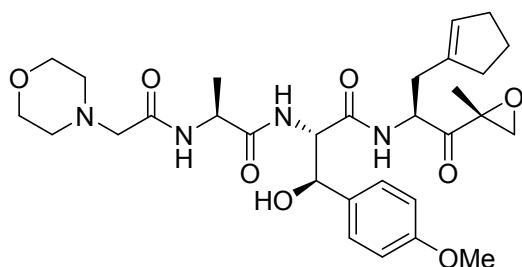


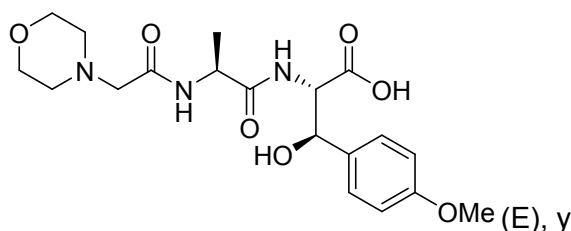
REIVINDICACIONES

1. Un método de preparación de (2*S*,3*R*)-*N*-[(2*S*)-3-(ciclopent-1-en-1-il)-1-[(2*R*)-2-metiloxiran-2-il]-1-oxopropan-2-il]-3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)-2-[(2*S*)-2-[2-(morfolin-4-il)acetamido]propanamido]propanamida (compuesto "G")

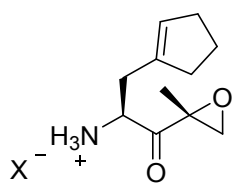


que comprende:

- (a) mezclar una base de amina terciaria y una suspensión de:
 - (i) ácido (2*S*,3*R*)-3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)-2-((*S*)-2-(2-morfolino-acetamido)propanamido)propanoico (compuesto "E"):



- (ii) sal de (*S*)-3-(ciclopent-1-en-1-il)-1-((*R*)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-aminio (compuesto "F"):



(F), donde X⁻ es un contraión;

en un solvente aprótico para formar una mezcla y

- (b) mezclar un agente de acoplamiento y la mezcla de la etapa (a) para formar el compuesto G;

donde la temperatura de cada etapa de mezclado se mantiene a -20 °C a 25 °C.

2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, donde X⁻ se selecciona del grupo que consiste en tosilato, triflato, acetato, naftalensulfonato, 4-nitrobencensulfonato, sulfato, metilsulfato, nitrato, fluoruro, cloruro, bromuro, y sus combinaciones.
3. El método de acuerdo con la reivindicación 2, donde X⁻ es tosilato, naftalensulfonato, o 4-nitrobencensulfonato.
4. El método de acuerdo con la reivindicación 3, donde X⁻ es tosilato.

5. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde el solvente aprótico se selecciona del grupo que consiste en acetonitrilo ("ACN"), diclorometano ("DCM"), tetrahidrofurano ("THF"), dimetilacetamida ("DMAc"), acetato de etilo ("EtOAc"), acetato de isopropilo ("iPrOAc"), dimetilformamida ("DMF"), y sus combinaciones.
6. El método de acuerdo con la reivindicación 5, donde el solvente aprótico comprende DCM.
7. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde la base de amina terciaria se selecciona del grupo que consiste en *N,N*-diisopropiletilamina ("DIPEA"), trietilamina ("TEA"), *N*-metilmorfolina ("NMM"), 2,2,6,6-tetrametilpiperidina ("TMP"), 2,4,6-trimetilpiridina ("colidina"), y sus combinaciones.
8. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde la base de amina terciaria comprende DIPEA.
9. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde la relación molar de la base de amina terciaria al compuesto E está en el rango de 1:1 a 4:1.
10. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde el agente de acoplamiento comprende un reactivo de carbodiimida, un reactivo de fosfonio, un reactivo de uronio, un reactivo de imonio, un reactivo de imidazolio, un reactivo organofosforado, un reactivo de cloruro ácido, un reactivo de cloroformiato o un reactivo de piridinio.
11. El método de acuerdo con la reivindicación 10, donde el reactivo de uronio se selecciona del grupo 3-óxido hexafluorofosfato de 1-[Bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio ("HATU"), hexafluorofosfato (de O-(Benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio ("HBTU"), y sus combinaciones.
12. El método de acuerdo con la reivindicación 11, donde el reactivo de uronio comprende HATU.
13. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, donde la relación molar del agente de acoplamiento al compuesto E es 1 a 1.
14. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, donde el reactivo de acoplamiento además comprende un aditivo de acoplamiento.
15. El método de acuerdo con la reivindicación 14, donde el aditivo de acoplamiento se selecciona del grupo que consiste en un benzotriazol, una dicarboximida, una succinimida, y sus combinaciones.
16. El método de acuerdo con la reivindicación 15, donde el aditivo de acoplamiento

se selecciona del grupo que consiste en *N*-hidroxisuccinimida (“HOSu”), *N*-hidroxi-5-norborneno-2,3-dicarboximida (“HONB”), 1-hidroxibenzotriazol (“HOBt”), 6-cloro-1-hidroxibenzotriazol (“Cl-HOBt”), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (“HOAt”), y sus combinaciones.

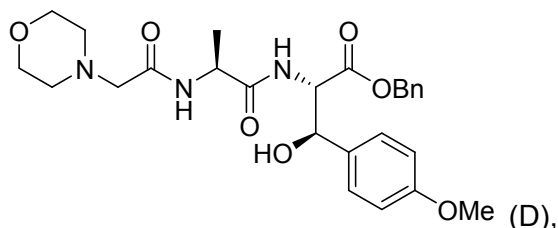
17. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, donde la temperatura de cada etapa de mezcla se mantiene a -15 °C a 25 °C.

18. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, donde la mezcla de la etapa (a) comprende la agitación de la mezcla durante hasta 10 minutos.

19. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, donde el mezclado de la etapa (b) comprende la agitación durante hasta dos horas.

20. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, que además comprende el lavado del compuesto G con uno o más de los siguientes: agua, fosfato monobásico de potasio, bicarbonato de sodio, y sulfato de sodio.

21. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, donde compuesto E se prepara mediante la mezcla de un reductor y (2*S*,3*R*)-3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)-2-((*S*)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)propanoato de bencilo (compuesto “D”)



para formar el compuesto E.

22. El método de acuerdo con la reivindicación 21, donde el reductor se selecciona del grupo que consiste en H₂, Pd/C; H₂, Pd(OH)₂/C; Li; Na; 4,4'-di-ter-butilbifenil litio (“Li DTBBP”), y sus combinaciones.

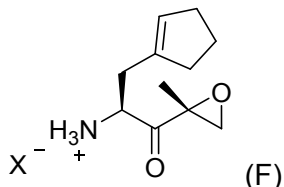
23. El método de acuerdo con la reivindicación 21 o 22, donde el mezclado del reductor y el Compuesto D se produce bajo una atmósfera de nitrógeno.

24. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21 a 23, donde el mezclado del reductor y el compuesto D se produce durante hasta 4 horas.

25. El método de acuerdo con la reivindicación 24, donde la mezcla se produce a una temperatura en un rango de 10 °C a 20 °C.

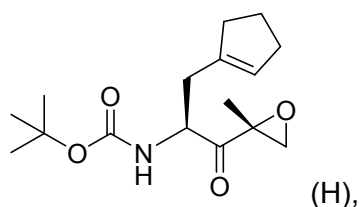
26. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21 a 25, que además comprende uno o más de los siguientes: filtración del compuesto E a través de diatomita; lavado del compuesto E; y cristalización del compuesto E con THF y agua.

27. Un método de preparación de la sal de (S)-3-(ciclopent-1-en-1-il)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-aminio (compuesto "F")



que comprende:

- (a) mezclar ácido trifluoroacético ("TFA") y *ter*-butil-((S)-3-(ciclopent-1-en-1-il)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)carbamato (compuesto "H"):



en un solvente aprótico a una temperatura en un rango de -5 °C a 5 °C para formar una mezcla;

- (b) concentrar la mezcla; y
 (c) mezclar un ácido y la mezcla concentrada de la etapa (b) a una temperatura en un rango de -5 °C a 5 °C para formar el compuesto F, donde X⁻ es una base conjugada del ácido.

28. El método de acuerdo con la reivindicación 27, donde el ácido se selecciona del grupo que consiste en ácido *p*-toluensulfónico, ácido trifluorometansulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido naftalensulfónico, ácido 4-nitrobencensulfónico, ácido sulfónico, ácido metilsulfónico, ácido bencensulfónico, ácido nítrico, HF, HCl, HBr, y sus combinaciones.

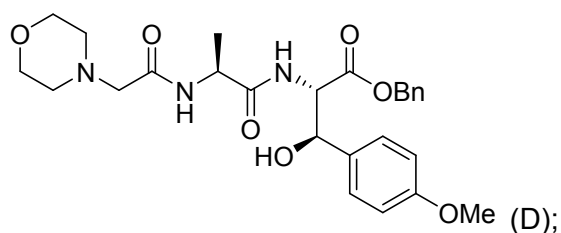
29. El método de acuerdo con la reivindicación 28, donde el ácido se selecciona del grupo que consiste en ácido toluensulfónico, ácido naftalensulfónico, ácido 4-nitrobencensulfónico, y sus combinaciones.

30. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 27 a 29, donde la relación molar del ácido al compuesto H es 1 a 1.

31. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 27 a 30, donde la relación molar del TFA al compuesto H es 8 a 1.

32. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 27 a 31, donde el solvente aprótico en la etapa (a) se selecciona del grupo que consiste en acetonitrilo ("ACN"), diclorometano ("DCM"), tetrahidrofurano ("THF"), dimetilacetamida ("DMAc"), metil *ter*-butil éter ("MTBE"), isopropil éter ("IPE"), y sus combinaciones.

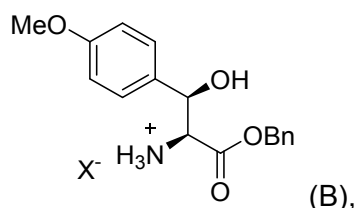
- 33.** El método de acuerdo con la reivindicación 32, donde el solvente aprótico comprende DCM.
- 34.** El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 27 a 33, donde la temperatura en la etapa (a), etapa (c), o ambas es 0 °C.
- 35.** El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 27 a 34, donde la mezcla de la etapa (b) se concentra a una temperatura en un rango de 15 °C a 25 °C.
- 36.** El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 27 a 35, donde la mezcla de la etapa (a) comprende agitación durante 2 horas.
- 37.** El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 27 a 36, donde la mezcla de la etapa (c) comprende agitación durante 10 a 12 horas.
- 38.** El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 27 a 37 que además comprende lavado la mezcla concentrada de la etapa (b) con un solvente aprótico polar a una temperatura en un rango de 15 °C a 25 °C.
- 39.** El método de acuerdo con la reivindicación 38, donde el solvente aprótico polar se selecciona del grupo que consiste en dietil éter, tetrahidrofurano ("THF"), acetonitrilo ("ACN"), metil *ter*-butil éter ("MBTE"), isopropil éter ("IPE") y sus combinaciones.
- 40.** El método de acuerdo con la reivindicación 39, donde el solvente aprótico polar comprende MBTE.
- 41.** El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 27 a 40, que además comprende uno o más de los siguientes: filtración del compuesto F, lavado del compuesto F con un solvente aprótico polar, y secado del compuesto F.
- 42.** El método de acuerdo con la reivindicación 41, donde el solvente aprótico polar para el lavado del compuesto F se selecciona del grupo que consiste en dietil éter, tetrahidrofurano ("THF"), acetonitrilo ("ACN"), metil *ter*-butil éter ("MBTE"), isopropil éter ("IPE"), y sus combinaciones.
- 43.** Un método de preparación de (2*S*,3*R*)-3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)-2-((*S*)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)propanoato de bencilo (compuesto "D")



que comprende:

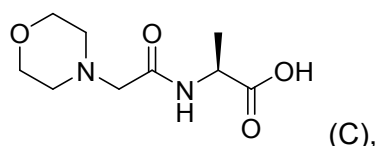
- (a) mezclar una base de amina terciaria y una suspensión de:
 - (i) sal de (2*S*,3*R*)-1-(benciloxi)-3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)-1-

oxopropan-2-aminio (compuesto "B"):



donde X⁻ es un contraión; y

(ii) (2-morfolinoacetil)-L-alanina (compuesto "C"):



en un solvente aprótico para formar una mezcla; y

(b) mezclar un agente de acoplamiento y la mezcla de la etapa (a) para formar compuesto D;

donde la temperatura de cada etapa de mezclado se mantiene a -5 °C a 5 °C.

44. El método de acuerdo con la reivindicación 43, donde X⁻ se selecciona del grupo que consiste en tosilato, triflato, acetato, naftalensulfonato, 4-nitrobencensulfonato, sulfato, metilsulfato, nitrato, fluoruro, cloruro, bromuro, y sus combinaciones.

45. El método de acuerdo con la reivindicación 44, donde X⁻ es cloruro.

46. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 43 a 45, donde el solvente aprótico se selecciona del grupo que consiste en acetonitrilo ("ACN"), diclorometano ("DCM"), tetrahidrofurano ("THF"), dimetilacetamida ("DMAc"), y sus combinaciones.

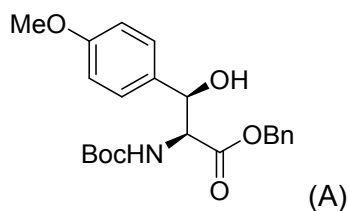
47. El método de acuerdo con la reivindicación 46, donde el solvente aprótico comprende ACN.

48. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 43 a 47, donde la base de amina terciaria se selecciona del grupo que consiste en *N,N*-diisopropiletilamina ("DIPEA"), trietilamina ("TEA"), *N*-metilmorfolina ("NMM"), 2,2,6,6-tetrametilpiperidina ("TMP"), 2,4,6-trimetilpiridina ("colidina"), y sus combinaciones.

49. El método de acuerdo con la reivindicación 48, donde la base de amina terciaria comprende DIPEA.

50. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 43 a 49, donde el agente de acoplamiento comprende un reactivo de carbodiimida, un reactivo de fosfonio, un reactivo de uronio, un reactivo de imonio, un reactivo de imidazolio, un reactivo organofosforado, un reactivo de cloruro ácido, un reactivo de cloroformiato o un reactivo de piridinio.

- 51.** El método de acuerdo con la reivindicación 50, donde el reactivo de uronio se selecciona del grupo 3-óxido hexafluorofosfato de 1-[Bis(dimetilamino)metilen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio ("HATU"), hexafluorofosfato de O-Benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio ("HBTU"), y sus combinaciones.
- 52.** El método de acuerdo con la reivindicación 51, donde el reactivo de uronio comprende HATU.
- 53.** El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 43 a 52, donde la relación molar del agente de acoplamiento al compuesto B es 1 a 1.
- 54.** El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 43 a 53, donde el reactivo de acoplamiento además comprende un aditivo de acoplamiento.
- 55.** El método de acuerdo con la reivindicación 54, donde el aditivo de acoplamiento se selecciona del grupo que consiste en un benzotriazol, una dicarboximida, una succinimida, y sus combinaciones.
- 56.** El método de acuerdo con la reivindicación 55, donde el aditivo de acoplamiento se selecciona del grupo que consiste en *N*-hidroxisuccinimida ("HOSu"), *N*-hidroxi-5-norborneno-2,3-dicarboximida ("HONB"), 1-hidroxibenzotriazol ("HOBt"), 6-cloro-1-hidroxibenzotriazol ("Cl-HOBt"), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol ("HOAt"), y sus combinaciones.
- 57.** El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 43 a 56, donde la temperatura de cada etapa de mezcla se mantiene a -5 °C a 5 °C.
- 58.** El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 43 a 57, donde la mezcla de la etapa (b) comprende mezclar las porciones del agente de acoplamiento con la mezcla de la etapa (a) durante 30 minutos.
- 59.** El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 43 a 58, donde el mezclado de la etapa (b) comprende agitar 2 horas.
- 60.** El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 43 a 59, que además comprende lavado del compuesto D con uno o más de los siguientes: agua, acetato de isopropilo, fosfato monobásico de potasio, bicarbonato de sodio, sulfato de sodio, y THF.
- 61.** El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 43 a 60, donde compuesto B se prepara mediante la mezcla de (i) un ácido y (ii) (2*S*,3*R*)-2-((*ter*-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)propanoato de bencilo (compuesto "A"):



en un solvente aprótico polar, para formar el compuesto B.

62. El método de acuerdo con la reivindicación 61, donde el ácido se selecciona del grupo que consiste en ácido *p*-toluensulfónico, ácido trifluorometansulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido naftalensulfónico, ácido 4-nitrobencensulfónico, ácido sulfónico, ácido metilsulfónico, ácido nítrico, HF, HCl, HBr, y sus combinaciones.

63. El método de acuerdo con la reivindicación 62, donde el ácido comprende ácido trifluoroacético o HCl.

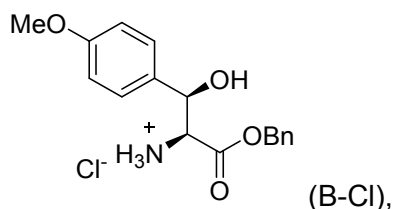
64. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 61 a 63, donde el solvente aprótico polar se selecciona del grupo que consiste en acetato de etilo, N-metilpirrolidona ("NMP"), tetrahidrofurano ("THF"), acetona, dimetilformamida ("DMF"), acetonitrilo ("ACN"), dimetilsulfóxido ("DMSO"), diclorometano ("DCM"), y sus combinaciones.

65. El método de acuerdo con la reivindicación 64, donde el solvente aprótico polar comprende acetato de etilo, DCM, o sus combinaciones.

66. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 61 a 65, donde la etapa de mezclado comprende agitación a una temperatura en un rango de 15 °C a 25 °C.

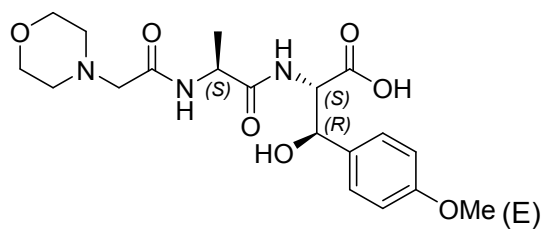
67. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 61 a 66, que además comprende filtración del compuesto B, secado del compuesto B, o ambos.

68. Una forma cristalina de la sal cloruro de (2*S*,3*R*)-1-(benciloxi)-3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)-1-oxopropan-2-aminio (compuesto "B-Cl")



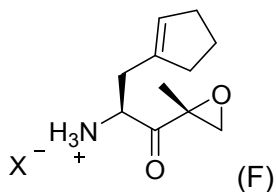
caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos en 4,6, 9,2, 13,8, 18,5, y $32,9 \pm 0,2^\circ 2\theta$ usando radiación Cu K α .

69. Una forma cristalina de ácido (2*S*,3*R*)-3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)-2-((*S*)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)propanoico (compuesto "E"):



caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos en 6,2, 8,5, 9,7, 12,7, 13,7, 16,0, 16,9 17,2, 18,4, 18,9, 19,2, 19,7, 22,5, 24,7, 25,4, 28,7, y $29,7 \pm 0,2^\circ 2\theta$ usando radiación Cu K α .

70. Una forma cristalina de sal de (S)-3-(ciclopent-1-en-1-il)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-aminio (compuesto "F"):



donde X⁻ es tosilato,

caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos en 6,8, 7,1, 7,4, 20,3, 23,0, 23,6, 24,5, 29,3, y $31,2 \pm 0,2^\circ 2\theta$ usando radiación Cu K α .