluir el Compuesto II tamizado mecánicamente con de aproximadamente 0,4 % v/v de MTBE húmedo a aproximadamente 1,5 % v/v de MTBE húmedo, y opcionalmente agitar, mezclar o remover la mezcla de reacción;
- 35 c) poner a reflujo la mezcla de reacción, y opcionalmente aumentar el movimiento, agitación o mezcla;
- d) enfriar la mezcla de reacción a aproximadamente temperatura ambiente; y
- e) aislar la torta de la mezcla de reacción y lavar la torta con MTBE.

40

En otra modalidad del proceso de preparación de la Forma C cristalina del Compuesto II, el Compuesto II en la etapa (a) se tamiza mecánicamente con una máquina de tamizaje.

45

Se entenderá que en la etapa (a), el Compuesto II puede añadirse al MTBE húmedo, o el MTBE húmedo puede añadirse al Compuesto II.

50

En otra modalidad del proceso de preparación de la Forma C cristalina del Compuesto II, la etapa (b) comprende diluir el Compuesto II tamizado mecánicamente con aproximadamente 0,5 % v/v de MTBE húmedo, y agitar, mezclar o remover la mezcla de reacción.

En otra modalidad del proceso de preparación de la Forma C cristalina del Compuesto II, la etapa (b) comprende diluir el Compuesto II tamizado mecánicamente con aproximadamente 0,6 % v/v de MTBE húmedo, y agitar, mezclar o remover la mezcla de reacción.

55

En otra modalidad del proceso de preparación de la Forma C cristalina del Compuesto II, la etapa (b) comprende diluir el Compuesto II tamizado mecánicamente con aproximadamente 0,7 % v/v de MTBE húmedo, y agitar, mezclar o remover la mezcla de reacción.

60

En otra modalidad del proceso de preparación de la Forma C cristalina del Compuesto II, la etapa (b) comprende diluir el Compuesto II tamizado mecánicamente con aproximadamente 0,8 % v/v de MTBE húmedo, y agitar, mezclar o remover la mezcla de reacción.

65

En otra modalidad del proceso de preparación de la Forma C cristalina del Compuesto II, la etapa (b) comprende diluir el Compuesto II tamizado mecánicamente con aproximadamente 0,9 % v/v de MTBE húmedo, y agitar, mezclar o remover la mezcla de reacción.

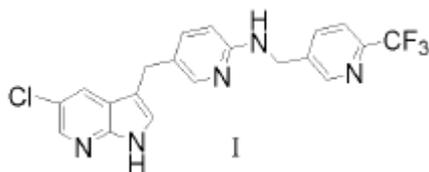
- En otra modalidad del proceso de preparación de la Forma cristalina del Compuesto II, la etapa (b) comprende diluir el Compuesto II tamizado mecánicamente con aproximadamente 1,0 % v/v de MTBE húmedo, y agitar, mezclar o remover la mezcla de reacción.
- 5 En otra modalidad del proceso de preparación de la Forma C cristalina del Compuesto II, la etapa (c) comprende calentar la mezcla de reacción hasta una temperatura de reflujo de aproximadamente 50-56 °C y poner a reflujo.
- En otra modalidad del proceso de preparación de la Forma C cristalina del Compuesto II, la etapa (c) comprende calentar la mezcla de reacción hasta una temperatura de reflujo de aproximadamente 52-53 °C y poner a reflujo.
- 10 En otra modalidad del proceso de preparación de la Forma C cristalina del Compuesto II, la etapa (c) comprende calentar la mezcla de reacción hasta una temperatura de reflujo de aproximadamente 52-53 °C, y poner a reflujo durante aproximadamente 24 horas.
- 15 En otra modalidad del proceso de preparación de la Forma C cristalina del Compuesto II, la etapa (d) comprende enfriar la mezcla de reacción a aproximadamente temperatura ambiente y agitar la mezcla de reacción durante aproximadamente 4-8 horas.
- En otra modalidad del proceso de preparación de la Forma C cristalina del Compuesto II, la etapa (d) comprende aislar la torta a partir de la mezcla de reacción y lavar la torta con MTBE.
- 20 En otra modalidad del proceso de preparación de la Forma C cristalina del Compuesto II, el producto resultante de la etapa (e) se seca.
- 25 En otra modalidad del proceso de preparación de la Forma C cristalina del Compuesto II, el producto resultante de la etapa (e) se seca a aproximadamente 35-50 °C durante toda la noche.
- En otra modalidad del proceso de preparación de la Forma C cristalina del Compuesto II, el producto resultante de la etapa (e) se seca a aproximadamente 40-45 °C durante toda la noche.
- 30 En otra modalidad del proceso de preparación de la Forma C cristalina del Compuesto II, la Forma C cristalina que se obtiene de la etapa (4) o la etapa (e) se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo (XRPD) que comprende picos ($\pm 0,2^\circ$) en los ángulos 2θ a 7,1, 16,5, 20,8, 23,2 y 28,1° según se determinó en un difractómetro mediante el uso de radiación Cu-Ka.
- 35 Todas las patentes y otras referencias citadas en la descripción indican el nivel de habilidad de los expertos en la técnica a la que pertenece la descripción.
- 40 Un experto en la técnica apreciará fácilmente que la presente descripción se adapta bien para obtener los fines y ventajas mencionados, así como también los inherentes a la misma. Los métodos, variaciones y composiciones descritos en la presente descripción como actualmente representativas de las modalidades preferidas son ilustrativas y no pretenden ser limitaciones del alcance de la descripción. Cambios en el mismo y otros usos se les ocurrirá a los expertos en la técnica, que se definen por el alcance de las reivindicaciones.
- 45 La descripción descrita ilustrativamente en la presente descripción puede ponerse en práctica adecuadamente en ausencia de cualquier elemento o elementos, limitación o limitaciones que no se describen específicamente en la presente descripción. De esta forma, por ejemplo, en cada caso en la presente descripción, cualquiera de los términos "que comprende", "consiste esencialmente en" y "que consiste en" puede reemplazarse por cualquiera de los otros dos términos. Por lo tanto, para una modalidad de la descripción que usa uno de los términos, la descripción también incluye otra modalidad en la que uno de estos términos se reemplaza con otro de estos términos. En cada modalidad, los términos tienen su significado establecido. De esta forma, por ejemplo, una modalidad puede abarcar un método "que comprende" una serie de etapas, otra modalidad abarcaría un método "que consiste esencialmente en" las mismas etapas, y una tercera modalidad abarcaría un método "que consiste en" las mismas etapas. Los términos y expresiones que se han empleado se usan como términos de descripción y no de limitación, y no existe la intención de que al usar dichos términos y expresiones se excluya cualquier equivalente de los elementos mostrados y descritos o partes de estos, pero se reconoció que son posibles diversas modificaciones dentro del alcance de la descripción reivindicada. Por lo tanto, debe entenderse que aunque la presente descripción se ha descrito específicamente mediante modalidades preferidas y elementos opcionales, los expertos en la técnica pueden recurrir a la modificación y variación de los conceptos descritos en la presente descripción, y que dichas modificaciones y variaciones se consideran que están dentro del alcance de esta descripción como se define en las reivindicaciones adjuntas.
- 50
- 55
- 60 Además, cuando las características o aspectos de la descripción se describan en términos de grupos Markush u otro agrupamiento de alternativas, los expertos en la técnica reconocerán que la descripción también se describe de esta manera en términos de cualquier miembro individual o subgrupo de miembros del grupo Markush u otro grupo.
- 65

Además, a menos que se indique lo contrario, cuando se proporcionan diversos valores numéricos para las modalidades, se describen modalidades adicionales al tomar 2 valores diferentes como los valores extremos de un intervalo. Dichos intervalos también están dentro del alcance de la descripción descrita.

- 5 Por lo tanto, las modalidades adicionales están dentro del alcance de la descripción y dentro de las reivindicaciones siguientes.

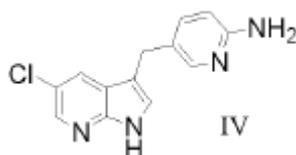
REIVINDICACIONES

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

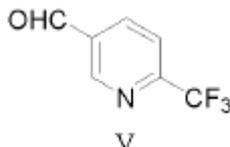


o una sal de este, que comprende:

poner en contacto un compuesto de fórmula IV:

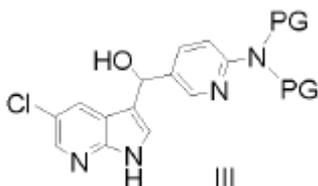


o una sal de este, con un compuesto de fórmula V:



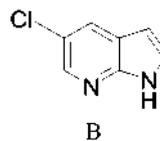
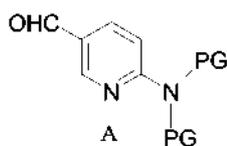
o una sal de este, en condiciones de aminación reductora que comprenden trietilsilano y ácido trifluoroacético; borohidruro de sodio y ácido benzoico; o triacetoxiborohidruro de sodio y ácido acético, para proporcionar el compuesto de fórmula I o una sal de este.

2. El proceso de conformidad con la reivindicación 1, en donde las condiciones de aminación reductora comprenden trietilsilano y ácido trifluoroacético.
3. El proceso de conformidad con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde las condiciones de aminación reductora comprenden un solvente seleccionado del grupo que consiste en acetonitrilo, 1,2-dicloroetano, diclorometano, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, acetato de butilo, acetona, acetonitrilo, 2-butanona y dimetilsulfóxido.
4. El proceso de conformidad con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el compuesto de fórmula IV, o una sal de este, se prepara al someter un compuesto de fórmula III:



o una sal de este, a condiciones de desprotección de N y reducción de alcohol que comprenden triorganosilano y ácido trifluoroacético para proporcionar el compuesto de fórmula IV o una sal de este, en donde cada PG es independientemente un grupo protector seleccionado del grupo que consiste en *tert*-butiloxicarbonilo, benciloxicarbonilo y 9-fluorenilmetoxicarbonilo.

5. El proceso de conformidad con la reivindicación 4, en donde el triorganosilano se selecciona del grupo que consiste en trietilsilano, tripropilsilano, *tert*-butildimetilsilano, trifenilsilano y metildifenilsilano.
6. El proceso de conformidad con la reivindicación 4, en donde las condiciones de desprotección de N y reducción de alcohol comprenden, además, un solvente seleccionado del grupo que consiste en acetonitrilo, 1,2-dicloroetano, diclorometano, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, acetato de butilo, acetona, 2-butanona y dimetilsulfóxido.
7. El proceso de conformidad con la reivindicación 4, en donde el compuesto de fórmula III, o una sal de este, se prepara al poner en contacto un compuesto de fórmula A, o una sal de este, con un compuesto de fórmula B, o una sal de este:



5

en condiciones de adición que comprenden una base y un catalizador para proporcionar el compuesto de fórmula III, o una sal de este.

10

8. El proceso de conformidad con la reivindicación 7, en donde la base se selecciona del grupo que consiste en carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de potasio, *terc*-butóxido de potasio, *terc*-pentóxido de potasio, carbonato de cesio, *terc*-butóxido de litio, *terc*-butóxido de magnesio, *terc*-butóxido de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio e hidróxido de litio.

15

9. El proceso de conformidad con la reivindicación 7, en donde el catalizador se selecciona del grupo que consiste en hidrogenosulfato de tetrabutilamonio, fluoruro de tetrabutilamonio, cloruro de tetrabutilamonio, bromuro de tetrabutilamonio, yoduro de tetrabutilamonio, 18-corona-6 y 15-corona-5.

20

10. El proceso de conformidad con la reivindicación 7, en donde las condiciones de adición comprenden un solvente seleccionado del grupo que consiste en alcohol isopropílico, tolueno, acetonitrilo, nitrometano, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, 3-metil-1-butanol, 2-metoxietanol, 2-propanol y xileno.

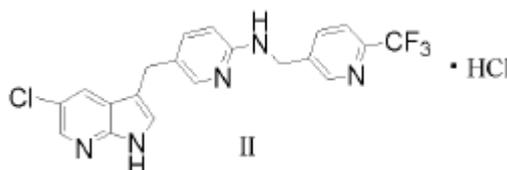
25

11. El proceso de conformidad con la reivindicación 7, en donde las condiciones de adición comprenden una temperatura que varía de aproximadamente 15 a aproximadamente 25 °C.

12. El proceso de conformidad con la reivindicación 4, en donde el grupo protector es *terc*-butiloxicarbonilo.

30

13. El proceso de conformidad con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el compuesto de fórmula I, o una sal de este, es una sal de HCl de fórmula II:



35

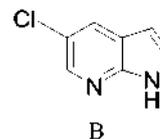
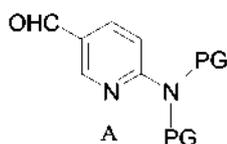
14. El proceso de conformidad con la reivindicación 13, en donde el compuesto de fórmula II se prepara al hacer reaccionar el compuesto de fórmula I con HCl.

40

15. El proceso de conformidad con la reivindicación 14, en donde el compuesto de fórmula IV, o una sal de este, se prepara mediante

45

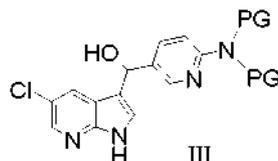
a) poner en contacto un compuesto de fórmula A o una sal de este, con un compuesto de fórmula B o una sal de este:



50

en condiciones de adición que comprenden una base y un catalizador para proporcionar un compuesto de fórmula III:

55

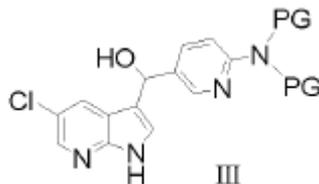


60

o una sal de este, en donde cada PG es independientemente un grupo protector seleccionado del grupo que consiste en *terc*-butiloxicarbonilo, benciloxicarbonilo y 9-fluorenilmtoxycarbonilo; y

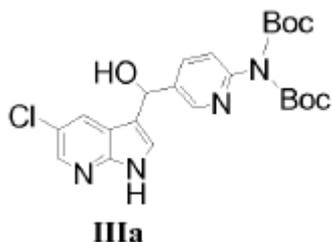
b) someter el compuesto de fórmula III o una sal de este, a condiciones de desprotección de *N* y reducción de alcohol que comprenden triorganosilano y ácido trifluoroacético para proporcionar el compuesto de fórmula IV o una sal de este,

5 16. Un compuesto de fórmula III:



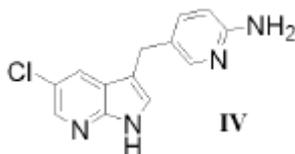
15 o una sal de este, en donde cada PG es independientemente un grupo protector seleccionado del grupo que consiste en *tert*-butiloxicarbonilo, benciloxicarbonilo y 9-fluorenilmetoxicarbonilo.

17. El compuesto de conformidad con la reivindicación 16, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula IIIa:



o una sal de este.

30 18. Un compuesto de fórmula IV:



o una sal de este.