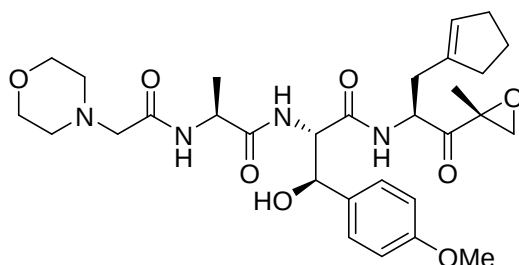


REIVINDICACIONES

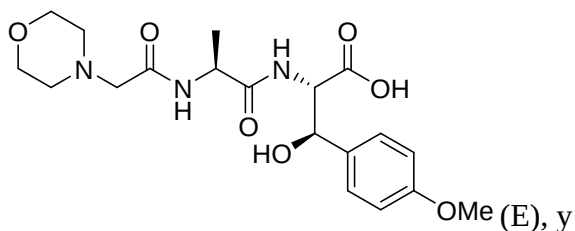
1. Un método de preparación de (2S,3R)-N-[(2S)-3-(ciclopent-1-en-1-il)-1-[(2R)-2-metiloxiran-2-il]-1-oxopropan-2-il]-3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)-2-[(2S)-2-[2-(morfolin-4-il)acetamido]propanamido]propanamida (compuesto "G")



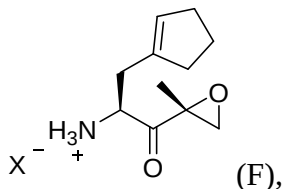
que comprende:

- (a) mezclar una base de amina terciaria seleccionada 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 combinaciones de los mismos y una suspensión de:

- (i) ácido (2S,3R)-3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)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"):



en donde X⁻ es tosilato, triflato, acetato, sulfonato de naftaleno, 4-nitrobencenosulfonato, sulfato, metilsulfato, nitrato, fluoruro, cloruro o bromuro;

en un solvente aprótico para formar una mezcla, 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 combinaciones de los mismos; y

- (b) mezclar un agente de acoplamiento y la mezcla de la etapa (a) para formar el compuesto G, comprendiendo el agente de acoplamiento un reactivo de carbodiimida, un reactivo de fosfonio, un reactivo de uronio, un reactivo de imonio, un reactivo de imidazolio, un reactivo de organofosforado, un reactivo de cloruro de ácido, un reactivo de cloroformiato o un reactivo de piridinio;

en 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⁻ es tosilato, naftalensulfonato, o 4-nitrobencenosulfonato.
3. El método de acuerdo con la reivindicación 2, donde X⁻ es tosilato.
4. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde el solvente aprótico comprende DCM.
5. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde la base de amina terciaria comprende DIPEA.

6. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde la relación molar de la base de amina terciaria al compuesto E está en el rango de 1:1 a 4:1.
7. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, 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 combinaciones de los mismos.
8. El método de acuerdo con la reivindicación 7, donde el reactivo de uronio comprende HATU.
9. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde la relación molar del agente de acoplamiento al compuesto E es 1 a 1.
10. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde el reactivo de acoplamiento además comprende un aditivo de acoplamiento.
11. El método de acuerdo con la reivindicación 10, donde el aditivo de acoplamiento se selecciona del grupo que consiste en un benzotriazol, una dicarboximida, una succinimida, y sus combinaciones.
12. El método de acuerdo con la reivindicación 10 u 11, 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 combinaciones de los mismos.

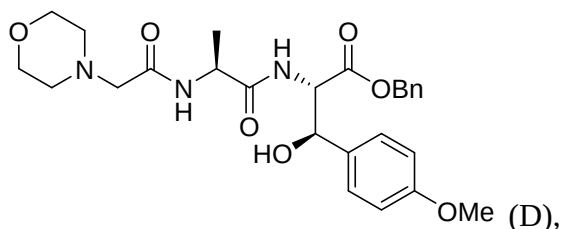
13. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, donde la temperatura de cada etapa de mezcla se mantiene a -15 °C a 25 °C.

14. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, donde la mezcla de la etapa (a) comprende la agitación de la mezcla durante 1 minuto hasta 10 minutos.

15. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, donde el mezclado de la etapa (b) comprende la agitación durante 30 minutos hasta dos horas.

16. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, que además comprende el lavado del compuesto G con agua, fosfato monobásico de potasio, bicarbonato de sodio, sulfato de sodio, o una combinación de los mismos.

17. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en donde el 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, en donde el reductor se selecciona del grupo que consiste en H₂, Pd/C; H₂, Pd(OH)₂/C; Li; Na; 4,4'-di-terc-butilbifenilo de litio (“Li DTBBP”), y combinaciones de los mismos.

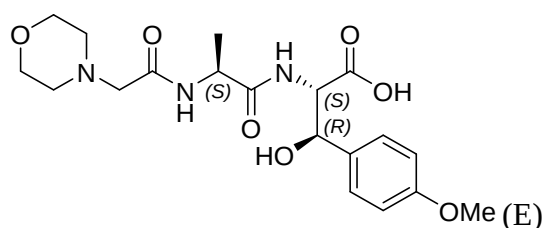
18. El método de acuerdo con la reivindicación 17, donde el mezclado del reductor y el Compuesto D se produce bajo una atmósfera de nitrógeno.

19. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 17 a 18, donde el mezclado del reductor y el compuesto D se produce durante 30 minutos hasta 4 horas.

20. El método de acuerdo con la reivindicación 19, donde la mezcla se produce a una temperatura en un rango de 10 °C a 20 °C.

21. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 17 a 20, 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.

22. 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 ± 0,2° 2θ usando radiación Cu Kα.