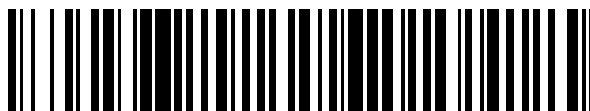


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 431 269**

51 Int. Cl.:

A01N 43/90 (2006.01)

C07D 307/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.11.2009** **E 09826915 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.07.2013** **EP 2365753**

54 Título: **Método de preparación de compuestos de desoxirribofuranosa**

30 Prioridad:

17.11.2008 US 115134 P

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

25.11.2013

73 Titular/es:

ANADYS PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
5871 Oberlin Drive Suite 200
San Diego, California 92121, US

72 Inventor/es:

HALEY, GREGORY, J.

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 431 269 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

Método de preparación de compuestos de desoxirribofuranosa

5 Campo de la invención

La invención se refiere a métodos para hacer compuestos de desoxirribofuranosa que son intermediarios útiles en la preparación de compuestos farmacéuticos tales como 5-amino-3-(2'-O-acetil-3'-desoxi-β-D-ribofuranosil)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona, y similares.

10 Antecedentes de la invención

Los análogos de nucleósidos son una clase importante de compuestos que son útiles en el tratamiento de enfermedades. Por ejemplo, los análogos de nucleósidos se han usado en el tratamiento de cánceres e infecciones víricas. Después de la entrada en una célula, los análogos de nucleósidos con frecuencia son fosforilados por las rutas salvajes de nucleósidos en las que los análogos se fosforilan a los correspondientes mono-, di- y trifosfatos. Entre otros destinos intracelulares, los análogos de nucleósidos trifosforilados con frecuencia sirven como sustratos para ADN y ARN polimerasas y se incorporan al ADN y/o ARN. Donde los análogos de nucleósidos trifosforilados son fuertes inhibidores de polimerasas, pueden inducir la terminación prematura de una molécula de ácido nucleico naciente. Donde los análogos de nucleósidos trifosforilados se incorporan en replicados o transcritos de ácidos nucleicos, se puede producir expresión génica o alteración de la función.

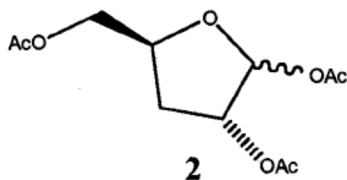
Algunos análogos de nucleósidos pueden ser eficaces debido a su capacidad para inhibir la adenosina quinasa. La adenosina quinasa cataliza la fosforilación de adenosina a adenosina 5'-monofosfato (AMP). La inhibición de la adenosina quinasa puede aumentar eficazmente el nivel extracelular de adenosina en seres humanos y servir, por tanto, como un tratamiento de afecciones isquémicas tales como ictus, inflamación, artritis, convulsiones y epilepsia.

Las últimas décadas han visto esfuerzos significativos dedicados en la exploración de los usos terapéuticos de análogos de nucleósidos. Por ejemplo, se divulgan ciertos nucleósidos de pirimido[4,5-d]pirimidina en la patente en EE UU No. 5.041.542 a Robins et al., como que son eficaces en el tratamiento contra L1210 en ratones BDF1. Además, las 3-β-D-ribofuranosiltiazolo[4,5-d]pirimidinas que demuestran inmunoadactividad significativa, incluyendo proliferación de células de bazo murinas y actividad in vivo contra el virus del bosque de Semliki, se divulgan en las patentes en EE UU No. 5.041.426 y 4.880.784 a Robins et al. Un número de publicaciones también han descrito derivados no glicosilados del grupo tiazolo[4,5-d]pirimidina. Véase, por ejemplo, las patentes en EE UU Nos. 5.994.321 y 5.446.045; Revankar et al., J. HET. CHEM., 30, 1341-49 (1993); y Lewis et al., J. HET. CHEM., 32, 547-56 (1995).

Se ha mostrado que los compuestos de 3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona 3,5-disustituídos tienen actividad inmunomoduladora. La preparación y utilidad de esta clase de compuestos se discute en la publicación de solicitud en EE UU No. US2006/0160830 (Solicitud en EE UU No. 11/304.691), y la solicitud en EE UU No. 11/873.202, ambas de las cuales se incorporan en el presente documento mediante referencia en su totalidad.

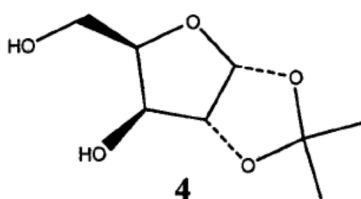
Compendio de la invención

La invención se dirige a un método para preparar el compuesto (2)

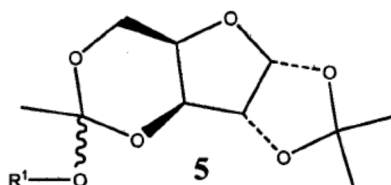


que comprende

(i) hacer reaccionar el compuesto (4) con un acetal de alquilceteno y ácido catalítico

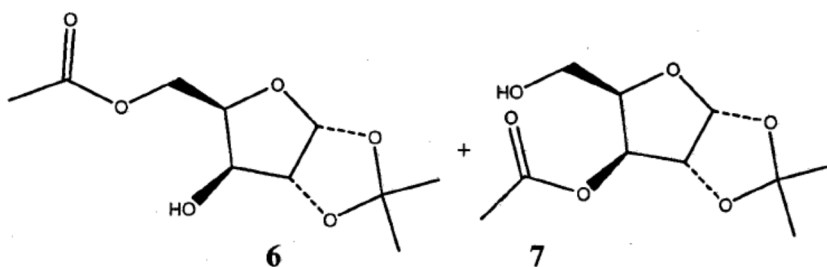


para formar un compuesto cíclico de fórmula (5)



5 en donde R¹ es un alquilo inferior,

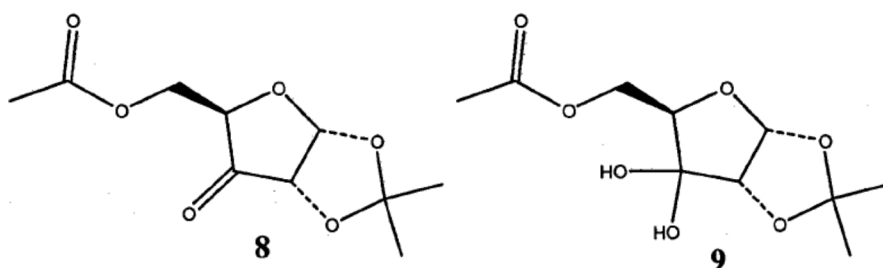
(ii) hidrolizar el compuesto de fórmula (5) con agua y una cantidad catalítica o estequiométrica de ácido para formar una mezcla de compuestos monoacil-sustituídos (6) y (7),



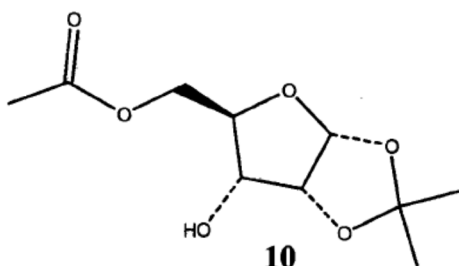
10

(iii) equilibrar la mezcla de compuestos monoacil-sustituídos (6) y (7) para producir un exceso de compuesto (6),

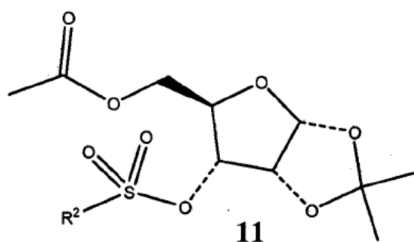
15 (iv) oxidar la mezcla de compuesto 6 y compuesto 7 para formar la mezcla de cetona del compuesto (8) y cetona hidratada del compuesto (9)



20 (v) reducir la mezcla de cetona del compuesto (8) y cetona hidratada del compuesto (9) para formar el compuesto (10) o reducir el compuesto (8) y el compuesto (9) por separado para formar el compuesto (10)

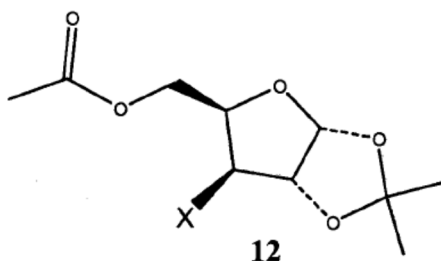


(vi) sulfonar el compuesto (10) con un agente de sulfonación en presencia de una base para formar un compuesto de fórmula (11)



5 en donde R^2 es un alquilo o arilo opcionalmente sustituido,

(vii) desplazar el compuesto éster de sulfonato de fórmula (11) con un átomo de halógeno para formar un compuesto halógeno de fórmula (12)

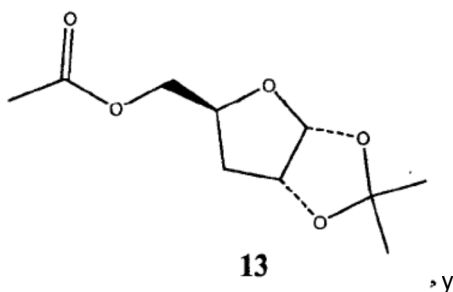


10

en donde X es halo,

(viii) reducir el halógeno del compuesto de fórmula (12) a un átomo de hidrógeno para formar un compuesto (13)

15

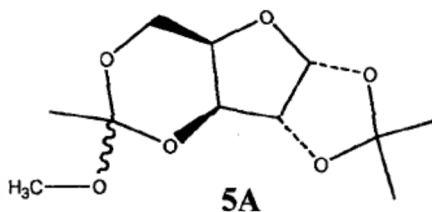


(ix) tratar el compuesto (13) con un catalizador ácido y un agente de acilación para formar un compuesto (2).

20 En una forma de realización de la invención, R^1 es $-CH_3$ o CH_2CH_3 .

En una forma de realización de la invención, R^2 es un alquilo de C_1-C_6 o fenilo opcionalmente sustituido. En otra forma de realización, R^2 es $-CF_3$, $-CH_3$, o $-C_6H_4CH_3$. En otra forma de realización R^2 es $-CF_3$.

25 Se describe un método de hacer reaccionar el compuesto (4) con un dimetilacetal de ceteno en presencia de ácido metanosulfónico catalítico para formar un compuesto tricíclico (5A) en acetato de isopropilo



Se describe un método de preparar una mezcla de compuestos monoacetilados (6) y (7) tratando el compuesto (5A) con agua y el 1 por ciento molar de ácido metanosulfónico.

5 Se describe un método de equilibrar una mezcla de compuestos (6) y (7) para producir un exceso de compuesto (6) calentando por encima de 70°C.

Se describe un método de equilibrar una mezcla de compuestos (6) y (7) para producir un exceso mayor del 90% de compuesto (6) sobre el compuesto (7).

10 Se describe un método de equilibrar una mezcla de compuestos (6) y (7) para favorecer el compuesto (6) calentando por encima de 70°C en presencia de acetato de isopropilo y agua.

15 Se describe un método de oxidar una mezcla de compuestos (6) y (7) para formar un compuesto (8) y su forma hidratada (9).

Se describe un método de oxidar una mezcla de compuestos (6) y (7) para formar un compuesto (8) y su forma hidratada (9) usando hipoclorito de sodio en presencia de TEMPO y acetato de sodio bifásicamente con acetato de isopropilo.

20 Se describe un método de reducir los compuestos (8) o (9) o una mezcla de los mismos para formar un compuesto (10) como un único isómero.

Se describe un método de reducir los compuestos (8) y (9) para formar un compuesto (10) como un único isómero usando triacetoxiborohidruro de sodio.

25 Se describe un método de reducir los compuestos (8) y (9) para formar un compuesto (10) como un único isómero usando triacetoxiborohidruro de sodio en acetato de isopropilo húmedo.

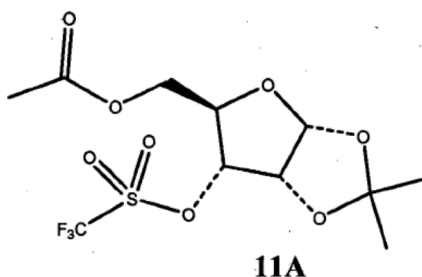
Se describe un método de aislar un compuesto (8) a partir de un compuesto (9).

30 Se describe un método de reducir un compuesto (8) para formar un compuesto (10) como un único isómero.

Se describe un método de reducir un compuesto (8) para formar un compuesto (10) como un único isómero usando un catalizador de platino sobre carbono en presencia de hidrógeno.

35 Se describe un método de sulfonar un compuesto (10) con un agente de sulfonación en presencia de DMAP para formar un compuesto de fórmula (11).

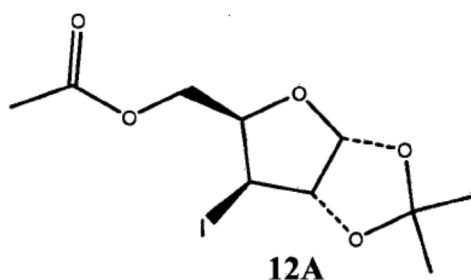
40 Se describe un método de sulfonar un compuesto (10) con un anhídrido trifluorometanosulfónico en presencia de DMAP para formar un compuesto de fórmula (11A) sin el uso de solventes halogenados o temperaturas por debajo de 0°C



45 Se describe un método de sulfonar un compuesto (10) con anhídrido trifluorometanosulfónico en presencia de DMAP para formar un compuesto (11A) en una mezcla de acetato de isopropilo y dimetoxietano a 5-10°C.

Se describe un método de desplazar el compuesto sulfonil sustituido (11A) con yoduro a menos de 60°C en solventes orgánicos de bajo punto de ebullición para formar un compuesto (12A)

50



Se describe un método de desplazar el compuesto sulfonil sustituido (11A) con yoduro de sodio en acetato de isopropilo húmedo y dimetoxietano a 55°C para formar un compuesto (12A).

Se describe un método de reducir el compuesto (12A) para formar un compuesto de hidrógeno (13).

Se describe un método de reducir el compuesto (12A) para formar un compuesto de hidrógeno (13) usando hidrogenación catalítica.

Se describe un método de reducir el compuesto (12A) para formar un compuesto de hidrógeno (13) usando hidróxido de paladio sobre carbono (catalizador de Pearlman) en presencia de hidrógeno.

Se describe un método de reducir el compuesto (12A) para formar un compuesto de hidrógeno (13) usando hidrógeno e hidróxido de paladio catalítico sobre carbono (catalizador de Pearlman) en presencia de una base amina tal como diisopropiletilamina o trietilamina.

Se describe un método de reducir el compuesto (12A) para formar un compuesto de hidrógeno (13) usando hidrógeno e hidróxido de paladio catalítico sobre carbono (catalizador de Pearlman) en presencia de diisopropiletilamina en etanol y acetato de isopropilo.

Se describe un método de reducir el compuesto (12A) para formar un compuesto de hidrógeno (13) usando hidrógeno y paladio catalítico sobre carbono en presencia de trietilamina en acetato de etilo.

Se describe un método de tratar un compuesto (13) con una cantidad catalítica de ácido sulfúrico y añadir durante 12 horas anhídrido acético como un agente alquilante en ácido acético para formar un compuesto (2).

El método de la invención es particularmente útil para la producción comercial escalable de los compuestos descritos en el presente documento. Los métodos son operacionalmente simples, robustos y eficaces. En particular, los métodos son particularmente útiles para la producción proporcional aumentada de desoxiazúcares. Además, los métodos son rentables y demuestran una productividad eficaz y un rendimiento global significativamente más alto comparados con los métodos de preparación usados en la técnica.

Descripción detallada de la invención

El término “comprender” (y sus variaciones gramaticales) como se usa en el presente documento se usa en el sentido inclusivo de “tener” o “incluir” y no en el sentido exclusivo de “consistir solo en”. Los términos “un/una” y “el/la” como se usan en el presente documento se entiende que abarcan el plural así como el singular.

Como se usa en el presente documento, el término “haluro” o “halo” se refiere a fluoruro, cloruro, bromuro y yoduro. El término halógeno se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

El término “alquilo”, como se usa en el presente documento, a menos que se indique de otra manera, incluye radicales hidrocarbonados monovalentes saturados que tiene grupos lineales, ramificados o cíclicos (incluyendo grupos bicíclicos fusionados y en puente y espirocíclicos), o una combinación de los grupos anteriores. Para que un grupo alquilo tenga grupos cíclicos, el grupo debe tener al menos tres átomos de carbono.

El término “arilo”, como se usa en el presente documento, a menos que se indique de otra manera, incluye un radical orgánico derivado de un hidrocarburo aromático por la eliminación de un hidrógeno, tal como fenilo o naftilo.

Los grupos “alquilo” y “arilo” están opcionalmente sustituidos por de 1-5 sustituyentes seleccionados de -OH, halo, -CN, alquilo de C₁-C₆, arilalquilo, alcoxi de C₁-C₆, alqueno de C₁-C₆, hidroxilo de C₁-C₆, hidroxialquilo de C₁-C₆, amino, alquilamina de C₁-C₆, dialquilamina de C₁-C₆, en donde los grupos alquilo pueden estar adicionalmente sustituidos con uno o más halógenos.

El término “Ac” significa acetilo.

El término "acetal de alquilceteno" significa 1,1-dialcoxieteno.

El término "catalítico" significa que implica o actúa como un catalizador.

El término "estequiométrico" significa una cantidad equivalente.

Los compuestos de la divulgación pueden existir como estereoisómeros únicos, racematos y/o mezclas variables de enantiómeros y/o diastereoisómeros. Se pretende que todos de tales estereoisómeros únicos, racematos y/o mezclas variables de enantiómeros y/o diastereoisómeros estén dentro del ámbito de la presente divulgación.

Como se usa en el presente documento, el término "agente oxidante" se refiere a una sustancia o especie que gana electrones en una reacción química y término "agente reductor" se refiere a una sustancia que pierde electrones en una reacción química.

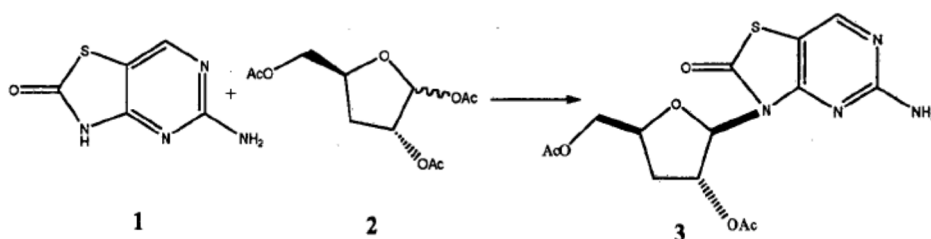
El término "inmunomodulador" se refiere a productos naturales o sintéticos capaces de modificar el sistema inmunitario normal o anormal mediante estimulación o supresión.

Los términos "R" y "S" indican la configuración estereoquímica específica de un sustituyente en un átomo de carbono asimétrico en una estructura química según se dibuja.

Los compuestos de la invención pueden mostrar el fenómeno de la tautomería. Mientras que las fórmulas mostradas en el presente documento no pueden representar expresamente todas las posibles formas tautoméricas, se debe entender que las fórmulas mostradas en el presente documento se pretende que representen cualquier forma tautomérica del compuesto representado y no está limitado solamente a una forma del compuesto específica representada por los dibujos de las fórmulas.

Como entienden generalmente los expertos en la materia, un compuesto ópticamente puro que tiene un centro quiral (es decir, un átomo de carbono asimétrico) es uno que consiste esencialmente en uno de los dos posibles enantiómeros (es decir, es enantioméricamente puro), y un compuesto ópticamente puro que tiene más de un centro quiral es uno que es tanto diastereoméricamente puro como enantioméricamente puro. Preferiblemente, los compuestos de la presente invención se usan en una forma que está al menos el 90% libre de otros enantiómeros o diastereoisómeros de los compuestos, es decir, una forma que contiene al menos el 90% de un único isómero (el 80% de exceso enantiomérico ("e.e.") o exceso diastereomérico ("e.d."), más preferiblemente al menos el 95% (90% de e.e. o e.d.), incluso más preferiblemente al menos el 97,5% (95% de e.e. o e.d.), y lo más preferiblemente al menos el 99% (98% de e.e. o e.d.).

El compuesto (2) es útil como un intermedio en la preparación de compuestos farmacéuticos tales como 5-amino-3-(2'-O-acetil-3'-desoxi-β-D-ribofuranosil)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (3) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Como se describe en la solicitud en EE UU No. 11/873.202, el compuesto de desoxirribofuranosa (2) se acopla con 5-amino-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (1) para formar el compuesto (3)



El compuesto (3) se usa en métodos para el tratamiento o la prevención de enfermedades. Por ejemplo, el compuesto (3) se usa en métodos de tratamiento o prevención del inicio y/o progreso de tumores o cánceres. También se divulgan métodos de tratar o prevenir la infección por un patógeno tal como, por ejemplo, virus incluyendo el virus de la hepatitis B o el virus de la hepatitis C. El compuesto (3) también se usa en métodos de modular la actividad de citoquinas inmunitarias.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos son para fines ilustrativos solo y no se pretende que limiten el ámbito de las reivindicaciones.

En los esquemas de síntesis descritos posteriormente, a menos que se indique de otra manera todas las temperaturas se muestran en grados Celsius y todas las partes y porcentajes son en peso.

Los reactivos se compraron de suministradores comerciales tales como Aldrich Chemical Company o Lancaster Synthesis Ltd. y se usaron sin purificación adicional a menos que se indique de otra manera. Todos los solventes se adquirieron de suministradores comerciales tales como Aldrich, EMD Chemicals o Fisher y usaron tal como se recibieron.

Las reacciones mostradas posteriormente se hicieron generalmente a una presión positiva de nitrógeno o argón a una temperatura ambiente (a menos que se indique de otra manera) en solventes anhídridos, y los matraces de reacción se ajustaron con tabiques de goma para la introducción de sustratos y reactivos a través de una jeringa o un embudo de adición para líquidos o un embudo de polvo para sólidos.

Las reacciones se ensayaron por TLC y/o se analizaron por CL-EM y se terminaron juzgadas por el consumo del material de partida. Se realizó cromatografía en capa fina analítica (TLC) en placas de vidrio precubiertas con gel de sílice 60 F₂₅₄ placas de 0,25 mm (EMD Chemicals), y se visualizó con luz UV (254 nm) y/o yodo en gel de sílice y/o calentamiento con colorantes de TLC tales como ácido etanólico fosfomolibdico, solución de para-anisaldehído con ácido, solución de ninhidrina, solución de permanganato de potasio o solución de sulfato cérico. La cromatografía en capa fina preparativa (TLC prep) se realizó en placas de vidrio precubiertas con gel de sílice 60 F₂₅₄ placas de 0,5 mm (20 x 20 cm, de Thomson Instrument Company) y se visualizó con luz UV (254 nm).

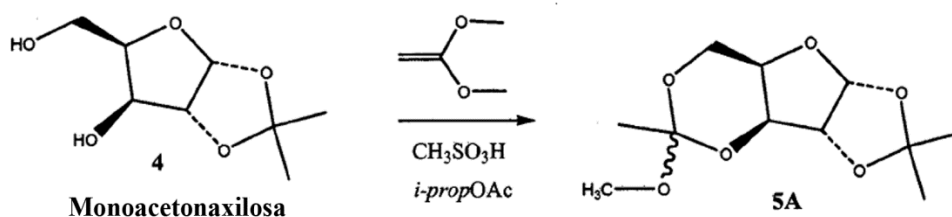
Los espectros de ¹H-RMN y ¹³C-RMN se registraron en un instrumento Varian Mercury-VX400 que opera a 400 MHz. Los espectros de RMN se obtuvieron como soluciones de CDCl₃ (descritos en ppm), usando cloroformo como el estándar de referencia (7,27 ppm para el protón y 77,00 ppm para carbono), CD₃OD (3,4 y 4,8 ppm para los protones y 49,3 ppm para carbono), DMSO-d₆ (2,49 ppm para el protón), o internamente tetrametilsilano (0,00 ppm) cuando fue apropiado. Se usaron otros solventes de RMN según se necesitó. Cuando se describen multiplicidades de picos, se usan las siguientes abreviaturas: s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuatriplete), m (multiplete), br (ensanchado), bs (singlete ancho), dd (doblete de dobletes), dt (doblete de tripletes). Las constantes de acoplamiento, cuando se dan, se describen en hercios (Hz).

Los espectros de infrarrojos (IR) se registraron en un espectrómetro ATR FT-IR como aceites o sólidos puros, y cuando se dan se describen en números de onda (cm⁻¹). Los espectros de masas descritos son (+)-ES o APCI (+) CL/EM realizados por el Departamento de Química Analítica de Anadys Pharmaceuticals, Inc. Los análisis de elementos fueron realizados por Atlantic Microlab, Inc. en Norcross, GA. Los puntos de fusión (pf) se determinaron en un aparato capilar abierto, y están sin corregir.

Las rutas de síntesis y procedimientos experimentales descritos pueden utilizar muchas abreviaturas químicas comunes, DME (1,2-dimetoxi etano), MTBE (metil tert-butil éter), TEMPO (2,2,6,6-tetrametilpiperidina 1-oxilo), 2,2-DMP (2,2-dimetoxipropano), Ac (acetilo), ACN (acetonitrilo), Bn (bencilo), BOC (tert-butoxicarbonilo), Bz (benzoilo), DBU (1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno), DCC (N,N'-diciclohexilcarbodiimida), DCE (1,2-dicloroetano), DCM (diclorometano), DEAD (diethylazodicarboxilato), DIEA (diisopropiletilamina), DMA (N,N-dimetilacetamida), DMAP (4-(N,N-dimetilamino)piridina), DMF (N,N-dimetilformamida), DMSO (dimetil sulfóxido), EDC (clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida), Et (etilo), EtOAc (acetato de etilo), EtOH (etanol), HATU (hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio), HBTU (hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio), HF (fluoruro de hidrógeno), HOBT (1-hidroxibenzotriazol hidrato), HPLC (cromatografía líquida de alta presión), IPA (alcohol isopropílico), KO^tBu (tert-butoxido de potasio), LDA (diisopropilamida de litio), MCPBA (ácido 3-cloroperoxisbenzoico), Me (metilo), MeCN (acetonitrilo), MeOH (metanol), NaH (hidruro de sodio), NaOAc (acetato de sodio), NaOEt (etóxido de sodio), Phe (fenilalanina), PPTS (p-toluenosulfonato de piridinio), PS (polímero soportado), Py (piridina), pyBOP (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio), TEA (triethylamina), TFA (ácido trifluoroacético), TFAA (anhídrido trifluoroacético), THF (tetrahidrofurano), TLC (cromatografía de capa fina), Tol (toluilo), Val (valina), y similares.

Ejemplo 1: Preparación del compuesto 6 (principal) y compuesto 7 (secundario)

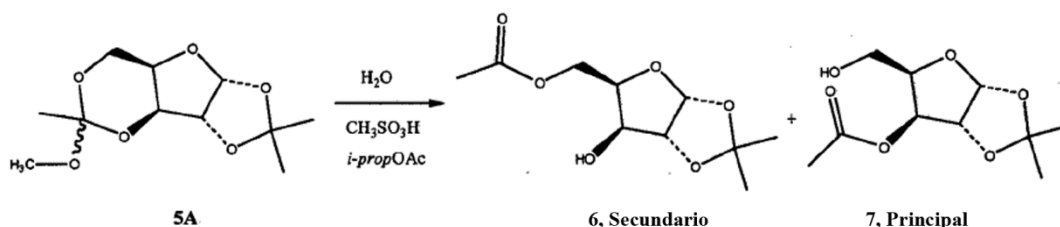
(a) Paso 1: Formación del compuesto tríciclico (5A)



Un matraz de 4 litros con 4 cuellos equipado con una entrada de nitrógeno, un embudo de adición, termómetro, y agitador mecánico se cargó con monoacetonaxilosa (152,16 gramos, 800 mmoles) y acetato de isopropilo (1200 ml) y se agitó hasta que los sólidos se disolvieron, produciendo una solución ligeramente turbia. Se añadió dimetilacetal

de ceteno (3,36 ml, 35,5 mmoles) y la reacción se enfrió a 3°C usando un baño de hielo. Se añadió ácido metanosulfónico (0,52 ml, 8 mmoles) seguido por la adición gota a gota de dimetilacetato de ceteno (80 ml, 844,5 mmoles) durante 45 minutos. La temperatura de reacción alcanzó 10°C durante la adición. Cuando la adición fue completa, la TLC, usando MTBE al 80% en hexano, indicó una conversión completa, limpia al triciclo que corre mucho más deprisa 5A. El baño de hielo se eliminó.

(b) Paso 2: Hidrólisis del compuesto 5A a una mezcla de monoacetatos



Se añadió agua (72 ml, 4000 mmoles) toda de una vez a la reacción anterior y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. La TLC de la reacción usando MTBE al 80% en hexano indicó que se formaron dos nuevos productos de polaridad media siendo el que corría más lento de los dos el producto principal.

La reacción se transfirió a un embudo separador de 2 litros y se agitó con 120 ml de una solución acuosa (60 ml de NaHCO_3 1,0 M, 60 ml de NaCl al 30%), las fases se separaron y la fase orgánica se transfirió a un matraz de fondo redondeado y los volátiles se eliminaron al vacío.

(c) Paso 3: Equilibrio hacia el compuesto (6)

El material aislado de la evaporación se reconstituyó en acetato de isopropilo fresco (1200 ml) y agua (72 ml) y se calentó a 77°C durante 12 horas, después se enfrió a temperatura ambiente. Un análisis de TLC usando MTBE al 80% en hexano indicó que el que corría más rápido de los dos productos es el producto principal con solo una traza del isómero que corre más despacio presente.

Una muestra de 0,2 ml de la mezcla de reacción se evaporó a sequedad para dar 37 g de un sólido. La ^1H -RMN confirma que el compuesto acetato deseado (6) es el producto principal. ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 5,92 (1H, d, J = 3,3 Hz), 4,51- 4,56 (2H, m), 4,24 - 4,28 (1H, m), 4,13 - 4,19 (2H, m), 2,98 (1H, d, J = 4,0 Hz), 2,11 (3H, s), 1,51 (3H, s), 1,33 (3H, s).

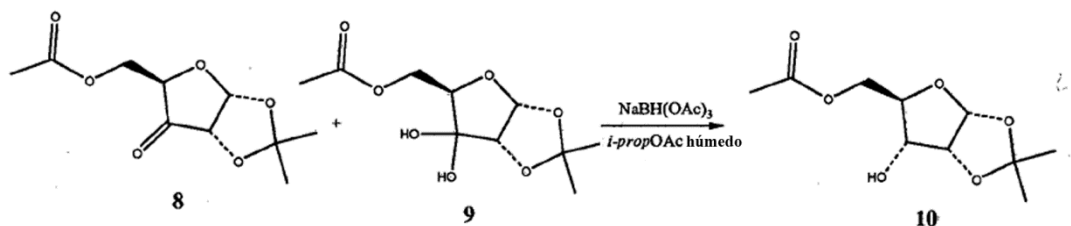
Ejemplo 2: Preparación de los compuestos (8) y (9)

El matraz de 4 litros que ya contiene aproximadamente 0,8 moles del compuesto (6) en acetato de isopropilo húmedo del paso previo se equipó con una entrada de nitrógeno, termómetro, embudo de adición y un agitador mecánico. Se añadió TEMPO (800 mg) y la mezcla se agitó y enfrió en un baño de hielo. En un matraz separado una solución acuosa que contiene 64,3 g de bromuro de sodio, 98,4 gramos de acetato de sodio disueltos en 320 ml de agua desionizada se enfrió a 5°C. Cuando la temperatura de reacción alcanzó 5°C la solución acuosa preenfriada se añadió a ella para formar una mezcla de reacción bifásica. A esta solución fría se añadieron gota a gota 735 ml de solución acuosa de hipoclorito de sodio (titulado directamente antes del uso, 10,15% o 1,36 M, 1,002 moles, 1,25 equivalentes) durante 2 horas manteniendo la adición exotérmica a o por debajo de 7°C. Cuando se completó la adición se continuó agitando durante 30 minutos y la TLC (MTBE al 80%-hexano) indicó una conversión completa a la cetona que corre más despacio.

La reacción se transfirió a un embudo separador de 4 litros y las fases se separaron. La parte orgánica oscura se lavó una vez con 160 ml de solución acuosa de tiosulfato de sodio al 2,5%. La parte orgánica amarilla clara resultante se lavó con 160 ml de solución de cloruro de sodio al 30%. Las fases acuosas se combinaron y se añadieron 44,1 gramos de cloruro de sodio sólido y se agitó hasta que la sal se disolvió. La solución acuosa resultante se extrajo dos veces por porciones de 400 ml de acetato de isopropilo, los extractos orgánicos se combinaron, y se lavaron una vez con 50 ml con solución de cloruro de sodio al 30%. Todas las partes orgánicas se combinaron para dar una solución ligeramente turbia.

Una parte de 0,25 ml de esta solución se evaporó para dar 14 mg de un sólido. La ^1H -RMN confirma la presencia tanto de la cetona como el hidrato como una mezcla de aproximadamente 1:1. ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 6,09 (1H, d, J = 4,4 Hz, compuesto 8), 5,84 (1H, d, J = 3,9 Hz, compuesto 9), 4,61 (1H, dd, J_1 = 11,7 Hz, J_2 = 6,3 Hz, compuesto 9), 4,56 (1H, t, J = 3,3 Hz, compuesto 8), 4,36 - 4,42 (2H, m, compuestos 8 y 9), 4,20 -4,24 (2H, m, compuestos 8 y 9), 4,06 - 4,15 (2H, m, compuestos 8 y 9), 2,11 (3H, s, compuesto 9), 2,05 (3H, s, compuesto 8), 1,58 (3H, s, compuesto 9), 1,50 (3H, s, compuesto 8), 1,43 (3H, s, compuesto 8), 1,36 (3H, s, compuesto 9).

Ejemplo 3: Preparación del compuesto (10)



Un matraz de 4 litros con 4 cuellos equipado con una entrada de nitrógeno, embudo de polvos, termómetro, y agitador mecánico se cargó con la solución orgánica turbia de cetona (8) y su hidrato (9). Esta se enfrió mientras se agitaba a 4°C usando un baño de hielo. A esta solución fría se añadieron cuatro porciones de 42,4 gramos de triacetoxiborohidruro de sodio sólido en intervalos de 15 minutos. Después de la adición final la reacción se agitó a 5°C durante 60 minutos.

Mientras se agitaba a 5°C se añadió rápidamente una solución acuosa de carbonato de sodio 1,0 M (800 ml). La temperatura de reacción sube a 12°C y se produce una pequeña cantidad de desprendimiento de gas. La mezcla espesa sustancialmente. Después de agitar 15 minutos la reacción se transfiere a un embudo separador de 4 litros y las fases se separan, la parte acuosa contiene algo de sólido. La parte orgánica se agitó con solución acuosa de carbonato de sodio 2,0 M (400 ml) durante 10 minutos, las fases se separan y ambas fases acuosas se combinaron. El sólido en la fase acuosa se filtró y después se disolvió en agua (600 ml) y se añadió de nuevo a la fase acuosa homogénea resultante. La fase acuosa se extrajo con dos porciones de 200 ml de acetato de isopropilo y las partes orgánicas se combinaron. El peso total de la fase orgánica fue 2.370,5 gramos.

Una parte de 5 gramos de la fase orgánica se evaporó para dar 243 mg de aceite que cristalizaron al vacío. Rendimiento calculado: $2370,5 \text{ gramos de solución} \times 0,243 \text{ gramos de producto} / 5 \text{ gramos de solución} = 115,2 \text{ gramos}$ (496,15 mmoles, 62%) de compuesto 10. La ^1H -RMN indica que esta es una muestra muy pura. ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 5,82 (1H, d, $J = 3,9 \text{ Hz}$), 4,58 (1H, t, $J = 4,3 \text{ Hz}$), 4,43 (1H, dd, $J_1 = 12,4 \text{ Hz}$, $J_2 = 2,4 \text{ Hz}$), 4,16 - 4,20 (1H, m), 3,93 - 3,97 (1H, m), 3,81 - 3,87 (1H, m), 2,45 (1H, d, $J = 10,8 \text{ Hz}$), 2,10 (3H, s), 1,58 (3H, s), 1,58 (3H, s).

Un matraz de 4 litros con 4 cuellos equipado con una cabeza de destilación de paso corto, una sonda de temperatura y agitación mecánica se cargó con la fase orgánica de 2.370,5 gramos. Esta se calentó para eliminar 2400 ml de destilado a presión atmosférica. Se añadió acetato de isopropilo fresco (1500 ml) al matraz y se eliminaron 1500 ml por destilación. El matraz de reacción se diluyó después con 920 ml de acetato de isopropilo para dar una solución ligeramente turbia. Esta solución está ahora lista para ser llevada al siguiente paso.

Ejemplo 4: Preparación alternativa de los compuestos (8) y (10)

(a) Paso 1: Preparación del compuesto (8)

El matraz que contenía el compuesto 6 (aproximadamente 0,2 moles en acetato de isopropilo húmedo del ejemplo 1 se equipó con una entrada de nitrógeno, termómetro, embudo de adición y un agitador magnético. Se añadió TEMPO (200 mg) y la mezcla se agitó y enfrió en un baño de hielo a 0°C. En un matraz separado una solución acuosa que contenía bromuro de sodio (16,08 g) y acetato de sodio (24,6 g) disueltos en agua desionizada (80 ml) se enfrió a 5°C. Cuando la temperatura de reacción alcanzó 5°C la solución acuosa previamente enfriada se añadió a ella para formar una mezcla de reacción bifásica.

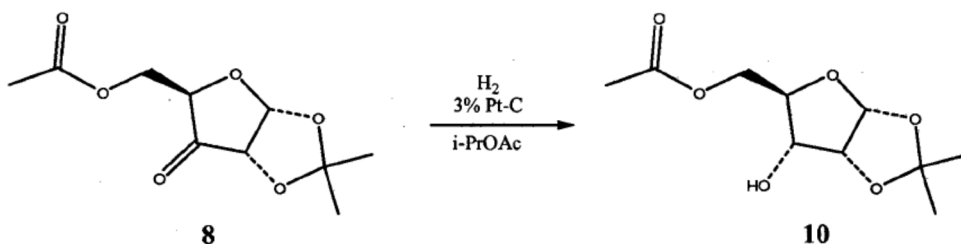
A esta mezcla fría se añadió gota a gota una solución acuosa de hipoclorito de sodio (marcada 10-15%; 180 ml) durante 1 hora, manteniendo la adición exotérmica a o por debajo de 7°C. Cuando la adición se completó, la TLC (MTBE al 80%-hexanos) indicó una conversión completa a la cetona de menor R_f . El baño refrigerante se eliminó y se añadió NaCl sólido (25 g). Después de agitar durante 30 minutos, la mezcla se transfirió a un embudo de separación de 1 litro y las fases se separaron después. La parte orgánica oscura se agitó con NaHCO_3 1,0 M (25 ml) y después se añadió Na_2SO_3 2,0 M (30 ml) y se siguió agitando hasta que todo el color se disipó (se produjo algo de formación de gas).

La parte orgánica transparente resultante se lavó una vez con NaCl acuoso al 15% (20 ml). La fase orgánica transparente se transfirió a un matraz de 1 l equipado con una sonda de temperatura, una cabeza de destilación y agitación magnética. La temperatura se ajustó a 85°C para destilar el solvente. Cuando la destilación paró, la temperatura se subió a 105°C para completar la destilación. El matraz de destilación se enfrió a temperatura ambiente y la mezcla se diluyó con acetato de isopropilo (100 ml). Se añadió carbón activo (Darco G60; 5 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. Esta mezcla se filtró usando Celite y los sólidos se

lavaron con acetato de isopropilo (2 x 30 ml). El filtrado amarillo claro pesó 220,5 g. 2,0 ml de esta solución (peso = 1,826 g) se evaporaron para dar 0,189 g de un aceite amarillo claro.

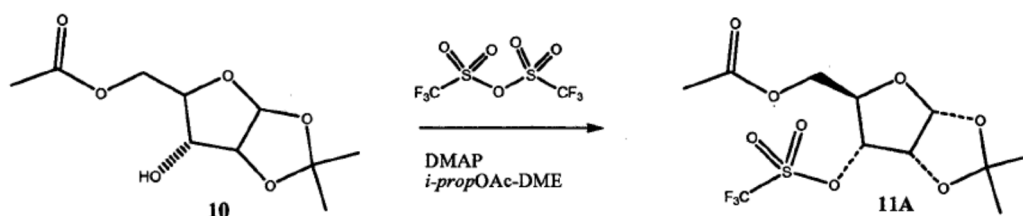
El cálculo mostró una concentración de la solución de 0,41 M del compuesto 8 y un rendimiento total de 22,86 g (el 49,6% a partir de monoacetona xilosa). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,43 (3H, s), 1,50 (3H, s), 2,05 (3H, s), 4,21 (1H, dd, $J_1 = 11,9$ Hz, $J_2 = 3,9$ Hz), 4,37 (1H, d, $J = 4,7$ Hz), 4,40 (1H, dd, $J_1 = 12,5$ Hz, $J_2 = 3,2$ Hz), 4,56 (1H, t, $J = 3,1$ Hz), 6,09 (1H, d, $J = 3,8$ Hz). La $^1\text{H-RMN}$ mostró que solo el compuesto 8 estaba presente (el compuesto 9 estaba ausente).

b. Paso 2: Preparación del compuesto (10)



Un matraz de fondo redondeado de 250 ml con tres cuellos equipado con una sonda de temperatura, un globo relleno con gas hidrógeno, y agitación magnética, se cargó con 62 ml de la solución 0,41 M del compuesto 8 preparada anteriormente y Pt-C al 3% húmedo (2,05 g, Johnson Matthey tipo B101018-3, lote C-9264, agua al 58,25%). La temperatura se equilibró a 26°C, la mezcla se desgasó con vacío interno y se enjuagó con gas hidrógeno tres veces, y la mezcla se agitó después vigorosamente en una atmósfera de hidrógeno durante 16 horas. El análisis por CG indicó una conversión completa al compuesto 10. La solución se filtró a través de auxiliar de filtración Celite, los sólidos se lavaron con acetato de isopropilo (2 x 30 ml), y el filtrado incoloro transparente se evaporó después para dar 5,74 g de aceite que cristalizó. La $^1\text{H-RMN}$ confirmó que el compuesto (10) era el único producto.

Ejemplo 5: Preparación del compuesto (11A)

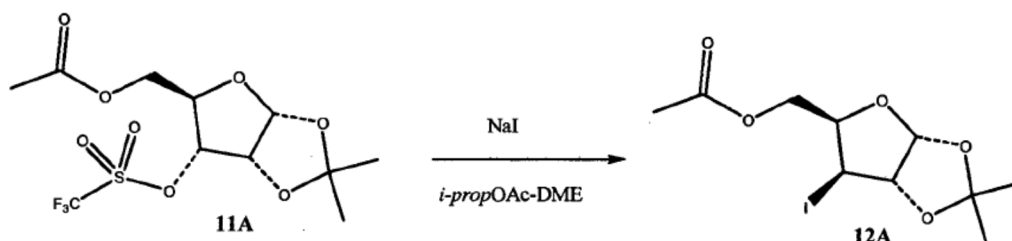


El matraz de 4 litros que ya contiene aproximadamente 496,15 mmoles del compuesto 10 en acetato de isopropilo seco del ejemplo 3 se equipó con una entrada de nitrógeno, termómetro, tabique de goma y un agitador mecánico. En un matraz separado se disolvió DMAP (90,92 gramos, 744,23 mmoles, 1,5 equivalentes) en 255 ml de DME caliente. La solución caliente se añadió al matraz de reacción y la reacción se enfrió en un baño de hielo hasta 5°C. Se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (104,34 ml, 620,19 mmoles, 1,25 equivalentes) a 1,17 ml/minuto usando una bomba de jeringa. La temperatura máxima alcanzada durante la adición fue 7°C. Cuando la adición fue completa y la temperatura de reacción volvió a 5°C una TLC (EtOAc al 20%-tolueno) indicó una conversión completa, limpia al triflato que corre más rápido.

A la reacción a 5°C se añadió HCl 1,0 M (745 ml) lo que produjo un exotermo de 9°C. Después de agitar 5 minutos la reacción se transfirió a un embudo separador y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con dos porciones de HCl 1,0 M (300 ml) y una vez con 240 ml de una solución acuosa (120 ml de NaHCO_3 1,0 M, 120 ml de cloruro de sodio al 30%). Todas las fases acuosas se combinaron y extrajeron una vez con 500 ml de acetato de isopropilo. El extracto se lavó con dos porciones de 100 ml de HCl 1,0 M y una vez con 80 ml de solución acuosa (40 ml de NaHCO_3 1,0 M, 40 ml de cloruro de sodio al 30%). Todas las fases orgánicas se combinaron para conseguir una solución ligeramente turbia del triflato 11A.

Una porción de 0,25 ml de esta solución se evaporó para conseguir 22 mg de un aceite. La $^1\text{H-RMN}$ indica que esta es una muestra muy pura del triflato junto con una pequeña cantidad de acetato de isopropilo residual. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 5,85 (1H, d, $J = 3,9$ Hz), 4,85 (1H, dd, $J_1 = 8,6$ Hz, $J_2 = 4,6$ Hz), 4,77 (1H, t, $J = 4,3$ Hz), 4,37 - 4,42 (2H, m), 4,22 - 4,26 (1H, m), 2,11 (3H, s), 1,61 (3H, s), 1,40 (3H, s).

Ejemplo 6: Preparación del compuesto (12A)



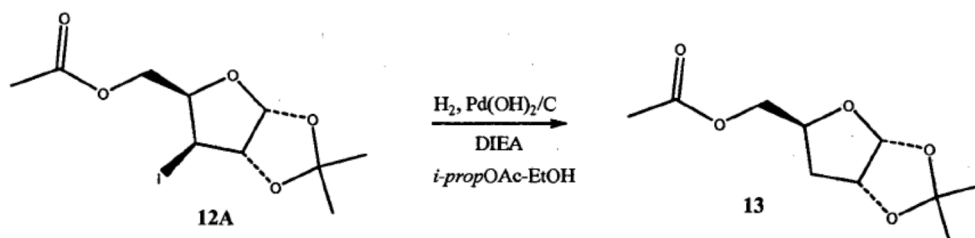
Un matraz de 4 litros con 4 cuellos equipado con una entrada de nitrógeno, sonda de temperatura, condensador y agitador mecánico se cargó con la solución de acetato de isopropilo del triflato (asumido que eran 496,15 mmoles) y 255 ml de DME. Se añadió yoduro de sodio sólido (111,55 gramos, 744,23 mmoles, 1,5 equivalentes) y la mezcla se agitó a 55°C durante 17 horas. Una TLC (EtOAc al 10%-tolueno) indica una conversión completa a yoduro.

Se añadió agua (400 ml) y la mezcla se agitó rápidamente durante cinco minutos. La mezcla se transfirió a un embudo separador y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó una vez con 400 ml de una solución acuosa (200 ml de NaHCO₃ 1,0 M, 200 ml de NaCl al 30%). Las fases acuosas se combinaron y se extrajeron una vez con el acetato de isopropilo (400 ml). El extracto se lavó una vez con agua (100 ml) y una vez con 100 ml de una solución acuosa (50 ml de NaHCO₃ 1,0 M, 50 ml de NaCl al 30%). Todas las fases orgánicas se combinaron.

La solución del compuesto 12A se transfirió a un matraz de fondo redondeado de 3 litros equipado con una cabeza de destilación de paso corto. Se eliminaron dos litros de solvente por destilación simple. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se determinó que el volumen residual eran 500 ml. A esto se añadieron 183 ml de acetato de isopropilo y 208 ml de etanol de 100 grados para generar una solución 0,5 M del compuesto 12A en una solución de etanol al 20%/acetato de isopropilo.

Se retiró una alícuota de 0,2 ml y se evaporó para conseguir 42 mg de un aceite. La ¹H-RMN indica que esta es una muestra muy pura del compuesto 12A. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 6,02 (1H, d, J = 2,9 Hz), 5,04 (1H, d, J = 2,9 Hz), 4,35 (1H, d, J = 3,1 Hz), 4,15 - 4,24 (2H, m), 3,77 - 3,80 (1H, m), 2,10 (3H, s), 1,52 (3H, s), 1,33 (3H, s).

Ejemplo 7: Preparación del compuesto (13)



Un matraz de fondo redondeado de 3 litros equipado con una barra de agitación magnética grande se cargó con la solución del compuesto 12A (asumidos 496,15 mmoles como una solución 0,5 M en etanol al 20%/acetato de isopropilo), diisopropiletilamina (112,34 ml, 644,8 mmoles, 1,3 equivalentes) y 20,37 gramos de Pd(OH)₂ al 20%/C (catalizador de Pearlman). Mientras se agitaba rápidamente la reacción se desgasó con un vacío ligero y después se llenó con gas hidrógeno tres veces. La reacción se agitó después en una atmósfera de hidrógeno durante 18 horas. Una TLC (EtOAc al 10%-tolueno) indicó una conversión completa, limpia al compuesto de hidrógeno que corre más despacio.

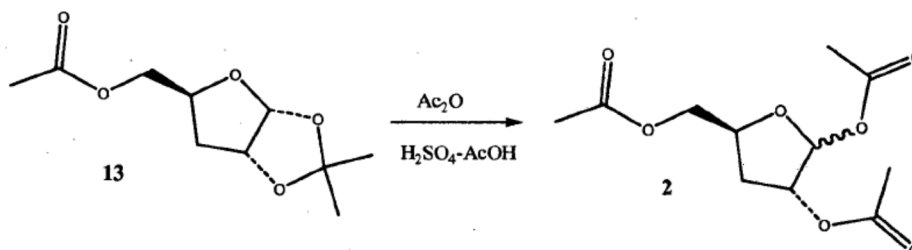
La reacción se filtró a través de Celite y los sólidos oscuros se lavaron con dos porciones de 200 ml de acetato de isopropilo. El filtrado se transfirió a un embudo separador de 4 litros y se lavó una vez con HCl 1,0 M (645 ml) y una vez con 200 ml de una solución acuosa (100 ml de tiosulfato de sodio al 2,5%, 100 ml de NaHCO₃ 1,0 M) y una vez con 200 ml de NaCl al 30%. Todas las fases acuosas se combinaron y extrajeron con dos porciones de 200 ml de acetato de isopropilo. Los extractos se combinaron y se lavaron una vez con 80 ml de una solución acuosa (40 ml de tiosulfato de sodio al 2,5%, 40 ml de NaHCO₃ 1,0 M) y una vez con 80 ml de NaCl al 30%. Las partes orgánicas se combinaron, transfirieron a un matraz de fondo redondeado de 3 litros y se eliminaron 1,5 litros de solvente por destilación atmosférica. El residuo enfriado tenía un volumen de 450 ml. Se añadieron 50 ml de acetato de isopropilo para formar una solución cercana a 1,0 M y se añadieron 10 gramos de carbón Norit y la mezcla se agitó dos horas a temperatura ambiente.

Esto se filtró después a través de Celite para dar un filtrado transparente de color dorado. El filtrado se concentró al vacío para dar 103,47 gramos (478,52 mmoles) de un aceite transparente de color dorado. La ¹H-RMN indica una pureza muy alta del compuesto 13. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 5,83 (1H, d, J = 3,7 Hz), 4,74 (1H, t, J = 4,2 Hz),

4,39 - 4,45 (1H, m), 4,28 (1H, dd, $J_1 = 11,8$ Hz, $J_2 = 3,1$ Hz), 4,08 (1H, dd, $J_1 = 12,5$ Hz, $J_2 = 6,2$ Hz), 2,07 - 2,12 (4H, m), 1,62 - 1,69 (1H, m), 1,52 (3H, s), 1,33 (3H, s).

El compuesto 13 se puede purificar adicionalmente mediante destilación al vacío si se requiere. PE = 70°C a 0,025 mm de Hg.

Ejemplo 8: Preparación del compuesto (2)



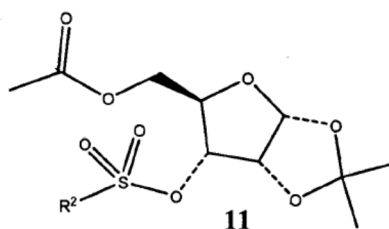
Un matraz de fondo redondeado de 25 ml equipado con agitación magnética y un tabique de goma se cargó con el compuesto 13 (640 mg, 2,96 mmoles) y 5 ml de ácido acético. En un matraz separado se diluyó anhídrido acético (0,562 ml, 6 mmoles, 2 equivalentes) a un volumen total de 2,0 ml con ácido acético y 0,1 ml de esta solución de anhídrido acético se añadió a la mezcla de reacción. Se añadió ácido sulfúrico (0,15 ml de una solución 1,0 M en ácido acético, 0,15 mmoles, 0,05 equivalentes) a la reacción, y después el resto de la solución de anhídrido acético (1,9 ml) se añadió durante 12 horas usando una bomba de jeringa. Una TLC (EtOAc al 30%-hexano) muestra una conversión muy limpia al compuesto deseado 2.

La reacción se diluyó con tolueno y se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en MTBE, se agitó con carbonato de sodio al 10% durante 15 minutos y las fases se separaron. La parte orgánica se secó (MgSO_4), se filtró a través de una pequeña almohadilla de gel de sílice y se evaporó para conseguir 680 mg (2,61 mmoles) de un aceite transparente. La ^1H -RMN muestra que esto es una muestra limpia de ambos anómeros.

Es importante indicar que la construcción y disposición de los métodos y pasos mostrados en las formas de realización ejemplares es solo ilustrativa. Aunque solo se han descrito en detalle unas pocas formas de realización de la presente divulgación, los expertos en la materia apreciarán fácilmente que son posibles muchas modificaciones sin separarse materialmente de las novedosas enseñanzas y ventajas del objeto enumeradas en las reivindicaciones. Según esto, se pretende que todas tales modificaciones se incluyan en el ámbito de la presente divulgación como se define en las reivindicaciones adjuntas. El orden o secuencia de cualquier método o paso de método se puede variar o volver a secuenciar según formas de realización alternativas.

REIVINDICACIONES

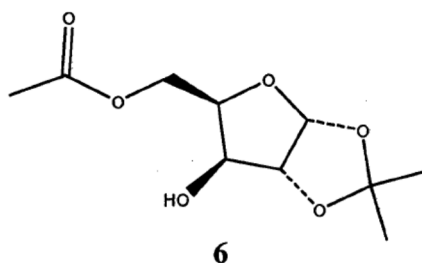
1. Un método de preparar un compuesto de fórmula (11)



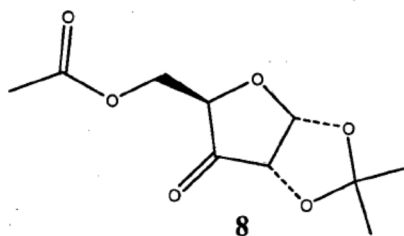
en donde R² es un alquilo o arilo opcionalmente sustituido,

el método comprende

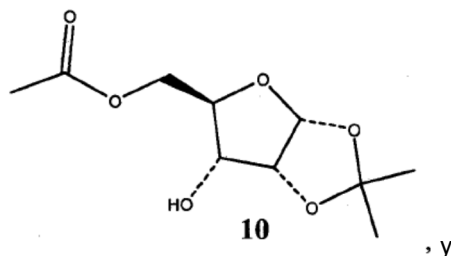
- (i) oxidar el compuesto (6)



para formar el compuesto (8)



- (ii) reducir el compuesto (8) para formar el compuesto (10)



- (iii) sulfonar el compuesto (10) con un agente de sulfonación en presencia de una base para formar el compuesto de fórmula (11).

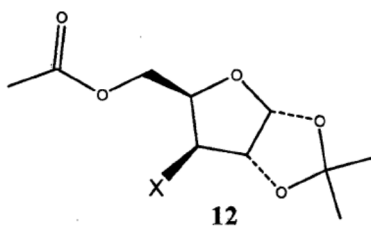
2. El método de la reivindicación 1, en donde R² es -CF₃, -CH₃ o -C₆H₄CH₃.
3. El método de las reivindicaciones 1 o 2 en donde el compuesto (6) se oxida mediante hipoclorito de sodio en presencia de TEMPO (2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxilo) y acetato de sodio bifásicamente con acetato de isopropilo.

4. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en donde la reducción del compuesto (8) forma un único isómero de compuesto (10),

en donde la reducción se lleva a cabo opcionalmente usando un catalizador de platino sobre carbono en presencia de hidrógeno.

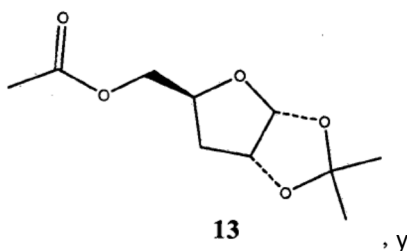
5. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en donde el agente de sulfonación es anhídrido trifluorometanosulfónico y la base es DMAP (4-(N,N-dimetilamino)piridina).

6. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 que comprende además desplazar el compuesto éster de sulfonato de la fórmula (11) con un átomo de halógeno para formar un compuesto de halógeno de fórmula (12)

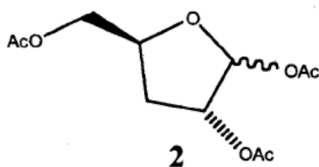


en donde X es halo

reducir el halógeno del compuesto de fórmula (12) a un átomo de hidrógeno para formar un compuesto (13)



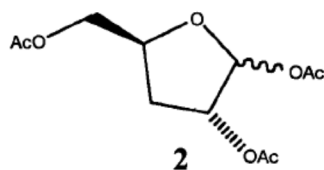
tratar el compuesto (13) con un catalizador ácido y un agente acilante para formar el compuesto (2)



en donde la reducción del compuesto de fórmula (12) opcionalmente usa hidróxido de paladio sobre carbono (catalizador de Pearlman) en presencia de hidrógeno, y/o

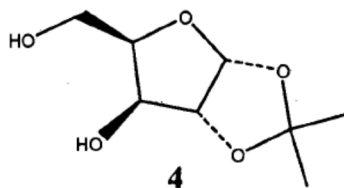
en donde opcionalmente el catalizador ácido es ácido sulfúrico y el agente acilante es anhídrido acético.

7. El método de la reivindicación 1, en donde el método es un método para preparar el compuesto (2)

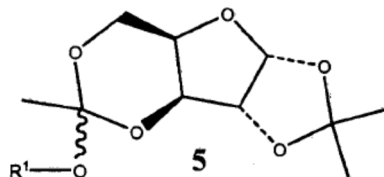


el método comprende

(i) hacer reaccionar el compuesto (4) con un acetal de alquilceteno y ácido catalítico

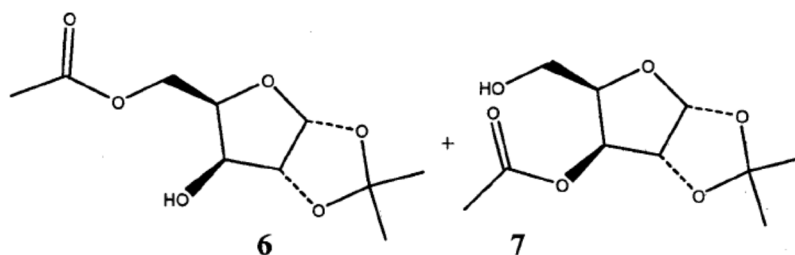


para formar un compuesto cíclico de fórmula (5)



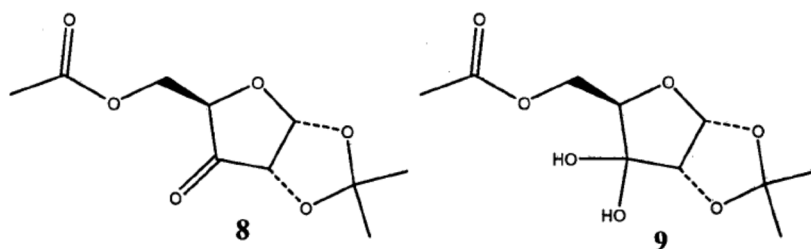
en donde R^1 es un alquilo inferior,

(ii) hidrolizar el compuesto de fórmula (5) con agua y una cantidad catalítica o estequiométrica de ácido para formar una mezcla de compuestos monoacil sustituidos (6) y (7),

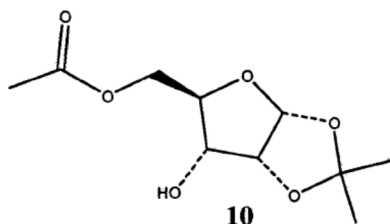


(iii) equilibrar la mezcla de compuestos monoacil sustituidos (6) y (7) para producir un exceso del compuesto (6),

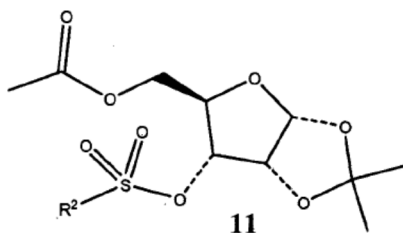
(iv) oxidar la mezcla de compuesto 6 y compuesto 7 para formar la mezcla de cetona del compuesto (8) y cetona hidratada del compuesto (9)



(v) reducir la mezcla de cetona del compuesto (8) y cetona hidratada del compuesto (9) para formar el compuesto (10) o reducir el compuesto (8) y el compuesto (9) por separado para formar el compuesto (10)

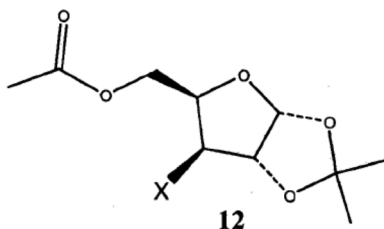


(vi) sulfonar el compuesto (10) con un agente de sulfonación en presencia de una base para formar un compuesto de fórmula (11)



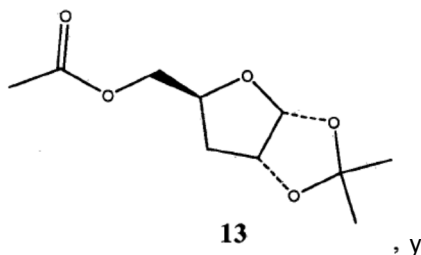
en donde R^2 es un alquilo o arilo opcionalmente sustituido,

(vii) desplazar el compuesto éster sulfonato de fórmula (11) con un átomo de halógeno para formar un compuesto de halógeno de fórmula (12)



en donde X es halo,

(viii) reducir el halógeno del compuesto de fórmula (12) a un átomo de hidrógeno para formar el compuesto (13)



(ix) tratar el compuesto (13) con un catalizador ácido y un agente acilante para formar el compuesto (2),

en donde R_1 es opcionalmente $-CH_3$ o $-CH_2CH_3$.

8. El método de la reivindicación 7, en donde R^2 es $-CF_3$, $-CH_3$ o $-C_6H_4CH_3$.

9. El método de las reivindicaciones 7 u 8 en donde el compuesto (4) se hace reaccionar con dimetilacetal de ceteno en presencia de ácido metanosulfónico catalítico para formar un compuesto tricíclico (5A) en acetato de isopropilo.

10. El método de cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9 que comprende además equilibrar la mezcla de compuestos (6) y (7) para producir un exceso de compuesto (6) calentando por encima de $70^\circ C$,

en donde equilibrar una mezcla de compuestos (6) y (7) opcionalmente produce un exceso mayor del 90% de compuesto (6) sobre el compuesto (7).

11. El método de cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10 en donde la mezcla de compuestos (6) y (7) se oxida mediante hipoclorito de sodio en presencia de TEMPO y acetato de sodio bifásicamente con acetato de isopropilo.

12. El método de cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11 en donde el compuesto (10) se forma como un único isómero usando triacetoxiborohidruro de sodio.

13. El método de cualquiera de las reivindicaciones 7 a 12 en donde el compuesto (8) se aísla de la mezcla de compuestos (8) y (9),

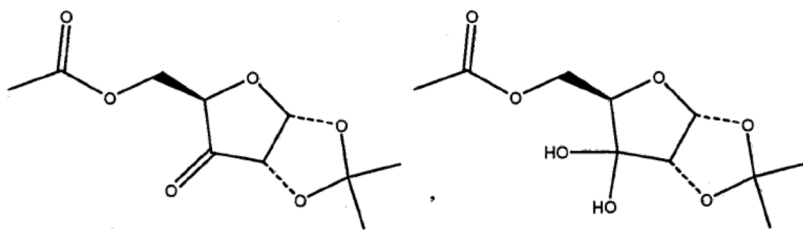
5 el método comprende opcionalmente además la reducción del compuesto (8) para formar el compuesto (10) como un único isómero,

en donde la reducción opcionalmente se lleva a cabo usando un catalizador de platino sobre carbono en presencia de hidrógeno.

10

14. El método de cualquiera de las reivindicaciones 7 a 13 en donde la base es DMAP.

15. Un compuesto seleccionado de



15