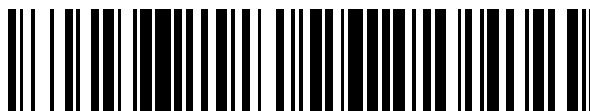


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 474 165**

51 Int. Cl.:

C07D 401/06 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.10.2008 E 08846194 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.04.2014 EP 2217569**

54 Título: **Proceso enantioselectivo para preparar un ácido alcanico sustituido**

30 Prioridad:

30.10.2007 US 1004 P
29.02.2008 US 67842 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.07.2014

73 Titular/es:

JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. (100.0%)
TURNHOUTSEWEG 30
2340 BEERSE, BE

72 Inventor/es:

KINNEY, WILLIAM, A.;
TELEHA, CHRISTOPHER, A.;
GHOSH, SHYAMALI y
MARYANOFF, BRUCE, E.

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO FACES, José

ES 2 474 165 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 enantioselectivo para preparar un ácido alcanoico sustituido.

5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un proceso para la preparación enantioselectiva de un compuesto antagonista de integrina de ácido alcanoico sustituido. Más concretamente, el proceso se refiere a una síntesis enantioselectiva de un antagonista dual de integrina $\alpha_V\beta_3/\alpha_V\beta_5$ de ácido alcanoico piperidina sustituido.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La importancia de una síntesis económicamente viable de moléculas quirales de un solo enantiómero está bien establecida y comprendida. En ningún sector resulta esto más evidente que en la industria farmacéutica, en la que un enantiómero de una molécula quiral farmacológica puede presentar mejores (o diferentes) propiedades terapéuticas frente a otro enantiómero.

15

Si bien en muchos casos la resolución quiral sigue siendo a menudo el método de elección para la producción a gran escala, la hidrogenación asimétrica sigue siendo la alternativa catalítica más extendida debido a los beneficios económicos y ambientales frente a las tecnologías de resolución más antiguas en las que el enantiómero no deseado debe reciclarse o eliminarse.

20

Sin embargo, a pesar de las ventajas inherentes del uso de la catálisis asimétrica para producir moléculas de un solo enantiómero, el proceso no es fácilmente aplicable a escala industrial debido a diversos factores tales como la fácil disponibilidad del catalizador quiral para el público o el uso autorizado en la cantidad necesaria a un precio asequible, la presencia de impurezas en el catalizador, que pueden inhibir la eficacia del propio catalizador o quedar incorporadas en el producto final donde son difíciles de eliminar y que no existe una única familia de ligandos, y mucho menos un miembro individual de una familia, que conduzca a una alta selectividad enantiomérica con todos los sustratos.

25

30

Por otra parte, no existe una metodología general, aunque se han descrito ampliamente reducciones de hidrogenación asimétrica estereoselectiva de diversos sustratos (Ohta T, Miyake T, Seido N, Kumabayashi H y Takaya H, J. Org. Chem. 1995, 60, 357; Dobbs DA, Vanhessche KPM, Brazi E, Rautenstrauch V, Lenoir J-Y, Genet J-P, Wiles J, y Bergens SH, Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 2000, 39, 1992; Menges F y Pfaltz A, Adv. Synth. Catal. 2002, 344, 40; Tang W y Zhang X, Chem. Rev. 2003, 103, 3029; Ohta T, Takaya H, Kitamura M, Nagai K y Noyori R, J. Org. Chem. 1987, 52, 3174; Liqin Q, Li Y.-M, Kwong FY, Yu W-Y, Fan Q-H y Chan ASC, Adv. Synth. Catal. 2007, 349, 517; Hayashi T, Kawamura N e Ito Y, J. Am. Chem. Soc. 1987, 109, 7876; Uemura T, Zhang X, Matsumura K, Sayo N, Kumabayashi H, Ohta T, Nozaki K y Takaya H, J. Org. Chem. 1996, 61, 5510; Tellers DM, McWilliams JC, Humphrey G, Journet M, DiMichele L, Hinksmon J, McKeown AE, Rosner T, Sun Y, y Tillyer RD, J. Am. Chem. Soc. 2006, 128, 17063; Cossy J y Belotti D, Biorg. Med. Chem. Lett 2001, 11, 1989; Blaser HU, Malan C, Pugin B, Steiner H, Spindler F y Studer M, Adv. Synth. Catal. A 2003, 345, 103 y las referencias en los mismos; Romero DL, Manninen PR, Han F y Romero AG, J. Org. Chem. 1999, 64, 4980-4985; patente de Estados Unidos 6.465.664; y, patente de EE.UU. 6.787.655. Sigue existiendo la necesidad de un proceso de hidrogenación enantioselectivamente eficaz y diastereoméricamente selectivo para un antagonista de integrina quiral con una máxima conversión a producto, que tenga el mayor exceso enantiomérico y diastereomérico del isómero deseado.

35

40

45

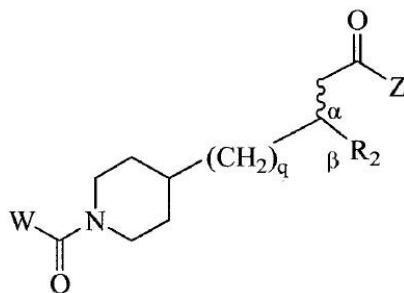
RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un proceso de hidrogenación asimétrica para preparar un compuesto de Fórmula (I) y productos intermedios del mismo:

50

55

60

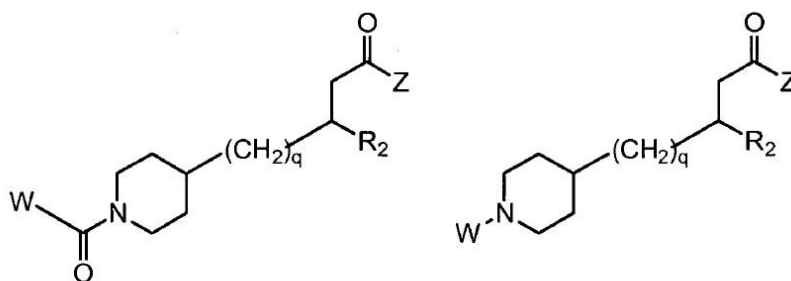


65

Fórmula (I)

en la que R_2 , W, Z y q son tal como se definen en el presente documento, en el que α representa un átomo de cadena de carbono quiral y, en la que β representa un átomo miembro del anillo de carbono quiral.

Se describieron diversos antagonistas duales de integrina $\alpha_v\beta_3/\alpha_v\beta_5$ de ácido alcanoico de Fórmula (III) y Fórmula (IV):



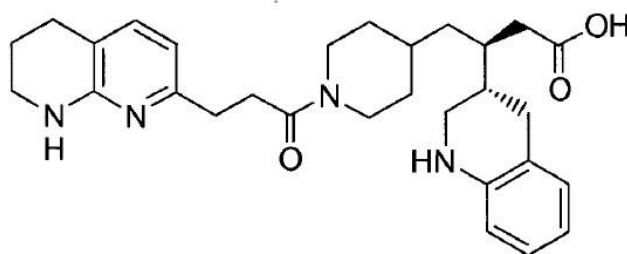
Fórmula (III)

Fórmula (IV)

en De Corte BL, Kinney WA, Liu L, Ghosh S, I Brunner, Hoekstra WJ, Santulli RJ, Tuman RW, Baker J, Bums C, Proost JC, Tounge BA, Damiano BP, Maryanoff BE, Johnson DL y Galemno RA Jr., Bioorg. Med. Chem. Lett, 2004, 14, 5227; y se describen en las publicaciones de patente de Estados Unidos US2004/0077684 y US2004/0224986, citados en las mismas como compuesto de Fórmula (I) y Fórmula (II), cada uno de los cuales se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad y a todos los efectos.

Además, en la publicación de patente de Estados Unidos US2004/0077684 y en la publicación de patente de EE.UU. US2004/0224986 se describen compuestos estereoisómeros y racémicos de Fórmula (III) y Fórmula (IV). Tales compuestos pueden prepararse de forma asimétrica utilizando el presente proceso para proporcionar compuestos estereoisómeros representativos de los compuestos de Fórmula (I) y Fórmula (II) de la presente invención.

La presente invención se refiere a un proceso de hidrogenación asimétrica para preparar un compuesto de Fórmula (Ia) y productos intermedios del mismo:



Fórmula (Ia)

y se denomina en el presente documento ácido (3S,3'S)-4-[1-(3-5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il-propionil)-piperidin-4-il]-3-(1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-3-il)-butírico.

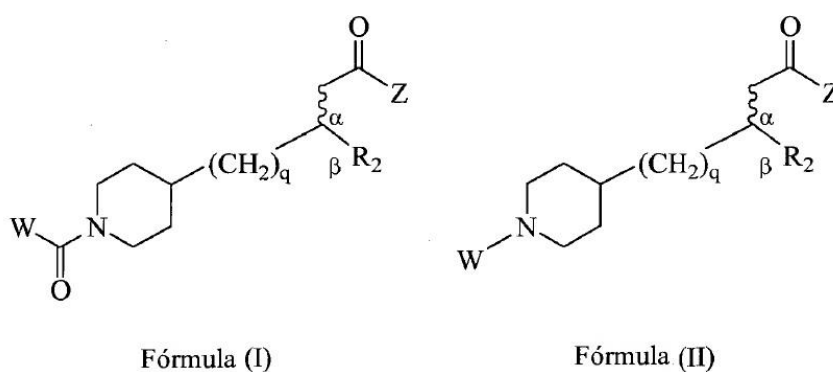
El compuesto de Fórmula (Ia) se ha descrito en la publicación de patente de Estados Unidos US2004/0077684, en la publicación de patente de EE.UU. US2004/0224986 (CIP de US2004/0077684) y en la solicitud de patente de EE.UU. 11/897484 (continuación de US2004/0224986), que se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad y a todos los efectos. El compuesto de Fórmula (Ia) se denominó en las mismas isómero Compuesto 19-4 del ácido 1,2,3,4-tetrahidro- β -[[1-[1-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)propil]-4-piperidinil]metil]-3-quinolinpropanoico. El compuesto de Fórmula (Ia) se sintetizó como se describe en el Esquema E (de manera alternativa, como en el Esquema F) y el Ejemplo 15 del mismo.

El proceso de la presente invención es una hidrogenación enantiomérica y diastereomérica eficaz y estereoselectiva que mejora la conversión y el exceso enantiomérico del producto deseado mediante condiciones de reacción optimizadas para el compuesto de Fórmula (Ia) y productos intermedios del mismo, mejorando el control de la formación de isómeros geométricos mediante la reducción de la olefina estereoselectiva y evitando sustancialmente la separación de isómeros utilizando la cromatografía en columna quiral secuencial.

El proceso de la presente invención proporciona un exceso diastereomérico y enantiomérico y una conversión mejorados de un enantiómero deseado de un compuesto de Fórmula (Ia) y productos intermedios del mismo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCÓN

También se describe en el presente documento, como se muestra en el Esquema A, un proceso para preparar un compuesto de Fórmula (I) y Fórmula (II):



en las que

α representa un átomo de cadena de carbono quiral;

W está seleccionado del grupo que consiste en -alquilo C₀₋₆(R₁), -alquilo C₁₋₆(R_{1a}), -alquilo C₀₋₆-arilo(R₁,R₈), -alquilo C₀₋₆-heterociclilo(R₁,R₈), -alcoxi C₀₋₆(R₁), -alcoxi C₀₋₆-arilo(R₁,R₈) y -alcoxi C₀₋₆-heterociclilo(R₁,R₈),

R₁ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, -N(R₄)₂, -N(R₄)(R₅), -N(R₄)(R₆), -heterociclilo(R₈) y -heteroarilo(R₈);

R_{1a} está seleccionado del grupo que consiste en -C(R₄)(=N-R₄), -C(=N-R₄)-N(R₄)₂, -C(=N-R₄)-N(R₄)(R₆), -C(=NR₄)-N(R₄)-C(=O)-R₄, -C(=N-R₄)-N(R₄)-C(=O)-N(R₄)₂, -C(=N-R₄)-N(R₄)-CO₂-R₄, -C(=NR₄)-N(R₄)-SO₂-alquilo C₁₋₈(R₇) y -C(=N-R₄)-N(R₄)-SO₂-N(R₄)₂;

R₄ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y -alquilo C₁₋₈(R₇);

R₅ está seleccionado del grupo que consiste en -C(=O)-R₄, -C(=O)-N(R₄)₂, -C(=O)-cicloalquilo(R₈), -C(=O)-heterociclilo(R₈), -C(=O)-arilo(R₈), -C(=O)-heteroarilo(R₈), -C(=O)-N(R₄)-cicloalquilo(R₈), -C(=O)-N(R₄)-arilo(R₈), -CO₂-R₄, -CO₂-cicloalquilo(R₈), -CO₂-arilo(R₈), -C(R₄)(=N-R₄), -C(=N-R₄)-N(R₄)₂, -C(=N-R₄)-N(R₄)(R₆), -C(=NR₄)-N(R₄)-C(=O)-R₄, -C(=N-R₄)-N(R₄)-C(=O)-N(R₄)₂, -C(=N-R₄)-N(R₄)-CO₂-R₄, -C(=NR₄)-N(R₄)-SO₂-alquilo C₁₋₈(R₇), -C(=N-R₄)-N(R₄)-SO₂-N(R₄)₂, -N(R₄)-C(R₄)(=N-R₄), -N(R₄)-C(=N-R₄)-N(R₄)₂, -N(R₄)-C(=N-R₄)-N(R₄)(R₆), -N(R₄)-C(=N-R₄)-N(R₄)-C(=O)-R₄, -N(R₄)-C(=N-R₄)-N(R₄)-C(=O)-N(R₄)₂, -N(R₄)-C(=N-R₄)-N(R₄)-CO₂-R₄, -N(R₄)-C(=N-R₄)-N(R₄)-SO₂-alquilo C₁₋₈(R₇), -N(R₄)-C(=N-R₄)-N(R₄)-SO₂-N(R₄)₂, -SO₂-alquilo C₁₋₈(R₇), -SO₂-N(R₄)₂, -SO₂-cicloalquilo(R₈) y -SO₂-arilo(R₈);

R₆ está seleccionado del grupo que consiste en -cicloalquilo(R₈), -heterociclilo(R₈), -arilo(R₈) y -heteroarilo(R₈);

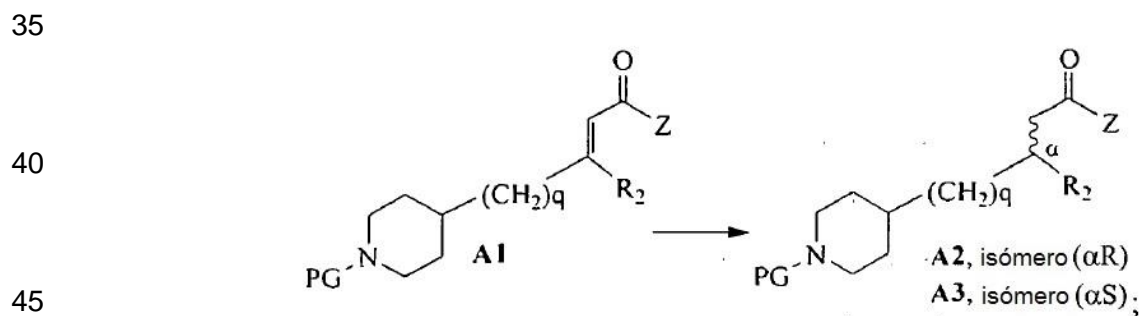
R₇ es de uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, -alcoxi C₁₋₈(R₉), -NH₂, -NH-alquilo C₁₋₈(R₉), -N(alquilo C₁₋₈(R₉))₂, -C(=O)H, -C(=O)-alquilo C₁₋₈(R₉), -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-alquilo C₁₋₈(R₉), -C(=O)-N(alquilo C₁₋₈(R₉))₂, -C(=O)-NH-arilo(R₁₀), -C(=O)-cicloalquilo(R₁₀), -C(=O)-heterociclilo(R₁₀), -C(=O)-arilo(R₁₀), -C(=O)-heteroarilo(R₁₀), -CO₂H -CO₂-alquilo C₁₋₈(R₉), -CO₂-arilo(R₁₀), -C(=NH)-NH₂, -SH, -S-alquilo C₁₋₈(R₉), -S-alquilo C₁₋₈-S-alquilo C₁₋₈(R₉), -S-alquilo C₁₋₈-alcoxi C₁₋₈(R₉), -S-alquilo C₁₋₈-NH-alquilo C₁₋₈(R₉), -SO₂-alquilo C₁₋₈(R₉), -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-alquilo C₁₋₈(R₉), -SO₂-N(alquilo C₁₋₈(R₉))₂, -SO₂-arilo(R₁₀), ciano, (halo)₁₋₃, hidroxi, nitro, oxo, -cicloalquilo(R₁₀), -heterociclilo(R₁₀), -arilo(R₁₀) y -heteroarilo(R₁₀);

R₈ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, -alquilo C₁₋₈(R₉), -C(=O)H, -C(=O)-alquilo C₁₋₈(R₉), -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-alquilo C₁₋₈(R₉), -C(=O)-N(alquilo C₁₋₈(R₉))₂, -C(=O)-NH-arilo(R₁₀), -C(=O)-cicloalquilo(R₁₀), -C(=O)-heterociclilo(R₁₀), -C(=O)-arilo(R₁₀), -C(=O)-heteroarilo(R₁₀), -CO₂H, -CO₂-alquilo C₁₋₈(R₉), -CO₂-arilo(R₁₀), -C(=NH)-NH₂, -SO₂-alquilo C₁₋₈(R₉), -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-alquilo C₁₋₈(R₉), -SO₂-N(alquilo C₁₋₈(R₉))₂, -SO₂-arilo(R₁₀), -cicloalquilo(R₁₀) y arilo(R₁₀) cuando está fijado a un átomo de nitrógeno; y

5 en las que R_8 es de uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, -alquilo $C_{1-8}(R_9)$, -alcoxi $C_{1-8}(R_9)$, -O-cicloalquilo(R_{10}), -O-arilo(R_{10}), -C(=O)H, -C(=O)-alquilo $C_{1-8}(R_9)$,
 -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-alquilo $C_{1-8}(R_9)$, -C(=O)-N(alquilo $C_{1-8}(R_9)$)₂, -C(=O)-NH-arilo(R_{10}),
 10 -C(=O)-cicloalquilo(R_{10}), -C(=O)-heterociclilo(R_{10}), -C(=O)-arilo(R_{10}), -C(=O)-heteroarilo(R_{10}), -CO₂H, -CO₂-alquilo $C_{1-8}(R_9)$, -CO₂-arilo(R_{10}), -C(=NH)-NH₂, -SO₂-alquilo $C_{1-8}(R_9)$, -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-alquilo $C_{1-8}(R_9)$, -SO₂-N(alquilo $C_{1-8}(R_9)$)₂, -SO₂-arilo(R_{10}), -SH, -S-alquilo $C_{1-8}(R_9)$, -S-alquilo C_{1-8} -S-alquilo $C_{1-8}(R_9)$, -S-alquilo C_{1-8} -alcoxi $C_{1-8}(R_9)$,
 -S-alquilo C_{1-8} -NH-alquilo $C_{1-8}(R_9)$, -NH₂, -NH-alquilo $C_{1-8}(R_9)$, -N(alquilo $C_{1-8}(R_9)$)₂, ciano, halo, hidroxilo, nitro, oxo,
 -cicloalquilo(R_{10}), -heterociclilo(R_{10}), -arilo(R_{10}) y -heteroarilo(R_{10}) cuando está fijado a un átomo de carbono;
 15 R_9 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, -alcoxi C_{1-8} , -NH₂, -NH-alquilo C_{1-8} , -N(alquilo C_{1-8})₂,
 -C(=O)H, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-alquilo C_{1-8} , -C(=O)-N(alquilo C_{1-8})₂, -CO₂H, -CO₂-alquilo C_{1-8} , SO₂-alquilo C_{1-8} ,
 -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-alquilo C_{1-8} , -SO₂-N(alquilo C_{1-8})₂, ciano, (halo)₁₋₃, hidroxilo, nitro y oxo;
 20 R_{10} está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, -alquilo C_{1-8} , -C(=O)H, -C(=O)-alquilo C_{1-8} ,
 -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-alquilo C_{1-8} , -C(=O)-N(alquilo C_{1-8})₂, -CO₂H-CO₂ alquilo C_{1-4} , -SO₂-alquilo C_{1-8} ,
 -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-alquilo C_{1-8} y -SO₂-N(alquilo C_{1-8})₂ cuando está fijado a un átomo de nitrógeno; y
 en los que R_{10} es de uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en
 hidrógeno, -alquilo C_{1-8} , -alcoxi C_{1-8} , -C(=O)H, -C(=O)-alquilo C_{1-8} , -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-alquilo C_{1-8} ,
 -C(=O)-N(alquilo C_{1-8})₂, -CO₂H, -CO₂-alquilo C_{1-4} , -SO₂-alquilo C_{1-8} , -SO₂-NH₂-SO₂-NH-alquilo C_{1-8} , -SO₂-N(alquilo C_{1-8})₂, -NH₂, -NH-alquilo C_{1-8} , -N(alquilo C_{1-8})₂, ciano, halo, hidroxilo, nitro y oxo cuando está fijado a un átomo de
 25 carbono;
 R_2 está seleccionado del grupo que consiste en -cicloalquilo(R_8), -heterociclilo(R_8), -arilo(R_8) y -heteroarilo(R_8),
 en las que β representa un átomo miembro del anillo de carbono quiral de -cicloalquilo(R_8) y -heterociclilo(R_8);
 q es 0, 1, 2 ó 3; y
 Z está seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo y -O-alquilo C_{1-8} ;
 que comprende las etapas de:

Esquema A

30 Etapa 1. Hacer reaccionar un Compuesto **A1**, en el que PG es un grupo protector alcoxycarbonilo C_{1-4} tal como Boc, con una primera fuente de hidrógeno, un primer complejo de ligando-metal que consiste esencialmente en un primer ligando conjugado con un primer aducto metálico, en un primer disolvente en presencia de un primer aditivo opcional a una primera temperatura elevada y a una primera presión elevada para proporcionar un Compuesto **A2** sustancialmente puro o un Compuesto **A3** sustancialmente puro:



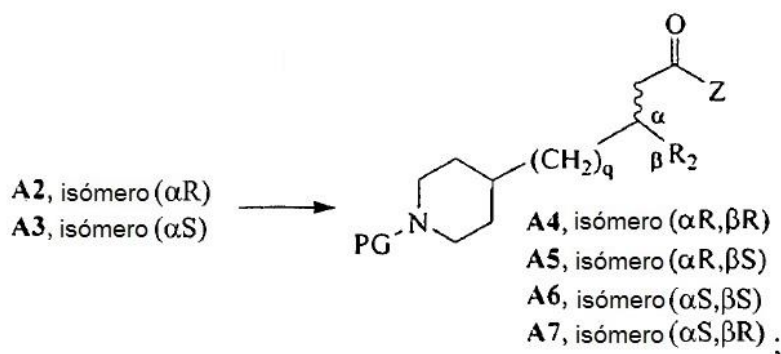
50 Etapa 2. Opcionalmente convertir el Compuesto **A2** o Compuesto **A3**, en cada uno de los cuales Z es hidroxilo, en un Compuesto **A2** o Compuesto **A3**, en cada uno de los cuales Z es -O-alquilo C_{1-8} ;

55 Etapa 3. Opcionalmente hidrogenar el Compuesto **A2** o Compuesto **A3**, cuando R_2 está seleccionado de entre -arilo(R_8) y -heteroarilo(R_8), con una segunda fuente de hidrógeno y un agente de hidrogenación, en un segundo disolvente a una segunda temperatura elevada y a una segunda presión elevada para proporcionar una mezcla isomérica de un Compuesto **A4**, Compuesto **A5**, Compuesto **A6** y Compuesto **A7**, en las que R_2 está seleccionado de entre -cicloalquilo(R_8) o -heterociclilo(R_8), hidrogenados a partir del correspondiente -arilo(R_8) y -heteroarilo(R_8), respectivamente, del Compuesto **A2** o Compuesto **A3**:

5

10

15



20

Etapa 4. Cuando cualquiera del Compuesto **A4**, Compuesto **A5**, Compuesto **A6** o Compuesto **A7**, en los que Z es hidroxilo, está presente, convertir cada uno de tales compuestos en el correspondiente Compuesto **A4**, Compuesto **A5**, Compuesto **A6** o Compuesto **A7**, en los que Z es -O-alquilo C₁₋₈;

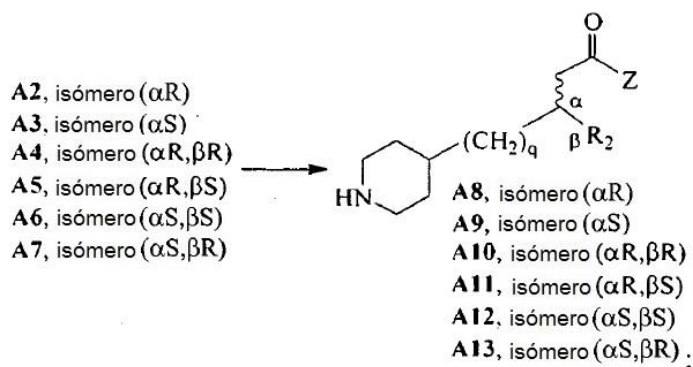
25

Etapa 5. Separar el Compuesto **A2**, el Compuesto **A3**, el Compuesto **A4**, el Compuesto **A5**, el Compuesto **A6** y el Compuesto **A7**, en cada uno de los cuales Z es -O-alquilo C₁₋₈, a partir de la mezcla isomérica;

30

35

40



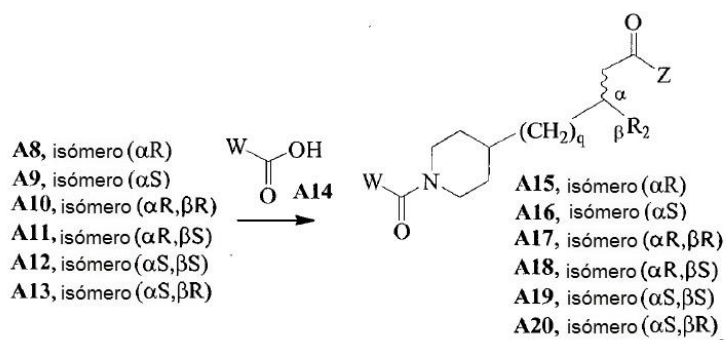
45

Etapa 7. Hacer reaccionar el compuesto seleccionado de entre el Compuesto **A8** al Compuesto **A13**, en cada uno de los cuales Z es -O-alquilo C₁₋₈, con un Compuesto **A14** para proporcionar un compuesto correspondiente respectivamente seleccionado de entre el Compuesto **A15** a un Compuesto **A20** de Fórmula (I):

50

55

60



y

65

Etapa 8. Convertir el compuesto seleccionado de entre el Compuesto **A15** al Compuesto **A20**, en cada uno de los cuales Z es -O-alquilo C₁₋₈, en un correspondiente Compuesto **A15** a Compuesto **A20**, en cada uno de los cuales Z es hidroxilo, de Fórmula (I).

El proceso descrito anteriormente en el presente documento comprende opcionalmente además la etapa de:

5 Etapa 5a. Deshidrogenar el Compuesto **A7**, en el que Z es -O-alquilo C₁₋₈ y R₂ está seleccionado de entre -cicloalquilo(R₈) o -heterociclilo(R₈), en el Compuesto **A3**, en el que Z es -O-alquilo C₁₋₈ y R₂ está seleccionado de entre -arilo(R₈) o -heteroarilo(R₈), deshidrogenados a partir del correspondiente -cicloalquilo(R₈) o -heterociclilo(R₈), respectivamente, del Compuesto **A7**, y a continuación repetir la Etapa 3 utilizando dicho Compuesto **A3** como material de partida.

10 Un ejemplo 1 del proceso incluye un proceso en el que la primera fuente de hidrógeno está seleccionada de entre hidrógeno gaseoso o un exceso de ácido fórmico.

Un ejemplo 2 del proceso incluye un proceso en el que el primer complejo de ligando-metal consiste esencialmente en un primer ligando conjugado con un primer aducto metálico,
 15 en el que el primer ligando está seleccionado del grupo que consiste en (R)-PhanePhos, (S)-PhanePhos, (R)-An-PhanePhos, (S)-An-PhanePhos, (R)-Xyl-PhanePhos, (S)-Xyl-PhanePhos, (R)-MeOXyl-PhanePhos, (S)-MeOXyl-PhanePhos, (R)-iPr-PhanePhos, (S)-iPr-PhanePhos, (R,R)-Me-DuPhos, (S,S)-Me-DuPhos, (R)-P-Phos, (S)-P-Phos, (R)-Xyl-P-Phos, (S)-Xyl-P-Phos, (R)-Ph-PHOX, (S)-Ph-PHOX, (R)-iPr-PHOX, (S)-iPr-PHOX, (R)-Me-BoPhoz, (S)-Me-BoPhoz, CF₃Ph-(R)-Me-BoPhoz, CF₃Ph-(S)-Me-BoPhoz, (R)-fenetil-(R)-Me-BoPhoz, (R)-fenetil-(S)-Me-BoPhoz, 3,4-di-Cl-Ph-(R)-Me-BoPhoz, 3,4-diCl-Ph-(S)-Me-BoPhoz, Xyl-(R)-Me-BoPhoz, Xyl-(S)-Me-BoPhoz, (R)-Binol-(R)-Me-BoPhoz, (R)-Binol-(S)-Me-BoPhoz, (S)-Binol-(S)-Me-BoPhoz, (S)-Binol-(R)-Me-BoPhoz, PCy-(R)-Me-BoPhoz, PCy-(S)-Me-BoPhoz, (R)-iPr-BoPhoz, (S)-iPr-BoPhoz, (R)-Et-BoPhoz, (S)-Et-BoPhoz, (R)-fenetil-(S)-BoPhoz, (R)-fenetil-(R)-BoPhoz, (S)-fenetil-(R)-BoPhoz, (S)-fenetil-(S)-BoPhoz, (R)-Ph-BoPhoz, (S)-Ph-BoPhoz, (R)-Bn-BoPhoz y (S)-Bn-BoPhoz, y
 20 en el que el primer aducto metálico está seleccionado del grupo que consiste en [Rh(COD)]BF₄, [Rh(COD)₂]OTf, [Rh(etileno)₂]Cl₂, [Rh(etileno)₂](acac), [Rh(CO)₂](acac), [Rh(COD)Cl]₂, [Rh(COD)(acac)], [Ru(COD)(CF₃COO)₂]₂, [Ru(COD)(CH₃COO)₂], [Ru(COD)(metilalilo)₂], [Ru(benceno)Cl₂]₂, [Ru(p-cimeno)Cl₂]₂, [Ru(mesitileno)Cl₂]₂, [Ir(COD)Cl]₂, [Ir(COD)₂]BF₄ e [Ir(COD)₂]BAR_F.

Un ejemplo 3 del proceso incluye un proceso en el que el primer complejo de ligando-metal está seleccionado del grupo que consiste en (R)-An-PhanePhos/[Rh(COD)]BF₄, (R)-Binol-(R)-Me-BoPhoz&[Ir(COD)Cl]₂, (R)-Bn-BO-Phoz&[Ir(COD)Cl]₂, (R)-Et-BoPhoz&[Ir(COD)Cl]₂, (R)-iPr-BoPhoz&[Ir(COD)Cl]₂, (R)-iPr-BoPhoz&[Rh(COD)₂]OTf, (R)-iPr-PHOX/[Ir(COD)]BAR_F, (R)-iPr-PHOX/[Ir(COD)]BF₄, (R)-Me-BoPhoz&[Ir(COD)Cl]₂, (R)-Me-Bo-Phoz&[Rh(CO)₂](acac), (R)-Me-BoPhoz&[Rh(COD)₂]OTf, (R)-Me-BoPhoz&[Rh(etileno)₂](acac), (R)-Me-Bo-Phoz&[Rh(etileno)₂]Cl₂, (R)-Me-BoPhoz/[RuCl₂(DMF)₂], (R)-MeOXyl-PhanePhos/[Rh(COD)]BF₄, (R)-PhanePhos&[Ir(COD)Cl]₂, (R)-PhanePhos/[Rh(COD)]BF₄, (R)-PhanePhos&[Rh(etileno)₂]Cl₂, (R)-PhanePhos/[RuCl₂(DMF)₂], (R)-Ph-BoPhoz&[Ir(COD)Cl]₂, (R)-fenetil-(R)-BoPhoz&[Rh(etileno)₂]Cl₂, (R)-fenetil-(S)-BoPhoz&[Ir(COD)Cl]₂, (R)-fenetil-(S)-BoPhoz&[Rh(etileno)₂]Cl₂, (R)-fenetil-(S)-Me-BoPhoz&[Ir(COD)Cl]₂, (R)-Ph-PHOX/[Ir(COD)]BAR_F, (R)-P-Phos&[Ir(COD)Cl]₂, (R)-Tol-Binap/[RuCl(p-cimeno)]Cl, (R)-Xyl-Binap&[Ir(COD)Cl]₂, (R)-Xyl-PhanePhos&[Ir(COD)Cl]₂, (R)-Xyl-PhanePhos/[Rh(COD)]BF₄, (R)-Xyl-PhanePhos&[Ru(COD)(CF₃COO)₂]₂, (R)-Xyl-PhanePhos&[Ru(COD)(metilalilo)₂], (R)-Xyl-PhanePhos/[RuCl₂(DMF)₂], (R)-Xyl-P-Phos&[Ir(COD)Cl]₂, (R)-Xyl-P-Phos&[Rh(CO)₂](acac), (R)-Xyl-P-Phos&[Rh(etileno)₂](acac), (R)-Xyl-P-Phos&[Rh(etileno)₂]Cl₂, (R)-Xyl-P-Phos&[Ru(p-cimeno)Cl]Cl, (R)-Xyl-P-Phos/[RuCl₂(DMF)₂], (R,R)-MeDuPhos/[Rh(COD)]BF₄, (S)-Binol-(R)-Me-BoPhoz&[Ir(COD)Cl]₂, (S)-Binol-(R)-Me-BoPhoz&[Rh(COD)₂]OTf, (S)-etil-naftil-(R)-BoPhoz&[Ir(COD)Cl]₂, (S)-iPr-PhanePhos/[Rh(COD)]BF₄, (S)-Me-BoPhoz&[Ir(COD)Cl]₂, (S)-Me-BoPhoz/[RuCl₂(DMF)₂], (S)-PhanePhos&[Ir(COD)Cl]₂, (S)-PhanePhos/[Rh(COD)]BF₄, (S)-PhanePhos/[RuCl₂(DMF)₂], (S)-P-Phos/[Ir(COD)Cl], (S)-P-Phos&[Ir(COD)Cl]₂, (S)-P-Phos/[Ru(benceno)Cl]Cl, (S)-P-Phos/[RuCl₂(DMF)₂], (S)-Tol-Binap/[RuCl(p-cimeno)]Cl, (S)-Tol-P-Phos&[Ir(COD)Cl]₂, (S)-Xyl-Binap&[Ir(COD)Cl]₂, (S)-Xyl-PhanePhos&[Ir(COD)Cl]₂, (S)-Xyl-PhanePhos&[Rh(COD)₂]OTf, (S)-Xyl-PhanePhos/[RuCl₂(DMF)₂], (S)-Xyl-P-Phos/[Ir(COD)Cl], (S)-Xyl-P-Phos&[Ir(COD)Cl]₂, (S)-Xyl-P-Phos/[RuCl₂(DMF)₂], 2,4,6-F₃Ph-(R)-Me-BoPhoz&[Ir(COD)Cl]₂, 3,4-diClPh-(R)-Me-BoPhoz&[Ir(COD)Cl]₂, CF₃Ph-(R)-Me-BoPhoz&[Rh(COD)₂]OTf, DPPF&[Ir(COD)Cl]₂, DtBPF&[Ir(COD)Cl]₂, PCy-(R)-Me-BoPhoz&[Ir(COD)Cl]₂, PCy-(R)-Me-Bo-Phoz&[Rh(COD)₂]OTf, pFPh-(R)-Bn-BoPhoz&[Ir(COD)Cl]₂, pFPh-(R)-Et-BoPhoz&[Ir(COD)Cl]₂, pFPh-(R)-Me-Bo-Phoz&[Ir(COD)Cl]₂ y Xyl-(R)-Me-BoPhoz&[Ir(COD)Cl]₂.

Un ejemplo 4 del proceso incluye un proceso en el que el primer disolvente está seleccionado del grupo que consiste en MeOH, DCE, EtOH, IPA, THF, tolueno, EtOAc, 2-propanol y DMF y mezclas de los mismos.

Un ejemplo 5 del proceso incluye un proceso en el que el primer aditivo opcional está seleccionado del grupo que consiste en AcOH, Et₃N, HBF₄, eterato de HBF₄, HCl, eterato de HCl, CF₃COOH, CH₃COOH y TsOH, y, cuando está presente, se encuentra en una cantidad de hasta aproximadamente 1,2 Eq.

Un ejemplo 6 del proceso incluye un proceso en el que la primera temperatura se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 25°C y aproximadamente 90°C, o se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 50°C y aproximadamente 90°C.

Un ejemplo 7 del proceso incluye un proceso en el que la primera presión se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 3 bar y aproximadamente 30 bar, o se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 25 bar y aproximadamente 30 bar.

Un ejemplo 8 del proceso incluye un proceso en el que, cuando Z es hidroxilo para el Compuesto A1, el primer ligando está seleccionado del grupo que consiste en (R)-Xyl-PhanePhos, (S)-Xyl-PhanePhos, (R)-PhanePhos, (S)-PhanePhos, (R)-An-PhanePhos, (S)-An-PhanePhos, (R)-Me-BoPhoz, (S)-Me-BoPhoz, (R)-MeOXyl-PhanePhos, (S)-MeOXyl-PhanePhos, (R)-iPr-PhanePhos, (S)-iPr-PhanePhos, PCy-(R)-Me-BoPhoz y PCy-(S)-Me-BoPhoz, el primer aducto metálico está seleccionado del grupo que consiste en [Rh(COD)₂]BF₄, [Rh(COD)₂]OTf, [Rh(etileno)₂]Cl₂, [Rh(etileno)₂](acac), [Rh(CO)₂](acac), [Rh(COD)Cl]₂, [Rh(COD)(acac)], [Ru(COD)(CF₃COO)₂]₂, [Ru(COD)(CH₃COO)₂], [Ru(COD)(metilalilo)₂], [Ru(benceno)Cl₂]₂, [Ru(p-cimeno)Cl₂]₂, [Ru(mesitileno)Cl₂]₂, [Ir(COD)Cl]₂, [Ir(COD)₂]BF₄ e [Ir(COD)₂]BARF, la primera temperatura se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 25°C y aproximadamente 70°C, y la primera presión se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 3 bar y aproximadamente 30 bar.

Un ejemplo 9 del proceso incluye un proceso en el que, cuando Z es hidroxilo para el Compuesto A1, el primer complejo de ligando-metal está seleccionado del grupo que consiste en (R)-An-PhanePhos/[Rh(COD)]BF₄, (R)-Me-BoPhoz&[Ir(COD)Cl]₂, (R)-MeOXyl-PhanePhos/[Rh(COD)]BF₄, (R)-PhanePhos/[Rh(COD)]BF₄, (R)-PhanePhos&[Rh(COD)₂]OTf, (R)-PhanePhos/[RuCl₂(DMF)₂], (R)-Tol-Binap/[RuCl(p-cimeno)]Cl, (R)-Xyl-PhanePhos&[Ru(COD)(CF₃COO)₂]₂, (R)-Xyl-PhanePhos&[Ru(COD)(metilalilo)₂], (R)-Xyl-PhanePhos/[RuCl₂(DMF)₂], (R)-Xyl-P-Phos/[RuCl₂(DMF)₂], (S)-iPr-PhanePhos/[Rh(COD)]BF₄, (S)-Me-BoPhoz/[RuCl₂(DMF)₂], (S)-PhanePhos/[RuCl₂(DMF)₂], (S)-Tol-Binap/[Ru-Cl(p-cimeno)]Cl, (S)-Xyl-PhanePhos&[Rh(COD)₂]OTf y (S)-Xyl-PhanePhos/[RuCl₂(DMF)₂].

Un ejemplo 10 del proceso incluye un proceso en el que, cuando Z es hidroxilo para el Compuesto A1, el primer ligando está seleccionado del grupo que consiste en (R)-Xyl-PhanePhos, (S)-Xyl-PhanePhos, (R)-PhanePhos, (S)-PhanePhos, (R)-An-PhanePhos, (S)-An-PhanePhos, (R)-Me-BoPhoz, (S)-Me-BoPhoz, (R)-MeOXyl-PhanePhos y (S)-MeOXyl-PhanePhos, y el primer aducto metálico está seleccionado del grupo que consiste en [Rh(COD)₂]BF₄, [Rh(COD)₂]OTf, [Ru(COD)(CF₃COO)₂]₂, [Ru(COD)(metilalilo)₂], [Ru(benceno)Cl₂]₂ e [Ir(COD)Cl]₂.

Un ejemplo 11 del proceso incluye un proceso en el que, cuando Z es hidroxilo para el Compuesto A1, el primer ligando está seleccionado del grupo que consiste en (R)-Xyl-PhanePhos, (S)-Xyl-PhanePhos, (R)-PhanePhos, (S)-PhanePhos, (R)-An-PhanePhos, (S)-An-PhanePhos, (R)-MeOXyl-PhanePhos y (S)-MeOXyl-PhanePhos, y el primer aducto metálico está seleccionado del grupo que consiste en [Rh(COD)₂]BF₄, [Rh(COD)₂]OTf, [Ru(COD)(CF₃COO)₂]₂, [Ru(COD)(metilalilo)₂] y [Ru(benceno)Cl₂]₂.

Un ejemplo 12 del proceso incluye un proceso en el que, cuando Z es hidroxilo para el Compuesto A1, el primer ligando está seleccionado del grupo que consiste en (R)-Me-BoPhoz y (S)-Me-BoPhoz, el primer aducto metálico es [Ir(COD)Cl]₂, el primer disolvente está seleccionado del grupo que consiste en THF, DCE y EtOAc, la primera temperatura se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 65°C y aproximadamente 70°C, y la primera la presión se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 25 bar y aproximadamente 30 bar.

Un ejemplo 13 del proceso incluye un proceso en el que, cuando Z es hidroxilo para el Compuesto A1, el primer ligando está seleccionado del grupo que consiste en (R)-PhanePhos, (S)-PhanePhos, (R)-An-PhanePhos, (S)-An-PhanePhos, (R)-Xyl-PhanePhos, (S)-Xyl-PhanePhos, (R)-MeOXyl-PhanePhos, (S)-MeOXyl-PhanePhos, (S)-iPr-PhanePhos y (R)-iPr-PhanePhos, el primer aducto metálico está seleccionado del grupo que consiste en [Rh(COD)₂]BF₄, [Rh(COD)₂]OTf, [Rh(etileno)₂]Cl₂, [Rh(etileno)₂](acac), [Rh(CO)₂](acac), [Rh(COD)Cl]₂ y [Rh(COD)(acac)], el primer disolvente es MeOH, la primera temperatura es aproximadamente 25°C a aproximadamente 60°C, y la primera presión es de aproximadamente 3 bar a aproximadamente 30 bar.

Un ejemplo 14 del proceso incluye un proceso en el que, cuando Z es hidroxilo para el Compuesto A1, el primer ligando está seleccionado del grupo que consiste en (R)-PhanePhos, (S)-PhanePhos, (R)-An-PhanePhos, (S)-An-PhanePhos, (R)-Xyl-PhanePhos, (S)-Xyl-PhanePhos, (R)-MeOXyl-PhanePhos, (S)-MeOXyl-PhanePhos, (S)-iPr-PhanePhos y (R)-iPr-PhanePhos, el primer aducto metálico está seleccionado del grupo que consiste en [Ru(COD)(CF₃COO)₂]₂, [Ru(COD)(CH₃COO)₂], [Ru(COD)(metilalilo)₂], [Ru(benceno)Cl₂]₂, [Ru(p-cimeno)Cl₂]₂ y [Ru(mesitileno)Cl₂]₂, el primer disolvente está seleccionado del grupo que consiste en MeOH, EtOH, IPA, DCE, THF, tolueno, EtOAc, DMF y mezclas de los mismos, y el primer aditivo opcional está seleccionado del grupo que consiste en AcOH, CF₃CO₂H y Et₃N, la primera temperatura se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 40°C y aproximadamente 70°C, y la primera presión se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 3 bar y aproximadamente 30 bar.

Un ejemplo **15** del proceso incluye un proceso en el que, cuando Z es hidroxilo para el Compuesto **A1**, el primer ligando es (*R*)-XylPhanePhos, el primer aducto metálico está seleccionado del grupo que consiste en [Ru(COD)(CF₃COO)₂]₂, [Ru(COD)(CH₃COO)₂], [Ru(COD)(metilalilo)₂], [Ru(benceno)Cl₂]₂, [Ru(*p*-cimeno)Cl₂]₂ y [Ru(mesitileno)Cl₂]₂, el primer disolvente está seleccionado del grupo que consiste en MeOH, DMF y mezclas de los mismos, el primer aditivo opcional es Et₃N, la primera temperatura se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 40°C y aproximadamente 60°C, y la primera presión se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 3 bar y aproximadamente 30 bar.

Un ejemplo **16** del proceso incluye un proceso en el que, cuando Z es hidroxilo para el Compuesto **A1**, el primer ligando es (*R*)-XylPhanePhos, el primer aducto metálico está seleccionado del grupo que consiste en [Ru(COD)(CF₃COO)₂]₂, [Ru(COD)(CH₃COO)₂], [Ru(COD)(metilalilo)₂], [Ru(benceno)Cl₂]₂, [Ru(*p*-cimeno)Cl₂]₂ y [Ru(mesitileno)Cl₂]₂, el primer disolvente está seleccionado del grupo que consiste en MeOH, DMF y mezclas de los mismos, el primer aditivo opcional es AcOH, la primera temperatura es aproximadamente 40°C, y la primera presión es aproximadamente 10 bar.

Un ejemplo **17** del proceso incluye un proceso en el que, cuando Z es hidroxilo para el Compuesto **A1**, el primer ligando es (*R*)-XylPhanePhos, el primer aducto metálico está seleccionado del grupo que consiste en [Ru(COD)(CF₃COO)₂]₂, [Ru(COD)(CH₃COO)₂], [Ru(COD)(metilalilo)₂], [Ru(benceno)Cl₂]₂, [Ru(*p*-cimeno)Cl₂]₂ y [Ru(mesitileno)Cl₂]₂, el primer disolvente está seleccionado del grupo que consiste en MeOH, EtOH, IPA, DCE, THF, tolueno, EtOAc, DMF y mezclas de los mismos, la primera temperatura es aproximadamente 40°C, y la primera presión es aproximadamente 10 bar.

Un ejemplo **18** del proceso incluye un proceso en el que, cuando Z es hidroxilo para el Compuesto **A1**, el primer ligando es (*R*)-XylPhanePhos, el primer aducto metálico es [Ru(COD)(CF₃COO)₂]₂, [Ru(COD)(CH₃COO)₂] y [Ru(COD)(metilalilo)₂], el primer disolvente es MeOH, el primer aditivo opcional es AcOH, la primera temperatura es aproximadamente 40°C, y la primera presión es aproximadamente 10 bar.

Un ejemplo **19** del proceso incluye un proceso en el que, cuando Z es -O-alquilo C₁₋₈ para el Compuesto **A1**, el primer ligando está seleccionado del grupo que consiste en (*R*)-PhanePhos, (*S*)-PhanePhos, (*R*)-An-PhanePhos, (*S*)-An-PhanePhos, (*R*)-Xyl-PhanePhos, (*S*)-Xyl-PhanePhos, (*R*)-MeOXyl-PhanePhos, (*S*)-MeOXyl-PhanePhos, (*R*)-iPr-PhanePhos, (*S*)-iPr-PhanePhos, (*R,R*)-Me-DuPhos, (*S,S*)-Me-DuPhos, (*R*)-P-Phos, (*S*)-P-Phos, (*R*)-Xyl-P-Phos, (*S*)-Xyl-P-Phos, (*R*)-Ph-PHOX, (*S*)-Ph-PHOX, (*R*)-iPr-PHOX, (*S*)-iPr-PHOX, (*R*)-Me-BoPhoz, (*S*)-Me-BoPhoz, CF₃Ph-(*R*)-Me-BoPhoz, CF₃Ph-(*S*)-Me-BoPhoz, (*R*)-fenetil-(*S*)-Me-BoPhoz, 3,4-diCl-Ph-(*R*)-Me-BoPhoz, 3,4-diCl-Ph-(*S*)-Me-BoPhoz, Xyl-(*R*)-Me-BoPhoz, Xyl-(*S*)-Me-BoPhoz, (*R*)-Binol-(*R*)-Me-BoPhoz, (*R*)-Binol-(*S*)-Me-BoPhoz, (*S*)-Binol-(*S*)-Me-BoPhoz, (*S*)-Binol-(*R*)-Me-BoPhoz, PCy-(*R*)-Me-BoPhoz, PCy-(*S*)-Me-BoPhoz, (*R*)-iPr-BoPhoz, (*S*)-iPr-BoPhoz, (*R*)-Et-BoPhoz, (*S*)-Et-BoPhoz, (*R*)-fenetil-(*S*)-BoPhoz, (*R*)-fenetil-(*R*)-BoPhoz, (*S*)-fenetil-(*R*)-BoPhoz, (*S*)-fenetil-(*S*)-BoPhoz, (*R*)-Ph-BoPhoz, (*S*)-Ph-BoPhoz, (*R*)-Bn-BoPhoz y (*S*)-Bn-BoPhoz, el primer aducto metálico está seleccionado del grupo que consiste en [Ir(COD)₂]BAR_F, [Ir(COD)₂]BF₄, [Ir(COD)Cl]₂, [Rh(etileno)₂Cl]₂, [Rh(etileno)₂(acac)], [Rh(COD)Cl]₂ y [Rh(COD)(acac)], el primer disolvente está seleccionado del grupo que consiste en MeOH, DCE, EtOH, IPA, THF, tolueno, EtOAc, DMF, y mezclas de los mismos, el primer aditivo opcional está seleccionado del grupo que consiste en Et₃N, HBF₄, CH₃COOH y TsOH, y, cuando está presente, se encuentra en una cantidad de hasta aproximadamente 1,2 Eq., la primera temperatura se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 50°C y aproximadamente 70°C, y la primera presión se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 10 bar y aproximadamente 30 bar.

Un ejemplo **20** del proceso incluye un proceso en el que, cuando Z es -O-alquilo C₁₋₈ para el Compuesto **A1**, el primer complejo de ligando-metal está seleccionado del grupo que consiste en (*R*)-An-PhanePhos/[Rh(COD)]BF₄, (*R*)-Binol-(*R*)-Me-BoPhoz&[Ir(COD)Cl]₂, (*R*)-Bn-BoPhoz&[Ir(COD)Cl]₂, (*R*)-iPr-BoPhoz&[Rh(COD)₂]OTf, (*R*)-iPr-PHOX/[Ir(COD)]BAR_F, (*R*)-iPr-PHOX/[Ir(COD)]BF₄, (*R*)-Me-BoPhoz&[Ir(COD)Cl]₂, (*R*)-Me-BoPhoz&[Rh(CO)₂(acac)], (*R*)-Me-Bo-Phoz&[Rh(COD)₂]OTf, (*R*)-Me-BoPhoz&[Rh(etileno)₂(acac)], (*R*)-Me-BoPhoz&[Rh(etileno)₂Cl]₂, (*R*)-Me-Bo-Phoz/[RuCl₂(DMF)₂], (*R*)-PhanePhos&[Ir(COD)Cl]₂, (*R*)-PhanePhos&[Rh(etileno)₂Cl]₂, (*R*)-Ph-BoPhoz&[Ir(COD)Cl]₂, (*R*)-fenetil-(*R*)-BoPhoz&[Rh(etileno)₂Cl]₂, (*R*)-fenetil-(*S*)-BoPhoz&[Rh(etileno)₂Cl]₂, (*R*)-fenetil-(*S*)-Me-BoPhoz&[Ir(COD)Cl]₂, (*R*)-Ph-PHOX/[Ir(COD)]BAR_F, (*R*)-Xyl-

Phanephos/[Rh(COD)]BF₄, (R)-Xyl-P-Phos&[Rh(CO)₂(acac)], (R)-Xyl-P-Phos&[Rh(etileno)₂(acac)], (R)-Xyl-P-Phos&[Rh(etileno)₂Cl]₂, (R)-Xyl-P-Phos/[Ru(p-cimeno)Cl]Cl, (R,R)-MeDuPhos/[Rh(COD)]BF₄, (S)-Binol-(R)-Me-BoPhoz&[Ir(COD)Cl]₂, (S)-Binol-(R)-Me-BoPhoz&[Rh(COD)₂]OTf, (S)-Me-BoPhoz&[Ir(COD)Cl]₂ (S)-PhanePhos/[Rh(COD)]BF₄, (S)-P-Phos/[Ir(COD)]Cl, (S)-P-Phos/[Ru(benceno)Cl]Cl, (S)-P-Phos/[RuCl₂(DMF)₂], (S)-Xyl-P-Phos&[Ir(COD)Cl]₂, (S)-Xyl-P-Phos/[Ir(COD)Cl], (S)-Xyl-P-Phos/[RuCl₂(DMF)₂], 3,4-diClPh-(R)-Me-BoPhoz&[Ir(COD)Cl]₂, CF₃Ph-(R)-Me-Bo-Phoz&[Rh(COD)₂]OTf, PCy-(R)-Me-BoPhoz&[Ir(COD)Cl]₂ y Xyl-(R)-Me-BoPhoz&[Ir(COD)Cl]₂.

Un ejemplo **21** del proceso incluye un proceso en el que, cuando Z es -O-alquilo C₁₋₈ para el Compuesto **A1**, el primer ligando está seleccionado del grupo que consiste en (R)-PhanePhos, (S)-PhanePhos, (R)-An-PhanePhos, (R)-Xyl-PhanePhos, (S)-P-Phos, (R)-Xyl-P-Phos, (S)-Xyl-P-Phos, (R)-Ph-PHOX, (R)-iPr-PHOX, (R)-Me-BoPhoz, (S)-Me-Bo-Phoz, CF₃Ph-(R)-Me-BoPhoz, CF₃Ph-(S)-Me-BoPhoz, 3,4-dici-Ph-(R)-Me-BoPhoz, 3,4-diCl-Ph-(S)-Me-BoPhoz, Xyl-(R)-Me-BoPhoz, (R)-Binol-(R)-Me-BoPhoz, (S)-Binol-(R)-Me-BoPhoz, (R)-iPr-BoPhoz, (S)-iPr-BoPhoz, (R)-fenetil-(S)-BoPhoz, (R)-fenetil-(R)-BoPhoz, (R)-Ph-BoPhoz y (R)-Bn-BoPhoz, el primer aducto metálico está seleccionado del grupo que consiste en [Rh(COD)₂]BF₄, [Rh(COD)₂]OTf, [Rh(etileno)₂Cl]₂, [Rh(etileno)₂(acac)], [Rh(CO)₂(acac)], [Ru(p-cimeno)Cl]₂, [Ir(COD)Cl]₂ e [Ir(COD)]BAR_F, el primer disolvente está seleccionado del grupo que consiste en MeOH, DCE, EtOH, tolueno, EtOAc, 2-propanol, THF, y mezclas de los mismos, el primer aditivo opcional está seleccionado del grupo que consiste en HBF₄, AcOH y TsOH, y, cuando está presente, se encuentra en una cantidad de hasta aproximadamente 1,2 Eq., la primera temperatura se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 50°C y aproximadamente 90°C, y la primera presión se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 10 bar y aproximadamente 30 bar.

Un ejemplo **22** del proceso incluye un proceso en el que, cuando Z es -O-alquilo C₁₋₈ para el Compuesto **A1**, el primer ligando está seleccionado del grupo que consiste en (R)-PhanePhos, (S)-PhanePhos, (S)-P-Phos, (R)-Xyl-P-Phos, (S)-Xyl-P-Phos, (R)-Ph-PHOX, (R)-iPr-PHOX, (R)-Me-BoPhoz, (S)-Me-BoPhoz, CF₃Ph-(R)-Me-BoPhoz, CF₃Ph-(S)-Me-BoPhoz, 3,4-diCl-Ph-(R)-Me-BoPhoz, 3,4-diCl-Ph-(S)-Me-BoPhoz, Xyl-(R)-Me-BoPhoz, Xyl-(S)-Me-Bo-Phoz, (R)-Binol-(R)-Me-BoPhoz, (S)-Binol-(R)-Me-BoPhoz, (R)-fenetil-(S)-BoPhoz, (R)-fenetil-(R)-BoPhoz, (R)-Bn-BoPhoz y (S)-Bn-BoPhoz, el primer aducto metálico está seleccionado del grupo que consiste en [Rh(COD)₂]BF₄, [Rh(COD)₂]OTf, [Rh(COD)Cl]₂, [Rh(etileno)₂Cl]₂, [Rh(etileno)₂(acac)], [Rh(CO)₂(acac)], [Ru(p-cimeno)Cl]₂, [Ir(COD)Cl]₂, [Ir(COD)₂]BF₄ e [Ir(COD)₂]BAR_F, el primer disolvente está seleccionado del grupo que consiste en DCE, THF, tolueno, EtOAc, y mezclas de los mismos, el primer aditivo opcional está seleccionado del grupo que consiste en HBF₄ y TsOH, y, cuando está presente, se encuentra en una cantidad de hasta aproximadamente 1,2 Eq., la primera temperatura se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 50°C y aproximadamente 90°C, y la primera presión es aproximadamente 30 bar.

Un ejemplo **23** del proceso incluye un proceso en el que, cuando Z es -O-alquilo C₁₋₈ para el Compuesto **A1**, el primer ligando está seleccionado del grupo que consiste en (R)-Me-BoPhoz, (S)-Me-BoPhoz, 3,4-diCl-Ph-(R)-Me-BoPhoz, 3,4-diCl-Ph-(S)-Me-BoPhoz, Xyl-(R)-Me-BoPhoz, Xyl-(S)-Me-BoPhoz, (R)-Bn-BoPhoz y (S)-Bn-BoPhoz, el primer aducto metálico está seleccionado del grupo que consiste en [Ir(COD)Cl]₂ e [Ir(COD)₂]BAR_F, el primer disolvente está seleccionado del grupo que consiste en MeOH, DCE, THF, tolueno, EtOAc, IPA, y mezclas de los mismos, el primer aditivo opcional es HBF₄, y, cuando está presente, se encuentra en una cantidad de hasta aproximadamente 1,2 Eq., la primera temperatura se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 50°C y aproximadamente 90°C, y la primera presión es de aproximadamente 25 bar a aproximadamente 30 bar.

Un ejemplo **24** del proceso incluye un proceso en el que, cuando R₂ está seleccionado de entre -arilo(R₈) y -heteroarilo(R₈) para el Compuesto **A2** o Compuesto **A3**, la segunda fuente de hidrógeno es hidrógeno gaseoso, el agente de hidrogenación está seleccionado de entre Pd/C al 10% o un segundo complejo de ligando-metal, en el que el segundo complejo de ligando-metal consiste esencialmente en un segundo ligando y un aducto metálico [Ir(COD)Cl]₂ combinado con yodo en una cantidad de hasta aproximadamente 0,1 Eq., en el que el Pd/C al 10% está presente en un intervalo de porcentaje en peso comprendido entre aproximadamente un 5% peso/peso (p/p) y aproximadamente un 20% (p/p), y en el que el segundo ligando está seleccionado del grupo que consiste en (R)-PhanePhos, (S)-PhanePhos, (R)-An-PhanePhos, (S)-An-PhanePhos, (R)-Xyl-PhanePhos, (S)-Xyl-PhanePhos, (R)-MeOXyl-PhanePhos, (S)-MeOXyl-PhanePhos, (R)-iPr-PhanePhos, (S)-iPr-PhanePhos, (R,R)-Me-DuPhos, (S,S)-Me-DuPhos, (R)-P-Phos, (S)-P-Phos, (R)-Xyl-P-Phos, (S)-Xyl-P-Phos, (R)-Tol-P-Phos, (S)-Tol-P-Phos, (R)-Ph-PHOX, (S)-Ph-PHOX, (R)-iPr-PHOX, (S)-iPr-PHOX, (R)-Me-BoPhoz, (S)-Me-BoPhoz, CF₃Ph-(R)-Me-

BoPhoz, CF₃Ph-(S)-Me-BoPhoz, (R)-fenetil-(R)-Me-BoPhoz, (R)-fenetil-(S)-Me-BoPhoz, (S)-etil-naftil-(R)-Me-BoPhoz, 3,4-diCl-Ph-(R)-Me-BoPhoz, 3,4-diCl-Ph-(S)-Me-BoPhoz, (R)-2,4,6-F₃Ph-(R)-Me-BoPhoz, (R)-2,4,6-F₃Ph-(S)-Me-BoPhoz, (S)-2,4,6-F₃Ph-(S)-Me-BoPhoz, (S)-2,4,6-F₃Ph-(R)-Me-BoPhoz, Xyl-(R)-Me-BoPhoz, Xyl-(S)-Me-BoPhoz, (R)-Binol-(R)-Me-BoPhoz, (R)-Binol-(S)-Me-BoPhoz, (S)-Binol-(S)-Me-BoPhoz, (S)-Binol-(R)-Me-BoPhoz, PCy-(R)-Me-BoPhoz, pFPh-(R)-Me-BoPhoz, pFPh-(S)-Me-BoPhoz, (R)-Et-BoPhoz, (S)-Et-BoPhoz, pFPh-(R)-Et-BoPhoz, pFPh-(S)-Et-BoPhoz, (R)-iPr-BoPhoz, (S)-iPr-BoPhoz, (R)-Et-BoPhoz, (S)-Et-BoPhoz, (R)-fenetil-(S)-BoPhoz, (R)-fenetil-(R)-BoPhoz, (S)-fenetil-(S)-BoPhoz, (S)-fenetil-(R)-BoPhoz, (R)-Ph-BoPhoz, (S)-Ph-BoPhoz, (R)-Bn-BoPhoz, (S)-Bn-BoPhoz, pFPh-(R)-Bn-BoPhoz, pFPh-(S)-Bn-BoPhoz, (R)-Xyl-Binap, (S)-Xyl-Binap y DPPF, el segundo disolvente está seleccionado del grupo que consiste en MeOH, DCE, EtOH, IPA, THF, tolueno, EtOAc, 1-BuOH y MTBE y mezclas de los mismos, el segundo aditivo opcional está seleccionado del grupo que consiste en Et₃N, iPr₂-NH, Cy₂NH, (R)-Ph-etil-NH₂, (S)-Ph-etil-NH₂, KI, KOH, K₂CO₃, ácido (R/S)-canforsulfónico y CH₃COOH, y, cuando está presente, se encuentra en una cantidad de hasta aproximadamente 1,2 Eq., la segunda temperatura se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 30°C y aproximadamente 80°C, o se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 40°C y aproximadamente 60°C, y la segunda presión se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 3 bar y aproximadamente 25 bar, o se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 10 bar y aproximadamente 25 bar, o se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 3 bar hasta aproximadamente 10 bar.

Un ejemplo 25 del proceso incluye un proceso en el que, cuando Z es hidroxil y R₂ está seleccionado de entre -arilo(R₈) y -heteroarilo(R₈) para el Compuesto A2 o Compuesto A3, el segundo complejo de ligando-metal está seleccionado del grupo que consiste en (R)-Me-BoPhoz&[Ir(COD)Cl]₂, (R)-PhanePhos&[Ir(COD)Cl]₂, (R)-P-Phos&[Ir(COD)Cl]₂, (R)-Xyl-Binap&[Ir(COD)Cl]₂, (R)-Xyl-PhanePhos&[Ir(COD)Cl]₂, (R)-Xyl-P-Phos&[Ir(COD)Cl]₂, (S)-Me-BoPhoz&[Ir(COD)Cl]₂, (S)-PhanePhos&[Ir(COD)Cl]₂, (S)-P-Phos&[Ir(COD)Cl]₂, (S)-Tol-P-Phos&[Ir(COD)Cl]₂, (S)-Xyl-Binap&[Ir(COD)Cl]₂, (S)-Xyl-PhanePhos&[Ir(COD)Cl]₂ y (S)-Xyl-P-Phos&[Ir(COD)Cl]₂.

Un ejemplo 26 del proceso incluye un proceso en el que, cuando Z es -O-alquilo C₁₋₈ y R₂ está seleccionado de entre -arilo(R₈) y -heteroarilo(R₈) para el Compuesto A2 o Compuesto A3, el segundo complejo de ligando-metal está seleccionado del grupo que consiste en (R)-Binol-(R)-Me-BoPhoz&[Ir(COD)Cl]₂, (R)-Et-BoPhoz&[Ir(COD)Cl]₂, (R)-iPr-Bo-Phoz&[Ir(COD)Cl]₂, (R)-Me-BoPhoz&[Ir(COD)Cl]₂, (R)-Ph-BoPhoz&[Ir(COD)Cl]₂, (R)-fenetil-(S)-BoPhoz&[Ir(COD)Cl]₂, (R)-Xyl-PhanePhos&[Ir(COD)Cl]₂, (R)-Xyl-P-Phos&[Ir(COD)Cl]₂, (S)-Binol-(R)-Me-BoPhoz&[Ir(COD)Cl]₂, (S)-etil-naftil-(R)-BoPhoz&[Ir(COD)Cl]₂, (S)-Me-BoPhoz&[Ir(COD)Cl]₂, (S)-Xyl-PhanePhos&[Ir(COD)Cl]₂, (S)-Xyl-P-Phos&[Ir(COD)Cl]₂, 2,4,6-F₃Ph-(R)-Me-BoPhoz&[Ir(COD)Cl]₂, DPPF&[Ir(COD)Cl]₂, DtBPF&[Ir(COD)Cl]₂, PCy-(R)-Me-BoPhoz&[Ir(COD)Cl]₂, pFPh-(R)-Bn-BoPhoz&[Ir(COD)Cl]₂, pFPh-(R)-Et-BoPhoz&[Ir(COD)Cl]₂, pFPh-(R)-Me-BoPhoz&[Ir(COD)Cl]₂ y Xyl-(R)-Me-BoPhoz&[Ir(COD)Cl]₂.

Un ejemplo 27 del proceso incluye un proceso en el que, cuando Z es hidroxil y R₂ está seleccionado de entre -arilo(R₈) y -heteroarilo(R₈) para el Compuesto A2 o Compuesto A3, el segundo ligando está seleccionado del grupo que consiste en (R)-P-Phos, (S)-P-Phos, (R)-Xyl-P-Phos, (S)-Xyl-P-Phos, (S)-Tol-P-Phos, (R)-Me-BoPhoz, (S)-Me-BoPhoz, (R)-Xyl-Binap y (S)-Xyl-Binap, el segundo disolvente está seleccionado del grupo que consiste en MeOH, DCE, EtOH, IPA, THF, tolueno, EtOAc y MTBE y mezclas de los mismos, la segunda temperatura se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 40°C y aproximadamente 60°C, y la segunda presión se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 3 bar y aproximadamente 25 bar, o se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 10 bar y aproximadamente 25 bar, o se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 3 bar y aproximadamente 10 bar.

Un ejemplo 28 del proceso incluye un proceso en el que, cuando Z es -O-alquilo C₁₋₈ y R₂ está seleccionado de entre -arilo(R₈) y -heteroarilo(R₈) para el Compuesto A2 o Compuesto A3, el segundo ligando está seleccionado del grupo que consiste en (R)-Xyl-PhanePhos, (R)-P-Phos, (S)-P-Phos, (R)-Xyl-P-Phos, (S)-Xyl-P-Phos, (S)-Tol-P-Phos, (R)-Me-BoPhoz, (S)-Me-BoPhoz, (R)-fenetil-(S)-Me-BoPhoz, (S)-etil-naftil-(R)-Me-BoPhoz, (R)-2,4,6-F₃Ph-(R)-Me-BoPhoz, Xyl-(R)-Me-BoPhoz, (R)-Binol-(R)-Me-BoPhoz, (S)-Binol-(R)-Me-BoPhoz, PCy-(R)-Me-BoPhoz, pFPh-(R)-Me-BoPhoz, (R)-Et-BoPhoz, pFPh-(R)-Et-BoPhoz, (R)-iPr-BoPhoz, (R)-Ph-BoPhoz, pFPh-(R)-Bn-BoPhoz, (R)-Xyl-Binap, (S)-Xyl-Binap, DtBPF y DPPF, el segundo disolvente está seleccionado del grupo que consiste en MeOH, DCE, EtOH, IPA, THF, tolueno, EtOAc, 1-BuOH y MTBE y mezclas de los mismos, la segunda temperatura se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 30°C y aproximadamente 80°C, y la segunda presión se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 3 bar y aproximadamente 25 bar.

Un ejemplo 29 del proceso incluye un proceso en el que, cuando R₂ está seleccionado de entre -arilo(R₈) y -heteroarilo(R₈) para el Compuesto A2 o Compuesto A3, la segunda fuente de hidrógeno es hidrógeno gaseoso,

el Pd/C al 10% está presente en un intervalo de porcentaje en peso comprendido entre aproximadamente un 5% (p/p) y aproximadamente un 20% (p/p),

el segundo disolvente está seleccionado del grupo que consiste en MeOH, DCE, EtOH, IPA, THF, tolueno, EtOAc, 1-BuOH y MTBE y mezclas de los mismos,

5 el segundo aditivo opcional está seleccionado del grupo que consiste en Et₃N, iPr₂-NH, Cy₂NH, (R)-Ph-etil-NH₂, (S)-Ph-etil-NH₂, KI, KOH, K₂CO₃, ácido (R/S)-canforsulfónico y CH₃COOH, y, cuando está presente, se encuentra en una cantidad de hasta aproximadamente 1,2 Eq.,

la segunda temperatura se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 30°C y aproximadamente 80°C, o se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 40°C y aproximadamente 60°C, y

10 la segunda presión se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 3 bar y aproximadamente 25 bar, o se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 10 bar y aproximadamente 25 bar, o se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 3 bar y aproximadamente 10 bar.

Un ejemplo 30 del proceso incluye un proceso en el que, cuando R₂ está seleccionado de entre -arilo(R₈) y -heteroarilo(R₈) para el Compuesto A2 o Compuesto A3,

15 el segundo complejo de ligando-metal consiste esencialmente en un segundo ligando y un segundo aducto metálico [Ir(COD)Cl]₂ combinado con yodo en una cantidad de hasta aproximadamente 0,1 Eq.,

en el que el segundo ligando está seleccionado del grupo que consiste en (R)-PhanePhos, (S)-PhanePhos, (R)-An-PhanePhos, (S)-An-PhanePhos, (R)-Xyl-PhanePhos, (S)-Xyl-PhanePhos, (R)-MeOXyl-PhanePhos, (S)-MeOXyl-

20 PhanePhos, (R,R)-Me-DuPhos, (S,S)-Me-DuPhos, (R)-P-Phos, (S)-P-Phos, (R)-Xyl-P-Phos, (S)-Xyl-P-Phos, (R)-Tol-P-Phos, (S)-Tol-P-Phos, (R)-Ph-PHOX, (S)-Ph-PHOX, (R)-iPr-PHOX, (S)-iPr-PHOX, (R)-Me-BoPhoz, (S)-Me-BoPhoz, CF₃Ph-(R)-Me-BoPhoz, CF₃Ph-(S)-Me-BoPhoz, (R)-fenetil-(R)-Me-BoPhoz, (R)-fenetil-(S)-Me-BoPhoz, (S)-etil-naftil-(R)-Me-BoPhoz, 3,4-diCl-Ph-(R)-Me-BoPhoz, 3,4-diCl-Ph-(S)-Me-BoPhoz, (R)-2,4,6-F₃Ph-(R)-Me-BoPhoz,

(R)-2,4,6-F₃Ph-(S)-Me-BoPhoz, (S)-2,4,6-F₃Ph-(S)-Me-BoPhoz, (S)-2,4,6-F₃Ph-(R)-Me-BoPhoz, Xyl-(R)-Me-BoPhoz,

25 Xyl-(S)-Me-BoPhoz, (R)-Binol-(R)-Me-BoPhoz, (R)-Binol-(S)-Me-BoPhoz, (S)-Binol-(S)-Me-BoPhoz, (S)-Binol-(R)-Me-BoPhoz, PCy-(R)-Me-BoPhoz, pFPh-(R)-Me-BoPhoz, pFPh-(S)-Me-BoPhoz, (R)-Et-BoPhoz, (S)-Et-BoPhoz,

pFPh-(R)-Et-BoPhoz, pFPh-(S)-Et-BoPhoz, (R)-iPr-BoPhoz, (S)-iPr-BoPhoz, (R)-fenetil-(S)-BoPhoz, (R)-fenetil-(R)-BoPhoz, (S)-fenetil-(R)-BoPhoz, (S)-fenetil-(S)-BoPhoz, (R)-Ph-BoPhoz, (S)-Ph-BoPhoz, (R)-Bn-BoPhoz, (S)-Bn-

30 BoPhoz, pFPh-(R)-Bn-BoPhoz, pFPh-(S)-Bn-BoPhoz, (R)-Xyl-Binap, (S)-Xyl-Binap y DPPF,

el segundo disolvente está seleccionado del grupo que consiste en MeOH, DCE, EtOH, IPA, THF, tolueno, EtOAc, 1-BuOH y MTBE y mezclas de los mismos,

el segundo aditivo opcional está seleccionado del grupo que consiste en Et₃N, iPr₂-NH, Cy₂NH, (R)-Ph-etil-NH₂, (S)-Ph-etil-NH₂, KI, KOH, K₂CO₃, ácido (R/S)-canforsulfónico y CH₃COOH, y, cuando está presente, se encuentra en una cantidad de hasta aproximadamente 1,2 Eq.,

35 la segunda temperatura se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 30°C y aproximadamente 80°C, o se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 40°C y aproximadamente 60°C, y

la segunda presión se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 3 bar y aproximadamente 25 bar, o se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 10 bar y aproximadamente 25 bar, o se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 3 bar y aproximadamente 10 bar.

40 Un ejemplo 31 del proceso incluye un proceso en el que, cuando Z es hidroxil y R₂ está seleccionado de entre -arilo(R₈) y -heteroarilo(R₈) para el Compuesto A2 o Compuesto A3,

el segundo ligando está seleccionado del grupo que consiste en (R)-P-Phos, (S)-P-Phos, (R)-Xyl-P-Phos, (S)-Xyl-P-Phos, (S)-Tol-P-Phos, (R)-Me-BoPhoz, (S)-Me-BoPhoz, (R)-Xyl-Binap y (S)-Xyl-Binap,

45 el segundo disolvente está seleccionado del grupo que consiste en MeOH, DCE, EtOH, IPA, THF, tolueno, EtOAc y MTBE y mezclas de los mismos,

la segunda temperatura se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 40°C y aproximadamente 60°C, y la segunda presión se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 3 bar y

50 aproximadamente 25 bar, o se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 10 bar y aproximadamente 25 bar, o se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 3 bar y aproximadamente 10 bar.

Un ejemplo 32 del proceso incluye un proceso en el que, cuando Z es -O-alquilo C₁₋₈ y R₂ está seleccionado de entre -arilo(R₈) y -heteroarilo(R₈) para el Compuesto A2 o Compuesto A3,

55 el segundo ligando está seleccionado del grupo que consiste en (R)-Xyl-PhanePhos, (R)-P-Phos, (S)-P-Phos, (R)-Xyl-P-Phos, (S)-Xyl-P-Phos, (S)-Tol-P-Phos, (R)-Me-BoPhoz, (S)-Me-BoPhoz, (R)-fenetil-(S)-Me-BoPhoz, (S)-etil-naftil-(R)-Me-BoPhoz, (R)-2,4,6-F₃Ph-(R)-Me-BoPhoz, Xyl-(R)-Me-BoPhoz, (R)-Binol-(R)-Me-BoPhoz, (S)-Binol-(R)-

Me-BoPhoz, PCy-(R)-Me-BoPhoz, pFPh-(R)-Me-BoPhoz, (R)-Et-BoPhoz, pFPh-(R)-Et-BoPhoz, (R)-iPr-BoPhoz, (R)-Ph-BoPhoz, pFPh-(R)-Bn-BoPhoz, (R)-Xyl-Binap, (S)-Xyl-Binap y DPPF,

60 el segundo disolvente está seleccionado del grupo que consiste en MeOH, DCE, EtOH, IPA, THF, tolueno, EtOAc, 1-BuOH y MTBE y mezclas de los mismos,

la segunda temperatura se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 30°C y aproximadamente 80°C, y

la segunda presión se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 3 bar y aproximadamente 25

65 bar.

Un ejemplo 33 del proceso incluye un proceso que comprende las etapas:

Etapa 1. Hacer reaccionar Compuesto **A1**, en el que Z es hidroxilo y PG es un grupo protector alcóxicarbonilo C₁₋₄ tal como Boc, con una primera fuente de hidrógeno, un primer complejo de ligando-metal que consiste esencialmente en un primer ligando conjugado con un primer aducto metálico, en un primer disolvente en presencia de un primer aditivo opcional a una primera temperatura elevada y a una primera presión elevada, para proporcionar un Compuesto **A2** sustancialmente puro o un Compuesto **A3** sustancialmente puro, en el que la primera fuente de hidrógeno está seleccionada de entre hidrógeno gaseoso o un exceso de ácido fórmico, el primer ligando está seleccionado del grupo que consiste en (*R*)-Xyl-PhanePhos, (*S*)-Xyl-PhanePhos, (*R*)-PhanePhos, (*S*)-PhanePhos, (*R*)-An-PhanePhos, (*S*)-An-PhanePhos, (*R*)-MeOXyl-PhanePhos, (*S*)-MeOXyl-PhanePhos, PCy-(*R*)-Me-BoPhoz y PCy-(*S*)-Me-BoPhoz, el primer aducto metálico está seleccionado del grupo que consiste en [Rh(COD)₂]BF₄, [Rh(COD)₂]OTf, [Ru(COD)(CF₃COO)₂]₂, [Ru(COD)(metilalilo)₂], [Ru(benceno)Cl₂]₂ e [Ir(COD)Cl]₂, el primer disolvente está seleccionado del grupo que consiste en MeOH, EtOH, IPA, DCE, THF, tolueno, EtOAc, DMF y mezclas de los mismos, el primer aditivo opcional está seleccionado del grupo que consiste en AcOH, Et₃N, HBF₄, éterato de HBF₄, HCl, éterato de HCl, CF₃COOH, CH₃COOH y TsOH, y, cuando está presente, se encuentra en una cantidad de hasta aproximadamente 1,2 Eq., la primera temperatura se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 25°C y aproximadamente 70°C, y la primera presión se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 3 bar y aproximadamente 30 bar;

Etapa 2. Opcionalmente convertir el Compuesto **A2** o Compuesto **A3**, en cada uno de los cuales Z es hidroxilo, en un Compuesto **A2** o un Compuesto **A3**, en cada uno de los cuales Z es -O-alkilo C₁₋₈;

Etapa 3. Hacer reaccionar Compuesto **A2** o Compuesto **A3**, cuando R₂ está seleccionado de entre -arilo(R₈) y -heteroarilo(R₈), con una segunda fuente de hidrógeno y un agente de hidrogenación en un segundo disolvente en presencia de un segundo aditivo opcional a una segunda temperatura elevada y a una segunda presión elevada para proporcionar una mezcla isomérica de un Compuesto **A4**, Compuesto **A5**, Compuesto **A6** y Compuesto **A7**, en los que R₂ está seleccionado de entre -cicloalquilo(R₈) o -heterociclilo(R₈), hidrogenados a partir del correspondiente -arilo(R₈) y -heteroarilo(R₈), respectivamente, del Compuesto **A2** o Compuesto **A3**, en el que el agente de hidrogenación está seleccionado de entre Pd/C al 10% o un segundo complejo de ligando-metal, en el que el segundo complejo de ligando-metal consiste esencialmente un segundo ligando y un aducto metálico [Ir(COD)Cl]₂ combinado con yodo en una cantidad de hasta aproximadamente 0,1 Eq., en el que el Pd/C al 10% está presente en un intervalo de porcentaje en peso comprendido entre aproximadamente un 5% (p/p) y aproximadamente un 20% (p/p), y en el que el segundo ligando está seleccionado del grupo que consiste en (*R*)-P-Phos, (*S*)-P-Phos, (*R*)-Xyl-P-Phos, (*S*)-Xyl-P-Phos, (*S*)-Tol-P-Phos, (*R*)-Me-BoPhoz, (*S*)-Me-BoPhoz, (*R*)-Xyl-Binap y (*S*)-Xyl-Binap, el segundo disolvente está seleccionado del grupo que consiste en MeOH, DCE, EtOH, IPA, THF, tolueno, EtOAc y MTBE y mezclas de los mismos, el segundo aditivo opcional está seleccionado del grupo que consiste en Et₃N, iPr₂-NH, Cy₂NH, (*R*)-Ph-etil-NH₂, (*S*)-Ph-etil-NH₂, KI, KOH, K₂CO₃, ácido (*R/S*)-canforsulfónico y CH₃COOH, y, cuando está presente, se encuentra en una cantidad de hasta aproximadamente 1,2 Eq., la segunda temperatura se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 40°C y aproximadamente 60°C, y la segunda presión se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 3 bar y aproximadamente 25 bar, o se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 10 bar y aproximadamente 25 bar, o se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 3 bar y aproximadamente 10 bar.

Un ejemplo **34** del proceso incluye un proceso que comprende las etapas:

Etapa 1. Hacer reaccionar Compuesto **A1**, en el que Z es -O-alkilo C₁₋₈ y PG es un grupo protector alcóxicarbonilo C₁₋₄ tal como Boc, con una primera fuente de hidrógeno, un primer complejo de ligando-metal que consiste esencialmente en un primer ligando conjugado con un primer aducto metálico, en un primer disolvente en presencia de un primer aditivo opcional a una primera temperatura elevada y a una primera presión elevada, para proporcionar un Compuesto **A2** sustancialmente puro o un Compuesto **A3** sustancialmente puro, en el que la primera fuente de hidrógeno está seleccionada de entre hidrógeno gaseoso o un exceso de ácido fórmico, el primer ligando está seleccionado del grupo que consiste en (*R*)-PhanePhos, (*S*)-PhanePhos, (*R*)-An-PhanePhos, (*S*)-An-PhanePhos, (*R*)-Xyl-PhanePhos, (*S*)-Xyl-PhanePhos, (*R*)-MeOXyl-PhanePhos, (*S*)-MeOXyl-PhanePhos, (*R*)-iPr-PhanePhos, (*S*)-iPr-PhanePhos, (*R,R*)-Me-DuPhos, (*S,S*)-Me-DuPhos, (*R*)-P-Phos, (*S*)-P-Phos, (*R*)-Xyl-P-Phos, (*S*)-Xyl-P-Phos, (*R*)-Ph-PHOX, (*S*)-Ph-PHOX, (*R*)-iPr-PHOX, (*S*)-iPr-PHOX, (*R*)-Me-BoPhoz, (*S*)-Me-BoPhoz, CF₃Ph-(*R*)-Me-Bo-Phoz, CF₃Ph-(*S*)-Me-Bo-Phoz, (*R*)-fenetil-(*R*)-Me-BoPhoz, (*R*)-fenetil-(*S*)-Me-BoPhoz, 3,4-diCl-Ph-(*R*)-Me-BoPhoz, 3,4-diCl-Ph-(*S*)-Me-BoPhoz, Xyl-(*R*)-Me-BoPhoz, Xyl-(*S*)-Me-BoPhoz, (*R*)-Binol-(*R*)-Me-BoPhoz, (*R*)-Binol-(*S*)-Me-BoPhoz, (*S*)-Binol-(*S*)-Me-BoPhoz, (*S*)-Binol-(*R*)-Me-BoPhoz, PCy-(*R*)-Me-BoPhoz, PCy-(*S*)-Me-Bo-Phoz, (*R*)-iPr-BoPhoz, (*S*)-iPr-BoPhoz, (*R*)-fenetil-(*S*)-BoPhoz, (*R*)-fenetil-(*R*)-BoPhoz, (*S*)-fenetil-

(*R*)-BoPhoz, (*S*)-fenetil-(*S*)-BoPhoz, (*R*)-Ph-BoPhoz, (*S*)-Ph-BoPhoz, (*R*)-Bn-BoPhoz y (*S*)-Bn-BoPhoz, el primer aducto metálico está seleccionado del grupo que consiste en [Ph(COD)₂]BF₄, [Rh(COD)₂]OTf, [Rh(etileno)₂]Cl₂, [Rh(etileno)₂(acac)], [Rh(CO)₂(acac)], [Rh(COD)(acac)], [Ru(COD)(CF₃COO)₂]₂, [Ru(COD)(metilalilo)₂], [Ru(benceno)Cl₂]₂, [Ru(*p*-cimen)Cl₂]₂, [Ir(COD)Cl]₂, [Ir(COD)₂]BF₄ e [Ir(COD)₂]BAR_F,
 5 el primer disolvente está seleccionado del grupo que consiste en MeOH, EtOH, IPA, DCE, THF, tolueno, EtOAc, DMF y mezclas de los mismos,
 el primer aditivo opcional está seleccionado del grupo que consiste en AcOH, Et₃N, HBF₄, eterato de HBF₄, HCl, eterato de HCl, CF₃COOH, CH₃COOH y TsOH, y, cuando está presente, se encuentra en una cantidad de hasta aproximadamente 1,2 Eq.,
 10 la primera temperatura se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 25°C y aproximadamente 70°C, y
 la primera presión se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 3 bar y aproximadamente 30 bar; y

15 Etapa 2. Hacer reaccionar Compuesto **A2** o Compuesto **A3**, cuando R₂ está seleccionado de entre -arilo(R₈) y -heteroarilo(R₈) y Z es -O-alquilo C₁₋₈, con una segunda fuente de hidrógeno y un agente de hidrogenación en un segundo disolvente en presencia de un segundo aditivo opcional a una segunda temperatura elevada y a una segunda presión elevada para proporcionar una mezcla isomérica de un Compuesto **A4**, Compuesto **A5**,
 20 Compuesto **A6** y Compuesto **A7**, en los que R₂ está seleccionado de entre -cicloalquilo(R₈) o -heterociclilo(R₈), hidrogenados a partir del correspondiente -arilo(R₈) y -heteroarilo(R₈), respectivamente, del Compuesto **A2** o Compuesto **A3**, en el que
 la segunda fuente de hidrógeno es hidrógeno gaseoso,
 el agente de hidrogenación está seleccionado de entre Pd/C al 10% o un segundo complejo de ligando-metal,
 25 el segundo complejo de ligando-metal consiste esencialmente en un segundo ligando y un aducto metálico [Ir(COD)Cl]₂ combinado con yodo en una cantidad de hasta aproximadamente 0,1 Eq.,
 el Pd/C al 10% está presente en un intervalo de porcentaje en peso comprendido entre aproximadamente un 5% (p/p) y aproximadamente un 20% (p/p),
 el segundo ligando está seleccionado del grupo que consiste en (*R*)-P-Phos, (*S*)-P-Phos, (*R*)-Xyl-P-Phos, (*S*)-Xyl-P-Phos, (*S*)-Tol-P-Phos, (*R*)-Me-BoPhoz, (*S*)-Me-BoPhoz, (*R*)-Xyl-Binap y (*S*)-Xyl-Binap,
 30 el segundo disolvente está seleccionado del grupo que consiste en MeOH, DCE, EtOH, IPA, THF, tolueno, EtOAc y MTBE y mezclas de los mismos,
 el segundo aditivo opcional está seleccionado del grupo que consiste en Et₃N, iPr₂-NH, Cy₂NH, (*R*)-Ph-etil-NH₂, (*S*)-Ph-etil-NH₂, KI, KOH, K₂CO₃, ácido (*R/S*)-canforsulfónico y CH₃COOH, y, cuando está presente, se encuentra en una cantidad de hasta aproximadamente 1,2 Eq.,
 35 la segunda temperatura se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 40°C y aproximadamente 60°C, y
 la segunda presión se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 3 bar y aproximadamente 25 bar, o se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 10 bar y aproximadamente 25 bar, o se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 3 bar y aproximadamente 10 bar.

40 Un ejemplo **35** del proceso incluye un proceso que comprende las etapas:

Etapa 1. Hacer reaccionar Compuesto **A1**, en el que Z es hidroxil y PG es un grupo protector alcóxicarbonilo C₁₋₄ tal como Boc, con una primera fuente de hidrógeno, un primer complejo de ligando-metal que consiste
 45 esencialmente en un primer ligando conjugado con un primer aducto metálico, en un primer disolvente a una primera temperatura y a una primera presión para proporcionar un Compuesto **A2** sustancialmente puro o un Compuesto **A3** sustancialmente puro, en el que la primera fuente de hidrógeno está seleccionada de entre hidrógeno gaseoso o un exceso de ácido fórmico, el primer ligando está seleccionado del grupo que consiste en (*R*)-Me-BoPhoz, (*S*)-Me-BoPhoz, (*R*)-Xyl-P-Phos, (*S*)-Xyl-P-Phos, (*R*)-P-Phos, (*S*)-P-Phos, (*R*)-Et-BoPhoz, (*S*)-Et-BoPhoz, (*R*)-iPr-BoPhoz, (*S*)-iPr-BoPhoz, (*R*)-Bn-BoPhoz, (*S*)-Bn-BoPhoz, (*R*)-Ph-BoPhoz, (*S*)-Ph-BoPhoz,
 50 el primer aducto metálico es [Ir(COD)Cl]₂, [Ir(COD)₂]BF₄ e [Ir(COD)₂]BAR_F,
 el primer disolvente está seleccionado del grupo que consiste en THF, EtOAc y tolueno,
 la primera temperatura es aproximadamente 70°C, y
 la primera presión es aproximadamente 25 bar, y
 55 Etapa 2. Hacer reaccionar Compuesto **A2** o Compuesto **A3**, cuando R₂ está seleccionado de entre -arilo(R₈) y -heteroarilo(R₈) y Z es hidroxil, mediante adición directa de yodo en una cantidad de hasta aproximadamente 0,1 Eq., y volver a cargar la mezcla de reacción a una segunda temperatura elevada y a una segunda presión elevada, en el que
 60 la segunda temperatura se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 30°C y aproximadamente 80°C, y
 la segunda presión se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 3 bar y aproximadamente 25 bar.

65 Un ejemplo **36** del proceso incluye un proceso en el que, cuando Z es hidroxil para el Compuesto **A1**, el primer ligando está seleccionado del grupo que consiste en (*R*)-Me-BoPhoz y (*S*)-Me-BoPhoz, y

el primer aducto metálico es $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$.

Un ejemplo **37** del proceso incluye un proceso que comprende las etapas:

- 5 Etapa 1. Hacer reaccionar Compuesto **A1**, en el que Z es -O-alquilo C_{1-8} y PG es un grupo protector alcocarbonilo C_{1-4} tal como Boc, con una primera fuente de hidrógeno, un primer complejo de ligando-metal que consiste esencialmente en un primer ligando conjugado con un primer aducto metálico, en un primer disolvente a una primera temperatura y a una primera presión para proporcionar un Compuesto **A2** sustancialmente puro o un
- 10 Compuesto **A3** sustancialmente puro, en el que la primera fuente de hidrógeno está seleccionada de entre hidrógeno gaseoso o un exceso de ácido fórmico, el primer ligando está seleccionado del grupo que consiste en (*R*)-PhanePhos, (*S*)-PhanePhos, (*R*)-An-PhanePhos, (*S*)-An-PhanePhos, (*R*)-Xyl-PhanePhos, (*S*)-Xyl-PhanePhos, (*R*)-MeOXyl-PhanePhos, (*S*)-MeOXyl-PhanePhos, (*R*)-iPr-PhanePhos, (*S*)-iPr-PhanePhos, (*R,R*)-Me-DuPhos, (*S,S*)-Me-DuPhos, (*R*)-P-Phos, (*S*)-P-Phos, (*R*)-Xyl-P-Phos, (*S*)-Xyl-P-Phos, (*R*)-Ph-PHOX, (*S*)-Ph-PHOX, (*R*)-iPr-PHOX, (*S*)-iPr-PHOX, (*R*)-Me-BoPhoz, (*S*)-Me-BoPhoz, CF_3Ph -(*R*)-Me-BoPhoz, CF_3Ph -(*S*)-Me-BoPhoz, (*R*)-fenetil-(*R*)-Me-BoPhoz, (*R*)-fenetil-
15 (*S*)-Me-BoPhoz, 3,4-diCl-Ph-(*R*)-Me-BoPhoz, 3,4-diCl-Ph-(*S*)-Me-BoPhoz, Xyl-(*R*)-Me-BoPhoz, Xyl-(*S*)-Me-BoPhoz, (*R*)-Binol-(*R*)-Me-BoPhoz, (*R*)-Binol-(*S*)-Me-BoPhoz, (*S*)-Binol-(*S*)-Me-BoPhoz, (*S*)-Binol-(*R*)-Me-BoPhoz, PCy-(*R*)-Me-BoPhoz, PCy-(*S*)-Me-BoPhoz, (*R*)-iPr-BoPhoz, (*S*)-iPr-BoPhoz, (*R*)-fenetil-(*S*)-BoPhoz, (*R*)-fenetil-(*R*)-BO-Phoz, (*S*)-fenetil-(*R*)-BoPhoz, (*S*)-fenetil-(*S*)-BoPhoz, (*R*)-Ph-BoPhoz, (*S*)-Ph-BoPhoz, (*R*)-Bn-BoPhoz y (*S*)-Bn-BoPhoz,
20 el primer aducto metálico está seleccionado del grupo que consiste en $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$, $[\text{Ir}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ e $[\text{Ir}(\text{COD})_2]\text{BAR}_F$, el primer disolvente está seleccionado del grupo que consiste en THF, tolueno, EtOAc y mezclas de los mismos, la primera temperatura se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 25°C y aproximadamente 70°C, y
25 la primera presión se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 3 bar y aproximadamente 30 bar; y
- 30 Etapa 2. Hacer reaccionar Compuesto **A2** o Compuesto **A3**, cuando R_2 está seleccionado de entre -arilo(R_8) y -heteroarilo(R_8) y Z es -O-alquilo C_{1-8} , mediante adición directa de yodo en una cantidad de hasta aproximadamente 0,1 Eq., y volver a cargar la mezcla de reacción a una segunda temperatura elevada y a una segunda presión elevada, en el que
35 la segunda temperatura se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 30°C y aproximadamente 80°C, y la segunda presión se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 3 bar y aproximadamente 25 bar.

Un ejemplo **38** del proceso incluye un proceso en el que, cuando Z es -O-alquilo C_{1-8} para el Compuesto **A1**, el primer ligando está seleccionado del grupo que consiste en (*R*)-Me-BoPhoz y (*S*)-Me-BoPhoz, y el primer aducto metálico es $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$.

Un ejemplo **39** del proceso incluye un Compuesto **A1**, en el que el compuesto está seleccionado del grupo que consiste en:

Comp.	Nombres
45 C1	Éster terc-butílico del ácido (Z)-4-(3-metoxicarbonil-2-quinolin-3-il-ailil)-piperidina-1-carboxílico, y
D1	Éster terc-butílico del ácido (Z)-4-(3-carboxi-2-quinolin-3-il-ailil)-piperidina-1-carboxílico

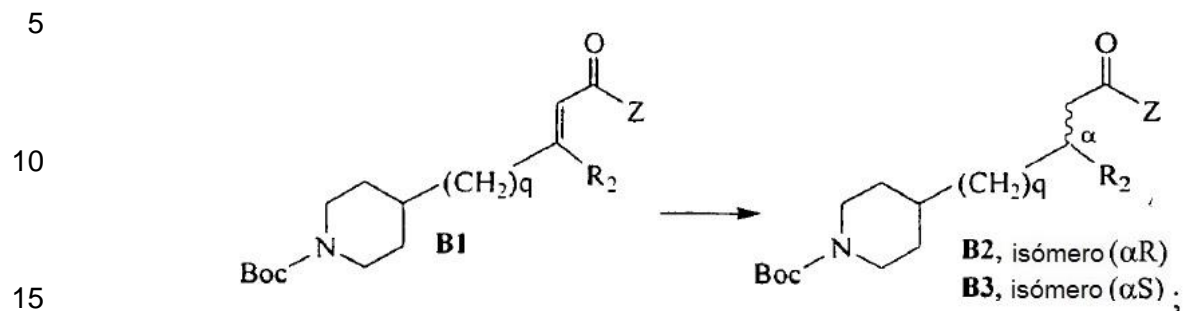
Tal como se utilizan a lo largo de los diversos esquemas presentados, las letras griegas " α " y " β " se refieren a átomos de carbono quirales específicos en el compuesto de Fórmula (I) para la hidrogenación enantioselectiva según el proceso de la presente invención. La letra griega " α " se refiere a la hidrogenación asimétrica del enlace viniléster del Compuesto **A1**, por ejemplo, que es " α " con respecto al átomo de carbono quiral, en el que el enlace se hidrogena a un enantiómero R o S, dependiendo del isómero del complejo de ligando-metal utilizado. La letra griega " β " se refiere a la hidrogenación enantioselectiva del sistema de anillo aromático R_2 del Compuesto **A2** o Compuesto **A3** (en los que R_2 está seleccionado de entre arilo- (R_8) y -heteroarilo- (R_8)), por ejemplo, que es " β " con respecto al átomo de carbono quiral, en el que el enlace se hidrogena a una mezcla isomérica de Compuesto **A4** (un isómero $\alpha\text{R},\beta\text{R}$), Compuesto **A5** (un isómero $\alpha\text{R},\beta\text{S}$), Compuesto **A6** (un isómero $\alpha\text{S},\beta\text{S}$) y Compuesto **A7** (un isómero $\alpha\text{S},\beta\text{R}$) (en cada uno de los cuales R_2 está seleccionado de entre -cicloalquilo- (R_8) o -heterociclilo- (R_8)).

Como alternativa, el Esquema B representa un proceso para proporcionar un isómero deseado de un compuesto de Fórmula (I).

Esquema B

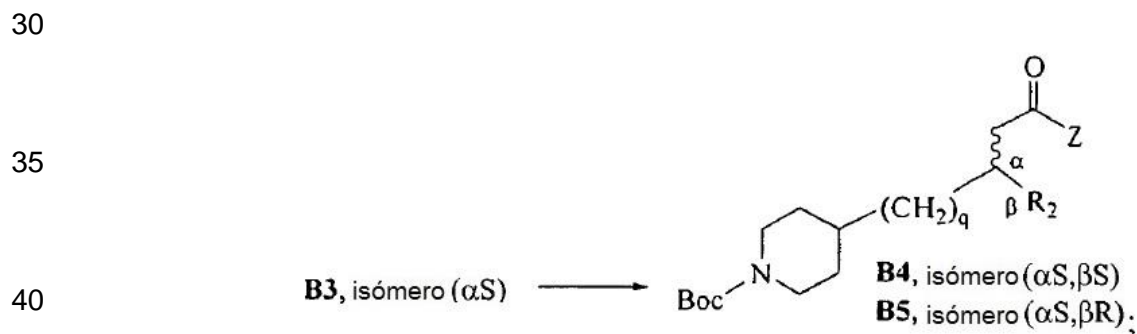
Etapa 1. Hacer reaccionar un Compuesto **B1** con una primera fuente de hidrógeno, un primer complejo de ligando-metal que consiste esencialmente en un primer ligando conjugado con un primer aducto metálico, en un primer disolvente en presencia de un primer aditivo opcional a una primera temperatura elevada y a una primera

presión elevada para proporcionar un Compuesto **B2** sustancialmente puro o un Compuesto **B3** sustancialmente puro:



20 Etapa 2. Opcionalmente convertir el Compuesto **B2** o Compuesto **B3**, en cada uno de los cuales Z es hidroxilo, en un Compuesto **B2** o un Compuesto **B3**, en cada uno de los cuales Z es -O-alquilo C₁₋₈;

25 Etapa 3. Opcionalmente hacer reaccionar Compuesto **B3**, cuando R₂ está seleccionado de entre -arilo(R₈) y -heteroarilo(R₈), con una segunda fuente de hidrógeno y un agente de hidrogenación en un segundo disolvente a una segunda temperatura elevada y a una segunda presión elevada para proporcionar una mezcla isomérica de un Compuesto **B4** y Compuesto **B5**, en los que R₂ está seleccionado de entre -cicloalquilo(R₈) o -heterociclilo(R₈), hidrogenados a partir del correspondiente -arilo(R₈) y -heteroarilo(R₈), respectivamente, del Compuesto **B3**:

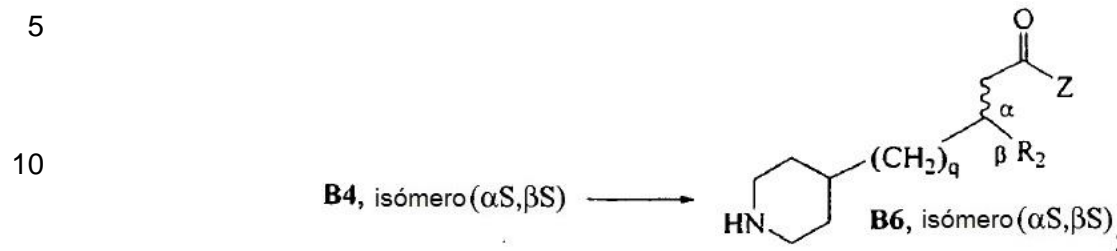


45 Etapa 4. Convertir la mezcla isomérica de Compuesto **B4** y Compuesto **B5**, en cada uno de los cuales Z es hidroxilo, en una mezcla isomérica de Compuesto **B4** y Compuesto **B5**, en cada uno de los cuales Z es -O-alquilo C₁₋₈;

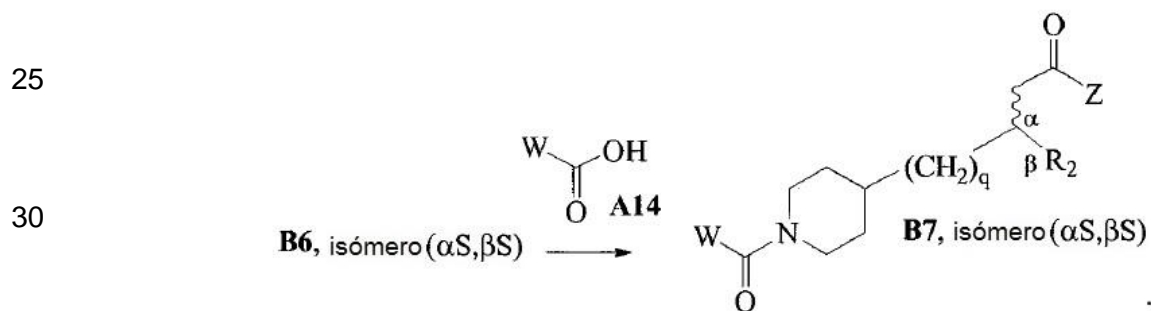
50 Etapa 5. Separar el Compuesto **B4** y el Compuesto **B5**, en cada uno de los cuales Z es -O-alquilo C₁₋₈, a partir de la mezcla isomérica;

55 Etapa 6. Deshidrogenar opcionalmente el Compuesto **B5**, en el que Z es -O-alquilo C₁₋₈ y R₂ está seleccionado de entre -cicloalquilo(R₈) o -heterociclilo(R₈), al Compuesto **B3**, en el que Z es -O-alquilo C₁₋₈alky y R₂ está seleccionado de entre -arilo(R₈) o -heteroarilo(R₈), deshidrogenados a partir del correspondiente -cicloalquilo(R₈) o -heterociclilo(R₈), respectivamente, del Compuesto **B5**, y a continuación repetir la Etapa 3 utilizando dicho Compuesto **B3** como material de partida;

Etapa 7. Desproteger el Compuesto **B4**, en el que Z es -O-alquilo C₁₋₈, para proporcionar un Compuesto **B6**:



Etapa 8. Hacer reaccionar Compuesto **B6**, en el que Z es -O-alquilo C₁₋₈, con un Compuesto **A14** para proporcionar un Compuesto **B7**, en el que Z es -O-alquilo C₁₋₈ de Fórmula (I):



Etapa 9. Convertir el Compuesto **B7**, en el que Z es -O-alquilo C₁₋₈, en un Compuesto **B7**, en el que Z es hidroxilo, de Fórmula (I).

Un ejemplo **40** del proceso incluye un proceso en el que se lleva adelante Compuesto **B2** en lugar de Compuesto **B3** para proporcionar un isómero ($\alpha R, \beta R$) y un isómero ($\alpha R, \beta S$) de Fórmula (I).

Un ejemplo **41** del proceso incluye un proceso en el que, cuando Z es hidroxilo para el Compuesto **B1**, el primer ligando está seleccionado del grupo que consiste en (*R*)-Xyl-PhanePhos, (*S*)-Xyl-PhanePhos, (*R*)-PhanePhos, (*S*)-PhanePhos, (*R*)-An-PhanePhos, (*S*)-An-PhanePhos, (*R*)-Me-BoPhoz, (*S*)-Me-BoPhoz, (*R*)-MeOxyl-PhanePhos, (*S*)-MeOxyl-PhanePhos, (*R*)-iPr-PhanePhos, (*S*)-iPr-PhanePhos, PCy-(*R*)-Me-BoPhoz y PCy-(*S*)-Me-BoPhoz,

el primer aducto metálico está seleccionado del grupo que consiste en [Rh(COD)₂]BF₄, [Rh(COD)₂]OTf, [Rh(etileno)₂Cl]₂, [Rh(etileno)₂(acac)], [Rh(CO)₂(acac)], [Rh(COD)₂Cl]₂, [Rh(COD)(acac)], [Ru(COD)(CF₃COO)₂]₂, [Ru(COD)(CH₃COO)₂], [Ru(COD)(metilalilo)₂], [Ru(benceno)Cl₂]₂, [Ru(p-cimeno)Cl₂]₂, [Ru(mesitileno)Cl₂]₂, [Ir(COD)Cl]₂, [Ir(COD)₂]BF₄ e [Ir(COD)₂]BARF.

la primera temperatura se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 25°C y aproximadamente 70°C, y

la primera presión se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 3 bar y aproximadamente 30 bar.

Un ejemplo **42** del proceso incluye un proceso en el que, cuando Z es hidroxilo para el Compuesto **B1**, el primer complejo de ligando-metal está seleccionado del grupo que consiste en (*R*)-An-PhanePhos/[Rh(COD)]BF₄, (*R*)-Me-BoPhoz&[Ir(COD)Cl]₂, (*R*)-MeOxyl-PhanePhos/[Rh(COD)]BF₄, (*R*)-PhanePhos/[Rh(COD)]BF₄, (*R*)-PhanePhos&[Rh(COD)₂]OTf, (*R*)-PhanePhos/[RuCl₂(DMF)₂], (*R*)-Tol-Binap/[RuCl(p-cimeno)]Cl, (*R*)-Xyl-PhanePhos&[Ru(COD)(CF₃COO)₂], (*R*)-Xyl-PhanePhos&[Ru(COD)(metilalilo)₂], (*R*)-Xyl-PhanePhos/[RuCl₂(DMF)₂], (*R*)-Xyl-P-Phos/[RuCl₂(DMF)₂], (*S*)-iPr-PhanePhos/[Rh(COD)]BF₄, (*S*)-Me-BoPhoz/[RuCl₂(DMF)₂], (*S*)-PhanePhos/[RuCl₂(DMF)₂], (*S*)-Tol-Binap/[RuCl(p-cimeno)]Cl, (*S*)-Xyl-PhanePhos&[Rh(COD)₂]OTf y (*S*)-Xyl-PhanePhos/[RuCl₂(DMF)₂].

Un ejemplo **43** del proceso incluye un proceso en el que, cuando Z es hidroxilo para el Compuesto **B1**,

el primer ligando está seleccionado del grupo que consiste en (*R*)-Xyl-PhanePhos, (*S*)-Xyl-PhanePhos, (*R*)-PhanePhos, (*S*)-PhanePhos, (*R*)-An-PhanePhos, (*S*)-An-PhanePhos, (*R*)-Me-BoPhoz, (*S*)-Me-BoPhoz, (*R*)-MeOXyl-PhanePhos y (*S*)-MeOXyl-PhanePhos, y

5 el primer aducto metálico está seleccionado del grupo que consiste en [Rh(COD)₂]BF₄, [Rh(COD)₂]OTf, [Ru(COD)(CF₃COO)₂]₂, [Ru(COD)(metilalilo)₂], [Ru(benceno)Cl₂]₂ e [Ir(COD)Cl]₂.

Un ejemplo **44** del proceso incluye un proceso en el que, cuando Z es hidroxilo para el Compuesto **B1**, el primer ligando está seleccionado del grupo que consiste en (*R*)-Xyl-PhanePhos, (*S*)-Xyl-PhanePhos, (*R*)-PhanePhos, (*S*)-PhanePhos, (*R*)-An-PhanePhos, (*S*)-An-PhanePhos, (*R*)-Me-BoPhoz, (*S*)-Me-BoPhoz, (*R*)-MeOXyl-PhanePhos y (*S*)-MeOXyl-PhanePhos, y

10 el primer aducto metálico está seleccionado del grupo que consiste en [Rh(COD)₂]BF₄, [Rh(COD)₂]OTf, [Ru(COD)(CF₃COO)₂]₂, [Ru(COD)(metilalilo)₂], [Ru(benceno)Cl₂]₂ e [Ir(COD)Cl]₂.

Un ejemplo **45** del proceso incluye un proceso en el que, cuando Z es hidroxilo para el Compuesto **B1**, el primer ligando está seleccionado del grupo que consiste en (*R*)-Me-BoPhoz y (*S*)-Me-BoPhoz, el primer aducto metálico es [Ir(COD)Cl]₂,

15 el primer disolvente está seleccionado del grupo que consiste en THF, DCE y EtOAc, la primera temperatura se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 65°C y aproximadamente 70°C, y

20 la primera la presión se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 25 bar y aproximadamente 30 bar.

Un ejemplo **46** del proceso incluye un proceso en el que, cuando Z es hidroxilo para el Compuesto **B1**, el primer ligando está seleccionado del grupo que consiste en (*R*)-PhanePhos, (*S*)-PhanePhos, (*R*)-An-PhanePhos, (*S*)-An-PhanePhos, (*R*)-Xyl-PhanePhos, (*S*)-Xyl-PhanePhos, (*R*)-MeOXyl-PhanePhos, (*S*)-MeOXyl-PhanePhos, (*S*)-iPr-PhanePhos y (*R*)-iPr-PhanePhos,

25 el primer aducto metálico está seleccionado del grupo que consiste en [Rh(COD)₂]BF₄, [Rh(COD)₂]OTf, [Rh(etileno)₂Cl]₂, [Rh(etileno)₂(acac)], [Rh(CO)₂(acac)], [Rh(COD)Cl]₂ y [Rh(COD)(acac)],

30 el primer disolvente es MeOH, la primera temperatura es de aproximadamente 25°C a aproximadamente 60°C, y la primera presión es de aproximadamente 3 bar a aproximadamente 30 bar.

Un ejemplo **47** del proceso incluye un proceso en el que, cuando Z es hidroxilo para el Compuesto **B1**, el primer ligando está seleccionado del grupo que consiste en (*R*)-PhanePhos, (*S*)-PhanePhos, (*R*)-An-PhanePhos, (*S*)-An-PhanePhos, (*R*)-Xyl-PhanePhos, (*S*)-Xyl-PhanePhos, (*R*)-MeOXyl-PhanePhos, (*S*)-MeOXyl-PhanePhos, (*S*)-iPr-PhanePhos y (*R*)-iPr-PhanePhos,

35 el primer aducto metálico está seleccionado del grupo que consiste en [Ru(COD)(CF₃COO)₂]₂, [Ru(COD)(CH₃COO)₂], [Ru(COD)(metilalilo)₂], [Ru(benceno)Cl₂]₂, [Ru(p-cimeno)Cl₂]₂ y [Ru(mesitileno)Cl₂]₂, el primer disolvente está seleccionado del grupo que consiste en MeOH, EtOH, IPA, DCE, THF, tolueno, EtOAc, DMF y mezclas de los mismos,

40 el primer aditivo opcional está seleccionado del grupo que consiste en AcOH, CF₃CO₂H y Et₃N, la primera temperatura se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 40°C y aproximadamente 70°C, y

45 la primera la presión se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 3 bar y aproximadamente 30 bar.

Un ejemplo **48** del proceso incluye un proceso en el que, cuando Z es hidroxilo para el Compuesto **B1**, el primer ligando es (*R*)-XylPhanePhos,

50 el primer aducto metálico está seleccionado del grupo que consiste en [Ru(COD)(CF₃COO)₂]₂, [Ru(COD)(CH₃COO)₂], [Ru(COD)(metilalilo)₂], [Ru(benceno)Cl₂]₂, [Ru(p-cimeno)Cl₂]₂ y [Ru(mesitileno)Cl₂]₂,

el primer disolvente está seleccionado del grupo que consiste en MeOH, DMF y mezclas de los mismos, el primer aditivo opcional es Et₃N,

55 la primera temperatura se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 40°C y aproximadamente 60°C, y

la primera presión se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 3 bar y aproximadamente 30 bar.

Un ejemplo **49** del proceso incluye un proceso en el que, cuando Z es hidroxilo para el Compuesto **B1**, el primer ligando es (*R*)-XylPhanePhos,

60 el primer aducto metálico está seleccionado del grupo que consiste en [Ru(COD)(CF₃COO)₂]₂, [Ru(COD)(CH₃COO)₂], [Ru(COD)(metilalilo)₂], [Ru(benceno)Cl₂]₂, [Ru(p-cimeno)Cl₂]₂ y [Ru(mesitileno)Cl₂]₂,

el primer disolvente está seleccionado del grupo que consiste en MeOH, DMF y mezclas de los mismos, el primer aditivo opcional es AcOH,

65 la primera temperatura es aproximadamente 40°C, y la primera presión es aproximadamente 10 bar.

Un ejemplo **50** del proceso incluye un proceso en el que, cuando Z es hidroxilo para el Compuesto **B1**,

el primer ligando es (*R*)-XylPhanePhos,
 el primer aducto metálico está seleccionado del grupo que consiste en [Ru(COD)(CF₃COO)₂]₂,
 [Ru(COD)(CH₃COO)₂], [Ru(COD)(metilalilo)₂], [Ru(benceno)Cl₂]₂, [Ru(*p*-cimeno)Cl₂]₂ y [Ru(mesitileno)Cl₂]₂,
 el primer disolvente está seleccionado del grupo que consiste en MeOH, EtOH, IPA, DCE, THF, tolueno, EtOAc,
 5 DMF y mezclas de los mismos,
 la primera temperatura es aproximadamente 40°C, y
 la primera presión es aproximadamente 10 bar.

Un ejemplo **51** del proceso incluye un proceso en el que, cuando Z es hidroxilo para el Compuesto **B1**,
 el primer ligando es (*R*)-XylPhanePhos,
 el primer aducto metálico es [Ru(COD)(CF₃CO)₂]₂, [Ru(COD)(CH₃COO)₂] y [Ru(COD)(metilalilo)₂],
 el primer disolvente es MeOH, y
 el primer aditivo opcional es AcOH,
 la primera temperatura es aproximadamente 40°C, y
 15 la primera presión es aproximadamente 10 bar.

Un ejemplo **52** del proceso incluye un proceso en el que, cuando Z es -O-alquilo C₁₋₈ para el Compuesto
B1, el primer ligando está seleccionado del grupo que consiste en (*R*)-PhanePhos, (*S*)-PhanePhos, (*R*)-An-
 PhanePhos, (*S*)-An-PhanePhos, (*R*)-Xyl-PhanePhos, (*S*)-Xyl-PhanePhos, (*R*)-MeOXyl-PhanePhos, (*S*)-MeOXyl-
 PhanePhos, (*R*)-iPr-PhanePhos, (*S*)-iPr-PhanePhos, (*R,R*)-Me-DuPhos, (*S,S*)-Me-DuPhos, (*R*)-P-Phos, (*S*)-P-Phos,
 (*R*)-Xyl-P-Phos, (*S*)-Xyl-P-Phos, (*R*)-Ph-PHOX, (*S*)-Ph-PHOX, (*R*)-iPr-PHOX, (*S*)-iPr-PHOX, (*R*)-Me-BoPhoz, (*S*)-Me-
 BoPhoz, CF₃Ph-(*R*)-Me-BoPhoz, CF₃Ph-(*S*)-Me-BoPhoz, (*R*)-fenetil-(*S*)-Me-BoPhoz, 3,4-diCl-Ph-(*R*)-Me-BoPhoz,
 3,4-diCl-Ph-(*S*)-Me-BoPhoz, Xyl-(*R*)-Me-BoPhoz, Xyl-(*S*)-Me-BoPhoz, (*R*)-Binol-(*R*)-Me-BoPhoz, (*R*)-Binol-(*S*)-Me-
 BoPhoz, (*S*)-Binol-(*S*)-Me-BoPhoz, (*S*)-Binol-(*R*)-Me-BoPhoz, PCy-(*R*)-Me-BoPhoz, PCy-(*S*)-Me-BoPhoz, (*R*)-iPr-
 BoPhoz, (*S*)-iPr-BoPhoz, (*R*)-Et-BoPhoz, (*S*)-Et-BoPhoz, (*R*)-fenetil-(*S*)-BoPhoz, (*R*)-fenetil-(*R*)-BoPhoz, (*S*)-fenetil-
 (*R*)-BoPhoz, (*S*)-fenetil-(*S*)-BoPhoz, (*R*)-Ph-BoPhoz, (*S*)-Ph-BoPhoz, (*R*)-Bn-BoPhoz y (*S*)-Bn-BoPhoz,
 el primer aducto metálico está seleccionado del grupo que consiste en [Ir(COD)₂]BAR_F, [Ir(COD)₂]BF₄, [Ir(COD)Cl]₂,
 [Rh(etileno)₂Cl]₂, [Rh(etileno)₂(acac)], [Rh(COD)Cl]₂ y [Rh(COD)(acac)],
 el primer disolvente está seleccionado del grupo que consiste en MeOH, DCE, EtOH, IPA, THF, tolueno, EtOAc,
 30 DMF, y mezclas de los mismos,
 el primer aditivo opcional está seleccionado del grupo que consiste en Et₃N, HBF₄, CH₃COOH y TsOH, y, cuando
 está presente, se encuentra en una cantidad de hasta aproximadamente 1,2 Eq., la primera temperatura se
 encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 50°C y aproximadamente 70°C, y la primera presión
 se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 10 bar y aproximadamente 30 bar.

Un ejemplo **53** del proceso incluye un proceso en el que, cuando Z es -O-alquilo C₁₋₈ para el Compuesto
B1, el primer complejo de ligando-metal está seleccionado del grupo que consiste en (*R*)-An-
 PhanePhos/[Rh(COD)]BF₄, (*R*)-Binol-(*R*)-Me-BoPhoz&[Ir(COD)Cl]₂, (*R*)-Bn-BoPhoz&[Ir(COD)Cl]₂, (*R*)-iPr-
 BoPhoz&[Rh(COD)₂]OTf, (*R*)-iPr-PHOX/[Ir(COD)]BAR_F, (*R*)-iPr-PHOX/[Ir(COD)]BF₄, (*R*)-Me-BoPhoz&[Ir(COD)Cl]₂,
 (*R*)-Me-BoPhoz&[Rh(CO)₂(acac)], (*R*)-Me-BoPhoz&[Rh(COD)₂]OTf, (*R*)-Me-BoPhoz&[Rh(etileno)₂(acac)], (*R*)-Me-
 BoPhoz&[Rh(etileno)₂Cl]₂, (*R*)-Me-Bo-Phoz/[RuCl₂(DMF)₂], (*R*)-PhanePhos&[Ir(COD)Cl]₂, (*R*)-
 PhanePhos&[Rh(etileno)₂Cl]₂, (*R*)-Ph-BoPhoz&[Ir(COD)Cl]₂, (*R*)-fenetil-(*R*)-BoPhoz&[Rh(etileno)₂Cl]₂, (*R*)-fenetil-(*S*)-
 BoPhoz&[Rh(etileno)₂Cl]₂, (*R*)-fenetil-(*S*)-Me-BoPhoz&[Ir(COD)Cl]₂, (*R*)-Ph-PHOX/[Ir(COD)]BAR_F, (*R*)-Xyl-
 PhanePhos/[Rh(COD)]BF₄, (*R*)-Xyl-P-Phos&[Rh(CO)₂(acac)], (*R*)-Xyl-P-Phos&[Rh(etileno)₂(acac)], (*R*)-Xyl-P-
 Phos&[Rh(etileno)₂Cl]₂, (*R*)-Xyl-P-Phos/[Ru(*p*-cimeno)Cl]Cl, (*R,R*)-MeDuPhos/[Rh(COD)]BF₄, (*S*)-Binol-(*R*)-Me-
 BoPhoz&[Ir(COD)Cl]₂, (*S*)-Binol-(*R*)-Me-BoPhoz&[Rh(COD)₂]OTf, (*S*)-Me-BoPhoz&[Ir(COD)Cl]₂, (*S*)-
 PhanePhos/[Rh(COD)]BF₄, (*S*)-P-Phos/[Ir(COD)]Cl, (*S*)-P-Phos&[Ir(COD)Cl]₂, (*S*)-P-Phos/[Ru(benceno)Cl]Cl, (*S*)-P-
 Phos/[RuCl₂(DMF)₂], (*S*)-Xyl-P-Phos/[Ir(COD)]Cl, (*S*)-Xyl-P-Phos&[Ir(COD)Cl]₂, (*S*)-Xyl-P-Phos/[RuCl₂(DMF)₂], 3,4-
 diClPh-(*R*)-Me-BoPhoz&[Ir(COD)Cl]₂, CF₃Ph-(*R*)-Me-BoPhoz&[Rh(COD)₂]OTf, PCy-(*R*)-Me-BoPhoz&[Ir(COD)Cl]₂ y
 50 Xyl-(*R*)-Me-BoPhoz&[Ir(COD)Cl]₂.

Un ejemplo **54** del proceso incluye un proceso en el que, cuando Z es -O-alquilo C₁₋₈ para el Compuesto
B1, el primer ligando está seleccionado del grupo que consiste en (*R*)-PhanePhos, (*S*)-PhanePhos, (*R*)-An-
 PhanePhos, (*R*)-Xyl-PhanePhos, (*S*)-P-Phos, (*R*)-Xyl-P-Phos, (*S*)-Xyl-P-Phos, (*R*)-Ph-PHOX, (*R*)-iPr-PHOX, (*R*)-Me-
 BoPhoz, (*S*)-Me-Bo-Phoz, CF₃Ph-(*R*)-Me-BoPhoz, CF₃Ph-(*S*)-Me-BoPhoz, 3,4-diCl-Ph-(*R*)-Me-BoPhoz, 3,4-diCl-Ph-
 (*S*)-Me-BoPhoz, Xyl-(*R*)-Me-BoPhoz, (*R*)-Binol-(*R*)-Me-BoPhoz, (*S*)-Binol-(*R*)-Me-BoPhoz, (*R*)-iPr-BoPhoz, (*S*)-iPr-
 BoPhoz, (*R*)-fenetil-(*S*)-BoPhoz, (*R*)-fenetil-(*R*)-BoPhoz, (*R*)-Ph-BoPhoz y (*R*)-Bn-BoPhoz,
 el primer aducto metálico está seleccionado del grupo que consiste en [Rh(COD)₂]BF₄, [Rh(COD)₂]OTf,
 [Rh(etileno)₂Cl]₂, [Rh(etileno)₂(acac)], [Rh(CO)₂(acac)], [Ru(*p*-cimeno)Cl]₂, [Ir(COD)Cl]₂ y [Ir(COD)₂]BAR_F,
 el primer disolvente está seleccionado del grupo que consiste en MeOH, DCE, EtOH, tolueno, EtOAc, 2-propanol,
 THF, y mezclas de los mismos,
 el primer aditivo opcional está seleccionado del grupo que consiste en HBF₄, AcOH y TsOH, y, cuando está
 presente, se encuentra en una cantidad de hasta aproximadamente 1,2 Eq.,
 la primera temperatura se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 50°C y aproximadamente
 90°C, y

la primera presión se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 10 bar y aproximadamente 30 bar.

5 **B1**,
 el primer ligando está seleccionado del grupo que consiste en (*R*)-PhanePhos, (*S*)-PhanePhos, (*S*)-P-Phos, (*R*)-Xyl-P-Phos, (*S*)-Xyl-P-Phos, (*R*)-Ph-PHOX, (*R*)-iPr-PHOX, (*R*)-Me-BoPhoz, (*S*)-Me-BoPhoz, CF₃Ph-(*R*)-Me-BoPhoz, CF₃Ph-(*S*)-Me-BoPhoz, 3,4-diCl-Ph-(*R*)-Me-BoPhoz, 3,4-diCl-Ph-(*S*)-Me-BoPhoz, Xyl-(*R*)-Me-BoPhoz, Xyl-(*S*)-Me-Bo-Phoz, (*R*)-Binol-(*R*)-Me-BoPhoz, (*S*)-Binol-(*R*)-Me-BoPhoz, (*R*)-fenetil-(*S*)-BoPhoz, (*R*)-fenetil-(*R*)-BoPhoz, (*R*)-Bn-BoPhoz y (*S*)-Bn-BoPhoz,
 el primer aducto metálico está seleccionado del grupo que consiste en [Rh(COD)₂]BF₄, [Rh(COD)₂]OTf, [Rh(COD)Cl]₂, [Rh(etileno)₂Cl]₂, [Rh(etileno)₂(acac)], [Rh(CO)₂(acac)], [Ru(p-cimeno)Cl]₂, [Ir(COD)Cl]₂, [Ir(COD)₂]BF₄ e [Ir(COD)₂]BARF,
 el primer disolvente está seleccionado del grupo que consiste en DCE, THF, tolueno, EtOAc, y mezclas de los mismos,
 el primer aditivo opcional está seleccionado del grupo que consiste en HBF₄ y TsOH, y, cuando está presente, se encuentra en una cantidad de hasta aproximadamente 1,2 Eq.,
 la primera temperatura se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 50°C y aproximadamente 90°C, y
 20 la primera presión es aproximadamente 30 bar.

Un ejemplo **56** del proceso incluye un proceso en el que, cuando Z es -O-alquilo C₁₋₈ para el Compuesto **B1**, el primer ligando está seleccionado del grupo que consiste en (*R*)-Me-BoPhoz, (*S*)-Me-BoPhoz, 3,4-diCl-Ph-(*R*)-Me-BoPhoz, 3,4-diCl-Ph-(*S*)-Me-BoPhoz, Xyl-(*R*)-Me-BoPhoz, Xyl-(*S*)-Me-BoPhoz, (*R*)-Bn-BoPhoz y (*S*)-Bn-BoPhoz,
 25 el primer aducto metálico está seleccionado del grupo que consiste en [Ir(COD)Cl]₂ e [Ir(COD)₂]BARF,
 el primer disolvente está seleccionado del grupo que consiste en MeOH, DCE, THF, tolueno, EtOAc, IPA, y mezclas de los mismos,
 el primer aditivo opcional es HBF₄, y, cuando está presente, se encuentra en una cantidad de hasta aproximadamente 1,2 Eq.,
 30 la primera temperatura se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 50°C y aproximadamente 90°C, y
 la primera presión es de aproximadamente 25 bar a aproximadamente 30 bar.

Un ejemplo **57** del proceso incluye un proceso en el que, cuando R₂ está seleccionado de entre -arilo(R₈) y
 35 -heteroarilo(R₈) para el Compuesto **B2** o Compuesto **B3**,
 la segunda fuente de hidrógeno es hidrógeno gaseoso,
 el agente de hidrogenación está seleccionado de entre Pd/C al 10% o un segundo complejo de ligando-metal,
 en el que el segundo complejo de ligando-metal consiste esencialmente en un segundo ligando y un aducto metálico [Ir(COD)Cl]₂ combinado con yodo en una cantidad de hasta aproximadamente 0,1 Eq.,
 40 en el que el Pd/C al 10% está presente en un intervalo de porcentaje en peso comprendido entre aproximadamente un 5% peso/peso (p/p) y aproximadamente un 20% (p/p), y en el que el segundo ligando está seleccionado del grupo que consiste en (*R*)-PhanePhos, (6)-PhanePhos, (*R*)-An-PhanePhos, (*S*)-An-PhanePhos, (*R*)-Xyl-PhanePhos, (*S*)-Xyl-PhanePhos, (*R*)-MeOXyl-PhanePhos, (*S*)-MeOXyl-PhanePhos, (*R*)-iPr-PhanePhos, (5)-iPr-PhanePhos, (*R*)-Me-DuPhos, (*S*)-Me-DuPhos, (*R*)-P-Phos, (*S*)-P-Phos, (*R*)-Xyl-P-Phos, (*S*)-Xyl-P-Phos, (*R*)-Tol-P-Phos, (*S*)-Tol-P-Phos, (*R*)-Ph-PHOX, (*S*)-Ph-PHOX, (*R*)-iPr-PHOX, (*S*)-iPr-PHOX, (*R*)-Me-BoPhoz, (*S*)-Me-BoPhoz, CF₃Ph-(*R*)-Me-BoPhoz, CF₃Ph-(*S*)-Me-BoPhoz, (*R*)-fenetil-(*R*)-Me-BoPhoz, (*R*)-fenetil-(*S*)-Me-BoPhoz, (*S*)-etil-naftil-(*R*)-Me-BoPhoz, 3,4-diCl-Ph-(*R*)-Me-BoPhoz, 3,4-diCl-Ph-(*S*)-Me-BoPhoz, (*R*)-2,4,6-F₃Ph-(*R*)-Me-BoPhoz, (*R*)-2,4,6-F₃Ph-(*S*)-Me-BoPhoz, (*S*)-2,4,6-F₃Ph-(*S*)-Me-BoPhoz, (*S*)-2,4,6-F₃Ph-(*R*)-Me-BoPhoz, Xyl-(*R*)-Me-BoPhoz, Xyl-(*S*)-Me-BoPhoz, (*R*)-Binol-(*R*)-Me-BoPhoz, (*R*)-Binol-(*S*)-Me-BoPhoz, (*S*)-Binol-(*S*)-Me-BoPhoz, (*S*)-Binol-(*R*)-Me-BoPhoz, PCy-(*R*)-Me-BoPhoz, pFPh-(*R*)-Me-BoPhoz, pFPh-(*S*)-Me-BoPhoz, (*R*)-Et-BoPhoz, (*S*)-Et-BoPhoz, pFPh-(*R*)-Et-BoPhoz, pFPh-(*S*)-Et-BoPhoz, (*R*)-iPr-BoPhoz, (*S*)-iPr-BoPhoz, (*R*)-Et-BoPhoz, (*S*)-Et-BoPhoz, (*R*)-fenetil-(*S*)-BoPhoz, (*R*)-fenetil-(*R*)-BoPhoz, (*S*)-fenetil-(*R*)-BoPhoz, (*S*)-fenetil-(*S*)-BoPhoz, (*R*)-Ph-BoPhoz, (*S*)-Ph-BoPhoz, (*R*)-Bn-BoPhoz, (*S*)-Bn-BoPhoz, pFPh-(*R*)-Bn-BoPhoz, pFPh-(*S*)-Bn-BoPhoz, (*R*)-Xyl-Binap, (*S*)-Xyl-Binap y DPPF,
 el segundo disolvente está seleccionado del grupo que consiste en MeOH, DCE, EtOH, IPA, THF, tolueno, EtOAc,
 55 1-BuOH y MTBE y mezclas de los mismos,
 el segundo aditivo opcional está seleccionado del grupo que consiste en Et₃N, iPr₂-NH, Cy₂NH, (*R*)-Ph-etil-NH₂, (*S*)-Ph-etil-NH₂, KI, KOH, K₂CO₃, ácido (*R/S*)-canforsulfónico y CH₃COOH, y, cuando está presente, se encuentra en una cantidad de hasta aproximadamente 1,2 Eq.,
 la segunda temperatura se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 30°C y aproximadamente 80°C, o se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 40°C y aproximadamente 60°C, y
 60 la segunda presión se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 3 bar y aproximadamente 25 bar, o se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 10 bar y aproximadamente 25 bar, o se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 3 bar hasta aproximadamente 10 bar.

Un ejemplo **58** del proceso incluye un proceso en el que, cuando Z es hidroxilo y R₂ está seleccionado de entre -arilo(R₈) y -heteroarilo(R₈) para el Compuesto **B2** o Compuesto **B3**, el segundo complejo de ligando-metal

está seleccionado del grupo que consiste en (*R*)-Me-BoPhoz&[Ir(COD)Cl]₂, (*R*)-PhanePhos&[Ir(COD)Cl]₂, (*R*)-P-Phos&[Ir(COD)Cl]₂, (*R*)-Xyl-Binap&[Ir(COD)Cl]₂, (*R*)-Xyl-PhanePhos&[Ir(COD)Cl]₂, (*R*)-Xyl-P-Phos&[Ir(COD)Cl]₂, (*S*)-Me-BoPhoz&[Ir(COD)Cl]₂, (*S*)-PhanePhos&[Ir(COD)Cl]₂, (*S*)-P-Phos&[Ir(COD)Cl]₂, (*S*)-Tol-P-Phos&[Ir(COD)Cl]₂, (*S*)-Xyl-Binap&[Ir(COD)Cl]₂, (*S*)-Xyl-PhanePhos&[Ir(COD)Cl]₂ y (*S*)-Xyl-P-Phos&[Ir(COD)Cl]₂.

5 Un ejemplo **59** del proceso incluye un proceso en el que, cuando Z es -O-alquilo C₁₋₈ y R₂ está seleccionado de entre -arilo(R₈) y -heteroarilo(R₈) para el Compuesto **B2** o Compuesto **B3**, el segundo complejo de ligando-metal está seleccionado del grupo que consiste en (*R*)-Binol-(*R*)-Me-BoPhoz&[Ir(COD)Cl]₂, (*R*)-Et-BoPhoz&[Ir(COD)Cl]₂, (*R*)-iPr-BoPhoz&[Ir(COD)Cl]₂, (*R*)-Me-BoPhoz&[Ir(COD)Cl]₂, (*R*)-Ph-BoPhoz&[Ir(COD)Cl]₂, (*R*)-fenetil-(*S*)-BoPhoz&[Ir(COD)Cl]₂, (*R*)-Xyl-PhanePhos&[Ir(COD)Cl]₂, (*R*)-Xyl-P-Phos&[Ir(COD)Cl]₂, (*S*)-Binol-(*R*)-Me-BoPhoz&[Ir(COD)Cl]₂, (*S*)-etil-naftil-(*R*)-BoPhoz&[Ir(COD)Cl]₂, (*S*)-Me-BoPhoz&[Ir(COD)Cl]₂, (*S*)-Xyl-PhanePhos&[Ir(COD)Cl]₂, (*S*)-Xyl-P-Phos&[Ir(COD)Cl]₂, 2,4,6-F₃Ph-(*R*)-Me-BoPhoz&[Ir(COD)Cl]₂, DPPF&[Ir(COD)Cl]₂, DtBPF&[Ir(COD)Cl]₂, PCy-(*R*)-Me-Bo-Phoz&[Ir(COD)Cl]₂, pFPh-(*R*)-Bn-BoPhoz&[Ir(COD)Cl]₂, pFPh-(*R*)-Et-BoPhoz&[Ir(COD)Cl]₂, pFPh-(*R*)-Me-BoPhoz&[Ir(COD)Cl]₂ y Xyl-(*R*)-Me-BoPhoz&[Ir(COD)Cl]₂.

10 Un ejemplo **60** del proceso incluye un proceso en el que, cuando Z es hidroxilo y R₂ está seleccionado de entre -arilo(R₈) y -heteroarilo(R₈) para el Compuesto **B2** o Compuesto **B3**, el segundo ligando está seleccionado del grupo que consiste en (*R*)-P-Phos, (*S*)-P-Phos, (*R*)-Xyl-P-Phos, (*S*)-Xyl-P-Phos, (*S*)-Tol-P-Phos, (*R*)-Me-BoPhoz, (*S*)-Me-BoPhoz, (*R*)-Xyl-Binap y (*S*)-Xyl-Binap, el segundo disolvente está seleccionado del grupo que consiste en MeOH, DCE, EtOH, IPA, THF, tolueno, EtOAc y MTBE y mezclas de los mismos, la segunda temperatura se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 40°C y aproximadamente 60°C, y la segunda presión se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 3 bar y aproximadamente 25 bar, o se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 10 bar y aproximadamente 25 bar, o se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 3 bar y aproximadamente 10 bar.

15 Un ejemplo **61** del proceso incluye un proceso en el que, cuando Z es -O-alquilo C₁₋₈ y R₂ está seleccionado de entre -arilo(R₈) y -heteroarilo(R₈) para el Compuesto **B2** o Compuesto **B3**, el segundo ligando está seleccionado del grupo que consiste en (*R*)-Xyl-PhanePhos, (*R*)-P-Phos, (*S*)-P-Phos, (*R*)-Xyl-P-Phos, (*S*)-Xyl-P-Phos, (*S*)-Tol-P-Phos, (*R*)-Me-BoPhoz, (*S*)-Me-BoPhoz, (*R*)-fenetil-(*S*)-Me-BoPhoz, (*S*)-etil-naftil-(*R*)-Me-BoPhoz, (*R*)-2,4,6-F₃Ph-(*R*)-Me-BoPhoz, Xyl-(*R*)-Me-BoPhoz, (*R*)-Binol-(*R*)-Me-BoPhoz, (*S*)-Binol-(*R*)-Me-BoPhoz, PCy-(*R*)-Me-BoPhoz, pFPh-(*R*)-Me-BoPhoz, (*R*)-Et-BoPhoz, pFPh-(*R*)-Et-BoPhoz, (*R*)-iPr-BoPhoz, (*R*)-Ph-BoPhoz, pFPh-(*R*)-Bn-BoPhoz, (*R*)-Xyl-Binap, (*S*)-Xyl-Binap, DtBPF y DPPF, el segundo disolvente está seleccionado del grupo que consiste en MeOH, DCE, EtOH, IPA, THF, tolueno, EtOAc, 1-BuOH y MTBE y mezclas de los mismos, la segunda temperatura se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 30°C y aproximadamente 80°C, y la segunda presión se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 3 bar y aproximadamente 25 bar.

20 Un ejemplo **62** del proceso incluye un proceso en el que, cuando R₂ está seleccionado de entre -arilo(R₈) y -heteroarilo(R₈) para el Compuesto **B2** o Compuesto **B3**, la segunda fuente de hidrógeno es hidrógeno gaseoso, el Pd/C al 10% es presente en un intervalo de porcentaje en peso comprendido entre aproximadamente un 5% (p/p) y aproximadamente un 20% (p/p), el segundo disolvente está seleccionado del grupo que consiste en MeOH, DCE, EtOH, IPA, THF, tolueno, EtOAc, 1-BuOH y MTBE y mezclas de los mismos, el segundo aditivo opcional está seleccionado del grupo que consiste en Et₃N, iPr₂-NH, Cy₂NH, (*R*)-Ph-etil-NH₂, (*S*)-Ph-etil-NH₂, KI, KOH, K₂CO₃, ácido (*R/S*)-canforsulfónico y CH₃COOH, y, cuando está presente, se encuentra en una cantidad de hasta aproximadamente 1,2 Eq., la segunda temperatura se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 30°C y aproximadamente 80°C, o se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 40°C y aproximadamente 60°C, y la segunda presión se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 3 bar y aproximadamente 25 bar, o se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 10 bar y aproximadamente 25 bar, o se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 3 bar y aproximadamente 10 bar.

25 Un ejemplo **63** del proceso incluye un proceso en el que, cuando R₂ está seleccionado de entre -arilo(R₈) y -heteroarilo(R₈) para el Compuesto **B2** o Compuesto **B3**, el segundo complejo de ligando-metal consiste esencialmente en un segundo ligando y un segundo aducto metálico [Ir(COD)Cl]₂ combinado con yodo en una cantidad de hasta aproximadamente 0,1 Eq., en el que el segundo ligando está seleccionado del grupo que consiste en (*R*)-PhanePhos, (*S*)-PhanePhos, (*R*)-An-PhanePhos, (*S*)-An-PhanePhos, (*R*)-Xyl-PhanePhos, (*S*)-Xyl-PhanePhos, (*R*)-MeOXyl-PhanePhos, (*S*)-MeOXyl-PhanePhos, (*R,R*)-Me-DuPhos, (*S,S*)-Me-DuPhos, (*R*)-P-Phos, (*S*)-P-Phos, (*R*)-Xyl-P-Phos, (*S*)-Xyl-P-Phos, (*R*)-Tol-P-Phos, (*S*)-Tol-P-Phos, (*R*)-Ph-PHOX, (*S*)-Ph-PHOX, (*R*)-iPr-PHOX, (*S*)-iPr-PHOX, (*R*)-Me-BoPhoz, (*S*)-Me-BoPhoz, CF₃Ph-(*R*)-Me-BoPhoz, CF₃Ph-(*S*)-Me-BoPhoz, (*R*)-fenetil-(*R*)-Me-BoPhoz, (*R*)-fenetil-(*S*)-Me-BoPhoz, (*S*)-

5 etil-naftil-(*R*)-Me-BoPhoz, 3,4-diCl-Ph-(*R*)-Me-BoPhoz, 3,4-diCl-Ph-(*S*)-Me-BoPhoz, (*R*)-2,4,6-F₃Ph-(*R*)-Me-BoPhoz, (*R*)-2,4,6-F₃Ph-(*S*)-Me-BoPhoz, (*S*)-2,4,6-F₃Ph-(*S*)-Me-BoPhoz, (*S*)-2,4,6-F₃Ph-(*R*)-Me-BoPhoz, Xyl-(*R*)-Me-BoPhoz, Xyl-(*S*)-Me-BoPhoz, (*R*)-Binol-(*R*)-Me-BoPhoz, (*R*)-Binol-(*S*)-Me-BoPhoz, (*S*)-Binol-(*S*)-Me-BoPhoz, (*S*)-Binol-(*R*)-Me-BoPhoz, PCy-(*R*)-Me-BoPhoz, pFPh-(*R*)-Me-BoPhoz, pFPh-(*S*)-Me-BoPhoz, (*R*)-Et-BoPhoz, (*S*)-Et-BoPhoz, pFPh-(*R*)-Et-BoPhoz, pFPh-(*S*)-Et-BoPhoz, (*R*)-iPr-BoPhoz, (*S*)-iPr-BoPhoz, (*R*)-fenetil-(*S*)-BoPhoz, (*R*)-fenetil-(*R*)-BoPhoz, (*S*)-fenetil-(*R*)-BoPhoz, (*S*)-fenetil-(*S*)-BoPhoz, (*R*)-Ph-BoPhoz, (*S*)-Ph-BoPhoz, (*R*)-Bn-BoPhoz, (*S*)-Bn-BoPhoz, pFPh-(*R*)-Bn-BoPhoz, pFPh-(*S*)-Bn-BoPhoz, (*R*)-Xyl-Binap, (*S*)-Xyl-Binap y DPPF, el segundo disolvente está seleccionado del grupo que consiste en MeOH, DCE, EtOH, IPA, THF, tolueno, EtOAc, 1-BuOH y MTBE y mezclas de los mismos,

10 el segundo aditivo opcional está seleccionado del grupo que consiste en Et₃N, iPr₂-NH, Cy₂NH, (*R*)-Ph-etil-NH₂, (*S*)-Ph-etil-NH₂, KI, KOH, K₂CO₃, ácido (*R/S*)-canforsulfónico y CH₃COOH, y, cuando está presente, se encuentra en una cantidad de hasta aproximadamente 1,2 Eq.,

15 la segunda temperatura se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 30°C y aproximadamente 80°C, o se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 40°C y aproximadamente 60°C, y

la segunda presión se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 3 bar y aproximadamente 25 bar, o se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 10 bar y aproximadamente 25 bar, o se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 3 bar y aproximadamente 10 bar.

20 Un ejemplo **64** del proceso incluye un proceso en el que, cuando Z es hidroxil y R₂ está seleccionado de entre -arilo(R₈) y -heteroarilo(R₈) para el Compuesto **B2** o Compuesto **B3**, el segundo ligando está seleccionado del grupo que consiste en (*R*)-P-Phos, (*S*)-P-Phos, (*R*)-Xyl-P-Phos, (*S*)-Xyl-P-Phos, (*S*)-Tol-P-Phos, (*R*)-Me-BoPhoz, (*S*)-Me-BoPhoz, (*R*)-Xyl-Binap y (*S*)-Xyl-Binap, el segundo disolvente está seleccionado del grupo que consiste en MeOH, DCE, EtOH, IPA, THF, tolueno, EtOAc y MTBE y mezclas de los mismos,

25 la segunda temperatura se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 40°C y aproximadamente 60°C, y

la segunda presión se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 3 bar y aproximadamente 25 bar, o se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 10 bar y aproximadamente 25 bar, o se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 3 bar y aproximadamente 10 bar.

30 Un ejemplo **65** del proceso incluye un proceso en el que, cuando Z es -O-alquilo C₁₋₈ y R₂ está seleccionado de entre -arilo(R₈) y -heteroarilo(R₈) para el Compuesto **B2** o Compuesto **B3**, el segundo ligando está seleccionado del grupo que consiste en (*R*)-Xyl-PhanePhos, (*R*)-P-Phos, (*S*)-P-Phos, (*R*)-Xyl-P-Phos, (*S*)-Xyl-P-Phos, (*S*)-Tol-P-Phos, (*R*)-Me-BoPhoz, (*S*)-Me-BoPhoz, (*R*)-fenetil-(*S*)-Me-BoPhoz, (*S*)-etil-naftil-(*R*)-Me-BoPhoz, (*R*)-2,4,6-F₃Ph-(*R*)-Me-BoPhoz, Xyl-(*R*)-Me-BoPhoz, (*R*)-Binol-(*R*)-Me-BoPhoz, (*S*)-Binol-(*R*)-Me-BoPhoz, PCy-(*R*)-Me-BoPhoz, pFPh-(*R*)-Me-BoPhoz, (*R*)-Et-BoPhoz, pFPh-(*R*)-Et-BoPhoz, (*R*)-iPr-BoPhoz, (*R*)-Ph-BoPhoz, pFPh-(*R*)-Bn-BoPhoz, (*R*)-Xyl-Binap, (*S*)-Xyl-Binap y DPPF, el segundo disolvente está seleccionado del grupo que consiste en MeOH, DCE, EtOH, IPA, THF, tolueno, EtOAc, 1-BuOH y MTBE y mezclas de los mismos,

35 la segunda temperatura se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 30°C y aproximadamente 80°C, y

la segunda presión se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 3 bar y aproximadamente 25 bar.

45 Un ejemplo **66** del proceso incluye un proceso que comprende las etapas:

Etapa 1. Hacer reaccionar Compuesto **B1**, en el que Z es hidroxil, con una primera fuente de hidrógeno, un primer complejo de ligando-metal que consiste esencialmente en un primer ligando conjugado con un primer aducto metálico, en un primer disolvente en presencia de un primer aditivo opcional a una primera temperatura elevada y a una primera presión elevada, para proporcionar un Compuesto **B2** sustancialmente puro o un Compuesto **B3** sustancialmente puro, en el que

50 la primera fuente de hidrógeno está seleccionada de entre hidrógeno gaseoso o un exceso de ácido fórmico, el primer ligando está seleccionado del grupo que consiste en (*R*)-Xyl-PhanePhos, (*S*)-Xyl-PhanePhos, (*R*)-PhanePhos, (*S*)-PhanePhos, (*R*)-An-PhanePhos, (*S*)-An-PhanePhos, (*R*)-MeOXyl-PhanePhos, (*S*)-MeOXyl-PhanePhos, PCy-(*R*)-Me-BoPhoz y PCy-(*S*)-Me-BoPhoz,

55 el primer aducto metálico está seleccionado del grupo que consiste en [Rh(COD)₂]BF₄, [Rh(COD)₂]OTf, [Ru(COD)(CF₃COO)₂]₂, [Ru(COD)(metilalilo)₂], [Ru(benceno)Cl₂]₂ e [Ir(COD)Cl]₂,

el primer disolvente está seleccionado del grupo que consiste en MeOH, EtOH, IPA, DCE, THF, tolueno, EtOAc, DMF y mezclas de los mismos,

60 el primer aditivo opcional está seleccionado del grupo que consiste en AcOH, Et₃N, HBF₄, éterato de HBF₄, HCl, éterato de HCl, CF₃COOH, CH₃COOH y TsOH, y, cuando está presente, se encuentra en una cantidad de hasta aproximadamente 1,2 Eq.,

la primera temperatura se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 25°C y aproximadamente 70°C, y

65 la primera presión se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 3 bar y aproximadamente 30 bar;

Etapla 2. Opcionalmente convertir el Compuesto **B2** o Compuesto **B3**, en cada uno de los cuales Z es hidroxilo, en un Compuesto **B2** o un Compuesto **B3**, en cada uno de los cuales Z es -O-alquilo C₁₋₈;

5 Etapla 3. Hacer reaccionar Compuesto **B2** o Compuesto **B3**, cuando R₂ está seleccionado de entre -arilo(R₈) y -heteroarilo(R₈), con una segunda fuente de hidrógeno y un agente de hidrogenación en un segundo disolvente en presencia de un segundo aditivo opcional a una segunda temperatura elevada y a una segunda presión elevada para proporcionar una mezcla isomérica de un Compuesto **B4** y Compuesto **B5**, en los que R₂ está
10 seleccionado de entre -cicloalquilo(R₈) o -heterociclilo(R₈), hidrogenados a partir del correspondiente -arilo(R₈) y -heteroarilo(R₈), respectivamente, del Compuesto **B2** o Compuesto **B3**, en el que el agente de hidrogenación está seleccionado de entre Pd/C al 10% o un segundo complejo de ligando-metal, en el que el segundo complejo de ligando-metal consiste esencialmente en un segundo ligando y un aducto metálico [Ir(COD)Cl]₂ combinado con yodo en una cantidad de hasta aproximadamente 0,1 Eq., en el que el Pd/C al 10% está presente en un intervalo de porcentaje en peso comprendido entre
15 aproximadamente un 5% (p/p) y aproximadamente un 20% (p/p), y en el que el segundo ligando está seleccionado del grupo que consiste en (R)-P-Phos, (S)-P-Phos, (R)-Xyl-P-Phos, (S)-Xyl-P-Phos, (S)-Tol-P-Phos, (R)-Me-BoPhoz, (S)-Me-BoPhoz, (R)-Xyl-Binap y (S)-Xyl-Binap, el segundo disolvente está seleccionado del grupo que consiste en MeOH, DCE, EtOH, IPA, THF, tolueno, EtOAc y MTBE y mezclas de los mismos,
20 el segundo aditivo opcional está seleccionado del grupo que consiste en Et₃N, iPr₂-NH, Cy₂NH, (R)-Ph-etil-NH₂, (S)-Ph-etil-NH₂, KI, KOH, K₂CO₃, ácido (R/S)-canforsulfónico y CH₃COOH, y, cuando está presente, se encuentra en una cantidad de hasta aproximadamente 1,2 Eq., la segunda temperatura se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 40°C y aproximadamente 60°C, y
25 la segunda presión se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 3 bar y aproximadamente 25 bar, o se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 10 bar y aproximadamente 25 bar, o se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 3 bar y aproximadamente 10 bar.

Un ejemplo **67** del proceso incluye un proceso que comprende las etapas:

30 Etapla 1. Hacer reaccionar Compuesto **B1**, en el que Z es -O-alquilo C₁₋₈, con una primera fuente de hidrógeno, un primer complejo de ligando-metal que consiste esencialmente en un primer ligando conjugado con un primer aducto metálico, en un primer disolvente en presencia de un primer aditivo opcional a una primera temperatura elevada y a una primera presión elevada, para proporcionar un Compuesto **B2** sustancialmente puro o un
35 Compuesto **B3** sustancialmente puro, en el que la primera fuente de hidrógeno está seleccionada de entre hidrógeno gaseoso o un exceso de ácido fórmico, el primer ligando está seleccionado del grupo que consiste en (R)-PhanePhos, (S)-PhanePhos, (R)-An-PhanePhos, (S)-An-PhanePhos, (R)-Xyl-PhanePhos, (S)-Xyl-PhanePhos, (R)-MeOXyl-PhanePhos, (S)-MeOXyl-PhanePhos, (R)-iPr-PhanePhos, (S)-iPr-PhanePhos, (R,R)-Me-DuPhos, (S,S)-Me-DuPhos,
40 (R)-P-Phos, (S)-P-Phos, (R)-Xyl-P-Phos, (S)-Xyl-P-Phos, (R)-Ph-PHOX, (S)-Ph-PHOX, (R)-iPr-PHOX, (S)-iPr-PHOX, (R)-Me-BoPhoz, (S)-Me-BoPhoz, CF₃Ph-(R)-Me-BoPhoz, CF₃Ph-(S)-Me-BoPhoz, (R)-fenetil-(R)-Me-BoPhoz, (R)-fenetil-(S)-Me-BoPhoz, 3,4-diCl-Ph-(R)-Me-BoPhoz, 3,4-diCl-Ph-(S)-Me-BoPhoz, Xyl-(R)-Me-BoPhoz, Xyl-(S)-Me-BoPhoz, (R)-Binol-(R)-Me-BoPhoz, (R)-Binol-(S)-Me-BoPhoz,
45 (S)-Binol-(S)-Me-BoPhoz, (S)-Binol-(R)-Me-BoPhoz, PCy-(R)-Me-BoPhoz, PCy-(S)-Me-BoPhoz, (R)-iPr-BoPhoz, (S)-iPr-BoPhoz, (R)-fenetil-(S)-BoPhoz, (R)-fenetil-(R)-Bo-Phoz, (S)-fenetil-(R)-BoPhoz, (S)-fenetil-(S)-BoPhoz, (R)-Ph-BoPhoz, (S)-Ph-BoPhoz, (R)-Bn-BoPhoz y (S)-Bn-BoPhoz, el primer aducto metálico está seleccionado del grupo que consiste en [Rh(COD)₂]BF₄, [Rh(COD)₂]OTf, [Rh(etileno)₂Cl]₂, [Rh(etileno)₂(acac)], [Rh(CO)₂(acac)], [Rh(COD)(acac)], [Ru(COD)(CF₃COO)₂]₂, [Ru(COD)(metilalilo)₂], [Ru(benceno)Cl₂]₂, [Ru(p-cimeno)C₂]₂, [Ir(COD)Cl]₂, [Ir(COD)₂]BF₄ e [Ir(COD)₂]BAR_F,
50 el primer disolvente está seleccionado del grupo que consiste en MeOH, EtOH, IPA, DCE, THF, tolueno, EtOAc, DMF y mezclas de los mismos, el primer aditivo opcional está seleccionado del grupo que consiste en AcOH, Et₃N, HBF₄, eterato de HBF₄, HCl, eterato de HCl, CF₃COOH, CH₃COOH y TsOH, y, cuando está presente, se encuentra en una cantidad de hasta aproximadamente 1,2 Eq.,
55 la primera temperatura se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 25°C y aproximadamente 70°C, y la primera presión se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 3 bar y aproximadamente 30 bar; y

60 Etapla 2. Hacer reaccionar Compuesto **B2** o Compuesto **B3**, cuando R₂ está seleccionado de entre -arilo(R₈) y -heteroarilo(R₈) y Z es -O-alquilo C₁₋₈, con una segunda fuente de hidrógeno y un agente de hidrogenación en un segundo disolvente en presencia de un segundo aditivo opcional a una segunda temperatura elevada y a una segunda presión elevada para proporcionar una mezcla isomérica de Compuesto **B4** y Compuesto **B5**, en los que R₂ está seleccionado de entre -cicloalquilo(R₈) o -heterociclilo(R₈), hidrogenados a partir del correspondiente
65 -arilo(R₈) y -heteroarilo(R₈), respectivamente, del Compuesto **B2** o Compuesto **B3**, en el que la segunda fuente de hidrógeno es hidrógeno gaseoso,

el agente de hidrogenación está seleccionado de entre Pd/C al 10% o un segundo complejo de ligando-metal, el segundo complejo de ligando-metal consiste esencialmente en un segundo ligando y un aducto metálico [Ir(COD)Cl]₂ combinado con yodo en una cantidad de hasta aproximadamente 0,1 Eq., el Pd/C al 10% está presente en un intervalo de porcentaje en peso comprendido entre aproximadamente un 5% (p/p) y aproximadamente un 20% (p/p), el segundo ligando está seleccionado del grupo que consiste en (R)-P-Phos, (S)-P-Phos, (R)-Xyl-P-Phos, (S)-Xyl-P-Phos, (S)-Tol-P-Phos, (R)-Me-BoPhoz, (S)-Me-BoPhoz, (R)-Xyl-Binap y (S)-Xyl-Binap, el segundo disolvente está seleccionado del grupo que consiste en MeOH, DCE, EtOH, IPA, THF, tolueno, EtOAc y MTBE y mezclas de los mismos, el segundo aditivo opcional está seleccionado del grupo que consiste en Et₃N, iPr₂-NH, Cy₂NH, (R)-Ph-etil-NH₂, (S)-Ph-etil-NH₂, KI, KOH, K₂CO₃, ácido (R/S)-canforsulfónico y CH₃COOH, y, cuando está presente, se encuentra en una cantidad de hasta aproximadamente 1,2 Eq., la segunda temperatura se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 40°C y aproximadamente 60°C, y la segunda presión se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 3 bar y aproximadamente 25 bar, o se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 10 bar y aproximadamente 25 bar, o se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 3 bar y aproximadamente 10 bar.

Un ejemplo **68** del proceso incluye un proceso que comprende las etapas:

Etapa 1. Hacer reaccionar Compuesto **B1**, en el que Z es hidroxilo, con una primera fuente de hidrógeno, un primer complejo de ligando-metal que consiste esencialmente en un primer ligando conjugado con un primer aducto metálico, en un primer disolvente a una primera temperatura y a una primera presión para proporcionar un Compuesto **B2** sustancialmente puro o un Compuesto **B3** sustancialmente puro, en el que la primera fuente de hidrógeno está seleccionada de entre hidrógeno gaseoso o un exceso de ácido fórmico, el primer ligando está seleccionado del grupo que consiste en (R)-Me-BoPhoz, (S)-Me-BoPhoz, (R)-Xyl-P-Phos, (S)-Xyl-P-Phos, (R)-P-Phos, (S)-P-Phos, (R)-Et-BoPhoz, (S)-Et-BoPhoz, (R)-iPr-BoPhoz, (S)-iPr-BoPhoz, (R)-Bn-BoPhoz, (S)-Bn-BoPhoz, (R)-Ph-BoPhoz, (S)-Ph-BoPhoz, el primer aducto metálico es [Ir(COD)Cl]₂, [Ir(COD)₂]BF₄ e [Ir(COD)₂]BARF, el primer disolvente está seleccionado del grupo que consiste en THF, EtOAc y tolueno, la primera temperatura es aproximadamente 70°C, y la primera presión es aproximadamente 25 bar, y

Etapa 2. Hacer reaccionar Compuesto **B2** o Compuesto **B3**, cuando R₂ está seleccionado de entre -arilo(R₈) y -heteroarilo(R₈) y Z es hidroxilo, mediante adición directa de yodo en una cantidad de hasta aproximadamente 0,1 Eq., y volver a cargar la mezcla de reacción a una segunda temperatura elevada y a una segunda presión elevada, en el que la segunda temperatura se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 30°C y aproximadamente 80°C, y la segunda presión se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 3 bar y aproximadamente 25 bar.

Un ejemplo **69** del proceso incluye un proceso en el que, cuando Z es hidroxilo para el Compuesto **B1**, el primer ligando está seleccionado del grupo que consiste en (R)-Me-BoPhoz y (S)-Me-BoPhoz, y el primer aducto metálico es [Ir(COD)Cl]₂.

Un ejemplo **70** del proceso incluye un proceso que comprende las etapas:

Etapa 1. Hacer reaccionar Compuesto **B1**, en el que Z es -O-alquilo C₁₋₈, con una primera fuente de hidrógeno, un primer complejo de ligando-metal que consiste esencialmente en un primer ligando conjugado con un primer aducto metálico, en un primer disolvente a una primera temperatura y a una primera presión para proporcionar un Compuesto **B2** sustancialmente puro o un Compuesto **B3** sustancialmente puro, en el que la primera fuente de hidrógeno está seleccionada de entre hidrógeno gaseoso o un exceso de ácido fórmico, el primer ligando está seleccionado del grupo que consiste en (R)-PhanePhos, (S)-PhanePhos, (R)-An-PhanePhos, (S)-An-PhanePhos, (R)-Xyl-PhanePhos, (S)-Xyl-PhanePhos, (R)-MeOXyl-PhanePhos, (S)-MeOXyl-PhanePhos, (R)-iPr-PhanePhos, (S)-iPr-PhanePhos, (R,R)-Me-DuPhos, (S,S)-Me-DuPhos, (R)-P-Phos, (S)-P-Phos, (R)-Xyl-P-Phos, (S)-Xyl-P-Phos, (R)-Ph-PHOX, (S)-Ph-PHOX, (R)-iPr-PHOX, (S)-iPr-PHOX, (R)-Me-BoPhoz, (S)-Me-BoPhoz, CF₃Ph-(R)-Me-BoPhoz, CF₃Ph-(S)-Me-BoPhoz, (R)-fenetil-(R)-Me-BoPhoz, (R)-fenetil-(S)-Me-BoPhoz, 3,4-diCl-Ph-(R)-Me-BoPhoz, 3,4-diCl-Ph-(S)-Me-BoPhoz, Xyl-(R)-Me-BoPhoz, Xyl-(S)-Me-BoPhoz, (R)-Binol-(R)-Me-BoPhoz, (R)-Binol-(S)-Me-BoPhoz, (S)-Binol-(S)-Me-BoPhoz, (S)-Binol-(R)-Me-BoPhoz, PCy-(R)-Me-BoPhoz, PCy-(S)-Me-BoPhoz, (R)-iPr-BoPhoz, (S)-iPr-BoPhoz, (R)-fenetil-(S)-BoPhoz, (R)-fenetil-(R)-BoPhoz, (S)-fenetil-(R)-BoPhoz, (S)-fenetil-(S)-BoPhoz, (R)-Ph-BoPhoz, (S)-Ph-BoPhoz, (R)-Bn-BoPhoz y (S)-Bn-BoPhoz, el primer aducto metálico está seleccionado del grupo que consiste en [Ir(COD)Cl]₂, [Ir(COD)₂]BF₄ e [Ir(COD)₂]BARF, el primer disolvente está seleccionado del grupo que consiste en THF, tolueno, EtOAc y mezclas de los mismos,

la primera temperatura se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 25°C y aproximadamente 70°C, y la primera presión se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 3 bar y aproximadamente 30 bar; y

5

Etapa 2. Hacer reaccionar Compuesto **B2** o Compuesto **B3**, cuando R₂ está seleccionado de entre -arilo(R₈) y -heteroarilo(R₈) y Z es -O-alquilo C₁₋₈, mediante adición directa de yodo en una cantidad de hasta aproximadamente 0,1 Eq., y volver a cargar la mezcla de reacción a una segunda temperatura elevada y a una segunda presión elevada, en el que la segunda temperatura se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 30°C y aproximadamente 80°C, y la segunda presión se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 3 bar y aproximadamente 25 bar.

10

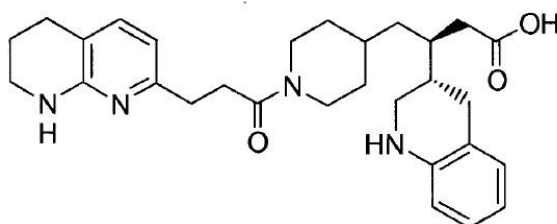
15 Un ejemplo **71** del proceso incluye un proceso en el que, cuando Z es -O-alquilo C₁₋₈ para el Compuesto **B1**, el primer ligando está seleccionado del grupo que consiste en (R)-Me-BoPhoz y (S)-Me-BoPhoz, y el primer aducto metálico es [Ir(COD)Cl]₂.

La presente invención se refiere a un proceso, como se muestra en el Esquema C, para preparar un compuesto de Fórmula (Ia) y productos intermedios del mismo:

20

25

30



Fórmula (Ia)

35

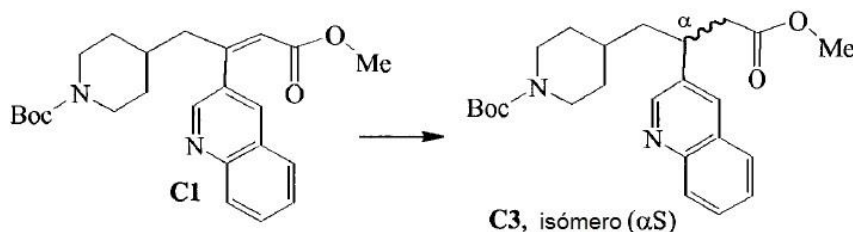
que comprende las etapas de:

Esquema C

40 Etapa 1. Hacer reaccionar un Compuesto **C1** con una primera fuente de hidrógeno, un primer complejo de ligando-metal que consiste esencialmente en un primer ligando conjugado con un primer aducto metálico, en un primer disolvente en presencia de un primer aditivo opcional a una primera temperatura elevada y a una primera presión elevada para proporcionar un Compuesto **C3** sustancialmente puro:

45

50



55

60 en el que la primera fuente de hidrógeno está seleccionada de entre hidrógeno gaseoso o un exceso de ácido fórmico,

el primer ligando está seleccionado del grupo que consiste en (R)-PhanePhos, (S)-PhanePhos, (R)-An-PhanePhos, (S)-An-PhanePhos, (R)-Xyl-PhanePhos, (S)-Xyl-PhanePhos, (R)-MeOXyl-PhanePhos, (S)-MeOXyl-PhanePhos, (R)-iPr-PhanePhos, (S)-iPr-PhanePhos, (R,R)-Me-DuPhos, (S,S)-Me-DuPhos, (R)-P-Phos, (S)-P-Phos, (R)-Xyl-P-Phos, (S)-Xyl-P-Phos, (R)-Ph-PHOX, (S)-Ph-PHOX, (R)-iPr-PHOX, (S)-iPr-PHOX, (R)-Me-BoPhoz, (S)-Me-BoPhoz, CF₃Ph-(R)-Me-BoPhoz, CF₃Ph-(S)-Me-BoPhoz, (R)-fenetil-(R)-Me-BoPhoz, (R)-fenetil-(S)-Me-BoPhoz, 3,4-diCl-Ph-(R)-Me-BoPhoz, 3,4-diCl-Ph-(S)-Me-BoPhoz, Xyl-(R)-Me-BoPhoz, Xyl-(S)-Me-

65

BoPhoz, (*R*)-Binol-(*R*)-Me-BoPhoz, (*R*)-Binol-(*S*)-Me-BoPhoz, (*S*)-Binol-(*S*)-Me-BoPhoz, (*S*)-Binol-(*R*)-Me-BoPhoz, PCy-(*R*)-Me-BoPhoz, PCy-(*S*)-Me-BoPhoz, (*R*)-iPr-BoPhoz, (*S*)-iPr-BoPhoz, (*R*)-fenetil-(*S*)-BoPhoz, (*R*)-fenetil-(*R*)-Bo-Phoz, (*S*)-fenetil-(*R*)-BoPhoz, (*S*)-fenetil-(*S*)-BoPhoz, (*R*)-Ph-BoPhoz, (*S*)-Ph-BoPhoz, (*R*)-Bn-BoPhoz y (*S*)-Bn-BoPhoz,

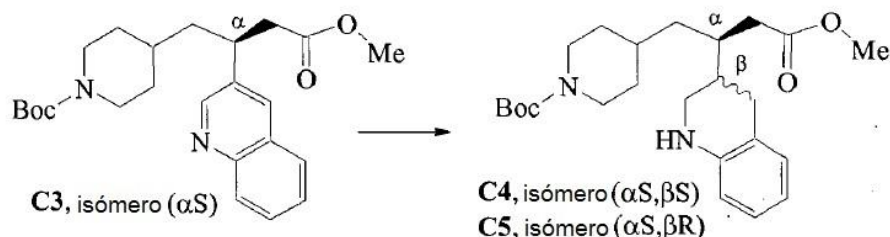
el primer aducto metálico está seleccionado del grupo que consiste en [Rh(COD)₂]BF₄, [Rh(COD)₂]OTf, [Rh(etileno)₂Cl]₂, [Rh(etileno)₂(acac)], [Rh(CO)₂(acac)], [Rh(COD)(acac)], [Ru(COD)(CF₃COO)₂]₂, [Ru(COD)(metilalilo)₂], [Ru(benceno)Cl₂]₂, [Ru(p-cimeno)Cl₂]₂, [Ir(COD)Cl]₂, [Ir(COD)₂]BF₄ e [Ir(COD)₂]BAR_F, el primer disolvente está seleccionado del grupo que consiste en MeOH, EtOH, IPA, DCE, THF, tolueno, EtOAc, DMF y mezclas de los mismos,

el primer aditivo opcional está seleccionado del grupo que consiste en AcOH, Et₃N, HBF₄, eterato de HBF₄, HCl, eterato de HCl, CF₃COOH, CH₃COOH y TsOH, y, cuando está presente, se encuentra una cantidad de hasta aproximadamente 1,2 Eq.,

la primera temperatura se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 25°C y aproximadamente 70°C, y

la primera presión se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 3 bar y aproximadamente 30 bar;

Etapa 2. Hacer reaccionar Compuesto **C3** con una segunda fuente de hidrógeno y un agente de hidrogenación en un segundo disolvente en presencia de un segundo aditivo opcional a una segunda temperatura elevada y a una segunda presión elevada para proporcionar una mezcla isomérica de un Compuesto **C4** y Compuesto **C5**:



en el que la segunda fuente de hidrógeno es hidrógeno gaseoso,

el agente de hidrogenación está seleccionado de entre Pd/C al 10% o un segundo complejo de ligando-metal, en el que el segundo complejo de ligando-metal consiste esencialmente en un segundo ligando y un aducto metálico [Ir(COD)Cl]₂ combinado con yodo en una cantidad de hasta aproximadamente 0,1 Eq.,

en el que el Pd/C al 10% está presente en un intervalo de porcentaje en peso comprendido entre aproximadamente un 5% (p/p) y aproximadamente un 20% (p/p), y

en el que el segundo ligando está seleccionado del grupo que consiste en (*R*)-P-Phos, (*S*)-P-Phos, (*R*)-Xyl-P-Phos, (*S*)-Xyl-P-Phos, (*S*)-Tol-P-Phos, (*R*)-Me-BoPhoz, (*S*)-Me-BoPhoz, (*R*)-Xyl-Binap y (*S*)-Xyl-Binap,

el segundo disolvente está seleccionado del grupo que consiste en MeOH, DCE, EtOH, IPA, THF, tolueno, EtOAc y MTBE y mezclas de los mismos,

el segundo aditivo opcional está seleccionado del grupo que consiste en Et₃N, iPr₂-NH, Cy₂NH, (*R*)-Ph-etil-NH₂, (*S*)-Ph-etil-NH₂, KI, KOH, K₂CO₃, ácido (*R/S*)-canforsulfónico y CH₃COOH, y, cuando está presente, se encuentra en una cantidad de hasta aproximadamente 1,2 Eq.,

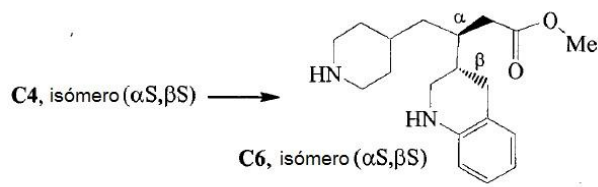
la segunda temperatura se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 40°C y aproximadamente 60°C, y

la segunda presión se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 3 bar y aproximadamente 25 bar, o se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 10 bar y aproximadamente 25 bar, o se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 3 bar y aproximadamente 10 bar;

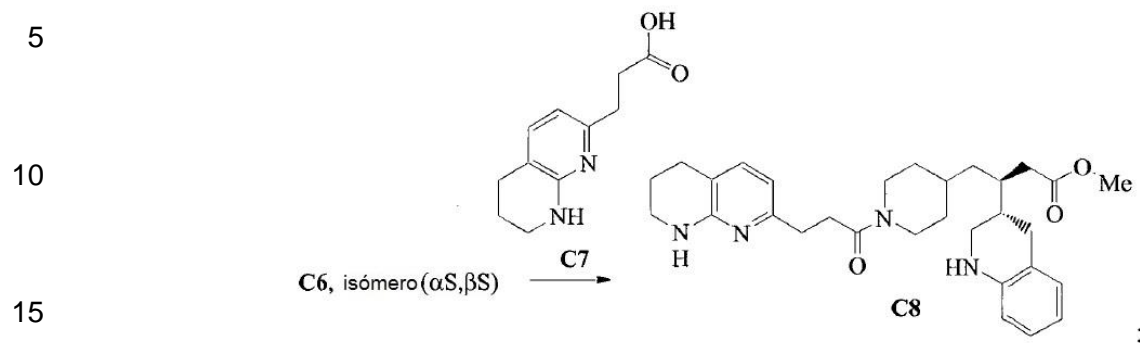
Etapa 3. Separar el Compuesto **C4** y el Compuesto **C5** a partir de la mezcla isomérica;

Etapa 4. Opcionalmente deshidrogenar el Compuesto **C5** a Compuesto **C3**, y a continuación repetir la Etapa 2 utilizando dicho Compuesto **C3** como material de partida;

Etapa 5. Desproteger el Compuesto **C4** para proporcionar un Compuesto **C6**:



Etapa 6. Hacer reaccionar Compuesto **C6** con un Compuesto **C7** para proporcionar un Compuesto **C8**:

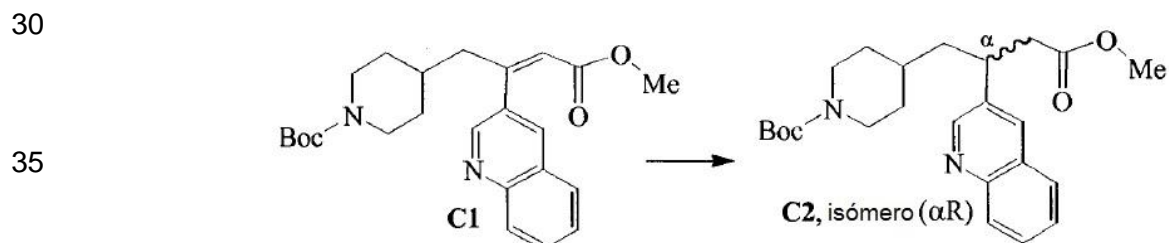


y

20 Etapa 7. Convertir el Compuesto **C8** en el compuesto de Fórmula (Ia).

La presente invención proporciona un proceso para preparar un Compuesto **C2** sustancialmente puro que comprende la etapa de:

25 hacer reaccionar un Compuesto **C1** con una primera fuente de hidrógeno, un primer complejo de ligando-metal que consiste esencialmente en un primer ligando conjugado con un primer aducto metálico, en un primer disolvente en presencia de un primer aditivo opcional a una primera temperatura elevada y a una primera presión elevada para proporcionar un Compuesto **C2** sustancialmente puro:



40 en el que el primer ligando está seleccionado del grupo que consiste en (*R*)-PhanePhos, (*S*)-PhanePhos, (*R*)-An-PhanePhos, (*S*)-An-PhanePhos, (*R*)-Xyl-PhanePhos, (*S*)-Xyl-PhanePhos, (*R*)-MeOXyl-PhanePhos, (*S*)-MeOXyl-PhanePhos, (*R*)-iPr-PhanePhos, (*S*)-iPr-PhanePhos, (*R,R*)-Me-DuPhos, (*S,S*)-Me-DuPhos, (*R*)-P-Phos, (*S*)-P-Phos, (*R*)-Xyl-P-Phos, (*S*)-Xyl-P-Phos, (*R*)-Ph-PHOX, (*S*)-Ph-PHOX, (*R*)-iPr-PHOX, (*S*)-iPr-PHOX, (*R*)-Me-BoPhoz, (*S*)-Me-BoPhoz, CF₃Ph-(*R*)-Me-BoPhoz, CF₃Ph-(*S*)-Me-BoPhoz, (*R*)-fenetil-(*S*)-Me-BoPhoz, 3,4-diCl-Ph-(*R*)-Me-BoPhoz, 3,4-diCl-Ph-(*S*)-Me-BoPhoz, Xyl-(*R*)-Me-BoPhoz, Xyl-(*S*)-Me-BoPhoz, (*R*)-Binol-(*R*)-Me-BoPhoz, (*R*)-Binol-(*S*)-Me-BoPhoz, (*S*)-Binol-(*S*)-Me-BoPhoz, (*S*)-Binol-(*R*)-Me-BoPhoz, PCy-(*R*)-Me-BoPhoz, PCy-(*S*)-Me-BoPhoz, (*R*)-iPr-BoPhoz, (*S*)-iPr-BoPhoz, (*R*)-Et-BoPhoz, (*S*)-Et-BoPhoz, (*R*)-fenetil-(*S*)-BoPhoz, (*R*)-fenetil-(*R*)-BoPhoz, (*S*)-fenetil-(*R*)-BoPhoz, (*S*)-fenetil-(*S*)-BoPhoz, (*R*)-Ph-BoPhoz, (*S*)-Ph-BoPhoz, (*R*)-Bn-BoPhoz y (*S*)-Bn-BoPhoz,

50 el primer aducto metálico está seleccionado del grupo que consiste en [Ir(COD)₂]BAR_F, [Ir(COD)₂]BF₄, [Ir(COD)Cl]₂, [Rh(etileno)₂Cl]₂, [Rh(etileno)₂(acac)], [Rh(COD)Cl]₂ y [Rh(COD)(acac)],

el primer disolvente está seleccionado del grupo que consiste en MeOH, DCE, EtOH, IPA, THF, tolueno, EtOAc, DMF, y mezclas de los mismos,

55 el primer aditivo opcional está seleccionado del grupo que consiste en Et₃N, HBF₄, CH₃COOH y TsOH, y, cuando está presente, se encuentra en una cantidad de hasta aproximadamente 1,2 Eq.,

la primera temperatura se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 50°C y aproximadamente 70°C, y

la primera presión se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 10 bar y aproximadamente 30 bar.

60 Un ejemplo **72** de la invención incluye un proceso en el que se lleva adelante Compuesto **C2** en lugar de Compuesto **C3** en las etapas del Esquema C para proporcionar un isómero (α R, β R) y un isómero (α R, β S) de Fórmula (I).

65

Un ejemplo **73** del proceso incluye un proceso para hacer reaccionar Compuesto **C1** para proporcionar Compuesto **C2**, y un proceso para hacer reaccionar Compuesto **C1** para proporcionar Compuesto **C3**, ambos procesos como se han descrito anteriormente en el presente documento, en el que

5 el primer ligando está seleccionado del grupo que consiste en (*R*)-PhanePhos, (*S*)-PhanePhos, (*R*)-An-PhanePhos, (*S*)-An-PhanePhos, (*R*)-Xyl-PhanePhos, (*S*)-Xyl-PhanePhos, (*R*)-MeOXyl-PhanePhos, (*S*)-MeOXyl-PhanePhos, (*R*)-iPr-PhanePhos, (*S*)-iPr-PhanePhos, (*R,R*)-Me-DuPhos, (*S,S*)-Me-DuPhos, (*R*)-P-Phos, (*S*)-P-Phos, (*R*)-Xyl-P-Phos, (*S*)-Xyl-P-Phos, (*R*)-Ph-PHOX, (*S*)-Ph-PHOX, (*R*)-iPr-PHOX, (*S*)-iPr-PHOX, (*R*)-Me-BoPhoz, (*S*)-Me-BoPhoz, CF₃Ph-(*R*)-Me-BoPhoz, CF₃Ph-(*S*)-Me-BoPhoz, (*R*)-fenetil-(*S*)-Me-BoPhoz, 3,4-diCl-Ph-(*R*)-Me-BoPhoz, 3,4-diCl-Ph-(*S*)-Me-BoPhoz, Xyl-(*R*)-Me-BoPhoz, Xyl-(*S*)-Me-BoPhoz, (*R*)-Binol-(*R*)-Me-BoPhoz, (*R*)-Binol-(*S*)-Me-BoPhoz, (*S*)-Binol-(*S*)-Me-BoPhoz, (*S*)-Binol-(*R*)-Me-BoPhoz, PCy-(*R*)-Me-BoPhoz, PCy-(*S*)-Me-BoPhoz, (*R*)-iPr-BoPhoz, (*S*)-iPr-BoPhoz, (*R*)-Et-BoPhoz, (*S*)-Et-BoPhoz, (*R*)-fenetil-(*S*)-BoPhoz, (*R*)-fenetil-(*R*)-BoPhoz, (*S*)-fenetil-(*R*)-BoPhoz, (*S*)-fenetil-(*S*)-BoPhoz, (*R*)-Ph-BoPhoz, (*S*)-Ph-BoPhoz, (*R*)-Bn-BoPhoz y (*S*)-Bn-BoPhoz,
 10 el primer aducto metálico está seleccionado del grupo que consiste en [Ir(COD)₂]BAR_F, [Ir(COD)₂]BF₄, [Ir(COD)Cl]₂, [Rh(etileno)₂Cl]₂, [Rh(etileno)₂(acac)], [Rh(COD)Cl]₂ y [Rh(COD)(acac)],
 15 el primer disolvente está seleccionado del grupo que consiste en MeOH, DCE, EtOH, IPA, THF, tolueno, EtOAc, DMF, y mezclas de los mismos,
 el primer aditivo opcional está seleccionado del grupo que consiste en Et₃N, HBF₄, CH₃COOH y TsOH, y, cuando está presente, se encuentra en una cantidad de hasta aproximadamente 1,2 Eq.,
 20 la primera la temperatura se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 50°C y aproximadamente 70°C, y
 la primera presión se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 10 bar y aproximadamente 30 bar.

Un ejemplo **74** del proceso incluye un proceso para hacer reaccionar Compuesto **C1**, en el que el primer complejo de ligando-metal está seleccionado del grupo que consiste en (*R*)-An-Phanephos/[Rh(COD)]BF₄, (*R*)-Binol-(*R*)-Me-BoPhoz&[Ir(COD)Cl]₂, (*R*)-Bn-BoPhoz&[Ir(COD)Cl]₂, (*R*)-iPr-Bo-Phoz&[Rh(COD)₂]OTf, (*R*)-iPr-PHOX/[Ir(COD)]BAR_F, (*R*)-iPr-PHOX/[Ir(COD)]BF₄, (*R*)-Me-BoPhoz&[Ir(COD)Cl]₂, (*R*)-Me-BoPhoz&[Rh(CO)₂(acac)], (*R*)-Me-BoPhoz&[Rh(COD)₂]OTf, (*R*)-Me-BoPhoz&[Rh(etileno)₂(acac)], (*R*)-Me-BoPhoz&[Rh(etileno)₂Cl]₂, (*R*)-Me-BoPhoz/[RuCl₂(DMF)₂], (*R*)-Phanephos&[Ir(COD)Cl]₂, (*R*)-Phanephos&[Rh(etileno)₂Cl]₂, (*R*)-Ph-BoPhoz&[Ir(COD)Cl]₂, (*R*)-fenetil-(*R*)-BoPhoz&[Rh(etileno)₂Cl]₂, (*R*)-fenetil-(*S*)-BoPhoz&[Rh(etileno)₂Cl]₂, (*R*)-fenetil-(*S*)-Me-BoPhoz&[Ir(COD)Cl]₂, (*R*)-Ph-PHOX/[Ir(COD)]BAR_F, (*R*)-Xyl-Phanephos/[Rh(COD)]BF₄, (*R*)-Xyl-P-Phos&[Rh(CO)₂(acac)], (*R*)-Xyl-P-Phos&[Rh(etileno)₂(acac)], (*R*)-Xyl-P-Phos&[Rh(etileno)₂Cl]₂, (*R*)-Xyl-P-Phos/[Ru(p-cimeno)Cl]Cl, (*R,R*)-MeDuPhos/[Rh(COD)]BF₄, (*S*)-Binol-(*R*)-Me-BoPhoz&[Ir(COD)Cl]₂, (*S*)-Binol-(*R*)-Me-BoPhoz&[Rh(COD)₂]OTf, (*S*)-Me-BoPhoz&[Ir(COD)Cl]₂, (*S*)-PhanePhos/[Rh(COD)]BF₄, (*S*)-P-Phos/[Ir(COD)]Cl, (*S*)-P-Phos&[Ir(COD)Cl]₂, (*S*)-P-Phos/[Ru(benceno)Cl]Cl, (*S*)-P-Phos/[RuCl₂(DMF)₂], (*S*)-Xyl-P-Phos/[Ir(COD)]Cl, (*S*)-Xyl-P-Phos&[Ir(COD)Cl]₂, (*S*)-Xyl-P-Phos/[RuCl₂(DMF)₂], 3,4-diClPh-(*R*)-Me-BoPhoz&[Ir(COD)Cl]₂, CF₃Ph-(*R*)-Me-BoPhoz&[Rh(COD)₂]OTf, PCy-(*R*)-Me-BoPhoz&[Ir(COD)Cl]₂ y Xyl-(*R*)-Me-BoPhoz&[Ir(COD)Cl]₂.

Un ejemplo **75** del proceso incluye un proceso para hacer reaccionar Compuesto **C1**, en el que
 40 el primer ligando está seleccionado del grupo que consiste en (*R*)-PhanePhos, (*S*)-PhanePhos, (*R*)-An-PhanePhos, (*R*)-Xyl-PhanePhos, (*S*)-P-Phos, (*R*)-Xyl-P-Phos, (*S*)-Xyl-P-Phos, (*R*)-Ph-PHOX, (*R*)-iPr-PHOX, (*R*)-Me-BoPhoz, (*S*)-Me-BoPhoz, CF₃Ph-(*R*)-Me-Bo-Phoz, CF₃Ph-(*S*)-Me-BoPhoz, 3,4-diCl-Ph-(*R*)-Me-BoPhoz, 3,4-diCl-Ph-(*S*)-Me-BoPhoz, Xyl-(*R*)-Me-BoPhoz, (*R*)-Binol-(*R*)-Me-BoPhoz, (*S*)-Binol-(*R*)-Me-BoPhoz, (*R*)-iPr-BoPhoz, (*S*)-iPr-BoPhoz, (*R*)-fenetil-(*S*)-BoPhoz, (*R*)-fenetil-(*R*)-BoPhoz, (*R*)-Ph-BoPhoz y (*R*)-Bn-BoPhoz,
 45 el primer aducto metálico está seleccionado del grupo que consiste en [Rh(COD)₂]BF₄, [Rh(COD)₂]OTf, [Rh(etileno)₂Cl]₂, [Rh(etileno)₂(acac)], [Rh(CO)₂(acac)], [Ru(p-cimeno)Cl]₂, [Ir(COD)Cl]₂ e [Ir(COD)₂]BAR_F,
 el primer disolvente está seleccionado del grupo que consiste en MeOH, DCE, EtOH, tolueno, EtOAc, 2-propanol, THF, y mezclas de los mismos,
 50 el primer aditivo opcional está seleccionado del grupo que consiste en HBF₄, AcOH y TsOH, y, cuando está presente, se encuentra en una cantidad de hasta aproximadamente 1,2 Eq.,
 la primera temperatura se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 50°C y aproximadamente 90°C, y
 la primera presión se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 10 bar y aproximadamente 30 bar.

Un ejemplo **76** del proceso incluye un proceso para hacer reaccionar Compuesto **C1**, en el que
 el primer ligando está seleccionado del grupo que consiste en (*R*)-PhanePhos, (*S*)-PhanePhos, (*S*)-P-Phos, (*R*)-Xyl-P-Phos, (*S*)-Xyl-P-Phos, (*R*)-Ph-PHOX, (*R*)-iPr-PHOX, (*R*)-Me-BoPhoz, (*S*)-Me-BoPhoz, CF₃Ph-(*R*)-Me-BoPhoz, CF₃Ph-(*S*)-Me-BoPhoz, 3,4-diCl-Ph-(*R*)-Me-BoPhoz, 3,4-diCl-Ph-(*S*)-Me-BoPhoz, Xyl-(*R*)-Me-BoPhoz, Xyl-(*S*)-Me-Bo-Phoz, (*R*)-Binol-(*R*)-Me-BoPhoz, (*S*)-Binol-(*R*)-Me-BoPhoz, (*R*)-fenetil-(*S*)-BoPhoz, (*R*)-fenetil-(*R*)-BoPhoz, (*R*)-Bn-BoPhoz y (*S*)-Bn-BoPhoz,
 60 el primer aducto metálico está seleccionado del grupo que consiste en [Rh(COD)₂]BF₄, [Rh(COD)₂]OTf, [Rh(COD)Cl]₂, [Rh(etileno)₂Cl]₂, [Rh(etileno)₂(acac)], [Rh(CO)₂(acac)], [Ru(p-cimeno)Cl]₂, [Ir(COD)Cl]₂, [Ir(COD)₂]BF₄ e [Ir(COD)₂]BAR_F,
 65 el primer disolvente está seleccionado del grupo que consiste en DCE, THF, tolueno, EtOAc, y mezclas de los mismos,

el primer aditivo opcional está seleccionado del grupo que consiste en HBF₄ y TsOH, y, cuando está presente, se encuentra en una cantidad de hasta aproximadamente 1,2 Eq.,

la primera temperatura se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 50°C y aproximadamente 90°C, y

5 la primera presión es aproximadamente 30 bar.

Un ejemplo **77** del proceso incluye un proceso para hacer reaccionar Compuesto **C1**, en el que el primer ligando está seleccionado del grupo que consiste en (*R*)-Me-BoPhoz, (*S*)-Me-BoPhoz, 3,4-diCl-Ph-(*R*)-Me-BoPhoz, 3,4-diCl-Ph-(*S*)-Me-BoPhoz, Xyl-(*R*)-Me-BoPhoz, Xyl-(*S*)-Me-BoPhoz, (*R*)-Bn-BoPhoz y (*S*)-Bn-BoPhoz,

10 el primer aducto metálico está seleccionado del grupo que consiste en [Ir(COD)Cl]₂ e [Ir(COD)₂]BAR_F,

el primer disolvente está seleccionado del grupo que consiste en MeOH, DCE, THF, tolueno, EtOAc, IPA, y mezclas de los mismos,

el primer aditivo opcional es HBF₄, y, cuando está presente, se encuentra en una cantidad de hasta aproximadamente 1,2 Eq.,

15 la primera temperatura se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 50°C y aproximadamente 90°C, y

la primera presión es de aproximadamente 25 bar a aproximadamente 30 bar.

Un ejemplo **78** del proceso incluye un proceso para hacer reaccionar Compuesto **C2** o Compuesto **C3**, en el que la segunda fuente de hidrógeno es hidrógeno gaseoso, el agente de hidrogenación está seleccionado de entre Pd/C al 10% o un segundo complejo de ligando-metal, en el que el segundo complejo de ligando-metal consiste esencialmente en un segundo ligando y un aducto metálico [Ir(COD)Cl]₂ combinado con yodo en una cantidad de hasta aproximadamente 0,1 Eq., en el que el Pd/C al 10% está presente en un intervalo de porcentaje en peso comprendido entre aproximadamente un 5% peso/peso (p/p) y aproximadamente un 20% (p/p), y

25 en el que el segundo ligando está seleccionado del grupo que consiste en (*R*)-PhanePhos, (*S*)-PhanePhos, (*R*)-An-PhanePhos, (*S*)-An-PhanePhos, (*R*)-Xyl-PhanePhos, (*S*)-Xyl-PhanePhos, (*R*)-MeOXyl-PhanePhos, (*S*)-MeOXyl-PhanePhos, (*R*)-iPr-PhanePhos, (*S*)-iPr-PhanePhos, (*R,R*)-Me-DuPhos, (*S,S*)-Me-DuPhos, (*R*)-P-Phos, (*S*)-P-Phos, (*R*)-Xyl-P-Phos, (*S*)-Xyl-P-Phos, (*R*)-Tol-P-Phos, (*S*)-Tol-P-Phos, (*R*)-Ph-PHOX, (*S*)-Ph-PHOX, (*R*)-iPr-PHOX, (*S*)-iPr-PHOX, (*R*)-Me-BoPhoz, (*S*)-Me-BoPhoz, CF₃Ph-(*R*)-Me-BoPhoz, CF₃Ph-(*S*)-Me-BoPhoz, (*R*)-fenetil-(*R*)-Me-

30 BoPhoz, (*R*)-fenetil-(*S*)-Me-BoPhoz, (*S*)-etil-naftil-(*R*)-Me-BoPhoz, 3,4-diCl-Ph-(*R*)-Me-BoPhoz, 3,4-diCl-Ph-(*S*)-Me-BoPhoz, (*R*)-2,4,6-F₃Ph-(*R*)-Me-BoPhoz, (*R*)-2,4,6-F₃Ph-(*S*)-Me-BoPhoz, (*S*)-2,4,6-F₃Ph-(*S*)-Me-BoPhoz, (*S*)-2,4,6-F₃Ph-(*R*)-Me-BoPhoz, Xyl-(*R*)-Me-BoPhoz, Xyl-(*S*)-Me-BoPhoz, (*R*)-Binol-(*R*)-Me-BoPhoz, (*R*)-Binol-(*S*)-Me-BoPhoz, (*S*)-Binol-(*S*)-Me-BoPhoz, (*S*)-Binol-(*R*)-Me-BoPhoz, PCy-(*R*)-Me-BoPhoz, pFPh-(*R*)-Me-BoPhoz, pFPh-(*S*)-Me-Bo-

35 Phoz, (*R*)-Et-BoPhoz, (*S*)-Et-BoPhoz, pFPh-(*R*)-Et-BoPhoz, pFPh-(*S*)-Et-BoPhoz, (*R*)-iPr-BoPhoz, (*S*)-iPr-BoPhoz, (*R*)-Et-BoPhoz, (*S*)-Et-BoPhoz, (*R*)-fenetil-(*S*)-BoPhoz, (*R*)-fenetil-(*R*)-BoPhoz, (*S*)-fenetil-(*R*)-BoPhoz, (*S*)-fenetil-(*S*)-BoPhoz, (*R*)-Ph-BoPhoz, (*S*)-Ph-BoPhoz, (*R*)-Bn-BoPhoz, (*S*)-Bn-BoPhoz, pFPh-(*R*)-Bn-BoPhoz, pFPh-(*S*)-Bn-

BoPhoz, (*R*)-Xyl-Binap, (*S*)-Xyl-Binap y DPPF,

el segundo disolvente está seleccionado del grupo que consiste en MeOH, DCE, EtOH, IPA, THF, tolueno, EtOAc, 1-BuOH y MTBE y mezclas de los mismos,

40 el segundo aditivo opcional está seleccionado del grupo que consiste en Et₃N, iPr₂-NH, Cy₂NH, (*R*)-Ph-etil-NH₂, (*S*)-Ph-etil-NH₂, KI, KOH, K₂CO₃, ácido (*R/S*)-canforsulfónico y CH₃COOH, y, cuando está presente, se encuentra en una cantidad de hasta aproximadamente 1,2 Eq.,

la segunda temperatura se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 30°C y aproximadamente 80°C, o se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 40°C y aproximadamente 60°C, y

45 la segunda presión se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 3 bar y aproximadamente 25 bar, o se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 10 bar y aproximadamente 25 bar, o se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 3 bar y aproximadamente 10 bar.

Un ejemplo **79** del proceso incluye un proceso para hacer reaccionar Compuesto **C2** o Compuesto **C3**, en el que el segundo complejo de ligando-metal está seleccionado del grupo que consiste en (*R*)-Binol-(*R*)-Me-BoPhoz&[Ir(COD)Cl]₂, (*R*)-Et-BoPhoz&[Ir(COD)Cl]₂, (*R*)-iPr-BoPhoz&[Ir(COD)Cl]₂, (*R*)-Me-BoPhoz&[Ir(COD)Cl]₂, (*R*)-Ph-BoPhoz&[Ir(COD)Cl]₂, (*R*)-fenetil-(*S*)-BoPhoz&[Ir(COD)Cl]₂, (*R*)-Xyl-PhanePhos&[Ir(COD)Cl]₂, (*R*)-Xyl-P-Phos&[Ir(COD)Cl]₂, (*S*)-Binol-(*R*)-Me-BoPhoz&[Ir(COD)Cl]₂, (*S*)-etil-naftil-(*R*)-BoPhoz&[Ir(COD)Cl]₂, (*S*)-Me-BoPhoz&[Ir(COD)Cl]₂, (*S*)-Xyl-PhanePhos&[Ir(COD)Cl]₂, (*S*)-Xyl-P-Phos&[Ir(COD)Cl]₂, 2,4,6-F₃Ph-(*R*)-Me-BoPhoz&[Ir(COD)Cl]₂, DPPF&[Ir(COD)Cl]₂, DtBPF&[Ir(COD)Cl]₂, PCy-(*R*)-Me-BoPhoz&[Ir(COD)Cl]₂, pFPh-(*R*)-Bn-BoPhoz&[Ir(COD)Cl]₂, pFPh-(*R*)-Et-BoPhoz&[Ir(COD)Cl]₂, pFPh-(*R*)-Me-BoPhoz&[Ir(COD)Cl]₂ y Xyl-(*R*)-Me-BoPhoz&[Ir(COD)Cl]₂.

50

55

60

65

Un ejemplo **80** del proceso incluye un proceso para hacer reaccionar Compuesto **C2** o Compuesto **C3**, en el que el segundo ligando está seleccionado del grupo que consiste en (*R*)-Xyl-PhanePhos, (*R*)-P-Phos, (*S*)-P-Phos, (*R*)-Xyl-P-Phos, (*S*)-Xyl-P-Phos, (*S*)-Tol-P-Phos, (*R*)-Me-BoPhoz, (*S*)-Me-BoPhoz, (*R*)-fenetil-(*S*)-Me-BoPhoz, (*S*)-etil-naftil-(*R*)-Me-BoPhoz, (*R*)-2,4,6-F₃Ph-(*R*)-Me-BoPhoz, Xyl-(*R*)-Me-BoPhoz, (*R*)-Binol-(*R*)-Me-BoPhoz, (*S*)-Binol-(*R*)-Me-BoPhoz, PCy-(*R*)-Me-BoPhoz, pFPh-(*R*)-Me-BoPhoz, (*R*)-Et-BoPhoz, pFPh-(*R*)-Et-BoPhoz, (*R*)-iPr-BoPhoz, (*R*)-Ph-BoPhoz, pFPh-(*R*)-Bn-BoPhoz, (*R*)-Xyl-Binap, (*S*)-Xyl-Binap, DtBPF y DPPF,

el segundo disolvente está seleccionado del grupo que consiste en MeOH, DCE, EtOH, IPA, THF, tolueno, EtOAc, 1-BuOH y MTBE y mezclas de los mismos,

la segunda temperatura se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 30°C y aproximadamente 80°C, y

la segunda presión se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 3 bar y aproximadamente 25 bar.

5 Un ejemplo **81** del proceso incluye un proceso para hacer reaccionar Compuesto **C2** o Compuesto **C3**, en el que la segunda fuente de hidrógeno es hidrógeno gaseoso, el Pd/C al 10% está presente en un intervalo de porcentaje en peso comprendido entre aproximadamente un 5% (p/p) y aproximadamente un 20% (p/p),

10 el segundo disolvente está seleccionado del grupo que consiste en MeOH, DCE, EtOH, IPA, THF, tolueno, EtOAc, 1-BuOH y MTBE y mezclas de los mismos,

el segundo aditivo opcional está seleccionado del grupo que consiste en Et₃N, iPr₂-NH, Cy₂NH, (R)-Ph-etil-NH₂, (S)-Ph-etil-NH₂, KI, KOH, K₂CO₃, ácido (R/S)-canforsulfónico y CH₃COOH, y, cuando está presente, se encuentra en una cantidad de hasta aproximadamente 1,2 Eq.,

15 la segunda temperatura se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 30°C y aproximadamente 80°C, o se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 40°C y aproximadamente 60°C, y

la segunda presión se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 3 bar y aproximadamente 25 bar, o se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 10 bar y aproximadamente 25 bar, o se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 3 bar y aproximadamente 10 bar.

20 Un ejemplo **82** del proceso incluye un proceso para hacer reaccionar Compuesto **C2** o Compuesto **C3**, en el que el segundo complejo de ligando-metal consiste esencialmente en un segundo ligando y un segundo aducto metálico [Ir(COD)Cl]₂ combinado con yodo en una cantidad de hasta aproximadamente 0,1 Eq.,

25 en el que el segundo ligando está seleccionado del grupo que consiste en (R)-PhanePhos, (S)-PhanePhos, (R)-An-PhanePhos, (S)-An-PhanePhos, (R)-Xyl-PhanePhos, (S)-Xyl-PhanePhos, (R)-MeOXyl-PhanePhos, (S)-MeOXyl-PhanePhos, (R,R)-Me-DuPhos, (S,S)-Me-DuPhos, (R)-P-Phos, (S)-P-Phos, (R)-Xyl-P-Phos, (S)-Xyl-P-Phos, (R)-Tol-P-Phos, (S)-Tol-P-Phos, (R)-Ph-PHOX, (S)-Ph-PHOX, (R)-iPr-PHOX, (S)-iPr-PHOX, (R)-Me-BoPhoz, (S)-Me-BoPhoz, CF₃Ph-(R)-Me-BoPhoz, CF₃Ph-(S)-Me-BoPhoz, (R)-fenetil-(R)-Me-BoPhoz, (R)-fenetil-(S)-Me-BoPhoz, (S)-etil-naftil-(R)-Me-BoPhoz, 3,4-diCl-Ph-(R)-Me-BoPhoz, 3,4-diCl-Ph-(S)-Me-BoPhoz, (R)-2,4,6-F₃Ph-(R)-Me-BoPhoz,

30 (R)-2,4,6-F₃Ph-(S)-Me-BoPhoz, (S)-2,4,6-F₃Ph-(S)-Me-BoPhoz, (S)-2,4,6-F₃Ph-(R)-Me-BoPhoz, Xyl-(R)-Me-BoPhoz, Xyl-(S)-Me-BoPhoz, (R)-Binol-(R)-Me-BoPhoz, (R)-Binol-(S)-Me-BoPhoz, (S)-Binol-(S)-Me-BoPhoz, (S)-Binol-(R)-Me-BoPhoz, PCy-(R)-Me-BoPhoz, pFPh-(R)-Me-BoPhoz, pFPh-(S)-Me-BoPhoz, (R)-Et-BoPhoz, (S)-Et-BoPhoz, pFPh-(R)-Et-BoPhoz, pFPh-(S)-Et-BoPhoz, (R)-iPr-BoPhoz, (S)-iPr-BoPhoz, (R)-fenetil-(S)-BoPhoz, (R)-fenetil-(R)-BoPhoz, (S)-fenetil-(R)-BoPhoz, (S)-fenetil-(S)-BoPhoz, (R)-Ph-BoPhoz, (S)-Ph-BoPhoz, (R)-Bn-BoPhoz, (S)-Bn-BoPhoz, pFPh-(R)-Bn-BoPhoz, pFPh-(S)-Bn-BoPhoz, (R)-Xyl-Binap, (S)-Xyl-Binap y DPPF,

35 el segundo disolvente está seleccionado del grupo que consiste en MeOH, DCE, EtOH, IPA, THF, tolueno, EtOAc, 1-BuOH y MTBE y mezclas de los mismos,

40 el segundo aditivo opcional está seleccionado del grupo que consiste en Et₃N, iPr₂-NH, Cy₂NH, (R)-Ph-etil-NH₂, (S)-Ph-etil-NH₂, KI, KOH, K₂CO₃, ácido (R/S)-canforsulfónico y CH₃COOH, y, cuando está presente, se encuentra en una cantidad de hasta aproximadamente 1,2 Eq.,

la segunda temperatura se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 30°C y aproximadamente 80°C, o se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 40°C y aproximadamente 60°C, y

45 la segunda la presión se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 3 bar y aproximadamente 25 bar, o se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 10 bar y aproximadamente 25 bar, o se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 3 bar y aproximadamente 10 bar.

50 Un ejemplo **83** del proceso incluye un proceso para hacer reaccionar Compuesto **C2** o Compuesto **C3**, en el que el segundo ligando está seleccionado del grupo que consiste en (R)-Xyl-PhanePhos, (R)-P-Phos, (S)-P-Phos, (R)-Xyl-P-Phos, (S)-Xyl-P-Phos, (S)-Tol-P-Phos, (R)-Me-BoPhoz, (S)-Me-BoPhoz, (R)-fenetil-(S)-Me-BoPhoz, (S)-etil-naftil-(R)-Me-BoPhoz, (R)-2,4,6-F₃Ph-(R)-Me-BoPhoz, Xyl-(R)-Me-BoPhoz, (R)-Binol-(R)-Me-BoPhoz, (S)-Binol-(R)-Me-BoPhoz, PCy-(R)-Me-BoPhoz, pFPh-(R)-Me-BoPhoz, (R)-Et-BoPhoz, pFPh-(R)-Et-BoPhoz, (R)-iPr-BoPhoz, (R)-Ph-BoPhoz, pFPh-(R)-Bn-BoPhoz, (R)-Xyl-Binap, (S)-Xyl-Binap y DPPF,

55 el segundo disolvente está seleccionado del grupo que consiste en MeOH, DCE, EtOH, IPA, THF, tolueno, EtOAc, 1-BuOH y MTBE y mezclas de los mismos,

la segunda temperatura se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 30°C y aproximadamente 80°C, y

la segunda presión se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 3 bar y aproximadamente 25 bar.

60 Un ejemplo **84** del proceso incluye un proceso que comprende las etapas:

Etapa 1. Hacer reaccionar Compuesto **C1** con una primera fuente de hidrógeno, un primer complejo de ligando-metal que consiste esencialmente en un primer ligando conjugado con un primer aducto metálico, en un primer disolvente en presencia de un primer aditivo opcional a una primera temperatura elevada y a una primera presión elevada, para proporcionar un Compuesto **C2** sustancialmente puro o un Compuesto **C3** sustancialmente puro, en el que

65

- la primera fuente de hidrógeno está seleccionada de entre hidrógeno gaseoso o un exceso de ácido fórmico, el primer ligando está seleccionado del grupo que consiste en (R)-PhanePhos, (S)-PhanePhos, (R)-An-PhanePhos, (S)-An-PhanePhos, (R)-Xyl-PhanePhos, (S)-Xyl-PhanePhos, (R)-MeOXyl-PhanePhos, (S)-MeOXyl-PhanePhos, (R)-iPr-PhanePhos, (S)-iPr-PhanePhos, (R,R)-Me-DuPhos, (S,S)-Me-DuPhos, (R)-P-Phos, (S)-P-Phos, (R)-Xyl-P-Phos, (S)-Xyl-P-Phos, (R)-Ph-PHOX, (S)-Ph-PHOX, (R)-iPr-PHOX, (S)-iPr-PHOX, (R)-Me-BoPhoz, (S)-Me-BoPhoz, CF₃Ph-(R)-Me-BoPhoz, CF₃Ph-(S)-Me-BoPhoz, (R)-fenetil-(R)-Me-BoPhoz, (R)-fenetil-(S)-Me-BoPhoz, 3,4-diCl-Ph-(R)-Me-BoPhoz, 3,4-diCl-Ph-(S)-Me-BoPhoz, Xyl-(R)-Me-BoPhoz, Xyl-(S)-Me-BoPhoz, (R)-Binol-(R)-Me-BoPhoz, (R)-Binol-(S)-Me-BoPhoz, (S)-Binol-(S)-Me-BoPhoz, (S)-Binol-(R)-Me-BoPhoz, PCy-(R)-Me-BoPhoz, PCy-(S)-Me-BoPhoz, (R)-iPr-BoPhoz, (S)-iPr-BoPhoz, (R)-fenetil-(S)-BoPhoz, (R)-fenetil-(R)-Bo-Phoz, (S)-fenetil-(R)-BoPhoz, (S)-fenetil-(S)-BoPhoz, (R)-Ph-BoPhoz, (S)-Ph-BoPhoz, (R)-Bn-BoPhoz y (S)-Bn-BoPhoz,
- el primer aducto metálico está seleccionado del grupo que consiste en [Rh(COD)₂]BF₄, [Rh(COD)₂]OTf, [Rh(etileno)₂Cl]₂, [Rh(etileno)₂(acac)], [Rh(CO)₂(acac)], [Rh(COD)(acac)], [Ru(COD)(CF₃COO)₂]₂, [Ru(COD)(metilalilo)₂], [Ru(benceno)C]₂, [Ru(p-cimeno)Cl]₂, [Ir(COD)Cl]₂, [Ir(COD)₂]BF₄ e [Ir(COD)₂]BAR_F,
- el primer disolvente está seleccionado del grupo que consiste en MeOH, EtOH, IPA, DCE, THF, tolueno, EtOAc, DMF y mezclas de los mismos,
- el primer aditivo opcional está seleccionado del grupo que consiste en AcOH, Et₃N, HBF₄, eterato de HBF₄, HCl, eterato de HCl, CF₃COOH, CH₃COOH y TsOH, y, cuando está presente, se encuentra en una cantidad de hasta aproximadamente 1,2 Eq.,
- la primera temperatura se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 25°C y aproximadamente 70°C, y
- la primera presión se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 3 bar y aproximadamente 30 bar; y
- Etapa 2. Hacer reaccionar Compuesto **C3** con una segunda fuente de hidrógeno y un agente de hidrogenación en un segundo disolvente en presencia de un segundo aditivo opcional a una segunda temperatura elevada y a una segunda presión elevada para proporcionar una mezcla isomérica de Compuesto **C4** y Compuesto **C5**, en el que
- la segunda fuente de hidrógeno es hidrógeno gaseoso,
- el agente de hidrogenación está seleccionado de entre Pd/C al 10% o un segundo complejo de ligando-metal, en el que el segundo complejo de ligando-metal consiste esencialmente en un segundo ligando y un aducto metálico [Ir(COD)Cl]₂ combinado con yodo en una cantidad de hasta aproximadamente 0,1 Eq.,
- en el que el Pd/C al 10% está presente en un intervalo de porcentaje en peso comprendido entre aproximadamente un 5% (p/p) y aproximadamente un 20% (p/p), y
- en el que el segundo ligando está seleccionado del grupo que consiste en (R)-P-Phos, (S)-P-Phos, (R)-Xyl-P-Phos, (S)-Xyl-P-Phos, (S)-Tol-P-Phos, (R)-Me-BoPhoz, (S)-Me-BoPhoz, (R)-Xyl-Binap y (S)-Xyl-Binap,
- el segundo disolvente está seleccionado del grupo que consiste en MeOH, DCE, EtOH, IPA, THF, tolueno, EtOAc y MTBE y mezclas de los mismos,
- el segundo aditivo opcional está seleccionado del grupo que consiste en Et₃N, iPr₂-NH, Cy₂NH, (R)-Ph-etil-NH₂, (S)-Ph-etil-NH₂, KI, KOH, K₂CO₃, ácido (R/S)-canforsulfónico y CH₃COOH, y, cuando está presente, se encuentra en una cantidad de hasta aproximadamente 1,2 Eq.,
- la segunda temperatura se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 40°C y aproximadamente 60°C, y
- la segunda presión se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 3 bar y aproximadamente 25 bar, o se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 10 bar y aproximadamente 25 bar, o se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 3 bar y aproximadamente 10 bar.
- Un ejemplo **85** del proceso incluye un proceso que comprende las etapas:
- Etapa 1. Hacer reaccionar Compuesto **C1** con una primera fuente de hidrógeno, un primer complejo de ligando-metal que consiste esencialmente en un primer ligando conjugado con un primer aducto metálico, en un primer disolvente a una primera temperatura y a una primera presión para proporcionar un Compuesto **C2** sustancialmente puro o un Compuesto **C3** sustancialmente puro, en el que
- la primera fuente de hidrógeno está seleccionada de entre hidrógeno gaseoso o un exceso de ácido fórmico,
- el primer ligando está seleccionado del grupo que consiste en (R)-PhanePhos, (S)-PhanePhos, (R)-An-PhanePhos, (S)-An-PhanePhos, (R)-Xyl-PhanePhos, (S)-Xyl-PhanePhos, (R)-MeOXyl-PhanePhos, (S)-MeOXyl-PhanePhos, (R)-iPr-PhanePhos, (S)-iPr-PhanePhos, (R,R)-Me-DuPhos, (S,S)-Me-DuPhos, (R)-P-Phos, (S)-P-Phos, (R)-Xyl-P-Phos, (S)-Xyl-P-Phos, (R)-Ph-PHOX, (S)-Ph-PHOX, (R)-iPr-PHOX, (S)-iPr-PHOX, (R)-Me-BoPhoz, (S)-Me-BoPhoz, CF₃Ph-(R)-Me-BoPhoz, CF₃Ph-(S)-Me-BoPhoz, (R)-fenetil-(R)-Me-BoPhoz, (R)-fenetil-(S)-Me-BoPhoz, 3,4-diCl-Ph-(R)-Me-BoPhoz, 3,4-diCl-Ph-(S)-Me-BoPhoz, Xyl-(R)-Me-BoPhoz, Xyl-(S)-Me-BoPhoz, (R)-Binol-(R)-Me-BoPhoz, (R)-Binol-(S)-Me-BoPhoz, (S)-Binol-(S)-Me-BoPhoz, (S)-Binol-(R)-Me-BoPhoz, PCy-(R)-Me-BoPhoz, PCy-(S)-Me-BoPhoz, (R)-iPr-BoPhoz, (S)-iPr-BoPhoz, (R)-fenetil-(S)-BoPhoz, (R)-fenetil-(R)-Bo-Phoz, (S)-fenetil-(R)-BoPhoz, (S)-fenetil-(S)-BoPhoz, (R)-Ph-BoPhoz, (S)-Ph-BoPhoz, (R)-Bn-BoPhoz y (S)-Bn-BoPhoz,
- el primer aducto metálico está seleccionado del grupo que consiste en [Ir(COD)Cl]₂, [Ir(COD)₂]BF₄ e [Ir(COD)₂]BAR_F,

el primer disolvente está seleccionado del grupo que consiste en THF, tolueno, EtOAc y mezclas de los mismos, la primera temperatura se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 25°C y aproximadamente 70°C, y la primera presión se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 3 bar y aproximadamente 30 bar; y

Etapa 2. Hacer reaccionar Compuesto **C2** o Compuesto **C3** mediante adición directa de yodo en una cantidad de hasta aproximadamente 0,1 Eq. y volver a cargar la mezcla de reacción a una segunda temperatura elevada y a una segunda presión elevada, en el que la segunda temperatura se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 30°C y aproximadamente 80°C, y la segunda presión se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 3 bar y aproximadamente 25 bar.

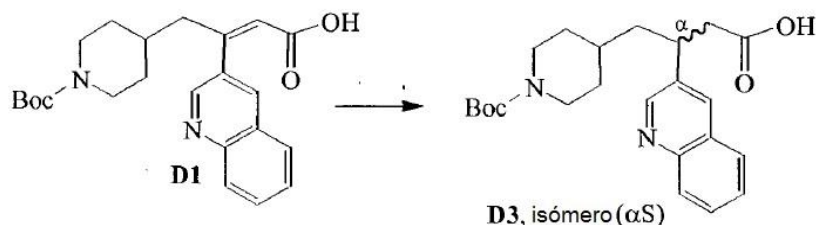
Un ejemplo **86** de la invención incluye un proceso para hacer reaccionar Compuesto **C1**, en el que el primer ligando está seleccionado del grupo que consiste en (*R*)-Me-BoPhoz y (*S*)-Me-BoPhoz, y el primer aducto metálico es [Ir(COD)Cl]₂.

Un ejemplo **87** del proceso incluye un proceso, según el Esquema C, para preparar un compuesto de Fórmula (Ia) y productos intermedios del mismo, en el que la primera fuente de hidrógeno es hidrógeno gaseoso; el primer complejo de ligando-metal es (*R*)-Me-BoPhoz&[Ir(COD)Cl]₂; el primer disolvente es DCE; la primera temperatura es aproximadamente 70°C; la primera presión es aproximadamente 25 bar; la segunda fuente de hidrógeno es hidrógeno gaseoso; y el agente de hidrogenación está seleccionado de entre Pd/C al 10% o un segundo complejo de ligando-metal, en el que, cuando el agente de hidrogenación es un segundo complejo de ligando-metal seleccionado de entre (*R*)-Me-BoPhoz&[Ir(COD)Cl]₂ combinado con yodo en una cantidad de aproximadamente 0,1 Eq., entonces el segundo disolvente es EtOAc; la segunda temperatura es aproximadamente 50°C; y la segunda presión es aproximadamente 25 bar; y en el que, cuando el agente de hidrogenación está seleccionado de Pd/C al 10% en una cantidad de aproximadamente un 10% (p/p); el segundo disolvente es IPA; el segundo aditivo opcional es Et₃N en una cantidad de aproximadamente 0,75 Eq.; la segunda temperatura es aproximadamente 40°C; y la segunda presión es aproximadamente 10 bar.

La presente invención se refiere adicionalmente a un proceso alternativo, como se muestra en el Esquema D, para preparar un compuesto de Fórmula (Ia) y productos intermedios del mismo, que comprende las etapas de:

Esquema D

Etapa 1. Hacer reaccionar un Compuesto **D1** con una primera fuente de hidrógeno, un primer complejo de ligando-metal que consiste esencialmente en un primer ligando conjugado con un primer aducto metálico, en un primer disolvente en presencia de un primer aditivo opcional a una primera temperatura elevada y a una primera presión elevada para proporcionar un Compuesto **D3** sustancialmente puro:



en el que la primera fuente de hidrógeno está seleccionada de entre hidrógeno gaseoso o un exceso de ácido fórmico, el primer ligando está seleccionado del grupo que consiste en (*R*)-Xyl-PhanePhos, (*S*)-Xyl-PhanePhos, (*R*)-PhanePhos, (*S*)-PhanePhos, (*R*)-An-PhanePhos, (*S*)-An-PhanePhos, (*R*)-MeOXyl-PhanePhos, (*S*)-MeOXyl-PhanePhos, PCy-(*R*)-Me-BoPhoz y PCy-(*S*)-Me-BoPhoz, el primer aducto metálico está seleccionado del grupo que consiste en [Rh(COD)₂]BF₄, [Rh(COD)₂]OTf, [Ru(COD)(CF₃COO)₂], [Ru(COD)(metilalilo)], [Ru(benceno)Cl₂]₂ e [Ir(COD)Cl]₂, el primer disolvente está seleccionado del grupo que consiste en MeOH, EtOH, IPA, DCE, THF, tolueno, EtOAc, DMF y mezclas de los mismos,

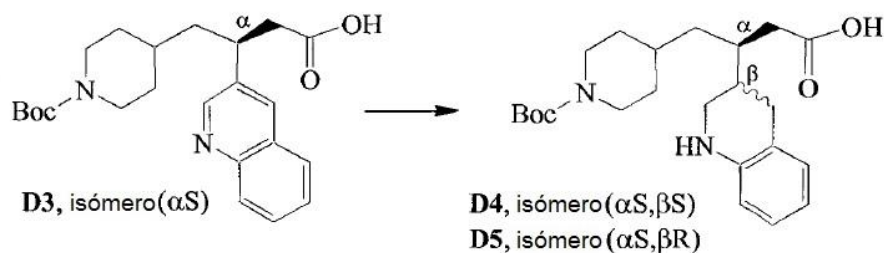
el primer aditivo opcional está seleccionado del grupo que consiste en AcOH, Et₃N, HBF₄, eterato de HBF₄, HCl, eterato de HCl, CF₃COOH, CH₃COOH y TsOH, y, cuando está presente, se encuentra en una cantidad de hasta aproximadamente 1,2 Eq.,

la primera temperatura se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 25°C y aproximadamente 70°C,

la primera presión se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 3 bar y aproximadamente 30 bar;

Etapa 2. Opcionalmente convertir el grupo hidroxilo del Compuesto **D3** en el grupo -O-alquilo C₁₋₈ del Compuesto **C3**, y llevar adelante el Compuesto **C3** según la Etapa 2 del Esquema C;

Etapa 3. Hacer reaccionar Compuesto **D3** con una segunda fuente de hidrógeno y un agente de hidrogenación en un segundo disolvente en presencia de un segundo aditivo opcional a una segunda temperatura elevada y a una segunda presión elevada para proporcionar una mezcla isomérica de un Compuesto **D4** y Compuesto **D5**:



en el que la segunda fuente de hidrógeno es hidrógeno gaseoso, el agente de hidrogenación está seleccionado de entre Pd/C al 10% o un segundo complejo de ligando-metal, en el que el segundo complejo de ligando-metal consiste esencialmente en un segundo ligando y un aducto metálico [Ir(COD)Cl]₂ combinado con yodo en una cantidad de hasta aproximadamente 0,1 Eq.,

en el que el Pd/C al 10% está presente en un intervalo de porcentaje en peso comprendido entre aproximadamente un 5% (p/p) y aproximadamente un 20% (p/p), y

en el que el segundo ligando está seleccionado del grupo que consiste en (*R*)-P-Phos, (*S*)-P-Phos, (*R*)-Xyl-P-Phos, (*S*)-Xyl-P-Phos, (*S*)-Tol-P-Phos, (*R*)-Me-BoPhoz, (*S*)-Me-BoPhoz, (*R*)-Xyl-Binap y (*S*)-Xyl-Binap,

el segundo disolvente está seleccionado del grupo que consiste en MeOH, DCE, EtOH, IPA, THF, tolueno, EtOAc y MTBE y mezclas de los mismos,

el segundo aditivo opcional está seleccionado del grupo que consiste en Et₃N, iPr₂-NH, Cy₂NH, (*R*)-Ph-etil-NH₂, (*S*)-Ph-etil-NH₂, KI, KOH, K₂CO₃, ácido (*R/S*)-canforsulfónico y CH₃COOH, y, cuando está presente, se encuentra en una cantidad de hasta aproximadamente 1,2 Eq.,

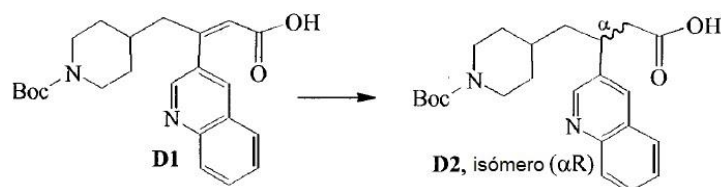
la segunda temperatura se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 40°C y aproximadamente 60°C, y

la segunda presión se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 3 bar y aproximadamente 25 bar, o se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 10 bar y aproximadamente 25 bar, o se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 3 bar y aproximadamente 10 bar; y

Etapa 4 Convertir el grupo hidroxilo en la mezcla isomérica de Compuesto **D4** y Compuesto **D5** en un grupo -O-alquilo C₁₋₈ para proporcionar una mezcla isomérica de Compuesto **C4** y Compuesto **C5**; y llevar adelante la mezcla isomérica de Compuesto **C4** y Compuesto **C5** según la Etapa 3 del Esquema C.

La presente invención proporciona un proceso para preparar un Compuesto **D2** sustancialmente puro que comprende la etapa de:

hacer reaccionar un Compuesto **D1** con una primera fuente de hidrógeno, un primer complejo de ligando-metal que consiste esencialmente en un primer ligando conjugado con un primer aducto metálico, en un primer disolvente en presencia de un primer aditivo opcional a una primera temperatura elevada y a una primera presión elevada para proporcionar un Compuesto **D2** sustancialmente puro:



en el que el primer ligando está seleccionado del grupo que consiste en (R) Xyl PhanePhos, (S) Xyl PhanePhos, (R) PhanePhos, (S) PhanePhos, (R) An PhanePhos, (S) An PhanePhos, (R) Me BoPhoz, (S) Me BoPhoz, (R) MeOXyl PhanePhos, (S) MeOXyl PhanePhos, (R) iPr PhanePhos, (S) iPr PhanePhos, PCy (R) Me BoPhoz y PCy (S) Me BoPhoz,

5 el primer aducto metálico está seleccionado del grupo que consiste en [Rh(COD)₂]BF₄, [Rh(COD)₂]OTf, [Rh(etileno)₂Cl]₂, [Rh(etileno)₂(acac)], [Rh(CO)₂(acac)], [Rh(COD)Cl]₂, [Rh(COD)(acac)], [Ru(COD)(CF₃COO)₂]₂, [Ru(COD)(CH₃COO)₂], [Ru(COD)(metilalilo)₂], [Ru(benceno)Cl₂]₂, [Ru(p-cimeno)Cl₂]₂, [Ru(mesitileno)Cl₂]₂, [Ir(COD)Cl]₂, [Ir(COD)₂]BF₄ e [Ir(COD)₂]BAR_F,

10 la primera temperatura se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 25°C y aproximadamente 70°C, y

la primera presión se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 3 bar y aproximadamente 30 bar.

15 Un ejemplo **88** de la invención incluye un proceso en el que se lleva adelante Compuesto **D2** en lugar de Compuesto **D3** en las etapas del Esquema D para proporcionar un isómero ($\alpha R, \beta R$) y un isómero ($\alpha R, \beta S$) de Fórmula (I).

Un ejemplo **89** del proceso incluye un proceso para hacer reaccionar Compuesto **D1** para proporcionar Compuesto **D2**, y un proceso para hacer reaccionar Compuesto **D1** para proporcionar Compuesto **D3**, ambos procesos como se han descrito anteriormente en el presente documento, en el que

20 el primer ligando está seleccionado del grupo que consiste en (R)-Xyl-PhanePhos, (S)-Xyl-PhanePhos, (R)-PhanePhos, (S)-PhanePhos, (R)-An-PhanePhos, (S)-An-PhanePhos, (R)-Me-BoPhoz, (S)-Me-BoPhoz, (R)-MeOXyl-PhanePhos, (S)-MeOXyl-PhanePhos, (R)-iPr-PhanePhos, (S)-iPr-PhanePhos, PCy-(R)-Me-BoPhoz y PCy-(S)-Me-BoPhoz,

25 el primer aducto metálico está seleccionado del grupo que consiste en [Rh(COD)₂]BF₄, [Rh(COD)₂]OTf, [Rh(etileno)₂Cl]₂, [Rh(etileno)₂(acac)], [Rh(CO)₂(acac)], [Rh(COD)Cl]₂, [Rh(COD)(acac)], [Ru(COD)(CF₃COO)₂]₂, [Ru(COD)(CH₃COO)₂], [Ru(COD)(metilalilo)₂], [Ru(benceno)Cl₂]₂, [Ru(p-cimeno)Cl₂]₂, [Ru(mesitileno)Cl₂]₂, [Ir(COD)Cl]₂, [Ir(COD)₂]BF₄ e [Ir(COD)₂]BAR_F,

30 la primera temperatura se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 25°C y aproximadamente 70°C, y

la primera presión se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 3 bar y aproximadamente 30 bar.

35 Un ejemplo **90** del proceso incluye un proceso para hacer reaccionar Compuesto **D1**, en el que el primer complejo de ligando-metal está seleccionado del grupo que consiste en (R)-An-PhanePhos/[Rh(COD)]BF₄, (R)-Me-BoPhoz&[Ir(COD)Cl]₂, (R)-MeOXyl-PhanePhos/[Rh(COD)]BF₄, (R)-PhanePhos/[Rh(COD)]BF₄, (R)-PhanePhos&[Rh(COD)₂]OTf, (R)-PhanePhos/[RuCl₂(DMF)₂], (R)-Tol-Binap/[RuCl(p-cimeno)]Cl, (R)-Xyl-PhanePhos&[Ru(COD)(CF₃COO)₂]₂, (R)-Xyl-PhanePhos&[Ru(COD)(metilalilo)₂], (R)-Xyl-PhanePhos/[RuCl₂(DMF)₂], (R)-Xyl-P-Phos/[RuCl₂(DMF)₂], (S)-iPr-PhanePhos/[Rh(COD)]BF₄, (S)-Me-BoPhoz/[RuCl₂(DMF)₂], (S)-PhanePhos/[RuCl₂(DMF)₂], (S)-Tol-Binap/[Ru-Cl(p-cimeno)]Cl, (S)-Xyl-PhanePhos&[Rh(COD)₂]OTf y (S)-Xyl-PhanePhos/[RuCl₂(DMF)₂].

Un ejemplo **91** del proceso incluye un proceso para hacer reaccionar Compuesto **D1**, en el que

45 el primer ligando está seleccionado del grupo que consiste en (R)-Xyl-PhanePhos, (S)-Xyl-PhanePhos, (R)-PhanePhos, (S)-PhanePhos, (R)-An-PhanePhos, (S)-An-PhanePhos, (R)-Me-BoPhoz, (S)-Me-BoPhoz, (R)-MeOXyl-PhanePhos y (S)-MeOXyl-PhanePhos, y

el primer aducto metálico está seleccionado del grupo que consiste en [Rh(COD)₂]BF₄, [Rh(COD)₂]OTf, [Ru(COD)(CF₃COO)₂]₂, [Ru(COD)(metilalilo)₂], [Ru(benceno)Cl₂]₂ y [h(COD)Cl]₂.

Un ejemplo **92** del proceso incluye un proceso para hacer reaccionar Compuesto **D1**, en el que

50 el primer ligando está seleccionado del grupo que consiste en (R)-Xyl-PhanePhos, (S)-Xyl-PhanePhos, (R)-PhanePhos, (S)-PhanePhos, (R)-An-PhanePhos, (S)-An-PhanePhos, (R)-Me-BoPhoz, (S)-Me-BoPhoz, (R)-MeOXyl-PhanePhos y (S)-MeOXyl-PhanePhos, y

55 el primer aducto metálico está seleccionado del grupo que consiste en [Rh(COD)₂]BF₄, [Rh(COD)₂]OTf, [Ru(COD)(CF₃COO)₂]₂, [Ru(COD)(metilalilo)₂], [Ru(benceno)Cl₂]₂ y [h(COD)Cl]₂.

Un ejemplo **93** del proceso incluye un proceso para hacer reaccionar Compuesto **D1**, en el que el primer ligando está seleccionado del grupo que consiste en (R)-Me-BoPhoz y (S)-Me-BoPhoz, el primer aducto metálico es [Ir(COD)Cl]₂, el primer disolvente está seleccionado del grupo que consiste en THF, DCE y EtOAc,

60 la primera temperatura se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 65°C y aproximadamente 70°C, y

la primera presión se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 25 bar y aproximadamente 30 bar.

Un ejemplo **94** del proceso incluye un proceso para hacer reaccionar Compuesto **D1**, en el que

65

- el primer ligando está seleccionado del grupo que consiste en (*R*)-PhanePhos, (*S*)-PhanePhos, (*R*)-An-PhanePhos, (*S*)-An-PhanePhos, (*R*)-Xyl-PhanePhos, (*S*)-Xyl-PhanePhos, (*R*)-MeOXyl-PhanePhos, (*S*)-MeOXyl-PhanePhos, (*S*)-iPr-PhanePhos y (*R*)-iPr-PhanePhos,
- 5 el primer aducto metálico está seleccionado del grupo que consiste en [Rh(COD)₂]BF₄, [Rh(COD)₂]OTf, [Rh(etileno)₂Cl]₂, [Rh(etileno)₂(acac)], [Rh(CO)₂(acac)], [Rh(COD)Cl]₂ y [Rh(COD)(acac)], el primer disolvente es MeOH, la primera temperatura es desde aproximadamente 25°C hasta aproximadamente 60°C, y la primera presión es desde aproximadamente 3 bar hasta aproximadamente 30 bar.
- 10 Un ejemplo **95** del proceso incluye un proceso para hacer reaccionar Compuesto **D1**, en el que el primer ligando está seleccionado del grupo que consiste en (*R*)-PhanePhos, (*S*)-PhanePhos, (*R*)-An-PhanePhos, (*S*)-An-PhanePhos, (*R*)-Xyl-PhanePhos, (*S*)-Xyl-PhanePhos, (*R*)-MeOXyl-PhanePhos, (*S*)-MeOXyl-PhanePhos, (*S*)-iPr-PhanePhos y (*R*)-iPr-PhanePhos,
- 15 el primer aducto metálico está seleccionado del grupo que consiste en [Ru(COD)(CF₃COO)₂]₂, [Ru(COD)(CH₃COO)₂], [Ru(COD)(metilalilo)₂], [Ru(benceno)Cl₂]₂, [Ru(*p*-cimeno)Cl₂]₂ y [Ru(mesitileno)Cl₂]₂, el primer disolvente está seleccionado del grupo que consiste en MeOH, EtOH, IPA, DCE, THF, tolueno, EtOAc, DMF y mezclas de los mismos,
- 20 el primer aditivo opcional está seleccionado del grupo que consiste en AcOH, CF₃CO₂H y Et₃N, la primera temperatura se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 40°C y aproximadamente 70°C, y la primera presión se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 3 bar y aproximadamente 30 bar.
- 25 Un ejemplo **96** del proceso incluye un proceso para hacer reaccionar Compuesto **D1**, en el que el primer ligando es (*R*)-XylPhanePhos, el primer aducto metálico está seleccionado del grupo que consiste en [Ru(COD)(CF₃COO)₂]₂, [Ru(COD)(CH₃COO)₂], [Ru(COD)(metilalilo)₂], [Ru(benceno)Cl₂]₂, [Ru(*p*-cimeno)Cl₂]₂ y [Ru(mesitileno)Cl₂]₂, el primer disolvente está seleccionado del grupo que consiste en MeOH, DMF y mezclas de los mismos,
- 30 el primer aditivo opcional es Et₃N, la primera temperatura se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 40°C y aproximadamente 60°C, y la primera presión se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 3 bar y aproximadamente 30 bar.
- 35 Un ejemplo **97** del proceso incluye un proceso para hacer reaccionar Compuesto **D1**, en el que el primer ligando es (*R*)-XylPhanePhos, el primer aducto metálico está seleccionado del grupo que consiste en [Ru(COD)(CF₃COO)₂]₂, [Ru(COD)(CH₃COO)₂], [Ru(COD)(metilalilo)₂], [Ru(benceno)Cl₂]₂, [Ru(*p*-cimeno)Cl₂]₂ y [Ru(mesitileno)Cl₂]₂,
- 40 el primer disolvente está seleccionado del grupo que consiste en MeOH, DMF y mezclas de los mismos, el primer aditivo opcional es AcOH, la primera temperatura es aproximadamente 40°C, y la primera presión es aproximadamente 10 bar.
- 45 Un ejemplo **98** del proceso incluye un proceso para hacer reaccionar Compuesto **D1**, en el que el primer ligando es (*R*)-XylPhanePhos, el primer aducto metálico está seleccionado del grupo que consiste en [Ru(COD)(CF₃COO)₂]₂, [Ru(COD)(CH₃COO)₂], [Ru(COD)(metilalilo)₂], [Ru(benceno)Cl₂]₂, [Ru(*p*-cimeno)Cl₂]₂ y [Ru(mesitileno)Cl₂]₂,
- 50 el primer disolvente está seleccionado del grupo que consiste en MeOH, EtOH, IPA, DCE, THF, tolueno, EtOAc, DMF y mezclas de los mismos, la primera temperatura es aproximadamente 40°C y la primera presión es aproximadamente 10 bar.
- 55 Un ejemplo **99** del proceso incluye un proceso para hacer reaccionar Compuesto **D1**, en el que el primer ligando es (*R*)-XylPhanePhos, el primer aducto metálico es [Ru(COD)(CF₃COO)₂]₂, [Ru(COD)(CH₃COO)₂] y [Ru(COD)(metilalilo)₂], el primer disolvente es MeOH, el primer aditivo opcional es AcOH, la primera temperatura es aproximadamente 40°C, y la primera presión es aproximadamente 10 bar.
- 60 Un ejemplo **100** del proceso incluye un proceso para hacer reaccionar Compuesto **D2** o Compuesto **D3**, en el que la segunda fuente de hidrógeno es hidrógeno gaseoso, el agente de hidrogenación está seleccionado de entre Pd/C al 10% o un segundo complejo de ligando-metal, en el que el segundo complejo de ligando-metal consiste esencialmente en un segundo ligando y un aducto metálico
- 65 [Ir(COD)Cl]₂ combinado con yodo en una cantidad de hasta aproximadamente 0,1 Eq.,

en el que el Pd/C al 10% está presente en un intervalo de porcentaje en peso comprendido entre aproximadamente un 5% peso/peso (p/p) y aproximadamente un 20% (p/p), y

en el que el segundo ligando está seleccionado del grupo que consiste en (*R*)-PhanePhos, (*S*)-PhanePhos, (*R*)-An-PhanePhos, (*S*)-An-PhanePhos, (*R*)-Xyl-PhanePhos, (*S*)-Xyl-PhanePhos, (*R*)-MeOXyl-PhanePhos, (*S*)-MeOXyl-PhanePhos, (*R*)-iPr-PhanePhos, (*S*)-iPr-PhanePhos, (*R,R*)-Me-DuPhos, (*S,S*)-Me-DuPhos, (*R*)-P-Phos, (*S*)-P-Phos, (*R*)-Xyl-P-Phos, (*S*)-Xyl-P-Phos, (*R*)-Tol-P-Phos, (*S*)-Tol-P-Phos, (*R*)-Ph-PHOX, (*S*)-Ph-PHOX, (*R*)-iPr-PHOX, (*S*)-iPr-PHOX, (*R*)-Me-BoPhoz, (*S*)-Me-BoPhoz, CF₃Ph-(*R*)-Me-BoPhoz, CF₃Ph-(*S*)-Me-BoPhoz, (*R*)-fenetil-(*R*)-Me-BoPhoz, (*R*)-fenetil-(*S*)-Me-BoPhoz, (*S*)-etil-naftil-(*R*)-Me-BoPhoz, 3,4-diCl-Ph-(*R*)-Me-BoPhoz, 3,4-diCl-Ph-(*S*)-Me-BoPhoz, (*R*)-2,4,6-F₃Ph-(*R*)-Me-BoPhoz, (*R*)-2,4,6-F₃Ph-(*S*)-Me-BoPhoz, (*S*)-2,4,6-F₃Ph-(*S*)-Me-BoPhoz, (*S*)-2,4,6-F₃Ph-(*R*)-Me-BoPhoz, Xyl-(*R*)-Me-BoPhoz, Xyl-(*S*)-Me-BoPhoz, (*R*)-Binol-(*R*)-Me-BoPhoz, (*R*)-Binol-(*S*)-Me-BoPhoz, (*S*)-Binol-(*S*)-Me-BoPhoz, (*S*)-Binol-(*R*)-Me-BoPhoz, PCy-(*R*)-Me-BoPhoz, pFPh-(*R*)-Me-BoPhoz, pFPh-(*S*)-Me-BoPhoz, (*R*)-Et-BoPhoz, (*S*)-Et-BoPhoz, pFPh-(*R*)-Et-BoPhoz, pFPh-(*S*)-Et-BoPhoz, (*R*)-iPr-BoPhoz, (*S*)-iPr-BoPhoz, (*R*)-Et-BoPhoz, (*S*)-Et-BoPhoz, (*R*)-fenetil-(*S*)-BoPhoz, (*R*)-fenetil-(*R*)-BoPhoz, (*S*)-fenetil-(*R*)-BoPhoz, (*S*)-fenetil-(*S*)-BoPhoz, (*R*)-Ph-BoPhoz, (*S*)-Ph-BoPhoz, (*R*)-Bn-BoPhoz, (*S*)-Bn-BoPhoz, pFPh-(*R*)-Bn-BoPhoz, pFPh-(*S*)-Bn-BoPhoz, (*R*)-Xyl-Binap, (*S*)-Xyl-Binap y DPPF,

el segundo disolvente está seleccionado del grupo que consiste en MeOH, DCE, EtOH, IPA, THF, tolueno, EtOAc, 1-BuOH y MTBE y mezclas de los mismos,

el segundo aditivo opcional está seleccionado del grupo que consiste en Et₃N, iPr₂-NH, Cy₂NH, (*R*)-Ph-etil-NH₂, (*S*)-Ph-etil-NH₂, KI, KOH, K₂CO₃, ácido (*R/S*)-canforsulfónico y CH₃COOH, y, cuando está presente, se encuentra en una cantidad de hasta aproximadamente 1,2 Eq.,

la segunda temperatura se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 30°C y aproximadamente 80°C, o se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 40°C y aproximadamente 60°C, y

la segunda presión se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 3 bar y aproximadamente 25 bar, o se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 10 bar y aproximadamente 25 bar, o se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 3 bar y aproximadamente 10 bar.

Un ejemplo **101** del proceso incluye un proceso para hacer reaccionar Compuesto **D2** o Compuesto **D3**, en el que el segundo complejo de ligando-metal está seleccionado del grupo que consiste en (*R*)-Me-BoPhoz&[Ir(COD)Cl]₂, (*R*)-PhanePhos&[Ir(COD)Cl]₂, (*R*)-P-Phos&[Ir(COD)Cl]₂, (*R*)-Xyl-Binap&[Ir(COD)Cl]₂, (*R*)-Xyl-PhanePhos&[Ir(COD)Cl]₂, (*R*)-Xyl-P-Phos&[Ir(COD)Cl]₂, (*S*)-Me-BoPhoz&[Ir(COD)Cl]₂, (*S*)-PhanePhos&[Ir(COD)Cl]₂, (*S*)-P-Phos&[Ir(COD)Cl]₂, (*S*)-Tol-P-Phos&[Ir(COD)Cl]₂, (*S*)-Xyl-Binap&[Ir(COD)Cl]₂, (*S*)-Xyl-PhanePhos&[Ir(COD)Cl]₂ y (*S*)-Xyl-P-Phos&[Ir(COD)Cl]₂.

Un ejemplo **102** del proceso incluye un proceso para hacer reaccionar Compuesto **D2** o Compuesto **D3**, en el que el segundo ligando está seleccionado del grupo que consiste en (*R*)-P-Phos, (*S*)-P-Phos, (*R*)-Xyl-P-Phos, (*S*)-Xyl-P-Phos, (*S*)-Tol-P-Phos, (*R*)-Me-BoPhoz, (*S*)-Me-BoPhoz, (*R*)-Xyl-Binap y (*S*)-Xyl-Binap,

el segundo disolvente está seleccionado del grupo que consiste en MeOH, DCE, EtOH, IPA, THF, tolueno, EtOAc y MTBE y mezclas de los mismos,

la segunda temperatura se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 40°C y aproximadamente 60°C, y

la segunda presión se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 3 bar y aproximadamente 25 bar, o se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 10 bar y aproximadamente 25 bar, o se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 3 bar y aproximadamente 10 bar.

Un ejemplo **103** de la invención incluye un proceso para hacer reaccionar Compuesto **D2** o Compuesto **D3**, en el que la segunda fuente de hidrógeno es hidrógeno gaseoso,

el Pd/C al 10% está presente en un intervalo de porcentaje en peso comprendido entre aproximadamente un 5% (p/p) y aproximadamente un 20% (p/p),

el segundo disolvente está seleccionado del grupo que consiste en MeOH, DCE, EtOH, IPA, THF, tolueno, EtOAc, 1-BuOH y MTBE y mezclas de los mismos,

el segundo aditivo opcional está seleccionado del grupo que consiste en Et₃N, iPr₂-NH, Cy₂NH, (*R*)-Ph-etil-NH₂, (*S*)-Ph-etil-NH₂, KI, KOH, K₂CO₃, ácido (*R/S*)-canforsulfónico y CH₃COOH, y, cuando está presente, se encuentra en una cantidad de hasta aproximadamente 1,2 Eq.,

la segunda temperatura se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 30°C y aproximadamente 80°C, o se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 40°C y aproximadamente 60°C, y

la segunda presión se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 3 bar y aproximadamente 25 bar, o se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 10 bar y aproximadamente 25 bar, o se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 3 bar y aproximadamente 10 bar.

Un ejemplo **104** del proceso incluye un proceso para hacer reaccionar Compuesto **D2** o Compuesto **D3**, en el que el segundo complejo de ligando-metal consiste esencialmente en un segundo ligando y un segundo aducto metálico [Ir(COD)Cl]₂ combinado con yodo en una cantidad de hasta aproximadamente 0,1 Eq.,

en el que el segundo ligando está seleccionado del grupo que consiste en (*R*)-PhanePhos, (*S*)-PhanePhos, (*R*)-An-PhanePhos, (*S*)-An-PhanePhos, (*R*)-Xyl-PhanePhos, (*S*)-Xyl-PhanePhos, (*R*)-MeOXyl-PhanePhos, (*S*)-MeOXyl-PhanePhos, (*R,R*)-Me-DuPhos, (*S,S*)-Me-DuPhos, (*R*)-P-Phos, (*S*)-P-Phos, (*R*)-Xyl-P-Phos, (*S*)-Xyl-P-Phos, (*R*)-Tol-P-Phos, (*S*)-Tol-P-Phos, (*R*)-Ph-PHOX, (*S*)-Ph-PHOX, (*R*)-iPr-PHOX, (*S*)-iPr-PHOX, (*R*)-Me-BoPhoz, (*S*)-Me-

- BoPhoz, CF₃Ph-(*R*)-Me-BoPhoz, CF₃Ph-(*S*)-Me-BoPhoz, (*R*)-fenetil-(*R*)-Me-BoPhoz, (*R*)-fenetil-(*S*)-Me-BoPhoz, (*S*)-etil-naftil-(*R*)-Me-BoPhoz, 3,4-diCl-Ph-(*R*)-Me-BoPhoz, 3,4-diCl-Ph-(*S*)-Me-BoPhoz, (*R*)-2,4,6-F₃Ph-(*R*)-Me-BoPhoz, (*R*)-2,4,6-F₃Ph-(*S*)-Me-BoPhoz, (*S*)-2,4,6-F₃Ph-(*S*)-Me-BoPhoz, (*S*)-2,4,6-F₃Ph-(*R*)-Me-BoPhoz, Xyl-(*R*)-Me-BoPhoz, Xyl-(*S*)-Me-BoPhoz, (*R*)-Binol-(*R*)-Me-BoPhoz, (*R*)-Binol-(*S*)-Me-BoPhoz, (*S*)-Binol-(*S*)-Me-BoPhoz, (*S*)-Binol-(*R*)-Me-BoPhoz, PCy-(*R*)-Me-BoPhoz, pFPh-(*R*)-Me-BoPhoz, pFPh-(*S*)-Me-BoPhoz, (*R*)-Et-BoPhoz, (*S*)-Et-BoPhoz, pFPh-(*R*)-Et-BoPhoz, pFPh-(*S*)-Et-BoPhoz, (*R*)-iPr-BoPhoz, (*S*)-iPr-BoPhoz, (*R*)-fenetil-(*S*)-BoPhoz, (*R*)-fenetil-(*R*)-BoPhoz, (*S*)-fenetil-(*R*)-BoPhoz, (*S*)-fenetil-(*S*)-BoPhoz, (*R*)-Ph-BoPhoz, (*S*)-Ph-BoPhoz, (*R*)-Bn-BoPhoz, (*S*)-Bn-BoPhoz, pFPh-(*R*)-Bn-BoPhoz, pFPh-(*S*)-Bn-BoPhoz, (*R*)-Xyl-Binap, (*S*)-Xyl-Binap y DPPF,
- el segundo disolvente está seleccionado del grupo que consiste en MeOH, DCE, EtOH, IPA, THF, tolueno, EtOAc, 1-BuOH y MTBE y mezclas de los mismos,
- el segundo aditivo opcional está seleccionado del grupo que consiste en Et₃N, iPr₂-NH, Cy₂NH, (*R*)-Ph-etil-NH₂, (*S*)-Ph-etil-NH₂, KI, KOH, K₂CO₃, ácido (*R/S*)-canforsulfónico y CH₃COOH, y, cuando está presente, se encuentra en una cantidad de hasta aproximadamente 1,2 Eq.,
- la segunda temperatura se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 30°C y aproximadamente 80°C, o se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 40°C y aproximadamente 60°C, y
- la segunda la presión se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 3 bar y aproximadamente 25 bar, o se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 10 bar y aproximadamente 25 bar, o se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 3 bar y aproximadamente 10 bar.
- Un ejemplo **105** del proceso incluye un proceso para hacer reaccionar Compuesto **D2** o Compuesto **D3**, en el que el segundo ligando está seleccionado del grupo que consiste en (*R*)-P-Phos, (*S*)-P-Phos, (*R*)-Xyl-P-Phos, (*S*)-Xyl-P-Phos, (*S*)-Tol-P-Phos, (*R*)-Me-BoPhoz, (*S*)-Me-BoPhoz, (*R*)-Xyl-Binap y (*S*)-Xyl-Binap,
- el segundo disolvente está seleccionado del grupo que consiste en MeOH, DCE, EtOH, IPA, THF, tolueno, EtOAc y MTBE y mezclas de los mismos,
- la segunda temperatura se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 40°C y aproximadamente 60°C, y
- la segunda presión se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 3 bar y aproximadamente 25 bar, o se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 10 bar y aproximadamente 25 bar, o se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 3 bar y aproximadamente 10 bar.
- Un ejemplo **106** del proceso incluye un proceso que comprende las etapas:
- Etapa 1. Hacer reaccionar Compuesto **D1** con una primera fuente de hidrógeno, un primer complejo de ligando-metal que consiste esencialmente en un primer ligando conjugado con un primer aducto metálico, en un primer disolvente en presencia de un primer aditivo opcional a una primera temperatura elevada y a una primera presión elevada, para proporcionar un Compuesto **D2** sustancialmente puro o un Compuesto **D3** sustancialmente puro, en el que
- la primera fuente de hidrógeno está seleccionada de entre hidrógeno gaseoso o un exceso de ácido fórmico,
- el primer ligando está seleccionado del grupo que consiste en (*R*)-Xyl-PhanePhos, (*S*)-Xyl-PhanePhos, (*R*)-PhanePhos, (*S*)-PhanePhos, (*R*)-An-PhanePhos, (*S*)-An-PhanePhos, (*R*)-MeOXyl-PhanePhos, (*S*)-MeOXyl-PhanePhos, PCy-(*R*)-Me-BoPhoz y PCy-(*S*)-Me-BoPhoz,
- el primer aducto metálico está seleccionado del grupo que consiste en [Rh(COD)₂]BF₄, [Rh(COD)₂]OTf, [Ru(COD)(CF₃COO)₂]₂, [Ru(COD)(metilalilo)₂], [Ru(benceno)Cl₂]₂ e [Ir(COD)Cl]₂,
- el primer disolvente está seleccionado del grupo que consiste en MeOH, EtOH, IPA, DCE, THF, tolueno, EtOAc, DMF y mezclas de los mismos,
- el primer aditivo opcional está seleccionado del grupo que consiste en AcOH, Et₃N, HBF₄, eterato de HBF₄, HCl, eterato de HCl, CF₃COOH, CH₃COOH y TsOH, y, cuando está presente, se encuentra en una cantidad de hasta aproximadamente 1,2 Eq.,
- la primera temperatura se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 25°C y aproximadamente 70°C y
- la primera presión se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 3 bar y aproximadamente 30 bar;
- Etapa 2. Opcionalmente convertir el grupo hidroxilo del Compuesto **D2** o Compuesto **D3** en el grupo -O-alquilo C₁₋₈ del Compuesto **C2** o Compuesto **C3**, y llevar adelante el Compuesto **C2** o Compuesto **C3** según la Etapa 2 del Esquema C; y
- Etapa 3. Hacer reaccionar Compuesto **D3** con una segunda fuente de hidrógeno y un agente de hidrogenación en un segundo disolvente en presencia de un segundo aditivo opcional a una segunda temperatura elevada y a una segunda presión elevada para proporcionar una mezcla isomérica de un Compuesto **D4** y Compuesto **D5**, en el que
- la segunda fuente de hidrógeno es hidrógeno gaseoso,
- el agente de hidrogenación está seleccionado de entre Pd/C al 10% o un segundo complejo de ligando-metal, en el que el segundo complejo de ligando-metal consiste esencialmente en un segundo ligando y un aducto metálico [Ir(COD)Cl]₂ combinado con yodo en una cantidad de hasta aproximadamente 0,1 Eq.,

en el que el Pd/C al 10% está presente en un intervalo de porcentaje en peso comprendido entre aproximadamente un 5% (p/p) y aproximadamente un 20% (p/p), y en el que el segundo ligando está seleccionado del grupo que consiste en (*R*)-P-Phos, (*S*)-P-Phos, (*R*)-Xyl-P-Phos, (*S*)-Xyl-P-Phos, (*S*)-Tol-P-Phos, (*R*)-Me-BoPhoz, (*S*)-Me-BoPhoz, (*R*)-Xyl-Binap y (*S*)-Xyl-Binap,
 5 el segundo disolvente está seleccionado del grupo que consiste en MeOH, DCE, EtOH, IPA, THF, tolueno, EtOAc y MTBE y mezclas de los mismos,
 el segundo aditivo opcional está seleccionado del grupo que consiste en Et₃N, iPr₂-NH, Cy₂NH, (*R*)-Ph-etil-NH₂, (*S*)-Ph-etil-NH₂, KI, KOH, K₂CO₃, ácido (*R/S*)-canforsulfónico y CH₃COOH, y, cuando está presente, se encuentra en una cantidad de hasta aproximadamente 1,2 Eq.,
 10 la segunda temperatura se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 40°C y aproximadamente 60°C, y
 la segunda presión se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 3 bar y aproximadamente 25 bar, o se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 10 bar y aproximadamente 25 bar, o se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 3 bar y aproximadamente 10 bar.

Un ejemplo **107** del proceso incluye un proceso que comprende las etapas:

Etapa 1. Hacer reaccionar Compuesto **D1** con una primera fuente de hidrógeno, un primer complejo de ligando-metal que consiste esencialmente en un primer ligando conjugado con un primer aducto metálico, en un primer disolvente en presencia de un primer aditivo opcional a una primera temperatura elevada y a una primera presión elevada, para proporcionar un Compuesto **D2** sustancialmente puro o un Compuesto **D3** sustancialmente puro, en el que

la primera fuente de hidrógeno está seleccionada de entre hidrógeno gaseoso o un exceso de ácido fórmico,
 25 el primer ligando está seleccionado del grupo que consiste en (*R*)-Me-BoPhoz, (*S*)-Me-BoPhoz, (*R*)-Xyl-P-Phos, (*S*)-Xyl-P-Phos, (*R*)-P-Phos, (*S*)-P-Phos, (*R*)-Et-BoPhoz, (*S*)-Et-BoPhoz, (*R*)-iPr-BoPhoz, (*S*)-iPr-BoPhoz, (*R*)-Bn-BoPhoz, (*S*)-Bn-BoPhoz, (*R*)-Ph-BoPhoz, (*S*)-Ph-BoPhoz,
 el primer aducto metálico es [Ir(COD)Cl]₂, [Ir(COD)₂]BF₄ e [Ir(COD)₂]BAR_F,
 el primer disolvente está seleccionado del grupo que consiste en THF, EtOAc y tolueno,
 30 la primera temperatura es aproximadamente 70°C, y
 la primera presión es aproximadamente 25 bar, y

Etapa 2. Opcionalmente convertir el grupo hidroxilo del Compuesto **D2** o Compuesto **D3** en el grupo -O-alquilo C₁₋₈ del Compuesto **C2** o Compuesto **C3**, y llevar adelante el Compuesto **C2** o Compuesto **C3** según la Etapa 2 del Esquema C;

Etapa 3. Hacer reaccionar Compuesto **D3** mediante adición directa de yodo en una cantidad de hasta aproximadamente 0,1 Eq., y volver a cargar la mezcla de reacción a una segunda temperatura elevada y a una segunda presión elevada, en el que

la segunda temperatura se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 30°C y aproximadamente 80°C, y
 la segunda presión se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 3 bar y aproximadamente 25 bar.

Un ejemplo **108** del proceso incluye un proceso para hacer reaccionar Compuesto **D1**, en el que el primer ligando está seleccionado del grupo que consiste en (*R*)-Me-BoPhoz y (*S*)-Me-BoPhoz, y el primer aducto metálico es [Ir(COD)Cl]₂.

Un ejemplo **109** de la invención incluye un proceso, según el Esquema D, para preparar un compuesto de Fórmula (Ia) y productos intermedios del mismo, en el que

la primera fuente de hidrógeno es hidrógeno gaseoso;
 el primer complejo de ligando-metal es (*R*)-Xyl-PhanePhos&[Ru(COD)(CF₃COO)₂]₂;
 el primer disolvente es MeOH;

la primera temperatura es aproximadamente 40°C;
 la primera presión es aproximadamente 10 bar;

la segunda fuente de hidrógeno es hidrógeno gaseoso; y
 el agente de hidrogenación está seleccionado de entre Pd/C al 10% o un segundo complejo de ligando-metal, en el que, cuando el agente de hidrogenación es un segundo complejo de ligando-metal seleccionado de entre (*R*)-Me-BoPhoz&[Ir(COD)Cl]₂ combinado con yodo en una cantidad de aproximadamente 0,1 Eq., entonces el segundo disolvente es EtOAc; la segunda temperatura es aproximadamente 50°C; y la segunda presión es aproximadamente 25 bar; y

en el que, cuando el agente de hidrogenación está seleccionado de Pd/C al 10% en una cantidad de aproximadamente un 10% (p/p); el segundo disolvente es MeOH; el segundo aditivo opcional es Et₃N en una cantidad de aproximadamente 0,75 Eq.; la segunda temperatura es aproximadamente 40°C; y la segunda presión es aproximadamente 10 bar.

Un ejemplo **110** del proceso incluye un proceso que proporciona un enantiómero o diastereómero de un compuesto de Fórmula (I) o un compuesto de Fórmula (II) seleccionado del grupo que consiste en:

Comp.	Nombres
5	1 ácido β -[1-[3-[(1,4,5,6-tetrahidro-5-hidroxi-2-pirimidinil)amino]fenil]acetil]-4-piperidinil]-3-quinolina propanoico,
	2 éster metílico del ácido 3-(1-{2-[3-(5-hidroxi-1,4,5,6-tetrahidro-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-acetil]-piperidin-4-il}-3-quinolin-3-il)propiónico
10	3 ácido β -[1-[1-oxo-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil]-4-piperidinil]-3-quinolina propanoico,
	4 éster metílico del ácido 3-quinolin-3-il-3-[1-(4-5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il-butiril)-piperidin-4-il]-propiónico,
	5 ácido 3-[1-(4-5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il-butiril)-piperidin-4-il]-3-(1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-3-il)-propiónico,
15	6 ácido (3 <i>R</i> *,3' <i>S</i> *)-3-[1-(4-5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il-butiril)-piperidin-4-il]-3-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il)-propiónico,
	7 ácido (3 <i>R</i> *,3' <i>R</i> *)-3-[1-(4-5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il-butiril)-piperidin-4-il]-3-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il)-propiónico,
	8 ácido (3 <i>S</i> *,3' <i>R</i> *)-3-[1-(4-5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il-butiril)-piperidin-4-il]-3-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il)-propiónico,
20	9 ácido (3 <i>S</i> *,3' <i>S</i> *)-3-[1-(4-5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il-butiril)-piperidin-4-il]-3-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il)-propiónico,
	10 éster metílico del ácido 3-[1-(4-5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il-butiril)-piperidin-4-il]-3-(1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-3-il)-propiónico,
25	11 ácido β -[2-[1-[3-[(1,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinil)amino]benzoil]-4-piperidinil]etil]-3-piridina propanoico,
	12 éster metílico del ácido 3-piridin-3-il-5-{1-[3-(1,4,5,6-tetrahidro-pirimidin-2-ilamino)-benzoil]-piperidin-4-il}-pentanoico,
	13 ácido β -[2-[1-[3-[(1,4,5,6-tetrahidro-5-hidroxi-2-pirimidinil)amino]benzoil]-4-piperidinil]etil]-3-piridina propanoico,
30	14 éster metílico del ácido 5-{1-[3-(5-hidroxi-1,4,5,6-tetrahidro-pirimidin-2-ilamino)-benzoil]-piperidin-4-il}-3-piridin-3-il-pentanoico,
	15 ácido β -[2-[1-[1-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)propil]-4-piperidinil]etil]-3-piridina propanoico,
	16 éster metílico del ácido 3-piridin-3-il-5-[1-(3-5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il-propionil)-piperidin-4-il]-pentanoico,
35	17 ácido β -[2-[1-[1-oxo-4-(2-piridinilamino)butil]-4-piperidinil]etil]-3-piridina propanoico,
	18 éster metílico del ácido 3-piridin-3-il-5-[1-[4-(piridin-2-ilamino)-butiril]-piperidin-4-il]-pentanoico,
	19 ácido 6-metoxi- β -[2-[1-[3-[(1,4,5,6-tetrahidro-5-hidroxi-2-pirimidinil)amino]benzoil]-4-piperidinil]etil]-3-piridina propanoico,
40	20 éster metílico del ácido 5-{1-[3-(5-hidroxi-1,4,5,6-tetrahidro-pirimidin-2-ilamino)-benzoil]-piperidin-4-il}-3-(6-metoxi-piridin-3-il)-pentanoico,
	21 ácido β -(1,3-benzodioxol-5-il)-1-[1-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)propil]-4-piperidina butanoico,
	22 éster metílico del ácido 3-benzo[1,3]dioxol-5-il-4-[1-(3-5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il-propionil)-piperidin-4-il]-butírico,
45	23 ácido β -[2-[1-[3-[(1,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinil)amino]benzoil]-4-piperidinil]etil]-3-quinolina propanoico,
	24 éster metílico del ácido 3-quinolin-3-il-5-{1-[3-(1,4,5,6-tetrahidro-pirimidin-2-ilamino)-benzoil]-piperidin-4-il}-pentanoico,
	25 ácido 1-[1-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)propil]- β -fenil-4-piperidina butanoico,
	26 éster metílico del ácido 3-fenil-4-[1-(3-5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il-propionil)-piperidin-4-il]-butírico,
50	27 ácido β -(1,3-benzodioxol-5-il)-1-[1-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)propil]-4-piperidina propanoico,
	28 éster metílico del ácido 3-benzo[1,3]dioxol-5-il-3-[1-(3-5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il-propionil)-piperidin-4-il]-propiónico,
	29 ácido β -(1,3-benzodioxol-5-il)-1-[1-oxo-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil]-4-piperidina propanoico,
55	30 éster metílico del ácido 3-benzo[1,3]dioxol-5-il-3-[1-(4-5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il-butiril)-piperidin-4-il]-propiónico,
	31 ácido β -(1,3-benzodioxol-5-il)-1-[(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)acetil]-4-piperidina propanoico,
	32 éster metílico del ácido 3-benzo[1,3]dioxol-5-il-3-[1-(2-5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il-acetil)-piperidin-4-il]-propiónico,
	33 ácido 6-metoxi- β -[1-[1-oxo-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil]-4-piperidinil]-3-piridina propanoico,
60	34 éster metílico del ácido 3-(6-metoxi-piridin-3-il)-3-[1-(4-5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il-butiril)-piperidin-4-il]-propiónico,
	35 ácido 3-(2-metil-1,4,5,6-tetrahidro-pirimidin-5-il)-4-[1-(3-5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il-propionil)-piperidin-4-il]-butírico,
	36 éster metílico del ácido 3-(2-metil-1,4,5,6-tetrahidro-pirimidin-5-il)-4-[1-(3-5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il-propionil)-piperidin-4-il]-butírico,
65	37 ácido 4-[1-(3-5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il-propionil)-piperidin-4-il]-3-(1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-3-il)-butírico,

- 38 ácido (3R,3'R)-4-[1-(3-5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-il-propionil)-piperidin-4-il]-3-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-il)-butírico,
- 39 éster metílico del ácido (3R,3'R)-4-[1-(3-5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-il-propionil)-piperidin-4-il]-3-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-il)-butírico,
- 5 40 ácido (3R,3'S)-4-[1-(3-5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-il-propionil)-piperidin-4-il]-3-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-il)-butírico,
- 41 éster metílico del ácido (3R,3'S)-4-[1-(3-5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-il-propionil)-piperidin-4-il]-3-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-il)-butírico,
- 42 ácido (3S,3'R)-4-[1-(3-5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-il-propionil)-piperidin-4-il]-3-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-il)-butírico,
- 10 43 éster metílico del ácido (3S,3'R)-4-[1-(3-5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-il-propionil)-piperidin-4-il]-3-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-il)-butírico,
- (1a) 44 ácido (3S,3'S)-4-[1-(3-5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-il-propionil)-piperidin-4-il]-3-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-il)-butírico,
- 15 45 éster metílico del ácido (3S,3'S)-4-[1-(3-5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-il-propionil)-piperidin-4-il]-3-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-il)-butírico,
- 46 ácido β -(1,3-benzodioxol-5-il)-1-[1-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)propil]-4-piperidina pentanoico,
- 20 47 éster metílico del ácido 3-benzo[1,3]dioxol-5-il-5-[1-(3-5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-il-propionil)-piperidin-4-il]-pentanoico,
- 48 ácido 6-metoxi- β -[2-[1-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)propil]-4-piperidinil]etil]-3-piridina propanoico,
- 49 éster metílico del ácido 3-(6-metoxi-piridin-3-il)-5-[1-(3-5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-il-propionil)-piperidin-4-il]-pentanoico,
- 25 50 ácido (3S*)-3-(6-metoxi-piridin-3-il)-5-[1-(3-5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-il-propionil)-piperidin-4-il]-pentanoico,
- 51 ácido (3R*)-3-(6-metoxi-piridin-3-il)-5-[1-(3-5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-il-propionil)-piperidin-4-il]-pentanoico,
- 30 52 ácido β -[2-[1-oxo-4-(2-piridinilamino)butil]-4-piperidinil]etil]-3-quinolina propanoico,
- 53 éster metílico del ácido 5-{1-[4-(piridin-2-ilamino)-butiril]-piperidin-4-il}-3-quinolin-3-il-pentanoico,
- 54 ácido β -(1,3-benzodioxol-5-il)-1-[1-oxo-4-(2-piridinilamino)butil]-4-piperidina pentanoico,
- 55 éster metílico del ácido 3-benzo[1,3]dioxol-5-il-5-[1-[4-(piridin-2-ilamino)-butiril]-piperidin-4-il]-pentanoico,
- 35 56 ácido β -(1,3-benzodioxol-5-il)-1-[1-oxo-4-(2-piridinilamino)butil]-4-piperidina propanoico,
- 57 éster metílico del ácido 3-benzo[1,3]dioxol-5-il-3-{1-[4-(piridin-2-ilamino)-butiril]-piperidin-4-il}-propiónico,
- 58 ácido 6-metoxi- β -[2-[1-oxo-4-(2-piridinilamino)butil]-4-piperidinil]etil]-3-piridina propanoico,
- 59 éster metílico del ácido 3-(6-metoxi-piridin-3-il)-5-[1-[4-(piridin-2-ilamino)-butiril]-piperidin-4-il]-pentanoico,
- 60 ácido β -(1,3-benzodioxol-5-il)-1-[1-oxo-4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)butil]-4-piperidina butanoico,
- 61 éster metílico del ácido 3-benzo[1,3]dioxol-5-il-4-[1-(4-5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-il-butiril)-piperidin-4-il]-butírico,
- 40 62 ácido β -(1,3-benzodioxol-5-il)-1-[3-[(1,4,5,6-tetrahydro-5-hidroxi-2-pirimidinil)amino]benzoil]-4-piperidina butanoico,
- 63 éster metílico del ácido 3-benzo[1,3]dioxol-5-il-4-[1-[3-(5-hidroxi-1,4,5,6-tetrahydro-pirimidin-2-ilamino)-benzoil]-piperidin-4-il]-butírico,
- 45 64 ácido 6-metoxi- β -[[1-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)propil]-4-piperidinil]metil]-3-piridina propanoico,
- 65 éster metílico del ácido 3-(6-metoxi-piridin-3-il)-4-[1-(3-5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-il-propionil)-piperidin-4-il]-butírico,
- 50 66 ácido (3R*)-3-(6-metoxi-piridin-3-il)-4-[1-(3-5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-il-propionil)-piperidin-4-il]-butírico,
- 67 ácido (3S*)-3-(6-metoxi-piridin-3-il)-4-[1-(3-5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-il-propionil)-piperidin-4-il]-butírico,
- 68 ácido β -[[1-oxo-4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)butil]-4-piperidinil]metil]-3-quinolina propanoico,
- 55 69 éster metílico del ácido 3-quinolin-3-il-4-[1-(4-5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-il-butiril)-piperidin-4-il]-butírico,
- 70 ácido β -(3-fluorofenil)-1-[1-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)propil]-4-piperidina butanoico,
- 71 éster metílico del ácido 3-(3-fluoro-fenil)-4-[1-(3-5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-il-propionil)-piperidin-4-il]-butírico,
- 72 ácido (3R*)-3-(3-fluoro-fenil)-4-[1-(3-5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-il-propionil)-piperidin-4-il]-butírico,
- 60 73 ácido (3S*)-3-(3-fluoro-fenil)-4-[1-(3-5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-il-propionil)-piperidin-4-il]-butírico,
- 74 ácido β -(3-fluorofenil)-1-[1-oxo-4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)butil]-4-piperidina butanoico,
- 75 éster metílico del ácido 3-(3-fluoro-fenil)-4-[1-(4-5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-il-butiril)-piperidin-4-il]-butírico,
- 76 ácido β -[[1-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)propil]-4-piperidinil]metil]-3-quinolina propanoico,
- 65 77 éster metílico del ácido 3-quinolin-3-il-4-[1-(3-5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-il-propionil)-piperidin-4-il]-butírico,

- 78 ácido β -(4-fluorofenil)-1-[1-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)propil]-4-piperidina butanoico,
79 éster metílico del ácido 3-(4-fluoro-fenil)-4-[1-(3-5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il-propionil)-piperidin-4-il]-butírico,
- 5 80 ácido β -(4-fluorofenil)-1-[1-oxo-4-(5,6,7,5-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil]-4-piperidina butanoico,
81 éster metílico del ácido 3-(4-fluoro-fenil)-4-[1-(4-5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il-butiril)-piperidin-4-il]-butírico,
- 82 ácido 2-meti)- β -[[1-1-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)propil]-4-piperidinil]metil]-5-pirimidina propanoico,
83 éster metílico del ácido 3-(2-metil-pirimidin-5-il)-4-[1-(3-5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il-propionil)-piperidin-4-il]-butírico,
- 10 84 ácido β -(2,3-dihidro-6-benzofuranil)-1-[1-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)propil]-4-piperidina butanoico,
85 éster metílico del ácido 3-(2,3-dihidro-benzofuran-6-il)-4-[1-(3-5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il-propionil)-piperidin-4-il]-butírico,
- 15 86 ácido (3S*)-3-(2,3-dihidro-benzofuran-6-il)-4-[1-(3-5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il-propionil)-piperidin-4-il]-butírico,
87 ácido (3R*)-3-(2,3-dihidro-benzofuran-6-il)-4-[1-(3-5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il-propionil)-piperidin-4-il]-butírico,
- 20 88 ácido β -(3,5-difluorofenil)-1-[1-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)propil]-4-piperidina butanoico,
89 éster metílico del ácido 3-(3,5-difluoro-fenil)-4-[1-(3-5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il-propionil)-piperidin-4-il]-butírico,
- 90 ácido β -(3,5-difluorofenil)-1-[1-oxo-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil]-4-piperidina butanoico,
91 éster metílico del ácido 3-(3,5-difluoro-fenil)-4-[1-(4-5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il-butiril)-piperidin-4-il]-butírico,
- 25 92 ácido 1-[1-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)propil]- β -(3-(trifluorometil)fenil)-4-piperidina butanoico,
93 éster metílico del ácido 4-[1-(3-5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il-propionil)-piperidin-4-il]-3-(3-trifluorometilfenil)-butírico,
- 94 ácido 1-[1-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)propil]- β -[4-(trifluorometoxi)fenil]-4-piperidina butanoico,
- 30 95 éster metílico del ácido 4-[1-(3-5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il-propionil)-piperidin-4-il]-3-(4-trifluorometoxifenil)-butírico,
96 ácido β -(2-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)-1-[1-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)propil]-4-piperidina butanoico,
- 35 97 éster metílico del ácido 3-(2-fluoro-bifenil-4-il)-4-[1-(3-5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il-propionil)-piperidin-4-il]-butírico,
98 ácido β -(3-fluoro-4-metoxifenil)-1-[1-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)propil]-4-piperidina butanoico,
99 éster metílico del ácido 3-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-4-[1-(3-5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il-propionil)-piperidin-4-il]-butírico,
- 40 100 ácido 1-[1-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)propil]- β -(4-fenoxifenil)-4-piperidina butanoico,
101 éster metílico del ácido 3-(4-fenoxi-fenil)-4-[1-(3-5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il-propionil)-piperidin-4-il]-butírico,
- 102 ácido β -[[1-1-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)propil]-4-piperidinil]metil]-4-isoquinolina propanoico,
103 éster metílico del ácido 3-isoquinolin-4-il-4-[1-(3-5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il-propionil)-piperidin-4-il]-butírico,
- 45 104 ácido P-[[1-1-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)propil]-4-piperidinil]metil]-3-piridina propanoico,
105 éster metílico del ácido 3-piridin-3-il-4-[1-(3-5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il-propionil)-piperidin-4-il]-butírico,
- 106 ácido β -(2,3-dihidro-5-benzofuranil)-1-[1-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)propil]-4-piperidina butanoico,
- 50 107 éster metílico del ácido 3-(2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-4-[1-(3-5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il-propionil)-piperidin-4-il]-butírico,
108 ácido 2,4-dimetoxi- β -[[1-1-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)propil]-4-piperidinil]metil]-5-pirimidina propanoico,
- 55 109 éster metílico del ácido 3-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-4-[1-(3-5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il-propionil)-piperidin-4-il]-butírico,
110 ácido 2-metoxi- β -[[1-1-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)propil]-4-piperidinil]metil]-5-pirimidina propanoico,
- 111 éster metílico del ácido 3-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-4-[1-(3-5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il-propionil)-piperidin-4-il]-butírico,
- 60 112 ácido β -[2-[1-[3-[(1,4,5,6-tetrahidro-5-hidroxi-2-pirimidinil)amino]benzoil]-4-piperidinil]etil]-3-quinolina propanoico,
113 éster metílico del ácido 5-{1-[3-(5-hidroxi-1,4,5,6-tetrahidro-pirimidin-2-ilamino)-benzoil]-piperidin-4-il}-3-quinolin-3-ilpentanoico,
- 114 ácido β -[2-[1-[3-[(3,4,5,6-tetrahidro-2-piridinil)amino]benzoil]-4-piperidinil]etil]-3-quinolina propanoico,
65 115 éster metílico del ácido 3-quinolin-3-il-5-{1-[3-(3,4,5,6-tetrahidro-piridin-2-ilamino)-benzoil]-piperidin-4-il}-pentanoico,

- 116 ácido β -[2-[1-[1-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)propil]-4-piperidinil]etil]-3-quinolina propanoico,
117 éster metílico del ácido 3-quinolin-3-il-5-[1-(3-5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-il-propionil)-piperidin-4-il]-
pentanoico,
- 5 118 ácido β -[2-[1-[1-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)propil]-4-piperidinil]etil]-3-quinolina propanoico,
119 éster metílico del ácido 3-quinolin-3-il-5-[1-(3-5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-il-propionil)-piperidin-4-il]-
pentanoico,
- 120 ácido β -(1,3-benzodioxol-5-il)-1-[3-[(3,4,5,6-tetrahydro-2-piridinil)amino]benzoil]-4-piperidina pentanoico,
121 éster metílico del ácido 3-benzo[1,3]dioxol-5-il-5-[1-[3-(3,4,5,6-tetrahydro-piridin-2-il-amino)-benzoil]-piperidin-
4-il]-pentanoico,
- 10 122 ácido β -(1,3-benzodioxol-5-il)-1-[3-[(1,4,5,6-tetrahydro-5-hidroxi-2-pirimidinil)amino]benzoil]-4-piperidina
pentanoico,
123 éster metílico del ácido 3-benzo[1,3]dioxol-5-il-5-[1-[3-(5-hidroxi-1,4,5,6-tetrahydro-pirimidin-2-il-amino)-
benzoil]-piperidin-4-il]-pentanoico,
- 15 124 ácido β -(1,3-benzodioxol-5-il)-1-[5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il]acetil]-4-piperidina pentanoico,
125 éster metílico del ácido 3-benzo[1,3]dioxol-5-il-5-[1-(2-5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-il-acetil)-piperidin-4-
il]-pentanoico,
- 126 ácido β -(2-naftalenil)-1-[1-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)propil]-4-piperidina butanoico,
127 éster metílico del ácido 3-naftalen-2-il-4-[1-(3-5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-il-propionil)-piperidin-4-il]-
butírico,
- 20 128 ácido (3S*)-3-naftalen-2-il-4-[1-(3-5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-il-propionil)-piperidin-4-il]-butírico,
129 ácido (3R*)-3-naftalen-2-il-4-[1-(3-5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-il-propionil)-piperidin-4-il]-butírico,
130 ácido 3-[1-(3-5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-il-propionil)-piperidin-4-il]-4-(5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-3-il)-
butírico,
- 25 131 éster metílico del ácido 3-[1-(3-5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-il-propionil)-piperidin-4-il]-4-(5,6,7,8-
tetrahydro-quinolin-3-il)-butírico,
132 ácido 5,6,7,8-tetrahydro- β -[1-[1-oxo-4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)butil]-4-piperidinil]-3-quinolina
propanoico,
133 ácido 5,6,7,8-tetrahydro- β -[1-[1-oxo-4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)butil]-4-piperidinil]-3-quinolina
propanoico,
- 30 134 ácido 5,6,7,8-tetrahydro- β -[1-[1-oxo-4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)butil]-4-piperidinil]-3-quinolina
propanoico,
135 éster metílico del ácido 3-[1-(4-5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-il-butiril)-piperidin-4-il]-3-(5,6,7,8-tetrahydro-
quinolin-3-il)-propiónico,
- 35 136 ácido 3-(3-metoxi-fenil)-4-[1-(3-5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-il-propionil)-piperidin-4-il]-butírico,
137 éster metílico del ácido 3-(3-metoxi-fenil)-4-[1-(3-5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-il-propionil)-piperidin-4-il]-
butírico,
138 ácido 3-(4-metoxi-fenil)-4-[1-(3-5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-il-propionil)-piperidin-4-il]-butírico,
139 éster metílico del ácido 3-(4-metoxi-fenil)-4-[1-(3-5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-il-propionil)-piperidin-4-il]-
butírico,
- 40 140 ácido 3-(tetrahydro-furan-3-il)-4-[1-(3-5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-il-propionil)-piperidin-4-il]-butírico,
141 éster metílico del ácido 3-(tetrahydro-furan-3-il)-4-[1-(3-5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-il-propionil)-
piperidin-4-il]-butírico,
142 ácido 4-[1-(3-5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-il-propionil)-piperidin-4-il]-3-tiofen-2-il-butírico,
143 éster metílico del ácido 4-[1-(3-5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-il-propionil)-piperidin-4-il]-3-tiofen-2-il-
butírico,
- 45 144 ácido 3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-4-[1-(3-5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-il-propionil)-piperidin-4-
il]-butírico,
145 éster metílico del ácido 3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-4-[1-(3-5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-il-
propionil)-piperidin-4-il]-butírico,
- 50 146 ácido 3-(3-metilsulfanil-fenil)-4-[1-(3-5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-il-propionil)-piperidin-4-il]-butírico,
147 éster metílico del ácido 3-(3-metilsulfanil-fenil)-4-[1-(3-5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-il-propionil)-
piperidin-4-il]-butírico,
148 ácido N-metil-1,2,3,4-tetrahydro- β -[[1-[1-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)propil]-4-piperidinil]metil]-
3-quinolina propanoico,
- 55 149 éster metílico del ácido 3-(1-metil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-3-il)-4-[1-(3-5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-
il-propionil)-piperidin-4-il]-butírico,
150 ácido 3-(3-dimetilamino-fenil)-4-[1-(3-5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-il-propionil)-piperidin-4-il]-butírico,
151 éster metílico del ácido 3-(3-dimetilamino-fenil)-4-[1-(3-5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-il-propionil)-
piperidin-4-il]-butírico,
- 60 152 ácido 3-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-4-[1-(3-5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-il-propionil)-piperidin-4-il]-butírico,
153 éster metílico del ácido 3-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-4-[1-(3-5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-il-propionil)-
piperidin-4-il]-butírico,
154 ácido (3S*)-3-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-4-[1-(3-5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-il-propionil)-piperidin-4-il]-
butírico,
- 65 155 ácido 4-{1-[3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il-amino)-benzoil]-piperidin-4-il}-3-(3-fluoro-fenil)-butírico,

- 156 éster metílico del ácido 4-{1-[3-(4,5-dihidro-1*H*-imidazol-2-ilamino)-benzoil]-piperidin-4-il}-3-(3-fluoro-fenil)-butírico,
- 157 ácido 3-(3-etilamino-fenil)-4-[1-(3-5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il-propionil)-piperidin-4-il]-butírico,
- 5 158 éster metílico del ácido 3-(3-etilamino-fenil)-4-[1-(3-5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il-propionil)-piperidin-4-il]-butírico,
- 159 ácido 3-(3-metilamino-fenil)-4-[1-(3-5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il-propionil)-piperidin-4-il]-butírico,
- 160 éster metílico del ácido 3-(3-metilamino-fenil)-4-[1-(3-5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il-propionil)-piperidin-4-il]-butírico,
- 10 161 ácido 3-(2,3-dihidro-benzofuran-6-il)-3-[1-(4-5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il-butiril)-piperidin-4-il]-propiónico,
- 162 éster metílico del ácido 3-(2,3-dihidro-benzofuran-6-il)-3-[1-(4-5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il-butiril)-piperidin-4-il]-propiónico,
- 163 ácido 3-(3-nuoro-fenil)-4-[1-(3-5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-propil]-piperidin-4-il)-butírico,
- 15 164 éster metílico del ácido 3-(3-fluoro-fenil)-4-{1-[3-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-propil]-piperidin-4-il}-butírico,
- 165 ácido 3-(2,3-dihidro-benzofuran-6-il)-3-[1-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil]-4-piperidinil]-propanoico,
- 166 éster metílico del ácido 3-(2,3-dihidro-benzofuran-6-il)-3-[1-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil]-4-piperidinil]-propanoico,
- 20 167 ácido 3-{4-[2-(2-bromo-etoxi)-etoxi]-3-metoxi-fenil}-4-1-(3-5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-ilpropionil)-piperidin-4-il)-butírico,
- 168 éster metílico del ácido 3-{4-[2-(2-bromo-etoxi)-etoxi]-3-metoxi-fenil}-4-[1-(3-5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-ilpropionil)-piperidin-4-il]-butírico,
- 25 169 ácido 3-{4-[2-(2-acetilsulfanil-etoxi)-etoxi]-3-metoxi-fenil}-4-[1-(3-5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il-propionil)-piperidin-4-il]-butírico,
- 170 éster metílico del ácido 3-{4-[2-(2-acetilsulfanil-etoxi)-etoxi]-3-metoxi-fenil}-4-[1-(3-5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il-propionil)-piperidin-4-il]-butírico,
- 171 ácido 3-{4-[2-(2-mercaptop-etoxi)-etoxi]-3-metoxi-fenil}-4-[1-(3-5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-ilpropionil)-piperidin-4-il]-butírico,
- 30 172 éster metílico del ácido 3-{4-[2-(2-mercaptop-etoxi)-etoxi]-3-metoxi-fenil}-4-[1-(3-5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-ilpropionil)-piperidin-4-il]-butírico,
- 173 ácido 3-(4-{2-[2-(2-cloro-etoxi)-etoxi]-3-metoxi-fenil}-4-[1-(3-5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il-propionil)-piperidin-4-il]-butírico,
- 35 174 éster metílico del ácido 3-(4-{2-[2-(2-cloro-etoxi)-etoxi]-3-metoxi-fenil}-4-[1-(3-5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il-propionil)-piperidin-4-il]-butírico,
- 175 ácido 3-(4-{2-[2-(2-mercaptop-etoxi)-etoxi]-3-metoxi-fenil}-4-[1-(3-5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il-propionil)-piperidin-4-il]-butírico,
- 176 éster metílico del ácido 3-(4-{2-[2-(2-mercaptop-etoxi)-etoxi]-3-metoxi-fenil}-4-[1-(3-5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il-propionil)-piperidin-4-il]-butírico,
- 40 177 éster metílico del ácido 3-(4-{2-[2-(2-acetilsulfanil-etoxi)-etoxi]-3-metoxi-fenil}-4-[1-(3-5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il-propionil)-piperidin-4-il]-butírico, y
- 178 ácido 3-(4-{2-[2-(2-acetilsulfanil-etoxi)-etoxi]-3-metoxi-fenil}-4-[1-(3-5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il-propionil)-piperidin-4-il]-butírico.

45 Los esquemas anteriores se ofrecen a modo de ilustración; la invención no debe interpretarse como limitada por las reacciones químicas y las condiciones expresadas. Los métodos para preparar los diversos materiales de partida utilizados en los Esquemas se encuentran dentro del dominio de los versados en la técnica.

Análisis del problema

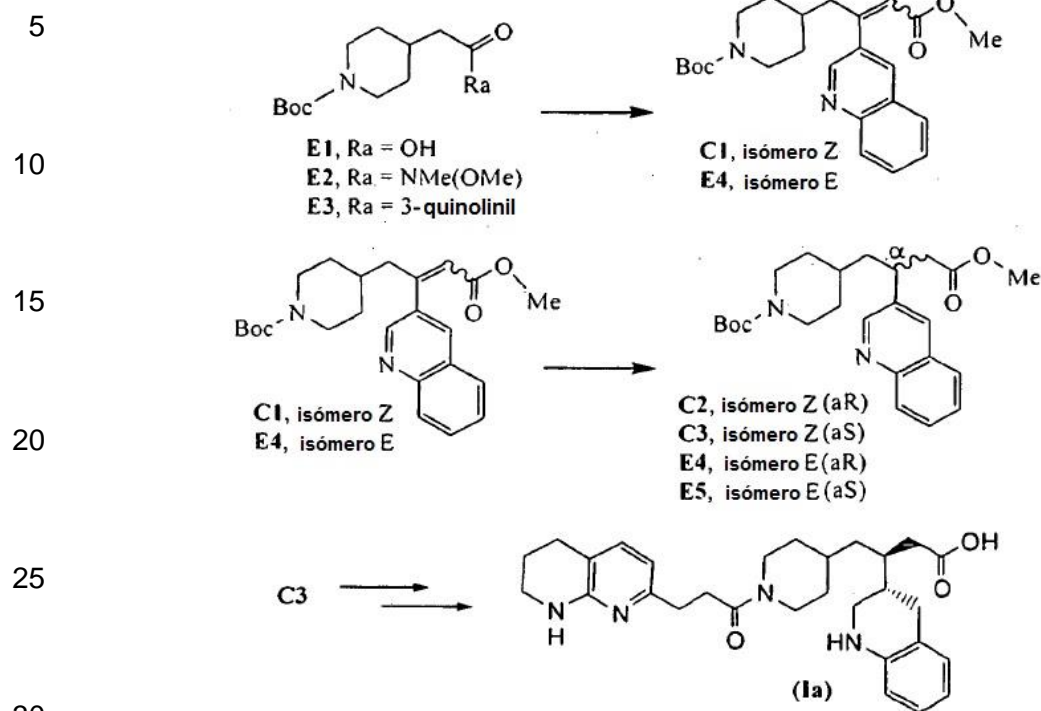
50 En la reacción homogénea asimétrica de la presente invención, se descubrió que la cantidad de conversión del material de partida y la pureza enantiomérica del producto dependía de varios factores. Tales factores incluyen, pero no se limitan a, diversos ligandos conjugados con diversos aductos metálicos, los complejos de ligando-metal resultantes así formados, los disolventes utilizados y otros aditivos, las condiciones de presión y temperatura de reacción y la duración de la reacción. Se exploró la influencia de cada uno de estos factores, solos y en combinación.

55 El Esquema E ilustra una síntesis del compuesto de Fórmula (Ia) (como se describe en Ghosh S, Santulli RJ, Kinney WA, DeCorte BL, Liu L, Lewis JM, Proost JC, Leo GC, Masucci J, Hageman WE, Thompson AS, Chen I, Kawahama R, Tuman RW, Gallema RA Jr., Johnson DL, Damiano BP y Maryanoff BE, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2004, 14, 5937).

60

65

Esquema E



35 La etapa de reacción para preparar el éster terc-butílico del ácido 4-(2-oxo-2-quinolin-3-il-etil)-piperidina-1-carboxílico Compuesto **E3** utiliza un aducto de 3-litioquinolina como reactivo y un exceso de n-BuLi y 3-bromoquinolina con una baja temperatura de reacción durante un período de tiempo.

40 Además, la generación del producto como una mezcla de los isómeros geométricos Compuesto **C1** (isómero Z) y Compuesto **E4** (isómero E) mediante la reacción de Horner-Emmons da como resultado una relación de isómeros mixtos.

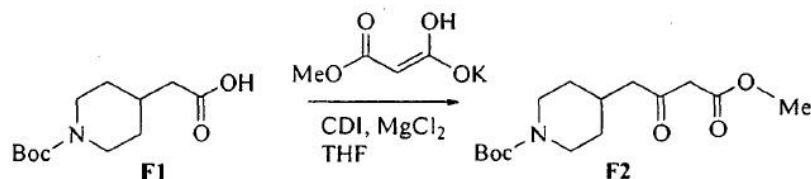
La hidrogenación de la mezcla de Compuesto **C1** y Compuesto **E4** proporciona un producto como una mezcla igual de cuatro diastereómeros, Compuesto **C2**, Compuesto **C3**, Compuesto **E4** y Compuesto **E5** y requiere dos separaciones posteriores mediante cromatografía en columna quiral secuencial.

45 El Esquema F proporciona un proceso para la síntesis estereocontrolada del éster terc-butílico del ácido (Z)-4-(3-metoxicarbonil-2-quinolin-3-il-alil)-piperidina-1-carboxílico Compuesto **C1** partiendo del ácido Compuesto **F1** mediante el Compuesto **F2** y del triflato de vinilo Compuesto **F3** (véase, Romero DL, Manninen PR, Han F y Romero AG, J. Org. Chem. 1999, 64, 4980-4985, para un método alternativo para controlar la orientación estereoisomérica utilizando un anhídrido de triflato).

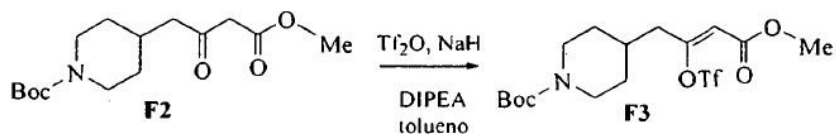
Esquema F

5

10

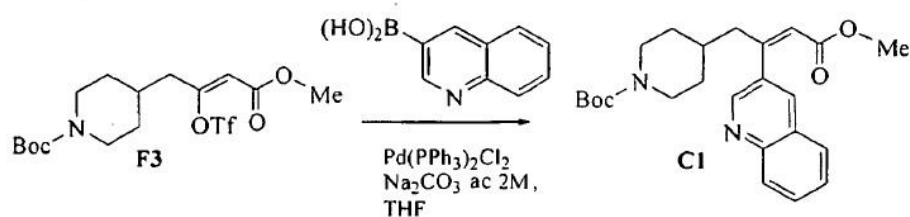


15



20

25



30

Un ejemplo 111 de la invención incluye un proceso para preparar el éster terc-butílico del ácido (Z)-4-(3-metoxicarbonil-2-quinolin-3-il-alil)-piperidina-1-carboxílico Compuesto **C1**, que comprende las etapas:

35

Etapla 1. Hacer reaccionar una mezcla de un Compuesto **F1** y carbonildiimidazol (CDI) en tetrahidrofurano (THF);

Etapla 2. Hacer reaccionar la mezcla con la sal potásica del malonato de metilo y $MgCl_2$ en THF para proporcionar un Compuesto **F2**;

40

Etapla 3. Hacer reaccionar Compuesto **F2** con anhídrido trifluorometanosulfónico (Tf_2O) en una mezcla con hidruro sódico (NaH) y DIPEA en tolueno para proporcionar un isómero (Z) Compuesto **F3**; y,

45

Etapla 4. Hacer reaccionar Compuesto **F3** con ácido quinolina-3-borónico y $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (dicloruro de bistrifenilfosfina paladio) en una mezcla con Na_2CO_3 2 M en THF para proporcionar Compuesto **C1**.

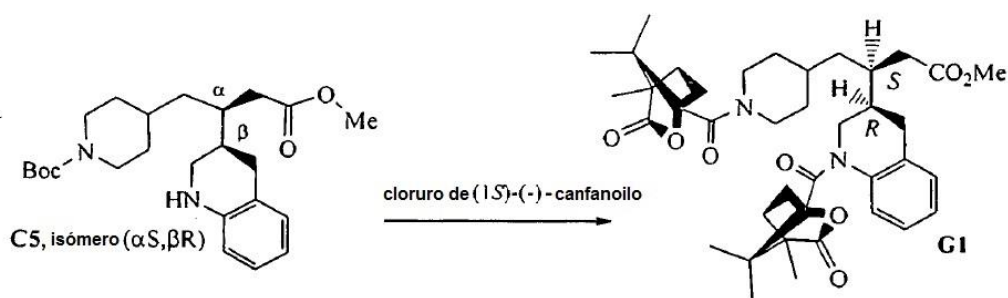
El esquema G ilustra la preparación de una forma cristalina del derivado ácido (1S)-(-)-canfánico Compuesto **G1**. El Compuesto **G1** se utilizó en un estudio de difracción de rayos X de monocristal para confirmar la configuración absoluta de los compuestos de la presente invención.

50

Esquema G

55

60



Se han descrito reducciones enantioselectivas de ésteres insaturados estereodefinidos en las que se hizo reaccionar un éster insaturado con hidruro de cobre [(PPh₃)CuH]₆ (reactivo de Stryker) en presencia de una cantidad catalítica de un ligando quiral de la serie (R,S)-JosiPhos en un disolvente para proporcionar un producto estereoselectivo (Lipshutz BH, Servesko JM y Taft BR, J. Am. Chem. Soc. 2004, 126, 8352). Las reacciones de hidrogenación de un éster insaturado utilizando un ligando (R)-Tol-Binap proporcionaron un compuesto quiral (Hughes T, Kimura M y Buchwald SL, J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 11253; patentes de Estados Unidos 6.465.664 y 6.787.655)

Aunque la literatura describe tales reducciones enantioselectivas de ácidos y ésteres insaturados, se necesita una ruta de síntesis más eficaz.

10 Definiciones de los Compuestos

Tal como se utiliza en el presente documento, con referencia a los sustituyentes, el término "independientemente" se refiere a que cuando es posible más de uno de tales sustituyentes, tales sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí.

15 El término "alquilo C₁₋₈" se refiere a un radical de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que comprende de 1 a 8 átomos de carbono, en el que el radical se obtiene eliminando un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono. Los ejemplos incluyen metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, butilo terciario (también conocido como *t*-butilo o *terc*-butilo), 1-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 1-hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo y similares. Otros Ejemplos incluyen grupos alquilo C₁₋₄. El alquilo C₁₋₈ está sustituido en uno o más átomos de la cadena de carbono disponibles con uno o más sustituyentes cuando lo permitan las valencias disponibles.

25 El término "alcoxi C₁₋₈" se refiere a un radical de alquilo hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada de Fórmula -O-alquilo C₁₋₈, que comprende de 1 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen metoxi, etoxi, propoxi y similares. Otros ejemplos incluyen alcoxi C₁₋₄. El alcoxi C₁₋₈ está sustituido en uno o más átomos de la cadena de carbono disponibles con uno o más sustituyentes cuando lo permitan las valencias disponibles.

30 El término "arilo" se refiere a sistemas de anillos aromáticos monocíclicos o bicíclicos que contienen de 6 a 12 átomos de carbono en el anillo. Los ejemplos incluyen fenilo, bifenilo, naftaleno (también conocido como naftalenilo y naftilo), azulenilo, antraceno y similares. Los radicales arilo pueden estar fijados a una molécula central y adicionalmente sustituidos en cualquier átomo cuando lo permitan las valencias disponibles.

35 El término "hetero", cuando se utiliza como prefijo para un sistema de anillo, se refiere a la sustitución de al menos un miembro átomo de carbono en el sistema de anillo con un heteroátomo seleccionado de entre N, O, S, S(O) o SO₂. Un heterociclo puede tener 1, 2, 3 ó 4 miembros átomos de carbono sustituidos por un átomo de nitrógeno. Como alternativa, un anillo puede tener 0, 1, 2 ó 3 miembros átomo de nitrógeno y 1 miembro átomo de oxígeno o de azufre. Como alternativa, hasta dos miembros del anillo adyacentes pueden ser heteroátomos, en el que un heteroátomo es nitrógeno y el otro heteroátomo está seleccionado de entre N, S u O.

40 El término "heterociclilo" se refiere a un radical de sistema "heterociclo", monocíclico o policíclico, saturado o parcialmente insaturado, que tiene un anillo cicloalquilo como molécula central. Los sistemas de anillo heterociclilo incluyen azetidino, 2*H*-pirrol, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, pirrolidinilo, 1,3-dioxolanilo, 2-imidazolinilo (también conocido como 4,5-dihidro-1*H*-imidazolilo), imidazolidinilo, 2-pirazolinilo, pirazolidinilo, tetrazolilo, tetrazolidinilo, piperidinilo, 1,4-dioxanilo, morfolinilo, 1,4-ditianilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, 1,4,5,6-tetrahidro-pirimidin-2-ilo, azepanilo, hexahidro-1,4-diazepinilo, hexahidro-1,4-oxazepanilo, tetrahidro-furanilo, tetrahidro-tienilo, tetrahidro-piranilo, tetrahidro-piridazinilo y similares. Los radicales heterociclilo puede estar fijados a una molécula central y adicionalmente sustituidos en cualquier átomo cuando lo permitan las valencias disponibles.

50 El término "heterociclilo" también incluye un radical de sistema de anillo heterociclilo benzocondensado y similares, tal como indolinilo (también conocido como 2,3-dihidro-indolilo), benzo[1,3]dioxolilo (también conocido como 1,3-benzodioxolilo), 5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-3-ilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, 2,3-dihidro-benzofuranilo, 1,2-dihidro-ftalazinilo y similares. Los radicales heterociclilo benzocondensados pueden estar fijados a una molécula central y adicionalmente sustituidos en cualquier átomo cuando lo permitan las valencias disponibles.

55 El término "heteroarilo" se refiere a un radical heterociclilo monocíclico o policíclico aromático. Los sistemas de anillo heteroarilo incluyen furanilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, 1*H*-imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, 1*H*-tetrazolilo, 2*H*-tetrazolilo, 1*H*-[1,2,3]triazolilo, 2*H*-[1,2,3]triazolilo, 4*H*-[1,2,4]triazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo y similares. Los radicales heteroarilo pueden estar fijados a una molécula central y adicionalmente sustituidos en cualquier átomo cuando lo permitan las valencias disponibles.

65 El término "heteroarilo" también incluye un radical de sistema de anillo heteroarilo benzocondensado y similares, tal como indolizininilo, indolilo, indolinilo, azaindolilo, isoindolilo, benzo[b]furanilo, benzo[b]tienilo, indazolilo, azaindazolilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo, purinilo, 4*H*-quinolizinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 1,8-naftiridinilo, pteridinilo y

similares. Los radicales heteroarilo benzocondensados pueden estar fijados a una molécula central y adicionalmente sustituidos en cualquier átomo cuando lo permitan las valencias disponibles.

El término "benzocondensado", cuando se utiliza como adjetivo para un sistema de anillo, se refiere a un radical formado por cualquier radical monocíclico condensado con un anillo de benceno; el radical benzocondensado puede estar fijado a una molécula central a través de cualquiera de los anillos del sistema bicíclico.

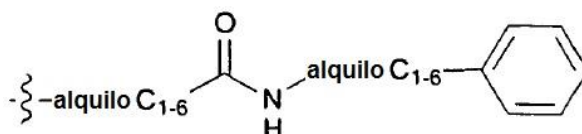
La expresión "grupo protector alcóxicarbonilo C₁₋₄" se refiere a un radical de Fórmula: -C(O)-O-alquilo C₁₋₄.

La expresión "-alquilo C₀₋₆(R₁)" se refiere a un radical de Fórmula: -(R₁) o -alquilo C₁₋₆(R₁).

La expresión "-alquilo C₀₋₆-arilo(R₁,R₈)" se refiere a un radical de Fórmula: -arilo(R₁,R₈) o -alquilo C₁₋₆-arilo(R₁,R₈).

En general, conforme a las reglas de la nomenclatura convencional utilizadas a lo largo de la presente descripción, en primer lugar se describe la porción terminal de la cadena lateral indicada, seguido de la funcionalidad adyacente hacia el punto de fijación.

Por lo tanto, por ejemplo, un sustituyente "fenil-alquilo C₁₋₆-amino-carbonil-alquilo C₁₋₆" se refiere a un grupo de fórmula:



Se pretende que la definición de cualquier sustituyente o variable en un sitio concreto en una molécula sea independiente de sus definiciones en otro sitio de esa molécula. Se entiende que un experto en la materia puede seleccionar los sustituyentes y los patrones de sustitución en los compuestos de la presente invención para que proporcionen compuestos que sean químicamente estables y que puedan sintetizarse fácilmente mediante las técnicas conocidas en la técnica, así como los métodos presentados en el presente documento.

Formas compuestas

El término "forma", en referencia a los compuestos de la presente invención, se refiere a que pueden existir, sin limitación, como forma de sal, de estereoisómero, de tautómero, cristalina, polimorfa, amorfa, de solvato, de hidrato, de éster, de profármaco o de metabolito. La presente invención abarca todas estas formas de compuestos y mezclas de las mismas.

La expresión "forma aislada", en referencia a los compuestos de la presente invención, se refiere a que pueden existir en un estado esencialmente puro tal como, sin limitación, un enantiómero, una mezcla racémica, un isómero geométrico (tal como un estereoisómero *cis* o *trans*), una mezcla de isómeros geométricos, y similares. La presente invención abarca todas estas formas de compuestos y mezclas de las mismas.

Determinados compuestos de Fórmula (I), Fórmula (II) o Fórmula (Ia) pueden existir en diversas formas estereoisómeras o tautómeras y mezclas de las mismas. La invención abarca todos estos compuestos, incluidos los compuestos activos en forma de tautómeros, mezclas racémicas y enantiómeros esencialmente puros.

Los compuestos de la presente invención pueden estar presentes en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Para su uso en medicamentos, las "sales farmacéuticamente aceptables" de los compuestos de la presente invención se refieren a formas de sales ácidas/aniónicas o básicas/catiónicas no tóxicas.

Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de la presente invención incluyen sales de adición de ácido que pueden, por ejemplo, formarse mezclando una solución del compuesto según la invención con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido fosfórico.

Además, cuando los compuestos de la presente invención portan un resto ácido, las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden incluir sales de metales alcalinos, por ejemplo sales de sodio o potasio; sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo, sales de calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo, sales de amonio cuaternario. Por lo tanto, las sales farmacéuticamente aceptables representativas incluyen las siguientes: acetato, benzenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, calcio, camsilato (o canfosulfonato), carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, diclorhidrato, edetato, fumarato, gluconato, glutamato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, yoduro, isotionato, lactato, malato, maleato,

mandelato, mesilato, nitrato, oleato, pamoato, palmitato, fosfato/difosfato, salicilato, estearato, sulfato, succinato, tartrato, tosilato.

5 La presente invención incluye dentro de su alcance profármacos de los compuestos de la presente invención. En general, tales profármacos serán derivados funcionales de los compuestos que son fácilmente convertibles *in vivo* en el compuesto necesario. Por lo tanto, en los métodos de tratamiento de la presente invención, el término "administrar" abarcará el tratamiento de los diversos trastornos descritos con el compuesto descrito específicamente o con un compuesto que puede no estar descrito específicamente, pero que se convierte en el compuesto especificado *in vivo* después administrarse al paciente. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados profármaco adecuados se describen, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

15 La invención incluye compuestos de diversos isómeros y mezclas de los mismos. El término "isómero" se refiere a compuestos que tienen la misma composición y peso molecular pero difieren en las propiedades físicas y/o químicas. Tales sustancias tienen el mismo número y tipo de átomos pero difieren en su estructura. La diferencia estructural puede estar en la constitución (isómeros geométricos) o en la capacidad para rotar el plano de la luz polarizada (estereoisómeros).

20 La expresión "isómero óptico" se refiere a isómeros de idéntica constitución que sólo difieren en la disposición espacial de sus grupos. Los isómeros ópticos rotan el plano de luz polarizada en direcciones diferentes. La expresión "actividad óptica" se refiere al grado en que un isómero óptico rota el plano de luz polarizada.

25 El término "racemato" o la expresión "mezcla racémica" se refiere a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas, en la que cada una de las especies aisladas rota el plano de luz polarizada en la dirección opuesta de manera que la mezcla carece de actividad óptica.

El término "enantiómero" se refiere a un isómero que tiene una imagen especular no superponible. El término "diastereómero" se refiere a estereoisómeros que no son enantiómeros.

30 El término "quiral" se refiere a una molécula que, en una configuración determinada, no puede superponerse sobre su imagen especular. Esto contrasta con las moléculas aquirales que puede superponerse sobre sus imágenes especulares.

35 Se considera que la invención incluye las formas tautómeras de todos los compuestos de Fórmula (I), Fórmula (II) o Fórmula (Ia). Además, algunos de los compuestos representados por la Fórmula (I), Fórmula (II) o Fórmula (Ia) pueden ser profármacos, es decir, derivados de un fármaco que poseen un valor terapéutico y capacidades de liberación superiores en comparación con el fármaco activo. Los profármacos se transforman en fármacos activos mediante procesos químicos o enzimáticos *in vivo*.

40 Los símbolos "R" y "S" representan la configuración de los grupos en torno a un átomo o átomos de carbono estereogénicos según lo determinado por las reglas de prioridad de Cahn-Ingol-Prelog.

45 La expresión "isómero geométrico" se refiere a isómeros que difieren en la orientación de los átomos sustituyentes en relación a un doble enlace carbono-carbono, a un anillo de cicloalquilo o a un sistema bicíclico unido por puente. Los átomos sustituyentes (distintos de hidrógeno) a cada lado de un doble enlace carbono-carbono pueden estar en una configuración E o Z según su prioridad. En la configuración "E", los sustituyentes que tienen las prioridades más altas están en lados opuestos en relación al doble enlace carbono-carbono. En la configuración "Z", los sustituyentes que tienen las prioridades más altas están orientados en el mismo lado en relación al doble enlace carbono-carbono.

50 El término "conversión" se refiere a la eficacia de la reducción o hidrogenación del enlace de vinilo del material de partida, sin tener en cuenta la orientación o el exceso enantiomérico del estereoisómero producido.

55 El término "convertir" o "convertido" se refiere, cuando Z es hidroxilo, a la alquilación de Z para proporcionar un Z que sea -O-alquilo C₁₋₈; y, a la inversa, cuando Z es -O-alquilo C₁₋₈, a la desalquilación de Z para proporcionar un Z que sea hidroxilo.

60 Los átomos sustituyentes (distintos de hidrógeno) fijados a un sistema de anillo pueden estar en una configuración cis o trans. En la configuración "cis", los sustituyentes están en el mismo lado en relación al plano del anillo; en la configuración "trans", los sustituyentes están en lados opuestos en relación al plano del anillo. Los compuestos que tienen una mezcla de especies "cis" y "trans" se denominan "cis/trans".

Los descriptores isoméricos ("R", "S", "E" y "Z") indican configuraciones atómicas con relación a una molécula central y pretenden utilizarse tal como se definen en la literatura.

65 Cuando los procesos para la preparación de los compuestos según la invención dan lugar a una mezcla de estereoisómeros, puede resultar deseable separar estos isómeros mediante técnicas convencionales tales como la

5 cromatografía preparativa. Los compuestos pueden prepararse en forma racémica, o pueden prepararse enantiómeros individuales mediante síntesis enantioespecífica o mediante resolución. Los compuestos pueden resolverse, por ejemplo, en sus enantiómeros componentes mediante técnicas convencionales, tales como la formación de pares diastereoméricos mediante formación de sal con un ácido ópticamente activo, tal como ácido (-)-di-p-toluoil-d-tartárico y/o ácido (+)-di-p-toluoil-1-tartárico seguido de cristalización fraccionada y regeneración de la base libre. Los compuestos también pueden resolverse mediante formación de amidas o ésteres diastereoméricos, seguido de separación cromatográfica y eliminación del auxiliar quiral. Como alternativa, los compuestos pueden resolverse y puede determinarse el porcentaje de exceso enantiomérico (e.e.) utilizando una columna de HPLC quiral.

10 La expresión "cantidad catalítica" está reconocida en la técnica y se refiere a una cantidad subestequiométrica o a un reactivo con respecto a un reaccionante. Tal como se utiliza en el presente documento, una cantidad catalítica se refiere a una cantidad de entre aproximadamente un 0,0001 y aproximadamente un 90 por ciento en moles de reactivo con respecto al reaccionante, una cantidad de entre aproximadamente un 0,001 y aproximadamente un 50 por ciento, una cantidad de entre aproximadamente un 0,01 y aproximadamente un 10 por ciento, o una cantidad entre aproximadamente un 0,1 y aproximadamente un 5 por ciento. Además, la cantidad de complejo de ligando-metal utilizado también puede representarse como una relación molar entre el sustrato o reaccionante y el complejo de ligando-metal, y puede representarse mediante el término "S/C" o "sustrato/complejo".

20 El término complejo de ligando-metal "preformado" se reconoce en la técnica como cualquier forma de aducto metálico y ligando conjugado o coordinado que se ha aislado de forma estable, en el que existe una relación estequiométrica entre el aducto metálico y el ligando. La relación entre aducto metálico y ligando es por lo general una relación estequiométrica fija, en la que el complejo de ligando-metal puede estar acompañado por contraiones o puede estar presente como solvato, estabilizando y permitiendo así la aislabilidad de dicho complejo. Un complejo de ligando-metal preformado puede ser aislable o no serlo en atmósfera abierta, pero con frecuencia se manipula en atmósfera inerte, utilizando los métodos conocidos en la técnica. El complejo de ligando-metal preformado se almacena por lo general para su uso, y a continuación se añade a un disolvente junto con un sustrato o reaccionante y aditivos opcionales para la reacción con dicho sustrato o reaccionante. Un experto en la materia, utilizando métodos conocidos en la literatura, puede preparar y aislar los catalizadores preformados descritos en el presente documento. Por otra parte, un complejo de ligando-metal preformado incluye los complejos de ligando-metal que pueden obtenerse como un subproducto *in situ* precipitado a partir de una mezcla de reacción, aislado y almacenado de forma estable, a continuación utilizarse posteriormente como complejo de ligando-metal "preformado" en una reacción posterior. Por ejemplo, puede incorporarse DMF en el catalizador preformado estable, como en [(S)-P-PhosRuCl₂(DMF)₂], resultado de la coordinación del DMF con el aducto metálico durante la formación del complejo. Un convenio utilizada en el presente documento para indicar un catalizador preformado es el símbolo "/", utilizado para indicar el ligando/[aducto metálico].

Los catalizadores preformados no formados de otro modo también pueden adquirirse de proveedores comerciales.

40 Los catalizadores preformados descritos y utilizados en el presente documento incluyen, y no se limitan a, (S)-P-Phos/[RuCl₂(DMF)₂], (S)-Xyl-P-Phos/[RuCl₂(DMF)₂], (R)-MeBoPhoz/[RuCl₂(DMF)₂], (S)-P-Phos/[Ru(benceno)Cl]Cl, (R)-Xyl-P-Phos/[Ru(p-cimeno)Cl]Cl, (S)-PhanePhos/[Rh(COD)]BF₄, (R)-PhanePhos/[Rh(COD)]BF₄, (S)-P-Phos/[Ir(COD)]Cl, (S)-Xyl-P-Phos/[Ir(COD)Cl], (R)-iPr-PHOX/[Ir(COD)]BAR_F, (R)-Ph-PHOX/[Ir(COD)]BAR_F, (R)-MeOXyl-PhanePhos/[Rh(COD)]BF₄, (R)-An-PhanePhos/[Rh(COD)]BF₄, (R)-iPr-PhanePhos/[Rh(COD)]BF₄, (R)-Xyl-P-Phos/[RuCl₂(DMF)₂], (S)-PhanePhos/[RuCl₂(DMF)₂], (R)-Xyl-PhanePhos/[RuCl₂(DMF)₂], (S)-MeBoPhoz/[RuCl₂(DMF)₂], (R)-Tol-Binap/[Ru-Cl(p-cimeno)]Cl, (S)-Binap/[RuCl(p-cimeno)]Cl y (R,R)-MeDuPhos/[Rh(COD)]BF₄ y, cuando no se indique específicamente, los enantiómeros de estos catalizadores preformados en el mismo. Es sinónimo de estas denominaciones la intercambiabilidad de las descripciones, es decir: [(S)-P-Phos RuCl₂(DMF)₂] también puede expresarse como (S)-P-Phos/[RuCl₂(DMF)₂] sin pérdida de significado o efecto.

55 Aunque los ejemplos de los métodos de síntesis para preparar complejos de ligando-metal preformados incluyen diversas condiciones de formación, un experto en la materia esperaría en general que, para cada uno de dichos complejos, fuera específico un conjunto de condiciones de formación. Por ejemplo, un método de síntesis para preparar un complejo de ligando-metal (S)-PhanePhos/[Rh(COD)]BF₄ preformado incluye la coordinación de un ligando (S)-PhanePhos y un aducto metálico [Rh(COD)₂]BF₄, con la pérdida de un grupo (COD). Cuando se utilizan aductos metálicos diméricos, como en el caso de [Ir(COD)Cl]₂ para la preparación del catalizador preformado, [(S)-P-Phos Ir(COD)]Cl, se espera que la preparación general tenga lugar utilizando un ligando (S)-P-Phos y un conjunto específico de condiciones de formación para [(S)-P-Phos Ir(COD)]Cl.

60 La expresión complejo de ligando-metal "*in situ*" se reconoce en la técnica como medio para preparar un complejo de ligando-metal mediante adición de un aducto metálico y un ligando a un disolvente, ya sea como etapa separada, o en combinación con el sustrato, de manera que se forme el complejo de ligando-metal en la mezcla de reacción. El aducto metálico y el ligando se mezclan por lo general según una relación estequiométrica tal que la combinación de lugar al complejo de ligando-metal deseado. En algunos casos, se utilizan diversas técnicas analíticas para demostrar que efectivamente se ha formado el complejo de ligando-metal. En otros casos, la formación del complejo

de ligando-metal no puede demostrarse definitivamente. El complejo de ligando-metal formado *in situ* también puede tener por lo general contraiones estabilizadores acompañantes o puede estar presente como solvato, estabilizando de esta manera dicho complejo de ligando-metal durante la reacción. El complejo de ligando-metal formado *in situ* se realizará de la misma manera que un complejo de ligando-metal preformado, y tendrá las mismas características que un complejo de ligando-metal preformado, como se ha indicado anteriormente. Un complejo de ligando-metal preparado *in situ* también puede prepararse en un disolvente estable y almacenarse en solución hasta que se necesite. Un convenio utilizado en el presente documento para indicar un catalizador "*in situ*" es el símbolo "&", que se utiliza para indicar un grupo ligando&[aducto metálico]. Por ejemplo, el uso del complejo de ligando-metal *in situ* (R)-Me-BoPhoz&[Ir(COD)Cl]₂, implicaría mezclar previamente (en un disolvente apropiado) el ligando (R)-Me-BoPhoz con el aducto metálico [Ir(COD)Cl]₂ durante un período de tiempo para permitir que se forme el catalizador activo, a continuación, llevar a cabo la reacción de reducción con un material de partida adecuado y una fuente de hidrógeno. En algunos casos del presente documento, para los complejos de ligando-metal "*in situ*" que implican aductos metálicos diméricos, los complejos pueden también indicarse como "ligando&precursor metálico" (véase la descripción que se presenta más adelante)

La expresión "aducto metálico" pretende indicar la forma conveniente, ponderable, estable de un metal con sus contraiones y ligandos estabilizadores como entiende un experto en la materia. En algunos casos, los aductos metálicos son más estables en una forma dimérica, que tras la dismutación en un conjunto prescrito de condiciones de reacción, conduce a una forma monomérica, que se denomina en el presente documento "precursor metálico". Un ejemplo de aducto metálico dimérico es [Ru(COD)(CF₃COO)₂]₂, que tras la dismutación conduce al precursor metálico [Ru(COD)(CF₃COO)₂]. Un experto en la materia entiende que la estequiometría de la dismutación es tal que 1 equivalente de aducto metálico dimérico proporciona 2 equivalentes de precursor metálico.

Como se analiza más detalladamente más adelante, las reacciones contempladas en la presente invención incluyen reacciones que son enantioselectivas, diastereoselectivas y/o regioselectivas. Además, para las formas de realización quirales de la invención, se considera que la invención incluye enantiómeros puros, mezclas racémicas, así como mezclas de enantiómeros que tienen de un 0,001% a un 99,99% de exceso enantiomérico. Además, una reacción enantioselectiva es una reacción que hidrogena un reaccionante aquiral a un producto quiral enriquecido en un enantiómero. La enantioselectividad se cuantifica en general como "exceso enantiomérico" (e.e.) definido de la siguiente manera:

$$\% \text{ de exceso enantiomérico de A (ee)} = (\% \text{ de enantiómero A}) - (\% \text{ de enantiómero B}),$$

donde A y B son los enantiómeros formados.

Una reacción enantioselectiva produce un producto con un e.e. en un intervalo comprendido entre aproximadamente un 5% de e.e. y aproximadamente un 99% de e.e., o en un intervalo comprendido entre aproximadamente un 30% de e.e. y aproximadamente un 99% de e.e., o en un intervalo comprendido entre aproximadamente un 60% de e.e. y aproximadamente un 99% de e.e., o en un intervalo comprendido entre aproximadamente un 70% de e.e. y aproximadamente un 99% de e.e., o en un intervalo comprendido entre aproximadamente un 80% de e.e. y aproximadamente un 99% de e.e.

La expresión "sustancialmente puro", dentro del alcance de la presente invención, se refiere a una mezcla isomérica que incluye una forma enantioméricamente enriquecida del enantiómero, en la que la mezcla está sustancialmente libre del enantiómero opuesto. En este contexto, sustancialmente puro se refiere a que el enantiómero opuesto puede ser una cantidad en un intervalo comprendido entre aproximadamente menos de un 25% de la mezcla, aproximadamente menos de un 10%, aproximadamente menos de un 5%, aproximadamente menos de un 2% o aproximadamente menos de un 1% de la mezcla.

Una forma enantioméricamente enriquecida del enantiómero S aislado mediante HPLC a partir de una mezcla racémica puede determinarse según la fórmula:

$$\% \text{ e.e. de enantiómero S} = 100 \times \frac{(\% \text{ de área del enantiómero S})}{(\% \text{ de área del enantiómero S}) + (\% \text{ de área del enantiómero R})}$$

Una forma enantioméricamente enriquecida del enantiómero R aislado mediante HPLC a partir de una mezcla racémica puede determinarse según la fórmula:

$$\% \text{ e.e. de enantiómero R} = 100 \times \frac{(\% \text{ de área del enantiómero R})}{(\% \text{ de área del enantiómero S}) + (\% \text{ de área del enantiómero R})}$$

Además, los compuestos de la presente invención pueden tener al menos una forma cristalina, polimorfa o amorfa. La pluralidad de tales formas está incluida en el alcance de la invención. Además, algunos de los compuestos pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o disolventes orgánicos comunes (por ejemplo, ésteres orgánicos tales como etanolato y similares). La pluralidad de tales solvatos también pretende quedar comprendida dentro del alcance de la presente invención.

Durante cualquiera de los procesos para la preparación de los compuestos de la presente invención, puede ser necesario y/o deseable proteger los grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas implicadas. Esto puede conseguirse por medio de grupos protectores convencionales, tales como los descritos en *Protective Groups in Organic Chemistry*, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T.W. Greene y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, 1991. Los grupos protectores pueden eliminarse en una etapa posterior conveniente utilizando los métodos conocidos de la técnica.

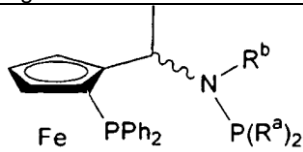

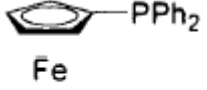
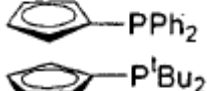
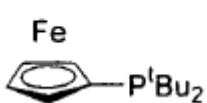
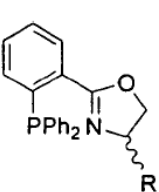
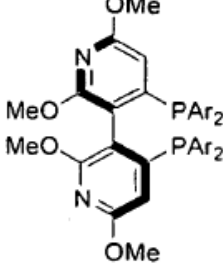
Análisis de la invención

En las reacciones de hidrogenación asimétrica homogénea del Esquema C y del Esquema D, según los siguientes ejemplos, se hicieron reaccionar el sustrato Compuesto **C1** y Compuesto **D1** con un complejo de ligando-metal, en el que el complejo de ligando-metal consiste esencialmente en un ligando y un aducto metálico. Los siguientes ejemplos ilustran diversas formas de realización de los ligandos, aductos metálicos, los complejos de ligando-metal así formados, otros aditivos y las condiciones de presión y temperatura de reacción utilizadas según dichas formas de realización de la presente invención.

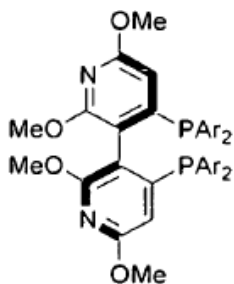
Ejemplos de cribado

Se realizó el cribado de diversos complejos de ligandos conjugados con diversos aductos metálicos para identificar un complejo de ligando-metal adecuado para la hidrogenación asimétrica del sustrato Compuesto **C1** y Compuesto **D1**. El cribado consistió en la reacción del sustrato Compuesto **C1** y Compuesto **D1** con diversos complejos de ligando-metal preformados y formados *in situ*. Además, se optimizaron determinadas condiciones de reacción (tal como el disolvente, el aditivo, la temperatura y la presión y similares) en la hidrogenación del sustrato Compuestos **C1** y **D1**.

Los ligandos a los que se hace referencia a lo largo de toda la memoria descriptiva y que se utilizan en los siguientes ejemplos incluyen los que se muestra a continuación:

Ligando	Elementos
<p>5</p> 	
<p>10</p> 	Familia de ligandos BoPhoz
<p>15</p> <p>(R/S)-MeBoPhoz (R/S)-Et-BoPhoz (R/S)-iPr-BoPhoz (R/S)-Bn-BoPhoz (R/S)-Ph-BoPhoz (R/S)-Fenil-(R/S)-BoPhoz (S)-Etil-Naftil-(R/S)-BoPhoz Xyl-(R/S)-Me-BoPhoz pFPh-(R/S)-Me-BoPhoz pFPh-(R/S)-Et-BoPhoz pFPh-(R/S)-Bn-BoPhoz PCy-(R/S)-BoPhoz CF₃Ph-(R/S)-Me-BoPhoz 2,4,6-F₃Ph-(R/S)-Me-BoPhoz Binol-(R/S)-Me-BoPhoz P(R/S,R/S)-Binol-(R/S,S/R)-Me-BoPhoz</p>	<p>R^b es Me, R^a es Ph R^b es Et, R^a es Ph R^b es i-Pr, R^a es Ph R^b es Bn, R^a es Ph R^b es Ph, R^a es Ph R^b es (R/S)-1-fenil-etil, R^a es Ph R^b es (1S)-1-naft-1-il-etil, R^a es Ph R^b es Me, R^a es 3,5-Me₂-C₆H₃ R^b es Me, R^a es 4-F-Ph R^b es Et, R^a es 4-F-Ph R^b es Bn, R^a es 4-F-Ph R^b es Me, R^a es ciclohexilo R^b es Me, R^a es 4-CF₃-C₆H₄ R^b es Me, R^a es 2,4,5-F₃-Ph R^b es Me, R^a es Binol R^a y R^b se toman conjuntamente para formar (R/S,R/S)-Binol</p>
<p>30</p> 	
<p>35</p> 	DPPF
<p>40</p> 	DtBPF
<p>45</p> 	Familia de ligandos PHOX
<p>(R/S)-iPr-PHOX (R/S)-Ph-PHOX</p>	<p>R es iPr R es Ph</p>
<p>55</p> 	Familia de ligandos (R)-Phos
<p>60</p> <p>(R)-P-Phos (R)-Xyl-P-Phos (R)-Tol-P-Phos</p>	<p>Ar es Ph Ar es 3,5-Me₂-C₆H₃ Ar es x-Me-C₆H₄</p>

5



10

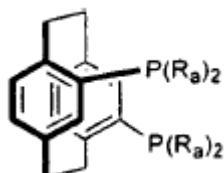
Familia de ligandos (S)-Phos

15

(S)-P-Phos
(S)-Xyl-P-Phos
(S)-Tol-P-Phos

Ar es Ph
Ar es 3,5-Me₂-C₆H₃
Ar es x-Me-C₆H₄

20



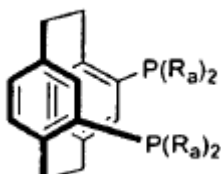
Familia de ligandos (R)-Phanephos

25

(R)-Phanephos
(R)-Xyl-Phanephos
(R)-An-Phanephos
(R)-iPr-Phanephos
(R)-MeOXyl-Phanephos

R^a es Ph
R^a es Xyl: 3,5-Me₂-C₆H₃
R^a es 4-OMe-Ph
R^a es iPr
R^a es MeOXyl: 3,5-Me₂-4-OMe-C₆H₂

30



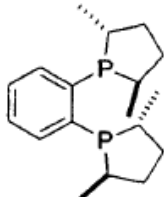
Familia de ligandos (S)-Phanephos

35

(S)-Xyl-Phanephos
(S)-An-Phanephos
(S)-iPr-Phanephos
(S)-MeOXyl-Phanephos

R^a es Xyl: 3,5-Me₂-C₆H₃
R^a es 4-OMe-Ph
R^a es iPr
R^a es MeOXyl: 3,5-Me₂-4-OMe-C₆H₂

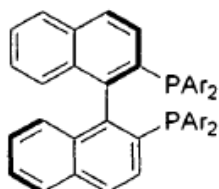
40



45

(*R,R*)-Me-Duphos

50



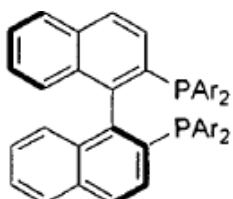
Familia de ligandos (R)-Binap

55

(R)-Binap
(R)-Tol-Binap
(R)-Xyl-Binap

Ar es Ph
Ar es 4-Me-C₆H₄
Ar es 3,5-Me₂-C₆H₃

60



Familia de ligandos (S)-Binap

(S)-Binap	Ar es Ph
(S)-Tol-Binap	Ar es 4-Me-C ₆ H ₄
(S)-Xyl-Binap	Ar es 3,5-Me ₂ -C ₆ H ₃

5

Información General. Los espectros de ¹H RMN se adquirieron a 300 MHz en un espectrómetro Bruker Avance-300 en CDCl₃ a menos que se indique lo contrario, utilizando Me₄Si como patrón interno. Las abreviaturas de RMN utilizadas: s, singlete; d, doblete; dd, doblete de dobletes; t, triplete; m, multiplete; br, ancho. La cromatografía preparativa en fase normal se realizó en un Combiflash Separation System Sg 100c de Isco equipado con un cartucho de gel de sílice FLASH Si 40M de Biotage (KP-Sil Silica, 32-63 μ, 60 Å; 4 x 15 cm) eluyendo a 35 ml/min con detección a 254 nm. Las rotaciones ópticas se midieron en un polarímetro Perkin-Elmer 241. Los espectros de masas por electronebulización (ES) se obtuvieron en un espectrómetro de masas de cuadrupolo simple Platform LC de Micromass en modo positivo. El análisis elemental y el análisis de agua según Karl Fischer fueron determinados por Quantitative Technologies Inc., Whitehouse, NJ.

10

15

Quando el porcentaje e.e. se determina mediante HPLC (utilizando una columna ChiralPak AD-H de Diacel a 35°C, 1 ml/min, relación de eluyente 80:20 de hexano:IPA después de la derivatización al éster metílico), el error estándar resultante para el porcentaje de e.e. es aproximadamente un 2%-3% del área del pico de HPLC. Para las reacciones de 0,1 M de derivatización al éster metílico: se trató una muestra de reacción de 50 μl (2 mg de sustrato/producto, 0,005 mmoles,) en un vial de HPLC con 50 μl de TMSCHN₂ 2 M en Et₂O (0,1 mmoles) y MeOH (1,5 ml).

20

Ejemplos de síntesis

Los términos utilizados para describir la invención se utilizan comúnmente y son conocidos para los expertos en la materia. Cuando se utilizan en el presente documento, las siguientes abreviaturas tienen los significados indicados:

25

Métodos de síntesis generales

Los compuestos representativos de la presente invención pueden sintetizarse según los métodos de síntesis generales que se describen más adelante y se ilustran más concretamente en los esquemas que siguen. Dado que los esquemas son ilustraciones por medio de las cuales pueden prepararse los productos intermedios y los compuestos diana de la presente invención, la invención no debe interpretarse como limitada por las condiciones y reacciones químicas expresadas. Pueden sintetizarse compuestos adicionales representativos y los estereoisómeros, mezclas racémicas, diastereómeros y enantiómeros de los mismos utilizando los productos intermedios preparados según estos esquemas y otros materiales, compuestos y reactivos conocidos para los expertos en la materia. Todos estos compuestos, estereoisómeros, mezclas racémicas, diastereómeros y enantiómeros de los mismos pretenden quedar comprendidos dentro del alcance de la presente invención. La preparación de los diversos materiales de partida utilizados en los esquemas está dentro de los conocimientos de las personas versadas en la técnica.

35

40

Las abreviaturas utilizadas en la presente memoria, en particular los esquemas y Ejemplos, son las siguientes:

45

50

55

60

Abreviatura	Significado
Acac	acetil-acetona
AcOH	ácido acético
Bn	bencilo
Boc	terc-butoxicarbonilo
COD	ciclooctadieno
Conv	Conversión
Comp	Compuesto
Pcy	ciclohexilo sustituido en el fósforo
DCE	1,2-dicloroetano
DCM	Diclorometano
DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
DMF	N,N-dimetilformamida
r.d.	relación diastereomérica
EDC	Clorhidrato de N-etil-N'-dimetilaminopropilcarbodiimida
e.e.	exceso enantiomérico
Et	etilo
Et ₂ O	éter dietílico
Et ₃ N	triethylamina

5	EtOAc	acetato de etilo
	EtOH	Etanol
	d/hr/min	día(s)/ hora(s)/minuto(s)
	HCl	Ácido clorhídrico
	Hex	hexano
	ICP	Plasma inductivamente acoplado
10	i-Pr	isopropilo
	Ir	Iridio
	¹ H RMN	resonancia magnética nuclear de protones
	HOBt	1-hidroxibenzotriazol
	HPLC	Cromatografía de líquidos de alto rendimiento
15	IPA	2-propanol
	M	molaridad (mmol/ml)
	Me	metilo
	MeOH	Metanol
	MeCN	acetonitrilo
20	NaHMDS	hexametildisililamida sódica
	NaOH	hidróxido sódico
	NH ₄ OH	Hidróxido de amonio
	ND	No determinado
	OTf	Triflato
25	P	presión (en PSIG o bar)
	Pd/C	paladio sobre carbono
	Ph	fenilo
	PH	acidez/alcalinidad en el papel de tornasol
	PSIG	libras por pulgada cuadrada - calibre
30	Rh	rodio
	RP-HPLC	Cromatografía de líquidos de alto rendimiento de fase inversa
	TA/ta/t.a.	temperatura ambiente
	Ru	Rutenio
35	SDS	Dodecasulfato sódico
	T	Temperatura (en °C)
	TEA	Trietilamina
	TFA	Ácido trifluoroacético
	THF	Tetrahidrofurano
40	TMS	Tetrametilsilano
	Tol	tolueno
	Xyl	xileno (1,4-Me ₂ -Ph)

45 Algunos de los ejemplos de síntesis 1-63 indican etapas en la síntesis del compuesto de Fórmula Ia que en algunos casos no pertenecen al alcance de las reivindicaciones. Estos casos se presentan a efectos comparativos.

50 Ejemplo de Síntesis 1: Hidrogenación con complejo de aducto de Ru del Compuesto C1

55 Diversos complejos de aducto de Ru preformados, de cribado básico, se hicieron reaccionar con Compuesto C1 (82 mg, 0,2 mmoles) en una relación sustrato:complejo 50:1 en diversos disolventes (3 ml) a una temperatura de aproximadamente 50°C, a una presión de H₂ de aproximadamente 360 psig (25 bar) durante un período de aproximadamente 16 a aproximadamente 18 horas. El porcentaje de conversión y e.e. se determinaron mediante HPLC (210 nm).

Tabla 1

	Entrada	Complejo	Disolvente	Conv	e.e.
5	1	(S)-P-Phos/[RuCl ₂ (DMF) ₂]	MeOH	6	<5
	2	(S)-P-Phos/[RuCl ₂ (DMF) ₂]	DCE	<5	ND
	3	(S)-Xyl-P-Phos/[RuCl ₂ (DMF) ₂]	MeOH	6	8 (S)
	4	(R)-Me-BoPhoz/[RuCl ₂ (DMF) ₂]	MeOH	8	23 (S)
10	5	(S)-P-Phos/[Ru(benceno)Cl]Cl	MeOH	8	15 (S)
	6	(S)-P-Phos/[Ru(benceno)Cl]Cl	DCE	<5	ND
	7	(R)-Xyl-P-Phos/[Ru(p-cimeno)Cl]Cl	MeOH	<5	ND
	8	(R)-Xyl-P-Phos/[Ru(p-cimeno)Cl]Cl	DCE	10	59 (R)

15 Los resultados del Ejemplo de Síntesis 1 muestran que la conversión y el e.e. dependen del disolvente y del ligando elegido. También puede ser necesario llevar a cabo la reacción a mayor temperatura con el fin de obtener un mejor porcentaje de conversión y e.e.

20 Ejemplo de Síntesis 2

Hidrogenación con Rh-BoPhoz del Compuesto **C1**

25 Diversos complejos de Rh-BoPhoz formados *in situ* a partir de ligando y [Rh(COD)₂]OTf se hicieron reaccionar con Compuesto **C1** (82 mg, 0,2 mmoles) en una relación sustrato:complejo 50:1 en diversos disolventes (3 ml) a una temperatura de aproximadamente 50°C, a una presión de H₂ de aproximadamente 360 psig (25 bar) durante un período de aproximadamente 16 a aproximadamente 18 horas. El porcentaje de conversión y e.e. se determinaron mediante HPLC (210 nm).

30 Tabla 2

	Entrada	Ligando	Disolvente	Conv	e.e.
	1	(R)-Me-BoPhoz	MeOH	15	41 (S)
35	2	CF ₃ Ph-(R)-Me-BoPhoz	MeOH	14	37 (S)
	3	(R)-iPr-BoPhoz	MeOH	13	45 (S)
	4	(S)-Binol-(R)-Me-BoPhoz	MeOH	6	7 (S)
	5	(R)-Me-BoPhoz	DCE	8	>90 (S)
	6	CF ₃ Ph-(R)-Me-BoPhoz	DCE	7	77 (S)
40	7	(R)-Me-BoPhoz	THF	10	80 (S)
	8	CF ₃ Ph-(R)-Me-BoPhoz	THF	10	85 (S)

45 En general, la enantioselectividad obtenida en los disolventes apróticos (tales como THF y DCE) estaba mejorada frente al MeOH, aunque el MeOH proporcionó una mejor conversión para un complejo determinado. Sin embargo, la baja reactividad para la conversión del sustrato puede atribuirse a la coordinación del átomo de nitrógeno del anillo de quinolina al complejo.

50 Ejemplo de Síntesis 3

Hidrogenación con PhanePhos-Rh del Compuesto **C1**

55 Un complejo (S)-PhanePhos/[Rh(COD)]BF₄ preformado se hizo reaccionar con Compuesto **C1** (82 mg, 0,2 mmoles) en una relación sustrato:complejo 50:1 con diversos aditivos ácidos en MeOH (3 ml) a una temperatura de aproximadamente 50°C, a una presión de H₂ de aproximadamente 360 psig (25 bar) durante un período de aproximadamente 16 a aproximadamente 18 horas. El porcentaje de conversión y e.e. se determinaron mediante HPLC (210 nm).

Tabla 3

	Entrada	Aditivo (Eq)	Conv	e.e.
5	1	TsOH (1 Eq.)	27	67 (R)
	2	TsOH (0,2 Eq.)	16	77 (R)
	3	AcOH (1 Eq.)	13	67 (R)
	4	AcOH (0,2 Eq.)	14	64 (R)
	5	HBF ₄ (1 Eq.)	37	75 (R)
10	6	HBF ₄ (1 Eq.)	25	85 (R)
	7	Sin aditivo	14	<5

En general, el porcentaje de conversión obtenido (en comparación con una entrada 7 de referencia) mejoraba (véanse las entradas 1, 5, y 6) mediante el uso de un aditivo (en un intervalo comprendido entre aproximadamente 0 Eq. y aproximadamente 1,2 eq.) para reducir el efecto de coordinación del átomo de nitrógeno del anillo de quinolina en el complejo.

La mejora de la conversión y de la enantioselectividad se consiguió mediante el uso opcional de un aditivo para reducir el efecto de coordinación del átomo de nitrógeno del anillo de quinolina.

20 Ejemplo de Síntesis 4

Hidrogenación con complejo de Ir-ligando del Compuesto **C1**

Para las entradas 1-10, como se muestra en la Tabla 4 a continuación, se hicieron reaccionar diversos complejos de P-Phos-iridio y Phox-Iridio preformados, con Compuesto **C1** (82 mg, 0,2 mmoles) en una relación sustrato:complejo 50:1 con diversos aditivos ácidos, en MeOH o en DCE (3 ml) a una temperatura de aproximadamente 50°C, a una presión de H₂ de aproximadamente 360 psig (25 bar) durante un período de aproximadamente 16 a aproximadamente 18 horas. El porcentaje de conversión y e.e. se determinaron mediante HPLC (210 nm).

Tabla 4

	Entrada	Ligando	Disolvente	Conv	e.e.
35	1	(S)-P-Phos/[Ir(COD)]Cl	MeOH	5	ND
	2	(S)-P-Phos/[Ir(COD)]Cl	DCE	7	>90 (S)
	3	(S)-Xyl-P-Phos/[Ir(COD)]Cl	MeOH	26	45 (S)
	4	(S)-Xyl-P-Phos/[Ir(COD)]Cl	DCE	27	90 (S)
	5	(R)-iPr-PHOX/[Ir(COD)]BAr _F	MeOH	66	70 (S)
	6	(R)-iPr-PHOX/[Ir(COD)]BAr _F	DCE	0	ND
40	7	(R)-Ph-PHOX/[Ir(COD)]BAr _F	MeOH	19	68 (S)
	8	(R)-Ph-PHOX/[Ir(COD)]BAr _F	DCE	0	ND
	9	(R)-Me-BoPhoz/Ir(COD)Cl ₂	MeOH	24	19 (S)
	10	(R)-Me-BoPhoz/[Ir(COD)Cl] ₂	DCE	88	95 (S)

En general, el uso de complejos de iridio en comparación con complejos de rodio (véase la entrada 3, Tabla 4 en comparación con la entrada 3, Tabla 1) proporcionó una mejor conversión y e.e. Sin embargo, los resultados de conversión y e.e. fueron sensibles al disolvente.

50 Ejemplo de Síntesis 5

Hidrogenación con complejo de Ir-ligando del Compuesto **C1**

Un complejo (R)-iPr-PHOX/[Ir(COD)]BAr_F preformado se hizo reaccionar con Compuesto **C1** (82 mg, 0,2 mmoles) en una relación sustrato:complejo 50:1 en diversos disolventes (3 ml) a diversas temperaturas (°C) y a diversas presiones de H₂ (psig) durante un período de aproximadamente 16 a aproximadamente 18 horas. El porcentaje de conversión y e.e. se determinaron mediante HPLC (210 nm).

Tabla 5

	Entrada	Disolvente	Temp	Presión	Conv	e.e.
5	1	MeOH	50	360	66	70 (S)
	2	EtOH	50	360	30	65 (S)
	3	iPrOH	50	360	23	34 (S)
	4	MeOH	70	360	37	55 (S)
	5	EtOH	70	360	44	61 (S)
10	6	MeOH	50	70	<5	---
	7	MeOH	50	145	29	75 (S)

15 Para su uso con un complejo (R)-iPr-PHOX/[Ir(COD)]BAR_F, los disolventes de alcoholes inferiores dieron un e.e. y unas conversiones apreciables a una temperatura de reacción superior a 50°C y presiones de reacción superiores a 145 psig.

Ejemplo de Síntesis 6

20 Hidrogenación del Compuesto D1

Diversos complejos de Ru-ligando preformados se hicieron reaccionar con Compuesto **D1** (82 mg, 0,2 mmoles) en una relación sustrato:complejo 100:1 con diversos aditivos en MeOH (2 ml) a una temperatura de aproximadamente 60°C, a una presión de H₂ de aproximadamente 430 psig (30 bar) durante un período de aproximadamente 20 horas.

25 El porcentaje de conversión y e.e. se determinaron mediante HPLC (utilizando una columna ChiralPak AD-H de Diacel a 35°C, 1 ml/min, relación de eluyente 80:20 de hexano:IPA después de la derivatización al éster metílico).

30 Tabla 6

	Entrada	Complejo	Aditivo	Conv	e.e.
35	1	(R)-Xyl-P-Phos/[RuCl ₂ (DMF) ₂]	0,5 Eq. Et ₃ N	>99	15 (R)
	2	(R)-PhanePhos/[RuCl ₂ (DMF) ₂]	0,5 Eq. Et ₃ N	ND	58 (S)
	3	(S)-PhanePhos/[RuCl ₂ (DMF) ₂]	0,5 Eq. Et ₃ N	99	64 (R)
	4	(R)-Xyl-PhanePhos/[RuCl ₂ (DMF) ₂]	0,5 Eq. Et ₃ N	>99	82 (S)
	5	(S)-Xyl-PhanePhos/[RuCl ₂ (DMF) ₂]	0,5 Eq. Et ₃ N	99	82 (R)
40	6	(S)-Me-BoPhoz/[RuCl ₂ (DMF) ₂]	0,5 Eq. Et ₃ N	>99	5 (S)
	7	(R)-Tol-Binap/[RuCl(<i>p</i> -cimeno)]Cl	0,5 Eq. Et ₃ N	94	5 (S)
	8	(S)-Tol-Binap/[RuCl(<i>p</i> -cimeno)]Cl	0,5 Eq. Et ₃ N	ND	5 (R)

45 Las entradas 5 y 6 se refieren al uso de un ligando en combinación con un aducto metálico como se describe en Ohta T, Takaya H, Kitamura H, Nagai K y Noyori R, J. Org. Chem. 1987, 52, 3176, en condiciones de reacción representativas de la presente invención.

50 En general, los aductos metálicos de Ru y los complejos de (R,S)-Xyl-P-Phos en presencia del aditivo Et₃N condujeron a una alta conversión, pero con un e.e. bajo.

Ejemplo de Síntesis 7

55 Hidrogenación con complejo de iridio y rodio del Compuesto C1

Diversos complejos de iridio y rodio preformados se hicieron reaccionar con Compuesto **C1** (82 mg, 0,2 mmoles) en una relación sustrato:complejo 50:1 en MeOH (3 ml) a una temperatura de aproximadamente 50°C, a una presión de H₂ de aproximadamente 360 psig (25 bar) durante un período de aproximadamente 16-18 horas. El porcentaje de conversión y e.e. se determinaron mediante HPLC (210 nm).

Tabla 7

	Entrada	Complejo	Aditivo	Conv	e.e.
5	1	(R)-An-Phanephos/[Rh(COD)]BF ₄	1 Eq HBF ₄	13	47 (S)
	2	(R)-Xyl-Phanephos/[Rh(COD)]BF ₄	1 Eq HBF ₄	15	47 (S)
	3	(R,R)-MeDuPhos/[Rh(COD)]BF ₄	1 Eq HBF ₄	12	10 (S)
	4	(S)-P-Phos/[Ir(COD)Cl]	1 Eq HBF ₄	14	~80(S)
	5	(S)-Xyl-P-Phos/[Ir(COD)Cl]	1 Eq HBF ₄	22	~83% (S)
10	6	(S)-Phanephos/[Rh(COD)]BF ₄	1 Eq HBF ₄	16	46 (R)
	7	(S)-Phanephos/[Rh(COD)]BF ₄	Sin aditivo	21	11 (R)
	8	(R)-iPr-PHOX/[Ir(COD)]BF ₄	Sin aditivo	18	78 (S)

15 El uso de HBF₄ en presencia de complejos de iridio y rodio potenció la enantioselectividad cuando la reacción se llevó a cabo en MeOH.

Ejemplo de Síntesis 8

20 Hidrogenación con rodio del Compuesto **C1**

25 Diversos complejos de rodio, formados *in situ* a partir de diversos ligandos (0,005 mmoles) y el aducto metálico [Rh(etileno)₂Cl]₂ (0,002 mmoles) mediante agitación en disolvente (2 ml) a temperatura ambiente, se hicieron reaccionar con una solución del Compuesto **C1** (82 mg, 0,2 mmol en 1 ml de disolvente) en una relación sustrato:complejo 50:1 en disolvente (1 ml), con un aditivo HBF₄ opcional (1 equivalente) a una temperatura de aproximadamente 50°C, a una presión de H₂ de aproximadamente 360 psig (25 bar) durante un periodo de aproximadamente 16-18 horas. El porcentaje de conversión y e.e. se determinaron mediante HPLC (210 nm).

Tabla 8

	Entrada	Ligando	Disolvente	Conv	e.e.
30	1	(R)-Me-BoPhoz	MeOH	7	ND
	2	(R)-Me-BoPhoz	DCE	87	95,5 (S)
35	3	(R)-Me-BoPhoz	MeOH + HBF ₄	3	ND
	4	(R)-Me-BoPhoz	DCE + HBF ₄	14	80 (S)
	5	(R)-Fenetil-(S)-BoPhoz	DCE	40	79 (R)
	6	(R)-Fenetil-(R)-BoPhoz	DCE	68	90 (R)
	7	(R)-Phanephos	DCE	58	79 (S)
40	8	(R)-Xyl-P-Phos	DCE	< 5	ND
	9	(R)-Me-BoPhoz	DCE (70°C)	78	90 (S)

45 Los resultados del Ejemplo de Síntesis 8, muestran que la conversión y la enantioselectividad proporcionada por determinados complejos de ligando-metal son sensibles al disolvente. Por ejemplo, la Tabla 8, entrada 1 muestra que el MeOH proporciona baja conversión y e.e. para un complejo aducto de rodio y ligando Me-BoPhoz en comparación con los complejos de iridio y rodio PhanePhos mencionados anteriormente. Además, la Tabla 8, entrada 2 muestra que DCE proporciona una conversión y e.e. deseables para un complejo aducto de rodio y ligando Me-BoPhoz en comparación con los complejos de iridio y rodio PhanePhos.

50 Además, a diferencia de los complejos de iridio y rodio PhanePhos, el uso de un aditivo tal como HBF₄ para un complejo aducto de rodio y ligando (R)-Me-BoPhoz da como resultado una baja conversión y e.e.

Ejemplo de Síntesis 9

55 Hidrogenación con rodio del Compuesto **C1**

60 Diversos complejos de rodio, formados *in situ* a partir de diversos ligandos (0,005 mmoles) enumerados en la Tabla 9 y [Rh(etileno)₂(acac)] (0,004 mmoles) mediante agitación en disolvente (2 ml) a temperatura ambiente durante un periodo de aproximadamente 30 minutos, se hicieron reaccionar con una solución de Compuesto **C1** (82 mg, 0,2 mmol en 1 ml de disolvente) en una relación sustrato:complejo 50:1 en disolvente (1 ml) a una temperatura de aproximadamente 50°C, a una presión de H₂ de aproximadamente 360 psig (25 bar) durante un periodo de aproximadamente 16-18 horas. El porcentaje de conversión y e.e. se determinaron mediante HPLC (210 nm). Comentario: acac es un contraión utilizado para estabilizar el metal soportando una carga negativa.

Tabla 9

5

10

Entrada	Ligando	Disolvente	Conv	e.e.
1	(R)-Me-BoPhoz	i-PrOH	55	68 (S)
2	(R)-Me-BoPhoz	DCE	33	93 (S)
3	(R)-Xyl-P-Phos	i-PrOH	< 2	ND
4	(R)-Xyl-P-Phos	DCE	13	16 (R)

15

Los resultados del Ejemplo de Síntesis 9, muestran que la conversión y enantioselectividad proporcionadas por determinadas combinaciones de ligando-disolvente son sensibles al aducto metálico (con respecto al Ejemplo de Síntesis 8) utilizado.

Ejemplo de Síntesis 10

20

Hidrogenación con $[\text{Rh}(\text{CO})_2(\text{acac})]$ del Compuesto **C1**

25

Diversos complejos de rodio, formados *in situ* a partir de diversos ligandos (0,005 mmoles) y $[\text{Rh}(\text{CO})_2(\text{acac})]$ (0,004 mmoles) mediante agitación en disolvente (2 ml) a temperatura ambiente durante un período de aproximadamente 30 minutos, se hicieron reaccionar con una solución de Compuesto **C1** (82 mg, 0,2 mmol en 1 ml de disolvente) en una relación sustrato:complejo 50:1 en disolvente (1 ml) a una temperatura de aproximadamente 50°C, a una presión de H_2 de aproximadamente 360 psig (25 bar) durante un período de aproximadamente 16-18 horas. El porcentaje de conversión y e.e. se determinaron mediante HPLC (210 nm).

Tabla 10

30

35

Entrada	Ligando	Disolvente	Conv	e.e.
1	(R)-Me-BoPhoz	i-PrOH	12	20 (S)
2	(R)-Me-BoPhoz	DCE	10	80 (S)
3	(R)-Xyl-P-Phos	i-PrOH	< 2	ND
4	(R)-Xyl-P-Phos	DCE	< 2	ND

40

Los resultados del Ejemplo de Síntesis 10, también muestran que la conversión y enantioselectividad proporcionadas por determinadas combinaciones de ligando-disolvente son sensibles al aducto metálico utilizado (con respecto a los Ejemplos 8 y 9).

Ejemplo de Síntesis 11

45

Hidrogenación con $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ del Compuesto **C1**

50

Diversos complejos de iridio, formados *in situ* a partir de diversos ligandos (0,005 mmoles) e $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (0,002 mmoles) mediante agitación en disolvente (2 ml) a temperatura ambiente durante un período de aproximadamente 30 minutos, se hicieron reaccionar con una solución de Compuesto **C1** (82 mg, 0,2 mmol en 1 ml de disolvente) en una relación sustrato:complejo 50:1 en disolvente (1 ml) con un aditivo HBF_4 opcional (1 equivalente) a diversas temperaturas (°C), a una presión de H_2 de aproximadamente 360 psig (25 bar) durante un período de aproximadamente 16-18 horas.

Para las entradas 1-15, el porcentaje de conversión y e.e. se determinaron mediante HPLC (210 nm). Para las entradas 16-20, el porcentaje de conversión y e.e. se determinaron mediante RMN como se analiza en el Ejemplo de Síntesis 13 y se muestra en la Tabla 13.

Tabla 11

	Entrada	Ligando	Disolvente	Temp	Conv.	e.e.
5	1	(<i>R</i>)-Me-BoPhoz	MeOH	50	24	19 (S)
	2	(<i>R</i>)-Me-BoPhoz	MeOH + HBF ₄	50	19	73 (S)
	3	(<i>R</i>)-Me-BoPhoz	DCE	50	88	95 (S)
	4	(<i>R</i>)-Me-BoPhoz	DCE + HBF ₄	50	40	80 (S)
10	5	(<i>S</i>)-Me-BoPhoz	DCE	50	85	93 (R)
	6	(<i>R</i>)-Bn-BoPhoz	DCE	50	87	95,5 (S)
	7	3,4-diClPh-(<i>R</i>)-Me-BoPhoz	DCE	50	86	93 (S)
	8	PCy-(<i>R</i>)-Me-BoPhoz	DCE	50	< 5	ND
	9	Xyl-(<i>R</i>)-Me-BoPhoz	DCE	50	94	94 (S)
15	10	(<i>R</i>)-Fenetil-(<i>S</i>)-Me-BoPhoz	DCE	50	69	35 (R)
	11	(<i>R</i>)-Fenetil-(<i>S</i>)-Me-BoPhoz	DCE	50	10	82 (S)
	12	(<i>S</i>)-Binol-(<i>R</i>)-Me-BoPhoz	DCE	50	32	80 (S)
	13	(<i>R</i>)-Binol-(<i>R</i>)-Me-BoPhoz	DCE	50	25	90 (S)
	14	(<i>R</i>)-Ph-BoPhoz	DCE	50	92	57 (S)
20	15	(<i>R</i>)-Phanephos	DCE	50	< 5	ND
	16	(<i>R</i>)-Me-BoPhoz	THF	50	60	>95 (S)
	17	(<i>R</i>)-Me-BoPhoz	tolueno	50	90	91 (S)
	18	(<i>R</i>)-Me-BoPhoz	EtOAc	50	75	94 (S)
	19	(<i>R</i>)-Me-BoPhoz	DCE	70	100	93 (S)
25	20	(<i>R</i>)-Me-BoPhoz	DCE	90	100	92 (S)

Los complejos de iridio generados *in situ* por reacción de [Ir(COD)Cl]₂ (0,5 Eq.) y Me-BoPhoz (1,25 Eq.) eran altamente selectivos en disolventes apróticos proporcionando sistemáticamente > 90% de e.e. En MeOH, la adición de HBF₄ provocó un aumento en la enantioselectividad (del 19% al 73% de e.e., Tabla 11, entradas 1 y 2). En DCE, la adición de HBF₄ provocó una disminución en la actividad y de la enantioselectividad (Tabla 11, entradas 3 y 4).

De manera comparativa, se ensayó el complejo de iridio (*R*)-Me-BoPhoz en disolventes apróticos no clorados (Tabla 11, entradas 16-18) para proporcionar diversos resultados de conversión y enantioselectividad.

Ejemplo de Síntesis 12

Hidrogenación con (*R*)-Me-BoPhoz&[Ir(COD)Cl]₂ del Compuesto **C1**

Un complejo (*R*)-Me-BoPhoz&[Ir(COD)Cl]₂, formado *in situ* a partir del ligando (0,005 mmoles) y el aducto [Ir(COD)Cl]₂ (0,002 mmoles) mediante agitación en disolvente (2 ml) a temperatura ambiente durante un período de aproximadamente 30 minutos, se hizo reaccionar con una solución de Compuesto **C1** (82 mg, 0,2 mmol en 1 ml de disolvente) en una relación sustrato:complejo 50:1 en diversos disolventes (1 ml) a diversas temperaturas durante un período de aproximadamente 18 horas. El porcentaje de conversión y e.e. se determinaron mediante HPLC^a (210 nm) y RMN^b.

El porcentaje de conversión se determinó mediante HPLC^a (210 nm) y RMN^b y el e.e. se determinó mediante HPLC.

Tabla 12

	Entrada	Disolvente	Temp	Comp C1 ^b (%)	Comp C2 ^b (%)	Comp C2 ^a (%)	e.e. (%)
55	1	THF	50	40	40	46	>95(S)
	2	tolueno	50	10	62	80	91 (S)
	3	EtOAc	50	25	50	62	94 (S)
	4	DCE	70	-	75	90	93 (S)
	5	DCE	90	-	75	90	92 (S)

Los resultados del Ejemplo de Síntesis de 12 muestran que puede utilizarse la RMN para complementar el análisis de HPLC para la conversión al enantiómero deseado.

Ejemplo de Síntesis 13

Hidrogenación con (*R*)-Me-BoPhoz&[Ir(COD)Cl]₂ del Compuesto **C1**

Diversas concentraciones del complejo (*R*)-Me-BoPhoz&[Ir(COD)C]₂, formado *in situ* a partir del ligando (*R*)-Me-BoPhoz (0,0105 mmoles) y el aducto [Ir(COD)Cl]₂ (0,04 mmoles) mediante agitación en DCE (8 ml) a temperatura ambiente durante un período de aproximadamente 30 minutos y a continuación llevado hasta un volumen 0,001 M con DCE, se hicieron reaccionar con una solución de Compuesto **C1** (1 mmol en 1 ml de DCE) en diversas relaciones sustrato:complejo a una temperatura de aproximadamente 90°C, a una presión de H₂ de aproximadamente 360 psig (25 bar) durante un período de aproximadamente 18 horas. El porcentaje de conversión se determinó mediante HPLC^a y ¹H RMN^b.

Tabla 13

Entrada	Conc. (M)	S/C	Comp C1 ^b (%)	Comp C2 ^b (%)	Comp C2 ^a (%)	e.e. (%)
5a	0,25	50/1	-	70	82	91 (S)
5b	0,25	100/1	9	62	75	90 (S)
5c	0,5	100/1	6	64	79	90 (S)
5d	0,5	200/1	35	36	43	88 (S)

Los resultados del Ejemplo de Síntesis 13 muestran que la modificación de la relación entre sustrato y complejo para la entrada 5, Tabla 12, daba como resultado una conversión reducida sin pérdida sustancial de e.e.

Ejemplo de Síntesis 14

Hidrogenación con complejo de Rh-ligando del Compuesto **D1**

Diversos complejos de Rh-ligando preformados se hicieron reaccionar con Compuesto **D1** (82 mg, 0,2 mmoles) en una relación sustrato:complejo 100:1 en MeOH (2 ml) a una temperatura de aproximadamente 60°C, a una presión de H₂ de aproximadamente 430 psig (30 bar) durante un período de aproximadamente 20 horas.

El porcentaje de conversión y e.e. se determinaron mediante HPLC (utilizando una columna ChiralPak AD-H de Diacel a 35°C, 1 ml/min, relación de eluyente 80:20 de hexano:IPA después de la derivatización al éster metílico).

Tabla 14

Entrada	Complejo	Conv.	e.e.
1	(<i>R</i>)-PhanePhos/[Rh(COD)]BF ₄	>99	63 (S)
2	(<i>R</i>)-MeOXyl-PhanePhos/[Rh(COD)]BF ₄	30	63 (S)
3	(<i>R</i>)-An-PhanePhos/[Rh(COD)]BF ₄	>99	60 (S)
4	(<i>S</i>)-iPr-PhanePhos/[Rh(COD)]BF ₄	>99	14 (R)

Los resultados del Ejemplo de Síntesis 14 muestran una alta tasa de conversión con un e.e. medio de al menos un 50% proporcionado por un aducto metálico de rodio para el ácido Compuesto **D1**. La entrada 4, Tabla 14, muestra que cada enantiómero del complejo proporciona el enantiómero opuesto del Compuesto **D2**.

Ejemplo 15 de síntesis

Hidrogenación con Rh-BoPhoz del Compuesto **D1**

El complejo Rh-BoPhoz formado *in situ* mediante la coordinación de un ligando PCy-(*R*)-Me-BoPhoz&[Rh(COD)₂]OTf se hizo reaccionar con Compuesto **D1** (82 mg, 0,2 mmoles) en una relación sustrato:complejo 100:1 en diversos disolventes (2 ml) a una temperatura de aproximadamente 60°C, a una presión de H₂ de aproximadamente 430 psig (30 bar) durante un período de aproximadamente 20 horas. El porcentaje de conversión (> 99%) y de e.e. (30% de enantiómero (S)) se determinaron mediante HPLC (210 nm).

Ejemplo de Síntesis 16

Hidrogenación con Rh-PhanePhos del Compuesto **D1**

Diversos complejos de Rh-PhanePhos que se preformaron (Entrada 1) o prepararon *in situ* (Entradas 2-4) a partir del ligando PhanePhos y los aductos metálicos [Rh(COD)₂]BF₄ o [Rh(COD)₂]OTf mediante agitación en MeOH (1 ml) a temperatura ambiente, se hicieron reaccionar con Compuesto **D1** (82 mg, 0,2 mmoles) en una relación sustrato:complejo 100:1 y el aditivo HBF₄ opcionalmente presente (en equivalentes molares) en MeOH (2 ml) a una

temperatura de aproximadamente 60°C, a una presión de H₂ de aproximadamente 430 psig (30 bar) durante un período de aproximadamente 20 horas.

5 El porcentaje de conversión y e.e. se determinaron mediante HPLC (utilizando una columna ChiralPak AD-H de Diacel a 35°C, 1 ml/min, relación de eluyente 80:20 de hexano:IPA después de la derivatización al éster metílico).

Tabla 15

10

Entrada	Complejo	HBF ₄	Conv.	e.e.
1	(R)-PhanePhos/[Rh(COD)]BF ₄	Nada	>99	63 (S)
2	(R)-PhanePhos&[Rh(COD) ₂]OTf	1 Eq	>94	40 (S)
3	(S)-Xyl-PhanePhos&[Rh(COD) ₂]OTf	Nada	96	67 (R)
4	(S)-Xyl-PhanePhos&[R-h(COD) ₂]OTf	1 Eq	81	40 (R)

15

En la Tabla 15, las entradas 2-4 demuestran adicionalmente que la formación *in situ* es un medio eficaz para preparar el complejo de ligando-metal y que la adición de HBF₄ reduce la conversión y el e.e.

20

Ejemplo de Síntesis 17

Hidrogenación con Ru-PhanePhos del Compuesto **D1**

25

Diversos complejos de Ru-PhanePhos (preformados) con un solvato con DMF (0,002 mmoles) se hicieron reaccionar con Compuesto **D1** (82 mg, 0,2 mmoles) en una relación sustrato:complejo 100:1 en el disolvente MeOH (2 ml) y el aditivo Et₃N (0,1 mmoles) a una temperatura de aproximadamente 60°C, a una presión de H₂ de aproximadamente 430 psig (30 bar) durante un período de aproximadamente 20 horas.

30

El porcentaje de conversión se determinó mediante ¹H RNM en la mezcla de reacción bruta secada y se determinó el porcentaje de e.e. mediante HPLC (utilizando una columna ChiralPak AD-H de Diacel a 35°C, 1 ml/min, relación de eluyente 80:20 de hexano:IPA después de la derivatización al éster metílico Compuesto **C3**).

35

Tabla 16

Entrada	Complejo	Conv.	e.e.
1	(S)-PhanePhos/[RuCl ₂ (DMF) ₂]	>99	58 (R)
2	(R)-PhanePhos/[RuCl ₂ (DMF) ₂]	>99	58 (S)
3	(R)-Xyl-PhanePhos/[RuCl ₂ (DMF) ₂]	>99	83 (S)
4	(R)-Xyl-PhanePhos/[RuCl ₂ (DMF) ₂]	>99	82-85 (S)
5	(S)-Xyl-PhanePhos/[RuCl ₂ (DMF) ₂]	>99	82 (R)

40

45

La comparación de las entradas 1 y 2 y las entradas 4 y 5 de la Tabla 16 muestra que cada complejo estereoespecífico proporciona el enantiómero opuesto del Compuesto **D2**.

Ejemplo de Síntesis 18

50

Hidrogenación con (R)-Xyl-PhanePhos/[RuCl₂(DMF)₂] del Compuesto **D1**

Se hizo reaccionar un complejo (R)-Xyl-PhanePhos/[RuCl₂(DMF)₂] (0,002 mmoles) con Compuesto **D1** (0,25 M) en diversas relaciones sustrato:complejo en MeOH y Et₃N (0,5 Eq. en comparación con el Compuesto **D1**) a diversas temperaturas y presiones de H₂ durante un período de aproximadamente 20 horas.

55

El porcentaje de conversión se determinó mediante ¹H RNM en la mezcla de reacción bruta secada y se determinó el porcentaje de e.e. mediante HPLC (utilizando una columna ChiralPak AD-H de Diacel a 35°C, 1 ml/min, relación de eluyente 80:20 de hexano:IPA después de la derivatización al éster metílico).

Tabla 17

	Entrada	S/C	P (bar)	T (°C)	Conv (%)	e.e. (%)
5	1	250	30	60	>99	81 (S)
	2	500	30	60	>99	84 (S)
	3	250	30	40	>99	83 (S)
	4	500	30	40	>99	84 (S)
	5	250	10	40	>99	85 (S)
10	6	500	10	40	>99	85 (S)

El conjunto de condiciones de reacción mostradas en la Tabla 17 (utilizando diversas relaciones sustrato:complejo, presiones y temperaturas) optimizaba los porcentajes de conversión y e.e. utilizando el complejo (R)-Xyl-PhanePhos/[RuCl₂(DMF)₂].

Ejemplo de Síntesis 19

Hidrogenación de transferencia con Xyl-PhanePhos/[RuCl₂(DMF)₂] del Compuesto **D1**

20 Se hicieron reaccionar complejos estereoisómeros Xyl-PhanePhos/[RuCl₂(DMF)₂] con Compuesto **D2** (82 mg, 0,2 mmoles) en una relación sustrato:complejo 100:1 en DCE (3 ml) con ácido fórmico HCO₂H (exceso de 30 Eq. con respecto al Compuesto **D1**) y Et₃N (en una relación de equivalencia molar con HCO₂H) a una temperatura de aproximadamente 60°C durante un período de aproximadamente 24 horas.

25 El porcentaje de conversión y e.e. se determinaron mediante HPLC (utilizando una columna ChiralPak AD-H de Diacel a 35°C, 1 ml/min, relación de eluyente 80:20 de hexano:IPA después de la derivatización al éster metílico).

Tabla 18

	Entrada	Complejo	HCOOH/Et ₃ N	Conv (%)	e.e. (%)
30	1	(R)-Xyl-PhanePhos/[RuCl ₂ (DMF) ₂]	1:1	40	58 (S)
35	2	(S)-Xyl-PhanePhos/[RuCl ₂ (DMF) ₂]	5:2	27	42 (R)

Los resultados del Ejemplo de Síntesis 19 para el sustrato Compuesto **D1** muestran una actividad y selectividad moderadas cuando se utilizó HCOOH/Et₃N como fuente de hidrógeno.

Ejemplo de Síntesis 20

Enriquecimiento del Compuesto **D1** y formas de sal del mismo

45 Las mezclas de reacción del Ejemplo de Síntesis 18 se combinaron, neutralizaron y extrajeron en DCM (1,5 g). El e.e. medio obtenido fue del 84,5%. La recristalización a partir de DCM/MTBE a -20°C precipitó el enantiómero no deseado para proporcionar un e.e. enriquecido para el enantiómero deseado en las aguas madre. El enantiómero deseado se aisló después de la evaporación de las aguas madre en un 97% de e.e. y un rendimiento del 70%.

50 La relación DCM:MTBE es importante; el DCM disuelve la mezcla enantiomérica y la adición de MTBE hace precipitar el enantiómero no deseado. La relación de la mezcla puede ser de 1:1 a 1:3.

55 El sólido en forma de base libre obtenido a partir de las aguas madre se volvió a disolver en un exceso de DCM/MTBE y se trató con ciclohexilamina para obtener una sal del Compuesto **D3**. Se ensayaron otras sales (de Et₃N, iPr₂-NH) del Compuesto **D3** y se descubrió que también eran muy solubles en DCM/hexano y mezclas de disolventes de DCM/MTBE.

Ejemplo de Síntesis 21

60 Hidrogenación asimétrica con (R)-Xyl-PhanePhos/[RuCl₂(DMF)₂] del Compuesto **D1**

Se hizo reaccionar el complejo (R)-Xyl-PhanePhos/[RuCl₂(DMF)₂] (0,25 M) con Compuesto **D1** (0,25 M) en diversas relaciones sustrato:complejo en MeOH (3 ml) con Et₃N (0,5 Eq. con respecto al Compuesto **D1**) a diversas temperaturas y presión de H₂ durante periodos de tiempo de aproximadamente 20 horas.

El porcentaje de conversión se determinó mediante ^1H RNM en la mezcla de reacción bruta secada y se determinó el porcentaje de e.e. mediante HPLC (utilizando una columna ChiralPak AD-H de Diacel a 35°C, 1 ml/min, relación de eluyente 80:20 de hexano:IPA después de la derivatización al éster metílico).

5

Tabla 19

10

Entrada	S/C	P (bar)	T (°C)	Conv (%)	e.e. (%)
1	500	10	40	99	85 (S)
2	1000	10	60	66	73 (S)
3	2000	10	60	19	64 (S)
4	500	3	60	94	82 (S)
5	1000	3	60	93	78 (S)
6	2000	3	60	11	56 (S)

15

20

Los resultados del Ejemplo de Síntesis 21 muestran que las condiciones de reacción incluyen una presión de gas H_2 inferior y una temperatura superior. La entrada 1 de la Tabla 19 anterior corresponde a la entrada 6 de la Tabla 17 a un tiempo de reacción de aproximadamente 4 horas. Las entradas 3 y 6 muestran el límite superior de la relación sustrato:complejo utilizando las condiciones de reacción mostradas para el complejo (*R*)-Xyl-PhanePhos/[RuCl₂(DMF)₂]. Las entradas 4 a 6 muestran el límite inferior de la presión de gas H_2 utilizando las condiciones de reacción mostradas.

25

Ejemplo de Síntesis 22

Hidrogenación con (*R*)-Xyl-PhanePhos del Compuesto **D1**

30

Se hicieron reaccionar diversos complejos de Ru-PhanePhos con Compuesto **D1** en una relación sustrato:complejo 100:1. Se cargaron el precursor de Ru (0,002 mmoles), (*R*)-Xyl-PhanePhos (0,002 mmoles) y Compuesto **D1** (82 mg, 0,2 mmoles) en una cámara de reacción con revestimiento de vidrio. La cámara se cerró herméticamente y se purgó con nitrógeno, a continuación se inyectó MeOH (1 ml). Se agitó la mezcla resultante a t.a. durante 20-30 min, a continuación se inyectó MeOH (1 ml) con un aditivo Et₃N opcional (0,5 Eq. con respecto al Compuesto **D1**), seguido de purga de hidrógeno. La reacción se llevó a cabo a una temperatura de aproximadamente 40°C, a una presión de H_2 de aproximadamente 145 psig (10 bar) durante un período de aproximadamente 20 horas.

35

40

El porcentaje de conversión se determinó mediante ^1H RNM en la mezcla de reacción bruta secada y se determinó el porcentaje de e.e. mediante HPLC (utilizando una columna ChiralPak AD-H de Diacel a 35°C, 1 ml/min, relación de eluyente 80:20 de hexano:IPA después de la derivatización al éster metílico).

Tabla 20

45

Entrada	Complejo	Aditivo	Conv (%)	e.e. (%)
1	(<i>R</i>)-Xyl-PhanePhos/[RuCl ₂ (DMF) ₂]	0,5 Eq Et ₃ N	>99	82-85 (S)
2	(<i>R</i>)-Xyl-PhanePhos&[Ru(COD)(CF ₃ COO) ₂] ₂	-	99	87 (S)
3	(<i>R</i>)-Xyl-PhanePhos&[Ru(COD)(metilalilo) ₂]	-	99	87 (S)

50

Se ensayó el ligando (*R*)-Xyl-PhanePhos en combinación con otros aductos metálicos de rutenio emparejados con diversos contraiones generando el complejo *in situ* y se descubrió que proporcionaban una conversión y e.e. satisfactorios.

55

Ejemplo de Síntesis 23

Hidrogenación con (*R*)-Xyl-PhanePhos del Compuesto **D1**

60

El complejo (*R*)-Xyl-PhanePhos/[RuCl₂(DMF)₂] preformado de la Tabla 21a se emparejó con diversos aditivos y se hizo reaccionar con Compuesto **D1** (196 mg, 0,5 mmoles, 0,25 M) en una relación sustrato:complejo 500:1 a distintas temperaturas en MeOH (1 ml), a una presión de H_2 de aproximadamente 145 psig (10 bar) durante un período de aproximadamente 4 horas a aproximadamente 20 horas.

65

El (*R*)-Xyl-PhanePhos&[Ru(COD)(CF₃COO)₂]₂ formado *in situ* de la Tabla 21b y el complejo (*R*)-Xyl-PhanePhos&[Ru(COD)(metilalilo)₂] de la Tabla 21c se prepararon cargando el aducto metálico de Ru, el ligando (*R*)-Xyl-PhanePhos y Compuesto **D1** en un tubo de vidrio ("glass liner"). Se colocó el tubo en el reactor. El reactor se cerró herméticamente y se purgó con nitrógeno, a continuación se inyectó MeOH (1 ml) y se agitó la mezcla resultante a t.a. durante 20-30 min, seguido de inyección de MeOH (1 ml) (con o sin aditivo).

El porcentaje de conversión se determinó mediante ^1H RMN en la mezcla de reacción bruta secada; el porcentaje de e.e. se determinó utilizando una columna ChiralPak AD-H de Diacel (35°C) 1 ml/min, relación de eluyente 80:20 de hexano:IPA después de la derivatización al éster metílico.

5

Tabla 21a

Entrada	Aditivo	T (°C)	Conv (%)	e.e. (%)
Tabla 20, Entrada 1	Sin aditivo	40	99	85 (S)
1	0,5 Eq. Et ₃ N	40	99	85 (S)
2	0,5 Eq. Et ₃ N	25	99	89-90 (S)
3	1 Eq. Et ₃ N	25	88	87 (S)
4	1 Eq. CH ₃ COOH	25	2	ND

10

15

Tabla 21b

Entrada	Aditivo	T (°C)	Conv (%)	e.e. (%)
5	1 Eq. HBF ₄ .Et ₂ O	40	16	71 (S)
6	1M HCl Et ₂ O	40	3	ND
7	1 Eq. CF ₃ COOH	25	73	90,5 (S)
8	1 Eq. CH ₃ COOH	40	99	88 (S)
9	Sin aditivo	25	99	89 (S)
10	1 Eq. CH ₃ COOH	25	98	89-90 (S)
11	0,2 Eq. CH ₃ COOH	25	93	90 (S)
12	0,5 Eq. Et ₃ N	25	22	90 (S)

20

25

30

Tabla 21c

Entrada	Aditivo	T (°C)	Conv (%)	e.e. (%)
13	1 Eq. HBF ₄ .Et ₂ O	40	24	84 (S)
14	14 1M HCl Et ₂ O	40	13	87 (S)
15	1 Eq. CF ₃ COOH	40	99	85 (S)
16	1 Eq. CF ₃ COOH	25	52	90,5 (S)
17	1 Eq. CH ₃ COOH	40	99	86 (S)
18	1 Eq. CH ₃ COOH	25	70	90 (S)
19	0,5 Eq. Et ₃ N	25	11	ND

35

40

Las diversas combinaciones mostradas en la Tabla 21a y en la Tabla 21b indican que diversos aditivos proporcionan una conversión y e.e. satisfactorios.

45

Aunque el HCl (Et₂O 1 M) y el HBF₄.Et₂O condujeron a una baja conversión y la desprotección parcial del grupo Boc (3%-15%) (Tabla 21b, entradas 5, 6, 13 y 14), los aditivos CH₃COOH y CF₃COOH condujeron a una conversión completa y un e.e. de al menos un 85% (Tabla 21b, entradas 8, 15 y 17).

50

Las condiciones de reacción de la Tabla 21b tuvieron en cuenta las combinaciones de precursor de Ru, la cantidad y naturaleza del aditivo y la temperatura. Cada uno de estos factores en combinación influye en la cantidad de conversión y en la enantioselectividad. El complejo (*R*)-Xyl-PhanePhos/[RuCl₂(DMF)₂] condujo a la conversión completa y un mayor e.e. a 25°C cuando se utilizaron 0,5. Eq. de Et₃N. El uso de más Et₃N o CH₃COOH condujo a una menor conversión. Cuando no se utilizó ningún aditivo, la reacción fue ligeramente más lenta, alcanzando una conversión completa en aproximadamente 8 horas.

55

60

Cuando se emplearon los complejos (*R*)-Xyl-PhanePhos&[Ru(COD)(CF₃COO)₂]₂ y (*R*)-Xyl-PhanePhos&[Ru(COD)(metilalilo)₂] formados *in situ*, la enantioselectividad obtenida fue del 90% (Tabla 21b, entrada 8, compárese con la entrada 10). En una relación S/C de 500, la cantidad de CH₃COOH como aditivo muestra que podría existir influencia en la actividad del complejo (Tabla 21b, entradas 9-11). La naturaleza del aditivo tuvo un efecto sobre la actividad del complejo (Tabla 21b, entradas: 7, 9-12). Los sistemas con Ru que condujeron a la conversión completa y aproximadamente un 90% de e.e. en una relación S/C de 500/1, 25°C y 10 bar se muestran en la Tabla 21b, entradas 2, 9 y 10 y en la Tabla 21c, entrada 17.

65

Ejemplo de Síntesis 24

Hidrogenación con (*R*)-Xyl-PhanePhos del Compuesto **D1**

Se hizo reaccionar Compuesto **D1** (0,5 mmoles) y un complejo (*R*)-Xyl-PhanePhos/[RuCl₂(DMF)₂] preformado (0,001 mmoles) en una relación S/C de 500:1 en diversos disolventes (2 ml) sin aditivo, a 40°C, 10 bar (145 psig) de H₂, durante un período de aproximadamente 20 horas.

El porcentaje de conversión se determinó mediante ¹H RNM en la mezcla de reacción bruta secada; el porcentaje de e.e. se determinó utilizando una columna ChiralPak AD-H de Diacel (35°C), 1 ml/min, relación 80:20 de hexano:IPA después de la derivatización al éster metílico.

Tabla 22

Entrada	Disolvente	Conv (%)	e.e. (%)
1	MeOH	>99	85 (S)
2	EtOH	44	84 (S)
3	IPA	35	75 (S)
4	MeOH/DCE 1/1	63	83 (S)
5	DCE	26	83 (S)
6	THF	10	72 (S)
7	Tol	5	83 (S)
8	EtOAc	19	83 (S)

Como se muestra en la Tabla 22, el ácido insaturado Compuesto **D1** se hidrogenó completamente al correspondiente **D3** (*S*-ácido, en aproximadamente un 90% de e.e.), a través de la hidrogenación asimétrica en presencia de un complejo (*R*)-Xyl-PhanePhos/[RuCl₂(DMF)₂] o un complejo (*R*)-Xyl-PhanePhos&[Ru(COD)(CF₃COO)₂]₂, en una relación S/C de 500/1 utilizando en metanol, a 10 bar de presión de hidrógeno y temperatura ambiente.

Ejemplo de Síntesis 25

Hidrogenación con (*R*)-Xyl-PhanePhos del Compuesto **D1**

Se hizo reaccionar Compuesto **D1** (0,2 mmoles, 79 mg, 0,1 M) y el complejo (*R*)-Xyl-PhanePhos/[RuCl₂(DMF)₂] preformado de la Tabla 25a (0,0002 mmoles) en una relación S/C de 1.000:1 en MeOH (2 ml) con diversos aditivos, a 40°C, 10 bar (145 psig) de H₂, durante un período de aproximadamente 20 horas.

El porcentaje de conversión se determinó mediante ¹H RNM en la mezcla de reacción bruta secada y el porcentaje de e.e. se determinó utilizando una columna ChiralPak AD-H de Diacel (35°C), 1 ml/min, relación 80:20 de hexano:IPA después de la derivatización al éster metílico.

Se generaron soluciones de reserva de complejos de ligando-metal (*in situ*) de un complejo (*R*)-Xyl-PhanePhos&[Ru(COD)(CF₃COO)₂]₂ de la Tabla 25b y un complejo (*R*)-Xyl-PhanePhos&[Ru(COD)(metilalilo)₂] de la Tabla 25c mediante agitación del aducto de rutenio con el ligando de fosfina quiral (0,0002 mmol/ml) en MeOH en atmósfera de N₂ durante 30-40 minutos a t.a. Se inyectó en el reactor una solución de complejo (1 ml), seguido de CH₃COOH (0,5 ml), la solución de reserva en MeOH, a continuación MeOH (0,5 ml). La preparación de la entrada 14 se detalla en el Ejemplo de Síntesis 27.

Tabla 23a

Entrada	Aditivo	Conv (%)	e.e. (%)
1	Sin aditivo	4	ND
2	0,1 Eq. Et ₃ N	66	82 (S)
3	0,25 Eq. Et ₃ N	5	ND
4	0,5 Eq. Et ₃ N	47	86 (S)
5	0,75 Eq. Et ₃ N	3	ND
6	1 Eq. Et ₃ N	2	ND
7	1,2 Eq. Et ₃ N	17	77 (S)

Tabla 2b

	Entrada	Aditivo	Conv (%)	e.e. (%)
5	8	Sin aditivo	5	ND
	9	0,1 Eq. CH ₃ COOH	93	86
	10	0,25 Eq. CH ₃ COOH	50	87
	11	0,5 Eq. CH ₃ COOH	98	87
	12	0,75 Eq. CH ₃ COOH	79	87
10	13	1 Eq. CH ₃ COOH	4	ND
	14	1,2 Eq. CH ₃ COOH	99	88

Tabla 23c

	Entrada	Aditivo	Conv (%)	e.e. (%)
15	15	Sin aditivo	30	87
	16	0,1 Eq. CH ₃ COOH	33	68
	17	0,25 Eq. CH ₃ COOH	4	ND
20	18	0,5 Eq. CH ₃ COOH	86	86
	19	0,75 Eq. CH ₃ COOH	23	85
	20	1 Eq. CH ₃ COOH	3	ND
	21	1,2 Eq. CH ₃ COOH	79	82

25

Ejemplo de Síntesis 26

Hidrogenación con (*R*)-Xyl-PhanePhos del Compuesto **D1**

30

Se hizo reaccionar Compuesto **D1** (2 mmoles, 1 M) y (*R*)-Xyl-PhanePhos[[Ru(COD)(CF₃COO)₂] preformado (0,0002 mmoles) en una relación S/C de 1.000:1 en MeOH (2 ml) con aditivo CH₃COOH (1,2 Eq., 0,5 ml de solución de reserva en MeOH), a 40°C, 10 bar (145 psig) de H₂, durante un período de aproximadamente 20 horas.

35

El porcentaje de conversión se determinó mediante ¹H RNM en la mezcla de reacción bruta secada y el porcentaje de e.e. se determinó utilizando una columna ChiralPak AD-H de Diacel (35°C), 1 ml/min, relación 80:20 de hexano:IPA después de la derivatización al éster metílico.

40

Se generaron soluciones de reserva de los complejos de ligando-metal (para su uso *in situ*) mediante agitación del precursor de rutenio con el ligando de fosfina quirál (0,002 mmol/ml) en MeOH en atmósfera de N₂ durante 2 horas a 55°C, a continuación se agitó con 1,2 eq. de CH₃COOH (con respecto al material de partida). Se inyectó en el reactor el volumen correspondiente de solución de reserva del complejo, seguido de solución de reserva de CH₃COOH (0,5 ml) en MeOH, a continuación MeOH (0,5 ml).

45

Tabla 24

	Entrada	T (°C)	P (bar)	Conv (%)	e.e. (%)
	1	40	10	99,5	92 (S)
	2	50	10	99,7	89 (S)
50	3	50	3	99	82 (S)

Ejemplo de Síntesis 27

Hidrogenación con (*R*)-Xyl-PhanePhos del Compuesto **D1**

55

Se hizo reaccionar Compuesto **D1** (1M) y (*R*)-Xyl-PhanePhos[[Ru(COD)(CF₃COO)₂] preformado (0,0002 mmoles) en una relación S/C de 1.000:1 en MeOH (2 ml) con aditivo CH₃COOH (1,2 Eq., 0,5 ml de solución de reserva en MeOH), en un recipiente Parr autónomo a 40°C, 10 bar (145 psig) de H₂, durante un período de aproximadamente 20 horas.

60

El porcentaje de conversión y el porcentaje de e.e. se determinaron utilizando una columna ChiralPak AD-H de Diacel (35°C), 1 ml/min, relación 80:20 de hexano:IPA después de la derivatización al éster metílico.

65

Se generó una solución de reserva de complejo de ligando-metal mediante agitación del precursor de rutenio con el ligando de fosfina quirál en la mitad del volumen total de MeOH en atmósfera de N₂ durante 2 horas a

55°C, a continuación se agitó mientras se enfriaba con 1,2 eq. de CH₃COOH (con respecto al material de partida). Se inyectó esta solución al material de partida y se aclaró el matraz Schlenk con el disolvente restante.

Tabla 25

5

10

Entrada	Comp D1 (g)	Tiempo (h)	P (bar)	Conv (%)	e.e. (%)
1	1,58	17	10	99,5	86 (S)
2	1,58	16	3	90	82 (S)
3	1,58	24		98	81 (S)
4	1,58	40		98,5	79 (S)
5	3,17	17	10	99,5	89 (S)

Ejemplo de Síntesis 28

15

Recristalización/extracción de la sal bruta del ácido acético del Compuesto **D3**

20

Se combinaron los productos de reacción de la Tabla 24, entradas 1-3 y se obtuvo producto bruto Compuesto **D3** (2,6 g) en forma de sal de etilo con la siguiente composición: 0,8% de material de partida, 91% (83% e.e.) de Compuesto **D3** y 8% del isómero (α R) Compuesto **D2**. Puesto que ambas formas del producto (el ácido libre y la sal de acetato) presentaban una solubilidad similar, se examinaron las sales brutas de acetato quinolinio (Tabla 24). Las combinaciones de disolventes de MTBE/hexano y DCM/MTBE/hexano condujeron al aislamiento del producto con un rendimiento del 80% y > 98% de e.e. (Tabla 26, entradas 6 y 8).

25

Tabla 26

30

35

Entrada	Disolvente	T (°C)	Precipitado	e.e. (%)	Rendimiento (%)
1	IPA	TA	No	83	NA
2	IPA	-20	No	83	NA
3	IPA/MTBE	-20	No	83	NA
4	DCM/Hexano	60	Sí	99	10
5	MTBE	60	Sí	84	NA
6	MTBE/Hexano (1:2)	60	Sí	98,3	80
7	MTBE/Hexano (1:1)	60	Sí	98	70
8	DCM:MTBE:Hex (1:5:5)	t.a.	Sí	98,7	80
9	tolueno	t.a.	Sí	91	NA

40

Cuando se aplicaron los resultados de la Tabla 26 a los productos de reacción combinados de la Tabla 25, el producto Compuesto **D3** generado (5 g, > 98% de e.e.) se utilizó como material de partida para la hidrogenación diastereoselectiva del anillo de quinolina.

Ejemplo de Síntesis 29

45

Hidrogenación catalizada por Pd/C de la sal de Et₃N del Compuesto **D3**

Se realizó el cribado inicial de disolvente en la hidrogenación diastereoselectiva catalizada por Pd/C de la sal de Et₃N del Compuesto **D3** utilizando Pd/C al 10% (p/p, en seco) a 60°C, 3 bar de H₂.

50

El porcentaje de conversión y el porcentaje de e.e. se determinaron utilizando una columna ChiralPak AD-H de Diacel (35°C), 1 ml/min, relación 80:20 de hexano:IPA después de la derivatización al éster metílico.

Tabla 27

55

60

Entrada	Disolvente	Conv. (%)	D4/D5 (relación)
1	MeOH	64	28/21
2	EtOH	73	33/30
3	<i>i</i> -PrOH	87	41/38
4	Tolueno	99	49/40
5	THF	96	44/44
6	DCE	79	35/30
7	EtOAc	85	37/34
8	MTBE	51	19/18

Ejemplo de Síntesis 30

Hidrogenación diastereoselectiva homogénea con $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ del Compuesto **D3**

5 $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (0,004 mmoles), diversos estereoisómeros de ligando (0,0044 mmoles) y Compuesto **D3** (0,2 mmoles, 80 mg) en una relación S/C de 50:1 se hicieron reaccionar en tolueno (3 ml) con 0,1 Eq. de I_2 (0,02 mmoles, 5 mg), 50°C, 25 bar de hidrógeno durante un período de aproximadamente 20 horas.

10 El porcentaje de conversión y el porcentaje de e.e. se determinaron utilizando una columna ChiralPak AD-H de Diacel (35°C), 1 ml/min, relación de eluyente 80:20 de hexano:IPA después de la derivatización al éster metílico o mediante estimaciones de ^1H RMN sobre el producto secado bruto.

15 El aducto $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ y diversos ligandos se agitaron en 1 ml de disolvente en atmósfera de N_2 , a t.a. durante un período de 30 min, seguido de adición de las soluciones de reserva de I_2 y sustrato en tolueno.

Tabla 28

	Entrada	Ligando	D3 (%)	D4/D5 (r.d.)	D4+D5 (%)
20	1	(R)-Me-BoPhoz	47	28/72	82
	2	(S)-Me-BoPhoz	40	33/67	83
	3	(R)-Xyl-P-Phos	53	45/55	81
	4	(S)-Xyl-P-Phos	50	50/50	77
	5	(R)-Xyl-PhanePhos	95	ND	ND
25	6	(S)-Xyl-PhanePhos	95	ND	ND

Ejemplo de Síntesis 31

Hidrogenación diastereoselectiva homogénea con Me-BoPhoz/ $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ del Compuesto **D3**

30 $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (0,004 mmoles), diversos estereoisómeros de ligando (0,0044 mmoles) y Compuesto **D3** (0,2 mmoles, 80 mg) en una relación S/C de 50:1 se hicieron reaccionar en diversos disolventes (3 ml) con 0,1 Eq. de I_2 (0,02 mmoles, 5 mg) a 50°C y 25 bar de hidrógeno durante un período de aproximadamente 20 horas.

35 El porcentaje de conversión y el porcentaje de e.e. se determinaron utilizando una columna ChiralPak AD-H de Diacel (35°C), 1 ml/min, relación de eluyente 80:20 de hexano:IPA después de la derivatización al éster metílico o mediante estimaciones de ^1H RMN sobre el producto secado bruto.

40 El aducto $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ y el ligando se agitaron en 1 ml de disolvente en atmósfera de N_2 , a t.a. durante un período de 30 min, seguido de adición de las soluciones de reserva de I_2 y sustrato en el disolvente indicado.

Tabla 29

	Entrada	Ligando	Disolvente	Aditivo	D3 (%)	D4/D5 (r.d.)	D4+D5 (%)
45	1	(R)-Me-BoPhoz	tolueno	Ninguno	47	28/72	82
	2	(S)-Me-BoPhoz	tolueno	Ninguno	40	33/67	83
	3	(R)-Me-BoPhoz	THF	Ninguno	-	41/59	>99
	4	(S)-Me-BoPhoz	THF	Ninguno	-	46/54	>99
	5	(R)-Me-BoPhoz	EtOAc	Ninguno	3	28/72	>99
50	6	(S)-Me-BoPhoz	EtOAc	Ninguno	-	29/71	>99
	7	(R)-Me-BoPhoz	DCE	Ninguno	92	ND	ND
	8	(S)-Me-BoPhoz	DCE	Ninguno	92	ND	ND
	9	(R)-Me-BoPhoz	EtOAc	0,2 Eq. KI	5	25/75	>99
	10	(S)-Me-BoPhoz	EtOAc	0,2 Eq. KI	5	26/74	>99
55	11	(R)-Me-BoPhoz	EtOAc	1,2 Eq. Et_3N	98	ND	ND
	12	(S)-Me-BoPhoz	EtOAc	1,2 Eq. Et_3N	98	ND	ND

Ejemplo de Síntesis 32

60 Hidrogenación diastereoselectiva homogénea con $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ del Compuesto **D3**

65 $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (0,004 mmoles), diversos estereoisómeros de ligando (0,0044 mmoles) y Compuesto **D3** (0,2 mmoles, 80 mg) en una relación S/C de 50:1 se hicieron reaccionar en EtOAc (3 ml) con 0,1 Eq. de I_2 (0,02 mmoles, 5 mg) a 50°C y 25 bar de hidrógeno durante un período de aproximadamente 20 horas.

El porcentaje de conversión y el porcentaje de e.e. se determinaron utilizando una columna ChiralPak AD-H de Diacel (35°C), 1 ml/min, relación de eluyente 80:20 de hexano:IPA después de la derivatización al éster metílico o mediante estimaciones de ^1H RMN sobre el producto secado bruto.

5 El aducto $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ y el ligando se agitaron en 1 ml de disolvente en atmósfera de N_2 , a t.a. durante un período de 30 min, seguido de adición de las soluciones de reserva de I_2 y sustrato en EtOAc.

Tabla 30

Entrada	Ligando	D3 (%)	D4/D5 (r.d.)	D4+D5 (%)
1	(R)-Me-BoPhoz	3	28/72	>99
2	(S)-Me-BoPhoz	ND	29/71	>99
3	(R)-Xyl-P-Phos	4	38/62	>99
4	(S)-Xyl-P-Phos	4	38/62	>99
5	(R)-P-Phos	22	38/62	95
6	(S)-P-Phos	7	30/70	>99
7	(S)-Tol-P-Phos	13	31/69	95
8	(R)-Xyl-Binap	74	50/50	47
9	(S)-Xyl-Binap	73	50/50	45
10	(R)-Xyl-PhanePhos	83	31/69	ND
11	(S)-Xyl-PhanePhos	90	ND	ND
12	(R)-PhanePhos	90	ND	ND
13	(S)-PhanePhos	86	27/73	ND

Ejemplo de Síntesis 33

30 Hidrogenación diastereoselectiva homogénea con $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ del Compuesto **C3**

El precursor metálico $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]$ (0,004 mmoles), los diversos estereoisómeros de ligando (0,0044 mmoles) y el Compuesto **C3** (0,2 mmoles, 83 mg) en una relación S/C de 50:1 se hicieron reaccionar en EtOAc (3 ml) con 0,1 Eq. de I_2 (0,02 mmoles, 5 mg) a 50°C y 25 bar de hidrógeno durante un período de aproximadamente 18 horas.

35 El porcentaje de conversión y el porcentaje de e.e. se determinaron utilizando una columna ChiralPak AD-H de Diacel (35°C), 1 ml/min, relación de eluyente 80:20 de hexano:IPA después de la derivatización al éster metílico.

40 El aducto $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ y el ligando se agitaron en 1 ml de disolvente en atmósfera de N_2 , a t.a. durante un período de 30 min, seguido de adición de las soluciones de reserva de I_2 y sustrato en EtOAc.

Tabla 31

Entrada	Ligando	C3 (%)	C4/C5 (r.d.)
1	(R)-Me-BoPhoz	< 1	50/48
2	(S)-Me-BoPhoz	< 1	50/48
3	(R)-Xyl-P-Phos	3	50/50
4	(S)-Xyl-P-Phos	12	52/48
5	(R)-Xyl-PhanePhos	76	50/50
6	(S)-Xyl-PhanePhos	82	47/53

Ejemplo de Síntesis 34

55 Hidrogenación diastereoselectiva homogénea con $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ del Compuesto **C3**

60 El precursor metálico $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]$ (0,004 mmoles), diversos estereoisómeros de ligando (0,0044 mmoles) y Compuesto **C3** (0,2 mmoles, 83 mg) en una relación S/C de 50:1 se hicieron reaccionar en diversos disolventes (3 ml) con 0,1 Eq. de I_2 (0,02 mmoles, 5 mg) a 50°C y 25 bar de hidrógeno durante un período de aproximadamente 18 a 20 horas.

El porcentaje de conversión y el porcentaje de e.e. se determinaron utilizando una columna ChiralPak AD-H de Diacel (35°C), 1 ml/min, relación de eluyente 80:20 de hexano:IPA después de la derivatización al éster metílico.

65 El aducto $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ y el ligando se agitaron en 1 ml de disolvente en atmósfera de N_2 , a t.a. durante un período de 30 min, seguido de adición de las soluciones de reserva de I_2 y sustrato en el disolvente indicado.

Tabla 32

	Entrada	Ligando	Disolvente	C3 (%)	C4/C5 (r.d.)
5	1	(<i>R</i>)-Me-BoPhoz	EtOAc	< 1	50/48
	2	(<i>S</i>)-Me-BoPhoz	EtOAc	< 1	50/48
	3	(<i>R</i>)-Me-BoPhoz	THF	17	51/49
	4	(<i>S</i>)-Me-BoPhoz	THF	2	52/48
10	5	(<i>R</i>)-Me-BoPhoz	tolueno	58	50/50
	6	(<i>S</i>)-Me-BoPhoz	tolueno	58	50/50
	7	(<i>R</i>)-Me-BoPhoz	DCE	88	50/50
	8	(<i>S</i>)-Me-BoPhoz	DCE	88	50/50
	9	(<i>R</i>)-Me-BoPhoz	MeOH	92	50/50
	10	(<i>S</i>)-Me-BoPhoz	MeOH	92	50/50

15

Ejemplo de Síntesis 35

20

Hidrogenación diastereoselectiva homogénea con [Ir(COD)Cl]₂ del Compuesto **C3**

El precursor metálico [Ir(COD)Cl] (0,004 mmoles), diversos estereoisómeros de ligando (0,0044 mmoles) y Compuesto **C3** (0,2 mmoles, 83 mg) en una relación S/C de 50:1 se hicieron reaccionar en EtOAc (3 ml) con 0,1 Eq. de I₂ (0,02 mmoles, 5 mg) a 50°C y 25 bar de hidrógeno durante un período de aproximadamente 18 a 20 horas.

25

El porcentaje de conversión y el porcentaje de e.e. se determinaron utilizando una columna ChiralPak AD-H de Diacel (35°C), 1 ml/min, relación de eluyente 80:20 de hexano:IPA después de la derivatización al éster metílico.

30

El aducto [Ir(COD)Cl]₂ y el ligando se agitaron en 1 ml de disolvente en atmósfera de N₂, a t.a. durante un período de 30 min, seguido de adición de las soluciones de reserva de I₂ y sustrato en EtOAc.

Tabla 33

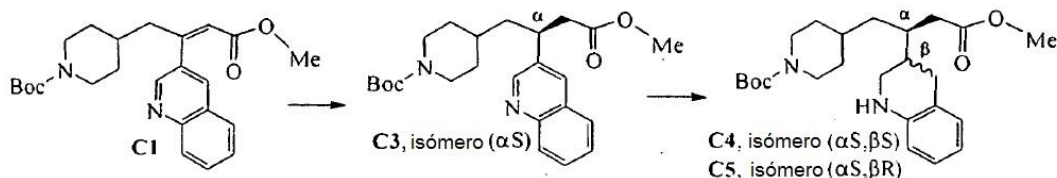
	Entrada	Ligando	C3 (%)	C4/C5 (r.d.)
35	1	Ninguno	98	ND
	2	(<i>R</i>)-Me-BoPhoz	<1	50/48
	3	(<i>S</i>)-Me-BoPhoz	<1	50/48
40	4	(<i>R</i>)-Fenil-(<i>S</i>)-BoPhoz	23	48/52
	5	(<i>S</i>)-Etil-Naftil-(<i>R</i>)-BoPhoz	6	49/51
	6	(<i>R</i>)-Et-BoPhoz	1	48/51
	7	(<i>R</i>)-iPr-BoPhoz	1	49/50
	8	(<i>R</i>)-Ph-BoPhoz	16	49/51
	9	PCy-(<i>R</i>)-Me-BoPhoz	75	48/52
	10	2,4,6-F ₃ Ph-(<i>R</i>)-Me-BoPhoz	31	49/51
	11	Xyl-(<i>R</i>)-Me-BoPhoz	2	48/51
	12	pFPh-(<i>R</i>)-Me-BoPhoz	1	49/50
	13	pFPh-(<i>R</i>)-Et-BoPhoz	78	50/50
	14	pFPh-(<i>R</i>)-Bn-BoPhoz	2	49/51
	15	(<i>S</i>)-Binol-(<i>R</i>)-Me-BoPhoz	10	50/50
	16	(<i>R</i>)-Binol-(<i>R</i>)-Me-BoPhoz	1	48/52
	17	DtBPF	94	ND
	18	DPPF	29	49/51

Ejemplo de Síntesis 36

55

Hidrogenación catalizada por (*R*)-Me-BoPhoz&[Ir(COD)Cl]₂ en una sola operación ("one pot") del Compuesto **C1**

60

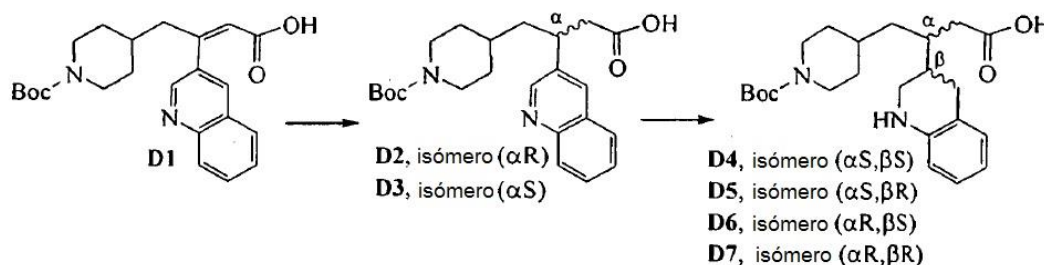


65

Se desarrolló una reacción en una sola operación en la que se hizo reaccionar Compuesto **C1** con un complejo de ligando-metal de (*R*)-Me-Bo-Phoz&[Ir(COD)Cl]₂ formado *in situ* en una relación S/C de 50/1 en el disolvente DCE, en atmósfera de H₂ de 25 bar a una temperatura de 70°C durante un período de 24 horas para proporcionar el Compuesto **C3** (conversión del 75%, 96% de e.e.) seguido de adición directa de yodo al 10%. La mezcla de reacción anterior se volvió a cargar en atmósfera de H₂ de 25 bar a una temperatura de 70°C durante un período de 48 horas para proporcionar una mezcla isomérica de Compuesto **C4** (43%) y Compuesto **C5** (45%).

Ejemplo de Síntesis 37

10 Hidrogenación catalizada por (*R*)-Me-Bo-Phoz&[Ir(COD)Cl]₂ en una sola operación ("one pot") del Compuesto **D1**



25 Se desarrolló una reacción en una sola operación en la que se hizo reaccionar Compuesto **D1** con un complejo de ligando-metal (*R*)-Me-Bo-Phoz&[Ir(COD)Cl]₂ formado *in situ* en una relación S/C de 50/1 en el disolvente THF, en atmósfera de H₂ de 25 bar a una temperatura de 70°C durante un período de 24 horas para proporcionar el Compuesto **D3** (conversión del 51%, 65% de e.e.) seguido de adición directa de yodo al 10%. La mezcla de reacción anterior se volvió a cargar en atmósfera de H₂ de 25 bar a una temperatura de 70°C durante un período de 60 horas para proporcionar una mezcla isomérica de Compuesto **D4** (35%) y del Compuesto **D5** (50%) y los isómeros (α*R*) del Compuesto **D6** y Compuesto **D7** (combinados al 14%).

Ejemplo de Síntesis 38

35 Hidrogenación con (*R*)-Xyl-PhanePhos del Compuesto **D1**

40 Se cargaron en un tubo Schlenk de 5 ml el precursor metálico [Ru(COD)(CF₃COO)₂] (0,004 mmoles, 1,74 mg) y el ligando (*R*)-Xyl-PhanePhos (0,0044 mmoles, 3,1 mg) (S/C 1.000/1). Se evacuó el tubo realizando tres ciclos de vacío/recarga de nitrógeno y se inyectaron 2 ml de MeOH desgasificado anhidro. Se agitó la mezcla resultante a 55°C durante 2 horas. Al cabo de 2 horas, se sacó el tubo del baño de calentamiento y se inyectó CH₃COOH glaciar (sin desgasificar) (1,2 eq. con respecto al sustrato, 4,8 mmoles, 0,275 ml). Se agitó la solución resultante mientras se enfriaba (aproximadamente 10 min).

45 Se cargó el sustrato sólido Compuesto **D1** (4 mmoles, 1,58 g) en un recipiente Parr de 25 ml, se cerró herméticamente el recipiente Parr y se purgó diez veces con hidrógeno. Se liberó la presión y se inyectó una solución de complejo de ligando-metal a través del puerto de inyección del recipiente Parr. Se aclaró el tubo Schlenk con 2 ml de MeOH (desgasificado, anhidro, 4 porciones de 0,5 ml) y se inyectó rápidamente a través del puerto de inyección. La mezcla resultante se purgó cinco veces sin agitación y 10 veces con agitación. Se agitó la mezcla de reacción a 10 bar de H₂ y 40°C. Se muestreó la reacción al cabo de 17 horas y se analizó mediante HPLC, después de la conversión *in situ* al éster metílico Compuesto **C2**: conversión de > 99,5% y 86% de e.e.

50 Se convirtió Compuesto **D2** en el correspondiente éster metílico Compuesto **C2** (para reacciones de 0,1 M) mediante derivatización *in situ*: se trató una muestra de reacción de 50 μl (2 mg de sustrato/producto, 0,005 mmoles) en un vial de HPLC con 50 μl de TMSCHN₂ 2 M en Et₂O (0,1 mmoles) y MeOH (1,5 ml), a continuación se analizó directamente mediante el método de HPLC quiral anteriormente mencionado; LC/MS (ES⁺) *m/z* 399,3 (M+1).

55 Se trató la mezcla de reacción bruta con Et₃N (4,8 mmoles, 0,5 ml), se evaporó el disolvente y se extrajo el producto con DCM/NH₄Cl saturado (acuoso). Se secaron los extractos de DCM sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporó el disolvente para proporcionar un sólido blanquecino (1,52 g, 96%): ¹H RMN (CDCl₃): forma de ácido libre.

60 Se recogió el sólido en tolueno (30 ml) y se agitó, con lo que se formó inmediatamente un sólido fino después de la adición de tolueno. Se muestrearon las aguas madre y se analizaron mediante HPLC después de la conversión a éster metílico: 91% de e.e. Se dejó en agitación la mezcla a t.a. durante más de 48 horas. El muestreo de las aguas madre después de la conversión a éster metílico presentó un 99% de e.e. Se filtró la mezcla de reacción y se evaporó el filtrado para proporcionar Compuesto **D3** (1,13 g, rendimiento aislado del 75% con respecto al producto bruto, 1,52 g) en forma de sólido marrón.

HPLC: > 99% de e.e.; ¹H RMN (CDCl₃): forma de ácido libre + tolueno residual; p.f. 60°C-70°C; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10,9 (br m, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,07 (m, 2H), 7,82 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,55 (m, 1 H), 4,04 (m, 2 H), 3,55 (m, 1H), 2,9-2,4 (m, 4H), 1,9-1,5 (m, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,3-1,0 (m, 4H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 174,47, 154,84, 150,05, 145,79, 137,20, 135,01, 129,54, 128,12, 127,66, 127,07, 79,42, 43,70 (br), 42,55, 42,29, 36,72, 33,27, 32,59, 31,42, 28,43; Anál. calc. para C₂₃H₃₀N₂O₄: C, 69,32; H, 7,59, N, 7,03, Encontrado: C, 69,58; H, 7,92; N, 6,68.

Ejemplo de Síntesis 39

10 Hidrogenación con (*R*)-Xyl-PhanePhos del Compuesto **D1** y enriquecimiento enantiomérico.

15 Se cargaron en un tubo Schlenk de 5 ml el precursor metálico [Ru(COD)(CF₃COO)₂] (0,004 mmoles, 1,74 mg) y el ligando (*R*)-Xyl-PhanePhos (0,0044 mmoles, 3,1 mg) (S/C 1.000/1). Se evacuó el tubo realizando tres ciclos de vacío/recarga de nitrógeno y se inyectaron 2 ml de MeOH desgasificado anhidro. Se agitó la mezcla resultante a 55°C durante 2 horas. Al cabo de 2 horas, se sacó el tubo del baño de calentamiento y se inyectó CH₃COOH glaciar (sin desgasificar) (1,2 eq. con respecto al sustrato, 4,8 mmoles, 0,275 ml). Se agitó la solución resultante mientras se enfriaba (aproximadamente 10 min). El sustrato sólido **D1** (4 mmoles, 1,58 g) se cargó en un recipiente Parr de 25 ml, se cerró herméticamente el recipiente Parr, a continuación se purgó diez veces con hidrógeno. Se liberó la presión y se inyectó la solución de complejo a través del puerto de inyección del recipiente Parr. Se aclaró el tubo Schlenk con 2 ml de MeOH (desgasificado, anhidro, 4 porciones de 0,5 ml) y se inyectó rápidamente a través del puerto de inyección. La mezcla resultante se purgó cinco veces sin agitación y 10 veces con agitación. Se agitó la mezcla de reacción a 3 bar de H₂ y 40°C. Se muestreó la reacción al cabo de 16, 24 y 48 horas y se analizó mediante HPLC, después de la conversión *in situ* al éster metílico: 16 hrs: conversión del 90%, 82% de e.e.; 24 hrs: conversión del 98%, 81% de e.e.; 40 hrs: conversión del 98,5% y 79% de e.e.

25 Se evaporó el disolvente y se obtuvieron 1,43 g de un sólido pegajoso de color marrón. Se añadió a este sólido una mezcla de DCM:hexano:MTBE en una relación de 10 ml:50 ml:50 ml y se agitó la mezcla a t.a. Tras la agitación, el sólido pegajoso entró en el disolvente en forma de sólido fino. Se muestrearon las aguas madre y se analizaron mediante HPLC después de la conversión a éster metílico: 1,5% de Compuesto **D1**, 98,5% de producto **D3**, 97,8% de e.e. Se filtró la mezcla de reacción, se lavó el sólido con 2x5 ml de hexano y se evaporó el filtrado. Se obtuvieron 1,14 g (rendimiento aislado del 80% con respecto al sólido bruto, 1,43 g) de sólido blanquecino **D3**: HPLC: 1,6% de Compuesto **D1**, conversión del 98,4%, 97,8% de e.e.; ¹H RMN (CDCl₃): forma de ácido libre, 94% de producto Compuesto **D3**, 6% de Compuesto **D1**.

35 Ejemplo de Síntesis 40

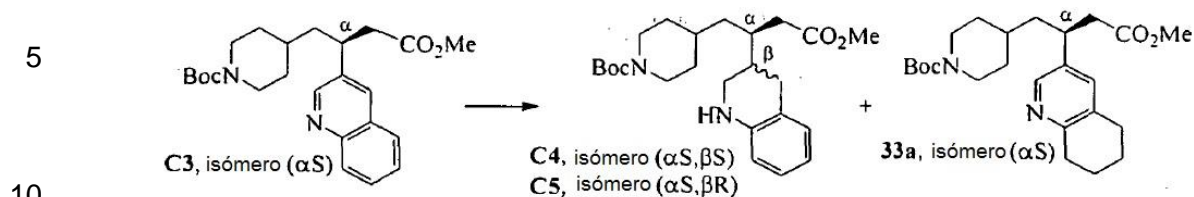
Hidrogenación con (*R*)-Xyl-PhanePhos del Compuesto **D1** y enriquecimiento enantiomérico

40 Se cargaron en un tubo Schlenk de 5 ml el precursor metálico [Ru(COD)(CF₃COO)₂] (0,008 mmoles, 3,5 mg) y el ligando (*R*)-Xyl-PhanePhos (0,0088 mmoles, 6,1 mg) (S/C = 1.000/1). Se evacuó el tubo realizando tres ciclos de vacío/recarga de nitrógeno y se inyectaron 4 ml de MeOH desgasificado anhidro. Se agitó la mezcla resultante a 55°C durante 2 horas. Al cabo de 2 horas, se sacó el tubo del baño de calentamiento y se inyectó CH₃COOH glaciar (sin desgasificar) (1,2 eq. con respecto al sustrato, 9,6 mmoles, 0,550 ml). Se agitó la solución resultante mientras se enfriaba (aproximadamente 10 min). Se cargó el compuesto **D1** sólido (8 mmoles, 3,17 g) en un recipiente Parr de 50 ml, se cerró herméticamente el recipiente Parr, a continuación se purgó diez veces con hidrógeno. Se liberó la presión y se inyectó la solución de complejo a través del puerto de inyección del recipiente Parr. Se aclaró el tubo Schlenk con 4 ml de MeOH (desgasificado, anhidro, 4 porciones de 1 ml) y se inyectó rápidamente a través del puerto de inyección. La mezcla resultante se purgó cinco veces sin agitación y 10 veces con agitación. Se agitó la mezcla de reacción a 10 bar de H₂ y 40°C. Se muestreó la reacción al cabo de 17 horas y se analizó mediante HPLC, después de la conversión *in situ* al éster metílico: conversión de > 99,5% y 87% de e.e.

55 Se transfirió la mezcla de reacción bruta a un matraz de fondo redondo de 500 ml y se evaporó el disolvente, con la formación de un sólido pegajoso de color marrón. Se equipó el matraz con un condensador de reflujo de aire y se hizo descender en un baño de aceite a 60°C y se disolvió el sólido en 20 ml de MTBE (disolventes añadidos desde la parte superior del condensador de reflujo). A esta solución, se añadieron 60 ml de hexano y se formó un sólido pegajoso en el fondo del matraz. Se añadieron alternativamente pequeñas porciones de MTBE y hexano hasta que comenzó a formarse un sólido fino, con el análisis concomitante de alícuotas de aguas madre. Las cantidades finales de disolventes fueron: 100 ml de MTBE:100 ml de hexano (análisis de estas aguas madre mediante HPLC después de la conversión al éster metílico: 98% de e.e.). Se filtró en caliente la mezcla de reacción y se lavó el sólido con hexano caliente (20 ml). Después de la evaporación del disolvente, se obtuvo el Compuesto **D3** (2,5 g, rendimiento del 80%) en forma de sólido blanquecino.

60 Ejemplo de Síntesis 41

65 Hidrogenación diastereoselectiva catalizada por Pd/C del Compuesto **C3**



15 El cribado de disolvente en la hidrogenación diastereoselectiva catalizada por Pd/C heterogénea del Compuesto **C3** (0,2 mmoles, 0,1 M) se llevó a cabo en diversos disolventes, utilizando Pd/C al 10% (p/p, en seco) a 60°C, 3 bar de H₂, durante un período de aproximadamente 18-20 horas.

20 El porcentaje de conversión y el porcentaje de relación diastereomérica (r.d.) se determinaron utilizando una columna ChiralPak AD-H de Diacel (35°C), 1 ml/min, relación 80:20 de hexano:IPA después de la derivatización al éster metílico y mediante ¹H RMN. El subproducto Compuesto **33a** se solapaba con el Compuesto **C4** mediante HPLC.

Tabla 34

25

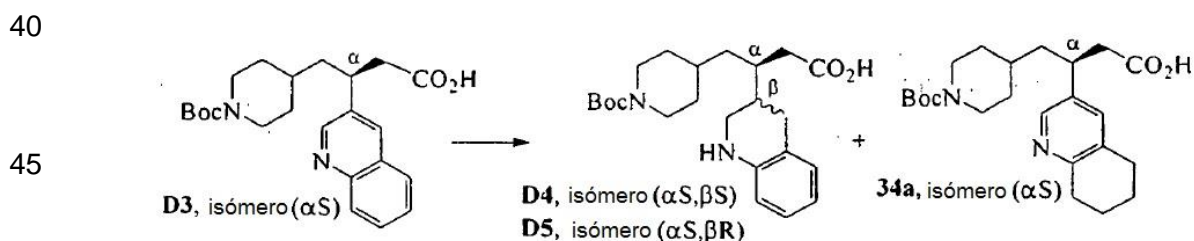
30

Entrada	Disolvente	C3 (%)	(C4+33a)/C5 (% de relación mediante HPLC)	C3/(C4+C5)/33a (% de relación mediante RMN)
1	MeOH	90	6/4	88/12/0
2	EtOH	21	44/35	6/77/17
3	<i>i</i> -PrOH	<1	55/45	0/90/10
4	<i>i</i> -BuOH	<1	55/45	0/89/11
5	Tolueno	<1	55/45	0/87/13
6	THF	<1	56/44	0/80/20
7	EtOAc	<1	56/44	0/88/12
8	DCE	<1	89/10	8/92/0

35

Ejemplo de Síntesis 42

Hidrogenación diastereoselectiva catalizada por Pd/C del Compuesto **D3**



50 El cribado de disolvente en la hidrogenación diastereoselectiva catalizada por Pd/C heterogénea del Compuesto **D3** (0,2 mmoles, 0,1 M) se llevó a cabo en diversos disolventes utilizando Pd/C al 10% (p/p, en seco) a 60°C, 3 bar de H₂, durante un período de aproximadamente 18-20 horas.

55 El porcentaje de conversión y el porcentaje de relación diastereomérica (r.d.) se determinaron utilizando una columna ChiralPak AD-H de Diacel (35°C), 1 ml/min, relación 80:20 de hexano:IPA después de la derivatización al éster metílico y mediante ¹H RMN. El subproducto Compuesto **34a** se solapaba con el Compuesto **D4** mediante HPLC.

Tabla 35

	Entrada	Disolvente	D3 (%)	(D4+34a)/D5 (% de relación mediante HPLC)	D3/(D4+D5)/34a (% de relación mediante RMN)
5	1	MeOH	14	46/40	0/89/10
	2	EtOH	14	46/40	0/90/10
	3	<i>i</i> -PrOH	50	27/23	23/61/16
	4	<i>t</i> -BuOH	<1	53/47	0/78/32
10	5	tolueno	<1	49/51	0/79/31
	6	THF	17	38/45	2/90/8
	7	EtOAc	61	20/19	30/51/19
	8	DCE	35	47/18	10/35/55

15

Ejemplo de Síntesis 44

Hidrogenación diastereoselectiva catalizada por Pd/C del Compuesto **D3**

20 Se hizo reaccionar Compuesto **D2** (0,2 mmoles, 0,1 M) en MeOH con Pd/C al 10% (p/p, en seco) a 60°C, 3 bar de H₂, durante un período de aproximadamente 18-20 horas.

25 El porcentaje de conversión y el porcentaje de relación diastereomérica (r.d.) se determinaron utilizando una columna ChiralPak AD-H de Diacel (35°C), 1 ml/min, relación 80:20 de hexano:IPA después de la derivatización al éster metílico y mediante ¹H RMN. El subproducto Compuesto **33a** se solapaba con el Compuesto **D4** mediante HPLC.

Tabla 36

	Entrada	Catalizador	Carga de cat. (% p/p)	D3 (%)	(D4+34a)/D5 (% de relación mediante HPLC)	D3/(D4+D5)/34a (% de relación mediante RMN)
30	1	Pd/C al 10%	10	14	46/40	0/89/10
	2	Pd/C al 10%	10	6	52/42	0/81/19
35	3	Pd/C al 10%	10	< 1	56/44	0/75/25
	4	Pd/C al 5%	20	< 1	87/13	0/27/73
	5	Pd al 4%-Pt/C al 1%	20	< 1	56/44	0/72/28
	6	Pt/C al 5%	20	< 1	59/40	0/84/16
	7	Ir/CaCO ₃ al 5%	20	77	14/9	51/33/16
40		Rh/C al 5%	20	<1	90/10	0/15/85
	8	Rh/C al 5%	20	<1	96/4	0/9/91

Ejemplo de Síntesis 45

45

Hidrogenación diastereoselectiva catalizada por Pd/C del Compuesto **D3** y del Compuesto **C3**

50 El cribado de optimización de la temperatura y la presión en la hidrogenación diastereoselectiva catalizada por Pd/C del Compuesto **D2** (0,2 mmoles, 0,1 M) en MeOH se llevó a cabo utilizando Pd/C al 10% (p/p, en seco) a 60°C, 3 bar de H₂, durante un período de aproximadamente 16 horas.

55 El porcentaje de conversión y el porcentaje de relación diastereomérica (r.d.) se determinaron utilizando una columna ChiralPak AD-H de Diacel (35°C), 1 ml/min, relación 80:20 de hexano:IPA después de la derivatización al éster metílico y mediante ¹H RMN. El subproducto Compuesto **34a** se solapaba con el Compuesto **D4** mediante HPLC.

Las entradas 9 y 10 se realizaron utilizando Compuesto **C3** en IPA, en las que el análisis mediante HPLC y RMN se basaba en el correspondiente producto éster de Me Compuestos **C3**, **C4**, **C5** y **33a**.

Tabla 37

	Entrada	T (°C)	P (bar)	D3 (%)	(D4+34a)/D5 (% de relación mediante HPLC)	D3/(D4+D5)/34a (% de relación mediante RMN)
5	1	30	3	77	13/10	53/44/3
	2	40	3	40	32/28	13/80/7
	3	60	3	14	46/40	0/89/10
	4	80	3	0	68/32	0/52/48
10	5	30	10	0	52/48	0/89/10
	6	40	10	0	54/46	0/95/5
	7	30	25	0	53/47	0/93/7
	8	40	25	0	53/47	0/97/3
	9	60	3	C3 <1	55/45	0/90/10
15	10	30	25	C3 : 72	16/12	55/39/6

Ejemplo de Síntesis 4520 Hidrogenación diastereoselectiva catalizada por Pd/C del Compuesto **D3**

La optimización de aditivo/pH en la hidrogenación diastereoselectiva catalizada por Pd/C del Compuesto **D2** (0,2 mmoles, 0,1 M) en MeOH, utilizando diversos aditivos, se realizó utilizando Pd/C al 10% (p/p, en seco) a 40°C, 10 bar de H₂, durante un período de aproximadamente 18 horas.

25 El porcentaje de conversión y el porcentaje de relación diastereomérica (r.d.) se determinaron utilizando una columna ChiralPak AD-H de Diacel (35°C), 1 ml/min, relación 80:20 de hexano:IPA después de la derivatización al éster metílico y mediante ¹H RMN. El subproducto Compuesto **34a** se solapaba con el Compuesto **D4** mediante HPLC.

30

Tabla 38

	Entrada	Aditivo	Eq. (con respecto a D3)	D3 (%)	(D4+34a)/D5 (% de relación mediante HPLC)	D3/(D4+D5)/34a (% de relación mediante RMN)
35	1	Ninguno	NA	0	54/46	0/95/5
	2	Et ₃ N	0,2	0	51/49	0/90/10
	3	Et ₃ N	0,5	0	50/50	0/95/5
	4	Et ₃ N	0,75	0	49/51	0/99,5/0,5
40	5	Et ₃ N	1,2	0	49/51	0/97/3
	6	CH ₃ COOH	0,2	0	54/46	0/88/12
	7	CH ₃ COOH	0,5	0	55/45	0/83/17
	8	CH ₃ COOH	0,75	0	55/45	0/84/16
	9	CH ₃ COOH	1,2	0	55/45	0/79/21

45

Ejemplo de Síntesis 4650 Hidrogenación diastereoselectiva catalizada por Pd/C del Compuesto **D3**

La optimización de aditivo en la hidrogenación diastereoselectiva catalizada por Pd/C del Compuesto **D3** (0,2 mmoles, 0,1 M) en MeOH, utilizando diversos aditivos, se realizó utilizando Pd/C al 10% (p/p, en seco) a 40°C, 10 bar de H₂, durante un período de aproximadamente 20 horas. El aditivo está presente en una relación estequiométrica (Eq.) con el Compuesto **D3** como se muestra en la Tabla 39.

55

El porcentaje de conversión y el porcentaje de relación diastereomérica (r.d.) se determinaron utilizando una columna ChiralPak AD-H de Diacel (35°C), 1 ml/min, relación 80:20 de hexano:IPA después de la derivatización al éster metílico y mediante ¹H RMN.

Tabla 39

	Entrada	Aditivo	Eq.	D3 (%)	(D4+34a)/D5 (% de relación mediante HPLC)	D3/(D4+D5)/34a (% de relación mediante RMN)
5	1	Et ₃ N	0,75	0	49/51	0/99,5/0,5
	2	IPr ₂ NH	0,75	0	50/50	0/99,3/0,7
	3	Cy ₂ NH	0,75	0	50/50	0/95,5/4,5
	4	(R)-Ph-EtNH ₂	0,75	0	47/53	0/95/5
10	5	(S)-Ph-EtNH ₂	0,75	0	48/52	0/94/6
	6	KOH	0,75	0	50/50	0/98/2
	7	K ₂ CO ₃	0,75	0	53/47	0/98/2
	8	CH ₃ COOH	0,2	0	54/46	0/88/12
	9	(R)-Camph-SO ₃ H	0,2	0	55/45	0/83/17
15	10	(S)-Camph-SO ₃ H	0,2	0	54/46	0/87/13

Ejemplo de Síntesis 47

20

Hidrogenación diastereoselectiva catalizada por Pd/C del Compuesto **D3**

La optimización de la concentración en la hidrogenación diastereoselectiva catalizada por Pd/C del Compuesto **D3** (0,2 mmoles, 0,1 M) en MeOH (2 ml), utilizando Et₃N como aditivo (0,75 Eq. de Et₃N:Compuesto **D3**) se realizó utilizando Pd/C al 10% (p/p, en seco) a 40°C, 10 bar de H₂, durante un período de aproximadamente 20 horas.

25

El porcentaje de conversión y el porcentaje de relación diastereomérica (r.d.) se determinaron utilizando una columna ChiralPak AD-H de Diacel (35°C), 1 ml/min, relación 80:20 de hexano:IPA después de la derivatización al éster metílico y mediante ¹H RMN.

30

Tabla 40

	Entrada	D3 (mmol ^a /g)	D3 (%)	(D4+34a)/D5 (% de relación mediante HPLC)	D3/(D4+D5)/34a (% de relación mediante RMN)
35	1	0,1	0	49/51	0/99,5/0,5
	2	0,25	0	49/51	ND
	3	0,5	0	49/51	0/98/2
	4	0,75	0	49/51	0/99,5/0,5
40	5	1	0	49/51	0/99,5/0,5
	6	1 ^a 1,6	0	49/51	0/96/4

Ejemplo de Síntesis 48

45

Hidrogenación diastereoselectiva catalizada por Pd/C del Compuesto **D3**

Se cargaron el sustrato sólido Compuesto **D3** (4 mmoles, 1,6 g), Pd/C al 10% (10% p/p con respecto al sustrato en seco, 64,78% de H₂O, 460 mg), MeOH (4 ml) y Et₃N (3 mmoles, 0,42 ml) en un recipiente Parr de 25 ml, que se cerró herméticamente y se purgó diez veces con hidrógeno sin agitación y 10 veces con agitación. Se agitó la mezcla de reacción a 10 bar de H₂ y 40°C. Se muestreó la reacción al cabo de 4 horas y se analizó mediante HPLC, después de la conversión *in situ* al éster metílico: conversión de >99,5% y una relación Compuesto **D4**:Compuesto **D5**, 1/1 r.d. Se detuvo la reacción, se filtró la mezcla de reacción y se lavó el catalizador de Pd con 20 ml de metanol. Esta solución bruta se acidificó con CH₃COOH (8,8 mmoles, 0,5 ml), se evaporó el disolvente y se extrajo el producto con DCM a partir de DCM/NH₄Cl saturado. Se secaron los extractos de DCM sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 1,55 g de sólido blanco como una mezcla de los Compuestos **D4** y **D5** (96% de rendimiento aislado): la ¹H RMN mostró algo de CH₃COOH residual, DCM y 4% de subproducto Compuesto **34a**.

60

Ejemplo de Síntesis 49

Hidrogenación diastereoselectiva catalizada por Pd/C del Compuesto **C3**

Se cargaron Compuesto **C3** (1,4 mmoles, 0,6 g), Pd/C al 10% (10% p/p con respecto al sustrato en seco, 64,78% de H₂O, 130 mg), i-PrOH (1,5 ml) y Et₃N (1,05 mmoles, 0,145 ml) en un tubo de vidrio que se colocó en el

65

reactor de hidrogenación. El reactor se cerró herméticamente, se purgó cinco veces con nitrógeno, cinco veces con hidrógeno sin agitación y cinco veces con hidrógeno mientras se agitaba. Se agitó la mezcla de reacción a 40°C, 10 bar de H₂. Una vez de terminada la reacción, se filtró la mezcla de reacción y se lavó el catalizador de Pd con 20 ml de metanol. Se eliminaron el disolvente y el Et₃N a alto vacío y se analizó la mezcla de reacción bruta (0,6 g) mediante HPLC y ¹H RMN. HPLC: conversión completa, 1/1 Compuesto **C4**:Compuesto **C5**, 1% del subproducto Compuesto **33a**. ¹H RMN (CDCl₃): 2% del subproducto Compuesto **33a**.

Ejemplo de Síntesis 50

10 Hidrogenación con (*R*)-Me-BoPhoz&[Ir(COD)Cl]₂ del Compuesto **C1**

Se cargaron en un tubo de vidrio un aducto [Ir(COD)Cl]₂ (0,002 mmoles, 1,3 mg) y ligando (*R*)-Me-BoPhoz (0,005 mmoles, 3,1 mg). Se colocó el tubo en un reactor de hidrogenación que se cerró herméticamente y se purgó con nitrógeno. Se inyectó DCE (2 ml, anhidro, desgasificado) a través del puerto de inyección y se agitó la mezcla en atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos a temperatura ambiente. Al cabo de 30 min, se inyectó 1 ml de solución de reserva de Compuesto **C1** en DCE a través del puerto de inyección (0,2 mmoles/ml, se prepararon 82 mg de solución de reserva de sustrato en atmósfera de nitrógeno, utilizando DCE desgasificado, anhidro), seguido de inyección de 1 ml de DCE (anhidro, desgasificado). La mezcla resultante se purgó cinco veces con hidrógeno sin agitación y cinco veces con hidrógeno mientras se agitaba. Se agitó la mezcla de reacción a 70°C, 25 bar de H₂ durante 18 horas. Se analizó la mezcla de reacción bruta para determinar la conversión y el e.e. mediante HPLC y mostró conversión del 93% y un 93% de e.e. a Compuesto **C3**.

Ejemplo de Síntesis 51

25 Esterificación del Compuesto **D2** a Compuesto **C2**

Se cargó Compuesto **D2** (0,06 mmoles, 0,025 g) en un tubo Schlenk de 10 ml. Se evacuó el tubo a través de tres ciclos de vacío/nitrógeno, y se inyectaron 3 ml de MeOH anhidro y 0,5 ml de DCM anhidro. La solución resultante se enfrió en un baño de agua helada y se inyectó lentamente TMSCHN₂ (0,18 moles, 0,09 ml de solución 2 M en Et₂O). Se agitó la solución mientras se calentaba a temperatura ambiente (aproximadamente 2 horas). Se eliminó el disolvente a alto vacío y se analizó el producto bruto resultante mediante ¹H RMN y HPLC quiral, que mostraron la conversión completa al éster metílico Compuesto **C3**.

Ejemplo de Síntesis 52

35 Esterificación del Compuesto **D3** a Compuesto **C3**

Se disolvió Compuesto **D3** (0,10 g, 0,25 mmoles) en acetonitrilo (9 ml) y se trató con 1-hidroxibenzotriazol (0,034 g, 0,25 mmoles), dicitclohexilcarbodiimida (0,11 g, 0,53 mmoles) y metanol (200 µl, 4,9 mmoles) a t.a. Se agitó la mezcla de reacción durante 4 horas, se filtró a través de filtro de 0,45 µm, se lavó con acetonitrilo (3 x 3 ml), se concentró a vacío y se disolvió en diclorometano. Esta solución se lavó con solución saturada de bicarbonato sódico (2 x 25 ml), agua (2 x 25 ml) y salmuera (2 x 25 ml); se secó sobre sulfato sódico anhidro; se filtró; y se concentró a vacío. El sólido resultante se disolvió en heptano en ebullición. La suspensión resultante se redujo en volumen (≈ 1 ml), se filtró y se dejó cristalizar, proporcionando Compuesto **C3** en forma de sólido blanco (0,080 g, 77%), puro mediante LC/MS y ¹H RMN.

Ejemplo de Síntesis 53

50 Preparación de éster terc-butílico del ácido 4-(3-metoxicarbonil-2-quinolin-3-il-aliil)-piperidina-1-carboxílico Compuesto **C1**

A un matraz de 4 bocas, de 5 l, equipado con un termopar recubierto con teflón, condensador de reflujo, agitador mecánico y una entrada de nitrógeno, se cargó la sal potásica de malonato de metilo (320,9 g, 2,056 moles), MgCl₂ (92,9 g, 0,976 moles) y THF (1,25 l). Se calentó la suspensión a 50°C durante 5 horas y se enfrió a t.a.

A un matraz de tres bocas de 1 l distinto, equipado con un agitador mecánico, entrada de nitrógeno, termopar recubierto con teflón y tabique, se añadió carbonildiimidazol, (CDI, 333,4 g, 2,056 moles) en porciones durante 10 min a una solución enfriada de éster terc-butílico del ácido 4-carboximetil-piperidina-1-carboxílico Compuesto **F1** (250,0 g, 1,028 moles) en THF (1,25 l) a 0°C. Se dejó calentar la mezcla a t.a. y se agitó durante 1,5 h para proporcionar un producto intermedio de acilimidazol.

La solución del acilimidazol se transfirió a la suspensión a temperatura ambiente de malonato de metilo y MgCl₂ y se agitó la mezcla resultante durante 12 h a t.a. Se diluyó la suspensión blanca espesa resultante con EtOAc (1 l), se transfirió a un embudo de decantación y se lavó dos veces con solución saturada de NaHSO₄ (2 l). Se combinaron las fases acuosas y se extrajeron con EtOAc (1 l). Los extractos orgánicos combinados se lavaron dos veces con solución saturada de NaHCO₃ (500 ml). Los extractos de bicarbonato combinados se extrajeron de

nuevo con EtOAc (2 l) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida, produciendo 290 g de producto bruto en forma de aceite de color amarillo que cristalizó al dejarlo en reposo durante 5 horas. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (malla 200-400, 1,25 kg, gradiente de elución con 4 l de hexanos, 4 l de EtOAc/hexanos al 20% y 8 l de EtOAc/hexanos al 40%) produjo el éster *terc*-butílico del ácido 4-(3-metoxicarbonil-2-oxo-propil)-piperidina-1-carboxílico Compuesto **F2** (272,1 g, 88%) en forma de aceite amarillo pálido que cristalizó en reposo.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 4,05 (br s, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 3,43 (s, 2 H), 2,79-2,65 (t, *J* = 12,4 Hz, 2 H), 2,47 (d, *J* = 6,7 Hz, 2 H), 2,10-1,95 (m, 1 H), 1,7-1,6 (d, *J* = 12,7 Hz, 2 H), 1,44 (s, 9H), 1,18-1,02 (m, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) (ppm) 201,7, 167,7, 154,9, 90,4, 79,6, 52,6, 49,8, 49,6, 43,8, 42,3, 31,9, 31,7, 28,7; LC/MS (ES+) *m/z* 300,2 (M+1); Anál. Calc. para C₁₅H₂₅NO₅: C, 60,18; H, 8,42; N, 4,68. Encontrado: C, 60,32; H, 8,15; N, 4,59.

A un matraz de cuatro bocas, de 5 l, equipado con un agitador mecánico, termopar recubierto con teflón, un embudo de adición y una entrada de nitrógeno, se cargó hidruro sódico (60% en aceite mineral, 30,0 g, 0,752 moles) y tolueno (450 ml). Se enfrió la suspensión a una temperatura interna de -5°C y se añadió, gota a gota, una solución de Compuesto **F2** (150,0 g, 0,501 moles) en tolueno (1.200 ml) a la velocidad adecuada para mantener la temperatura interna por debajo de -3°C durante la adición. Una vez terminada la adición, se envejeció la mezcla durante 40 min a 0°C, seguido de adición secuencial, gota a gota, de diisopropiletilamina (436,3 ml, 2,505 moles), seguido de anhídrido trifluorometanosulfónico (118,7 ml, 0,706 moles), manteniendo la temperatura interna por debajo de 5°C durante la adición. Una vez terminada la adición, se dejó calentar la mezcla a t.a. y se agitó durante 1 h. Se enfrió la mezcla a 0°C, se inactivó con salmuera saturada (1,5 l), se diluyó con EtOAc (1 l) y se separaron las dos fases. El extracto orgánico se lavó con agua (1 l) seguido de reextracción de las fases acuosas combinadas con EtOAc (1 l). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron, lo que proporcionó un éster *terc*-butílico del ácido (Z)-4-(3-metoxicarbonil-2-trifluorometanosulfonilo-xi-alil)-piperidina-1-carboxílico Compuesto **F3** (287 g) en forma de sólido oleaginoso de color rojo-marrón. El material se consideró adecuado para su uso en la siguiente etapa de reacción mediante análisis de ¹H RMN. La señal para el protón vinílico aparece a ~ 6,0 ppm en el isómero E y a 5,88 ppm en el isómero Z.

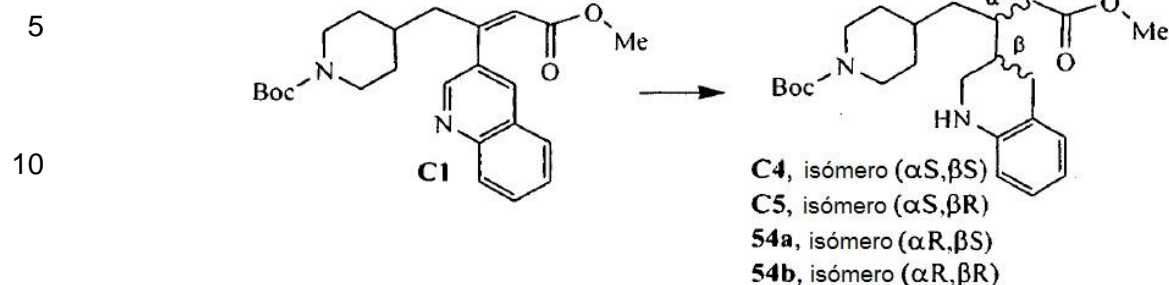
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 5,88 (s, 1H), 4,1 (br s, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,61-2,78 (t, *J* = 12,6 Hz, 2H), 2,31 (m, 2H), 1,78 (m, 1H), 1,65-1,77 (d, *J* = 12,8 Hz, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,20 (m, 2H), 0,80-1,30 (diisopropiletilamina residual); ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) (ppm) 162,8, 157,0, 154,8, 113,2, 79,8, 54,9, 52,3, 41,9, 33,7, 31,7, 29,9, 28,6; Método A de HPLC: (Phenomenex Jupiter: 5 μm, C-18, 300 Å, 4,6 x 250 mm, 29°C) H₂O:CH₃CN 90:10 a 10:90 en 15 min, mantenido a 90:10 durante 2 min. Caudal: 1,5 ml min⁻¹, detección UV: 220 nm, H₂O tamponada con TFA al 0,025%. Tiempo de retención: 15,39 min.

A una suspensión de ácido quinolina-3-borónico (130,0 g, 0,752 moles), Compuesto **F3** (216,1 g, 0,501 moles) y dicloruro de bistrifenilfosfina paladio (17,5 g, 0,025 moles) en THF (1,2 l) se añadió Na₂CO₃ 2 M (160 ml, 0,32 moles). Se calentó la mezcla a 40°C y se controló la terminación mediante análisis de HPLC. Al cabo de 7 horas, se consideró terminada la reacción (conversión > 97% mediante HPLC) y se filtró la mezcla y se diluyó con EtOAc (1 l). Se lavó la mezcla con NaHCO₃ (2 x 2 l) y NaOH 0,5 M (2 x 2 l). Se extrajeron las fases acuosas combinadas con EtOAc (1 l) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida y proporcionaron un aceite marrón bruto (200 g). La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (1 kg, malla 70-230, gradiente de elución con 4 l de hexanos, 4 l de EtOAc/hexanos al 10%, 2 l de EtOAc/hexanos al 40% y EtOAc al 100% proporcionó un sólido oleaginoso marrón oscuro. El sólido oleaginoso se trituró con hexanos (150 ml) y se recogió por filtración proporcionando el Compuesto **C1** del título, con un 96% de pureza mediante análisis de HPLC (139,1 g, 67%, p.f. 119°C-124°C). La RMN indicó menor pureza en la región aromática (15% de impurezas). La olefina era el isómero Z determinado mediante estudios del efecto Overhauser nuclear (nOe) (resonancia de protón vinílico del isómero Z a 6,05 ppm, isómero E a 6,28 ppm).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,71 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,72 (td, *J* = 7,0, 1,3 Hz, 1H), 7,56 (td, *J* = 7,0, 1,3 Hz, 1H), 6,05 (s, 1H), 4,01 (br s, 2H), 3,47 (s, 3H), 2,59 (br s, 2H), 2,51 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,70-1,60 (m, 2H), 1,42 (s, 10 H), 1,20-1,03 (m, 2H); ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) (ppm) 165,89, 154,91, 154,19, 149,97, 147,72, 133,81, 132,68, 129,95, 129,56, 128,23, 127,14, 120,33, 51,53, 47,74, 44,0 (br), 34,00, 32,10, 28,64; Método A de HPLC: tiempo de retención: 11,21 min; LC/MS (ES+) *m/z* 411,2 (M+1); Anál. Calc. para C₂₄H₃₀N₂O₄: C, 70,22; H, 7,37; N, 6,82. Encontrado: C, 69,87; H, 7,56; N, 6,58.

Ejemplo de Síntesis 54

Identificación mediante HPLC de los Compuestos **C4**, **C5**, **54a** y **54b**



20 Se purificó una mezcla racémica de los Compuestos **C4**, **C5**, **54a** y **54b** (323 g, 0,775 moles) mediante cromatografía quiral secuencial. El orden de elución utilizando una columna Chiralpak AD[®] se invierte cuando se utiliza una columna Chiralcel OD[®]. La mezcla racémica eluyó como una relación 1/1/1/1 de los Compuestos **54b**, **54a**, **C5** y **C4**.

25 El Compuesto **54b** y el Compuesto **C5** se separaron del Compuesto **54a** y del Compuesto **C4**, utilizando una columna Chiralcel OD[®] (columna de compresión axial dinámica (DAC) de 110 mm de D.I. rellena con 2.000 g de Chiralcel OD[®] 20 μ m (Daicel); temperatura de eluyente: 28°C; temperatura de la pared de la columna: 30°C; eluyente: metanol; caudal: 750 ml/min). La muestra se preparó disolviendo la mezcla racémica (5,8 g) en 200 ml de eluyente (29 mg/ml) y se inyectó a una velocidad de 3,6 ciclos por hora (20,9 g de la mezcla por hora). La purificación se dio por terminada al cabo de 15 h de cromatografía continua (56 inyecciones).

30 El Compuesto **54a** se separó del Compuesto **C4** utilizando un columna Chiralpak AD[®] (DAC de 110 mm de D.I. rellena con 2.000 g de Chiralpak AD[®]; temperatura de eluyente: 38°C; temperatura de la pared de la columna: 40°C; eluyente: acetonitrilo (750 ml/min), etanol (tapón de aclarado), cantidad de inyección: 4 g/250 ml de eluyente; capacidad: 3,5 ciclos/h en 14 g/h).

35 A partir de este procedimiento se aisló Compuesto **C4** (65 g, rendimiento del 20%, 96,1% de pureza mediante HPLC quiral, 0,68%, 1,87%, 1,35% de los compuestos **C5**, **54a** y **54b**, respectivamente). Las muestras de las demás fracciones también se obtuvieron con una pureza similar, pero no se intentó maximizar la cantidad de las mismas en esta purificación. Método A de HPLC quiral: Chiralpak AD[®]: (5 μ m, 150 mm x 4,6 mm), etanol isocrático, ambiente, caudal: 1,0 ml min⁻¹, detección UV: 254 nm, tiempos de retención: Compuestos **54b**, **54a**, **C5** y **C4**, 5,5 min, 6,0 min, 7,5 min y 8,5 min, respectivamente.

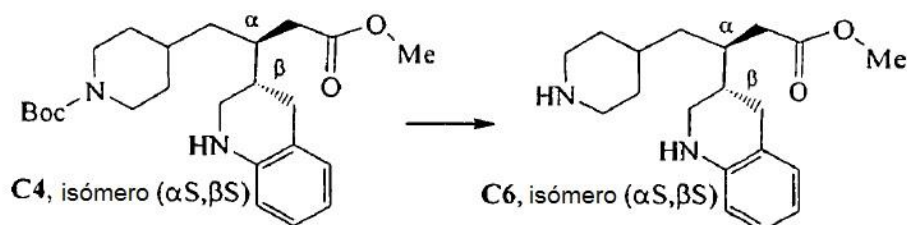
40

Ejemplo de Síntesis 55

45 Preparación de la sal diclorhidrato Compuesto **C6** mediante desprotección con HCl del Compuesto **C4**

45

50



55

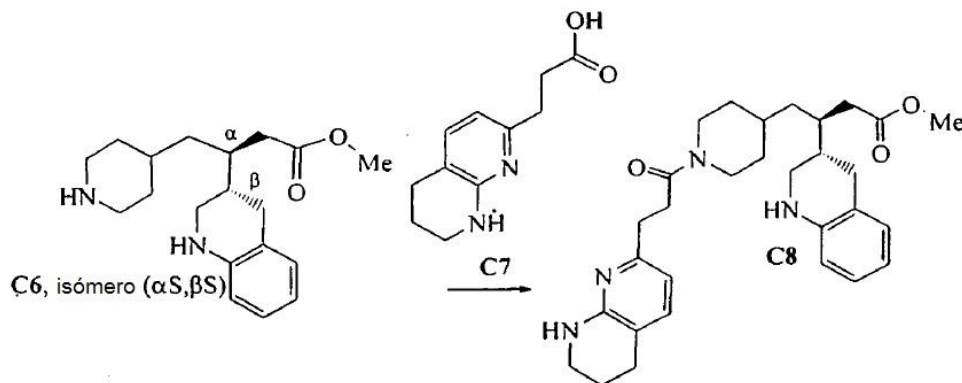
60 Un matraz de tres bocas de fondo redondo, de 3 l, equipado con agitador magnético y entrada de argón, se cargó con Compuesto **C4** (55,22 g, 33 mmoles), metoxibenceno (1,44 ml, 13,3 mmoles), y 1,4-dioxano (880 ml). Se trató la mezcla con cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (883 ml, 3,53 moles) para dar una solución transparente que se volvió turbia y depositó un aceite rojo espeso que fue difícil de agitar. Se utilizó una espátula para soltar el aceite rojo. Al cabo de 4 horas, se añadió HCl/dioxano 4 M adicional (90 ml, 0,36 moles) y se agitó la reacción durante 7 h hasta que se dio por terminada mediante LC/MS. Se eliminó el disolvente a vacío a 45°C para proporcionar un sólido que se trituroó con éter etílico (1 l), se recogió por filtración y se lavó con éter etílico (\approx 0,5 l-1 l). El sólido rosa caro aislado se secó en estufa de vacío (55°C-60°C) durante 6 h para dar la sal diclorhidrato del éster metílico del ácido (3S,3'S)-4-piperidin-4-il-3-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-il)-butírico Compuesto **C6** (50,87 g, 98%).

65

¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ 7,2-6,8 (m, 4H), 3,58 (s, 3H), 3,33-3,21 (m, 3H), 3,0-2,4 (m, 6H), 2,33-2,26 (m, 1H), 2,04 (m, 2H), 1,82-1,76 (m, 2H), 1,59 (m, 1H), 1,4-1,1 (m, 4H); HPLC (Thermo Betabasic®-C-18, 4,6 x 150 mm, ambiente, H₂O:CH₃CN 95:5 a 5:95 en 12 min, H₂O y acetonitrilo tamponado con TFA al 0,1%, caudal: 1,5 ml min⁻¹, detección UV: 210 nm, 254 nm) >99% de área, tiempo de retención: 4,85 min: ; LC/MS (ES+) *m/z* 317,3 (M+1); Anál. Calc. para C₁₉H₂₈N₂O₂-2 HCl-0,35 H₂O-0,60 C₄H₁₀O: C, 57,30; H, 7,98; N, 6,24; Cl, 15,81, Encontrado: C, 56,94; H, 8,13; N, 6,70; Cl, 15,77. Titulación de Karl Fisher Calc.: 1,41%. Encontrada: 1,39 % (p/p):

Ejemplo de Síntesis 56

10 Preparación del Compuesto C7



30 Un matraz de fondo redondo de una sola boca, de 200 ml, equipado con agitador magnético y entrada de argón, se cargó con una suspensión/solución de la sal clorhidrato del éster metílico del ácido (3*S*,3'*S*)-4-piperidin-4-il-3-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-il)-butírico Compuesto C6 (29,5 g, 75,8 mmoles), el ácido Compuesto C7 (20,23 g, 83,3 mmoles), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (5,89 g, 37,9 mmoles) y dimetilformamida (295 ml). Se purgó la mezcla de reacción con una corriente de argón (15-20 min) y se enfrió en un baño de hielo y se añadió clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI, 15,98 g, 83,3 mmoles) en una porción. Se añadió, gota a gota, diisopropiletilamina (39,64 ml, 227 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción durante 60 min, se sacó del baño de agua helada y se agitó a t.a. durante 17 horas hasta que se dio por terminada la reacción. Se vertió la mezcla de reacción en bicarbonato sódico saturado (3 l) y se extrajo con acetato de etilo (4 x 750 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con cloruro de amonio saturado (2 x 500 ml) y salmuera (3 x 500 ml), se secaron (MgSO₄ y Na₂SO₄) y se concentraron para dar el producto amida bruto (35,4 g). Se disolvió el producto bruto en diclorometano y se cargó en una columna Analogix® (2 ciclos - SiO₂ - 220 g) y se eluyó (gradiente lineal, diclorometano a 1:6:3:90 NH₄OH/IPA/EtOH/diclorometano) para dar un Compuesto C8 bruto (4,1 g), seguido de Compuesto C8 puro (31,7 g). Se disolvieron las fracciones mixtas en diclorometano y se cargaron en una columna Isco® (SiO₂ - 120 g) y se eluyeron (gradiente lineal, diclorometano a 1,5:6:3:89,5 NH₄OH/IPA/EtOH/diclorometano) para dar producto adicional (2,7 g). El producto de cada purificación se combinó y se concentró a partir de cloroformo para proporcionar el Compuesto C8 del título (34,4 g, rendimiento del 83%).

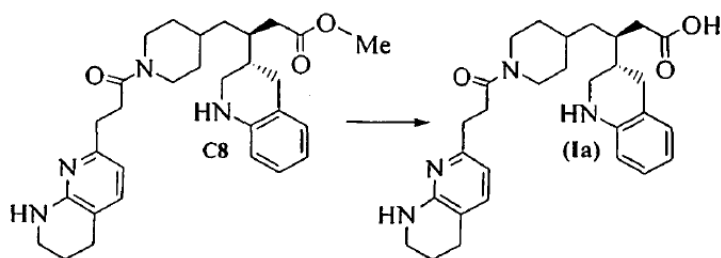
45 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ 7,00 (m, 1H), 6,84-6,80 (m, 2H), 6,42-6,38 (m, 2H), 6,28-6,23 (m, 2H), 5,60 (br s, 1H), 4,35 (br d, *J* = 13 Hz, 1H), 3,82 (br d, *J* = 13 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,3-3,1 (m, 3H), 3,0-2,8 (m, 2H), 2,7-2,4 (m, 10H), 2,29-2,27 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,8-1,4 (m, 6H), 1,30 (m, 1H), 1,14 (m, 1H), 0,88 (m, 2H); HPLC: (Agilent Eclipses® XDB-C 18, 3,0 x 150 mm, 45°C, A:B 85:15 a 15:85 en 27 min, (A) acetato de amonio 10 mM/H₂O (B) acetato de amonio 10 mM/(H₂O:acetonitrilo, 1:9), caudal: 0,6 ml min⁻¹, detección UV: 220 nm-400 nm), >99% de área, tiempo de retención: 21,3 min: LC/MS (ES+) *m/z* 505,4 (M+1); Anál. Calc. para C₃₀H₄₀N₄O₃-0,4 CHCl₃-0,25 H₂O: C, 65,56, H, 7,40, N, 10,06, Cl, 7,64. Encontrado: C, 65,70, H, 7,42, N, 10,09, Cl, 7,89; residuo de calcinación: < 0,10%; titulación de Karl Fisher Calc.: 0,81% Encontrada: 0,87% (p/p).

55 Ejemplo de Síntesis 57

Ácido (3*S*,3'*S*)-4-[1-(3-5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-il-propionil)-piperidin-4-il]-3-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-il)-butírico Fórmula (Ia)

5

10



15

20

Un matraz de fondo redondo de una sola boca, de 1 l, equipado con agitador magnético y entrada de argón, se cargó con Compuesto **C8** (34,44 g, 62,8 mmoles), metanol (138 ml, 3,40 moles) y solución de hidróxido sódico 3 M (62,8 ml, 188 mmoles). Se burbujeó argón a través de la mezcla para eliminar el oxígeno (30 min) y se agitó la mezcla de reacción a t.a. (18 horas) y a continuación se concentró para eliminar el metanol. El residuo acuoso oleaginoso se diluyó con agua (700 ml) y se ajustó el pH a 6,5 con ácido clorhídrico 2 M (~ 2 N, ~ 100 ml) e hidróxido sódico (1 N) para dar una suspensión blanca. Se extrajo la suspensión con diclorometano (3 x 300 ml). La solución turbia resultante de compuestos orgánicos combinados se diluyó con THF, se secó (Na₂SO₄) y se concentró para dar el compuesto del título de Fórmula (Ia) (34,7 g, 97%) mezclado con THF (~ 0,75 eq.).

25

30

¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ 7,05 (d, *J* = 7 Hz, 1H), 6,84-6,80 (m, 2H), 6,43-6,37 (m, 2H), 6,29 (d, *J* = 7 Hz, 1H), 5,63 (br s, 1H), 4,35 (br d, *J* = 13 Hz, 1H), 3,82 (br d, *J* = 13 Hz, 1H), 3,2-3, 1 (m, 3H), 3,0-2,8 (m, 2H), 2,7-2,4 (m, 9H), 2,34-2,13 (m, 2H), 1,97 (m, 1H), 1,8-1,4 (m, 6H), 1, 19 (m, 1H), 1,14 (m, 1H), 0,87 (m, 2H); HPLC (Agilent Eclipse[®] XDB-C18, 3,0 x 150 mm, 45°C, A:B 85:15 a 15:85 en 27 min, (A) acetato de amonio 10 mM/H₂O (B) acetato de amonio 10 mM/(H₂O:acetonitrilo, 1:9), caudal: 0,6 ml min⁻¹, detección UV: 220 nm-400 nm, > 98% de área, tiempo de retención: 11,9 min; LC/MS (ES+) *m/z* 491,2 (M+1); Anál. Calc. para C₂₉H₃₈N₄O₃·0,75 THF·0,05 DCM·0,45 H₂O: C, 69,10, H, 8,14, N, 10,06, Cl, 0,64. Encontrado: C, 68,73, H, 7,68, N, 9,85, Cl, 0,65. Residuo de calcinación: < 0,10%. Titulación de Karl Fisher Calc.: 1,46%. Encontrada: 1,28% (p/p).

Ejemplo de Síntesis 58

35

Sal clorhidrato del ácido (3*S*,3'*S*)-4-[1-(3-5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il-propionil)-piperidin-4-il]-3-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il)-butírico Fórmula (Ia)

40

45

Se disolvió el compuesto de Fórmula (Ia) (41,15 g, 74,85 mmoles) en agua (617 ml), cloruro de hidrógeno acuoso 1 M (150 ml, 150 mmoles) y acetonitrilo (93 ml). La solución resultante se filtró con jeringa (0,45 μm, nylon) en seis frascos de liofilización de 600 ml y se congeló. Estos frascos se liofilizaron durante 5 días para dar el compuesto de Fórmula (Ia) deseado en forma de sal de HCl (40,5 g, 92%) p.f. 146°C-148°C (descomposición); HPLC (Agilent Eclipse[®] XDB-C18, 3,0 x 150 mm, 45°C, A:B 95:5 a 25:75 en 27 min, (A) acetato de amonio 10 mM/H₂O (B) acetato de amonio 10 mM/(H₂O:acetonitrilo, 1:9), caudal: 0,6 ml min⁻¹, detección UV: 220 nm-400 nm), > 98% de área, tiempo de retención: 15,9 min; LC/MS (ES+) *m/z* 491,2 (M+1); Anál. Calc. para C₂₉H₃₈N₄O₃·2,2 HCl·1 H₂O: C, 59,15; H, 7,22; N, 9,51; Cl, 13,25. Encontrado: C, 59,55; H, 7,47; N, 9,55; Cl, 13,75. Residuo de calcinación: < 0,10%. Titulación de Karl Fisher Calc.: 3,06%. Encontrada: 3,36% (p/p).

Datos adicionales para el análisis mediante HPLC quiral para el Compuesto **C3**

50

Método B de HPLC quiral: Chiralpak AD-H: (4,6 x 250 mm), hexano isocrático: IPA 80:20, 23°C; caudal: 1,0 ml min⁻¹, detección UV: 254 nm, tiempo de retención: 16,5 min para el Compuesto **C3**, 26,6 min para el isómero *R* Compuesto **C2**, 9 min para el Compuesto **C1**.

RMN adicional y datos de rotación óptica para el Compuesto **C3**

55

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,80 (s, 1H), 8,10 (m, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 4,00 (m, 2 H), 3,55 (s, 3H), 3,45 (m, 2H), 2,70 (m, 1H), 2,50 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,60 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,3-1,0 (m, 4H); LC/MS (ES+) *m/z*: 413,25 (M+1); Anál. Calc. para C₂₄H₃₂N₂O₄·0,2 H₂O: C, 69,27; H, 7,85, N, 6,73. Encontrado: C, 69,08; H, 7,72; N, 6,35; [α]_D²³ = -23,18°, c 0,48, MeOH.

60

Ejemplo de Síntesis 59

Hydrogenación con (*R*)-Me-BoPhoz/[Rh(etileno)₂Cl]₂ del Compuesto **C1**

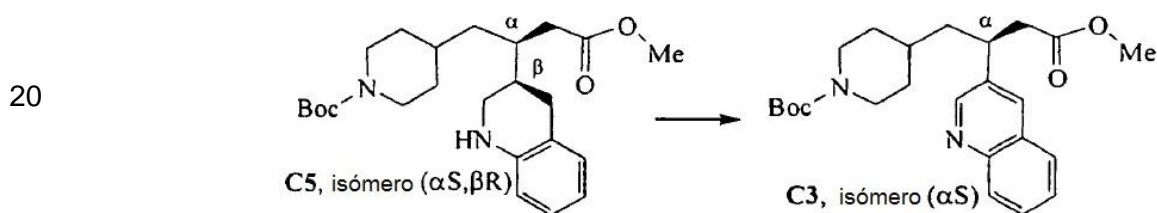
65

Se cargaron un ligando (*R*)-Me-BoPhoz (6,7 mg, 0,011 mmoles) y un aducto metálico [Rh(etileno)₂Cl]₂ (1,9 mg, 0,005 mmoles) en un tubo de vidrio, que se colocó en el reactor de hidrogenación. El reactor se cerró herméticamente y se purgó con nitrógeno. Se inyectó dicloroetano (DCE, 1 ml, anhidro, desgasificado) a través del

puerto de inyección y se agitó la mezcla en atmósfera de nitrógeno durante 30 min a t.a. para formar *in situ* el complejo (*R*)-Me-BoPhoz/[Rh(etileno)₂Cl]₂ (0,01 mmoles, S/C 100/1). Al cabo de 30 min, se inyectó Compuesto **C1** (410 mg, 1 mmol) en DCE (4 ml) a través del puerto de inyección. La solución de reserva de sustrato se preparó en atmósfera de nitrógeno, utilizando DCE desgasificado, anhidro. La mezcla resultante se purgó cinco veces con hidrógeno sin agitación y cinco veces con hidrógeno mientras se agitaba. Se agitó la mezcla de reacción a 60°C, 30 bar de H₂ durante 16 horas. Se analizó la mezcla de reacción bruta para determinar la conversión y el e.e. mediante el Método B de HPLC quiral y mostró una conversión del 97% y un 93% de e.e. a Compuesto **C3**. Método B de HPLC quiral: Chiralpak AD-H (4,6 x 250 mm), hexano isocrático:IPA 80:20, 35°C, caudal: 1,0 ml min⁻¹, detección UV: 210 nm y 254 nm, tiempos de retención: 13,2 min, para el Compuesto **C3**, 25,9 min para el isómero *R* Compuesto **C2**, 9,6 min para el Compuesto **C1**. La cromatografía ultrarrápida (2 cm de diámetro, acetato de etilo en heptano al 30%-35%) proporcionó Compuesto **C3** puro (276 mg, 67%) mediante RMN y LC/MS.

Ejemplo de Síntesis 60

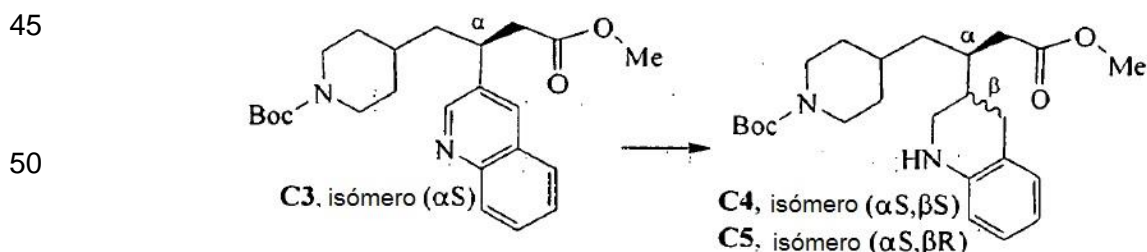
15 Re-aromatización del Compuesto **C4** a Compuesto **C3**



Se disolvió una solución de Compuesto **C5** (21,6 g, 51,9 mmoles) en tolueno seco (420 ml) y se añadió cuidadosamente Pd/C al 10% (11,3 g). La reacción se llevó a reflujo suave en atmósfera de aire. Se calentó a reflujo la reacción durante 6 h y se dejó durante toda la noche a temperatura ambiente. Después de otras 5 h de reflujo, se añadió Pd/C al 10% adicional (2,0 g) en forma de suspensión en tolueno (20 ml). Se calentó a reflujo la mezcla de reacción durante 1 h más, se dejó a t.a. durante toda la noche, se filtró a través de Celite®, se lavó varias veces con tolueno y se evaporó. El aceite amarillo resultante se solidificó tras evaporación durante todo el fin de semana para dar un sólido blanquecino (19,4 g) (85%-90% de pureza mediante RMN y LC). El sólido se recrystalizó una vez a partir de heptano (100 ml) para dar Compuesto **C3** (15,8 g, 74%, p.f. 90°C-102°C) en forma de sólido blanquecino. HPLC quiral (Chiralpak AD-H (4,6 x 150 mm), hexano isocrático:IPA 80:20, 35°C, caudal: 1,0 ml min⁻¹, detección UV: 210 nm y 254 nm, tiempos de retención: 7 min para el Compuesto **C3**, 10 min para el isómero *R* Compuesto **C2**, 5,5 min para el Compuesto **C1**): 99% de Compuesto **C3**, 0,56% de isómero *R* Compuesto **C5**; Anál. Calc. para C₂₄H₃₂N₂O₄: C, 69,88; H, 7,82, N, 6,79. Encontrado: C, 69,87; H, 7,98; N, 6,79. Paladio: 169 ppm mediante ICP.

40 Ejemplo de Síntesis 61

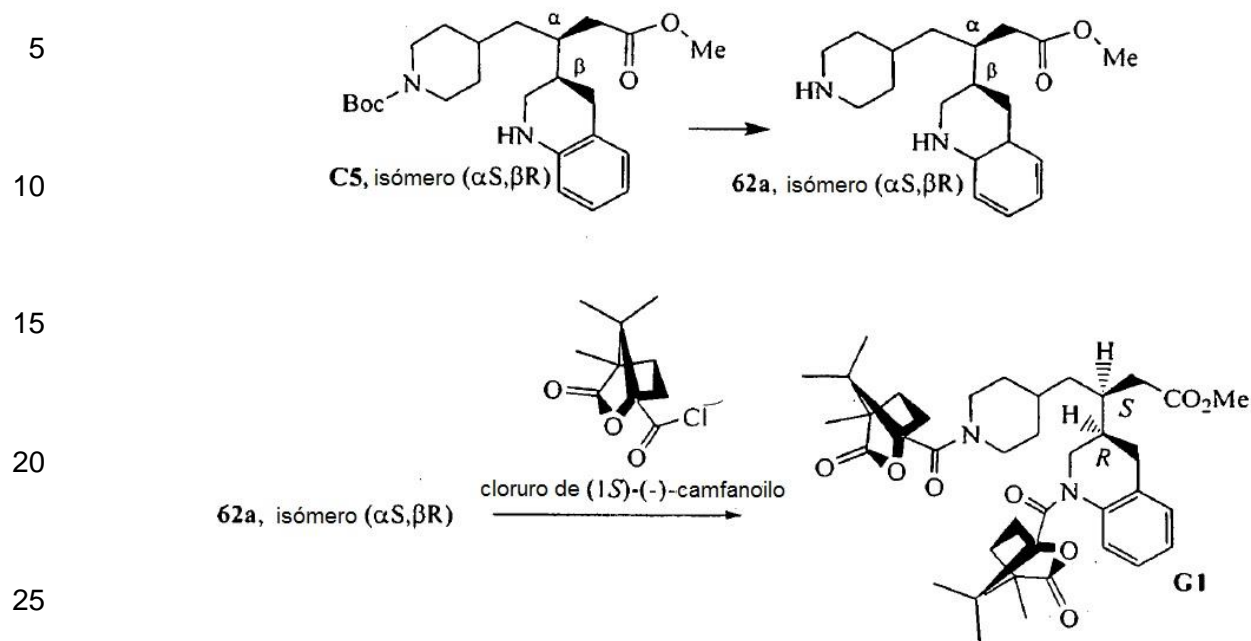
Hidrogenación aquiral del Compuesto **C3**



55 Una muestra de Compuesto **C3** (48 mg, 0,12 mmoles), agua (90 mg) y paladio sobre carbono al 10% (50 mg) en metanol, se hidrogenó en un hidrogenador Parr a 53 psig durante 28 horas. Después de filtración a través de Celite® y evaporación, se purificó el residuo en gel de sílice (elución con acetato de etilo al 30% y trietilamina en heptano al 0,1%), lo que produjo Compuesto **C4** y Compuesto **C5** (35 mg, 70%), como una mezcla de isómeros. Se realizó el análisis mediante HPLC utilizando el Método A de HPLC quiral, que mostró un 45% de Compuesto **C5** y un 45% de Compuesto **C4**.

Ejemplo de Síntesis 62

65 Preparación de la amida canfánica del Compuesto **G1** a partir del Compuesto **C5** para la determinación mediante rayos X de la configuración absoluta de la estructura



30 Se preparó una amida del ácido bis(-)-(*S*)-canfánico Compuesto **G1** del éster metílico del ácido (2*S*,3'*R*)-4-piperidin-4-il-3-(1',2',3',4'-tetrahidroquinolin-3'-il)-butírico (**C5**) mediante el siguiente procedimiento:

35 Se disolvió éster metílico del ácido (2*S*,3'*R*)-4-piperidin-4-il-3-(1',2',3',4'-tetrahidroquinolin-3'-il)-butírico Compuesto **C5** (4,50 g, 10,8 mmoles) en dioxano (45 ml), y se trató con anisol (unas gotas) y cloruro de hidrógeno 4 N en dioxano (45 ml). Al cabo de 2 horas, se evaporó la mezcla de reacción para dar un sólido bruto (4,5 g). Se repartió una porción del sólido (2,9 g) entre solución saturada de carbonato sódico (25 ml) y acetato de etilo (25 ml). Se secó la capa orgánica (Na₂SO₄) y se evaporó para proporcionar el (*S*)-metil 4-(piperidin-4-il)-3-((*R*)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il)butanoato Compuesto **62a** (2,06 g, 93%, LC/MS: coherente).

40 Se disolvió Compuesto **62a** (162 mg, 0,51 mmoles) en diclorometano (10 ml) en atmósfera de nitrógeno y se trató con trietilamina (0,21 ml, 1,5 mmoles) y cloruro del ácido (-)-(*S*)-canfánico (277 mg, 1,28 mmoles) a 0°C y se agitó durante 1,5 horas. Se vertió la mezcla de reacción en solución saturada de bicarbonato sódico (25 ml), se extrajo con diclorometano (3 x 25 ml), se lavó con salmuera (25 ml), se secó (MgSO₄) y se evaporó. Se disolvió el residuo en diclorometano y se aplicó a una columna ultrarrápida (2 cm de diámetro, elución en gradiente con acetato de etilo al 30%-35% en heptano) que proporcionó la bisamida Compuesto **G1** en forma de aceite incoloro, que más tarde se volvió sólido (234 mg, 68%).

50 LC/MS (ES+) *m/z* 677,0 (M+1); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,2-7,1 (m, 4 H), 4,6-4,2 (m, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,2-2,8 (m, 3H), 2,6-1,6 (m, 14H), 1,22 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,10 (s, 6H), 1,00 (s, 6H), 1,5-0,8 (m, 5H), 0,88 (t, *J* = 7 Hz, 2H); Anál. Calc. para C₃₉H₅₂N₂O₈: C, 69,21; H, 7,74, N, 4,14. Encontrado: C, 69,44; H, 7,94; N, 4,02.

55 Se disolvió una pequeña muestra de Compuesto **G1** (23 mg) en metanol (3 ml) y se añadió agua, gota a gota, justo hasta la turbidez. Se añadió una pequeña cantidad de metanol para aclarar y se dejó evaporar la muestra lentamente con una tapa de papel de aluminio con cierta ventilación. Cuando apareció el primer sólido al cabo de 1 día, se añadió metanol para disolverlo de nuevo y se repitió la evaporación. Se formaron cristales al cabo de 5 días (p.f. 122°C-132°C) y se examinaron mediante difracción de rayos X de monocristal.

Ejemplo de Síntesis 63

60 Preparación del Compuesto **D1** a partir del Compuesto **C1**
0378] Se disolvió Compuesto **C1** (16,67 g, 40,6 mmoles, >99% de isómero *Z* mediante RMN) en THF (48 ml) y metanol (64 ml). A esta solución se añadió LiOH (8,2 g, 200 mmoles) disuelto en agua (64 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se controló el desarrollo de la reacción mediante HPLC. Se interrumpió la reacción con HCl 1 M (95% del teórico, 190 ml) a pH 7 en el papel de tornasol y se concentró en un evaporador rotatorio a 27°C. Se añadió una cantidad final de HCl 1 M (10 ml) con agitación y se recogió el sólido por filtración, se lavó con agua (2x50 ml) para proporcionar el ácido, que se secó al aire, a continuación se secó a vacío (60°C) durante toda la noche. El sólido marrón (15 g) fue una mezcla E/*Z* de ~ 10:90 mediante HPLC. Este material se

recristalizó a partir de isopropanol (200 ml) mediante calentamiento a reflujo para disolver el material, permitiendo que el material se enfriase a temperatura ambiente, y envejecimiento durante 1-2 h. El sólido blanco se aisló mediante filtración y se lavó con IPA enfriado en hielo para proporcionar Compuesto **D1** (10,96 g, 68%, p.f. 215,9°C-216,9°C). El compuesto era un 98,3% isómero Z puro mediante HPLC (R_t 6,868 min). El isómero (E) estaba presente (1,62% a R_t 6,654 min) (condiciones de HPLC: Agilent Eclipse, 5 µm, C-8, 4,6 mm x 150 mm, CH₃CN: H₂O, gradiente de elución con TFA al 0,1% de 10:90 a 90:10 en 12 min, mantenido 90:10 durante 2 min., flujo 1,3 ml/min, UV a 254 nm.

5

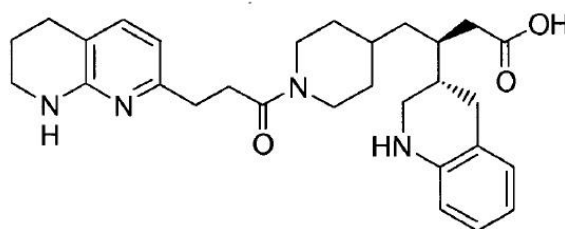
10

LC/MS (ES+) *m/z* 397 (M+1); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,76 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,67 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,55 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,35 (br s, 1H), 6,09 (s, 1H), 4,00 (br m, 2H), 2,51 (m, 4H), 1,61 (d, *J* = 12,6 Hz, 2H), 1,43 (m, 10H), 1,13 (m, 2H); ¹³C RMN (300 MHz, CDCl₃) ppm 168,1, 154,7, 152,1, 149,7, 146,0, 134,4, 132,7, 128,0, 127,9, 127,5, 127,1, 121,5, 79,4, 47,1, 43,5, 33,9, 31,8, 28,4; Anál. Calc. para C₂₃H₂₈N₂O₄: C, 69,67; H, 7,12, N, 7,07. Encontrado: C, 69,63; H, 7,19; N, 7,06. Paladio: 74 ppm mediante ICP, ceniza < 0,1%.

15

REIVINDICACIONES

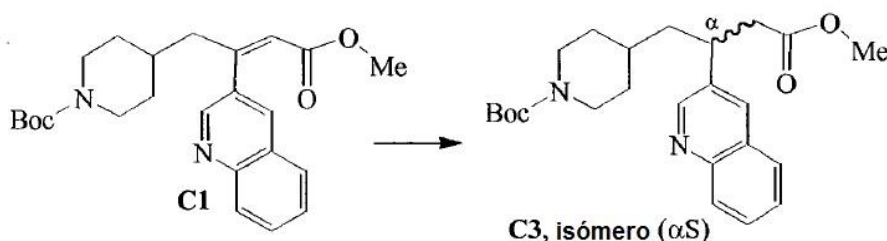
1. Proceso para preparar un compuesto de Fórmula (Ia) y productos intermedios del mismo:



Fórmula (Ia)

que comprende las etapas de:

Etapa 1. Hacer reaccionar un Compuesto **C1** con una primera fuente de hidrógeno, un primer complejo de ligando-metal que consiste esencialmente en un primer ligando conjugado con un primer aducto metálico, en un primer disolvente en presencia de un primer aditivo opcional a una primera temperatura elevada y a una primera presión elevada para proporcionar un Compuesto **C3** sustancialmente puro:



en el que la primera fuente de hidrógeno está seleccionada de entre hidrógeno gaseoso o un exceso de ácido fórmico,

el primer ligando está seleccionado del grupo que consiste en (*R*)-PhanePhos, (*S*)-PhanePhos, (*R*)-An-PhanePhos, (*S*)-An-PhanePhos, (*R*)-Xyl-PhanePhos, (*S*)-Xyl-PhanePhos, (*R*)-MeOXyl-PhanePhos, (*S*)-MeOXyl-PhanePhos, (*R*)-iPr-PhanePhos, (*S*)-iPr-PhanePhos, (*R,R*)-Me-DuPhos, (*S,S*)-Me-DuPhos, (*R*)-P-Phos, (*S*)-P-Phos, (*R*)-Xyl-P-Phos, (*S*)-Xyl-P-Phos, (*R*)-Ph-PHOX, (*S*)-Ph-PHOX, (*R*)-iPr-PHOX, (*S*)-iPr-PHOX, (*R*)-Me-BoPhoz, (*S*)-Me-BoPhoz, CF₃Ph-(*R*)-Me-BoPhoz, CF₃Ph-(*S*)-Me-BoPhoz, (*R*)-fenetil-(*R*)-Me-BoPhoz, (*R*)-fenetil-(*S*)-Me-BoPhoz, 3,4-diCl-Ph-(*R*)-Me-BoPhoz, 3,4-diCl-Ph-(*S*)-Me-BoPhoz, Xyl-(*R*)-Me-BoPhoz, Xyl-(*S*)-Me-BoPhoz, (*R*)-Binol-(*R*)-Me-BoPhoz, (*R*)-Binol-(*S*)-Me-BoPhoz, (*S*)-Binol-(*S*)-Me-BoPhoz, (*S*)-Binol-(*R*)-Me-BoPhoz, PCy-(*R*)-Me-BoPhoz, PCy-(*S*)-Me-BoPhoz, (*R*)-iPr-BoPhoz, (*S*)-iPr-BoPhoz, (*R*)-fenetil-(*S*)-BoPhoz, (*R*)-fenetil-(*R*)-BoPhoz, (*S*)-fenetil-(*R*)-BoPhoz, (*S*)-fenetil-(*S*)-BoPhoz, (*R*)-Ph-BoPhoz, (*S*)-Ph-BoPhoz, (*R*)-Bn-BoPhoz y (*S*)-Bn-BoPhoz,

el primer aducto metálico está seleccionado del grupo que consiste en [Rh(COD)₂]BF₄, [Rh(COD)₂]OTf, [Rh(etileno)₂Cl]₂, [Rh(etileno)₂(acac)], [Rh(CO)₂(acac)], [Rh(COD)(acac)], [Ru(COD)(CF₃COO)₂]₂, [Ru(COD)(metilalilo)₂], [Ru(benceno)Cl₂]₂, [Ru(p-cimeno)Cl₂]₂, [Ir(COD)Cl]₂, [Ir(COD)₂]BF₄ e [Ir(COD)₂]BAR_F,

el primer disolvente está seleccionado del grupo que consiste en MeOH, EtOH, IPA, DCE, THF, tolueno, EtOAc, DMF y mezclas de los mismos,

el primer aditivo opcional está seleccionado del grupo que consiste en AcOH, Et₃N, HBF₄, eterato de HBF₄, HCl, eterato de HCl, CF₃COOH, CH₃COOH y TsOH, y, cuando está presente, se encuentra en una cantidad de hasta aproximadamente 1,2 Eq.,

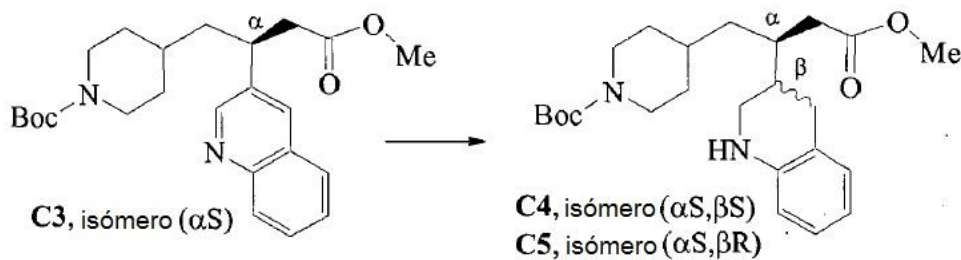
la primera temperatura se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 25°C y aproximadamente 70°C, y

la primera presión se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 3 bar y aproximadamente 30 bar;

Etapa 2. Hacer reaccionar Compuesto **C3** con una segunda fuente de hidrógeno y un agente de hidrogenación en un segundo disolvente en presencia de un segundo aditivo opcional a una segunda temperatura elevada y a una segunda presión elevada para proporcionar una mezcla isomérica de un Compuesto **C4** y Compuesto **C5**:

5

10



15

20

25

30

35

en el que la segunda fuente de hidrógeno es hidrógeno gaseoso, el agente de hidrogenación está seleccionado de entre Pd/C al 10% o un segundo complejo de ligando-metal, en el que el segundo complejo de ligando-metal consiste esencialmente en un segundo ligando y un aducto metálico [Ir(COD)Cl]₂ combinado con yodo en una cantidad de hasta aproximadamente 0,1 Eq., en el que el Pd/C al 10% está presente en un intervalo de porcentaje en peso comprendido entre aproximadamente un 5% (p/p) y aproximadamente un 20% (p/p), y en el que el segundo ligando está seleccionado del grupo que consiste en (*R*)-P-Phos, (*S*)-P-Phos, (*R*)-Xyl-P-Phos, (*S*)-Xyl-P-Phos, (*S*)-Tol-P-Phos, (*R*)-Me-BoPhoz, (*S*)-Me-BoPhoz, (*R*)-Xyl-Binap y (*S*)-Xyl-Binap, el segundo disolvente está seleccionado del grupo que consiste en MeOH, DCE, EtOH, IPA, THF, tolueno, EtOAc y MTBE y mezclas de los mismos, el segundo aditivo opcional está seleccionado del grupo que consiste en Et₃N, iPr₂-NH, Cy₂NH, (*R*)-Ph-etil-NH₂, (*S*)-Ph-etil-NH₂, KI, KOH, K₂CO₃, ácido (*R/S*)-canforsulfónico y CH₃COOH, y, cuando está presente, se encuentra en una cantidad de hasta aproximadamente 1,2 Eq., la segunda temperatura se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 40°C y aproximadamente 60°C, y la segunda presión se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 3 bar y aproximadamente 25 bar, o se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 10 bar y aproximadamente 25 bar, o se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 3 bar y aproximadamente 10 bar;

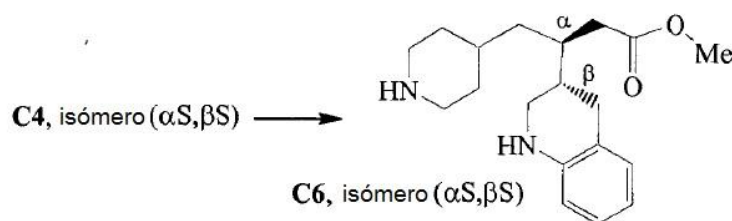
Etapa 3. Separar el Compuesto **C4** y el Compuesto **C5** a partir de la mezcla isomérica;

Etapa 4. Deshidrogenar opcionalmente el Compuesto **C5** a Compuesto **C3**, y a continuación repetir la Etapa 2 utilizando dicho Compuesto **C3** deshidrogenado como material de partida;

Etapa 5. Desproteger el Compuesto **C4** para proporcionar un Compuesto **C6**:

40

45



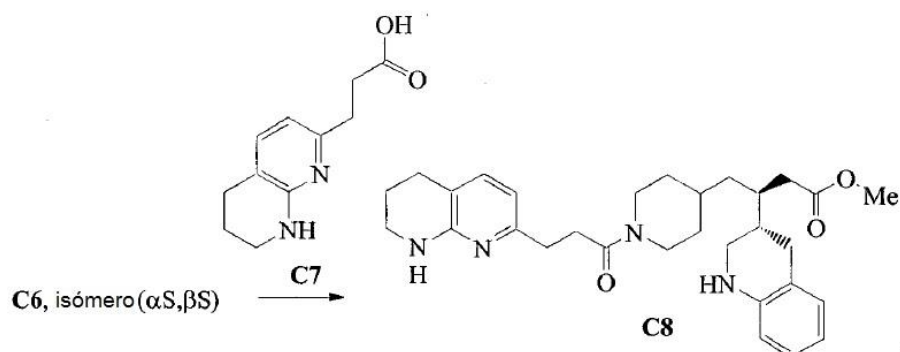
50

Etapa 6. Hacer reaccionar Compuesto **C6** con un Compuesto **C7** para proporcionar un Compuesto **C8**:

55

60

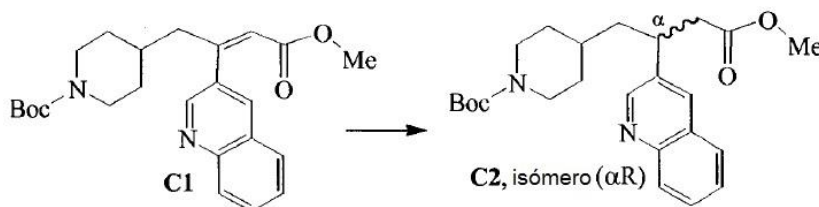
65



y

Etapa 7. Convertir el Compuesto **C8** en el compuesto de Fórmula (Ia).

2. Proceso para preparar un Compuesto **C2** sustancialmente puro que comprende la etapa de: hacer reaccionar un Compuesto **C1** con una primera fuente de hidrógeno, un primer complejo de ligando-metal que consiste esencialmente en un primer ligando conjugado con un primer aducto metálico, en un primer disolvente en presencia de un primer aditivo opcional a una primera temperatura elevada y a una primera presión elevada para proporcionar un Compuesto **C2** sustancialmente puro.



en el que el primer ligando está seleccionado del grupo que consiste en (*R*)-PhanePhos, (*S*)-PhanePhos, (*R*)-An-PhanePhos, (*S*)-An-PhanePhos, (*R*)-Xyl-PhanePhos, (*S*)-Xyl-PhanePhos, (*R*)-MeOXyl-PhanePhos, (*S*)-MeOXyl-PhanePhos, (*R*)-iPr-PhanePhos, (*S*)-iPr-PhanePhos, (*R,R*)-Me-DuPhos, (*S,S*)-Me-DuPhos, (*R*)-P-Phos, (*S*)-P-Phos, (*R*)-Xyl-P-Phos, (*S*)-Xyl-P-Phos, (*R*)-Ph-PHOX, (*S*)-Ph-PHOX, (*R*)-iPr-PHOX, (*S*)-iPr-PHOX, (*R*)-Me-BoPhoz, (*S*)-Me-BoPhoz, CF₃Ph-(*R*)-Me-BoPhoz, CF₃Ph-(*S*)-Me-BoPhoz, (*R*)-fenetil-(*S*)-Me-BoPhoz, 3,4-diCl-Ph-(*R*)-Me-BoPhoz, 3,4-diCl-Ph-(*S*)-Me-BoPhoz, Xyl-(*R*)-Me-BoPhoz, Xyl-(*S*)-Me-BoPhoz, (*R*)-Binol-(*R*)-Me-BoPhoz, (*R*)-Binol-(*S*)-Me-BoPhoz, (*S*)-Binol-(*S*)-Me-BoPhoz, (*S*)-Binol-(*R*)-Me-BoPhoz, PCy-(*R*)-Me-BoPhoz, PCy-(*S*)-Me-BoPhoz, (*R*)-iPr-BoPhoz, (*S*)-iPr-BoPhoz, (*R*)-Et-BoPhoz, (*S*)-Et-BoPhoz, (*R*)-fenetil-(*S*)-BoPhoz, (*R*)-fenetil-(*R*)-BoPhoz, (*R*)-fenetil-(*S*)-BoPhoz, (*S*)-fenetil-(*S*)-BoPhoz, (*R*)-Ph-BoPhoz, (*S*)-Ph-BoPhoz, (*R*)-Bn-BoPhoz y (*S*)-Bn-BoPhoz,

el primer aducto metálico está seleccionado del grupo que consiste en [Ir(COD)₂]BAR_F, [Ir(COD)₂]BF₄, [Ir(COD)Cl]₂, [Rh(etileno)₂Cl]₂, [Rh(etileno)₂(acac)], [Rh(COD)Cl]₂ y [Rh(COD)(acac)],

el primer disolvente está seleccionado del grupo que consiste en MeOH, DCE, EtOH, IPA, THF, tolueno, EtOAc, DMF, y mezclas de los mismos,

el primer aditivo opcional está seleccionado del grupo que consiste en Et₃N, HBF₄, CH₃COOH y TsOH, y, cuando está presente, se encuentra en una cantidad de hasta aproximadamente 1,2 Eq.,

la primera temperatura se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 50°C y aproximadamente 70°C, y

la primera presión se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 10 bar y aproximadamente 30 bar.

3. Proceso en el que se lleva adelante Compuesto **C2** tal como se define en la reivindicación 2 en lugar de Compuesto **C3** en las etapas 2 a 7 de la reivindicación 1 para proporcionar un isómero ($\alpha R, \beta R$) y un isómero ($\alpha R, \beta S$) de Fórmula (Ia).

4. Proceso según la reivindicación 1, en el que

la primera fuente de hidrógeno es hidrógeno gaseoso;

el primer complejo de ligando-metal es (*R*)-Me-BoPhoz&[Ir(COD)Cl]₂;

el primer disolvente es DCE;

la primera temperatura es aproximadamente 70°C; la primera presión es aproximadamente 25 bar;

la segunda fuente de hidrógeno es hidrógeno gaseoso; y

el agente de hidrogenación está seleccionado de entre Pd/C al 10% o un segundo complejo de ligando-metal,

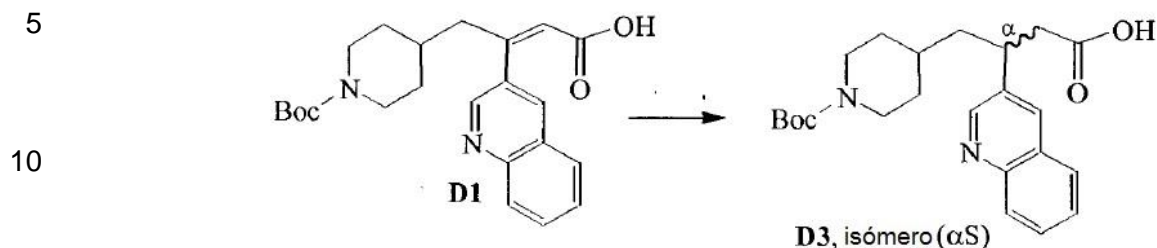
en el que, cuando el agente de hidrogenación es un segundo complejo de ligando-metal seleccionado de (*R*)-Me-Bo-Phoz&[Ir(COD)Cl]₂ combinado con yodo en una cantidad de aproximadamente 0,1 Eq., entonces el segundo disolvente es EtOAc; la segunda temperatura es aproximadamente 50°C; y la segunda presión es aproximadamente 25 bar; y,

en el que, cuando el agente de hidrogenación está seleccionado de Pd/C al 10% en una cantidad de aproximadamente un 10% (p/p); el segundo disolvente es IPA; el segundo aditivo opcional es Et₃N en una cantidad de aproximadamente 0,75 Eq.; la segunda temperatura es aproximadamente 40°C; y la segunda presión es aproximadamente 10 bar.

5. Proceso para preparar un compuesto de Fórmula (Ia) y productos intermedios del mismo, que comprende las etapas:

Etapa 1. Hacer reaccionar Compuesto **D1** con una primera fuente de hidrógeno, un primer complejo de ligando-metal que consiste esencialmente en un primer ligando conjugado con un primer aducto metálico, en un

primer disolvente en presencia de un primer aditivo opcional a una primera temperatura elevada y a una primera presión elevada para proporcionar un Compuesto **D3** sustancialmente puro:



15 en el que la primera fuente de hidrógeno está seleccionada de entre hidrógeno gaseoso o un exceso de ácido fórmico,

el primer ligando está seleccionado del grupo que consiste en (*R*)-Xyl-PhanePhos, (*S*)-Xyl-PhanePhos, (*R*)-PhanePhos, (*S*)-PhanePhos, (*R*)-An-PhanePhos, (*S*)-An-PhanePhos, (*R*)-MeOXyl-PhanePhos, (*S*)-MeOXyl-PhanePhos, PCy-(*R*)-Me-BoPhoz y PCy-(*S*)-Me-BoPhoz,

el primer aducto metálico está seleccionado del grupo que consiste en [Rh(COD)₂]BF₄, [Rh(COD)₂]OTf, [Ru(COD)(CF₃COO)₂]₂, [Ru(COD)(metilalilo)₂], [Ru(benceno)Cl₂]₂ e [Ir(COD)Cl]₂,

el primer disolvente está seleccionado del grupo que consiste en MeOH, EtOH, IPA, DCE, THF, tolueno, EtOAc, DMF y mezclas de los mismos,

25 el primer aditivo opcional está seleccionado del grupo que consiste en AcOH, Et₃N, HBF₄, eterato de HBF₄, HCl, eterato de HCl, CF₃COOH, CH₃COOH y TsOH, y, cuando está presente, se encuentra en una cantidad de hasta aproximadamente 1,2 Eq.,

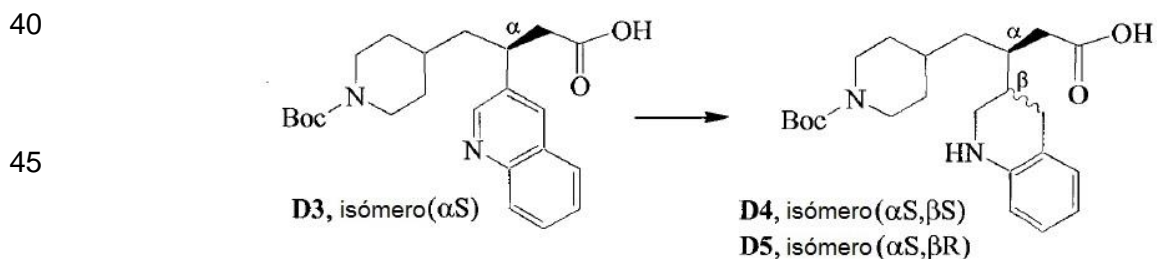
la primera temperatura se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 25°C y aproximadamente 70°C,

30 la primera presión se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 3 bar y aproximadamente 30 bar;

Etapa 2. Opcionalmente convertir el grupo hidroxilo del Compuesto **D3** para proporcionar el Compuesto **C3** que tiene un grupo -O-Me, y

llevar adelante el Compuesto **C3** según la Etapa 2 de la reivindicación 1;

35 Etapa 3. Hacer reaccionar Compuesto **D3** con una segunda fuente de hidrógeno y un agente de hidrogenación en un segundo disolvente en presencia de un segundo aditivo opcional a una segunda temperatura elevada y a una segunda presión elevada para proporcionar una mezcla isomérica de un Compuesto **D4** y Compuesto **D5**:



50 en el que la segunda fuente de hidrógeno es hidrógeno gaseoso,

el agente de hidrogenación está seleccionado de entre Pd/C al 10% o un segundo complejo de ligando-metal, en el que el segundo complejo de ligando-metal consiste esencialmente en un segundo ligando y un aducto metálico [Ir(COD)Cl]₂ combinado con yodo en una cantidad de hasta aproximadamente 0,1 Eq.,

55 en el que el Pd/C al 10% está presente en un intervalo de porcentaje en peso comprendido entre aproximadamente un 5% (p/p) y aproximadamente un 20% (p/p), y

en el que el segundo ligando está seleccionado del grupo que consiste en (*R*)-P-Phos, (*S*)-P-Phos, (*R*)-Xyl-P-Phos, (*S*)-Xyl-P-Phos, (*S*)-Tol-P-Phos, (*R*)-Me-BoPhoz, (*S*)-Me-BoPhoz, (*R*)-Xyl-Binap y (*S*)-Xyl-Binap,

60 el segundo disolvente está seleccionado del grupo que consiste en MeOH, DCE, EtOH, IPA, THF, tolueno, EtOAc y MTBE y mezclas de los mismos,

el segundo aditivo opcional está seleccionado del grupo que consiste en Et₃N, iPr₂-NH, Cy₂NH, (*R*)-Ph-etil-NH₂, (*S*)-Ph-etil-NH₂, KI, KOH, K₂CO₃, ácido (*R/S*)-canforsulfónico y CH₃COOH, y, cuando está presente, se encuentra en una cantidad de hasta aproximadamente 1,2 Eq.,

65 la segunda temperatura se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 40°C y aproximadamente 60°C, y

la segunda presión se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 3 bar y aproximadamente 25 bar, o se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 10 bar y aproximadamente 25 bar, o se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 3 bar y aproximadamente 10 bar;

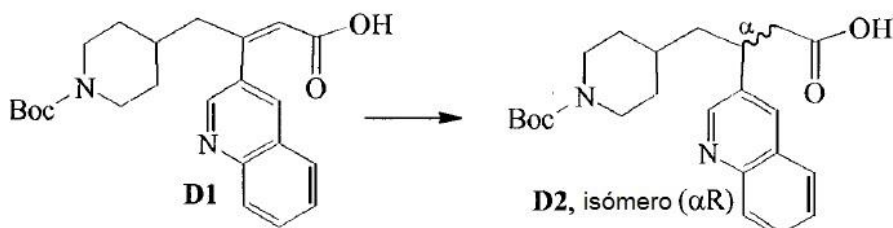
5 Etapa 4. Convertir el grupo hidroxilo en la mezcla isomérica de Compuesto **D4** y Compuesto **D5** en un grupo -O-Me para proporcionar una mezcla isomérica de Compuesto **C4** y Compuesto **C5**; y llevar adelante la mezcla isomérica de Compuesto **C4** y Compuesto **C5** según la Etapa 3 de la reivindicación 1.

6. Proceso para preparar un Compuesto **D2** sustancialmente puro que comprende la etapa de:

10 hacer reaccionar un Compuesto **D1** con una primera fuente de hidrógeno, un primer complejo de ligando-metal que consiste esencialmente en un primer ligando conjugado con un primer aducto metálico, en un primer disolvente en presencia de un primer aditivo opcional a una primera temperatura elevada y a una primera presión elevada para proporcionar un Compuesto **D2** sustancialmente puro:

15

20



25

30 en el que el primer ligando está seleccionado del grupo que consiste en (R) Xyl PhanePhos, (S) Xyl PhanePhos, (R) PhanePhos, (S) PhanePhos, (R) An PhanePhos, (S) An PhanePhos, (R) Me BoPhoz, (S) Me BoPhoz, (R) MeOXyl PhanePhos, (S) MeOXyl PhanePhos, (R) iPr PhanePhos, (S) iPr PhanePhos, PCy (R) Me BoPhoz y PCy (S) Me BoPhoz,

30

35 el primer aducto metálico está seleccionado del grupo que consiste en [Rh(COD)₂BF₄], [Rh(COD)₂OTf], [Rh(etileno)₂Cl]₂, [Rh(etileno)₂(acac)], [Rh(CO)₂(acac)], [Rh(COD)Cl]₂, [Rh(COD)(acac)], [Ru(COD)(CF₃COO)₂]₂, [Ru(COD)(CH₃COO)₂], [Ru(COD)(metilalilo)₂], [Ru(benceno)Cl]₂, [Ru(p-cimeno)Cl]₂, [Ru(mesitileno)Cl]₂, [Ir(COD)Cl]₂, [Ir(COD)₂BF₄] e [Ir(COD)₂BAR_F],

35

la primera temperatura se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 25°C y aproximadamente 70°C, y

la primera presión se encuentra en un intervalo comprendido entre aproximadamente 3 bar y aproximadamente 30 bar.

40

7. Proceso en el que se lleva adelante Compuesto **D2** tal como se define en la reivindicación 6 en lugar de Compuesto **D3** en las etapas 2 a 7 de la reivindicación 5 para proporcionar un isómero (αR,βR) y un isómero (αR,βS) de Fórmula (I).

45

8. Proceso según la reivindicación 5, en el que

la primera fuente de hidrógeno es hidrógeno gaseoso;

el primer complejo de ligando-metal es (R)-Xyl-PhanePhos&[Ru(COD)(CF₃COO)₂]₂;

el primer disolvente es MeOH;

la primera temperatura es aproximadamente 40°C;

50

la primera presión es aproximadamente 10 bar;

la segunda fuente de hidrógeno es hidrógeno gaseoso; y

el agente de hidrogenación está seleccionado de entre Pd/C al 10% o un segundo complejo de ligando-metal,

en el que, cuando el agente de hidrogenación es un segundo complejo de ligando-metal seleccionado de (R)-Me-Bo-Phoz&[Ir(COD)Cl]₂ combinado con yodo en una cantidad de aproximadamente 0,1 Eq., entonces el

55

segundo disolvente es EtOAc; la segunda temperatura es aproximadamente 50°C; y la segunda presión es aproximadamente 25 bar; y,

en el que, cuando el agente de hidrogenación está seleccionado de Pd/C al 10% en una cantidad de aproximadamente un 10% (p/p); el segundo disolvente es MeOH; el segundo aditivo opcional es Et₃N en una

60

cantidad de aproximadamente 0,75 Eq.; la segunda temperatura es aproximadamente 40°C; y la segunda presión es aproximadamente 10 bar.

9. Éster terc-butílico del ácido (Z)-4-(3-carboxi-2-quinolin-3-il-alil)-piperidina-1-carboxílico.