

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 985 536**

51 Int. Cl.:

**C07C 229/48** (2006.01)

**C07D 471/08** (2006.01)

**C07C 227/20** (2006.01)

**C07C 269/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.05.2019 PCT/US2019/034140**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.11.2019 WO19227093**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.05.2019 E 19807682 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.07.2024 EP 3784649**

54 Título: **Proceso para la síntesis del ácido (S)-3-amino-4-(difluorometileno)ciclopent-1-eno-1-carboxílico**

30 Prioridad:

**25.05.2018 US 201862676373 P**

**05.03.2019 US 201962814026 P**

**18.04.2019 US 201962835776 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**06.11.2024**

73 Titular/es:

**NORTHWESTERN UNIVERSITY (100.0%)  
633 Clark Street  
Evanston, IL 60208, US**

72 Inventor/es:

**SILVERMAN, RICHARD, B. y  
MOSCHITTO, MATTHEW**

74 Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

ES 2 985 536 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Proceso para la síntesis del ácido (S)-3-amino-4-(difluorometileno)ciclopent-1-eno-1-carboxílico

Campo técnico

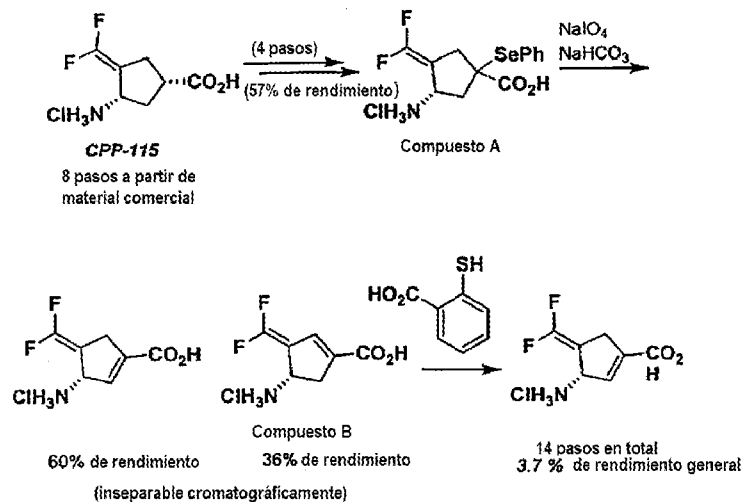
Síntesis del ácido (S)-3-amino-4-(difluorometileno)ciclopent-1-eno-1-carboxílico.

5 Antecedentes

El ácido (S)-3-amino-4-(difluorometileno)ciclopent-1-eno-1-carboxílico es un inhibidor de la aminotransferasa del ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA-AT) y se ha demostrado como un posible tratamiento de la epilepsia, la adicción y carcinoma hepatocelular. Véase, por ejemplo, Patente US No. 9.670.141 and Juncosa et al., J. Am. Chem. Soc. 2018, 140, 2151-2164. GABA es un neurotransmisor inhibidor en el sistema nervioso central (CNS). Cuando las concentraciones de GABA en el cerebro caen por debajo de un nivel umbral, pueden ocurrir convulsiones. Se ha demostrado que aumentar los niveles de GABA detiene las convulsiones. Además, el aumento de las concentraciones de GABA antagoniza la liberación de dopamina del núcleo accumbens, una región del hipotálamo asociada con la recompensa y la motivación, y se ha sugerido como un posible tratamiento de la adicción. Desafortunadamente, la administración directa de GABA no es viable ya que el GABA no atraviesa la barrera hematoencefálica. Sin embargo, las concentraciones de GABA pueden aumentarse inhibiendo la GABA aminotransferasa (GABA-AT). El ácido 4-aminohex-5-enoico, también conocido como vigabatrina (comercializado como Sabril®), actualmente es el único inhibidor de GABA-AT aprobado por la FDA para el tratamiento de espasmos infantiles y se ha demostrado como un posible tratamiento de la adicción. La vigabatrina, sin embargo, requiere una dosis grande (1 a 3 g/día), inhibe múltiples receptores GABA y, con su uso prolongado, causa daño a la retina en 25 a 40% de los pacientes.

Los estudios *in vivo* en ratas indican que el ácido (S)-3-amino-4-(difluorometileno)ciclopent-1-eno-1-carboxílico es superior a los inhibidores anteriores de GABA-AT para suprimir la liberación de dopamina en el cuerpo estriado después de la exposición a cocaína o nicotina. El ácido (S)-3-amino-4-(difluorometileno)ciclopent-1-eno-1-carboxílico no inhibe las enzimas aminotransferasas no objetivo como la alanina aminotransferasa y la aspartato aminotransferasa. Además, no inhibe el canal iónico de potasio hERG ni varias enzimas microsomales del citocromo P450.

De acuerdo con las técnicas existentes, el ácido (S)-3-amino-4-(difluorometileno)ciclopent-1-eno-1-carboxílico se ha sintetizado en seis pasos a partir del ácido (1S,3S)-3-amino-4-(difluorometileno)ciclopentano-1-carboxílico (también conocido como CPP-115).



Véase también, por ejemplo, Juncosa et al., J. Am. Chem. Soc., *supra*, y Patentes US Nos. 7.381.748, 6.794.413 y 9.670.141.

CPP-115 es un inhibidor de GABA-AT y actualmente se encuentra en ensayos clínicos para el tratamiento de la epilepsia. Se ha determinado que el ácido (S)-3-amino-4-(difluorometileno)ciclopent-1-eno-1-carboxílico es 9.8 veces más eficaz como activador de GABA-AT que CPP-115. Dado que la síntesis de CPP-115 requiere 8 pasos, el recuento total de pasos sintéticos desde el material de partida comercial hasta el ácido (S)-3-amino-4-(difluorometileno)ciclopent-1-eno-1-carboxílico es catorce con un rendimiento global del 3.7%. La síntesis de CPP-115 implica el uso de *tert*-butil litio altamente inflamable (en escala de gramos) para instalar la 1.1'-difluoroolefina, lo que limita la escala a la que se puede ejecutar la reacción. Además, la síntesis existente se

basa en la introducción del ciclopenteno mediante eliminación de selenóxido. El CPP-115 protegido se seleno con un rendimiento del 70%, aunque los rendimientos pueden variar según la escala. La  $\alpha$ -eliminación del compuesto A produce una mezcla de isómeros cromatográficamente inseparables en una relación de 5:3 que favorece al ácido (S)-3-amino-4-(difluorometileno)ciclopent-1-eno-1-carboxílico. El compuesto B se degrada selectivamente usando ácido tiosalicílico para producir únicamente ácido (S)-3-amino-4-(difluorometileno)ciclopent-1-eno-1-carboxílico con un rendimiento global del 36 % a partir del compuesto A. Sólo pequeños lotes de el ácido (S)-3-amino-4-(difluorometileno)ciclopent-1-eno-1-carboxílico se puede obtener usando la técnica existente. Además, dado que el selenio es tóxico y está regulado por la FDA a niveles inferiores a 80-150  $\mu\text{g}/\text{día}$ , la producción de selenol en el penúltimo paso complica la síntesis y purificación del ácido (S)-3-amino-4-(difluorometileno)ciclopent-1-eno-1-carboxílico.

En consecuencia, existe una necesidad de procesos que sean más adecuados para la preparación a mayor escala de ácido (S)-3-amino-4-(difluorometileno)ciclopent-1-eno-1-carboxílico que reduzcan los costes y disminuyan el número de pasos de fabricación, disminuir los desechos ambientales peligrosos y aumentar la eficiencia de la fabricación.

## 15 Resumen

Se proporciona un proceso para preparar ácido (S)-3-amino-4-(difluorometileno)ciclopent-1-eno-1-carboxílico (1) o una sal del mismo que incluye convertir ((1R,4S)-2-Azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-ona) (2) en (1R,4S)-2-(4-metoxibencil)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-ona (3). (1R,4S)-2-(4-Metoxibencil)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-ona (3) se convierte en acetato de (1R,4R,6S,7R)-7-Bromo-2-(4-metoxibencil)-3-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-6-ilo (4). Acetato de (1R,4R,6S,7R)-7-Bromo-2-(4-metoxibencil)-3-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-6-ilo (4) se convierte en (1R,4R,6S,7R)-7-Bromo-6-hidroxi-2-(4-metoxibencil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (25). (1R,4R,6S,7R)-7-Bromo-6-hidroxi-2-(4-metoxibencil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (25) se convierte en (1R,4R,7R)-7-Bromo-2-(4-metoxibencil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-3,6-diona (5). (1R,4R,7R)-7-Bromo-2-(4-metoxibencil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-3,6-diona (5) se convierte en (1R,4R,7R)-7-Bromo-6-(difluorometileno)-2-(4-metoxibencil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (6). (1R,4R,7R)-7-Bromo-6-(difluorometileno)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (6) se convierte en (1R,4R,7R)-7-bromo-6-(difluorometileno)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (7). (1R,4R,7R)-7-Bromo-6-(difluorometileno)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (7) se convierte en (1R,4R,7R)-7-bromo-6-(difluorometileno)-2-(terc-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (8). (1R,4R,7R)-7-Bromo-6-(difluorometileno)-2-(terc-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (8) se convierte en (S)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-(difluorometileno)ciclopent-1-eno-1-carboxilato de metilo (9). (S)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-(difluorometileno)ciclopent-1-eno-1-carboxilato de metilo (9) se convierte en ácido (S)-3-amino-4-(difluorometileno)ciclopent-1-eno-1-carboxílico (1).

El ácido (S)-3-amino-4-(difluorometileno)ciclopent-1-eno-1-carboxílico (1) se elabora mediante un proceso descrito en el presente documento. En el presente documento se describen composiciones que incluyen ácido (S)-3-amino-4-(difluorometileno)ciclopent-1-eno-1-carboxílico (1). En el presente documento se describen composiciones farmacéuticas que incluyen ácido (S)-3-amino-4-(difluorometileno)ciclopent-1-eno-1-carboxílico (1).

(1R,4R,7R)-7-Bromo-6-(difluorometileno)-2-(4-metoxibencil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (6) se proporciona en el presente documento. Composiciones que incluyen (1R,4R,7R)-7-bromo-6-(difluorometileno)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (6) se proporcionan en el presente documento. (1R,4R,7R)-7-Bromo-6-(difluorometileno)-2-(4-metoxibencil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (6) se elabora mediante un proceso descrito en el presente documento.

(1R,4R,7R)-7-Bromo-6-(difluorometileno)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (7) se proporciona en el presente documento. Composiciones que incluyen (1R,4R,7R)-7-bromo-6-(difluorometileno)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (7) se proporcionan en el presente documento. (1R,4R,7R)-7-Bromo-6-(difluorometileno)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (7) se elabora mediante un proceso descrito en el presente documento.

(1R,4R,7R)-7-Bromo-6-(difluorometileno)-2-(terc-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (8) se proporciona en el presente documento. Composiciones que incluyen (1R,4R,7R)-7-bromo-6-(difluorometileno)-2-(terc-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (8) se proporcionan en el presente documento. (1R,4R,7R)-7-Bromo-6-(difluorometileno)-2-(terc-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (8) se elabora mediante un proceso descrito en el presente documento.

(S)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-(difluorometileno)ciclopent-1-eno-1-carboxilato de metilo (9) se proporciona en el presente documento. Composiciones que incluyen (S)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-(difluorometileno)ciclopent-1-eno-1-carboxilato de metilo (9) se proporcionan en el presente documento. (S)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-(difluorometileno)ciclopent-1-eno-1-carboxilato de metilo (9) se elabora mediante un proceso descrito en el presente documento.

(S)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-(difluorometileno)ciclopent-1-eno-1-carboxílico (19) se proporciona en el presente documento. Composiciones que incluyen (S)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-(difluorometileno)ciclopent-1-eno-1-carboxílico (19) se proporcionan en el presente documento. El ácido (S)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-(difluorometileno)ciclopent-1-eno-1-carboxílico (19) se elabora mediante un proceso descrito en el presente documento.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es un espectro de <sup>1</sup>H RMN de 500 MHz (CDCl<sub>3</sub>) de (1R,4R,7R)-7-bromo-6-(difluorometileno)-2-(4-metoxibencil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (6).

La Figura 2 es un espectro de <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>; 126 MHz) de (1R,4R,7R)-7-bromo-6-(difluorometileno)-2-(4-metoxibencil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (6).

La Figura 3 es un espectro de <sup>19</sup>F RMN de 127.5 MHz (CDCl<sub>3</sub>) de (1R,4R,7R)-7-bromo-6-(difluorometileno)-2-(4-metoxibencil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (6).

La Figura 4 es un espectro de <sup>1</sup>H RMN de 500 MHz (CDCl<sub>3</sub>) de (1R,4R,7R)-7-Bromo-6-(difluorometileno)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (7).

La Figura 5 es un espectro de <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>; 126 MHz) de (1R,4R,7R)-7-Bromo-6-(difluorometileno)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (7).

La Figura 6 es un espectro de <sup>19</sup>F RMN de 127.5 MHz de (1R,4R,7R)-7-Bromo-6-(difluorometileno)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (7) (CDCl<sub>3</sub>).

La Figura 7 es un espectro de <sup>1</sup>H RMN de 500 MHz (CDCl<sub>3</sub>) de (S)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-(difluorometileno)ciclopent-1-eno-1-carboxilato de metilo (9).

La Figura 8 es un espectro de <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>; 126 MHz) de (S)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-(difluorometileno)ciclopent-1-eno-1-carboxilato de metilo (9).

La Figura 9 es un espectro de <sup>19</sup>F RMN de 127.5 MHz de (S)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-(difluorometileno)ciclopent-1-eno-1-carboxilato de metilo (9).

La Figura 10 es espectro de <sup>1</sup>H RMN de 500 MHz (CDCl<sub>3</sub>) de ácido (S)-3-amino-4-(difluorometileno)ciclopent-1-eno-1-carboxílico (1).

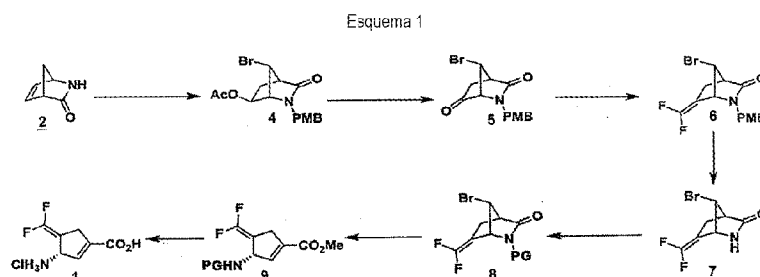
La Figura 11 es un espectro de <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>; 126 MHz) de (S)-3-amino-4-(difluorometileno)ciclopent-1-eno-1-carboxílico (1).

La Figura 12 es un espectro de <sup>19</sup>F RMN de 127.5 MHz de (S)-3-amino-4-(difluorometileno)ciclopent-1-eno-1-carboxílico (1).

Descripción detallada

En el presente documento se proporcionan procesos, compuestos y composiciones para fabricar (S)-3-amino-4-(difluorometileno)ciclopent-1-eno-1-carboxílico (1). Los procesos aquí son escalables y de alto rendimiento en comparación con la técnica existente, evitan el uso de selenio y *terc*-butil-litio, y evitan la formación de múltiples isómeros a partir de una α-eliminación. En realizaciones, el presente proceso incorpora la eliminación de un grupo saliente de la posición β, impide una mezcla resultante de isómeros, reduce el número de pasos de síntesis de catorce a nueve en comparación con la técnica existente y aumenta el rendimiento del 3.7 % al 8.1 %.

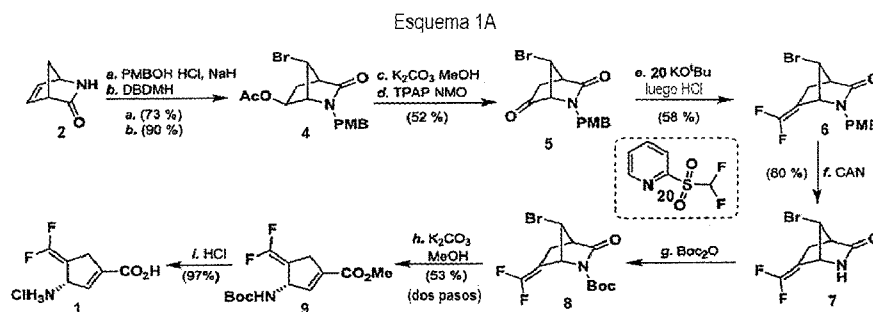
En realizaciones, la síntesis de el ácido (S)-3-amino-4-(difluorometileno)ciclopent-1-eno-1-carboxílico (1) se muestra en el Esquema 1 comenzando con ((1R,4S)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-ona) (2).



AC=Acetilo, PMB= 4-metoxibencilo, PG= Grupo protector

De acuerdo con el Esquema 1, se proporciona un proceso para preparar ácido (S)-3-amino-4-(difluorometileno)ciclopent-1-eno-1-carboxílico (1) o una sal del mismo que incluye convertir ((1R,4S)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-ona) (2) hasta (1R,4S)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-ona (3). (1R,4S)-2-(4-Metoxibencil)-3-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-6-ilo (4) se convierte en acetato de (1R,4R,6S,7R)-7-bromo-2-(4-metoxibencil)-3-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-6-ilo (4). Acetato de (1R,4R,6S,7R)-7-bromo-2-(4-metoxibencil)-3-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-6-ilo (4) se convierte en (1R,4R,7R)-7-bromo-2-(4-metoxibencil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-3,6-diona (5). (1R,4R,7R)-7-bromo-2-(4-metoxibencil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-3,6-diona (5) se convierte en (1R,4R,7R)-7-bromo-6-(difluorometileno)-2-(4-metoxibencil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-3-ona (6). (1R,4R,7R)-7-bromo-6-(difluorometileno)-2-(4-metoxibencil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-3-ona (6) se convierte en (1R,4R,7R)-7-bromo-6-(difluorometileno)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-3-ona (7). (1R,4R,7R)-7-bromo-6-(difluorometileno)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-3-ona (7) se convierte en (1R,4R,7R)-7-bromo-6-(difluorometileno)-2-(terc-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-3-ona (8). (1R,4R,7R)-7-bromo-6-(difluorometileno)-2-(terc-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-3-ona (8) se convierte en (S)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-(difluorometileno)ciclopent-1-eno-1-carboxilato de metilo (9). (S)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-(difluorometileno)ciclopent-1-eno-1-carboxilato de metilo (9) se convierte en ácido (S)-3-amino-4-(difluorometileno)ciclopent-1-eno-1-carboxílico (1).

En realizaciones, la síntesis de el ácido (S)-3-amino-4-(difluorometileno)ciclopent-1-eno-1-carboxílico (1) se muestra en el Esquema 1A.



20

Abreviaturas: PMBOH: alcohol 4-metoxibencilo; DMF: *N,N*-dimetilformamida; DBDMH: 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoina; TPAP: perrutenato de tetrapropilamonio; NMO: *N*-óxido de *N*-metilmorfolina; CAN: nitrato cérico y amónico; DMAP: *N,N*-dimetilaminopiridina

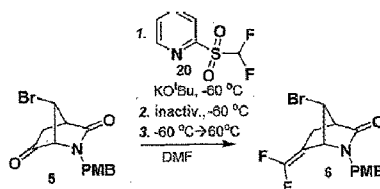
En realizaciones, a partir de ((1R,4S)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-ona) (2) (también conocida como Vince lactama) y siguiendo una modificación de los pasos de la literatura tales como el uso de PMBOH/HCl, (Véase, Qiu, J.; Silverman, R. B. *J. Med. Chem.* 2000, 43, 706-720), acetato de (1R,4R,6S,7R)-7-bromo-2-(4-metoxibencil)-3-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-6-ilo (4) se obtiene en una escala de varios gramos (Esquema 1A): a. PMBOH, HCl, NaH, THF/DMF; b. DBDMH, AcOH. La alcoholisis del acetato y la oxidación producen cetona (1R,4R,7R)-7-bromo-2-(4-metoxibencil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-3,6-diona (5): c. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, alcohol; d. TPAP, NMO, 4 Å MS, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, en dos pasos. Lo anterior permite la olefinación difluoro-Horner-Wadsworth-Emmons de la cetona 5. Cuando se emplea ((difluorometil)sulfonil)piridina (20) (también conocido como reactivo de Hu) con KO<sup>t</sup>Bu como base, se obtiene (1R,4R,7R)-7-bromo-6-(difluorometileno)-2-(4-metoxibencil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-3-ona (6): e. 2-((difluorometil)sulfonil)piridina (20), KO<sup>t</sup>Bu, DMF, luego NH<sub>4</sub>Cl, luego HCl. Alternativamente, e. puede ser *tert*-BuLi y F<sub>2</sub>CHP(O)(OEt)<sub>2</sub> (Véase, Pan, Y.; Qiu, J.; Silverman, R. B. *J. Med. Chem.* 2003, 46, 5292-5293). El siguiente paso es la alcoholisis de la lactama y su eliminación. Se desprotege (1R,4R,7R)-7-bromo-6-(difluorometileno)-2-(4-metoxibencil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-3-ona (6) para producir (1R,4R,7R)-7-bromo-6-(difluorometileno)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-3-ona (7): f. CAN, MeCN, H<sub>2</sub>O. También se puede aislar una pequeña cantidad de lactama protegida con 4-metoxibenzoilo. La protección con Boc de la lactama (1R,4R,7R)-7-bromo-6-(difluorometileno)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-3-ona (7) produce (1R,4R,7R)-7-bromo-6-(difluorometileno)-2-(terc-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-3-ona (8): g. Boc<sub>2</sub>O, DMAP, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Alcoholisis de (1R,4R,7R)-7-bromo-6-(difluorometileno)-2-(terc-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-3-ona (8) con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y alcohol, conduce a la posterior eliminación del bromuro para producir (S)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-(difluorometileno)ciclopent-1-eno-1-carboxilato de metilo o etilo (9): h. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, alcohol, en dos pasos. La desprotección final en HCl produce ácido (S)-3-amino-4-(difluorometileno)ciclopent-1-eno-1-carboxílico (1) sin isomerización o degradación observable: i. HCl, dioxano. Aunque en el esquema anterior se muestra metanol, debe entenderse que alcoholes tales como etanol o propanol se pueden utilizar como un alcohol.

45

En realizaciones, a partir de ((1R,4S)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-ona) (2) (Vince lactama) y siguiendo una modificación de los pasos de la literatura (véase, Qiu et al. *supra*), por ejemplo, usando PMBOH/HCl, se obtiene

acetato de (1*R*,4*R*,6*S*,7*R*)-7-bromo-2-(4-metoxibencil)-3-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-6-ilo (4) en una escala de varios gramos (Esquema 1A): a. PMBOH (1-2 equiv.), HCl, NaH (0.8-1.5 equiv.) 0-5 °C, THF/DMF (0.75-1.5:0.75-1.5), 4-8 h;; b. DBDMH (0.4-0.8 equiv), AcOH, 15-30°C, 4-8 h; La metanólisis del acetato y la oxidación producen cetona (1*R*,4*R*,7*R*)-7-bromo-2-(4-metoxibencil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-3,6-diona (5): c. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2-4 equiv), MeOH 0.5-2 h; d. TPAP (0.001-0.2 equiv), NMO (1.0-3.0 equiv), 4 Å MS, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 15-25 h, en dos pasos. Lo anterior permite la olefinación difluoro-Horner-Wadsworth-Emmons de la cetona 5. Cuando se emplea 2-((difluorometil)sulfinil)piridina (20) (reactivo de Hu) con KO<sup>t</sup>Bu como base, se obtiene (1*R*,4*R*,7*R*)-7-bromo-6-(difluorometil)-2-(4-metoxibencil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (6) por ejemplo, infusión de base durante 15 minutos a 2 horas inactivación con NH<sub>4</sub>Cl/HCl 6 M: e. 2-((difluorometil)sulfinil)piridina (20) (1.0-1.5 equiv), KO<sup>t</sup>Bu (1.25-1.75 equiv), DMF, -80-40°C, 15-60 min, luego NH<sub>4</sub>Cl, luego HCl, luego 15-30°C, luego 40-80°C, 1 h. Alternativamente, e. puede ser *terc*-BuLi and F<sub>2</sub>CHP(O)(OEt)<sub>2</sub> (Véase, Pan, Y. et al. *supra*). El siguiente paso es la metanólisis de la lactama y su eliminación. (1*R*,4*R*,7*R*)-7-Bromo-6-(difluorometil)-2-(4-metoxibencil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (6) se desprotege para producir (1*R*,4*R*,7*R*)-7-bromo-6-(difluorometil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (7): f. CAN (2-4 equiv), MeCN, H<sub>2</sub>O, -10 hasta 10°C, 0.75-2 h. También se puede aislar una pequeña cantidad de lactama protegida con 4-metoxibenzoilo. La protección con Boc de la lactama (1*R*,4*R*,7*R*)-7-bromo-6-(difluorometil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (7) produce (1*R*,4*R*,7*R*)-7-bromo-6-(difluorometil)-2-(*terc*-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (8): g. Boc<sub>2</sub>O (1.0-1.5 equiv), DMAP (0.01-0.5 equiv), Et<sub>3</sub>N (1.0-2.0 equiv), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0.5-2.0 h. Metanólisis de (1*R*,4*R*,7*R*)-7-bromo-6-(difluorometil)-2-(*terc*-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (8) con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y metanol, conduce a la eliminación posterior del bromuro para producir (S)-3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-4-(difluorometil)ciclopent-1-eno-1-carboxilato de metilo (9): h. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2-4 equiv), MeOH, 4-8 h, en dos pasos. La desprotección final a 70-90°C en 6M HCl produce ácido (S)-3-amino-4-(difluorometil)ciclopent-1-eno-1-carboxílico (1) sin isomerización ni degradación observables: i. HCl (6 M), dioxano, 70-90°C, 1-3 h.

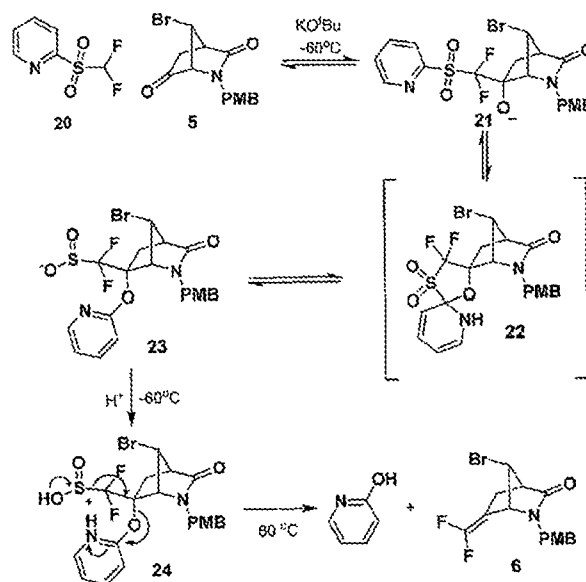
En realizaciones, a partir de ((1*R*,4*S*)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-ona) (2) (Vince lactama) y siguiendo una modificación de los pasos de la literatura, como el uso de PMBOH/HCl, (Véase, Qiu, J., et al. *supra*), acetato de (1*R*,4*R*,6*S*,7*R*)-7-bromo-2-(4-metoxibencil)-3-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-6-ilo (4) se obtiene en una escala de varios gramos (Esquema 1A): a. PMBOH (1.5 equiv.), HCl, NaH (1.1 equiv.) 0 °C, THF/DMF (1:1), 6 h, 73%; b. DBDMH (0.6 equiv), AcOH, 23°C, 6 h, 90%; La metanólisis del acetato y la oxidación producen cetona (1*R*,4*R*,7*R*)-7-bromo-2-(4-metoxibencil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-3,6-diona (5): c. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3 equiv), MeOH 1 h; d. TPAP (0.01 equiv), NMO (2.0 equiv), 4 Å MS, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 18 h, 52% en dos pasos. Lo anterior proporciona una modalidad para ejecutar estos pasos en una escala de varios gramos, lo que permite la olefinación difluoro-Horner-Wadsworth-Emmons de la cetona. 5. Cuando se emplea 2-((difluorometil)sulfinil)piridina (20) (reactivo de Hu) con KO<sup>t</sup>Bu como base, empleando las condiciones informadas por Hu (Véase, Zhao, Y.; Huang, W.; Zhu, L.; Hu, J. Org. Lett. 2010, 12, 1444-1447), se obtiene (1*R*,4*R*,7*R*)-7-bromo-6-(difluorometil)-2-(4-metoxibencil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (6) en pequeñas cantidades (<10% de rendimiento). La infusión lenta de la base durante 30 minutos con inactivación con NH<sub>4</sub>Cl/HCl 6 M aumenta drásticamente el rendimiento al 45%. Prolongar la infusión de la base a una hora aumenta el rendimiento a 58%. Véase, Tabla 1, más abajo. La reacción no se vio muy afectada por la escala, lo que permitió una escala de hasta 3.5 g de (1*R*,4*R*,7*R*)-7-bromo-2-(4-metoxibencil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-3,6-diona (5) sin disminución del rendimiento: e. 2-((difluorometil)sulfinil)piridina (20) (1.2 equiv), KO<sup>t</sup>Bu (1.5 equiv), DMF, -60 °C, 30 min, luego NH<sub>4</sub>Cl, luego HCl 6 M, luego 23 °C, luego 60 °C, 1 h. Alternativamente, e. puede ser *terc*-BuLi y F<sub>2</sub>CHP(O)(OEt)<sub>2</sub> (Véase, Pan, et al., *supra*). El siguiente paso es la metanólisis de la lactama y su eliminación. (1*R*,4*R*,7*R*)-7-Bromo-6-(difluorometil)-2-(4-metoxibencil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (6) se desprotege para producir (1*R*,4*R*,7*R*)-7-bromo-6-(difluorometil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (7) en 80% de rendimiento: f. CAN (3 equiv), MeCN, H<sub>2</sub>O, 0°C, 1 h. También se puede aislar una pequeña cantidad de lactama protegida con 4-metoxibenzoilo. La protección con Boc de la lactama (1*R*,4*R*,7*R*)-7-bromo-6-(difluorometil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (7) produce (1*R*,4*R*,7*R*)-7-bromo-6-(difluorometil)-2-(*terc*-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (8): g. Boc<sub>2</sub>O (1.2 equiv), DMAP (0.1 equiv), Et<sub>3</sub>N (1.5 equiv), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 1 h. La metanólisis de (1*R*,4*R*,7*R*)-7-bromo-6-(difluorometil)-2-(*terc*-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (8) con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y metanol, conduce a la eliminación posterior del bromuro para producir (S)-3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-4-(difluorometil)ciclopent-1-eno-1-carboxilato de metilo (9): h. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3 equiv), MeOH, 6 h, 52% en dos pasos. La desprotección final a 80°C en HCl 6M produce ácido (S)-3-amino-4-(difluorometil)ciclopent-1-eno-1-carboxílico (1) en 97% de rendimiento sin isomerización ni degradación observables: i. HCl (6 M), dioxano, 80°C, 2 h. En general, el rendimiento de Vince Lactama (2) a ácido S)-3-amino-4-(difluorometil)ciclopent-1-eno-1-carboxílico (1) es 8.1%.

Tabla 1. Optimización de la fluoración<sup>a</sup>

| entrada | escala (9) | método de adición de base | inactivación(tiempo) <sup>b</sup>                      | rendimiento <sup>c</sup> |
|---------|------------|---------------------------|--|--------------------------|
| 1       | 0.05       | gota a gota durante 5 min | HCl 6 M (5 min)  | 0                        |
| 2       | 0.05       | gota a gota durante 5 min | HCl 6 M (1 h)  | 9%                       |
| 3       | 0.05       | gota a gota durante 5 min | a. NH <sub>4</sub> Cl sat. (1 h)<br>b. HCl 6 M (1 min) | 15%                      |
| 4       | 0.13       | infusión durante 30 min   | a. NH <sub>4</sub> Cl sat. (1 h)<br>b. HCl 6 M (2 min) | 45%                      |
| 5       | 1          | infusión durante 60 min   | a. NH <sub>4</sub> Cl sat. (1 h)<br>b. HCl 6 M (2 min) | 58%                      |
| 6       | 3.5        | infusión durante 90 min   | a. NH <sub>4</sub> Cl sat. (1 h)<br>b. HCl 6 M (2 min) | 50%                      |

<sup>a</sup>Condiciones: **5** (1 equiv.), **20** (1.2 equivalentes), DMF (0.3 M) -60 °C, luego KO<sup>t</sup>Bu (1.5 equiv.) en DMF (0.5 M), luego se inactiva a -60 °C, luego a 23 °C, luego a 60 °C durante 1 h; <sup>b</sup>tiempo *antes* se añadió solución de inactivación; <sup>c</sup>rendimiento aislado después de la cromatografía.

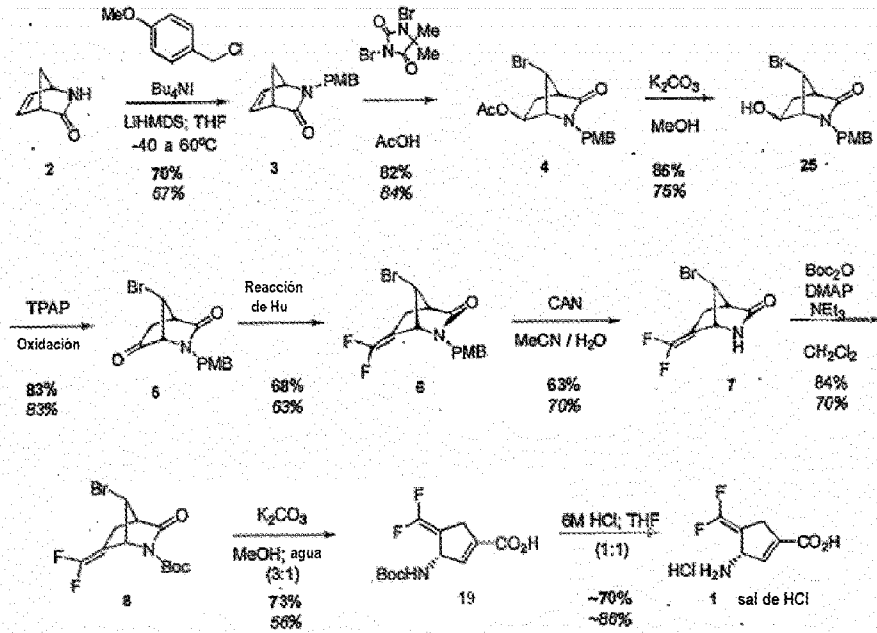
En realizaciones, sin desear estar sujeto a ninguna teoría, lo siguiente es un mecanismo propuesto para la fluoración de (1*R*,4*R*,7*R*)-7-Bromo-2-(4-metoxibencil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-3,6-diona (**5**):



- 5 Como se muestra arriba, se forman múltiples intermedios durante el curso de la reacción de fluoración. El Intermedio 21, que se forma primero, se reorganiza a través de un intermedio cíclico 22 para formar sulfonato 23, que luego se protona, lo que desencadena la eliminación y formación de la olefina (véase arriba). Si la reacción se inactivó a -60 °C con HCl 6 M cinco minutos después de la adición de KO<sup>t</sup>Bu a una mezcla de 5 y 20, entonces solo 21 se observó por LC/MS (entrada 1, Tabla 1). La adición de KO<sup>t</sup>Bu seguido de una
- 10 inactivación con HCl 6 M a -60 °C (entrada 2, Tabla 1) y un calentamiento posterior a 60 °C durante 1 h proporcionó **6** en un rendimiento del 9 % junto con el material de partida y el intermedio 21. El enfriamiento después de 1 hora con solución de NH<sub>4</sub>Cl saturado, seguida de HCl 6 M, mejoró ligeramente el rendimiento (entrada 3, Tabla 1). La infusión lenta de base con bomba de jeringa durante 30 minutos con una inactivación con NH<sub>4</sub>Cl/HCl 6 M aumentó drásticamente el rendimiento al 45 %. La prolongación de la infusión de base a
- 15 una hora aumentó el rendimiento al 58%.

En realizaciones, la síntesis del ácido (S)-3-amino-4-(difluorometileno)ciclopent-1-eno-1-carboxílico (**1**) se muestra en el Esquema 2.

Esquema 2



El rendimiento de la síntesis racémica (%) se proporciona sobre el rendimiento del isómero (s) (%).

Abreviaturas: LiHMDS: bis(trimetilsilil)amida de litio; THF: tetrahidrofurano; PMB: 4-metoxibencilo; DBDMH: 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína; TPAP: perrutenato de tetrapropilamonio; CAN: nitrato cérico y amónico; DMAP: *N,N*-dimetilaminopiridina

5

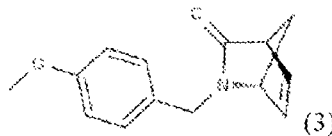
De acuerdo con el Esquema 2, se proporciona un proceso para preparar ácido (S)-3-amino-4-(difluorometileno)ciclopent-1-eno-1-carboxílico (1) o una sal del mismo que incluye convertir ((1*R*,4*S*)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-ona) (2) hasta (1*R*,4*S*)-2-(4-metoxibencil)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-ona (3). (1*R*,4*S*)-2-(4-Metoxibencil)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-ona (3) se convierte en acetato de (1*R*,4*R*,6*S*,7*R*)-7-bromo-2-(4-metoxibencil)-3-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-6-ilo (4). Acetato de (1*R*,4*R*,6*S*,7*R*)-7-Bromo-6-ilo (4) se convierte en (1*R*,4*R*,6*S*,7*R*)-7-Bromo-6-hidroxi-2-(4-metoxibencil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (25). (1*R*,4*R*,6*S*,7*R*)-7-bromo-6-hidroxi-2-(4-metoxibencil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (25) se convierte en (1*R*,4*R*,7*R*)-7-bromo-2-(4-metoxibencil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-3,6-diona (5). (1*R*,4*R*,7*R*)-7-Bromo-2-(4-metoxibencil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-3,6-diona (5) se convierte en (1*R*,4*R*,7*R*)-7-bromo-6-(difluorometileno)-2-(4-metoxibencil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (6). (1*R*,4*R*,7*R*)-7-Bromo-6-(difluorometileno)-2-(4-metoxibencil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (6) se convierte en (1*R*,4*R*,7*R*)-7-bromo-6-(difluorometileno)-2-(4-metoxibencil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (7). (1*R*,4*R*,7*R*)-7-Bromo-6-(difluorometileno)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (7) se convierte en (1*R*,4*R*,7*R*)-7-bromo-6-(difluorometileno)-2-(terc-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (8). (1*R*,4*R*,7*R*)-7-Bromo-6-(difluorometileno)-2-(terc-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (8) se convierte en ácido (S)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-(difluorometileno)ciclopent-1-eno-1-carboxílico (19). El ácido (S)-3-((Terc-butoxicarbonil)amino)-4-(difluorometileno)ciclopent-1-eno-1-carboxílico (19) se convierte en ácido (S)-3-amino-4-(difluorometileno)ciclopent-1-eno-1-carboxílico (1).

10

15

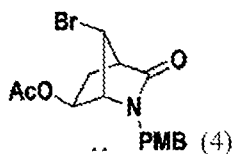
20

En realizaciones, se proporcionan los siguientes compuestos:

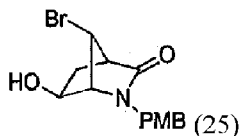


25

(1*R*,4*S*)-2-(4-metoxibencil)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-ona (3)

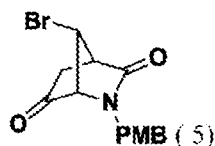


Acetato de (1*R*,4*R*,6*S*,7*R*)-7-Bromo-2-(4-metoxibencil)-3-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-6-ilo (4)

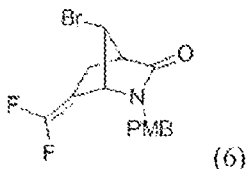


(1*R*,4*R*,6*S*,7*R*)-7-bromo-6-hidroxi-2-(4-metoxibencil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (25)

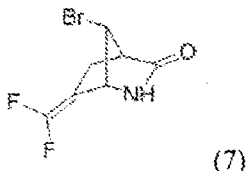
5



(1*R*,4*R*,7*R*)-7-Bromo-2-(4-metoxibencil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-3,6-diona (5)

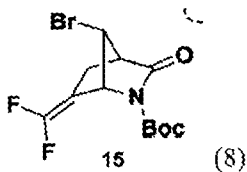


(1*R*,4*R*,7*R*)-7-Bromo-6-(difluorometilen)-2-(4-metoxibencil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (6)

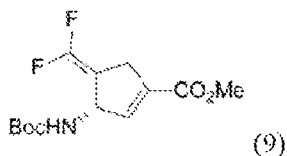


10

(1*R*,4*R*,7*R*)-1-Bromo-6-(difluorometilen)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (7)

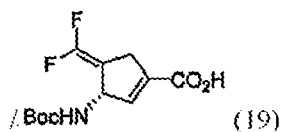


(1*R*,4*R*,7*R*)-7-Bromo-6-(difluorometilen)-2-(terc-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (8)



(*S*)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-(difluorometilen)ciclopent-1-eno-1-carboxilato de metilo (9)

15



ácido (*S*)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-(difluorometilen)ciclopent-1-eno-1-carboxílico (19)

En el presente documento se describen composiciones que incluyen (1*R*,4*S*)-2-(4-metoxibencil)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-ona (3) o una sal de la misma se proporcionan en el presente documento. Dichas composiciones pueden incluir mezclas de reacción como las descritas en el presente documento. Composiciones que incluyen (1*R*,4*S*)-2-(4-metoxibencil)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-ona (3) o una sal de la misma puede incluir disolventes polares, por ejemplo, acuosos, metanol, etanol, DMF, ácido acético, etc. o disolventes no polares, por ejemplo, éter dietílico, hexano, diclorometano, acetato de etilo, etc. Composiciones que incluyen (1*R*,4*S*)-2-(4-metoxibencil)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-ona (3) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma pueden ser composiciones farmacéuticas. Las composiciones pueden incluir (1*R*,4*S*)-2-(4-metoxibencil)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-ona (3) o una sal de la misma en cantidades de 0.0001 mg a 50 mg o más. Por ejemplo, una composición farmacéutica puede incluir (1*R*,4*S*)-2-(4-metoxibencil)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-ona (3) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en cantidades superiores a 0.0001 mg, por ejemplo, desde 0.0001 mg hasta 0.0002 mg, 0.0001 mg hasta 0.0003 mg, 0.0002 mg hasta 0.0003 mg, 0.0003 mg hasta 0.0004 mg, 0.0004 mg hasta 0.0005 mg, 0.0005 mg hasta 0.0006 mg, 0.0006 mg hasta 0.0007 mg, 0.0007 mg hasta 0.0008 mg, 0.0008 mg hasta 0.0009 mg, 0.0009 mg hasta 0.001 mg, 0.001 mg hasta 0.002 mg, 0.002 mg hasta 0.003 mg, 0.003 mg hasta 0.004 mg, 0.004 mg hasta 0.005 mg, 0.005 mg hasta 0.006 mg, 0.006 mg hasta 0.007 mg, 0.007 mg hasta 0.008 mg, 0.008 mg hasta 0.009 mg, 0.009 mg hasta 0.01 mg, 0.01 mg hasta 0.02 mg, 0.02 mg hasta 0.03 mg, 0.03 mg hasta 0.04 mg, 0.04 mg hasta 0.05 mg, 0.05 mg hasta 0.06 mg, 0.06 mg hasta 0.07 mg, 0.07 mg hasta 0.08 mg, 0.08 mg hasta 0.09 mg, 0.09 mg hasta 0.1 mg, 0.1 mg hasta 0.2 mg, 0.2 mg hasta 0.3 mg, 0.3 mg hasta 0.4 mg, 0.4 mg hasta 0.5 mg, 0.5 mg hasta 0.6 mg, 0.6 mg hasta 0.7 mg, 0.7 mg hasta 0.8 mg, 0.8 mg hasta 0.9 mg, 0.9 mg hasta 1.0 mg, 1.0 mg hasta 2.0 mg, 2.0 mg hasta 3.0 mg, 3.0 mg hasta 4.0 mg, 4.0 mg hasta 5.0 mg, 5.0 mg hasta 6.0 mg, 6.0 mg hasta 7.0 mg, 7.0 mg hasta 8.0 mg, 8.0 mg hasta 9.0 mg, o 9.0 mg hasta 10 mg.

En el presente documento se describen composiciones que incluyen acetato de (1*R*,4*R*,6*S*,7*R*)-7-bromo-2-(4-metoxibencil)-3-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-6-ilo (4) o una sal del mismo se proporcionan en el presente documento. Dichas composiciones pueden incluir mezclas de reacción como las descritas en el presente documento. Composiciones que incluyen acetato de (1*R*,4*R*,6*S*,7*R*)-7-bromo-2-(4-metoxibencil)-3-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-6-ilo (4) o una sal del mismo puede incluir disolventes polares, por ejemplo, metanol, etanol, DMF, ácido acético, etc., o disolventes no polares, por ejemplo, éter dietílico, hexano, diclorometano, acetato de etilo, etc. Composiciones que incluyen acetato de (1*R*,4*R*,6*S*,7*R*)-7-bromo-2-(4-metoxibencil)-3-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-6-ilo (4) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueden ser composiciones farmacéuticas. Las composiciones pueden incluir acetato de (1*R*,4*R*,6*S*,7*R*)-7-bromo-2-(4-metoxibencil)-3-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-6-ilo (4) o una sal del mismo en cantidades de 0.0001 mg a 50 mg o más. Por ejemplo, una composición farmacéutica puede incluir acetato de (1*R*,4*R*,6*S*,7*R*)-7-bromo-2-(4-metoxibencil)-3-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-6-ilo (4) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en cantidades superiores a 0.0001 mg, por ejemplo, desde 0.0001 mg hasta 0.0002 mg, 0.0001 mg hasta 0.0003 mg, 0.0002 mg hasta 0.0003 mg, 0.0003 mg hasta 0.0004 mg, 0.0004 mg hasta 0.0005 mg, 0.0005 mg hasta 0.0006 mg, 0.0006 mg hasta 0.0007 mg, 0.0007 mg hasta 0.0008 mg, 0.0008 mg hasta 0.0009 mg, 0.0009 mg hasta 0.001 mg, 0.001 mg hasta 0.002 mg, 0.002 mg hasta 0.003 mg, 0.003 mg hasta 0.004 mg, 0.004 mg hasta 0.005 mg, 0.005 mg hasta 0.006 mg, 0.006 mg hasta 0.007 mg, 0.007 mg hasta 0.008 mg, 0.008 mg hasta 0.009 mg, 0.009 mg hasta 0.01 mg, 0.01 mg hasta 0.02 mg, 0.02 mg hasta 0.03 mg, 0.03 mg hasta 0.04 mg, 0.04 mg hasta 0.05 mg, 0.05 mg hasta 0.06 mg, 0.06 mg hasta 0.07 mg, 0.07 mg hasta 0.08 mg, 0.08 mg hasta 0.09 mg, 0.09 mg hasta 0.1 mg, 0.1 mg hasta 0.2 mg, 0.2 mg hasta 0.3 mg, 0.3 mg hasta 0.4 mg, 0.4 mg hasta 0.5 mg, 0.5 mg hasta 0.6 mg, 0.6 mg hasta 0.7 mg, 0.7 mg hasta 0.8 mg, 0.8 mg hasta 0.9 mg, 0.9 mg hasta 1.0 mg, 1.0 mg hasta 2.0 mg, 2.0 mg hasta 3.0 mg, 3.0 mg hasta 4.0 mg, 4.0 mg hasta 5.0 mg, 5.0 mg hasta 6.0 mg, 6.0 mg hasta 7.0 mg, 7.0 mg hasta 8.0 mg, 8.0 mg hasta 9.0 mg, o 9.0 mg hasta 10 mg. En el presente documento se describen composiciones que incluyen (1*R*,4*R*,6*S*,7*R*)-7-bromo-6-hidroxi-2-(4-metoxibencil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (25) o una sal de los mismos se proporcionan en el presente documento. Dichas composiciones pueden incluir mezclas de reacción como las descritas en el presente documento. Composiciones que incluyen (1*R*,4*R*,6*S*,7*R*)-7-bromo-6-hidroxi-2-(4-metoxibencil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (25) o una sal del mismo puede incluir disolventes polares, por ejemplo, acuoso, metanol, etanol, DMF, ácido acético, etc. o disolventes no polares, por ejemplo, éter dietílico, hexano, diclorometano, acetato de etilo, etc. Composiciones que incluyen (1*R*,4*R*,6*S*,7*R*)-7-bromo-6-hidroxi-2-(4-metoxibencil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (25) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos pueden ser composiciones farmacéuticas. Las composiciones pueden incluir (1*R*,4*R*,6*S*,7*R*)-7-bromo-6-hidroxi-2-(4-metoxibencil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (25) o una sal del mismo en cantidades de 0.0001 mg hasta 50 mg o más. Por ejemplo, una composición farmacéutica puede incluir (1*R*,4*R*,6*S*,7*R*)-7-bromo-6-hidroxi-2-(4-metoxibencil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (25) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en cantidades superiores a 0.0001 mg, por ejemplo, desde 0.0001 mg hasta 0.0002 mg, 0.0001 mg hasta 0.0003 mg, 0.0002 mg hasta 0.0003 mg, 0.0003 mg hasta 0.0004 mg, 0.0004 mg hasta 0.0005 mg, 0.0005 mg hasta 0.0006 mg, 0.0006 mg hasta 0.0007 mg, 0.0007 mg hasta 0.0008 mg, 0.0008 mg hasta 0.0009 mg, 0.0009 mg hasta 0.001 mg, 0.001 mg hasta 0.002 mg, 0.002 mg hasta 0.003 mg, 0.003 mg hasta 0.004 mg, 0.004 mg hasta 0.005 mg, 0.005 mg hasta 0.006 mg, 0.006 mg hasta 0.007 mg, 0.007 mg hasta 0.008 mg, 0.008 mg hasta 0.009 mg, 0.009 mg hasta 0.01 mg, 0.01 mg hasta 0.02 mg, 0.02 mg hasta 0.03 mg, 0.03 mg hasta 0.04 mg, 0.04 mg hasta 0.05 mg, 0.05 mg hasta 0.06 mg, 0.06 mg hasta 0.07 mg, 0.07 mg hasta 0.08 mg, 0.08 mg hasta 0.09 mg, 0.09 mg hasta 0.1 mg, 0.1 mg hasta 0.2 mg, 0.2 mg hasta 0.3 mg, 0.3 mg hasta 0.4 mg, 0.4 mg

hasta 0.5 mg, 0.5 mg hasta 0.6 mg, 0.6 mg hasta 0.7 mg, 0.7 mg hasta 0.8 mg, 0.8 mg hasta 0.9 mg, 0.9 mg hasta 1.0 mg, 1.0 mg hasta 2.0 mg, 2.0 mg hasta 3.0 mg, 3.0 mg hasta 4.0 mg, 4.0 mg hasta 5.0 mg, 5.0 mg hasta 6.0 mg, 6.0 mg hasta 7.0 mg, 7.0 mg hasta 8.0 mg, 8.0 mg hasta 9.0 mg, o 9.0 mg hasta 10 mg.

5 Se describen aquí composiciones que incluyen (1*R*,4*R*,7*R*)-7-bromo-2-(4-metoxibencil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-3,6-diona (5) o una sal del mismo se proporcionan en el presente documento. Dichas composiciones pueden incluir mezclas de reacción como las descritas en este documento. Composiciones que incluyen (1*R*,4*R*,7*R*)-7-bromo-2-(4-metoxibencil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-3,6-diona (5) o una sal del mismo puede incluir disolventes polares, por ejemplo, acuoso, metanol, etanol, DMF, ácido acético, etc. o disolventes no polares, por ejemplo, éter dietílico, hexano, diclorometano, acetato de etilo, etc. Composiciones que incluyen (1*R*,4*R*,7*R*)-7-bromo-2-(4-metoxibencil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-3,6-diona (5) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos pueden ser composiciones farmacéuticas. Las composiciones pueden incluir (1*R*,4*R*,7*R*)-7-bromo-2-(4-metoxibencil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-3,6-diona (5) o una sal del mismo en cantidades de 0.0001 mg hasta 50 mg o más. Por ejemplo, una composición farmacéutica puede incluir (1*R*,4*R*,7*R*)-7-bromo-2-(4-metoxibencil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-3,6-diona (5) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en cantidades superiores a 0.0001 mg, por ejemplo, desde 0.0001 mg hasta 0.0002 mg, 0.0001 mg hasta 0.0003 mg, 0.0002 mg hasta 0.0003 mg, 0.0003 mg hasta 0.0004 mg, 0.0004 mg hasta 0.0005 mg, 0.0005 mg hasta 0.0006 mg, 0.0006 mg hasta 0.0007 mg, 0.0007 mg hasta 0.0008 mg, 0.0008 mg hasta 0.0009 mg, 0.0009 mg hasta 0.001 mg, 0.001 mg hasta 0.002 mg, 0.002 mg hasta 0.003 mg, 0.003 mg hasta 0.004 mg, 0.004 mg hasta 0.005 mg, 0.005 mg hasta 0.006 mg, 0.006 mg hasta 0.007 mg, 0.007 mg hasta 0.008 mg, 0.008 mg hasta 0.009 mg, 0.009 mg hasta 0.01 mg, 0.01 mg hasta 0.02 mg, 0.02 mg hasta 0.03 mg, 0.03 mg hasta 0.04 mg, 0.04 mg hasta 0.05 mg, 0.05 mg hasta 0.06 mg, 0.06 mg hasta 0.07 mg, 0.07 mg hasta 0.08 mg, 0.08 mg hasta 0.09 mg, 0.09 mg hasta 0.1 mg, 0.1 mg hasta 0.2 mg, 0.2 mg hasta 0.3 mg, 0.3 mg hasta 0.4 mg, 0.4 mg hasta 0.5 mg, 0.5 mg hasta 0.6 mg, 0.6 mg hasta 0.7 mg, 0.7 mg hasta 0.8 mg, 0.8 mg hasta 0.9 mg, 0.9 mg hasta 1.0 mg, 1.0 mg hasta 2.0 mg, 2.0 mg hasta 3.0 mg, 3.0 mg hasta 4.0 mg, 4.0 mg hasta 5.0 mg, 5.0 mg hasta 6.0 mg, 6.0 mg hasta 7.0 mg, 7.0 mg hasta 8.0 mg, 8.0 mg hasta 9.0 mg, o 9.0 mg hasta 10 mg.

30 Se describen aquí composiciones que incluyen (1*R*,4*R*,7*R*)-7-bromo-6-(difluorometileno)-2-(4-metoxibencil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (6) o una sal del mismo se proporcionan en el presente documento. Dichas composiciones pueden incluir mezclas de reacción como las descritas en este documento. Composiciones que incluyen (1*R*,4*R*,7*R*)-7-bromo-6-(difluorometileno)-2-(4-metoxibencil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (6) o una sal del mismo puede incluir disolventes polares, por ejemplo, acuoso, metanol, etanol, DMF, ácido acético, etc. o disolventes no polares, por ejemplo, éter dietílico, hexano, diclorometano, acetato de etilo, etc. Composiciones que incluyen (1*R*,4*R*,7*R*)-7-bromo-6-(difluorometileno)-2-(4-metoxibencil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (6) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos pueden ser composiciones farmacéuticas. Las composiciones pueden incluir (1*R*,4*R*,7*R*)-7-bromo-6-(difluorometileno)-2-(4-metoxibencil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (6) o una sal del mismo en cantidades de 0.0001 mg hasta 50 mg o más. Por ejemplo, una composición farmacéutica puede incluir (1*R*,4*R*,7*R*)-7-bromo-6-(difluorometileno)-2-(4-metoxibencil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (6) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en cantidades superiores a 0.0001 mg, por ejemplo, desde 0.0001 mg hasta 0.0002 mg, 0.0001 mg hasta 0.0003 mg, 0.0002 mg hasta 0.0003 mg, 0.0003 mg hasta 0.0004 mg, 0.0004 mg hasta 0.0005 mg, 0.0005 mg hasta 0.0006 mg, 0.0006 mg hasta 0.0007 mg, 0.0007 mg hasta 0.0008 mg, 0.0008 mg hasta 0.0009 mg, 0.0009 mg hasta 0.001 mg, 0.001 mg hasta 0.002 mg, 0.002 mg hasta 0.003 mg, 0.003 mg hasta 0.004 mg, 0.004 mg hasta 0.005 mg, 0.005 mg hasta 0.006 mg, 0.006 mg hasta 0.007 mg, 0.007 mg hasta 0.008 mg, 0.008 mg hasta 0.009 mg, 0.009 mg hasta 0.01 mg, 0.01 mg hasta 0.02 mg, 0.02 mg hasta 0.03 mg, 0.03 mg hasta 0.04 mg, 0.04 mg hasta 0.05 mg, 0.05 mg hasta 0.06 mg, 0.06 mg hasta 0.07 mg, 0.07 mg hasta 0.08 mg, 0.08 mg hasta 0.09 mg, 0.09 mg hasta 0.1 mg, 0.1 mg hasta 0.2 mg, 0.2 mg hasta 0.3 mg, 0.3 mg hasta 0.4 mg, 0.4 mg hasta 0.5 mg, 0.5 mg hasta 0.6 mg, 0.6 mg hasta 0.7 mg, 0.7 mg hasta 0.8 mg, 0.8 mg hasta 0.9 mg, 0.9 mg hasta 1.0 mg, 1.0 mg hasta 2.0 mg, 2.0 mg hasta 3.0 mg, 3.0 mg hasta 4.0 mg, 4.0 mg hasta 5.0 mg, 5.0 mg hasta 6.0 mg, 6.0 mg hasta 7.0 mg, 7.0 mg hasta 8.0 mg, 8.0 mg hasta 9.0 mg, o 9.0 mg hasta 10 mg.

50 Se describen aquí composiciones (1*R*,4*R*,7*R*)-7-bromo-6-(difluorometileno)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (7) o una sal del mismo se proporcionan en el presente documento. Dichas composiciones pueden incluir mezclas de reacción como las descritas en este documento. Composiciones que incluyen (1*R*,4*R*,7*R*)-7-bromo-6-(difluorometileno)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (7) o una sal del mismo puede incluir disolventes polares, por ejemplo, acuoso, metanol, etanol, DMF, ácido acético, etc. o disolventes no polares, por ejemplo, éter dietílico, hexano, diclorometano, acetato de etilo, etc. Composiciones que incluyen (1*R*,4*R*,7*R*)-7-bromo-6-(difluorometileno)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (7) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos pueden ser composiciones farmacéuticas. Las composiciones pueden incluir (1*R*,4*R*,7*R*)-7-bromo-6-(difluorometileno)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (7) o una sal del mismo en cantidades de 0.0001 mg hasta 50 mg o más. Por ejemplo, una composición farmacéutica puede incluir (1*R*,4*R*,7*R*)-7-bromo-6-(difluorometileno)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (7) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en cantidades superiores a 0.0001 mg, por ejemplo, desde 0.0001 mg hasta 0.0002 mg, 0.0001 mg hasta 0.0003 mg, 0.0002 mg hasta 0.0003 mg, 0.0003 mg hasta 0.0004 mg, 0.0004 mg hasta 0.0005 mg, 0.0005 mg hasta 0.0006 mg, 0.0006 mg hasta 0.0007 mg, 0.0007 mg hasta 0.0008 mg, 0.0008 mg hasta 0.0009 mg, 0.0009 mg hasta 0.001 mg, 0.001

mg hasta 0.002 mg, 0.002 mg hasta 0.003 mg, 0.003 mg hasta 0.004 mg, 0.004 mg hasta 0.005 mg, 0.005 mg hasta 0.006 mg, 0.006 mg hasta 0.007 mg, 0.007 mg hasta 0.008 mg, 0.008 mg hasta 0.009 mg, 0.009 mg hasta 0.01 mg, 0.01 mg hasta 0.02 mg, 0.02 mg hasta 0.03 mg, 0.03 mg hasta 0.04 mg, 0.04 mg hasta 0.05 mg, 0.05 mg hasta 0.06 mg, 0.06 mg hasta 0.07 mg, 0.07 mg hasta 0.08 mg, 0.08 mg hasta 0.09 mg, 0.09 mg hasta 0.1 mg, 0.1 mg hasta 0.2 mg, 0.2 mg hasta 0.3 mg, 0.3 mg hasta 0.4 mg, 0.4 mg hasta 0.5 mg, 0.5 mg hasta 0.6 mg, 0.6 mg hasta 0.7 mg, 0.7 mg hasta 0.8 mg, 0.8 mg hasta 0.9 mg, 0.9 mg hasta 1.0 mg, 1.0 mg hasta 2.0 mg, 2.0 mg hasta 3.0 mg, 3.0 mg hasta 4.0 mg, 4.0 mg hasta 5.0 mg, 5.0 mg hasta 6.0 mg, 6.0 mg hasta 7.0 mg, 7.0 mg hasta 8.0 mg, 8.0 mg hasta 9.0 mg, o 9.0 mg hasta 10 mg.

Se describen aquí composiciones que incluyen (1*R*,4*R*,7*R*)-7-bromo-6-(difluorometileno)-2-(terc-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (8) o una sal del mismo se proporcionan en el presente documento. Dichas composiciones pueden incluir mezclas de reacción como las descritas en este documento. Composiciones que incluyen (1*R*,4*R*,7*R*)-7-bromo-6-(difluorometileno)-2-(terc-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (8) o una sal del mismo puede incluir disolventes polares, por ejemplo, acuoso, metanol, etanol, DMF, ácido acético, etc. o disolventes no polares, por ejemplo, éter dietílico, hexano, diclorometano, acetato de etilo, etc. Composiciones que incluyen (1*R*,4*R*,7*R*)-7-bromo-6-(difluorometileno)-2-(terc-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (8) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos pueden ser composiciones farmacéuticas. Las composiciones pueden incluir (1*R*,4*R*,7*R*)-7-bromo-6-(difluorometileno)-2-(terc-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (8) o una sal del mismo en cantidades de 0.0001 mg hasta 50 mg o más. Por ejemplo, una composición farmacéutica puede incluir (1*R*,4*R*,7*R*)-7-bromo-6-(difluorometileno)-2-(terc-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (8) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en cantidades superiores a 0.0001 mg, por ejemplo, desde 0.0001 mg hasta 0.0002 mg, 0.0001 mg hasta 0.0003 mg, 0.0002 mg hasta 0.0003 mg, 0.0003 mg hasta 0.0004 mg, 0.0004 mg hasta 0.0005 mg, 0.0005 mg hasta 0.0006 mg, 0.0006 mg hasta 0.0007 mg, 0.0007 mg hasta 0.0008 mg, 0.0008 mg hasta 0.0009 mg, 0.0009 mg hasta 0.001 mg, 0.001 mg hasta 0.002 mg, 0.002 mg hasta 0.003 mg, 0.003 mg hasta 0.004 mg, 0.004 mg hasta 0.005 mg, 0.005 mg hasta 0.006 mg, 0.006 mg hasta 0.007 mg, 0.007 mg hasta 0.008 mg, 0.008 mg hasta 0.009 mg, 0.009 mg hasta 0.01 mg, 0.01 mg hasta 0.02 mg, 0.02 mg hasta 0.03 mg, 0.03 mg hasta 0.04 mg, 0.04 mg hasta 0.05 mg, 0.05 mg hasta 0.06 mg, 0.06 mg hasta 0.07 mg, 0.07 mg hasta 0.08 mg, 0.08 mg hasta 0.09 mg, 0.09 mg hasta 0.1 mg, 0.1 mg hasta 0.2 mg, 0.2 mg hasta 0.3 mg, 0.3 mg hasta 0.4 mg, 0.4 mg hasta 0.5 mg, 0.5 mg hasta 0.6 mg, 0.6 mg hasta 0.7 mg, 0.7 mg hasta 0.8 mg, 0.8 mg hasta 0.9 mg, 0.9 mg hasta 1.0 mg, 1.0 mg hasta 2.0 mg, 2.0 mg hasta 3.0 mg, 3.0 mg hasta 4.0 mg, 4.0 mg hasta 5.0 mg, 5.0 mg hasta 6.0 mg, 6.0 mg hasta 7.0 mg, 7.0 mg hasta 8.0 mg, 8.0 mg hasta 9.0 mg, o 9.0 mg hasta 10 mg.

Se describen aquí composiciones que incluyen (S)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-(difluorometileno)ciclopent-1-eno-1-carboxilato de metilo (9) o una sal del mismo se proporcionan en el presente documento. Dichas composiciones pueden incluir mezclas de reacción como las descritas en este documento. Composiciones que incluyen (S)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-(difluorometileno)ciclopent-1-eno-1-carboxilato de metilo (9) o una sal del mismo puede incluir disolventes polares, por ejemplo, acuoso, metanol, etanol, DMF, ácido acético, etc. o disolventes no polares, por ejemplo, éter dietílico, hexano, diclorometano, acetato de etilo, etc. Composiciones que incluyen (S)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-(difluorometileno)ciclopent-1-eno-1-carboxilato de metilo (9) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos pueden ser composiciones farmacéuticas. Las composiciones pueden incluir (S)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-(difluorometileno)ciclopent-1-eno-1-carboxilato de metilo (9) o una sal del mismo en cantidades de 0.0001 mg hasta 50 mg o más. Por ejemplo, una composición farmacéutica puede incluir (S)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-(difluorometileno)ciclopent-1-eno-1-carboxilato de metilo (9) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en cantidades superiores a 0.0001 mg, por ejemplo, desde 0.0001 mg hasta 0.0002 mg, 0.0001 mg hasta 0.0003 mg, 0.0002 mg hasta 0.0003 mg, 0.0003 mg hasta 0.0004 mg, 0.0004 mg hasta 0.0005 mg, 0.0005 mg hasta 0.0006 mg, 0.0006 mg hasta 0.0007 mg, 0.0007 mg hasta 0.0008 mg, 0.0008 mg hasta 0.0009 mg, 0.0009 mg hasta 0.001 mg, 0.001 mg hasta 0.002 mg, 0.002 mg hasta 0.003 mg, 0.003 mg hasta 0.004 mg, 0.004 mg hasta 0.005 mg, 0.005 mg hasta 0.006 mg, 0.006 mg hasta 0.007 mg, 0.007 mg hasta 0.008 mg, 0.008 mg hasta 0.009 mg, 0.009 mg hasta 0.01 mg, 0.01 mg hasta 0.02 mg, 0.02 mg hasta 0.03 mg, 0.03 mg hasta 0.04 mg, 0.04 mg hasta 0.05 mg, 0.05 mg hasta 0.06 mg, 0.06 mg hasta 0.07 mg, 0.07 mg hasta 0.08 mg, 0.08 mg hasta 0.09 mg, 0.09 mg hasta 0.1 mg, 0.1 mg hasta 0.2 mg, 0.2 mg hasta 0.3 mg, 0.3 mg hasta 0.4 mg, 0.4 mg hasta 0.5 mg, 0.5 mg hasta 0.6 mg, 0.6 mg hasta 0.7 mg, 0.7 mg hasta 0.8 mg, 0.8 mg hasta 0.9 mg, 0.9 mg hasta 1.0 mg, 1.0 mg hasta 2.0 mg, 2.0 mg hasta 3.0 mg, 3.0 mg hasta 4.0 mg, 4.0 mg hasta 5.0 mg, 5.0 mg hasta 6.0 mg, 6.0 mg hasta 7.0 mg, 7.0 mg hasta 8.0 mg, 8.0 mg hasta 9.0 mg, o 9.0 mg hasta 10 mg.

Se describen aquí composiciones que incluyen ácido (S)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-(difluorometileno)ciclopent-1-eno-1-carboxílico (19) o una sal del mismo se proporcionan en el presente documento. Dichas composiciones pueden incluir mezclas de reacción como las descritas en este documento. Composiciones que incluyen ácido (S)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-(difluorometileno)ciclopent-1-eno-1-carboxílico (19) o una sal del mismo puede incluir disolventes polares, por ejemplo, acuoso, metanol, etanol, DMF, ácido acético, etc. o disolventes no polares, por ejemplo, éter dietílico, hexano, diclorometano, acetato de etilo, etc. Composiciones que incluyen ácido (S)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-(difluorometileno)ciclopent-1-eno-1-carboxílico (19) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos pueden ser composiciones

farmacéuticas. Las composiciones pueden incluir ácido (S)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-(difluorometileno)ciclopent-1-eno-1-carboxílico (19) o una sal del mismo en cantidades de 0.0001 mg hasta 50 mg o más. Por ejemplo, una composición farmacéutica puede incluir ácido (S)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-(difluorometileno)ciclopent-1-eno-1-carboxílico (19) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en cantidades superiores a 0.0001 mg, por ejemplo, desde 0.0001 mg hasta 0.0002 mg, 0.0001 mg hasta 0.0003 mg, 0.0002 mg hasta 0.0003 mg, 0.0003 mg hasta 0.0004 mg, 0.0004 mg hasta 0.0005 mg, 0.0005 mg hasta 0.0006 mg, 0.0006 mg hasta 0.0007 mg, 0.0007 mg hasta 0.0008 mg, 0.0008 mg hasta 0.0009 mg, 0.0009 mg hasta 0.001 mg, 0.001 mg hasta 0.002 mg, 0.002 mg hasta 0.003 mg, 0.003 mg hasta 0.004 mg, 0.004 mg hasta 0.005 mg, 0.005 mg hasta 0.006 mg, 0.006 mg hasta 0.007 mg, 0.007 mg hasta 0.008 mg, 0.008 mg hasta 0.009 mg, 0.009 mg hasta 0.01 mg, 0.01 mg hasta 0.02 mg, 0.02 mg hasta 0.03 mg, 0.03 mg hasta 0.04 mg, 0.04 mg hasta 0.05 mg, 0.05 mg hasta 0.06 mg, 0.06 mg hasta 0.07 mg, 0.07 mg hasta 0.08 mg, 0.08 mg hasta 0.09 mg, 0.09 mg hasta 0.1 mg, 0.1 mg hasta 0.2 mg, 0.2 mg hasta 0.3 mg, 0.3 mg hasta 0.4 mg, 0.4 mg hasta 0.5 mg, 0.5 mg hasta 0.6 mg, 0.6 mg hasta 0.7 mg, 0.7 mg hasta 0.8 mg, 0.8 mg hasta 0.9 mg, 0.9 mg hasta 1.0 mg, 1.0 mg hasta 2.0 mg, 2.0 mg hasta 3.0 mg, 3.0 mg hasta 4.0 mg, 4.0 mg hasta 5.0 mg, 5.0 mg hasta 6.0 mg, 6.0 mg hasta 7.0 mg, 7.0 mg hasta 8.0 mg, 8.0 mg hasta 9.0 mg, o 9.0 mg hasta 10 mg.

Las composiciones farmacéuticas obtenibles mediante el proceso de la invención pueden incluir ácido (S)-3-amino-4-(difluorometileno)ciclopent-1-eno-1-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad de, por ejemplo, aproximadamente 0.001 hasta 500 mg, 0.01 hasta 500 mg, 0.01 hasta 450 mg, 0.01 hasta 300 mg, 0.01 hasta 250 mg, 0.01 hasta 200 mg, 0.01 hasta 175 mg, 0.01 hasta 150 mg, 0.01 hasta 125 mg, 0.01 hasta 100 mg, 0.01 hasta 75 mg, 0.01 hasta 50 mg, 0.01 hasta 30 mg, 0.01 hasta 25 mg, 0.01 hasta 20 mg, 0.01 hasta 15 mg, 0.01 hasta 10 mg, 0.01 hasta 5 mg, 0.01 hasta 1 mg, 0.025 hasta 500 mg, 0.025 hasta 450 mg, 0.025 hasta 300 mg, 0.025 hasta 250 mg, 0.025 hasta 200 mg, 0.025 hasta 175 mg, 0.025 hasta 150 mg, 0.025 hasta 125 mg, 0.025 hasta 100 mg, 0.025 hasta 75 mg, 0.025 hasta 50 mg, 0.025 hasta 30 mg, 0.025 hasta 25 mg, 0.025 hasta 20 mg, 0.025 hasta 15 mg, 0.025 hasta 10 mg, 0.025 hasta 5 mg, 0.025 hasta 1 mg, 0.05 hasta 500 mg, 0.05 hasta 450 mg, 0.05 hasta 300 mg, 0.05 hasta 250 mg, 0.05 hasta 200 mg, 0.05 hasta 175 mg, 0.05 hasta 150 mg, 0.05 hasta 125 mg, 0.05 hasta 100 mg, 0.05 hasta 75 mg, 0.05 hasta 50 mg, 0.05 hasta 30 mg, 0.05 hasta 25 mg, 0.05 hasta 20 mg, 0.05 hasta 15 mg, 0.05 hasta 10 mg, 0.05 hasta 5 mg, 0.05 hasta 1 mg, 0.075 hasta 500 mg, 0.075 hasta 450 mg, 0.075 hasta 300 mg, 0.075 hasta 250 mg, 0.075 hasta 200 mg, 0.075 hasta 175 mg, 0.075 hasta 150 mg, 0.075 hasta 125 mg, 0.075 hasta 100 mg, 0.075 hasta 75 mg, 0.075 hasta 50 mg, 0.075 hasta 30 mg, 0.075 hasta 25 mg, 0.075 hasta 20 mg, 0.075 hasta 15 mg, 0.075 hasta 10 mg, 0.075 hasta 5 mg, 0.075 hasta 1 mg, 0.1 hasta 500 mg, 0.1 hasta 450 mg, 0.1 hasta 300 mg, 0.1 hasta 250 mg, 0.1 hasta 200 mg, 0.1 hasta 175 mg, 0.1 hasta 150 mg, 0.1 hasta 125 mg, 0.1 hasta 100 mg, 0.1 hasta 75 mg, 0.1 hasta 50 mg, 0.1 hasta 30 mg, 0.1 hasta 25 mg, 0.1 hasta 20 mg, 0.1 hasta 15 mg, 0.1 hasta 10 mg, 0.1 hasta 5 mg, 0.1 hasta 1 mg, 0.25 hasta 500 mg, 0.25 hasta 450 mg, 0.25 hasta 300 mg, 0.25 hasta 250 mg, 0.25 hasta 200 mg, 0.25 hasta 175 mg, 0.25 hasta 150 mg, 0.25 hasta 125 mg, 0.25 hasta 100 mg, 0.25 hasta 75 mg, 0.25 hasta 50 mg, 0.25 hasta 30 mg, 0.25 hasta 25 mg, 0.25 hasta 20 mg, 0.25 hasta 15 mg, 0.25 hasta 10 mg, 0.25 hasta 5 mg, 0.25 hasta 1 mg, 0.5 hasta 500 mg, 0.5 hasta 450 mg, 0.5 hasta 300 mg, 0.5 hasta 250 mg, 0.5 hasta 200 mg, 0.5 hasta 175 mg, 0.5 hasta 150 mg, 0.5 hasta 125 mg, 0.5 hasta 100 mg, 0.5 hasta 75 mg, 0.5 hasta 50 mg, 0.5 hasta 30 mg, 0.5 hasta 25 mg, 0.5 hasta 20 mg, 0.5 hasta 15 mg, 0.5 hasta 10 mg, 0.5 hasta 5 mg, 0.5 hasta 1 mg, 1 hasta 500 mg, 1 hasta 450 mg, 1 hasta 300 mg, 1 hasta 250 mg, 1 hasta 200 mg, 1 hasta 175 mg, 1 hasta 150 mg, 1 hasta 125 mg, 1 hasta 100 mg, 1 hasta 75 mg, 1 hasta 50 mg, 1 hasta 30 mg, 1 hasta 25 mg, 1 hasta 20 mg, 1 hasta 15 mg, 1 hasta 10 mg, 1 hasta 5 mg, 1 hasta 4 mg, 1 hasta 3 mg, 1 hasta 2 mg, 2 hasta 500 mg, 2 hasta 450 mg, 2 hasta 300 mg, 2 hasta 250 mg, 2 hasta 200 mg, 2 hasta 175 mg, 2 hasta 150 mg, 2 hasta 125 mg, 2 hasta 100 mg, 2 hasta 75 mg, 2 hasta 50 mg, 2 hasta 30 mg, 2 hasta 25 mg, 2 hasta 20 mg, 2 hasta 15 mg, 2 hasta 10 mg, 2 hasta 5 mg, 3 hasta 500 mg, 3 hasta 450 mg, 3 hasta 300 mg, 3 hasta 250 mg, 3 hasta 200 mg, 3 hasta 175 mg, 3 hasta 150 mg, 3 hasta 125 mg, 3 hasta 100 mg, 3 hasta 75 mg, 3 hasta 50 mg, 3 hasta 30 mg, 3 hasta 25 mg, 3 hasta 20 mg, 3 hasta 15 mg, 3 hasta 10 mg, 3 hasta 5 mg, 4 hasta 500 mg, 4 hasta 450 mg, 4 hasta 300 mg, 4 hasta 250 mg, 4 hasta 200 mg, 4 hasta 175 mg, 4 hasta 150 mg, 4 hasta 125 mg, 4 hasta 100 mg, 4 hasta 75 mg, 4 hasta 50 mg, 4 hasta 30 mg, 4 hasta 25 mg, 4 hasta 20 mg, 4 hasta 15 mg, 4 hasta 10 mg, 4 hasta 5 mg, 5 hasta 500 mg, 5 hasta 450 mg, 5 hasta 300 mg, 5 hasta 250 mg, 5 hasta 200 mg, 5 hasta 175 mg, 5 hasta 150 mg, 5 hasta 125 mg, 5 hasta 100 mg, 5 hasta 75 mg, 5 hasta 50 mg, 5 hasta 30 mg, 5 hasta 25 mg, 5 hasta 20 mg, 5 hasta 15 mg, 5 hasta 10 mg, 10 hasta 500 mg, 10 hasta 450 mg, 10 hasta 300 mg, 10 hasta 250 mg, 10 hasta 200 mg, 10 hasta 175 mg, 10 hasta 150 mg, 10 hasta 125 mg, 10 hasta 100 mg, 10 hasta 75 mg, 10 hasta 50 mg, 10 hasta 30 mg, 10 hasta 25 mg, 10 hasta 20 mg, 10 hasta 15 mg, 15 hasta 500 mg, 15 hasta 450 mg, 15 hasta 300 mg, 15 hasta 250 mg, 15 hasta 200 mg, 15 hasta 175 mg, 15 hasta 150 mg, 15 hasta 125 mg, 15 hasta 100 mg, 15 hasta 75 mg, 15 hasta 50 mg, 15 hasta 30 mg, 15 hasta 25 mg, 15 hasta 20 mg, 20 hasta 500 mg, 20 hasta 450 mg, 20 hasta 300 mg, 20 hasta 250 mg, 20 hasta 200 mg, 20 hasta 175 mg, 20 hasta 150 mg, 20 hasta 125 mg, 20 hasta 100 mg, 20 hasta 75 mg, 20 hasta 50 mg, 20 hasta 30 mg, 20 hasta 25 mg, 25 hasta 500 mg, 25 hasta 450 mg, 25 hasta 300 mg, 25 hasta 250 mg, 25 hasta 200 mg, 25 hasta 175 mg, 25 hasta 150 mg, 25 hasta 125 mg, 25 hasta 100 mg, 25 hasta 80 mg, 25 hasta 75 mg, 25 hasta 50 mg, 25 hasta 30 mg, 30 hasta 500 mg, 30 hasta 450 mg, 30 hasta 300 mg, 30 hasta 250 mg, 30 hasta 200 mg, 30 hasta 175 mg, 30 hasta 150 mg, 30 hasta 125 mg, 30 hasta 100 mg, 30 hasta 75 mg, 30 hasta 50 mg, 40 hasta 500 mg, 40 hasta 450 mg, 40 hasta 400 mg, 40 hasta 250 mg, 40 hasta 200 mg, 40 hasta 175 mg, 40 hasta 150 mg, 40 hasta 125 mg, 40 hasta 100 mg, 40 hasta 75 mg, 40 hasta 50 mg, 50 hasta 500 mg, 50 hasta 450

5 mg, 50 hasta 300 mg, 50 hasta 250 mg, 50 hasta 200 mg, 50 hasta 175 mg, 50 hasta 150 mg, 50 hasta 125 mg, 50 hasta 100 mg, 50 hasta 75 mg, 75 hasta 500 mg, 75 hasta 450 mg, 75 hasta 300 mg, 75 hasta 250 mg, 75 hasta 200 mg, 75 hasta 175 mg, 75 hasta 150 mg, 75 hasta 125 mg, 75 hasta 100 mg, 100 hasta 500 mg, 100 hasta 450 mg, 100 hasta 300 mg, 100 hasta 250 mg, 100 hasta 200 mg, 100 hasta 175 mg, 100 hasta 150 mg, 100 hasta 125 mg, 125 hasta 500 mg, 125 hasta 450 mg, 125 hasta 300 mg, 125 hasta 250 mg, 125 hasta 200 mg, 125 hasta 175 mg, 125 hasta 150 mg, 150 hasta 500 mg, 150 hasta 450 mg, 150 hasta 300 mg, 150 hasta 250 mg, 150 hasta 200 mg, 200 hasta 500 mg, 200 hasta 450 mg, 200 hasta 300 mg, 200 hasta 250 mg, 250 hasta 500 mg, 250 hasta 450 mg, 250 hasta 300 mg, 300 hasta 500 mg, 300 hasta 450 mg, 300 hasta 400 mg, 300 hasta 350 mg, 350 hasta 500 mg, 350 hasta 450 mg, 350 hasta 400 mg, 400 hasta 500 mg, 400 hasta 450 mg, con 0.01 mg, 0.025 mg, 0.05 mg, 0.075 mg, 0.1 mg, 0.25 mg, 0.5 mg, 0.75 mg, 1 mg, 2 mg, 2.5 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 7.5 mg, 10 mg, 12.5 mg, 15 mg, 17.5 mg, 20 mg, 22.5 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg 175 mg, 200 mg, 225 mg, 250 mg, 275 mg, 300 mg, 325 mg, 350 mg, 375 mg, 400 mg, 425 mg, 450 mg, 475 mg, y 500 mg siendo ejemplos.

15 Las composiciones farmacéuticas pueden incluir ácido (S)-3-amino-4-(difluorometileno)ciclopent-1-eno-1-carboxílico (1) y uno o más de (1R,4S)-2-(4-metoxibencil)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-ona (3), acetato de (1R,4R,6S,7R)-7-bromo-2-(4-metoxibencil)-3-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-6-ilo (4), (1R,4R,7R)-7-bromo-2-(4-metoxibencil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-3,6-diona (5), (1R,4R,7R)-7-bromo-6-(difluorometileno)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (6), (1R,4R,7R)-7-bromo-6-(difluorometileno)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (7), (1R,4R,7R)-7-bromo-6-(difluorometileno)-2-(terc-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (8), o (S)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-(difluorometileno)ciclopent-1-eno-1-carboxilato de metilo (9) se proporcionan.

20 Las composiciones farmacéuticas pueden incluir ácido (S)-3-amino-4-(difluorometileno)ciclopent-1-eno-1-carboxílico (1) y uno o más de etil-ciclopent-3-eno-carboxilato (10), (3R,4S)-etil-3-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-(hidroxil)ciclopentano carboxilato (11), (3R)-etil-3-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-oxo-ciclopentano carboxilato (12), (9S)-9-(terc-butoxicarbonilamino)-1,4-dioxo-7-espiro[4.4]nonanocarboxilato de etilo (13), (S)-9-(terc-butoxicarbonilamino)-1,4-dioxo-7-espiro[4.4]nonene-7-carboxilato de etilo (14), (S)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-(difluorometileno)ciclopent-1-eno-1-carboxilato de etilo (15), se proporcionan.

30 El ácido (S)-3-amino-4-(difluorometileno)ciclopent-1-eno-1-carboxílico puede ser una sal de adición de ácido, un hidrato de ion zwitter, un anhidrato de ion zwitter, una sal clorhidrato o bromhidrato, o en forma de monohidrato de ion zwitter. Sales de adición de ácido, incluyen, pero no se limitan a, sales de adición de ácido sales de adición de ácido maleico, fumárico, benzoico, ascórbico, succínico, oxálico, bis-metilensalicílico, metanosulfónico, etano-disulfónico, acético, propiónico, tartárico, salicílico, cítrico, glucónico, láctico, málico, mandélico, cinámico, citracónico, aspártico, esteárico, palmítico, itacónico, glicólico, pantoténico, p-amino-benzoico, glutámico, bencenosulfónico o teofilino acético, así como las 8-haloteofilinas, por ejemplo 8-bromoteofilina. En realizaciones, se pueden usar sales de adición de ácidos inorgánicos, que incluyen, pero no se limitan a, sales de adición de ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico o nítrico.

40 En realizaciones, (1R,4S)-2-(4-metoxibencil)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-ona (3), acetato de (1R,4R,6S,7R)-7-bromo-2-(4-metoxibencil)-3-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-6-ilo (4), (1R,4R,7R)-7-bromo-2-(4-metoxibencil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-3,6-diona (5), (1R,4R,7R)-7-bromo-6-(difluorometileno)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (6), (1R,4R,7R)-7-bromo-6-(difluorometileno)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (7), (1R,4R,7R)-7-bromo-6-(difluorometileno)-2-(terc-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (8), o (S)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-(difluorometileno)ciclopent-1-eno-1-carboxilato de metilo (9) puede proporcionarse como una sal de adición de ácido, un hidrato de ion zwitter, un anhidrato de ion zwitter, sal de clorhidrato o bromhidrato, o en forma de monohidrato de ion zwitter. Sales de adición de ácido, incluyen, pero no se limita a, sales de adición de ácido maleico, fumárico, benzoico, ascórbico, succínico, oxálico, bis-metilensalicílico, metanosulfónico, etano-disulfónico, acético, propiónico, tartárico, salicílico, cítrico, glucónico, láctico, málico, mandélico, cinámico, citracónico, aspártico, esteárico, palmítico, itacónico, glicólico, pantoténico, p-amino-benzoico, glutámico, bencenosulfónico o teofilina acético, así como las 8-haloteofilinas, por ejemplo 8-bromoteofilina. En realizaciones, se pueden utilizar sales de adición de ácido inorgánico, incluyendo, entre otras, sales de adición de ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico o nítrico.

55 Las composiciones farmacéuticas incluyen diversas formas de dosificación que incluyen formulaciones convencionales y formulaciones de liberación modificada. Tales composiciones farmacéuticas pueden adaptarse para cualquier vía de administración adecuada, por ejemplo, vía oral, rectal, nasal, oftálmica, pulmonar, vaginal, sublingual, transdérmica, intravenosa, intraarterial, intramuscular, intraperitoneal y subcutánea. Las formas de dosificación adecuadas incluyen tabletas, cápsulas, líquidos orales, gotas oftálmicas, ungüentos oftálmicos, geles oftálmicos, polvos, aerosoles, modalidades transdérmicas tales como líquidos tópicos, parches, cremas y ungüentos, formulaciones parenterales y supositorios.

60 Las composiciones farmacéuticas del presente documento pueden proporcionarse con perfiles de liberación convencional o de liberación modificada. Las composiciones farmacéuticas se pueden preparar usando un "portador" farmacéuticamente aceptable compuesto de materiales que se consideran seguros y eficaces. El

"portador" incluye todos los componentes presentes en la formulación farmacéutica distintos del ingrediente o ingredientes activos. El término "portador" incluye, pero no se limita a, diluyentes, aglutinantes, lubricantes, desintegrantes, agentes de relleno y composiciones de recubrimiento. Los expertos en la técnica están familiarizados con tales portadores farmacéuticos y métodos para combinar composiciones farmacéuticas usando dichos portadores.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención son formas de dosificación de liberación modificada que proporcionan perfiles de liberación modificada. Los perfiles de liberación modificados pueden presentar perfiles de liberación inmediata, de liberación retrasada o de liberación extendida. Las formas de dosificación oral de liberación convencional (o no modificada), como tabletas, cápsulas, supositorios, jarabes, soluciones y suspensiones, normalmente liberan medicamentos en la boca, el estómago o los intestinos a medida que la tableta, la cubierta de la cápsula o el supositorio se disuelven o, en el caso de los jarabes, soluciones y suspensiones, cuando se ingieren. El patrón de liberación del fármaco a partir de formas de dosificación de liberación modificada (MR) se cambia deliberadamente con respecto al de una forma de dosificación convencional para lograr un objetivo terapéutico deseado y/o un mejor cumplimiento del paciente. Los tipos de fármacos de MR incluyen formas de dosificación de desintegración oral (ODDFs) que proporcionan liberación inmediata, formas de dosificación de liberación prolongada, formas de dosificación de liberación retardada (por ejemplo, con recubrimiento entérico) y formas de dosificación de liberación pulsátil.

Una ODDF es una forma de dosificación sólida que contiene una sustancia medicinal o ingrediente activo que se desintegra rápidamente, usualmente en cuestión de segundos, cuando se coloca sobre la lengua. El tiempo de desintegración de las ODDF generalmente oscila entre uno o dos segundos y aproximadamente un minuto. Las ODDF están diseñadas para desintegrarse o disolverse rápidamente al contacto con la saliva. Este modo de administración puede ser beneficioso para las personas que pueden tener problemas para tragar tabletas, ya sea por una enfermedad física o de naturaleza psiquiátrica. Algunos sujetos con un trastorno ocular pueden exhibir tal comportamiento. Las ODDF pueden proporcionar una administración rápida de medicamento al torrente sanguíneo a través de la mucosa, lo que da como resultado un rápido inicio de acción. Ejemplos de ODDF incluyen tabletas y cápsulas que se desintegran por vía oral y películas y obleas que se disuelven rápidamente.

Las formas de dosificación de liberación prolongada (ERDF) tienen perfiles de liberación prolongada y son aquellas que permiten una reducción en la frecuencia de dosificación en comparación con la presentada por una forma de dosificación convencional, por ejemplo, una solución o una forma de dosificación de liberación no modificada. Las ERDF proporcionan una duración sostenida de la acción de un fármaco. Las formulaciones adecuadas que proporcionan perfiles de liberación prolongada son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, perlas o gránulos recubiertos de liberación lenta ("perlas" y "gránulos" se usan indistintamente en el presente documento) en los que cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento se aplica a perlas, por ejemplo, perlas de confitería sin igual, y luego se recubren con materiales retardadores de liberación convencionales tales como ceras, recubrimientos entéricos y similares. En realizaciones, se pueden formar perlas en las que cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento se mezcla con un material para proporcionar una masa de la que se lixivia el compuesto. En realizaciones, las perlas pueden diseñarse para proporcionar diferentes tasas de liberación variando las características del recubrimiento o masa, por ejemplo, espesor, porosidad, usando diferentes materiales, etc. Las perlas que tienen diferentes tasas de liberación se pueden combinar en una única forma de dosificación para proporcionar liberación variable o continua. Las perlas pueden estar contenidas en cápsulas o comprimidas en tabletas.

Las formas de dosificación modificadas en el presente documento incorporan formas de dosificación de liberación retardada que tienen perfiles de liberación retardada. Las formas de dosificación de liberación retardada pueden incluir tabletas de liberación retardada o cápsulas de liberación retardada. Una tableta de liberación retardada es una forma de dosificación sólida que libera un compuesto (o compuestos) descritos en el presente documento en un momento distinto al inmediatamente después de la administración. Una cápsula de liberación retardada es una forma de dosificación sólida en la que el fármaco está encerrado dentro de un recipiente soluble ya sea duro o blando hecho de una forma adecuada de gelatina, y que libera un fármaco (o fármacos) en un momento distinto al inmediatamente posterior a la administración. Por ejemplo, las tabletas, cápsulas, partículas y perlas con cubierta entérica son ejemplos bien conocidos de formas de dosificación de liberación retardada. Las tabletas, cápsulas, partículas y perlas con cubierta entérica pasan a través del estómago y liberan el fármaco en el intestino. En realizaciones, una tableta de liberación retardada es una forma de dosificación sólida que contiene un conglomerado de partículas medicinales que libera un fármaco (o fármacos) en un momento distinto al inmediatamente después de la administración. En realizaciones, el conglomerado de partículas medicinales está cubierto con un recubrimiento que retrasa la liberación del fármaco. En realizaciones, una cápsula de liberación retardada es una forma de dosificación sólida que contiene un conglomerado de partículas medicinales que libera un fármaco (o fármacos) en un momento distinto al inmediatamente después de la administración. En realizaciones, el conglomerado de partículas medicinales está cubierto con un recubrimiento que retrasa la liberación del fármaco.

Los expertos en la técnica conocen formas de dosificación de liberación retardada. Por ejemplo, perlas o gránulos recubiertos de liberación retardada en los que cualquiera de los compuestos descritos en el presente

documento se aplica a perlas, por ejemplo, perlas de confitería sin igual, y luego se recubren con materiales retardadores de liberación convencionales tales como ceras, recubrimientos entéricos y similares. En realizaciones, se pueden formar perlas en las que cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento se mezcla con un material para proporcionar una masa de la que se lixivia el fármaco. En realizaciones, las perlas se pueden diseñar para proporcionar diferentes tasas de liberación variando las características del recubrimiento o la masa, por ejemplo, espesor, porosidad, usando diferentes materiales, etc. En realizaciones, los gránulos con recubrimiento entérico de cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento se pueden diseñar. contenido en una cápsula o tableta con cubierta entérica que libera los gránulos en el intestino delgado. En realizaciones, los gránulos tienen un recubrimiento que permanece intacto hasta que los gránulos recubiertos alcanzan al menos el íleon y posteriormente proporcionan una liberación retardada del fármaco en el colon. Los materiales de recubrimiento entérico adecuados son bien conocidos en la técnica, por ejemplo, recubrimientos Eudragit® tales como polímeros de ácido metacrílico y metacrilato de metilo y otros. Los gránulos pueden estar contenidos en cápsulas o comprimidos en tabletas. Cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento se incorpora en portadores inertes porosos que proporcionan perfiles de liberación retardada. En realizaciones, los portadores inertes porosos incorporan canales o conductos desde los cuales el fármaco se difunde hacia los fluidos circundantes. En realizaciones, cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento se incorpora a una resina de intercambio iónico para proporcionar un perfil de liberación retardada. La acción retardada puede resultar de una tasa predeterminada de liberación del fármaco desde la resina cuando el complejo fármaco-resina entra en contacto con los fluidos gastrointestinales y los constituyentes iónicos disueltos en ellos. En realizaciones, se utilizan membranas para controlar la tasa de liberación desde los depósitos que contienen fármaco. En realizaciones, también se pueden utilizar preparaciones líquidas para proporcionar un perfil de liberación retardada. Por ejemplo, una preparación líquida que consiste en partículas sólidas dispersas en una fase líquida en la que las partículas no son solubles. La suspensión está formulada para permitir al menos una reducción en la frecuencia de dosificación en comparación con el fármaco presentado como una forma de dosificación convencional (por ejemplo, como una solución o una forma de dosificación sólida convencional de liberación rápida del fármaco). Por ejemplo, una suspensión de micropérlas o constituyentes de resinas de intercambio iónico.

Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento son adecuadas para administración oftálmica o parenteral, incluyendo, por ejemplo, intramuscular (i.m.), intravenosa (i.v.), subcutánea (s.c.), intraperitoneal (i.p.) o intratecal (i.t.). Las composiciones parenterales u oftálmicas deben ser estériles para su administración mediante inyección, infusión, instilación o implantación en el cuerpo y pueden empacarse en empaques de dosis única o de dosis múltiples. En realizaciones, las composiciones farmacéuticas líquidas para administración oftálmica o parenteral a un sujeto incluyen una sustancia activa, por ejemplo, cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento está en cualquiera de las cantidades respectivas descritas anteriormente. En realizaciones, las composiciones farmacéuticas para administración oftálmica o parenteral se formulan como un volumen total de aproximadamente, por ejemplo, 1 ml, 2 ml, 3 ml, 4 ml, 5 ml, 7.5 ml, 10 ml, 20 ml, 25 ml, 50 ml, 100 ml, 200 ml, 250 ml o 500 ml. En realizaciones, las composiciones están contenidas en una bolsa, un vial de vidrio, un vial de plástico o una botella.

Las composiciones farmacéuticas para administración oftálmica o parenteral incluyen las cantidades respectivas descritas anteriormente para cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento. En realizaciones, las composiciones farmacéuticas para administración oftálmica o parenteral incluyen aproximadamente 0.0001 mg a aproximadamente 500 mg de cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento. En realizaciones, las composiciones farmacéuticas para administración oftálmica o parenteral a un sujeto pueden incluir cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento, en una concentración respectiva de aproximadamente 0.005 mg/ml a aproximadamente 500 mg/ml. En realizaciones, la composición farmacéutica para administración oftálmica o parenteral incluye cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento en una concentración respectiva de, por ejemplo, aproximadamente 0.05 mg/ml a aproximadamente 50 mg/ml, aproximadamente 0.1 mg/ml a aproximadamente 50 mg/ml, aproximadamente 0.1 mg/ml a aproximadamente 10 mg/ml, aproximadamente 0.05 mg/ml a aproximadamente 25 mg/ml, aproximadamente 0.05 mg/ml a aproximadamente 10 mg/ml, aproximadamente 0.05 mg/ml a aproximadamente 5 mg/ml, o aproximadamente 0.05 mg/ml a aproximadamente 1 mg/ml. En realizaciones, la composición farmacéutica para administración oftálmica o parenteral incluye cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento en una concentración respectiva de, por ejemplo, aproximadamente 0.05 mg/ml a aproximadamente 15 mg/ml, aproximadamente 0.5 mg/ml a aproximadamente 10 mg/ml, aproximadamente 0.25 mg/ml a aproximadamente 5 mg/ml, aproximadamente 0.5 mg/ml a aproximadamente 7 mg/ml, aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 10 mg/ml, aproximadamente 5 mg/ml a aproximadamente 10 mg/ml, o aproximadamente 5 mg/ml a aproximadamente 15 mg/ml.

Se describe una composición farmacéutica para administración oftálmica o parenteral en la que la composición farmacéutica es estable durante al menos seis meses. En realizaciones, las composiciones farmacéuticas para administración oftálmica o parenteral no muestran una disminución de más de aproximadamente el 5 % en la sustancia activa, por ejemplo, ácido (S)-3-amino-4-(difluorometileno)ciclopent-1-eno-1-carboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, 3 meses o 6 meses. En realizaciones, la cantidad de ácido (S)-3-amino-4-(difluorometileno)ciclopent-1-eno-1-carboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable

del mismo, se degrada a no más de aproximadamente, por ejemplo, 2.5%, 1%, 0.5% o 0.1%. En realizaciones, la degradación es menor que aproximadamente, por ejemplo, 5%, 2.5%, 1%, 0.5%, 0.25%, 0.1%, durante al menos seis meses.

5 Se describen composiciones farmacéuticas para administración oftálmica o parenteral en las que la composición farmacéutica permanece soluble. En realizaciones, se proporcionan composiciones farmacéuticas para administración oftálmica o parenteral que son estables, solubles, compatibles con el sitio local y/o listas para usar. En realizaciones, las composiciones farmacéuticas del presente documento están listas para usar para administración directa a un sujeto que las necesite.

10 Las composiciones farmacéuticas para administración oftálmica o parenteral descritas en el presente documento pueden incluir uno o más excipientes, por ejemplo, disolventes, potenciadores de la solubilidad, agentes de suspensión, agentes tampón, agentes de isotonicidad, estabilizadores o conservantes antimicrobianos. Cuando se usan, los excipientes de las composiciones oftálmicas o parenterales no afectarán adversamente la estabilidad, biodisponibilidad, seguridad y/o eficacia de cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento usados en la composición. Por tanto, se proporcionan composiciones oftálmicas o parenterales en las que no existe incompatibilidad entre ninguno de los componentes de la forma de dosificación.

20 Las composiciones oftálmicas o parenterales que incluyen cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento incluyen una cantidad estabilizante de al menos un excipiente. Por ejemplo, los excipientes pueden seleccionarse del grupo que consiste en agentes tampón, agentes solubilizantes, agentes de tonicidad, antioxidantes, agentes quelantes, agentes antimicrobianos y conservantes. Un experto en la técnica apreciará que un excipiente puede tener más de una función y clasificarse en uno o más grupos definidos de composiciones oftálmicas o parenterales, cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento y un excipiente en el que el excipiente está presente en un porcentaje en peso (p/v) de menos de aproximadamente, por ejemplo, 10%, 5%, 2.5%, 1% o 0.5%. En realizaciones, el excipiente está presente en un porcentaje en peso entre aproximadamente, por ejemplo, 1.0 % a 10 %, 10 % a 25 %, 15 % a 35 %, 0.5 % a 5 %, 0.001 % a 1 %, 0.01 % a 1 %. %, 0.1% a 1%, o 0.5% a 1%. En realizaciones, el excipiente está presente en un porcentaje en peso entre aproximadamente, por ejemplo, 0.001% a 1%, 0.01% a 1%, 1.0% a 5%, 10% a 15% o 1% a 15%.

30 Se proporcionan composiciones oftálmicas o parenterales de cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento, en las que el pH de la composición está entre aproximadamente 4.0 y aproximadamente 8.0. En realizaciones, el pH de las composiciones está entre, por ejemplo, aproximadamente 5.0 a aproximadamente 8.0, aproximadamente 6.0 a aproximadamente 8.0, aproximadamente 6.5 a aproximadamente 8.0. En realizaciones, el pH de las composiciones está entre, por ejemplo, aproximadamente 6.5 a aproximadamente 7.5, aproximadamente 7.0 a aproximadamente 7.8, aproximadamente 7.2 a aproximadamente 7.8 o aproximadamente 7.3 a aproximadamente 7.6. En realizaciones, el pH de la solución acuosa es, por ejemplo, aproximadamente 6.8, aproximadamente 7.0, aproximadamente 7.2, aproximadamente 7.4, aproximadamente 7.6, aproximadamente 7.7, aproximadamente 7.8, aproximadamente 8.0, aproximadamente 8.2, aproximadamente 8.4 o aproximadamente 8.6.

40 Composiciones farmacéuticas que incluyen ácido (S)-3-amino-4-(difluorometileno)ciclopent-1-eno-1-carboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, proporciona un perfil plasmático *in vivo* que tiene una  $C_{m\acute{a}x}$  de ácido (S)-3-amino-4-(difluorometileno)ciclopent-1-eno-1-carboxílico menos de aproximadamente, por ejemplo, 2000 ng/ml, 1000 ng/ml, 850 ng/ml, 800 ng/ml, 750 ng/ml, 700 ng/ml, 650 ng/ml, 600 ng/ml, 550 ng/ml, 450 ng/ml, 400 ng/ml 350 ng/ml o 300 ng/ml. En realizaciones, la composición farmacéutica proporciona un perfil plasmático *in vivo* que tiene una  $C_{m\acute{a}x}$  menos que aproximadamente, por ejemplo, 250 ng/ml, 200 ng/ml, 150 ng/ml o 100 ng/ml.

50 En realizaciones, se proporcionan en el presente documento composiciones farmacéuticas que contienen ácido (S)-3-amino-4-(difluorometileno)ciclopent-1-eno-1-carboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más de cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento, en el que la composición proporciona un perfil plasmático *in vivo* consistente del ácido (S)-3-amino-4-(difluorometileno)ciclopent-1-eno-1-carboxílico que tiene un  $AUC_{0-\infty}$  de menos de aproximadamente 900 ng·hr/ml.

55 La  $t_{m\acute{a}x}$  de composiciones farmacéuticas que contienen ácido (S)-3-amino-4-(difluorometileno)ciclopent-1-eno-1-carboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más de cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento es menos de 3 horas. En realizaciones, la  $T_{m\acute{a}x}$  de la composición farmacéutica es inferior a 2.5 horas. En realizaciones, la  $T_{m\acute{a}x}$  de la composición farmacéutica es inferior a 2 horas. En realizaciones, la  $T_{m\acute{a}x}$  de la composición farmacéutica es inferior a 1.5 horas. En realizaciones, la  $T_{m\acute{a}x}$  de la composición farmacéutica es inferior a 1 hora. En realizaciones, la  $T_{m\acute{a}x}$  de la composición farmacéutica es inferior a 0.5 horas. En realizaciones, la  $T_{m\acute{a}x}$  de la composición farmacéutica es inferior a 0.25 horas.

En el presente documento se describen composiciones farmacéuticas que contienen el ácido (S)-3-amino-4-(difluorometileno)ciclopent-1-eno-1-carboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más de cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento proporcionan una disolución de al menos aproximadamente el 80 % dentro de los primeros 20 minutos de la administración a un sujeto que lo necesite. En realizaciones, composiciones farmacéuticas que contienen ácido (S)-3-amino-4-(difluorometileno)ciclopent-1-eno-1-carboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más de cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento proporcionan una disolución de al menos aproximadamente, por ejemplo, 85 %, 90 % o 95 % dentro de los primeros 20 minutos de la administración a un sujeto que lo necesita. En realizaciones, composiciones farmacéuticas que contienen ácido (S)-3-amino-4-(difluorometileno)ciclopent-1-eno-1-carboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más de cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento proporcionan una disolución de al menos el 80 % dentro de los primeros 10 minutos de administración a un sujeto que lo necesite.

Debe entenderse que las cantidades respectivas de ácido (S)-3-amino-4-(difluorometileno)ciclopent-1-eno-1-carboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más de cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento son aplicables a todas las formas de dosificación descritas en el presente documento, incluidas las formas de dosificación convencionales, formas de dosificación modificadas, así como las formulaciones oftálmicas y parenterales descritas en el presente documento. Los expertos en la técnica determinarán las cantidades apropiadas dependiendo de criterios tales como forma de dosificación, vía de administración, tolerancia del sujeto, eficacia, objetivo terapéutico y beneficio terapéutico, entre otros criterios farmacéuticamente aceptables.

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen los mismos significados que entiende comúnmente un experto en la técnica a la que pertenece la presente divulgación.

El término "alrededor de" o "aproximadamente" como se usa en el presente documento significa dentro de un rango de error aceptable para el valor particular determinado por un experto en la técnica, que dependerá en parte de cómo se mide o determina el valor, es decir, las limitaciones del sistema de medición. Por ejemplo, "alrededor de" puede significar dentro de 3 o más de 3 desviaciones estándar, según la práctica en la técnica. Alternativamente, "alrededor de" puede significar un rango de hasta el 20 %, hasta el 10 %, hasta el 5 % y/o hasta el 1 % de un valor dado. Alternativamente, particularmente con respecto a sistemas o procesos biológicos, el término puede significar dentro de un orden de magnitud, preferiblemente dentro de 5 veces, y más preferiblemente dentro de 2 veces, de un valor.

"PK" se refiere al perfil farmacocinético.  $C_{m\acute{a}x}$  se define como la concentración plasmática más alta del fármaco estimada durante un experimento (ng/ml).  $T_{m\acute{a}x}$  se define como el momento en que  $C_{m\acute{a}x}$  se estima (min).  $AUC_{0-\infty}$  es el área total bajo la curva de concentración plasmática del fármaco-tiempo, desde la administración del fármaco hasta su eliminación (ng·hr/ml). El área bajo la curva se rige por el aclaramiento. El aclaramiento se define como el volumen de sangre o plasma que se elimina totalmente de su contenido de fármaco por unidad de tiempo (ml/min).

"Farmacéuticamente aceptable" se refiere a entidades moleculares y composiciones que "generalmente se consideran seguras", por ejemplo, que son fisiológicamente tolerables y típicamente no producen una reacción alérgica o adversa similar, tal como malestar gástrico y similares, cuando se administran a un humano. En realizaciones, este término se refiere a entidades moleculares y composiciones aprobadas por una agencia reguladora del gobierno federal o estatal, como la lista GRAS bajo la sección 204(s) y 409 de la Federal Food, Drug and Cosmetic Act, que está sujeta a revisión previa a la comercialización y aprobación por parte de la FDA o listas similares, la Farmacopea de los EE. UU. u otra farmacopea generalmente reconocida para su uso en animales, y más particularmente en humanos.

"Cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una dosis suficiente para aliviar uno o más síntomas de un trastorno, enfermedad o afección que se está tratando.

"Coadministrado con", "coterapia", "en combinación con", "una combinación de", "combinado con" o "administrado junto con" pueden usarse indistintamente y significan que dos o más agentes se administran en el curso de terapia. Los agentes pueden administrarse juntos al mismo tiempo o por separado en intervalos espaciados. Los agentes pueden administrarse en una forma de dosificación única o en formas de dosificación separadas.

"Paciente que lo necesita" incluye personas a las que se les ha diagnosticado una enfermedad, afección o trastorno para el cual se requiere tratamiento con ácido (S)-3-amino-4-(difluorometileno)ciclopent-1-eno-1-carboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. "Paciente" y "sujeto" se utilizan indistintamente en este documento.

## Ejemplos

Los Ejemplos proporcionados en este documento se incluyen únicamente para aumentar la divulgación en este documento y no deben considerarse limitantes en ningún aspecto.

### Métodos en general

(1*R*,4*S*)-2-Azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-ona (2) se adquirió de Acella Chembio, San Diego, CA 92121 o AK Scientific, Inc., Union City, CA 94587. El cloruro de 4-metoxibencilo se adquirió de AK Scientific, Inc., Union City, CA 94587. La 2-(difluorometil)sulfonilpiridina (20) se adquirió de Enamine Chemicals, Monmouth Jct., NJ 08852, Sigma-Aldrich Corp, St Louis, MO, o se sintetizó a partir de bromodifluorometilfosfonato de dietilo y 2-mercaptopiridina. Véase, Zhou, Q.; Ruffoni, A.; Gianatassio, R.; Fujiwara, Y.; Sella, E.; Shabat, D.; Baran, P. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2013, 52, 3949-3952. La 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína se adquirió de la división Acros Organics de Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA 02451. TPAP se adquirió de Combi Blocks, Inc. San Diego, CA 92126. El nitrato de cerio y amonio se adquirió de Alfa Aesar, Ward Hill, MA 01835. Todos los demás reactivos se adquirieron de Sigma-Aldrich, Fisher Scientific o Acros Organics y se utilizaron sin purificación adicional. Disolventes anhidros (THF, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, DMF) se purificaron antes de su uso pasándolos a través de una columna compuesta de alúmina activada y un catalizador redox de cobre soportado. Los rendimientos se refieren a material homogéneo cromatográfica y espectroscópicamente (<sup>1</sup>H-RMN). La cromatografía analítica en capa fina (TLC) se realizó utilizando placas prerrecubiertas de gel de sílice Merck 60 Å F-254 (0.25 mm de espesor) y los componentes se visualizaron mediante luz ultravioleta (254 nm) y/o tinción con molibdato de amonio cérico. La cromatografía en columna instantánea se realizó en un sistema de purificación instantánea automatizado Teledyne Combiflash Rf Plus con varios cartuchos Teledyne (4-80 g, 40-63 µm, 60 Å). Las purificaciones se realizaron con hexanos y acetato de etilo a menos que se indique lo contrario. Los espectros <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C RMN se registraron en un espectrómetro de RMN Bruker Avance-III a 500 MHz y 126 MHz, respectivamente, en CDCl<sub>3</sub> o D<sub>2</sub>O. Los desplazamientos químicos se informaron en ppm, las multiplicidades se indican con s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuarteto, sep = septeto, dd = doblete de doblete, dt = doblete de triplete, m = multiplete, br = resonancia amplia. Las constantes de acoplamiento se informaron en Hz. Los datos espectrales de masas de alta resolución se obtuvieron en un espectrómetro Agilent 6210 LC-TOF en modo de iones positivos utilizando ionización por electroaspersión con una bomba HPLC Agilent G1312A y un autoinyector Agilent G1367B en el Integrated Molecular Structure Education and Research Center (IMSERC), Northwestern University. La HPLC analítica se realizó utilizando una HPLC Agilent Infinity 1260 en fase reservada con una columna Phenomenex Kintex C-18 (50 x 2.1 mm, 2.6 µm), detectando con absorbancia UV a 254 nm.

### Ejemplo 1

Fabricación de (1*R*,4*S*)-2-(4-metoxibencil)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-ona (3)

#### Método A

Se añadió gota a gota alcohol 4-metoxibencílico (35.80 ml, 0.29 mol, 1.5 equiv.) a HCl concentrado (300 ml) y se agitó durante 1 h. Se añadió agua y se extrajo el líquido (2 x 100 ml) con éter dietílico. El éter dietílico se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró hasta un volumen de aproximadamente 50 ml. A un matraz de 2 L, equipado con un embudo de adición, se le añadió (1*R*,4*S*)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-ona (21.00 g, 0.19 mol), DMF (600 ml), y THF (600 ml) y el matraz se enfrió hasta 0 °C. Se añadió en porciones NaH (8.45 g, 0.21 mol, 1.1 equiv., dispersión al 60 % en aceite mineral). El matraz se colocó bajo N<sub>2</sub> y se agitó durante 30 min. La solución de Et<sub>2</sub>O/PMBCl se transfirió al embudo de adición y se añadió gota a gota a 0 °C. La reacción se agitó durante 6 h a temperatura ambiente. Al finalizar, se eliminó el THF *in vacuo*, y se añadieron éter dietílico y agua. Se filtraron todos los sólidos y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo (3 x 100 ml) con éter dietílico y las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (2 x 200 ml). Después de secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y concentrar, se obtuvo un aceite amarillo. El aceite crudo se purificó mediante cromatografía instantánea para producir 32.2 g (0.14 mol, rendimiento del 73 %) de (1*R*,4*S*)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-ona protegida (3). Los espectros coincidieron con los de la literatura. Véase, Qiu, J.; Silverman, R. B. *J. Med. Chem.* 2000, 43, 706-720.

#### Método B

Se equipó un matraz de fondo redondo seco de 2 litros, 3 bocas con un agitador superior/paleta de Teflón®, embudo de goteo de 500 ml y tapa de suero/termopar tipo K /aguja N<sub>2</sub>. Se disolvió (1*R*,4*S*)-(-)-2-Azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-ona, (-)-2 (25 g, 229 mmol, 1 equiv.) en THF anhidro (600 ml) en el matraz y el embudo de goteo se cargó con la solución de LiHMDS (solución 1 M en tolueno). El contenido del matraz se enfrió hasta -40 °C y la solución de LiHMDS (252 ml, 252 mmol, 1.2 equiv.) se añadió gota a gota al matraz manteniendo la temperatura entre -35 y 40 °C. El contenido del matraz comenzó a espesarse y se convirtió en un gel fino hacia el final de la adición de la base. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora adicional después de que se hubiera añadido todo el LiHMDS, y luego se retiró el embudo de goteo de 500 ml y se reemplazó por un embudo de goteo más pequeño de 125 ml cargado con cloruro de 4-metoxibencilo (37.2 g, 240.5 mmol, 1.05 equiv.). El haluro se añadió gota a gota al matraz de reacción. Cuando se había añadido aproximadamente ¼ del cloruro, se añadió en una sola porción yoduro de tetrabutilamonio en polvo (1.3 g, 3.44 mmol, 0.015 equiv.). Cuando se

añadió todo el cloruro de 4-metoxibencilo, el matraz se calentó inicialmente hasta temperatura ambiente y luego se calentó hasta 60°C en una manta calefactora. El progreso de la reacción de bencilación fue seguido a lo largo del tiempo por hplc y lcms. La reacción se procesó después de 2 días a 60 °C cuando la reacción había alcanzado -85 % de conversión en lactama (-)(1*R*,4*S*)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-ona (3). El precipitado sólido fino en la solución de reacción se eliminó filtrando a través de un embudo Buchner grande de 17 cm/papel de filtro al vacío. Los residuos se lavaron con THF (200 ml) y también se recogieron con el filtrado original y los filtrados de color amarillo dorado combinados se concentraron (evaporador rotatorio/vacío/baño de agua a 40°C). El aceite dorado residual se disolvió en EtOAc (350 ml) y se lavó con agua (250 ml). Después de dividir las fases, la capa acuosa se volvió a extraer con EtOAc (2 x 100 ml). Las capas de EtOAc se combinaron y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> en polvo anhidro, se filtraron y concentraron (evaporador rotatorio/vacío/baño de agua a 40 °C) hasta obtener un líquido de color amarillo dorado. Este producto crudo se purificó mediante cromatografía en Biotage con una columna de sílice de 340 g y un gradiente de EtOAc-hexanos [15% (2 CV) 15-75% (8 CV) 100% (3 CV)] con fracciones recogidas en tubos de 25 x 150 mm. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron (evaporador rotatorio/vacío/baño de agua a 40°C) hasta obtener un líquido amarillo dorado que se bombeó a través de la línea de vacío durante varias horas.

#### Método C

Se añadieron NaH (40.3 g, 1.01 mol, 60% de pureza, 1.1 equivalentes) y Bu<sub>4</sub>NI (16.9 g, 45.8 mmol, 0.05 equiv.) a THF (300 mL), luego una solución de (1*R*,4*S*)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-ona (100.0 g, 916.3 mmol, 1 equiv.) en DMF (900 mL) se añadió gota a gota a la mezcla a 0°C. La mezcla se agitó durante 0.5 h y se añadió gota a gota cloruro de parametoxibencilo (215.2 g, 1.37 mol, 186.5 mL, 1.50 equiv.) a la mezcla anterior a 0 °C. La mezcla se agitó a 25°C durante 1 h. TLC (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:1, R<sub>f</sub> = 0.20) mostró que los reactivos se consumieron por completo. La mezcla se diluyó con MTBE (2 L) y se añadió agua (3.5 L). Se filtraron todos los sólidos y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con MTBE (800 mL x 2) y las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (1 L x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentraron para dar un residuo como un aceite amarillo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con éter de petróleo:acetato de etilo (10:1~1:1) para dar un aceite amarillo. El (1*R*,4*S*)-2-(4-metoxibencil)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-ona crudo (3) (89.5 g, 390.3 mmol, rendimiento 42.6 %) se obtuvo como un aceite amarillo, que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

#### 30 Ejemplo 2

Fabricación de acetato de (1*R*,4*R*,6*S*,7*R*)-7-bromo-2-(4-metoxibencil)-3-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-6-ilo (4)

#### Método A

A una solución de (1*R*,4*S*)-2-(4-metoxibencil)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-ona (3), (10.00 g, 43.62 mmol) en AcOH (110.0 mL) se añadió 1,3- dibromo-5,5-dimetilhidantoína (7.48 g, 26.17 mmol, 0.6 equiv.). La reacción se agitó durante 6 h y, una vez completada, se añadió agua. La capa acuosa se extrajo con dietil éter (3 x 200 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con NaOH 1 M, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y concentraron. La purificación por cromatografía ultrarrápida produjo (1*R*,4*R*,6*S*,7*R*)-7-bromo-2-(4-metoxibencil)-3-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-6-ilo (4) (14.40 g, 39.25 mmol, 90 % de rendimiento) como un aceite espeso. Los espectros coincidieron con los de la literatura. Véase, Qiu, J.; Silverman, R. B. J. Med. Chem. 2000, 43, 706-720.

#### Método B

Se disolvió (1*R*, 4*R*)-(-)-2-(4-metoxibencil)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-ona (15.5 g, 67.60 mmol, 1 equiv.) en ácido acético glacial (125 ml) en un matraz de fondo redondo de 250 ml con barra agitadora. Se añadió 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (9.7 g, 33.43 mmol, 0.5 equiv.) a la solución ácida en múltiples lotes en 10 minutos a temperatura ambiente. Se colocó una tapa de suero/aguja de nitrógeno en el cuello del matraz y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. En 20 minutos, después de añadir todo el dibromuro, la solución amarilla turbia inicial se tornó en color amarillo dorado claro. El progreso de la reacción se monitorizó mediante hplc y lcms. Después de agitar durante la noche, se eliminó el disolvente de reacción (evaporador rotatorio/vacío/baño de agua a 55 °C para proporcionar un líquido amarillo dorado oscuro que luego se disolvió en diclorometano (200 ml). Se añadió agua (100 ml) y la mezcla se transfirió a un matraz Erlenmeyer de 1 litro. Se añadió solución de sulfito de sodio al 10% (75 ml) y se agitó vigorosamente en el matraz cónico durante media hora para destruir la dibromohidantoína que no había reaccionado. Se añadió más agua (100 ml) y esto fue seguido por hidróxido de sodio 3 M, se añadió lentamente y se agitó en el matraz cónico, para llevar la capa acuosa a pH = 7 (papel de pH). El contenido del matraz se transfirió a un embudo de decantación de 1 litro; el matraz cónico se enjuagó con diclorometano (100 ml) y el enjuague se combinó en el embudo. Se guardó la capa de diclorometano de la división de fases, la capa acuosa se volvió a extraer con diclorometano (2 x 100 ml) y se combinó con el extracto original guardado que se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (250 ml), agua (250 ml) y salmuera (250 ml). La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> en polvo anhidro, se filtró y concentró (evaporador rotatorio/vacío/baño de agua a 40 °C) hasta obtener un líquido de color amarillo

dorado. Este producto crudo se purificó por cromatografía en Biotage con una columna de sílice de 340 g y un gradiente de EtOAc-hexanos [15% (1 CV) 15-75% (7.5 CV) 100% (3 CV)], se recogieron las fracciones en tubos de 25 x 150 mm. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron (evaporador rotatorio/vacío/baño de agua a 40 °C) para dar un líquido amarillo dorado que se bombeó adicionalmente en la línea de vacío durante varias horas, dando así acetato de (1*R*,4*R*,6*S*,7*R*)-( + )-7-bromo-2-(4-metoxibencil)-3-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-6-ilo purificado (4) (23 g; 82%).

### Ejemplo 3

Fabricación de (1*R*,4*R*,7*R*)-7-Bromo-2-(4-metoxibencil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-3,6-diona (5)

#### Método A

Se disolvió acetato de (1*R*,4*R*,6*S*,7*R*)-7-bromo-2-(4-metoxibencil)-3-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-6-ilo (4) (12.8 g, 34.7 mmol) en MeOH (270 ml) y se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (14.40 g, 104.28 mmol, 3.0 equiv.). La reacción se agitó durante 1 h, se filtró y luego se concentró. Se añadieron acetato de etilo y agua y se separaron las capas. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para producir un sólido de color blanquecino ((1*R*,4*R*,6*S*,7*R*)-7-Bromo-6-hidroxi-2-(4-metoxibencil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona) (25), que se usó directamente en el siguiente paso.

Este compuesto se colocó en un matraz de 500 ml y se purgó con argón. Se añadió diclorometano (170 ml) seguido de tamices moleculares de 4 Å (10 g). Después se añadieron TPAP (122.2 mg, 0.35 mmol, 0.01 equiv.) y NMO (8.14 g, 69.52 mmol, 2.0 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. Luego la mezcla de reacción se filtró y se concentró hasta un volumen de 20 ml y se cargó directamente en una columna de cromatografía instantánea. El sólido amarillento resultante se puede recristalizar en hexanos/acetato de etilo para obtener un polvo blanco (1*R*,4*R*,7*R*)-7-bromo-2-(4-metoxibencil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-3,6-diona (5) (5.96 g, 18.38 mmol, rendimiento del 52%). Los espectros coincidieron con los de la literatura. Véase, Qiu, J.; Silverman, R. B. *J. Med. Chem.* 2000, 43, 706-720.

#### Método B

Se disolvió acetato de (1*R*,4*R*,6*S*,7*R*)-7-bromo-2-(4-metoxibencil)-3-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-6-ilo (4) (25.5 g, 69.2 mmol) en MeOH (300 ml) y se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (30 g, 0.23 mol, 3 equiv.). La reacción se agitó durante 1 h, se filtró y luego se concentró. Se añadieron acetato de etilo y agua y se separaron las capas. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para producir un sólido de color blanquecino ((1*R*,4*R*,6*S*,7*R*)-7-Bromo-6-hidroxi-2-(4-metoxibencil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona), que se usó directamente en el siguiente paso.

Se equipó un matraz de tres bocas con un conducto de ventilación hacia una burbuja, un embudo de goteo con entrada de nitrógeno y un tabique. Se añadió diclorometano (160 ml) y el matraz se purgó con nitrógeno. Se añadió cloruro de oxalilo (8.40 ml, 98.0 mmol, 1.4 equiv.) y la reacción se enfrió hasta -78 °C. Se añadió DMSO (11.60 ml, 0.16 mol, 2.3 equiv.) al embudo de adición y luego se añadió gota a gota lentamente a una tasa para controlar el desprendimiento vigoroso de gas. Después de la adición, la reacción se agitó a -78 °C durante 10 min. El material desacidado se disolvió en diclorometano (160 ml) y se añadió lentamente a la reacción mediante un embudo de adición. La reacción se agitó durante 10 min a -78 °C. Luego se añadió gota a gota trietilamina (68.3 ml, 0.49 mol, 7 equiv.) mediante un embudo de adición. Una vez completada, la reacción se agitó a -78 °C durante 10 minutos, se calentó hasta temperatura ambiente y se inactivó con HCl 1 M. Después de la separación, la capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró en una campana de extracción. La purificación mediante cromatografía instantánea produjo (1*R*,4*R*,7*R*)-7-bromo-2-(4-metoxibencil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-3,6-diona (5) como un sólido beige (13.5 g, 41.7 mmol, rendimiento del 60%).

#### Método C

A acetato de (1*R*,4*R*,6*S*,7*R*)-7-bromo-2-(4-metoxibencil)-3-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-6-ilo (4) (96.5 g, 262.0 mmol, 1 equiv.) en MeOH (680 ml) se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (108.6 g, 786.2 mmol, 3 equiv.). La mezcla se agitó a 25°C durante 1 h. TLC (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:1, R<sub>f</sub> = 0.65) mostró que la reacción fue completa. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un sólido de color marrón oscuro. Se añadió MTBE (500 ml) al sólido marrón y la mezcla se agitó durante 3 h, después se filtró para dar un filtrado, que se concentró a presión reducida para dar el producto crudo. El compuesto crudo (76.5 g, 234.5 mmol, rendimiento del 89.5 %) se obtuvo como un sólido blanquecino, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

El compuesto crudo anterior (76.5 g, 234.5 mmol, 1 equiv.) se añadió a MeCN (400 ml). Se añadió IBX (65.6 g, 234.5 mmol, 1.0 equiv.) en una porción a la mezcla anterior a 20-30 °C durante 0.5 h. La mezcla de reacción se agitó a 75-80 °C durante 2 h, después de cuyo tiempo una TLC (éter de petróleo:acetato de etilo = 3:1, R<sub>f</sub> = 0.23) mostró que la reacción se había completado. La mezcla se concentró a presión reducida para dar el producto crudo, que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con éter de petróleo:acetato de etilo (20:1~1:1) para dar (1*R*,4*R*,7*R*)-7-bromo-2-(4-metoxibencil)-2-

azabicyclo[2.2.1]heptano-3,6-diona (5) (48.5 g, 149.6 mmol, rendimiento del 63.7 %) como un sólido blanquecino.

### Ejemplo 3(a)

Fabricación de (1*R*,4*R*,6*S*,7*R*)-7-bromo-6-hidroxi-2-(4-metoxibencil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (25)

- 5 Se disolvió acetato de (1*R*,4*R*,6*S*,7*R*)-(+)-7-Bromo-2-(4-metoxibencil)-3-oxo-2-azabicyclo-[2.2.1]-heptan-6-ilo (4) (22.25 g, 60.42 mmol, 1 equiv.) en una mezcla de disolventes de metanol (120 ml) y agua (15 ml) en un matraz de fondo redondo de 500 ml. Se añadió polvo de carbonato de potasio (12.5 g, 90.45 mmol, 1.5 equiv.) a la solución de color amarillo dorado y la mezcla de reacción turbia resultante se selló con una tapa de suero/aguja de N<sub>2</sub> y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se monitorizó mediante lcms y mediante hplc. La reacción se llevó a cabo evaporando los volátiles (evaporador rotatorio/vacío/baño de agua a 40°C). Se añadió agua destilada (200 ml) al aceite amarillo dorado oscuro obtenido de la evaporación. El pH de la capa acuosa se ajustó a pH = 7 con ácido clorhídrico 1 M y el producto se extrajo en diclorometano (200 ml, luego 2 x 150 ml). Los extractos de diclorometano se combinaron y se lavaron con agua (200 ml), salmuera (250 ml), y se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> en polvo. El extracto seco se filtró y el agente secante gastado se enjuagó con diclorometano (2 x 50 ml) y los extractos combinados se concentraron (evaporador rotatorio/vacío/baño de agua a 40 °C) hasta obtener un aceite amarillo dorado. El producto de color amarillo dorado se dividió en dos porciones aproximadamente iguales y cada porción se purificó mediante cromatografía en Biotage en una columna de sílice de 100 g, con un gradiente de EtOAc/hexanos [20% (1 CV) 20-100% (7 CV) 100% (5 CV)], fracciones recogidas en tubos de 25 x 150 mm. Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron (evaporador rotatorio/vacío/baño de agua a 40°C) hasta obtener un líquido amarillo dorado que se bombeó a través de la línea de vacío durante varias horas. Las dos muestras purificadas por cromatografía (20 g) se combinaron y cristalizaron en hexanos-EtOAc. Se recogió una primera cosecha de cristales (17 g). Los licores madre se concentraron y cristalizaron en hexanos-EtOAc para proporcionar una segunda cosecha de cristales (2 g). Se obtuvo (1*R*,4*R*,6*S*,7*R*)-(+)-7-bromo-6-hidroxi-2-(4-metoxibencil)-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (25) como un polvo cristalino blanco (en total -15 g; 75%).

### Ejemplo 3(b)

Fabricación de (1*R*,4*R*,7*R*)-7-Bromo-2-(4-metoxibencil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-3,6-diona (5) por oxidación de Swern

- 30 Se cargó un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 1 litro, equipado con agitador superior, embudo de goteo de 50 ml y tapa de suero/termopar/aguja de N<sub>2</sub>, con una solución de cloruro de oxalilo (3.4 g (2.3 ml), 1.25 equiv.) y diclorometano (90 ml), y la solución agitada de cloruro de ácido se enfrió en un baño de enfriamiento de acetona/CO<sub>2</sub> hasta -60 °C. Se cargó el embudo de goteo con una solución de DMSO (2.6 g (2.35 ml), 1.5 equiv.) en diclorometano (18 ml) que se añadió a la solución fría de cloruro de ácido en 3 minutos. La mezcla resultante se agitó durante 7 minutos a -60 °C y luego a la solución, se añadió (1*R*,4*R*,6*S*,7*R*)-(+)-7-bromo-6-hidroxi-2-(4-metoxibencil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (25) (7.2 g, 22.1 mmol, 1 equiv.) en 10 minutos. La mezcla de reacción se mantuvo a -60 °C durante 25 minutos y luego se colocó trimetilamina pura (21.5 ml, 7 equiv.) en el embudo de goteo y se añadió al matraz. La solución blanca lechosa resultante se mantuvo fría durante 1 hora, se comprobó la reacción mediante hplc/lcms y luego se dejó que la reacción alcanzara temperatura ambiente en 2.5 horas antes del tratamiento. Se añadió salmuera saturada (125 ml) al matraz seguido de éter dietílico (125 ml) en el tratamiento. La reacción inactivada se transfirió a un embudo de decantación de 1 l. Se guardó la capa superior y la capa inferior acuosa se extrajo con éter dietílico (2 x 125 ml). Estos extractos etéreos se combinaron con el extracto original y luego este se lavó con ácido clorhídrico 1 M (125 ml), salmuera (125 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> en polvo anhidro, se filtró y la torta de filtración se lavó con diclorometano (2 x 50 ml) y el lavado se combinó con el filtrado. Los volátiles se eliminaron (evaporador rotatorio/vacío/baño de agua a 40 °C) para producir un líquido amarillo que solidificó al reposar. El sólido se cristalizó en EtOAc/hexanos y proporcionó una primera cosecha (5.31 g). Los licores madre se concentraron y cristalizaron para dar una segunda cosecha (1.36 g). Los licores madre de la segunda cristalización se purificaron en Biotage con una columna de sílice de 25 g eluida con un gradiente de EtOAc-hexanos [20 % (2 CV), 20-100 % (8 CV), 100 % (2 CV)] fracciones recogidas en tubos de 16 x 150 mm. De la cromatografía se obtuvieron 250 mg de producto. El rendimiento combinado de (1*R*,4*R*,7*R*)-(+)-7-bromo-2-(4-metoxibencil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-3,6-diona (5) fue 6.8 g (rendimiento del 94%).

### Ejemplo 3(c)

Fabricación de (1*R*,4*R*,7*R*)-7-bromo-2-(4-metoxibencil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-3,6-diona (5) mediante oxidación con TPAP

- 55 Se cargó un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 2 litros equipado con un agitador superior y una tapa de suero/termopar/aguja de N<sub>2</sub> con (1*R*,4*R*,6*S*,7*R*)-(+)-7-bromo-6-hidroxi-2-(4-metoxibencil)-2-azabicyclo[2.2.1]-heptan-3-ona (25) (12 g, 36.8 mmol, 1 equiv.), 4-morfolina-N-óxido (12.9 g, 110 mmol, 3 equiv.) y tamiz molecular 4A en polvo en cloruro de metileno (400 ml). Luego se añadió una cantidad catalítica de TPAP (25

mg, 0.07 mmol, 0.002 equiv.). La solución se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente como una solución verde que se oscureció con el tiempo. La reacción se monitorizó diariamente mediante lc-ms. El día 2, la reacción se había estancado y la reacción se filtró a través de almohadilla de Celite® usando un matraz de filtro y una fuente de vacío. La solución se devolvió al matraz de reacción de fondo redondo de 3 bocas de 2 litros y se añadió 4-morfolina-N-óxido fresco (5.5 g), tamiz molecular 4A en polvo (10 g) y TPAP (25 mg). La reacción se había estancado al final del tercer día y la reacción se filtró y se reinició con NMO fresco (5.5 g), tamices 4A (10 g) y TPAP (25 mg). Al final del día 4 quedaba ~7 % de bromoalcohol, por lo que se procedió a la reacción de oxidación de TPAP. Los sólidos de la solución de reacción se eliminaron mediante filtración con un embudo de plástico sinterizado lleno de ½ cm de arena, ½ cm de polvo de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y 1 cm de profundidad de Celite usando un matraz Buchner y una fuente de vacío. La torta de filtración se lavó con diclorometano (2 x 100 ml y 50 ml) hasta que la corriente de filtrado fue incolora. El filtrado se concentró hasta obtener un aceite dorado oscuro (evaporador rotatorio/vacío/baño de agua a 40°C) que mostró signos de solidificación sobre la superficie del vidrio. El producto crudo se dividió en dos mitades y cada mitad se sometió a cromatografía en Biotage sobre gel de sílice (100 g) eluida con un gradiente de EtOAc-hexanos al 20 % (ICV), 20-100 % (7.5 CV) y 100 % (4 CV) recogiendo fracciones en tubos de 25 x 150 mm. Las fracciones de producto de las dos cromatografías se combinaron y concentraron (evaporador rotatorio/vacío/baño de agua a 40 °C) para proporcionar un polvo blanco.

El polvo se cristalizó en EtOAc-hexanos proporcionando una primera cosecha de cristales (8.5 g). Los licores madre se concentraron y cristalizaron para dar una segunda cosecha (1.5 g). El rendimiento combinado de (1*R*,4*R*,7*R*)-( + )-7-bromo-2-(4-metoxibencil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-3,6-diona (5) fue de 10 g (80%).

#### Ejemplo 4

Fabricación de (1*R*,4*R*,7*R*)-7-Bromo-6-(difluorometileno)-2-(4-metoxibencil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (6)

##### Método A

Se añadieron (1*R*,4*R*,7*R*)-7-Bromo-2-(4-metoxibencil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-3,6-diona (5) (1.00 g, 3.09 mmol) y 2-((difluorometil)sulfinil)piridina (20), (715.10 mg, 3.70 mmol, 1.2 equiv.) a un matraz de fondo redondo y se purgó con argón. Se añadió DMF (15 ml) y la reacción se enfrió hasta entre -55 y -65 °C. Se añadió KO<sup>t</sup>Bu (623.0 mg, 5.55 mmol, 1.8 equiv, 0.5 M en DMF) mediante una bomba de jeringa durante 1 h. La temperatura se mantuvo entre -55 y -65 °C. Una vez completada la adición, la reacción se agitó adicionalmente durante 30 min a -60 °C. Se añadió NH<sub>4</sub>Cl saturado Cl (5.00 ml) y la reacción se agitó durante 5 min a -60 °C antes de añadir HCl 6 M (5.00 ml). Después de 5 minutos de agitación a -60 °C, la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y luego hasta 65 °C durante 1 h. Después de enfriarse, la reacción se diluyó con salmuera, se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml) y se lavó con salmuera (10 ml). Se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y la concentración produjo un aceite amarillo, que se purificó mediante cromatografía instantánea para producir un sólido blanco (620.0 mg, 1.73 mmol, rendimiento del 58%).

$[\alpha]_D^{23^\circ C} = -46.64$  (c 0.80, CHCl<sub>3</sub>); m.p. 85-87 °C; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 4.19 (s, 0H), 4.14 (s, 0H), 3.90 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 3.79 (s, 1H), 3.00 (s, 0H), 2.83 (dq, *J* = 14.6, 3.0 Hz, 1H), 2.27 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H). Véase, FIG. 1. <sup>13</sup>C RMN (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173.0, 159.5, 153.9 (dd, *J* = 287.5, 283.8 Hz), 129.7, 127.5, 114.3, 87.1 (dd, *J* = 24.9, 23.5 Hz), 63.4, 63.3, 55.3, 50.8 (d, *J* = 17.1 Hz), 44.6, 24.8. Véase, FIG. 2. <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -88.15 (dp, *J* = 55.1, 2.7 Hz), -88.88 (dq, *J* = 54.8, 2.8 Hz). Véase, FIG. 3. IR (película, cm<sup>-1</sup>) 3013, 1785, 1683, 1551; HMRS (ESI<sup>+</sup>) calculado para C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>BrF<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>+Na<sup>+</sup>: 380.0074; encontrado 380.0075.

##### Método B

2-(Difluorometilsulfonyl)piridina (20) (2.5 g, 12.94 mmol, 1.2 equivalentes) y (1*R*,4*R*,7*R*)-( + )-7-Bromo-2-(4-metoxi-bencil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-3,6-diona (5) (3.5 g, 10.8 mmol, 1 equiv.) se combinaron en un matraz de fondo redondo con barra agitadora al que se añadió dimetilformamida (32 ml). La solución amarilla resultante se selló con una tapa de suero/aguja de N<sub>2</sub>/termopar y se enfrió hasta -40 °C. Se añadió solución de bis(trimetilsilil)amida de potasio (KHMDs) (15.1 ml, 15.1 mmol, 1.4 equiv.) manteniendo la temperatura entre -40 °C y -35 °C. La solución de reacción adquirió un color naranja oscuro cuando se añadió la base. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 1 hora a -40°C y después se dejó calentar gradualmente hasta temperatura ambiente. La reacción se inactivó con solución de NH<sub>4</sub>Cl saturado (10 ml), se agitó durante 10 minutos, se añadió ácido clorhídrico 3 M (40 ml), se agitó durante 10 minutos y luego el contenido del matraz se calentó en un baño calefactor a 60 °C durante 1.5 horas y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió agua (35 ml) y la reacción se extrajo con terc-butilmetiléter (MTBE) (3 x 75 ml). Los extractos etéreos se combinaron en uno solo y se lavaron con salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> en polvo anhidro y se filtraron a través de un embudo de sinterización de plástico Chem-R-U's para eliminar el agente secante gastado. El filtrado se concentró (evaporador rotatorio/vacío/baño de agua a 40°C) para proporcionar un aceite de color marrón claro. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en Biotage en una columna de sílice de 100 g, un gradiente de EtOAc-hexanos [15% (1 CV) 15-75% (7.5 CV) 100% (3 CV)] y las fracciones se recogieron en tubos de 16 x 100 mm. Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron (evaporador

rotatorio/vacío/baño de agua a 40 °C) hasta obtener un líquido amarillo dorado que se bombeó a través de la línea de vacío durante varias horas, dando (1*R*,4*R*,7*R*)-( + )-7-bromo-6-(difluorometileno)-2-(4-metoxibencil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-3-ona (6) (2.5 g; 63 %).

#### Método C

- 5 A una solución de (1*R*,4*R*,7*R*)-7-bromo-2-(4-metoxibencil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-3,6-diona (5) (48.5 g, 149.6 mmol, 1 equiv.) y 2-((difluorometil)sulfinilo)piridina (20), (31.8 g, 164.6 mmol, 1.1 equiv.) en DMF (800 ml) se añadió gota a gota a una solución de t-BuOK (30.2 g, 269.3 mmol, 1.8 equiv.) en DMF (800 ml) muy lentamente a -57 a -52 °C. La reacción se agitó a -55 °C durante 0.5 h, luego se añadió solución de NH<sub>4</sub>Cl saturado (400 ml) lentamente gota a gota a la mezcla de reacción a una temperatura inferior a -30 °C. Después de la adición, se añadió una solución de HCl 6 N (360 ml) a la mezcla anterior por debajo de -20 °C. La mezcla se calentó hasta 10 °C y se agitó a 65 °C durante 1 h. TLC (éter de petróleo:acetato de etilo = 3:1, R<sub>f</sub> = 0.50) mostró una nueva mancha. La mezcla se añadió a agua (4 l) y se extrajo con MTBE (2 l x 2). La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera (2 l), luego se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró a presión reducida para dar un residuo en forma de un aceite rojo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con éter de petróleo:acetato de etilo (20:1~1:1) para dar (1*R*,4*R*,7*R*)-7-bromo-6-(difluorometileno)-2-(4-metoxibencil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-3-ona (6) (32.5 g, 90.7 mmol, rendimiento del 60.6 %) como un sólido blanco.

#### Ejemplo 5

Fabricación de (1*R*,4*R*,7*R*)-7-Bromo-6-(difluorometileno)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-3-ona (7)

#### 20 Método A

- Se añadió (1*R*,4*R*,7*R*)-7-bromo-6-(difluorometileno)-2-(4-metoxibencil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-3-ona (6) (140 mg, 0.39 mmol) a MeCN (2.0 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió gota a gota nitrato de amonio cérico (643.5 mg, 1.17 mmol, 3 equiv) en H<sub>2</sub>O (0.75 ml). La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Una vez completado, se añadió agua y la solución se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a presión reducida. La cromatografía instantánea produjo (1*R*,4*R*,7*R*)-7-bromo-6-(difluorometileno)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-3-ona (7) como un sólido blanco (75 mg, 0.315 mmol, rendimiento del 80%).

- 30  $[\alpha]_D^{23^\circ C} = +38.5$  (c 0.90, CHCl<sub>3</sub>); m.p. 139-141 °C; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.87 (s, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.32 (s, 1H), 2.96 (s, 1H), 2.87 (dq, J = 15.4, 3.4 Hz, 1H), 2.32 (d, J = 15.2 Hz, 1H). Véase, FIG. 4. <sup>13</sup>C RMN (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 174.9, 153.5 (t, J = 287.5 Hz), 88.7 (t, J = 24.1 Hz), 60.6, 51.5, 50.3, 24.3. Véase, FIG. 5. <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -88.60 (dq, J = 55.1, 2.8 Hz), -88.88 (dp, J = 54.6, 2.5 Hz). Véase, FIG. 6. IR (película, cm<sup>-1</sup>) 3249, 1788, 1678, 1397; HMRS (ESI<sup>+</sup>) calculado para C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>BrF<sub>2</sub>NO+H<sup>+</sup>: 237.9679; encontrado 237.9678.

#### Método B

- 35 Se preparó una solución acuosa de nitrato de amonio de cerio (CAN) (IV) (6.4 g), 11.67 mmol, 2.94 equiv. en 20 ml de agua destilada 10 minutos antes de que se llevara a cabo la reacción de escisión oxidativa. Se disolvió (1*R*,4*R*,7*R*)-( + )-7-Bromo-6-(difluorometileno)-2-(4-metoxibencil)-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptano-3-ona (1.4 g, 3.91 mmol, 1 equiv.) en acetonitrilo (70 ml) y se agitó con una barra agitadora en un matraz de fondo redondo. La solución acuosa de CAN se añadió al matraz gota a gota y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante horas, monitorizando el progreso de la reacción mediante hplc y lcms. La reacción se procesó vertiendo la reacción en un embudo de decantación de 500 ml y luego se añadió EtOAc (300 ml), se agitó y se guardó la capa superior. La capa acuosa inferior se extrajo con más EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos de acetato de etilo se combinaron en uno y se lavaron con agua (4 x 10 ml) y con salmuera saturada (25 ml) luego se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Después de filtrar a través de un embudo de sinterización de plástico para eliminar el agente secante gastado, el filtrado se concentró (evaporador rotatorio/vacío/baño de agua a 40 °C) para proporcionar un aceite de color marrón claro. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en Biotage en una columna de sílice de 25 g, un gradiente de EtOAc-hexanos [15% (1 CV) 15-75% (7.5 CV) 100% (3 CV)] y las fracciones se recogieron en tubos de 16 x 100 mm. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron (evaporador rotatorio/vacío/baño de agua a 40 °C) hasta obtener un líquido amarillo dorado que se bombeó a través de la línea de vacío durante varias horas produciendo (1*R*,4*R*,7*R*)-( + )-7-Bromo-6-(difluorometileno)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-3-ona purificada (7) (0.65 g, 70 %).

#### Ejemplo 6

Fabricación de (1*R*,4*R*,7*R*)-7-Bromo-6-(difluorometileno)-2-(terc-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-3-ona (8) y (S)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-(difluorometileno)ciclopent-1-eno-1-carboxilato de metilo (9)

## Método A

Se añadió (1*R*,4*R*,7*R*)-7-bromo-6-(difluorometileno)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (7) (890.0 mg, 3.74 mmol) a diclorometano (18.0 ml) seguido de la adición secuencial de Boc<sub>2</sub>O (978.8 mg, 4.49 mmol, 1.2 equiv.), DMAP (45.7 mg, 0.37 mmol, 0.1 equiv.) y Et<sub>3</sub>N (0.78 ml, 5.61 mmol, 1.5 equiv.). La reacción se agitó durante 1 h y luego se lavó con HCl 1 M (10 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró. El aceite resultante que contiene (1*R*,4*R*,7*R*)-7-Bromo-6-(difluorometileno)-2-(terc-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (8) se disolvió en metanol (18.0 ml), luego se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.55 g, 11.21 mmol, 3.0 equiv.) y la reacción se agitó durante 6 h. Después de completarse, como se indica por LC/MS (la metanólisis de la lactama ocurre en los primeros 10 minutos), la reacción se diluyó con salmuera y se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Al secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrar y purificar por cromatografía instantánea, se obtuvo (S)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-(difluorometileno)ciclopent-1-eno-1-carboxilato de metilo (9) como un sólido blanco (570 mg, 1.97 mmol, 52 % de rendimiento).  $[\alpha]_D^{23} = +104.8$  (c 0.50, CHCl<sub>3</sub>); m.p. 95-97 °C; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.58 (s, 1H), 5.50 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.33 (d, J = 20.4 Hz, 1H), 3.21 (dd, J = 20.3, 2.7 Hz, 1H), 1.42 (s, 9H). Véase, FIG. 7. <sup>13</sup>C RMN (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 164.3, 154.7, 154.6, 152.4 (t, J = 288.5 Hz), 150.1, 140.6, 135.5, 88.9 (dd, J = 21.8, 20.2 Hz), 80.1, 55.3, 51.9, 31.1, 28.3. Véase, FIG. 8. <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -84.49 (d, J = 43.6 Hz), -85.91 (d, J = 43.4 Hz). Véase, FIG. 9. IR (película, cm<sup>-1</sup>) 3347, 2987, 1773, 1681; HMRS (ESI<sup>+</sup>) calculado para C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>4</sub>+Na<sup>+</sup>: 312.1023; encontrado 312.1018.

## Método B

A una solución de (1*R*,4*R*,7*R*)-7-bromo-6-(difluorometileno)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (7) (14.4 g, 60.5 mmol, 1 equiv.) en DCM (150 ml) se añadieron DMAP (739.0 mg, 6.05 mmol, 0.1 equiv.) y TEA (9.18 g, 90.7 mmol, 12.6 ml, 1.5 equiv.). Entonces se añadió lentamente (Boc)<sub>2</sub>O (15.8 g, 72.6 mmol, 16.6 ml, 1.2 equiv.). Después de la adición, la mezcla se agitó a 25°C durante 1 h. TLC (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:1, R<sub>f</sub> = 0.20) mostró que la reacción se completó. La mezcla se ajustó hasta pH = 3-4 con solución de HCl 1 N, luego la capa orgánica se separó y se lavó con salmuera (100 ml), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró a presión reducida para dar (1*R*,4*R*,7*R*)-7-bromo-6-(difluorometileno)-2-(terc-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (8) (7.50 g, crudo) como un sólido marrón negro, que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. Se disolvió (1*R*,4*R*,7*R*)-7-Bromo-6-(difluorometileno)-2-(terc-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (8) (7.50 g, 22.1 mmol, 1 equiv.) en MeOH (55 ml), luego se añadió CH<sub>3</sub>ONa (1.44 g, 26.6 mmol, 1.2 equiv.). La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h. TLC (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:1, R<sub>f</sub> = 0.70) mostró que la reacción se completó. Se añadió agua (100 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con MTBE (200 ml x 2), se lavó con salmuera (150 ml), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo en forma de un sólido rojo (crudo). El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con éter de petróleo:acetato de etilo (20:1~1:1) para dar (S)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-(difluorometileno)ciclopent-1-eno-1-carboxilato de metilo (9) (5.20 g, 17.9 mmol, rendimiento del 81.0 %) como un sólido blanco.

## Ejemplo 7

Fabricación de (1*R*,4*R*,7*R*)-(+)-7-bromo-6-(difluorometileno)-3-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (8)

El diclorometano (30 ml) usado en esta reacción se desoxigenó con un tubo de dispersión de gas y nitrógeno justo antes de usarlo en la reacción. (1*R*,4*R*,7*R*)-(+)-7-Bromo-6-(difluorometileno)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (7) (1.4 g, 5.88 mmol, 1 equiv.) y dicarbonato de di-terc-butilo (2.56 g, 11.73 mmol, 2 equiv) se disolvieron en diclorometano (30 ml) en un matraz de fondo redondo de 100 ml. Se disolvió 4-(Dimetilamino)piridina (DMAP) (0.3 g, 2.46 mmol, 7.3 equiv.) en trietilamina (6 ml, 43 mmol, 0.4 equiv.) y luego se añadieron las aminas a la reacción gota a gota bajo una manta de atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción resultante en el matraz se selló con una tapa de suero/ aguja de N<sub>2</sub> y el contenido se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se retiró una pequeña alícuota y se comprobó el progreso de la reacción mediante hplc y lcms. En el procesamiento, se eliminaron los volátiles (evaporador rotatorio/vacío/baño de agua a temperatura ambiente) para proporcionar un líquido amarillo dorado oscuro. El líquido se recogió en diclorometano (50 ml) y se sometió a partición con ácido clorhídrico 1 M (25 ml), se lavó con salmuera (50 ml). El extracto se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> en polvo anhidro, se filtró y el filtrado se concentró (evaporador rotatorio/vacío/baño de agua a temperatura ambiente) para producir un aceite marrón. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna en una columna de sílice de 25 g, un gradiente de EtOAc-hexanos [15% (1 CV) 15-75% (7.5 CV) 100% (3 CV)] y las fracciones se recogieron en tubos de 16 x 100 mm. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron (evaporador rotatorio/vacío/baño de agua a 40 °C) hasta obtener un líquido amarillo dorado que se bombeó a través de la línea de vacío durante varias horas produciendo (1*R*,4*R*,7*R*)-(+)-7-Bromo-6-(difluorometileno)-3-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo purificado (1.65 g; 82%).

## Ejemplo 8

Fabricación de ácido (S)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-(difluorometileno)ciclopent-1-eno-1-carboxílico (19)

El disolvente metanol-agua (3:1 v/v) usado en esta reacción se desoxigenó con un tubo de dispersión de gas y nitrógeno justo antes de su uso en la reacción. Se disolvió (1*R*,4*R*,7*R*)-(+)-7-bromo-6-(difluorometileno)-3-oxo-

2-azabicyclo[2.2.1]-heptano-2-carboxilato de *tert*-butilo (8) (1.6 g, 4.73 mmol, 1 equiv.) en el metanol acuoso (35 ml) y se agitó con una barra agitadora bajo una atmósfera de nitrógeno, y se añadió carbonato de potasio en polvo (1.96 g, 14.18 mmol, 3 equiv.) a la solución en una sola porción. El matraz de reacción se selló con una tapa de suero y una aguja de nitrógeno y la mezcla del interior se agitó durante 12 horas. Se añadió diclorometano (50 ml) y después la mezcla de reacción cruda bifásica se acidificó con ácido clorhídrico 1 M para destruir el exceso de carbonato de potasio y llevar el pH hasta 7 (papeles de pH). Se dividieron las fases y luego se eliminaron los volátiles de la capa de diclorometano. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en Biotage en una columna de sílice de 25 g, un gradiente de metanol-CH<sub>2</sub>Cl [1 % (1 CV) 1-20 % (7.5 CV) 20 % (3 CV)] y las fracciones se recogieron en tubos de 16 x 100 mm. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron (evaporador rotatorio/vacío/baño de agua a 40 °C) hasta obtener un sólido amarillo dorado que se bombeó a través de la línea de vacío durante varias horas para producir ácido (S)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-(difluorometileno)ciclopent-1-eno-1-carboxílico purificado (19) (0.733 gramos; 56%).

### Ejemplo 9

Fabricación de clorhidrato del ácido (S)-3-amino-4-(difluorometileno)ciclopent-1-eno-1-carboxílico (1)

#### Método A

Se disolvió (S)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-(difluorometileno)ciclopent-1-eno-1-carboxilato de metilo (9) (570.0 mg, 1.97 mmol) en dioxano (1.00 ml) y HCl 6 M (9 ml). Después de calentar a 80 °C durante 2 h, la reacción se concentró para producir clorhidrato del ácido (S)-3-amino-4-(difluorometileno)ciclopent-1-eno-1-carboxílico (1) como un polvo marrón claro (403.0 mg, 1.90 mmol, rendimiento del 97%). La cristalización en

etanol/éter dietílico aumentó la pureza hasta >99%.  $[\alpha]_D^{23} = +67.2$  (c 0.90, H<sub>2</sub>O); m.p. 207 °C (descomp.); <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 6.59 (s, 1H), 4.70 (s, 13H), 3.39 (d, *J* = 20.5 Hz, 1H), 3.33 (d, *J* = 20.8 Hz, 1H). Véase, FIG. 10. <sup>13</sup>C RMN (126 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 167.2, 153.0 (dd, *J* = 290.1, 288.4 Hz), 141.8, 134.3, 86.1 (dd, *J* = 26.6, 21.2 Hz), 54.8 (d, *J* = 5.7 Hz), 31.1. Véase, FIG. 11. <sup>19</sup>F RMN (470 MHz, D<sub>2</sub>O) δ -83.1 (dq, *J* = 40.8, 2.8 Hz), -83.5 (dq, *J* = 40.4, 2.1 Hz). Véase, FIG. 12. IR (película, cm<sup>-1</sup>) 3348, 3075, 2981, 2883, 2829, 2600, 2434, 1771, 1686; HMRS (ESI<sup>+</sup>) calculado para C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>-H: 174.0372; encontrado 174.0369.

#### Método B

Se añadió (S)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-(difluorometileno)ciclopent-1-eno-1-carboxilato (9) (5.20 g, 17.9 mmol, 1 equiv.) a HCl (g) 4 M/EtOAc (100 ml), y la mezcla se agitó a 20-30 °C durante 2 h. TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 5:1, R<sub>f</sub> = 0) indicó que el material de partida se consumió por completo. La mezcla se concentró a presión reducida para dar clorhidrato de (S)-3-amino-4-(difluorometileno)ciclopent-1-eno-1-carboxilato de metilo (3.00 g, crudo, sal de HCl) en forma de un sólido amarillo, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. El compuesto anterior (3.00 g, 13.3 mmol, 1.0 equiv.) se añadió a MeOH (15 ml) y se añadió una solución de LiOH·H<sub>2</sub>O (1.39 g, 33.2 mmol, 2.5 equiv.) en H<sub>2</sub>O (10 ml) a la mezcla anterior lentamente a 20-30 °C. La mezcla se agitó a 20-30 °C durante 3 h. TLC (diclorometano: metanol = 5:1, R<sub>f</sub> = 0.40) indicó que el material de partida se consumió por completo. La mezcla se ajustó a pH = 2-3 con solución de HCl 6 M y se concentró para dar el producto crudo, que se purificó mediante HPLC en fase inversa (Agela C18 330 g; fase móvil: [agua (HCl al 0.1%)-MeOH]; B%: 10%-20%, 20 min, 70 ml/min) para dar clorhidrato del ácido (S)-3-amino-4-(difluorometileno)ciclopent-1-eno-1-carboxílico (1) (1.80 g, 8.46 mmol, 63.7 % de rendimiento, 99.5 % de pureza) como un sólido blanco.

### Ejemplo 10

Fabricación de clorhidrato del ácido (S)-3-amino-4-(difluorometileno)ciclopent-1-eno-1-carboxílico (1)

Se preparó ácido clorhídrico 6 N mezclando ácido clorhídrico conc. (10 ml) y agua (10 ml). El THF usado en esta reacción se desoxigenó con un tubo de dispersión de gas y nitrógeno justo antes de su uso en la reacción. Se disolvió ácido (S)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-(difluorometileno)ciclopent-1-eno-1-carboxílico (19) en THF (2 ml) y se agitó en un matraz de fondo redondo de 10 ml. con una barra agitadora. Se añadió ácido clorhídrico 6 M (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se eliminaron el THF y el agua con un flujo de gas nitrógeno activo durante la noche. El residuo sólido de color rosa se bombeó a través de una línea de vacío durante varias horas para eliminar cualquier disolvente residual dando como resultado la sal de clorhidrato del ácido (S)-3-amino-4-(difluorometileno)-1-ciclopenteno-1-carboxílico (1) como un sólido rosa (-100 mg; 86%).

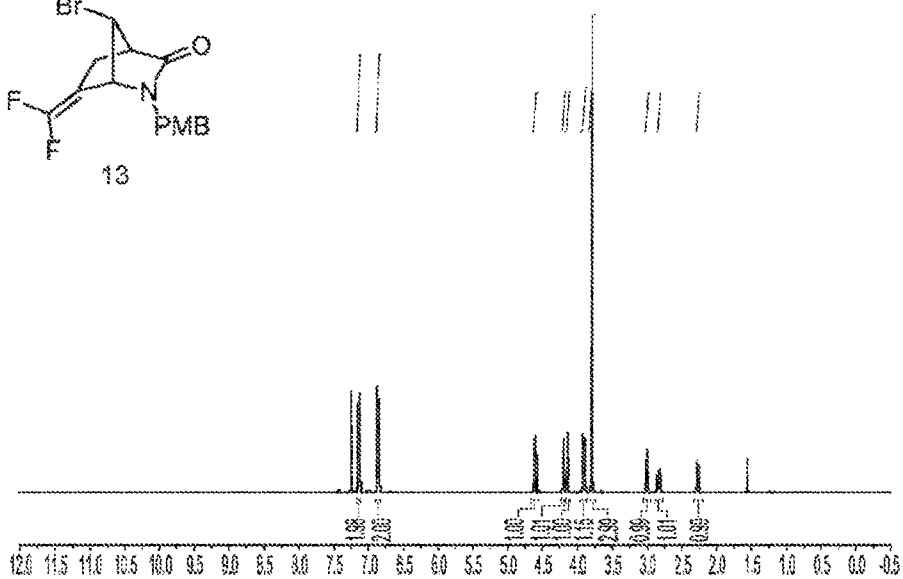
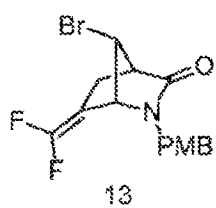
## REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar ácido (S)-3-amino-4-(difluorometileno)ciclopent-1-eno-1-carboxílico (1) o una sal del mismo que comprende:
- 5 convertir (1R,4S)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-ona (2) a acetato de (1R,4R,6S,7R)-7-bromo-2-(4-metoxibencil)-3-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-6-ilo (4);
- convertir acetato de (1R,4R,6S,7R)-7-bromo-2-(4-metoxibencil)-3-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-6-ilo (4) a (1R,4R,7R)-7-bromo-2-(4-metoxibencil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-3,6-diona (5), preferiblemente mediante reacción con a. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, alcohol; y ya sea b. ácido 2-yodóxibenzoico (IBX), MeCN; o b. perrutenato de tetrapropilamonio (TPAP), N-óxido de N-metilmorfolina (NMO);
- 10 convertir (1R,4R,7R)-7-bromo-2-(4-metoxibencil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-3,6-diona (5) a (1R,4R,7R)-7-bromo-6-(difluorometileno)-2-(4-metoxibencil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (6), preferiblemente mediante reacción ya sea con 2-((difluorometil)sulfenil)piridina (20), KO<sup>t</sup>Bu, DMF, NH<sub>4</sub>Cl, HCl; o con *tert*-BuLi y F<sub>2</sub>CHP(O)(OEt)<sub>2</sub>;
- 15 convertir (1R,4R,7R)-7-bromo-6-(difluorometileno)-2-(4-metoxibencil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (6) a (1R,4R,7R)-7-bromo-6-(difluorometileno)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (7), preferiblemente mediante reacción con nitrito de amonio cérico (CAN), MeCN, H<sub>2</sub>O;
- convertir (1R,4R,7R)-7-bromo-6-(difluorometileno)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (7) a (1R,4R,7R)-7-bromo-6-(difluorometileno)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (8), preferiblemente mediante reacción con Boc<sub>2</sub>O, N,N-dimetilaminopiridina (DMAP), Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>;
- 20 convertir (1R,4R,7R)-7-bromo-6-(difluorometileno)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (8) a (S)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-(difluorometileno)ciclopent-1-eno-1-carboxilato de metilo (9) o ácido (S)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-(difluorometileno)ciclopent-1-eno-1-carboxílico (19); y
- convertir (S)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-(difluorometileno)ciclopent-1-eno-1-carboxilato de metilo (9) o ácido (S)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-(difluorometileno)ciclopent-1-eno-1-carboxílico (19) a ácido (S)-3-amino-4-(difluorometileno)ciclopent-1-eno-1-carboxílico (1), seguido opcionalmente de acidificación para proporcionar la sal de clorhidrato del mismo.
- 25
2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que (1R,4S)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-ona (2) se convierte en (1R,4S)-2-(4-metoxibencil)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-ona (3), preferiblemente mediante reacción con cloruro de 4-metoxibencilo, yoduro de tetrabutilamonio y bis(trimetilsilil)amida de litio; y (1R,4S)-2-(4-metoxibencil)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-ona (3) se convierte en acetato de (1R,4R,6S,7R)-7-bromo-2-(4-metoxibencil)-3-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-6-ilo (4), preferiblemente mediante reacción con 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína.
- 30
3. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que (1R,4S)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-ona (2) se hace reaccionar con a. alcohol 4-metoxibencílico (PMBOH), HCl, NaH, THF/DMF; y b. 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (DBDMH), AcOH para producir acetato de (1R,4R,6S,7R)-7-bromo-2-(4-metoxibencil)-3-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-6-ilo (4).
- 35
4. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que (1R,4R,7R)-7-bromo-6-(difluorometileno)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (8) se hace reaccionar con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, metanol o etanol para producir (S)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-(difluorometileno)ciclopent-1-eno-1-carboxilato de metilo o etilo.
- 40
5. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que (1R,4R,7R)-7-bromo-6-(difluorometileno)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (8) se hace reaccionar con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, metanol, CH<sub>3</sub>ONa para producir (S)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-(difluorometileno)ciclopent-1-eno-1-carboxilato de metilo (9).
- 45
6. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que (S)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-(difluorometileno)ciclopent-1-eno-1-carboxilato de metilo o etilo se hace reaccionar con HCl para producir ácido (S)-3-amino-4-(difluorometileno)ciclopent-1-eno-1-carboxílico (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
7. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que convertir (1R,4R,6S,7R)-acetato de 7-bromo-2-(4-metoxibencil)-3-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-6-ilo (4) a (1R,4R,7R)-7-bromo-2-(4-metoxibencil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-3,6-diona (5) comprende:
- 50 convertir acetato de (1R,4R,6S,7R)-(+)-7-bromo-2-(4-metoxibencil)-3-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-6-ilo (4) a (1R,4R,6S,7R)-(+)-7-bromo-6-hidroxi-2-(4-metoxibencil)-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (25), preferiblemente mediante reacción con carbonato de potasio en metanol; y

convertir (1*R*,4*R*,6*S*,7*R*)-(+)-7-Bromo-6-hidroxi-2-(4-metoxibencil)-2-aza-biciclo [2.2.1]heptan-3-ona (25) a (1*R*,4*R*,7*R*)-(+)-7-bromo-2-(4-metoxibencil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-3,6-diona (5), preferiblemente mediante reacción bien sea con cloruro de oxalilo en diclorometano, DMSO y trietilamina; o con 4-metilmorfolina-N-óxido en diclorometano y perrutinato de tetrapropilamonio.

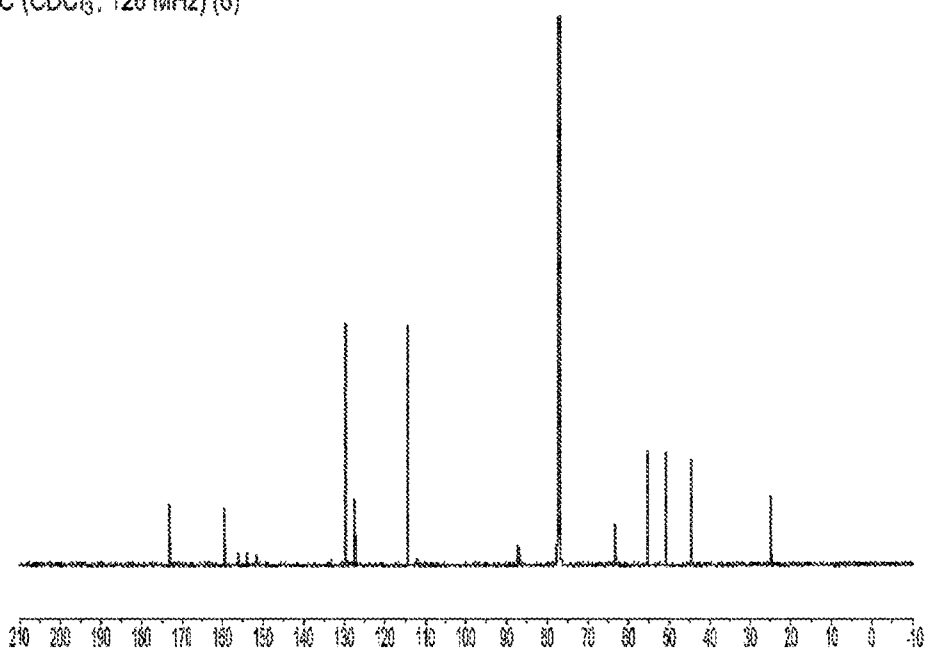
- 5 8. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que (1*R*,4*R*,7*R*)-(+)-7-bromo-6-(difluorometilen)-2-(terc-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (8) se hace reaccionar con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, metanol o etanol para producir ácido(S)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-(difluorometilen)ciclopent-1-eno-1-carboxílico (19); o en el que el ácido (S)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-(difluorometilen)ciclopent-1-eno-1-carboxílico (19) se hace reaccionar con HCl para producir ácido (S)-3-amino-4-(difluorometilenil)ciclopent-1-eno-1-carboxílico (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 10 9. (1*R*,4*R*,7*R*)-7-Bromo-6-(difluorometilen)-2-(4-metoxibencil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (6) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
10. (1*R*,4*R*,7*R*)-7-Bromo-6-(difluorometilen)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (7) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 15 11. (S)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-(difluorometilen)ciclopent-1-eno-1-carboxilato de metilo (8) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
12. (S)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-(difluorometilen)ciclopent-1-eno-1-carboxilato de metilo (9) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 20 13. Ácido (S)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-(difluorometilen)ciclopent-1-eno-1-carboxílico (19) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

$^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) (6)



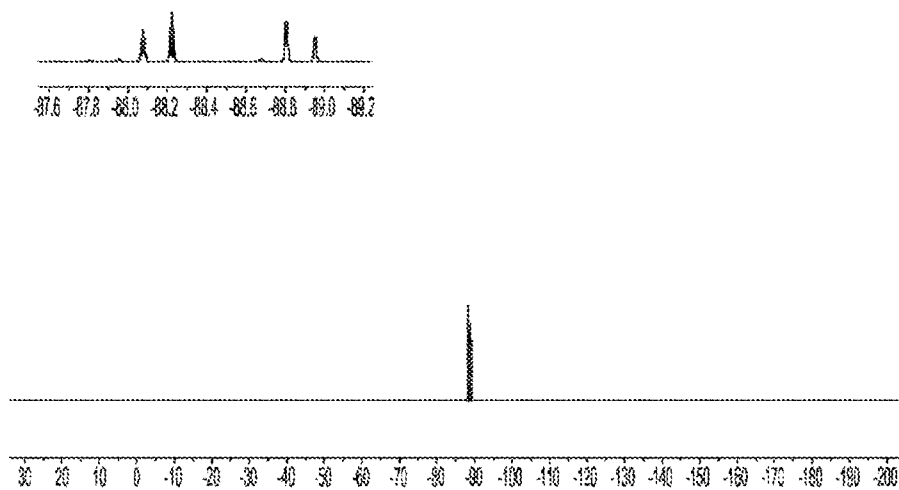
**FIG. 1**

$^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 126 MHz) (6)



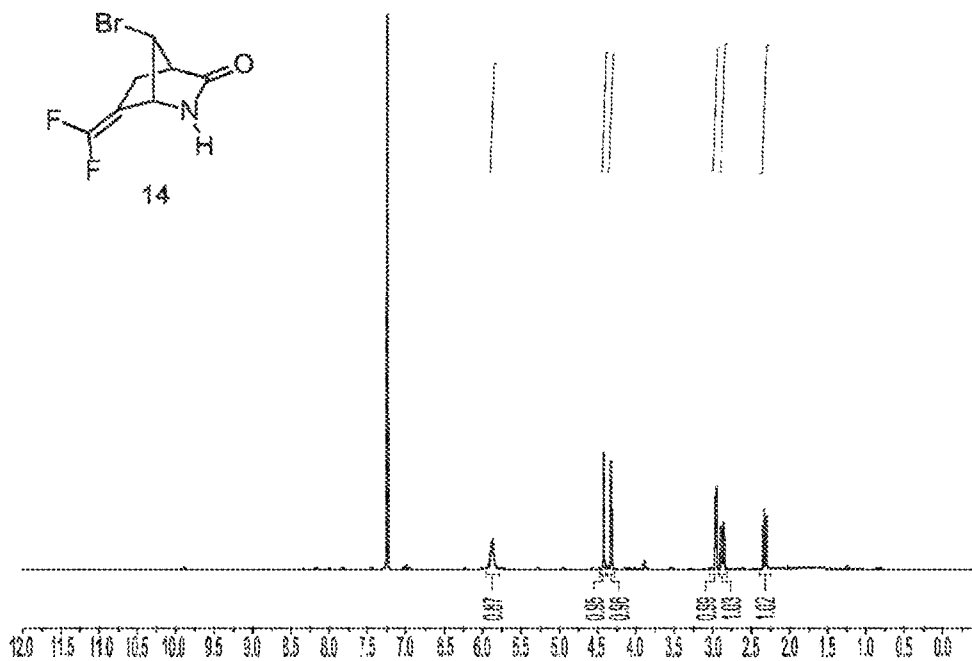
**FIG. 2**

$^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 127.5 MHz) (6)

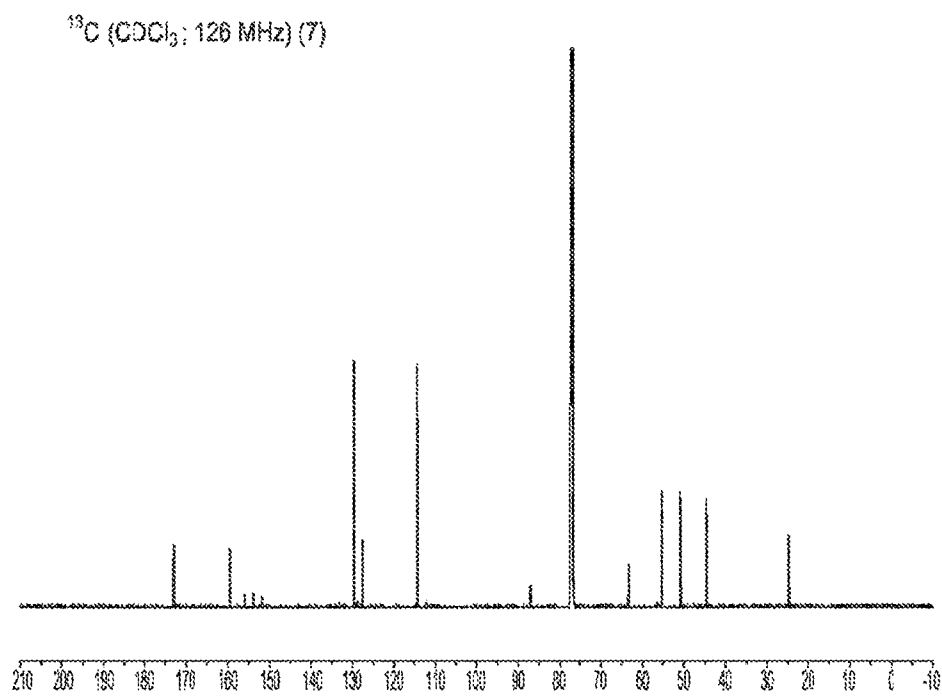


**FIG. 3**

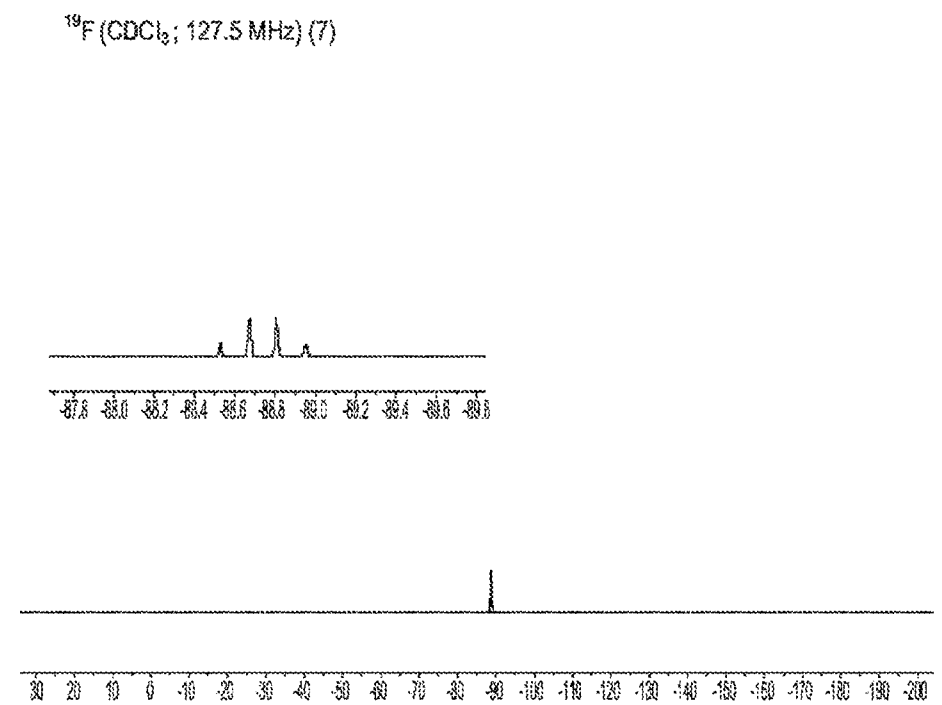
$^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) (7)



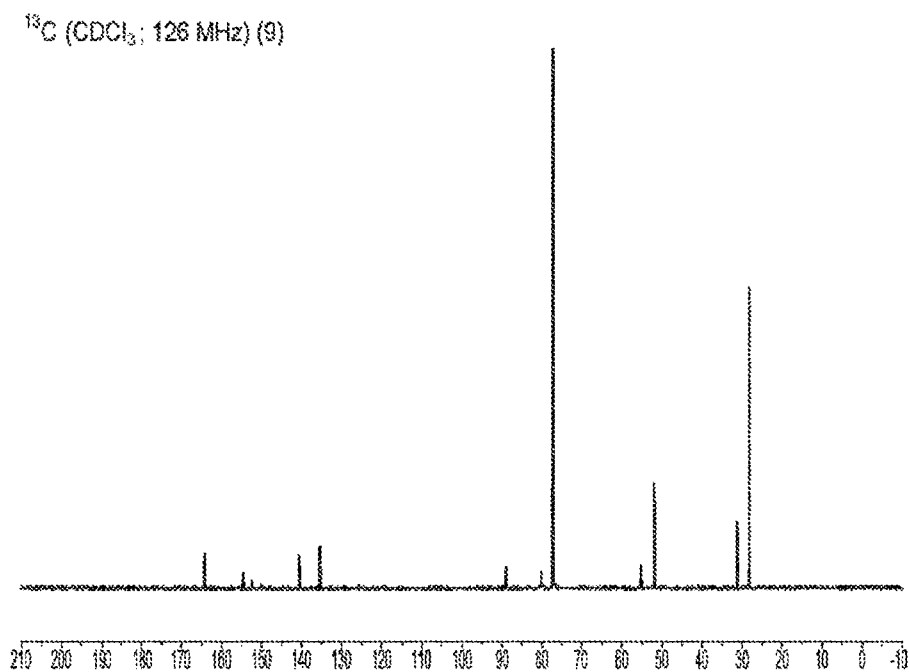
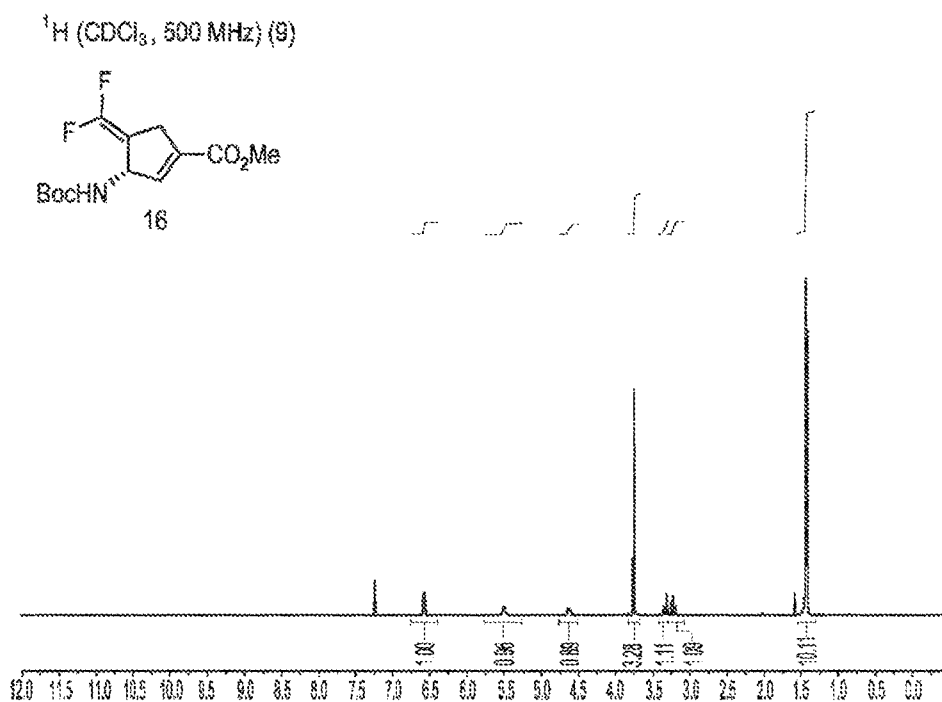
**FIG. 4**



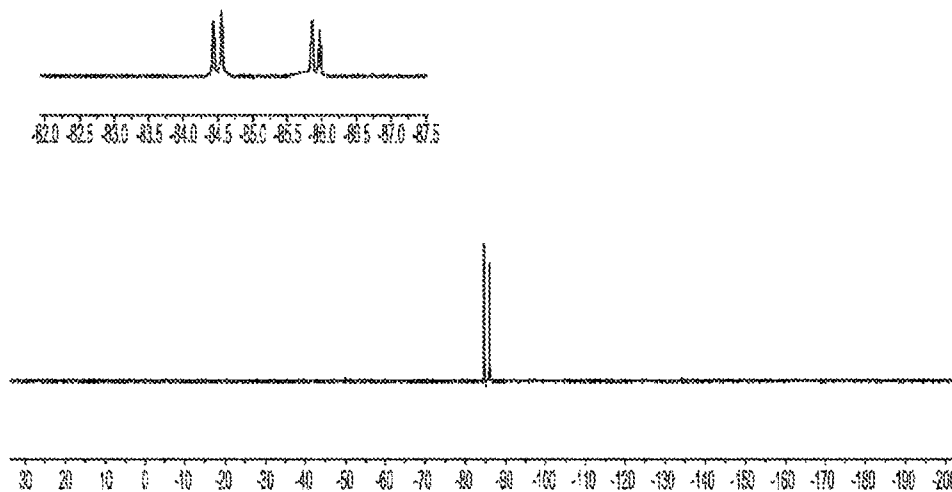
**FIG. 5**



**FIG. 6**

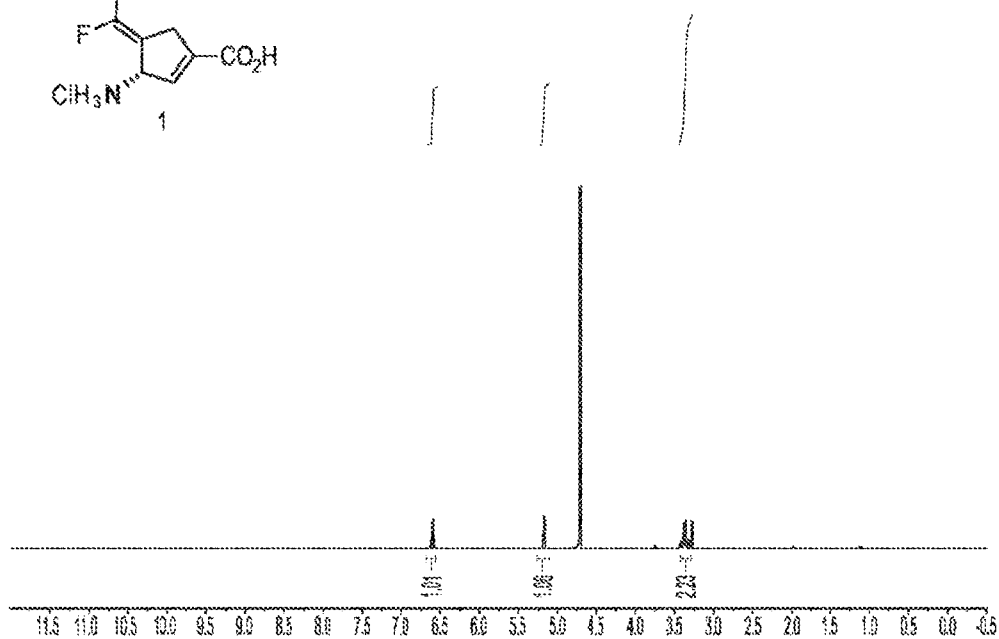
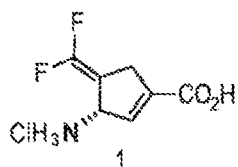


$^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 127.5 MHz) (9)



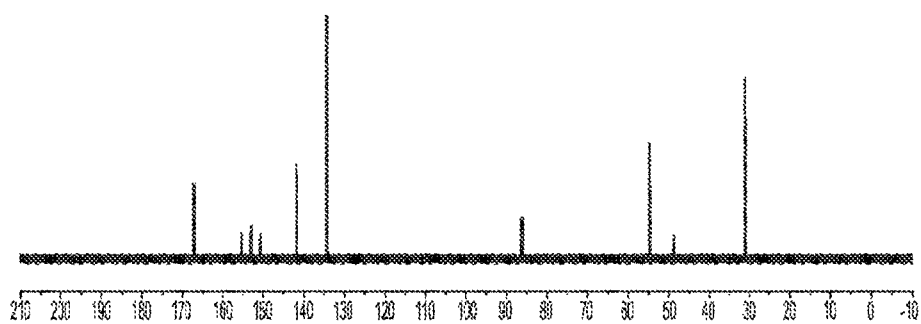
**FIG. 9**

$^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) (1)



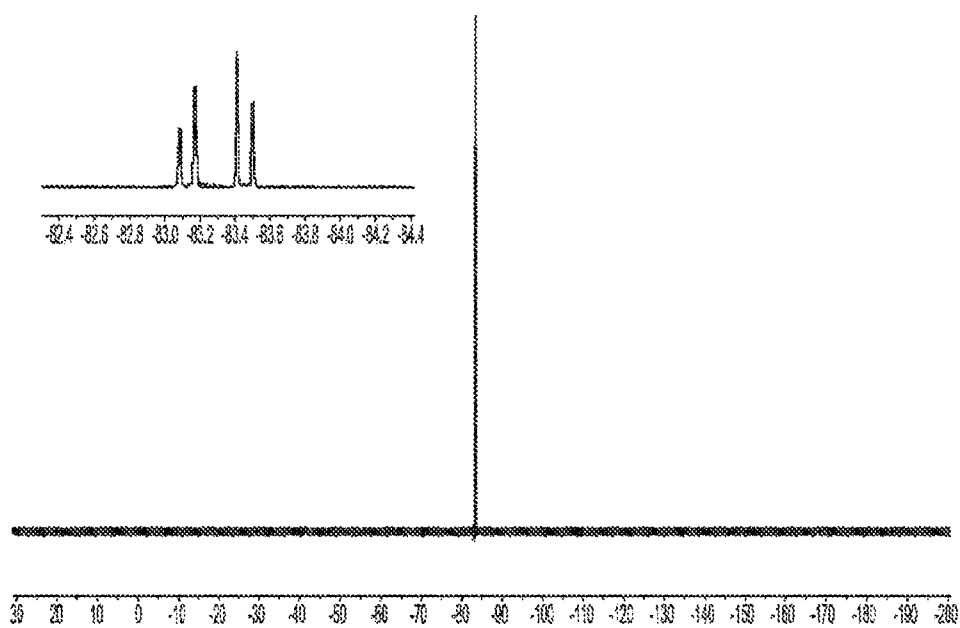
**FIG. 10**

$^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 126 MHz) 1



**FIG. 11**

$^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 127.5 MHz) 1



**FIG. 12**