

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 567 134**

51 Int. Cl.:

**C07D 211/00** (2006.01)

**C07D 491/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.08.2010 E 10807181 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.01.2016 EP 2462115**

54 Título: **Transaminación enzimática de análogos de ciclopamina**

30 Prioridad:

**05.08.2009 US 231439 P**

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

**20.04.2016**

73 Titular/es:

**INFINITY PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)  
780 Memorial Drive  
Cambridge MA 02139, US**

72 Inventor/es:

**AUSTAD, BRIAN;  
BAHADOOR, ADILAH;  
BELANI, JITENDRA, D.;  
JANARDANANNAIR, SOMARAJANNAIR;  
JOHANNES, CHARLES, W.;  
KEANEY, GREGG, F.;  
WHITE, PRISCILLA, L. y  
WALLERSTEIN, SHELDON, L.**

74 Agente/Representante:

**LAZCANO GAINZA, Jesús**

**ES 2 567 134 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

Transaminación enzimática de análogos de ciclopamina

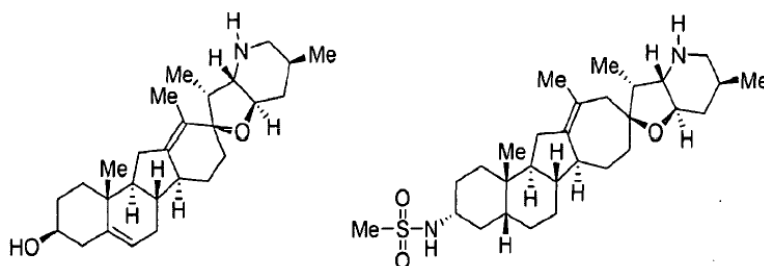
5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional Estadounidense No. 61/231,439, presentada en agosto 5, 2009.

Antecedentes

10 La ciclopamina, un producto natural aislado de *Veratrum californicum*, ha surgido como una herramienta farmacológica significativa para validar la ruta Hedgehog (Hh) en cáncer. La ciclopamina actúa directamente sobre SMO e inhibe el crecimiento de tumor en diversos modelos de cáncer pancreático, de meduloblastoma, de próstata, pulmonar microcítico, y del tubo digestivo en murinos. Sin embargo, el desarrollo clínico de ciclopamina como un agente terapéutico en cáncer se ve obstaculizado por su pobre solubilidad, sensibilidad al ácido, y potencia débil con relación a otros antagonistas Hh indicados de molécula pequeña.

15 Ha habido una atención considerable en el desarrollo de análogos novedosos de ciclopamina con potencia mejorada, y propiedades farmacocinéticas y farmacéuticas mejoradas con relación a ciclopamina (véase, por ejemplo, Patentes Estadounidenses 7,230,004 y 7,407,967, incorporadas aquí mediante referencia). A partir de ese esfuerzo, un análogo de sulfonamida de anillo D de siete miembros de ciclopamina, IPI-926, surgió como un candidato de desarrollo clínico (véase Tremblay et al., "Discovery of a Potent and Orally Active Hedgehog Pathway Antagonist (IPI-926)" J. Med. Chem. (2009) 52:4400-4418, incorporado aquí mediante referencia). Se requieren grandes cantidades de IPI-926 para desarrollo clínico. Más aún, se pueden sintetizar otros análogos amino promisorios siguiendo rutas similares a aquellas utilizadas para generar IPI-926.

25



Ciclopamina

IPI-926

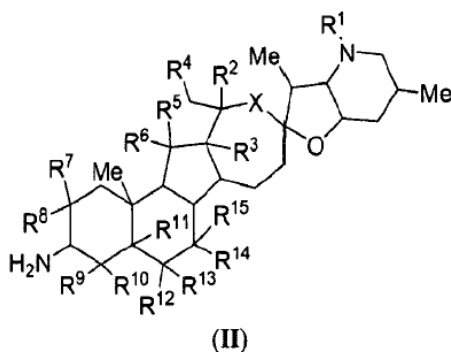
Resumen

30

Se proporcionan procesos novedosos para la síntesis de análogos amino, tales como IPI-926, de materiales de partida cetona.

35 Por ejemplo, en un aspecto, se proporciona un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (II):

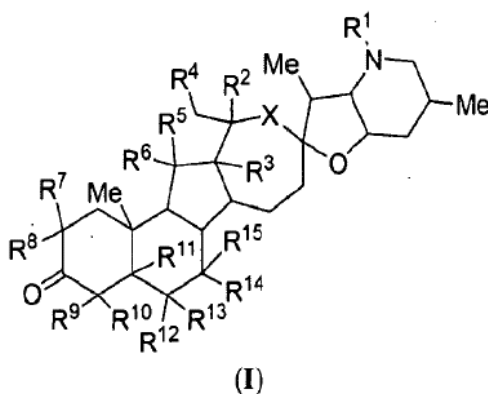
35



(II)

o una sal del mismo;  
de un compuesto de la fórmula (I):

40



o una sal del mismo;

en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, y X son como se define aquí,

el proceso comprende poner en contacto un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo, una molécula donante amino, y una enzima transaminasa de amina omega en una solución para proporcionar un compuesto de la fórmula (II) o una sal del mismo.

En determinadas realizaciones, el proceso comprende adicionalmente agregar un cofactor a la solución.

En determinadas realizaciones, el cofactor es fosfato piridoxal (PLP).

En determinadas realizaciones, el cofactor es una coenzima. En determinadas realizaciones, la coenzima se selecciona de deshidrogenasa L-alanina (LADH), deshidrogenasa lactato (LDH), fosfato de dinucleótido de adenina nicotinamida (NADPH), dinucleótido de adenina nicotinamida (NAD), deshidrogenasa formiato (FDH), y deshidrogenasa glucosa (GDH).

En determinadas realizaciones, el proceso comprende adicionalmente agregar una mezcla de reductasa de piruvato a la solución. Como se utiliza aquí, el término "mezcla de reductasa de piruvato" se refiere a una combinación que incluye una enzima que es capaz de mediar la reducción de piruvato y uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, o 6, por ejemplo, 2, 3 o 4, por ejemplo, 2 o 3) agentes adicionales (por ejemplo, una enzima, una coenzima o cofactor, un agente de reducción así como también combinaciones de los mismos).

En realizaciones, la enzima que es capaz de mediar la reducción de piruvato es LDH.

En realizaciones, la combinación incluye un agente (por ejemplo, una enzima) que es capaz de regenerar una coenzima o cofactor que media la reducción de piruvato. En determinadas realizaciones, la combinación puede incluir una enzima que es capaz de regenerar NADPH. Dichas enzimas pueden incluir, sin limitación, GDH y FDH.

En realizaciones, la combinación incluye un agente de reducción. Los agentes de reducción pueden incluir, sin limitación, glucosa o formiato.

En realizaciones, la combinación incluye una coenzima o cofactor. Las coenzimas o cofactores pueden incluir, sin limitación, NAD.

En realizaciones, la combinación incluye un agente (por ejemplo, una enzima) que es capaz de regenerar una coenzima o cofactor que media la reducción de piruvato como se define en cualquier parte aquí; y uno o más agentes adicionales (por ejemplo, 2 o 3 agentes adicionales). Por ejemplo, la combinación puede incluir un agente (por ejemplo, una enzima) que es capaz de regenerar una coenzima o cofactor que media la reducción de piruvato como se define en cualquier parte aquí; y uno o ambos de los siguientes: un agente de reducción y una coenzima o cofactor.

En realizaciones, una mezcla de reductasa de piruvato incluye LDH, un agente (por ejemplo, una enzima) que es capaz de regenerar una coenzima o cofactor que media la reducción de piruvato como se define en cualquier parte aquí; y uno o más agentes adicionales (por ejemplo, 2 o 3 agentes adicionales); por ejemplo, uno o ambos de los siguientes: un agente de reducción y una coenzima o cofactor. Por ejemplo, una mezcla de reductasa de piruvato puede incluir LDH, GDH, y glucosa y puede incluir adicionalmente NAD, por ejemplo, PRM- 102 (Codexis), que incluye LDH, GDH, glucosa, y NAD<sup>+</sup>. Como otro ejemplo, una mezcla de reductasa de piruvato puede incluir LDH, FDH, y formiato y puede incluir adicionalmente NAD.

En determinadas realizaciones, cuando se genera piruvato durante el curso de los procesos descritos aquí, el piruvato se puede retirar, convertir químicamente a otro producto y opcionalmente retirar adicionalmente; o reciclar (o combinaciones

de los mismos). Los métodos que describen dichas operaciones se describen en, por ejemplo, Koszelewski, D., et al., Tends in Biotechnology 2010, 28, 324-332, que se incorpora aquí mediante referencia en su totalidad.

En determinadas realizaciones, la enzima genera preferiblemente un compuesto de la fórmula (II), o una sal del mismo, en donde el grupo amino nuevamente formado tiene *estereoquímica (R) o (S)*.

La enzima es una transaminasa de amina omega.

En determinadas realizaciones, la transaminasa de amina omega se selecciona del grupo que consiste de ATA-101, ATA-102, ATA-103, ATA-104, ATA-105, ATA-106, ATA-107, ATA-108, ATA-109, ATA-110, ATA-113, ATA-114, ATA-115, ATA-116, ATA-117, ATA-124, una transaminasa de amina omega de *Chromobacterium violaceum*, una transaminasa de amina omega de *Alcaligenes denitrificans*, una transaminasa de amina omega de *Arthrobactercitreus*, una transaminasa de amina omega de *Klebsiella pneumoniae*, una transaminasa de amina omega de *Bacillus thuringiensis*, una transaminasa de amina omega de *Bacillus cereus*, y una transaminasa de amina omega de *Vibrio fluvialis*.

En determinadas realizaciones, la molécula donante amino es una amina o una sal de la misma. En determinadas realizaciones, la amina se selecciona de piridoxamina, metilbencilamina, 2-aminobutano, propil amina, isopropil amina, 1,1,1-trifluoropropan-2-amina, 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-amina, bencil amina, 2-amino-1-butanol, 1-amino-1-feniletano, 1-amino-1-(2-metoxi-5-fluorofenil)etano, 1-amino-1-fenilpropano, 1-amino-1-(4hidroxifenil)propano, 1-amino-1-(4-bromofenil)propano, 1-amino-1-(4-nitrofenil)propano, 1-fenil-2-aminopropano, 1-(3-trifluorometilfenil)-2-aminopropano, 2-aminopropanol, 1-amino-1-fenilbutano, 1-fenil-2-aminobutano, 1-(2,5-dimetoxi-4-metilfenil)-2-aminobutano, 1-fenil-3-aminobutano, 1-(4-hidroxifenil)-3-aminobutano, 1-amino-1-(2-naftil)etano, *cis*-2-metilciclopentanamina, *trans*-2-metilciclopentanamina, *cis*-3-metilciclopentanamina, *trans*-3-metilciclopentanamina, *cis*-2-etilciclopentanamina, *trans*-2-etilciclopentanamina, *cis*-3-etilciclopentanamina, *trans*-3-etilciclopentanamina, *cis*-2-metilciclohexanamina, *trans*-2-metilciclohexanamina, *cis*-3-metilciclohexanamina, *trans*-3-metilciclohexanamina, *cis*-2-etilciclohexanamina, *trans*-2-etilciclohexanamina, *cis*-3-etilciclohexanamina, *trans*-3-etilciclohexanamina, 1-aminotetralina, 2-aminotetralina, 2-amino-5-metoxitetralina, 1-aminoindano, 2-aminoindano, 2-amino-1-propanol, *cis*-1-amino-2-indanol, *trans*-1-amino-2-indanol, 1-amino-6-hidroxiindanamina, taurina, o una sal del mismo.

En determinadas realizaciones, la molécula donante amino es una molécula donante de amino quiral. En determinadas realizaciones, la molécula donante de amino quiral es una amina quiral o sal del mismo, por ejemplo, una amina que contiene por lo menos un centro asimétrico. Las aminas quirales de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, (R)-metilbencilamina, (S)-metilbencilamina, (S)-2-aminobutano, (R)-2-aminobutano, (S)-1-aminoindano, (R)-1-aminoindano, (R)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina, (S)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina, (R)-2-amino-1-propanol, (S)-2-amino-1-propanol, (1R, 2S)-*cis*-1-amino-2-indanol, (1R, 2R)-*trans*-1-amino-2-indanol, 1-(R)-amino-6-hidroxiindanamina, 1-(S)-amino-6-hidroxiindanamina, (R)-2-amino-1-butanol, (S)-2-amino-1-butanol, (R)-1-amino-1-feniletano, (S)-1-amino-1-feniletano, (R)-1-amino-1-(2-metoxi-5-fluorofenil)etano, (S)-1-amino-1-(2-metoxi-5-fluorofenil)etano, (R)-1-amino-1-fenilpropano, (S)-1-amino-1-fenilpropano, (R)-1-amino-1-(4-hidroxifenil)-propano, (S)-1-amino-1-(4-hidroxifenil)-propano, (R)-1-amino-1-(4-bromofenil)propano, (S)-1-amino-1-(4-bromofenil)propano, (R)-1-amino-1-(4-nitrofenil)propano, (S)-1-amino-1-(4-nitrofenil)propano, (R)-1-fenil-2-aminopropano, (S)-1-fenil-2-aminopropano, (R)-1-(3-trifluorometilfenil)-2-aminopropano, (S)-1-(3-trifluorometilfenil)-2-aminopropano, (R)-1-amino-1-fenilbutano, (S)-1-amino-1-fenilbutano, (R)-1-fenil-2-aminobutano, (S)-1-fenil-2-aminobutano, (R)-1-(2,5-di-metoxi-4-metilfenil)-2-aminobutano, (S)-1-(2,5-di-metoxi-4-metilfenil)-2-aminobutano, (R)-1-fenil-3-aminobutano, (S)-1-fenil-3-aminobutano, (R)-1-(4-hidroxifenil)-3-aminobutano, (S)-1-(4-hidroxifenil)-3-aminobutano, (R)-1-amino-1-(2-naftil)etano, (S)-1-amino-1-(2-naftil)etano, (R)-1-aminotetralina, (S)-1-aminotetralina, (R)-2-aminotetralina, (S)-2-aminotetralina, (R)-2-amino-5-metoxitetralina, (S)-2-amino-5-metoxitetralina, (1R,2S)-*cis*-2-metilciclopentanamina, (1S,2R)-*cis*-2-metilciclopentanamina, (1R,2R)-*trans*-2-metilciclopentanamina, (1S,2S)-*trans*-2-metilciclopentanamina, (1R,3S)-*cis*-3-metilciclopentanamina, (1S,3R)-*cis*-3-metilciclopentanamina, (1R,3R)-*trans*-3-metilciclopentanamina, (1S,3S)-*trans*-3-metilciclopentanamina, (1R,2S)-*cis*-2-etilciclopentanamina, (1S,2R)-*cis*-2-etilciclopentanamina, (1R,2R)-*trans*-2-etilciclopentanamina, (1S,2S)-*trans*-2-etilciclopentanamina, (1R,3S)-*cis*-3-etilciclopentanamina, (1S,3R)-*cis*-3-etilciclopentanamina, (1R,3R)-*trans*-3-etilciclopentanamina, (1S,3S)-*trans*-3-etilciclopentanamina, (1R,2S)-*cis*-2-metilciclohexanamina, (1S,2R)-*cis*-2-metilciclohexanamina, (1R,2R)-*trans*-2-metilciclohexanamina, (1S,2S)-*trans*-2-metilciclohexanamina, (1R,3S)-*cis*-3-metilciclohexanamina, (1S,3R)-*cis*-3-metilciclohexanamina, (1R,3R)-*trans*-3-metilciclohexanamina, (1S,3S)-*trans*-3-metilciclohexanamina, (1R,2S)-*cis*-2-etilciclohexanamina, (1S,2R)-*cis*-2-etilciclohexanamina, (1R,2R)-*trans*-2-etilciclohexanamina, (1S,2S)-*trans*-2-etilciclohexanamina, (1R,3S)-*cis*-3-etilciclohexanamina, (1S,3R)-*cis*-3-etilciclohexanamina, (1R,3R)-*trans*-3-etilciclohexanamina, (1S,3S)-*trans*-3-etilciclohexanamina, o una sal de los mismos.

En determinadas realizaciones, la molécula donante amino es un aminoácido o un polipéptido del mismo y/o sal del mismo. En determinadas realizaciones, el aminoácido se selecciona de glicina, alanina, ácido aspártico, fenilalanina, ácido 2-aminopentanoico, 3-aminobutirato,  $\gamma$ -aminobutirato,  $\beta$ -alanina, asparagina, cisteína, ácido glutámico, glutamina, prolina, selenocisteína, serina, tirosina, arginina, histidina, ornitina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, treonina, triptófano, valina, y polipéptidos de los mismos y/o sales de los mismos.

En determinadas realizaciones, la molécula donante de amino quiral es un aminoácido quiral o un polipéptido del mismo y/o una sal del mismo, *por ejemplo*, que contiene por lo menos un centro asimétrico. Los aminoácidos quirales de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, (L)-alanina, (D)-alanina, ácido (L)-aspártico, ácido (D)-aspártico, (L)-fenilalanina, (D)-

5 fenilalanina, ácido (2S)-2-aminopentanodioico, (L)-asparagina, (D)-asparagina, (L)-cisteína, (D)-cisteína, (L)-glutamina, (D)-glutamina, ácido (L)-glutámico, ácido (D)-glutámico, (L)-prolina, (D)-prolina, (L)-selenocisteína, (D)-selenocisteína, (L)-serina, (D)-serina, (L)-tirosina, (D)-tirosina, (L)-arginina, (D)-arginina, (L)-histidina, (D)-histidina, (L)-isoleucina, (D)-isoleucina, (L)-leucina, (D)-leucina, (L)-lisina, (D)-lisina, (L)-metionina, (D)-metionina, (L)-treonina, (D)-treonina, (L)-triptófano, (D)-triptófano, (L)- valina, (D)-valina, (L)-ornitina, (D)-ornitina, (3R)-aminobutirato, (3S)-aminobutirato y polipéptidos de los mismos y/o sales de los mismos.

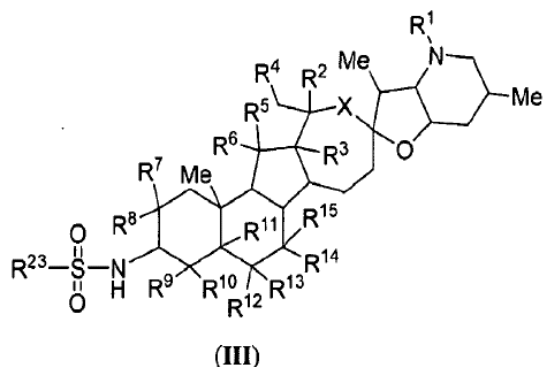
10 En determinadas realizaciones, la solución es una solución regulada. En determinadas realizaciones, la solución regulada es una solución regulada de fosfato de sodio.

15 En determinadas realizaciones, el pH de la solución está entre aproximadamente 5 y aproximadamente 9, entre aproximadamente 5 y aproximadamente 8, entre aproximadamente 6 y aproximadamente 8, entre aproximadamente 7 y aproximadamente 8, entre aproximadamente 7 y aproximadamente 7.5, o entre aproximadamente 7.5 y aproximadamente 8.

20 En determinadas realizaciones, el pH de la solución es menor de aproximadamente 9, menor de aproximadamente 8.5, o menor de aproximadamente 8. En determinadas realizaciones, el pH de la solución es aproximadamente 7. En determinadas realizaciones, el pH de la solución es aproximadamente 7.5. En determinadas realizaciones, el pH de la solución es aproximadamente 8.

25 En determinadas realizaciones, el compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo y un compuesto de la fórmula (II) o una sal del mismo se seleccionan de cualquier grupo de los compuestos proporcionados en las Tablas 1, 2, 3,4 o 5.

En determinadas realizaciones, el proceso comprende adicionalmente poner en contacto un compuesto de la fórmula (II) o una sal del mismo con un agente de sulfonilación para proporcionar un compuesto de la fórmula (III):



30 o una sal del mismo, en donde  $R^{23}$  es alquilo o arilo.

35 En determinadas realizaciones, el agente de sulfonilación se selecciona de cloruro de bencenosulfonilo, anhídrido bencenosulfonilo, cloruro p-toluenosulfonilo, anhídrido p-toluenosulfonilo, cloruro metanosulfonilo, y anhídrido metanosulfonilo. En determinadas realizaciones, el agente de sulfonilación es cloruro metanosulfonilo o anhídrido metanosulfonilo, y  $R^{23}$  es  $-CH_3$ .

40 Los detalles de realizaciones adicionales o alternativas se establecen en la Descripción Detallada y los Ejemplos que acompañan como se describe más adelante. Otras características, objetos y ventajas de la invención serán evidentes a partir de esta descripción y de las reivindicaciones.

#### Definiciones

45 Las definiciones de grupos funcionales específicos y términos químicos se describen en mayor detalle más adelante. Los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed., cubierta interna, y los grupos funcionales específicos se definen de manera general como se describe allí. Adicionalmente, los principios generales de química orgánica, así como también las unidades estructurales funcionales específicas y reactividad, se describen en Organic Chemistry, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith and March March's Advanced Organic Chemistry, 5ta Edición, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; y Carruthers, Some Modern Methods of Organic Syntheses, 3ra Edición, Cambridge University Press, Cambridge, 1987.

50 Determinados compuestos de la presente invención comprenden uno o más centros asimétricos, y de esta forma pueden existir en diversas formas isoméricas, *por ejemplo*, enantiómeros y/o diastereómeros. Los compuestos proporcionados

aquí pueden estar en la forma de un enantiómero individual, diastereómero o isómero geométrico, o pueden estar en la forma de una mezcla de estereoisómeros, que incluyen mezclas racémicas y mezclas enriquecidas en uno o más estereoisómeros. En determinadas realizaciones, los compuestos de la invención son compuestos enantiopuros. En determinadas otras realizaciones, se proporcionan mezclas de estereoisómeros.

Adicionalmente, determinados compuestos, como se describe aquí pueden tener uno o más enlaces dobles que pueden existir como el isómero *cis* o *trans*, o E o Z, a menos que se indique otra cosa. La invención abarca adicionalmente los compuestos como isómeros individuales sustancialmente libres de otros isómeros, y alternativamente, como mezclas de diversos isómeros, *por ejemplo*, mezclas racémicas de isómeros E/Z o mezclas enriquecidas en un isómero E/Z.

Los términos “enantioméricamente enriquecidos”, “enantioméricamente puros” y “no racémicos”, como se utilizan intercambiabilmente aquí, se refieren a composiciones en las que el porcentaje en peso de un enantiómero es mayor que la cantidad de un enantiómero en una mezcla de control de la composición racémica (*por ejemplo*, mayor de 1:1 en peso). Por ejemplo, una preparación enantioméricamente enriquecida del enantiómero (S), significa una preparación del compuesto que tiene más de 50% en peso del enantiómero (S) con relación al enantiómero (R), más preferiblemente por lo menos 75% en peso, e incluso más preferiblemente por lo menos 80% en peso. En algunas realizaciones, el enriquecimiento puede ser mucho mayor de 80% en peso, proporcionando una preparación “sustancialmente enantioméricamente enriquecida”, “sustancialmente enantioméricamente pura” o “sustancialmente no racémica”, que se refiere a preparaciones de composiciones que tienen por lo menos 85% en peso de un enantiómero con relación a otro enantiómero, más preferiblemente por lo menos 90% en peso, e incluso más preferiblemente por lo menos 95% en peso. Los enantiómeros se pueden aislar de mezclas mediante los métodos conocidos por aquellos expertos en la técnica, que incluyen cromatografía líquida de alta presión quiral (HPLC) y la formación y cristalización de sales quirales; o se pueden preparar enantiómeros preferidos mediante síntesis asimétrica. Véase, *por ejemplo*, Jacques, et al., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen, S.H., et al., *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, E.L. *Stereochemical of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); y Wilen, S.H. *Tables de Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. de Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972).

Los átomos de carbono, a menos que se especifique otra cosa, se pueden sustituir opcionalmente con uno o más sustituyentes. El número de sustituyentes se limita normalmente por el número de valencias disponibles en el átomo de carbono, y se puede sustituir mediante reemplazo de uno o más de los átomos de hidrógeno que estarían disponibles en el grupo no sustituido. Los sustituyentes adecuados se conocen en la técnica e incluyen, pero no se limitan a, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alcoxilo, alquiltio, arilo, ariloxi, ariltio, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, cicloalquilo, heterociclilo, halo, azido, hidroxilo, tio, amino, nitro, nitrilo, imido, amido, ácido carboxílico, aldehído, carbonilo, éster, sililo, haloalquilo, haloalcoxi (*por ejemplo*, perfluoroalcoxi tal como -OCF<sub>3</sub>), =O, =S, y similares.

Cuando se enumera un rango de valores, pretende abarcar cada valor y subrango dentro del rango. Por ejemplo, un grupo alquilo que contiene 1-6 átomos de carbono (alquilo C<sub>1-6</sub>) pretende abarcar, alquilo C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>1-6</sub>, C<sub>2-6</sub>, C<sub>3-6</sub>, C<sub>4-6</sub>, C<sub>5-6</sub>, C<sub>1-5</sub>, C<sub>2-5</sub>, C<sub>3-5</sub>, C<sub>4-5</sub>, C<sub>14</sub>, C<sub>24</sub>, C<sub>34</sub>, C<sub>13</sub>, C<sub>23</sub>, y C<sub>12</sub>.

El término “alquilo”, como se utiliza aquí, se refiere a un radical de hidrocarburo de cadena recta o ramificada, saturada que contiene entre uno y treinta átomos de carbono. En determinadas realizaciones, el grupo alquilo contiene 1-20 átomos de carbono. Los grupos alquilo, a menos que se especifique otra cosa, se pueden sustituir opcionalmente con uno o más sustituyentes. En determinadas realizaciones, el grupo alquilo contiene 1-10 átomos de carbono. En determinadas realizaciones, el grupo alquilo contiene 1-6 átomos de carbono. En determinadas realizaciones, el grupo alquilo contiene 1-5 átomos de carbono. En determinadas realizaciones, el grupo alquilo contiene 1-4 átomos de carbono. En determinadas realizaciones, el grupo alquilo contiene 1-3 átomos de carbono. En determinadas realizaciones, el grupo alquilo contiene 1-2 átomos de carbono. En determinadas realizaciones, el grupo alquilo contiene 1 átomo de carbono. Ejemplos de radicales alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, sec-pentilo, iso-pentilo, tertbutilo, n-pentilo, neopentilo, n-hexilo, sec-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-decilo, n-undecilo, dodecilo, y similares.

El término “alquenilo”, como se utiliza aquí, denota un radical de hidrocarburo de cadena recta o ramificada que tiene por lo menos un enlace doble carbono-carbono mediante el retiro de un único átomo de hidrógeno, y que contiene entre dos y treinta átomos de carbono. Los grupos alquenilo, a menos que se especifique de otra forma, se puede sustituir opcionalmente con uno o más sustituyentes. En determinadas realizaciones, el grupo alquenilo contiene 2-20 átomos de carbono. En determinadas realizaciones, el grupo alquenilo contiene 2-10 átomos de carbono. En determinadas realizaciones, el grupo alquenilo contiene 2-6 átomos de carbono. En determinadas realizaciones, el grupo alquenilo contiene 2-5 átomos de carbono. En determinadas realizaciones, el grupo alquenilo contiene 2-4 átomos de carbono. En determinada realización, el grupo alquenilo contiene 2-3 átomos de carbono. En determinadas realizaciones, el grupo alquenilo contiene 2 átomos de carbono. Los grupos alquenilo incluyen, *por ejemplo*, etenilo, propenilo, butenilo, 1-metil-2-buten-1-ilo, y similares.

El término “alquinilo”, como se utiliza aquí, denota un radical de hidrocarburo de cadena recta o ramificada que tiene por lo menos un enlace triple carbono-carbono mediante el retiro de un único átomo de hidrógeno, y que contiene entre dos y treinta átomos de carbono. Los grupos alquinilo, a menos que se especifique otra cosa, se pueden sustituir opcionalmente por uno o más sustituyentes. En determinadas realizaciones, el grupo alquinilo contiene 2-20 átomos de

5 carbono. En determinadas realizaciones, el grupo alquinilo contiene 2-10 átomos de carbono. En determinadas realizaciones, el grupo alquinilo contiene 2-6 átomos de carbono. En determinadas realizaciones, el grupo alquinilo contiene 2-5 átomos de carbono. En determinadas realizaciones, el grupo alquinilo contiene 2-4 átomos de carbono. En determinadas realizaciones, el grupo alquinilo contiene 2-3 átomos de carbono. En determinadas realizaciones, el grupo alquinilo contiene 2 átomos de carbono. Los grupos alquinilo representativos incluyen, pero no se limitan a, etinilo, 2-propinilo (propargilo), 1-propinilo, y similares.

10 Los términos “cicloalquilo”, utilizados solos o como parte de una unidad estructural más grande, se refieren a un sistema de anillo de hidrocarburo monocíclico o bicíclico saturado que tiene de 3-15 miembros del anillo de carbono. Los grupos cicloalquilo, a menos que se especifique otra cosa, se pueden sustituir opcionalmente por uno o más sustituyentes. En determinadas realizaciones, los grupos cicloalquilo contienen 3-10 miembros del anillo de carbono. En determinadas realizaciones, los grupos cicloalquilo contienen 3-9 miembros del anillo de carbono. En determinadas realizaciones, los grupos cicloalquilo contienen 3-8 miembros del anillo de carbono. En determinadas realizaciones, los grupos cicloalquilo contienen 3-7 miembros del anillo de carbono. En determinadas realizaciones, los grupos cicloalquilo contienen 3-5 miembros del anillo de carbono. Los grupos cicloalquilo incluyen, sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y ciclooctilo. El término “cicloalquilo” también incluye sistemas de anillo de hidrocarburo saturados que se fusionan a uno o más anillos arilo o heteroarilo, tales como decahidronaftilo o tetrahidronaftilo, en donde el punto de unión está en el anillo de hidrocarburo saturado.

20 El término “arilo” utilizado solo o como parte de una unidad estructural más grande (como el “aralquilo”), se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburo monocíclico y bicíclico aromático que tiene un total de 6-10 miembros del anillo de carbono. Los grupos arilo, a menos que se especifique otra cosa, pueden sustituir opcionalmente uno o más sustituyentes. En determinadas realizaciones de la presente invención, “arilo” se refiere a un sistema de anillo aromático que incluye, pero no se limita a, fenilo, bifenilo, naftilo, antracilo y similares, que puede llevar uno o más sustituyentes. También se incluye dentro del alcance del término “arilo”, como se utiliza aquí, es un grupo en el que un anillo arilo se fusiona a uno o más anillos no aromáticos, tales como indanilo, eftalimidilo o tetrahidronaftalilo, y similares, en donde el punto de unión está en el anillo arilo.

30 El término “aralquilo” se refiere a un grupo alquilo, como se define aquí, sustituido por un grupo arilo, como se define aquí, en donde el punto de unión está en el grupo alquilo.

35 El término “heteroátomo” se refiere un boro, fósforo, selenio, nitrógeno, oxígeno, o azufre, e incluye cualquier forma oxidada de nitrógeno o azufre, y cualquier forma cuaternizada de nitrógeno abásico.

40 Los términos “heteroarilo” utilizado solo o como parte de una unidad estructural mayor, *por ejemplo*, “heteroaralquilo”, se refieren a un sistema de anillo de hidrocarburo monocíclico o bicíclico aromático que tiene 5-10 átomos de anillo en donde los átomos de anillo comprenden, además de los átomos de carbono, de uno a cinco heteroátomos. Los grupos heteroarilo, a menos que se especifique otra cosa, se pueden sustituir opcionalmente uno o más sustituyentes. Cuando se utiliza en referencia a un átomo de anillo de un grupo heteroarilo, el término “nitrógeno” incluye un nitrógeno sustituido. Los grupos heteroarilo incluyen, sin limitación, tienilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolizínilo, purinilo, naftiridinilo, y epteridinilo. Los términos “heteroarilo” y “heteroar-”, como se utilizan aquí, también incluye grupos en los que un anillo heteroarilo se fusiona a uno o más anillos arilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, en donde el punto de unión está en el anillo heteroarilo. Ejemplos no limitantes incluyen indolilo, isoindolilo, benzotienilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, indazolilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinolinilo, eftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 4*H*-quinolizínilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, tetrahidroquinolinilo, y tetrahidroisoquinolinilo.

50 El término “heteroaralquilo” se refiere a un grupo alquilo, como se define aquí, sustituido por un grupo heteroarilo, como se define aquí, en donde el punto de unión está en el grupo alquilo.

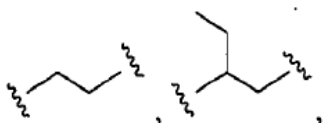
55 Como se utiliza aquí, los términos “heterocicloalquilo” o “heterociclilo” se refieren a un hidrocarburo monocíclico de 5-7 miembros no aromático estable o hidrocarburo bicíclico de 7-10 miembros no aromático estable que es ya sea saturado o parcialmente insaturado, y que tiene, además de los átomos de carbono, uno o más heteroátomos. Los grupos heterocicloalquilo o heterociclilo, a menos que se especifique otra cosa, se puede sustituir opcionalmente uno o más sustituyentes. Cuando se utiliza en referencia a un átomo de anillo de un grupo heterocicloalquilo, el término “nitrógeno” incluye un nitrógeno sustituido. El punto de unión de un grupo heterocicloalquilo puede estar en cualquiera de sus átomos de anillo de carbono o heteroátomo que resulta en una estructura estable. Ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen, sin limitación, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, pirrolidinilo, pirrolidonilo, piperidinilo, pirrolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, decahidroquinolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, dioxanilo, dioxolanilo, diazepinilo, oxazepinilo, tiazepinilo, morfolinilo, y quinuclidinilo. “Heterocicloalquilo” también incluye grupos en los que el anillo heterocicloalquilo se fusiona a uno o más anillos arilo, heteroarilo o cicloalquilo, tal como indolinilo, cromanilo, fenantridinilo, o tetrahidroquinolinilo, en donde el radical o punto de unión está en el anillo heterocicloalquilo.

65

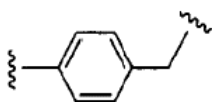
El término “no saturado”, como se utiliza aquí, significa que una unidad estructural tiene uno o más enlaces dobles o triples.

5 Como se utiliza aquí, el término “parcialmente insaturados” se refiere a un unidad estructural del anillo que incluye por lo menos un enlace doble o triple. El término “parcialmente insaturado” pretende abarcar anillos que tienen múltiples sitios de insaturación, pero no pretende incluir grupos aromáticos, tales como unidades estructurales arilo o heteroarilo, como se define aquí.

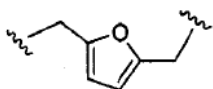
10 El término “dirradical” como se utiliza aquí se refiere a grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo, heteroarilo, y heteroaralquilo, como se describe aquí, en donde 2 átomos de hidrógeno se retiran para formar una unidad estructural divalente. Los dirradicales finalizan normalmente con un sufijo de “-eno”. Por ejemplo, los dirradicales alquilo se denominan como alquilenos (por ejemplo:



15 y  $-(CR'_2)_x-$  en donde  $R'$  es hidrógeno u otro sustituyente y  $x$  es 1, 2, 3, 4, 5 o 6); los dirradicales alquenilo se denominan como “alquilenos”; los dirradicales alquinilo se denominan como “alquinilenos”; los dirradicales arilo y aralquilo se denominan como “arilenos” y “aralquilenos”, respectivamente (por ejemplo:



20 ); los dirradicales heteroarilo y heteroaralquilo se denominan como “heteroarilenos” y “heteroaralquilenos”, respectivamente (por ejemplo:



25 ); los dirradicales cicloalquilo se denominan como “cicloalquilenos”; los dirradicales heterocicloalquilo se denominan como “heterocicloalquilenos”; y similares.

30 Los términos “halo” y “halógeno” como se utiliza aquí se refieren a un átomo seleccionad de flúor (fluoro, -F), cloro (cloro, -Cl), bromo (bromo, -Br), y yodo (yodo, -I).

35 Como se utiliza aquí, el término “haloalquilo” se refiere a un grupo alquilo, como se describe aquí, en donde uno o más de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se reemplaza con uno o más átomos de halógeno. En determinadas realizaciones, el grupo haloalquilo es un grupo perhaloalquilo, es decir, que tiene todos los átomos de hidrógeno del grupo alquilo reemplazados con halógenos (por ejemplo, tal como el grupo perfluoroalquilo  $-CF_3$ ).

Como se utiliza aquí, el término “azido” se refiere al grupo  $-N_3$ .

40 Como se utiliza aquí, el término “nitrilo” se refiere al grupo  $-CN$ .

Como se utiliza aquí, el término “nitro” se refiere al grupo  $-NO_2$ .

45 Como se utiliza aquí, el término “hidroxilo” o “hidroxi” se refiere al grupo  $-OH$ .

Como se utiliza aquí, el término “tiol” o “tio” se refiere al grupo  $-SH$ .

Como se utiliza aquí, el término “ácido carboxílico” se refiere al grupo  $-CO_2H$ .

50 Como se utiliza aquí, el término “aldehído” se refiere al grupo  $-CHO$ .

Como se utiliza aquí, el término “alcoxi” se refiere al grupo  $-OR'$ , en donde  $R'$  es un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo, como se define aquí.



Como se utiliza aquí, el término “ariloxi” se refiere al grupo  $-OR'$ , en donde cada  $R'$  es un grupo arilo o heteroarilo, como se define aquí.

5 Como se utiliza aquí, el término “alquilotio” o “alquilotiooxi” se refiere al grupo  $-SR'$ , en donde cada  $R'$  es, independientemente, una unidad estructural de carbono, tal como, por ejemplo, un grupo alquilo, alquenilo, o alquinilo, como se define aquí.

10 Como se utiliza aquí, el término “ariltio” se refiere al grupo  $-SR'$ , en donde cada  $R'$  es un grupo arilo o heteroarilo, como se define aquí.

15 Como se utiliza aquí, el término “amino” se refiere al grupo  $-NR'_2$ , en donde cada  $R'$  es, independientemente, hidrógeno, una unidad estructural de carbono, tal como, por ejemplo, un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo o heteroarilo, como se define aquí, o dos grupos  $R'$  juntos con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un anillo de 5-8 miembros.

20 Como se utiliza aquí, el término “carbonilo” se refiere al grupo  $-C(=O)R'$ , en donde  $R'$  es, independientemente, una unidad estructural de carbono, tal como, por ejemplo, un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo o heteroarilo, como se define aquí.

25 Como se utiliza aquí, el término “éster” se refiere al grupo  $-C(=O)OR'$  o  $-OC(=O)R'$  en donde cada  $R'$  es, independientemente, una unidad estructural de carbono, tal como, por ejemplo, un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo o heteroarilo, como se define aquí.

30 Como se utiliza aquí, el término “amida” o “amido” se refiere al grupo  $-C(=O)N(R')_2$  o  $-NR'C(=O)R'$  en donde cada  $R'$  es, independientemente, hidrógeno o a unidad estructural de carbono, tal como, por ejemplo, un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo o heteroarilo, como se define aquí, o dos grupos  $R'$  juntos con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un anillo de 5-8 miembros.

35 Como se utiliza aquí, el término “imida” o “imido” se refiere al grupo  $-C(=NR')N(R')_2$  o  $-NR'C(=NR')R'$  en donde cada  $R'$  es, independientemente, hidrógeno o una unidad estructural de carbono, tal como, por ejemplo, un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo o heteroarilo, como se define aquí, o en donde dos grupos  $R'$  juntos con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un anillo de 5-8 miembros.

40 Como se utiliza aquí “sililo” se refiere al grupo  $-Si(R')_3$  en donde  $R'$  es una unidad estructural de carbono, tal como, por ejemplo, un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo o heteroarilo.

45 El término “sal” se refiere a sales de adición de ácido orgánico e inorgánico de los compuestos de la presente invención. Ejemplos no limitantes de sales representativas incluyen sales derivadas de ácidos orgánicos e inorgánicos adecuados, *por ejemplo*, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o al utilizar otros métodos utilizados en la técnica tal como intercambio de iones. Otras sales de adición ácida incluyen sales adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3- fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, valerato, y similares (véase, por ejemplo, Berge et al. (1977) “Pharmaceutical Salts”, J. Pharm. Sci. 66:1-19, incorporado aquí como referencia).

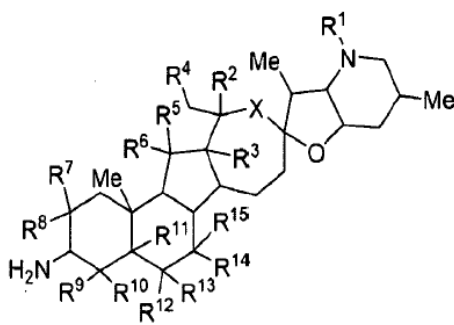
50 Breve descripción de los dibujos

La FIGURA 1 describe la síntesis química de IPI-926 en seis etapas del material de partida cetona como se describe en Tremblay et al., “Discovery of a Potent and Orally Active Hedgehog Pathway Antagonist (IPI-926)” J. Med. Chem. (2009) 52:4400-4418. El método de transaminación de la invención acorta esta ruta mediante por lo menos tres etapas.

55 La FIGURA 2 describe dos tipos de transaminación enzimática. *La figura 2a* describe la deshidrogenasa L-alanina (LADH) / deshidrogenasa formiato (FDH) que promueve la transaminación. *La figura 2b* describe la deshidrogenasa lactato (LDH) / Deshidrogenasa glucosa (GDH) que promueve la transaminación.

60 Descripción detallada

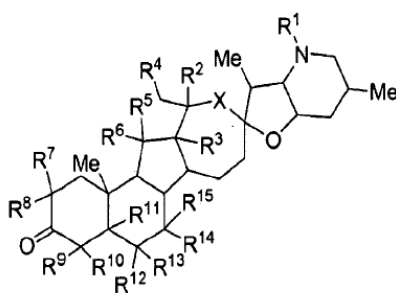
Se proporciona un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (II):



(II)

o una sal del mismo;  
de un compuesto de la fórmula (I):

5



(I)

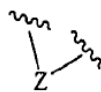
o una sal del mismo; en donde:

10

R<sup>1</sup> es H, alquilo, alqueniilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, haloalquilo, -OR<sup>16</sup>, -C(O)R<sup>16</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>16</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>16</sup>, -C(O)N(R<sup>17</sup>)(R<sup>17</sup>), -[C(R<sup>16</sup>)<sub>2</sub>]<sub>q</sub>-R<sup>16</sup>, -[(W)-N(R<sup>17</sup>)C(O)]<sub>q</sub>-R<sup>16</sup>, [(W)-C(O)]<sub>q</sub>-R<sup>16</sup>, -[(W)-C(O)O]<sub>q</sub>-R<sup>16</sup>, -[(W)-OC(O)]<sub>q</sub>-R<sup>16</sup>, -[(W)-SO<sub>2</sub>]<sub>q</sub>-R<sup>16</sup>, -[(W)-N(R<sup>17</sup>)SO<sub>2</sub>]<sub>q</sub>-R<sup>16</sup>, -[(W)-C(O)N(R<sup>17</sup>)]<sub>q</sub>-R<sup>16</sup>, -[(W)-O]<sub>q</sub>-R<sup>16</sup>, -[(W)-N(R<sup>17</sup>)]<sub>q</sub>-R<sup>16</sup>, o -[(W)-S]<sub>q</sub>-R<sup>16</sup>; en donde W es un dirradical y q es 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

15

cada R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es, independientemente, H, alquilo, alqueniilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, haloalquilo, halo, -OR<sup>16</sup>, -OR<sup>16</sup>, -N(R<sup>17</sup>)<sub>2</sub>, o -SR<sup>16</sup>, o R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tomados juntos forman un enlace doble o forman un grupo



20

en donde Z es NR<sup>17</sup>, O, o C(R<sup>18</sup>)<sub>2</sub>;

R<sup>4</sup> es independientemente H, halo, -OR<sup>16</sup>, -N(R<sup>17</sup>)<sub>2</sub>, o -SR<sup>16</sup>;

25

cada R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup>, es, independientemente, H, alquilo, alqueniilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, halo, -OR<sup>16</sup>, -N(R<sup>17</sup>)<sub>2</sub>, o -SR<sup>16</sup>;

o R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> tomados juntos con el carbono al que se unen, forman C=O, C=S, C=N-OR<sup>17</sup>, C=N-R<sup>17</sup>, C=NN(R<sup>17</sup>)<sub>2</sub>, o forman un anillo de 3-8 miembros opcionalmente sustituido;

30

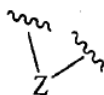
cada R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> es, independientemente, H, alquilo, alqueniilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, halo, -OR<sup>16</sup>, -N(R<sup>17</sup>)<sub>2</sub>, o -SR<sup>16</sup>; o R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> tomados juntos,

o R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> tomados juntos, forman un enlace doble o forman un grupo



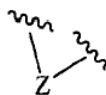
35

- en donde Z es  $\text{NR}^{17}$ , O, o  $\text{C}(\text{R}^{18})_2$ ;
- cada  $\text{R}^{14}$  y  $\text{R}^{15}$  es, independientemente, H, halo,  $-\text{OR}^{16}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{17})_2$ , o  $-\text{SR}^{16}$ ;
- 5 o  $\text{R}^{14}$  y  $\text{R}^{15}$  tomados juntos con el carbono al que se unen, forman  $\text{C}=\text{O}$  o  $\text{C}=\text{S}$ ;
- X es un enlace o el grupo  $-\text{C}(\text{R}^{19})_2-$ ; en donde cada  $\text{R}^{19}$  es, independientemente, H, alquilo, aralquilo, halo,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OR}^{16}$ , o  $-\text{N}(\text{R}^{17})_2$ ;
- 10  $\text{R}^{16}$  es H, alquilo, alquenoilo, alquinoilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo o  $-\text{[C}(\text{R}^{20})_2]_p-\text{R}^{21}$  en donde p es 0-6; o cualesquiera dos ocurrencias de  $\text{R}^{16}$  en el mismo sustituyente se toman juntas para formar un anillo opcionalmente sustituido de 4-8 miembros;
- 15  $\text{R}^{17}$  es H, alquilo, alquenoilo, alquinoilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo,  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{20}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{20}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^{20}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{20})_2$ , o  $-\text{[C}(\text{R}^{20})_2]_p-\text{R}^{21}$  en donde p es 0-6; o cualesquiera dos ocurrencias de  $\text{R}^{17}$  en el mismo sustituyente se toman juntas para formar un anillo opcionalmente sustituido de 4-8 miembros;
- 20  $\text{R}^{18}$  es H, alquilo, alquenoilo, alquinoilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, halo,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OR}^{20}$ ,  $-\text{OSi}(\text{R}^{20})_3$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{20}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{20}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^{20}$ , o  $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{20})_2$ ;
- 25  $\text{R}^{20}$  es H, alquilo, alquenoilo, alquinoilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo, heteroarilo, o heteroaralquilo; o cualesquiera dos ocurrencias de  $\text{R}^{20}$  en el mismo sustituyente se toman juntas para formar un anillo opcionalmente sustituido de 4-8 miembros;
- 30  $\text{R}^{21}$  es  $-\text{OR}^{22}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{22})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{22}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{22})\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{22}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{22})\text{SO}_2(\text{R}^{22})$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{22}\text{N}(\text{R}^{22})_2$ ,  $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{22}\text{N}(\text{R}^{22})(\text{R}^{22})$ ,  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{22})(\text{R}^{22})$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{22})(\text{R}^{22})$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{22}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{OH})(\text{R}^{22})$ ,  $-\text{OS}(\text{O})_2\text{OR}^{22}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^{22}$ ,  $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^{22})(\text{OR}^{22})$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{22})\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{22})(\text{OR}^{22})$ , o  $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{22})(\text{OR}^{22})$ ; y
- 35  $\text{R}^{22}$  es H, alquilo, alquenoilo, alquinoilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo; o cualesquiera dos ocurrencias de  $\text{R}^{22}$  en el mismo sustituyente se toman juntas para formar un anillo opcionalmente sustituido de 4-8 miembros; el proceso comprende poner en contacto un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo, una molécula donante amino, y una enzima transaminasa de amina omega en una solución para proporcionar un compuesto de la fórmula (II) o una sal del mismo.
- 40 En determinadas realizaciones,  $\text{R}^1$  es H, alquilo, alquenoilo, alquinoilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, haloalquilo,  $-\text{OR}^{16}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^{16}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^{16}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{17})(\text{R}^{17})$ , o  $-\text{[C}(\text{R}^{16})_2]_q-\text{R}^{16}$ . En determinadas realizaciones,  $\text{R}^1$  es H, aralquilo,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^{16}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^{16}$  o  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{17})(\text{R}^{17})$ . En determinadas realizaciones,  $\text{R}^1$  es H, aralquilo o  $-\text{CO}_2\text{R}^{16}$ .
- 45 En determinadas realizaciones,  $\text{R}^1$  es H.
- En determinadas realizaciones,  $\text{R}^1$  es aralquilo.
- En determinadas realizaciones,  $\text{R}^1$  es  $-\text{CO}_2\text{R}^{16}$ . En determinadas realizaciones,  $\text{R}^1$  es  $-\text{CO}_2\text{R}^{16}$  y  $\text{R}^{16}$  es alquilo, alquenoilo, alquinoilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo. En determinadas realizaciones,  $\text{R}^1$  es un grupo  $-\text{Boc}$  (por ejemplo, en donde  $\text{R}^1$  es  $-\text{CO}_2\text{R}^{16}$  y  $\text{R}^{16}$  es t-butilo). En determinadas realizaciones,  $\text{R}^1$  es un grupo  $-\text{CBz}$  (por ejemplo, en donde  $\text{R}^1$  es  $-\text{CO}_2\text{R}^{16}$  y  $\text{R}^{16}$  es bencilo).
- 50 En determinadas realizaciones,  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$  tomados juntos forman un enlace doble.
- En determinadas realizaciones,  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$  forman un grupo:



- 55 en donde Z es  $-\text{NR}^{17}$ ,  $-\text{O}$ , o  $-\text{C}(\text{R}^{18})_2-$ . En determinadas realizaciones, Z es  $-\text{C}(\text{R}^{18})_2-$ . En determinadas realizaciones, Z es  $-\text{CH}_2-$ .

- 60 En determinadas realizaciones, X es un enlace. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, en donde  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$  se toman juntas forman un enlace doble, o en donde  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$  forman un grupo:



y Z es  $-NR^{17}$ -,  $-O$ -, o  $-C(R^{18})_2$ -, entonces X es un enlace.

5 En determinadas realizaciones, X es el grupo  $-C(R^{19})_2$ -. En determinadas realizaciones,  $R^{19}$  es H, por ejemplo, en donde X es  $-CH_2$ -.

10 En determinadas realizaciones, en donde  $R^2$  y  $R^3$  se toman juntas forman un enlace doble, entonces X es el grupo  $-C(R^{19})_2$ -. En determinadas realizaciones, en donde  $R^2$  y  $R^3$  se toman juntas forman un enlace doble, entonces X es el grupo  $-CH_2$ -.

En determinadas realizaciones,  $R^4$  es H.

15 En determinadas realizaciones, cada  $R^5$  y  $R^6$ , es, independientemente, H, o  $R^5$  y  $R^6$  tomados juntos, junto con el carbono al que se unen, forman  $C=O$ . En determinadas realizaciones, cada uno de  $R^5$  y  $R^6$  es independientemente H. En determinadas realizaciones,  $R^5$  y  $R^6$  tomados juntos con el carbono al que se unen forman  $C=O$ .

En determinadas realizaciones,  $R^7$  y  $R^8$  son cada uno H.

20 En determinadas realizaciones,  $R^9$  y  $R^{10}$  son cada uno H.

En determinadas realizaciones,  $R^{11}$  es H.

25 En determinadas realizaciones,  $R^{12}$  y  $R^{13}$  son cada uno H.

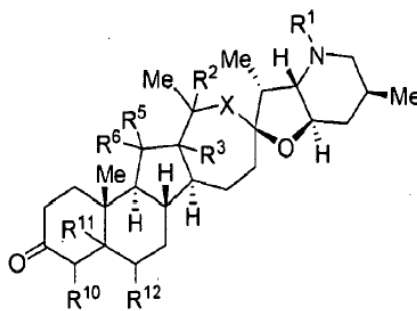
En determinadas realizaciones,  $R^{14}$  y  $R^{15}$  son cada uno H.

En determinadas realizaciones, cada uno de  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$  y  $R^{15}$  es H.

30 En determinadas realizaciones,  $R^9$  es H y  $R^{10}$  y  $R^{11}$  tomados juntos forman un enlace doble.

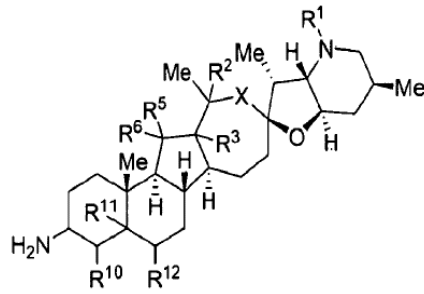
En determinadas realizaciones,  $R^{13}$  es H, y  $R^{11}$  y  $R^{12}$  tomados juntos forman un enlace doble.

35 En determinadas realizaciones, el compuesto de la fórmula (I) es un compuesto de la fórmula (I-AA):



(I-AA)

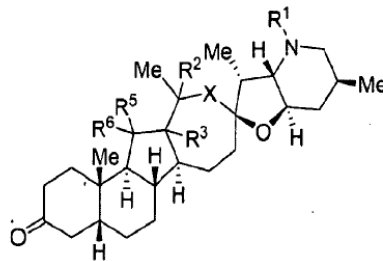
o sal del mismo, y el compuesto de la fórmula (II) es un compuesto de la fórmula (II-AA):



(II-AA)

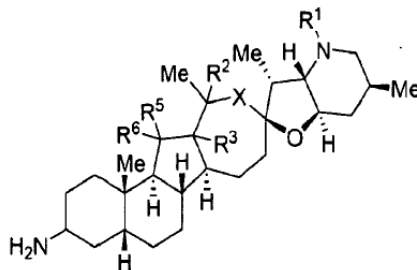
o sal del mismo, en donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$  y X son como se define aquí.

5 En determinadas realizaciones, el compuesto de la fórmula (I) es un compuesto de la fórmula (I-BB):



(I-BB)

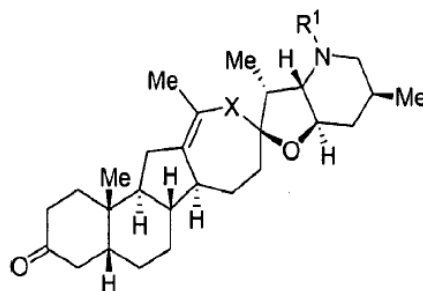
10 o sal del mismo,  
y el compuesto de la fórmula (II) es un compuesto de la fórmula (II-BB):



(II-BB)

15 o sal del mismo,  
en donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  y X son como se define aquí.

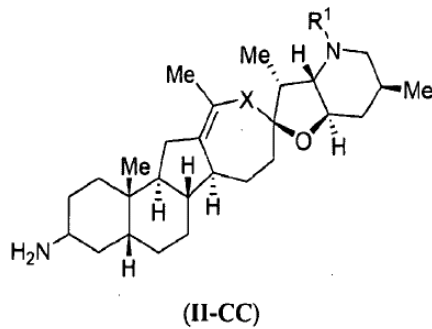
En determinadas realizaciones, el compuesto de la fórmula (I) es un compuesto de la fórmula (I-CC):



(I-CC)

20 o sal del mismo,

y el compuesto de la fórmula (II) es un compuesto de la fórmula (II-CC):



5 o sal del mismo,  
en donde R<sup>1</sup> y X son como se define aquí.

Los compuestos de ejemplo de la fórmula (I) se proporcionan en la Patente Estadounidense No. 7,230,004, Patente  
10 Estadounidense No. 7,407,967, Publicación Estadounidense No. 20080293754, y Publicación Estadounidense No.  
20090012109.

En determinadas realizaciones, el compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo, y un compuesto de la fórmula (II) o  
15 una sal del mismo, se seleccionan del grupo de compuestos, o sales de los mismos, proporcionados en las Tablas 1, 2,  
3 y 4, y en donde R<sup>1</sup> es como se definió anteriormente y aquí:

Tabla 1.	
Compuesto de la fórmula (I)	Compuesto de la fórmula (II)
<p>(I-a)</p>	<p>(II-a)</p>
<p>(I-b)</p>	<p>(II-b)</p>

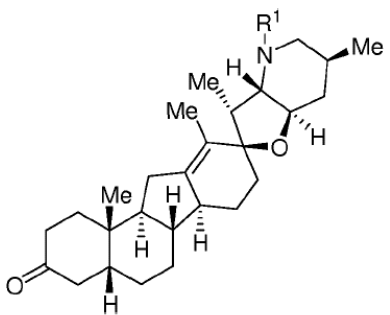
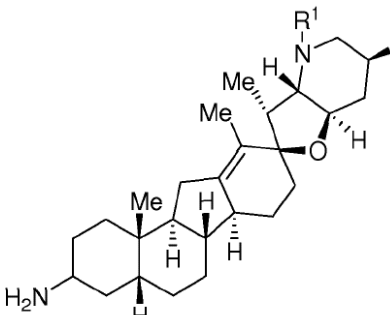
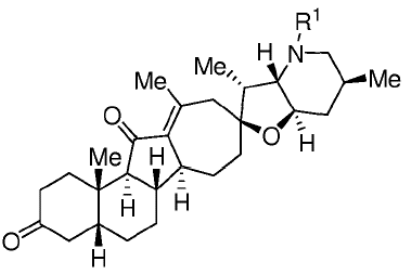
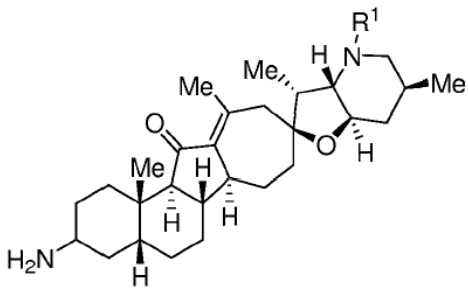
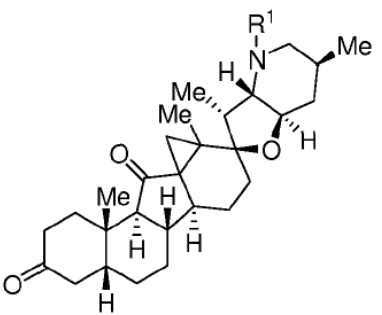
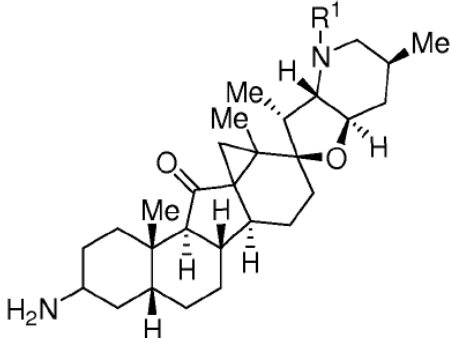
Tabla 1.	
Compuesto de la fórmula (I)	Compuesto de la fórmula (II)
 <p>(I-c)</p>	 <p>(II-c)</p>
 <p>(I-d)</p>	 <p>(II-d)</p>
 <p>(I-e)</p>	 <p>(II-e)</p>

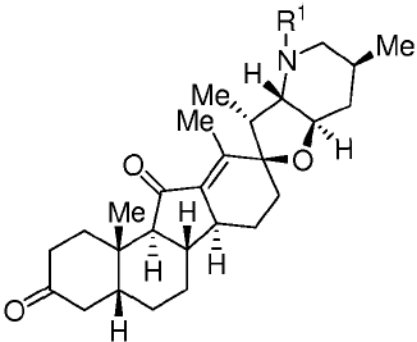
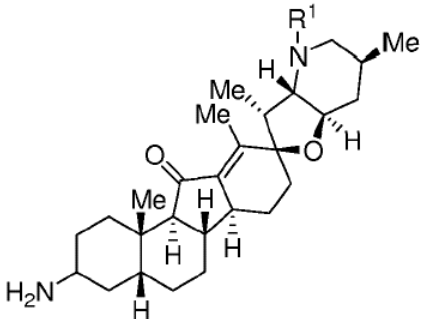
Tabla 1.	
Compuesto de la fórmula (I)	Compuesto de la fórmula (II)
 <p>(I-f)</p>	 <p>(II-f)</p>

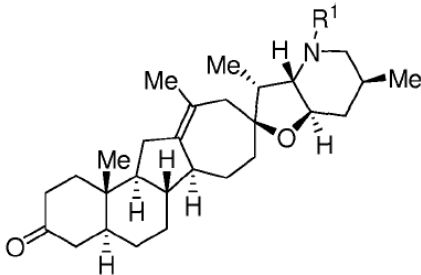
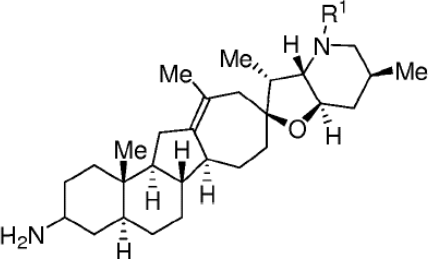
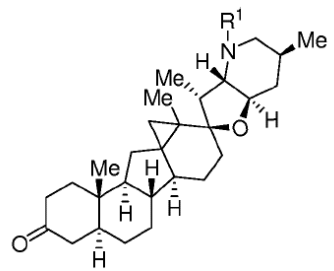
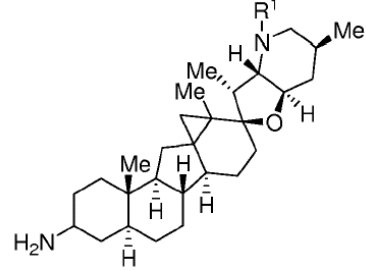
Tabla 2.	
Compuesto de la fórmula (I)	Compuesto de la fórmula (II)
 <p>(I-g)</p>	 <p>(II-g)</p>
 <p>(I-h)</p>	 <p>(II-h)</p>



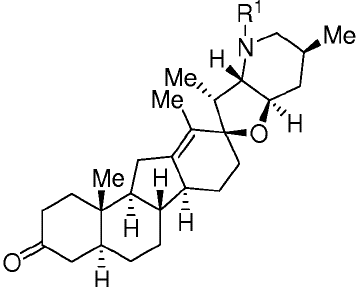
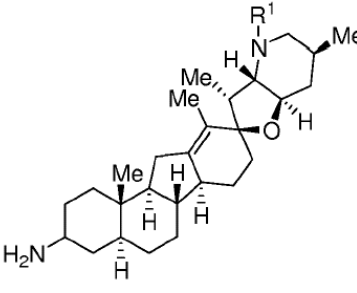
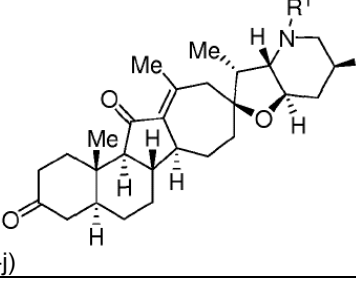
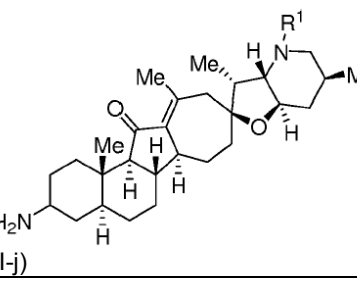
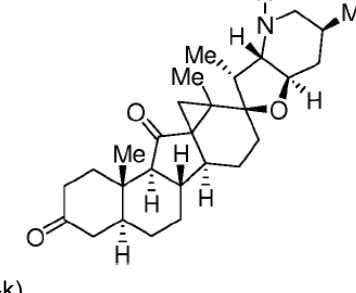
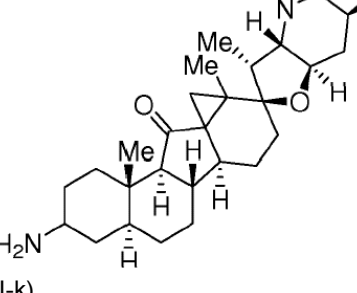
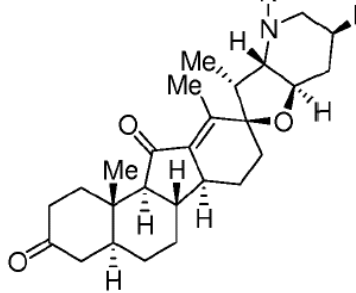
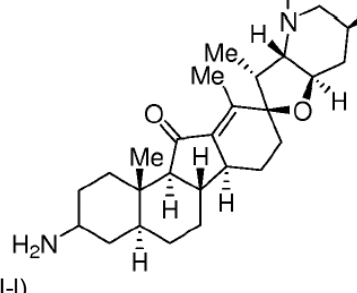
Tabla 2.	
Compuesto de la fórmula (I)	Compuesto de la fórmula (II)
 <p>(I-i)</p>	 <p>(II-i)</p>
 <p>(I-j)</p>	 <p>(II-j)</p>
 <p>(I-k)</p>	 <p>(II-k)</p>
 <p>(I-l)</p>	 <p>(II-l)</p>

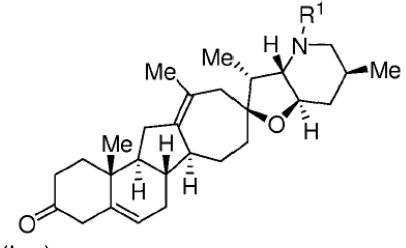
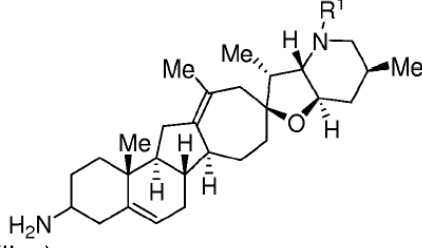
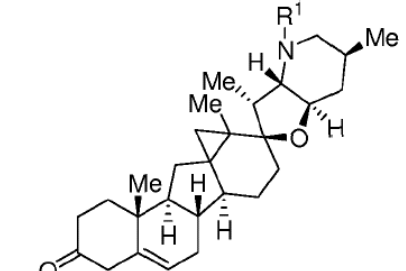
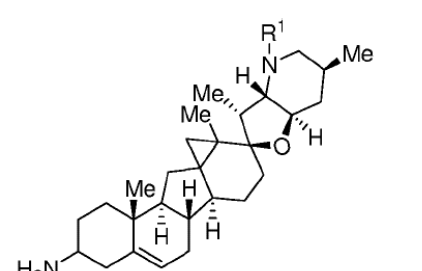
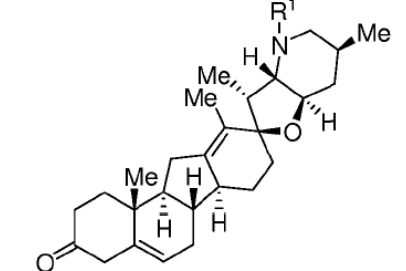
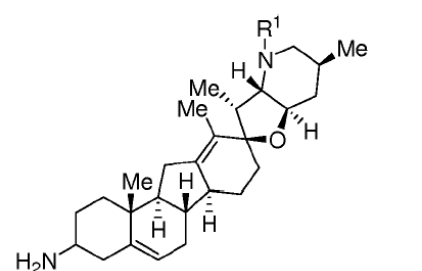
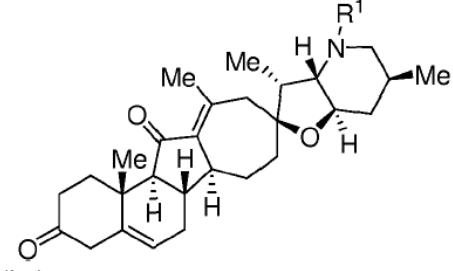
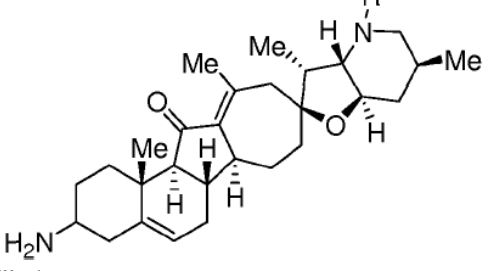
Tabla 3.	
Compuesto de la fórmula (I)	Compuesto de la fórmula (II)
 <p>(I-m)</p>	 <p>(II-m)</p>
 <p>(I-n)</p>	 <p>(II-n)</p>
 <p>(I-o)</p>	 <p>(II-o)</p>
 <p>(I-p)</p>	 <p>(II-p)</p>

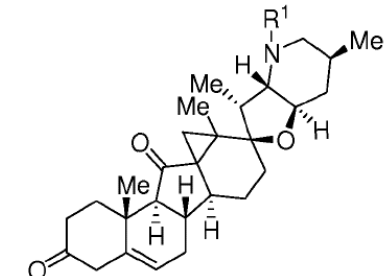
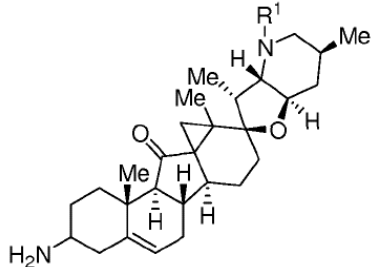
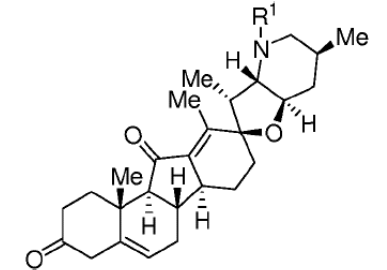
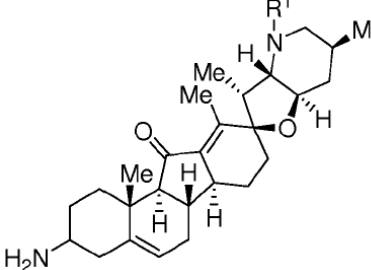
Tabla 3.	
Compuesto de la fórmula (I)	Compuesto de la fórmula (II)
 <p>(I-q)</p>	 <p>(II-q)</p>
 <p>(I-r)</p>	 <p>(II-r)</p>

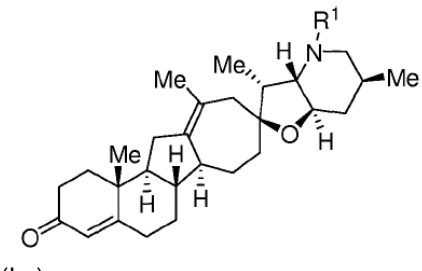
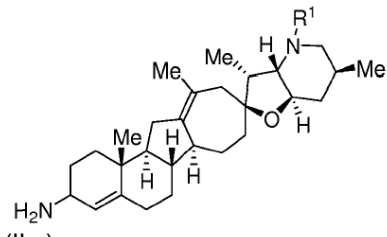
Tabla 4.	
Compuesto de la fórmula (I)	Compuesto de la fórmula (II)
 <p>(I-s)</p>	 <p>(II-s)</p>

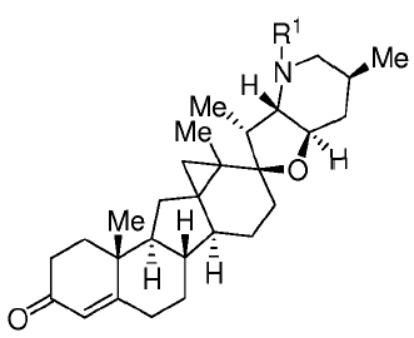
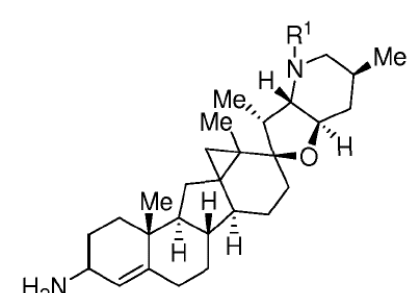
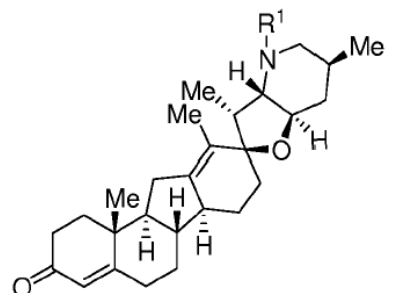
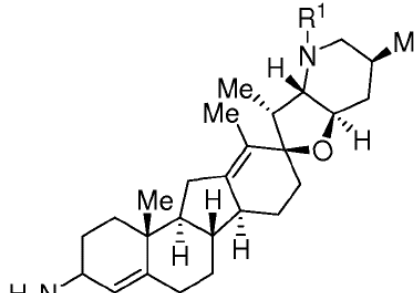
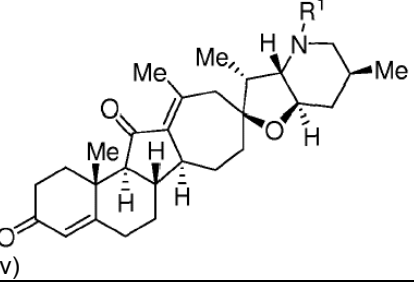
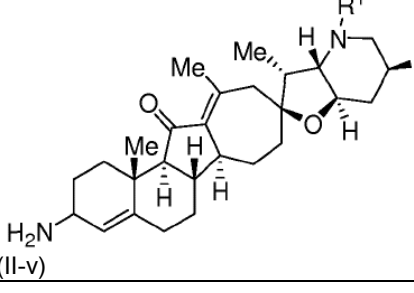
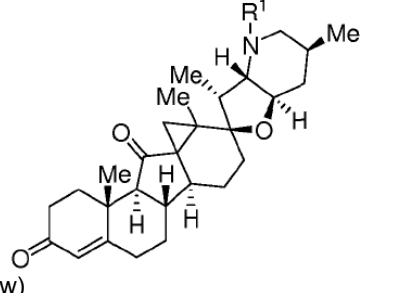
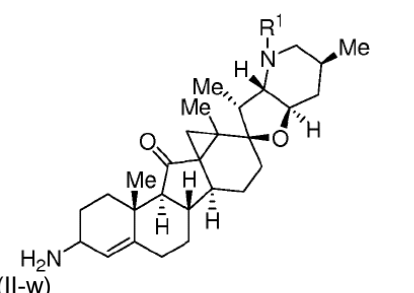
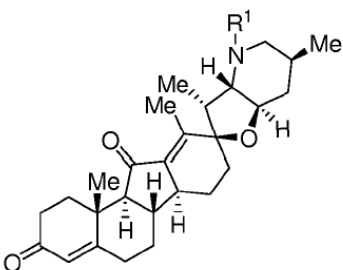
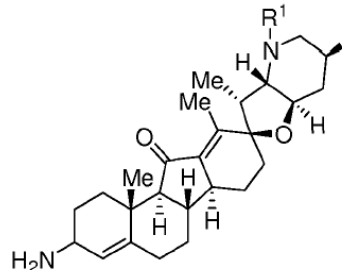
Tabla 4.	
Compuesto de la fórmula (I)	Compuesto de la fórmula (II)
 <p>(I-t)</p>	 <p>(II-t)</p>
 <p>(I-u)</p>	 <p>(II-u)</p>
 <p>(I-v)</p>	 <p>(II-v)</p>
 <p>(I-w)</p>	 <p>(II-w)</p>

Tabla 4.	
Compuesto de la fórmula (I)	Compuesto de la fórmula (II)
 <p>(I-x)</p>	 <p>(II-x)</p>

En determinadas realizaciones, R<sup>1</sup> es H.

En determinadas realizaciones, R<sup>1</sup> es aralquilo.

5

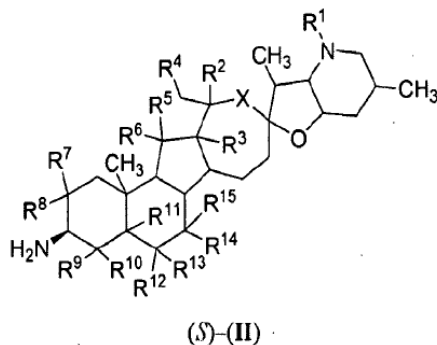
En determinadas realizaciones, R<sup>1</sup> es -CO<sub>2</sub>R<sup>16</sup>. En determinadas realizaciones, R<sup>1</sup> es -CO<sub>2</sub>R<sup>16</sup> y R<sup>16</sup> es alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo. En determinadas realizaciones, R<sup>1</sup> es un grupo -Boc (*por ejemplo*, en donde R<sup>1</sup> es -CO<sub>2</sub>R<sup>16</sup> y R<sup>16</sup> es t-butilo). En determinadas realizaciones, R<sup>1</sup> es un grupo -CBz (*por ejemplo*, en donde R<sup>1</sup> es -CO<sub>2</sub>R<sup>16</sup> y R<sup>16</sup> es bencilo).

10

En determinadas realizaciones, el proceso genera preferiblemente un compuesto de la fórmula (II), o una sal del mismo, de un compuesto de la fórmula (I), o sal del mismo, en donde el grupo amino nuevamente formado proporcionado en la fórmula (II) tiene *estereoquímica (R) o (S)*.

15

Por ejemplo, en determinadas realizaciones, el proceso genera preferiblemente un compuesto de la fórmula (II), o sal del mismo, en donde el grupo amino nuevamente formado tiene estereoquímica (S), *por ejemplo*, un compuesto de la fórmula (S)-(II):

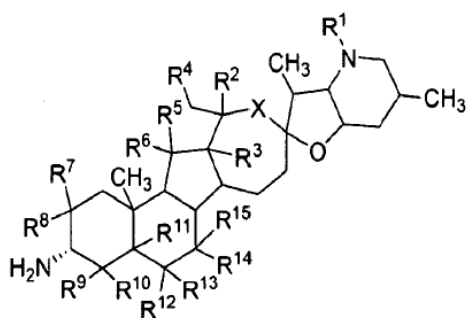


20

o una sal del mismo, en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup> y X son como se define aquí.

25

En determinadas realizaciones, el proceso genera preferiblemente un compuesto de la fórmula (II), o sal del mismo, en donde el grupo amino nuevamente formado tiene estereoquímica (R), *por ejemplo*, un compuesto de la fórmula (R)-(II):



(R)-(II)

o una sal del mismo,  
 en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup> y X son como se define aquí.

5

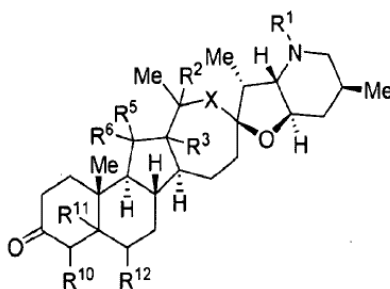
Como se utiliza aquí, "genera preferiblemente" se refiere a la producción de un estereoisómero de un compuesto de la fórmula (II) en exceso sobre el otro estereoisómero. En determinadas realizaciones, el proceso genera preferiblemente un compuesto de la fórmula (II), o una sal del mismo, en donde el grupo amino nuevamente formado tiene (R) o estereoquímica (S), mayor de 40% exceso diastereomérico (de), mayor de 50% de, mayor de 60% de, mayor de 70% de, mayor de 75% de, mayor de 80% de, mayor de 85% de, mayor de 90% de, mayor de 95% de, mayor de 98% de, o mayor de 99% de, según se determina mediante HPLC.

10

En una realización preferida, el proceso genera preferiblemente un compuesto de la fórmula (II), o sal del mismo, en donde el grupo amino nuevamente formado tiene estereoquímica (R).

15

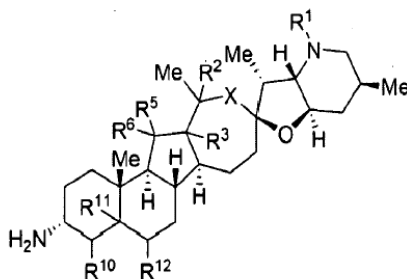
Por ejemplo, en determinadas realizaciones, el compuesto de la fórmula (I) es de la fórmula (I-AA):



(I-AA)

20

o sal del mismo,  
 y el compuesto de la fórmula (II) es de la fórmula (R)-(II-AA):

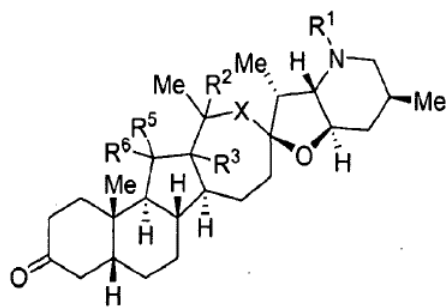


(R)-(II-AA)

25

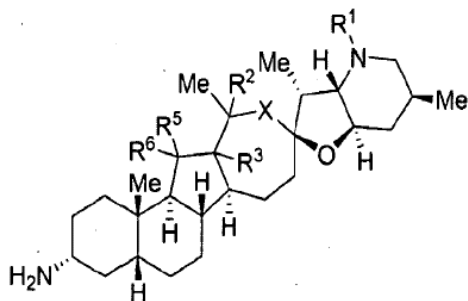
o sal del mismo,  
 en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> y X son como se define aquí.

En determinadas realizaciones, el compuesto de la fórmula (I) es de la fórmula (I-BB):



(I-BB)

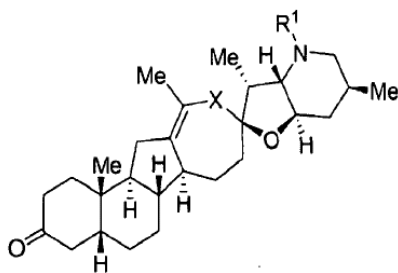
5 o sal del mismo,  
y el compuesto de la fórmula (II) es de la fórmula (R)-(II-BB):



(R)-(II-BB)

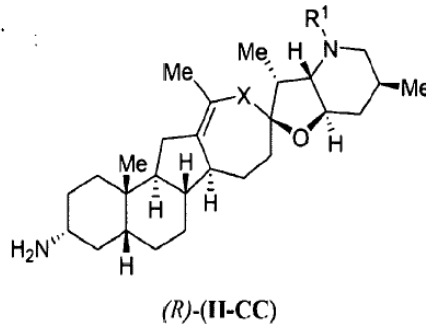
10 o sal del mismo,  
en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y X son como se define aquí.

En determinadas realizaciones, el compuesto de la fórmula (I) es de la fórmula (I-CC):



(I-CC)

15 o sal del mismo,  
y el compuesto de la fórmula (II) es de la fórmula (R)-(II-CC):



o sal del mismo, en donde R<sup>1</sup> y X son como se define aquí.

5 En otra realización preferida, el compuesto de las fórmulas (I) y (II) se seleccionan del grupo de compuestos, o sales de los mismos, proporcionados en la Tabla 1.

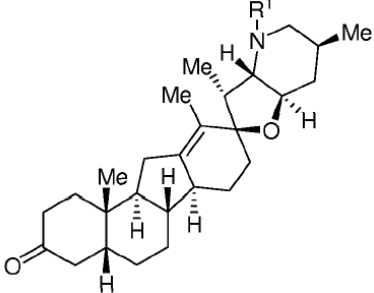
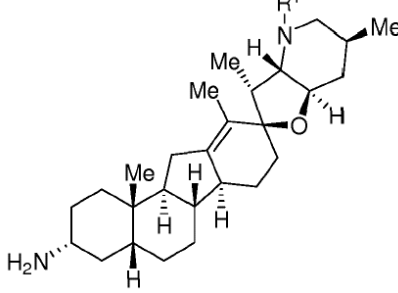
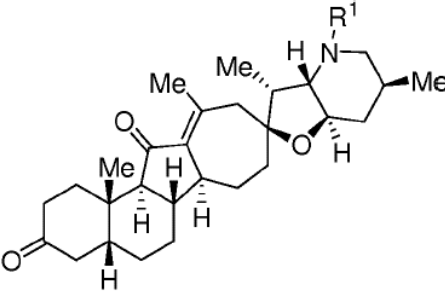
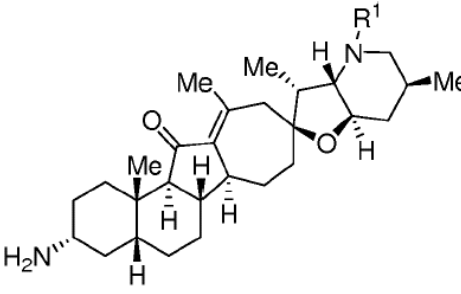
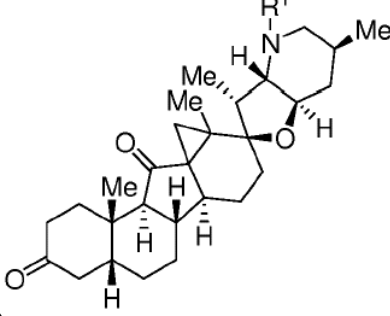
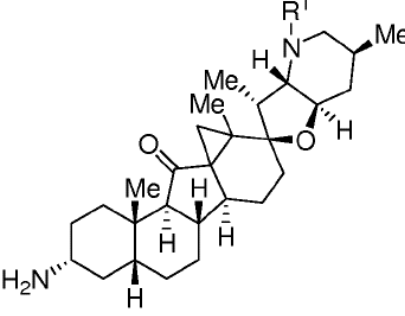
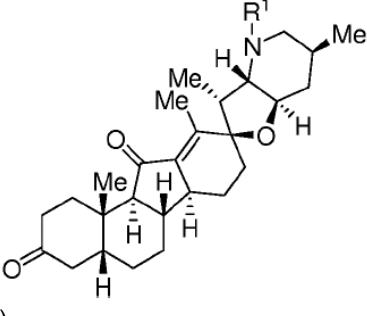
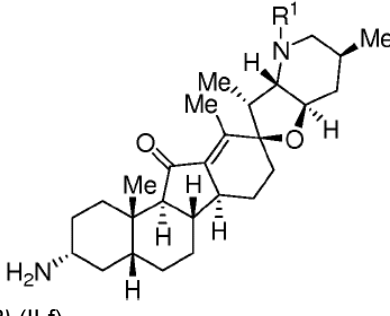
En determinadas realizaciones preferidas, el proceso genera preferiblemente un compuesto de la fórmula (II) de la Tabla 1, o sal del mismo, en donde el grupo amino nuevamente formado tiene la estereoquímica (R).

10

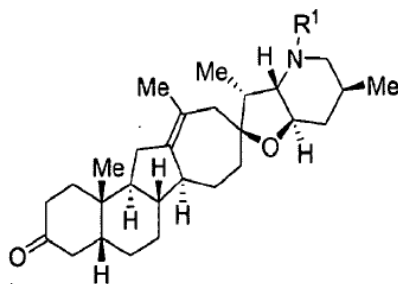
Por ejemplo, en determinadas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I) y (II) se seleccionan de un grupo de compuestos, o sales de los mismos, proporcionados en la Tabla 5, en donde el grupo amino nuevamente formado del compuesto de la fórmula (II) tiene la estereoquímica (R):

Tabla 5.	
Compuesto de la fórmula (I)	Compuesto de la fórmula (II)
<p>(I-a)</p> <p>The structure (I-a) is a polycyclic system similar to (II-CC) but with a ketone group (=O) instead of a primary amine group on the decalin core.</p>	<p>(R)-(II-a)</p> <p>The structure (R)-(II-a) is identical to (I-a) but with a primary amine group (H<sub>2</sub>N) instead of a ketone group on the decalin core.</p>
<p>(I-b)</p> <p>The structure (I-b) is a polycyclic system similar to (I-a) but with a different ring fusion pattern, specifically a bicyclic system with a bridgehead oxygen atom.</p>	<p>(R)-(II-b)</p> <p>The structure (R)-(II-b) is identical to (I-b) but with a primary amine group (H<sub>2</sub>N) instead of a ketone group on the decalin core.</p>



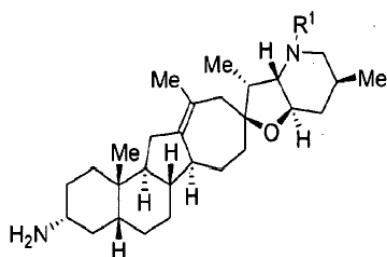
Tabla 5.	
Compuesto de la fórmula (I)	Compuesto de la fórmula (II)
 <p>(I-c)</p>	 <p>(R)-(II-c)</p>
 <p>(I-d)</p>	 <p>(R)-(II-d)</p>
 <p>(I-e)</p>	 <p>(R)-(II-e)</p>
 <p>(I-f)</p>	 <p>(R)-(II-f)</p>

En determinadas realizaciones, el compuesto de la fórmula (I) es un compuesto de la fórmula (I-a):



(I-a)

o sal del mismo,  
y el compuesto de la fórmula (II) es un compuesto de la fórmula (R)-(II-a):



(R)-(II-a)

o una sal del mismo,  
en donde R<sup>1</sup> es como se define aquí.

En determinadas realizaciones, R<sup>1</sup> es H.

En determinadas realizaciones, R<sup>1</sup> es aralquilo.

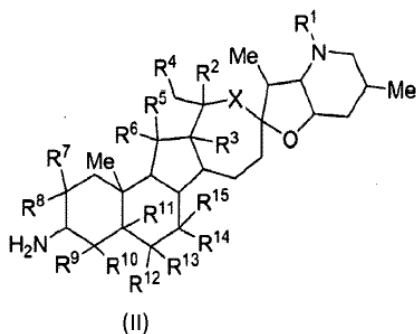
En determinadas realizaciones, R<sup>1</sup> es -CO<sub>2</sub>R<sup>16</sup>. En determinadas realizaciones, R<sup>1</sup> es -CO<sub>2</sub>R<sup>16</sup> y R<sup>16</sup> es alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo. En determinadas realizaciones, R<sup>1</sup> es un grupo -Boc (por ejemplo, en donde R<sup>1</sup> es -CO<sub>2</sub>R<sup>16</sup> y R<sup>16</sup> es t-butilo). En determinadas realizaciones, R<sup>1</sup> es un grupo -CBz (por ejemplo, en donde R<sup>1</sup> es -CO<sub>2</sub>R<sup>16</sup> y R<sup>16</sup> es bencilo).

Las cetonas enmascaradas (se proporcionan para información, pero no hacen parte de la presente invención)

En determinadas realizaciones, el compuesto de la fórmula (I) es una cetona enmascarada. En este contexto, una "cetona enmascarada" se refiere a un compuesto químicamente modificado de la fórmula (I) o sal del mismo que contiene un grupo funcional que se transforma in situ (por ejemplo, mediante hidrólisis) en la cetona.

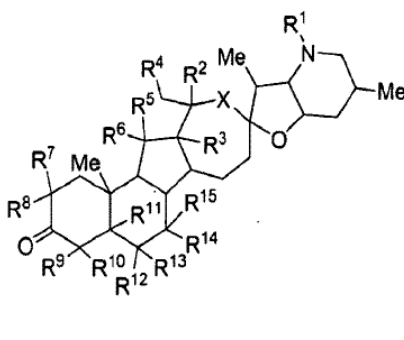
Las cetonas enmascaradas de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, aminales y hemiaminales (véase, por ejemplo, Vogel et al, J. Org. Chem. (2004) 69:4487-4491; Reeder and Meyers, Tetrahedron Letters (1999) 40:31115-31 18), acetales y hemiacetales (véase por ejemplo, Boyce et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. (2008) 18:5771-5773), hidratos (véase por ejemplo, Silverman et al., J. Med. Chem. (1987) 31: 1566-1570), iminas (véase por ejemplo, Hine et al, J. Am. Chem. Soc. (1970) 92:5194-5199), oximas (véase por ejemplo, Sha et al, J. Am. Chem. Soc. (2006) 128:9687-9692), tiocarbonilos (véase por ejemplo, Kalm, J. Chem. Soc. (1961) 2925-2929), tioacetales y tiohemiacetales (véase por ejemplo Ogura et al., Tetrahedron Letters (1986) 27:3665-3668), éteres enol (véase por ejemplo, Manis and Rathke, J Org. Chem. (1981) 46:5348-5351), y sales de los mismos.

Por ejemplo, se proporciona un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (II):



o una sal del mismo;  
de una cetona enmascarada de un compuesto de la fórmula (I):

5

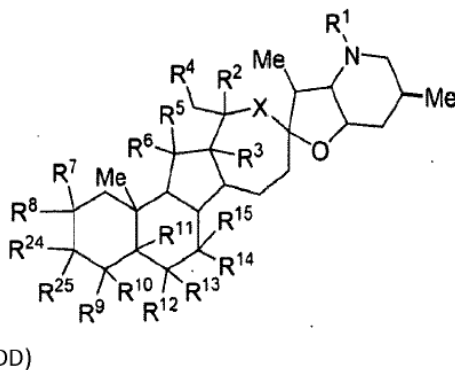


o sal del mismo;  
en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup> y X son como se define aquí; el proceso comprende poner en contacto una cetona enmascarada de un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo, una molécula donante amino, y una enzima amina transaminasa en una solución para proporcionar un compuesto de la fórmula (II) o una sal del mismo.

10

En determinadas realizaciones, un compuesto de la fórmula (I) es una cetona enmascarada que tiene la fórmula (I-DD):

15



o una sal del mismo,  
en donde:

20

R<sub>24</sub> y R<sub>25</sub> se seleccionan de-OR<sub>26</sub>, -SR<sub>26</sub>, y -N(R<sub>26</sub>)<sub>2</sub>, o R<sub>24</sub> y R<sub>25</sub> se toman juntos para formar el grupo =S, =N-R<sub>26</sub>, o =N-OR<sub>26</sub>, o R<sub>24</sub> es -OR<sub>27</sub> o -O(C=O)R<sub>27</sub> y R<sub>25</sub> y R<sub>8</sub> o R<sub>25</sub> y R<sub>9</sub> se toman juntos para formar un enlace;

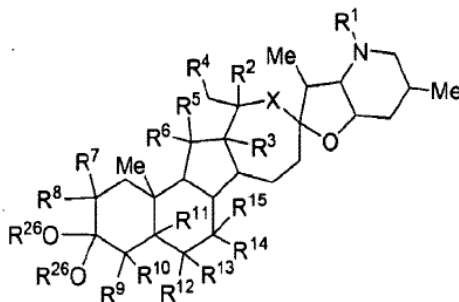
25

R<sub>26</sub> es H, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, -C(=O)R<sub>27</sub>, -C(=O)OR<sub>27</sub> o -C(=O)N(R<sub>28</sub>)<sub>2</sub>, o cualesquiera dos ocurrencias de R<sub>26</sub> se toman juntas para formar un anillo opcionalmente sustituido de 4-8 miembros;

R<sub>27</sub> es alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo, heteroarilo, o heteroaralquilo; y R<sub>28</sub> es H, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo, heteroarilo, o heteroaralquilo; o cualesquiera dos ocurrencias de R<sub>28</sub> en el mismo sustituyente se toman juntas para formar un anillo opcionalmente sustituido de 4-8 miembros.

En determinadas realizaciones, un compuesto de la fórmula (I-DD) o una sal del mismo, es un hidrato, un acetal o un hemiacetal.

- 5 En determinadas realizaciones, un compuesto de la fórmula (I-DD) o una sal del mismo, es un hidrato, un acetal o un hemiacetal de la fórmula (I-EE):



(I-EE)

- 10 o una sal del mismo, en donde:

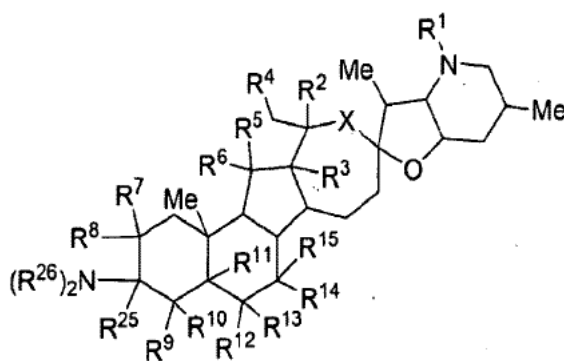
R26 es H, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, -C(=O)R27, -C(=O)OR27 o -C(=O)N(R28)<sub>2</sub>, o cualesquiera dos ocurrencias de R26 se toman juntas para formar un anillo opcionalmente sustituido de 4-8 miembros;

R27 es alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo, heteroarilo, o heteroaralquilo; y R28 es H, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo, heteroarilo, o heteroaralquilo; o cualesquiera dos ocurrencias de R28 en el mismo sustituyente se toman juntas para formar un anillo opcionalmente sustituido de 4-8 miembros.

- 20 En determinadas realizaciones, un compuesto de la fórmula (I-DD) o una sal del mismo, es un amina o hemiaminal.

En determinadas realizaciones, un compuesto de la fórmula (I-DD), o una sal del mismo, es un amina o hemiaminal de la fórmula (I-FF);

25



(I-FF)

o una sal del mismo, en donde:

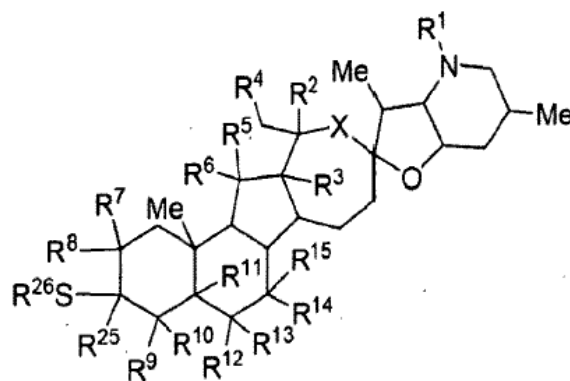
- 30 R25 es -OR26 o -N(R26)<sub>2</sub>;  
R26 es H, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, -C(=O)R27, -C(=O)OR27 o -C(=O)N(R28)<sub>2</sub>; o cualesquiera dos ocurrencias de R26 se toman juntas para formar un anillo opcionalmente sustituido de 4-8 miembros;

R27 es alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo, heteroarilo, o heteroaralquilo; y

R28 es H, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo, heteroarilo, o heteroaralquilo; o cualesquiera dos ocurrencias de R28 en el mismo sustituyente se toman juntas para formar un anillo opcionalmente sustituido de 4-8 miembros.

5 En determinadas realizaciones, un compuesto de la fórmula (I-DD) o una sal del mismo, es un tioacetal o tiohemiacetal.

En determinadas realizaciones, un compuesto de la fórmula (I-DD) o una sal del mismo, es un tioacetal o tiohemiacetal de la fórmula (I-GG):



(I-GG)

10

o una sal del mismo,  
en donde:

15

R25 es -OR26 o -SR26,

R26 es H, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo,-C(=O)R27, -C(=O)OR27 o -C(=O)N(R28)<sub>2</sub>, o cualesquiera dos ocurrencias de R26 se toman juntas para formar un anillo opcionalmente sustituido de 4-8 miembros;

20

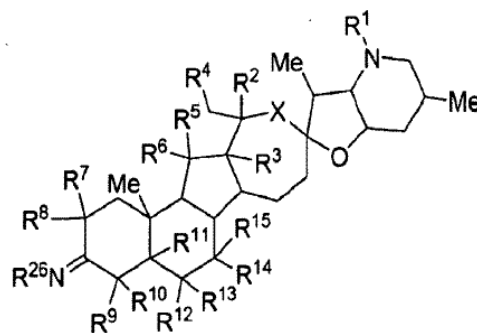
R27 es alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo, heteroarilo, o heteroaralquilo; y

R28 es H, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo, heteroarilo, o heteroaralquilo; o cualesquiera dos ocurrencias de R28 en el mismo sustituyente se toman juntas para formar un anillo opcionalmente sustituido de 4-8 miembros.

25

En determinadas realizaciones, un compuesto de la fórmula (I-DD) o una sal del mismo, es una imina.

En determinadas realizaciones, un compuesto de la fórmula (I-DD) o una sal del mismo, es una imina de la fórmula (I-HH)



(I-HH)

30

o una sal del mismo,  
en donde:

R26 es H, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo,-C(=O)R27, -C(=O)OR27 o -C(=O)N(R28)<sub>2</sub>;

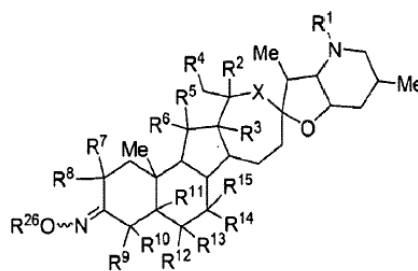
35

R27 es alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo, heteroarilo, o heteroaralquilo; y

R28 es H, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo, heteroarilo, o heteroaralquilo; o cualesquiera dos ocurrencias de R28 en el mismo sustituyente se toman juntas para formar un anillo opcionalmente sustituido de 4-8 miembros.

5 En determinadas realizaciones, un compuesto de la fórmula (I-DD) o una sal del mismo, es una oxima.

En determinadas realizaciones, un compuesto de la fórmula (I-DD) o una sal del mismo, es una oxima de la fórmula (I-JJ):



(I-JJ)

10

o una sal del mismo,  
en donde:

15 R26 es H, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, -C(=O)R27, -C(=O)OR27 o -C(=O)N(R28)2;

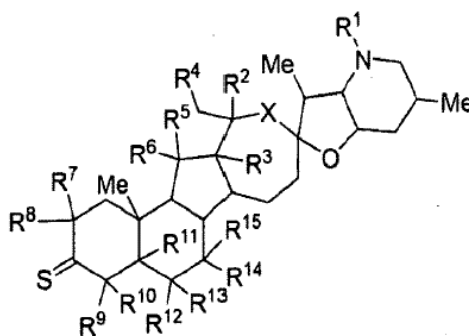
R27 es alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo, heteroarilo, o heteroaralquilo; y  
R28 es H, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo, heteroarilo, o heteroaralquilo; o  
20 cualesquiera dos ocurrencias de R28 en el mismo sustituyente se toman juntas para formar un anillo opcionalmente sustituido de 4-8 miembros.

20

En determinadas realizaciones, un compuesto de la fórmula (I-DD) o una sal del mismo, es un tiocarbonilo.

En determinadas realizaciones, un compuesto de la fórmula (I-DD) o una sal del mismo, es un tiocarbonilo de la fórmula (I-KK):

25



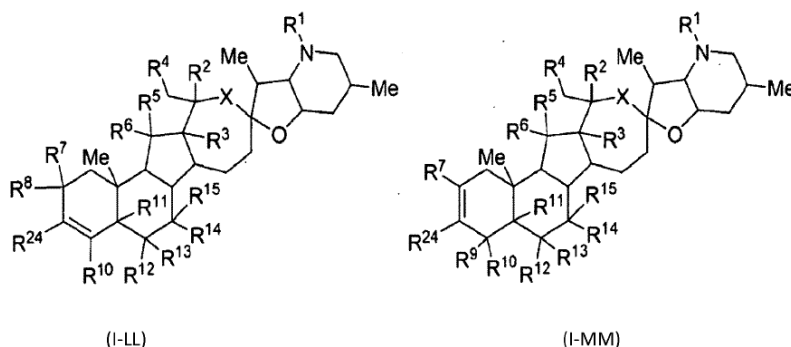
(I-KK)

30 o una sal del mismo.

En determinadas realizaciones, un compuesto de la fórmula (I-DD) o una sal del mismo, es un éter enol.

En determinadas realizaciones, un compuesto de la fórmula (I-DD) o una sal del mismo, es un éter enol de las fórmulas (I-LL) o (I-MM):

35



o una mezcla de los mismos y/o una sal de los mismos,

en donde R24 es -OR27 o -O(C=O)R27 y R27 es alquilo, alquenoilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo, heteroarilo, o heteroaralquilo.

#### Molécula Donante Amino

Una "molécula donante amino" es un compuesto que tiene un grupo -NH<sub>2</sub> que, durante el curso de la reacción, se transfiere al compuesto de la fórmula (I). Las moléculas donantes amino incluyen aminas y aminoácidos.

En determinadas realizaciones, la molécula donante amino es un amina o sal de la misma (*por ejemplo*, una amina primaria). La amina de ejemplo incluye, pero no se limita a, piridoxamina, metilbencilamina, 2-aminobutano, propil amina, isopropil amina, 1,1,1-trifluoropropan-2-amina, 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-amina, bencil amina, 2-amino-1-butanol, 1-amino-1-feniletano, 1-amino-1-(2-metoxi-5-fluorofenil)etano, 1-amino-1-fenilpropano, 1-amino-1-(4-hidroxifenil)propano, 1-amino-1-(4-bromofenil)propano, 1-amino-1-(4-nitrofenil)propano, 1-fenil-2-aminopropano, 1-(3-trifluorometilfenil)-2-aminopropano, 2-aminopropanol, 1-amino-1-fenilbutano, 1-fenil-2-aminobutano, 1-(2,5-dimetoxi-4-metilfenil)-2-aminobutano, 1-fenil-3-aminobutano, 1-(4-hidroxifenil)-3-aminobutano, 1-amino-1-(2-naftil)etano, *cis*-2-metilciclopentanamina, *trans*-2-metilciclopentanamina, *cis*-3-metilciclopentanamina, *trans*-3-metilciclopentanamina, *cis*-2-etilciclopentanamina, *trans*-2-etilciclopentanamina, *cis*-3-etilciclopentanamina, *trans*-3-etilciclopentanamina, *cis*-2-metilciclohexanamina, *trans*-2-metilciclohexanamina, *cis*-3-metilciclohexanamina, *trans*-3-metilciclohexanamina, *cis*-2-etilciclohexanamina, *trans*-2-etilciclohexanamina, *cis*-3-etilciclohexanamina; *trans*-3-etilciclohexanamina, 1-aminotetralina, 2-aminotetralina, 2-amino-5-metoxitetralina, 1-aminoindano, 2-aminoindano, 2-amino-1-propanol, *cis*-1-amino-2-indanol, *trans*-1-amino-2-indanol, 1-amino-6-hidroxiindanamina, taurina, y sales de los mismos.

En determinadas realizaciones, la molécula donante amino es un aminoácido o un polipéptido del mismo y/o una sal del mismo. Un polipéptido, como se utiliza aquí, se refiere a dos o más aminoácidos unidos por un enlace de péptido. En determinadas realizaciones, el polipéptido es un dipéptido (*por ejemplo*, dos aminoácidos unidos por un enlace de péptido).

En determinadas realizaciones, el aminoácido se selecciona de glicina, alanina, ácido aspártico, fenilalanina, ácido 2-aminopentanoico, 3-aminobutirato,  $\gamma$ -aminobutirato,  $\beta$ -alanina, asparagina, cisteína, ácido glutámico, glutamina, prolina, selenocisteína, serina, tirosina, arginina, histidina, ornitina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, treonina, triptófano, valina, y polipéptidos de los mismos y/o sales de los mismos.

En determinadas realizaciones, la molécula donante amino es una molécula donante de amino quiral o una sal de la misma, *por ejemplo*, una molécula donante amino que contiene por lo menos un centro asimétrico. En determinadas realizaciones, el grupo amino (-NH<sub>2</sub>) que se va a transferir se une a un carbono quiral. En determinadas realizaciones, el carbono quiral tiene estereoquímica (R). En determinadas realizaciones, el carbono quiral tiene estereoquímica (S).

En determinadas realizaciones, la molécula donante de amino quiral es una amina quiral o una sal de la misma, *por ejemplo*, una amina que contiene por lo menos un centro asimétrico. Las aminas quirales de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, (R)-metilbencilamina, (S)-metilbencilamina, (S)-2-aminobutano, (R)-2-aminobutano, (S)-1-aminoindano, (R)-1-aminoindano, (R)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina, (S)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina, (R)-2-amino-1-propanol, (S)-2-amino-1-propanol, (1R, 2S)-*cis*-1-amino-2-indanol, (1R, 2R)-*trans*-1-amino-2-indanol, 1-(R)-amino-6-hidroxiindanamina, 1-(S)-amino-6-hidroxiindanamina, (R)-2-amino-1-butanol, (S)-2-amino-1-butanol, (R)-1-amino-1-feniletano, (S)-1-amino-1-feniletano, (R)-1-amino-1-(2-metoxi-5-fluorofenil)etano, (S)-1-amino-1-(2-metoxi-5-fluorofenil)etano, (R)-1-amino-1-fenilpropano, (S)-1-amino-1-fenilpropano, (R)-1-amino-1-(4-hidroxifenil)propano, (S)-1-amino-1-(4-hidroxifenil)propano, (R)-1-amino-1-(4-bromofenil)propano, (S)-1-amino-1-(4-bromofenil)propano, (R)-1-amino-1-(4-nitrofenil)propano, (S)-1-amino-1-(4-nitrofenil)propano, (R)-1-fenil-2-aminopropano, (S)-1-fenil-2-aminopropano, (R)-1-(3-trifluorometilfenil)-2-aminopropano, (S)-1-(3-trifluorometilfenil)-2-aminopropano, (R)-1-amino-1-fenilbutano, (S)-1-amino-1-fenilbutano, (R)-1-fenil-2-aminobutano, (S)-1-fenil-2-aminobutano, (R)-1-(2,5-di-metoxi-4-metilfenil)-2-aminobutano, (S)-1-(2,5-di-metoxi-4-metilfenil)-2-aminobutano, (R)-1-fenil-3-aminobutano, (S)-1-fenil-3-aminobutano, (R)-1-(4-hidroxifenil)-3-aminobutano,

(S)-1-(4-hidroxifenil)-3-aminobutano, (R)-1-amino-1-(2-naftil)etano, (S)-1-amino-1-(2-naftil)etano (R)-1-aminotetralina, (S)-1-aminotetralina, (R)-2-aminotetralina, (S)-2-aminotetralina, (R)-2-amino-5-metoxitetralina, (S)-2-amino-5-metoxitetralina, (1R,2S)-*cis*-2-metilciclopentanamina, (1S,2R)-*cis*-2-metilciclopentanamina, (1R,2R)-*trans*-2-metilciclopentanamina, (1S,2S)-*trans*-2-metilciclopentanamina, (1R,3S)-*cis*-3-metilciclopentanamina, (1S,3R)-*cis*-3-metilciclopentanamina, (1R,3R)-*trans*-3-metilciclopentanamina, (1S,3S)-*trans*-3-metilciclopentanamina, (1R,2S)-*cis*-2-etilciclopentanamina, (1S,2R)-*cis*-2-etilciclopentanamina, (1R,2R)-*trans*-2-etilciclopentanamina, (1S,2S)-*trans*-2-etilciclopentanamina, (1R,3S)-*cis*-3-etilciclopentanamina, (1S,3R)-*cis*-3-etilciclopentanamina, (1R,3R)-*trans*-3-etilciclopentanamina, (1S,3S)-*trans*-3-etilciclopentanamina, (1R,2S)-*cis*-2-etilciclopentanamina, (1S,2R)-*cis*-2-etilciclopentanamina, (1R,2R)-*trans*-2-etilciclopentanamina, (1S,2S)-*trans*-2-etilciclopentanamina, (1R,3S)-*cis*-3-etilciclopentanamina, (1S,3R)-*cis*-3-etilciclopentanamina, (1R,3R)-*trans*-3-etilciclopentanamina, (1S,3S)-*trans*-3-etilciclopentanamina, (1R,2S)-*cis*-2-etilciclopentanamina, (1S,2R)-*cis*-2-etilciclopentanamina, (1R,2R)-*trans*-2-etilciclopentanamina, (1S,2S)-*trans*-2-etilciclopentanamina, (1R,3S)-*cis*-3-etilciclopentanamina, (1S,3R)-*cis*-3-etilciclopentanamina, (1R,3R)-*trans*-3-etilciclopentanamina, (1S,3S)-*trans*-3-etilciclopentanamina, y sales de los mismos.

En determinadas realizaciones, la molécula donante de amino quiral es un aminoácido quiral o un polipéptido del mismo y/o una sal del mismo, *por ejemplo*, que contiene por lo menos un centro asimétrico. Los aminoácidos quirales de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, (L)-alanina, (D)-alanina, ácido (L)-aspártico, ácido (D)-aspártico, (L)-fenilalanina, (D)-fenilalanina, ácido (2S)-2-aminopentanoico, (L)-asparagina, (D)-asparagina, (L)-cisteína, (D)-cisteína, (L)-glutamina, (D)-glutamina, ácido (L)-glutámico, ácido (D)-glutámico, (L)-prolina, (D)-prolina, (L)-selenocisteína, (D)-selenocisteína, (L)-serina, (D)-serina, (L)-tirosina, (D)-tirosina, (L)-arginina, (D)-arginina, (L)-histidina, (D)-histidina, (L)-isoleucina, (D)-isoleucina, (L)-leucina, (D)-leucina, (L)-lisina, (D)-lisina, (L)-metionina, (D)-metionina, (L)-treonina, (D)-treonina, (L)-triptófano, (D)-triptófano, (L)-valina, (D)-valina, (L)-ornitina, (D)-ornitina, (3R)-aminobutirato, (3S)-aminobutirato y polipéptidos de los mismos y/o sales de los mismos.

En determinadas realizaciones, la molécula donante de amino quiral es (R)-metilbencilamina o una sal del mismo. En otras realizaciones, la molécula donante de amino quiral es (S)-metilbencilamina o una sal del mismo.

En determinadas realizaciones, la molécula donante de amino quiral es (L)-alanina o una sal del mismo. En determinadas realizaciones, la molécula donante de amino quiral es (D)-alanina o una sal del mismo.

En determinadas realizaciones, la molécula donante de amino quiral es (S)-1-aminoindano. En determinadas realizaciones, la molécula donante de amino quiral es (R)-1-aminoindano.

En determinadas realizaciones, el proceso comprende poner en contacto un compuesto de la fórmula (I), una molécula donante de amino quiral, y una enzima transaminasa amina en una solución para proporcionar un compuesto de la fórmula (II), o una sal del mismo, con el grupo amino nuevamente formado que tiene estereoquímica (S).

En determinadas realizaciones, el proceso comprende poner en contacto un compuesto de la fórmula (I), o una sal del mismo, una molécula donante de amino quiral, y una enzima transaminasa amina en una solución para proporcionar un compuesto de la fórmula (II), o una sal del mismo, con el grupo amino nuevamente formado que tiene estereoquímica (R).

#### *Enzima Transaminasa amina (ATA)*

Una enzima transaminasa amina (ATA) cataliza la transferencia del grupo -NH<sub>2</sub> de la molécula donante amino a un compuesto que tiene un grupo funcional cetona, *por ejemplo*, un compuesto de la fórmula (I), con el propósito de proporcionar un compuesto de la fórmula (II).

En determinadas realizaciones, la enzima transaminasa amina genera preferiblemente un compuesto de la fórmula (II), o una sal del mismo, con el grupo amino nuevamente formado que tiene *estereoquímica (R) o (S)*. Como se utiliza aquí, "genera preferiblemente" se refiere a la producción de un estereoisómero de un compuesto de la fórmula (II) en exceso sobre el otro estereoisómero.

En determinadas realizaciones, la enzima transaminasa amina genera preferiblemente un compuesto de la fórmula (II), o una sal del mismo, con el grupo amino nuevamente formado que tiene estereoquímica (R),

En determinadas realizaciones, la enzima transaminasa amina genera preferiblemente un compuesto de la fórmula (II), o una sal del mismo, con el grupo amino nuevamente formado que tiene la estereoquímica (S).

En determinadas realizaciones, la enzima transaminasa amina genera preferiblemente un compuesto de la fórmula (II), o una sal del mismo, con el grupo amino nuevamente formado que tiene *estereoquímica (R) o (S)*, mayor de 40% exceso diastereomérico (de), mayor de 50% de, mayor de 60% de, mayor de 70% de, mayor de 75% de, mayor de 80% de, mayor de 85% de, mayor de 90% de, mayor de 95% de, mayor de 98% de, o mayor de 99% de, según se determina mediante HPLC.

En determinadas realizaciones, la enzima transaminasa amina genera preferiblemente un compuesto enantioméricamente puro de la fórmula (II), o sal del mismo.



La enzima transaminasa amina es una enzima transaminasa de amina omega.

5 Las enzimas transaminasa de amina omega de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, enzimas de transaminasa de amina omega de Codexis, Inc. (Redwood City, CA), tal como ATA-101, ATA-102, ATA-103, ATA-104, ATA-105, ATA-106, ATA-107, ATA-108, ATA-109, ATA-110, ATA-113, ATA-114, ATA-115, ATA-116, ATA-117 y ATA-124; transaminasas de amina omega de *Vibrioflivalis*, *Alcaligenes denitrificans*, *Klebsiella pneumoniae*, o *Bacillus thuringiensis*, tal como se describe en el documento WO 2007093372, transaminasas de amina omega de *Chromobacterium violaceum*, tal como se describe en Smithies et al., *Tetrahedron Asymmetry* (2009) 570-574, transaminasas de amina omega de *Bacillus cereus*, tal como se describe en Nakano et al., *J. Biochem.* (1977) 81:1375-1381 y transaminasas de amina omega de *Arthrobactercitreus*, tal como se describe en Cassimjee et al., *ChemComm* (2010) 46:5569-5571,

15 Otras transaminasas de amina omega adecuadas de ejemplo que se pueden utilizar de acuerdo con la presente invención se describen en Iwasaki et al., *Biotechnol. Lett.* (2003) 25:1843-1846; Shin et al., *Biotechnol. Bioeng.* (1997) 55:348-358; Shin and Kim, *Biosc. Biotechnol. Biochem.* (2001) 65:1782-1788; Koszelewski et al., *Trends in Biotechnology* (2010) 28:324-332, y Shin and Kim, *Biotechnol. Bioeng.* (1998) 60:534- 540.

20 La inmovilización de la enzima transaminasa amina también puede ser efectiva para mejorar la estabilidad de la enzima que a su vez permitirá su reutilización, haciendo por lo tanto el proceso más económico. La inmovilización de las enzimas se ha logrado mediante una adsorción simple en una resina hidrófoba o mediante enlace cruzado covalente intermolecular de enzimas con una variedad de grupos funcionales o finalmente al incorporar enzimas en la red de una matriz polimérica o una membrana. La inmovilización covalente de la transaminasa de amina omega de *Vibrio fluvialis* JS 17 ha sido reportada por Lee y colaboradores en donde los autores adsorbieron la enzima sobre glóbulos de quitosan y posteriormente se entrecruzaron con glutaraldehído (Yi et al., *Proc. Biochem.* (2007) 42: 895-898). La enzima transaminasa amina inmovilizada sobre glóbulos de quitosan retiene ca. 77% de su actividad después de cinco reacciones consecutivas con el sustrato que indica la utilidad del proceso.

25 En determinadas realizaciones, la enzima transaminasa de amina omega es una enzima transaminasa amina de Codexis, Inc.

30 En determinadas realizaciones, la enzima transaminasa de amina omega es ATA-113.

En determinadas realizaciones, la enzima transaminasa de amina omega es ATA-117.

35 En determinadas realizaciones, la enzima transaminasa de amina omega es una transaminasa de amina omega de *Vibrio fluvialis*.

40 En determinadas realizaciones, la enzima transaminasa de amina omega es una transaminasa de amina omega de *Alcaligenes denitrificans*.

En determinadas realizaciones, la enzima transaminasa de amina omega es una transaminasa de amina omega de *Arthrobactercitreus*.

45 En determinadas realizaciones, la enzima transaminasa de amina omega es una transaminasa de amina omega de *Klebsiella pneumonia*.

En determinadas realizaciones, la enzima transaminasa de amina omega es una transaminasa de amina omega de *Bacillus thuringiensis*.

50 En determinadas realizaciones, la enzima transaminasa de amina omega es una transaminasa de amina omega de *Bacillus cereus*.

55 En determinadas realizaciones, la enzima transaminasa de amina omega es una transaminasa de amina omega de *Chromobacterium violaceum*.

En determinadas realizaciones, la enzima transaminasa de amina omega es una enzima transaminasa de amina omega inmovilizada.

#### Cofactores

60 En determinadas realizaciones, el proceso comprende adicionalmente agregar un cofactor a la solución. Los cofactores incluyen grupos protésicos que se unen a una enzima durante la reacción enzimática, y coenzimas que actúan para transferir grupos químicos durante la reacción enzimática.

Los cofactores de ejemplo incluyen el grupo protésico fosfato piridoxal (PLP) y coenzimas tales como deshidrogenasa L-alanina (LADH), deshidrogenasa lactato (LDH), fosfato de dinucleótido de adenina nicotinamida (NADPH), dinucleótido de adenina nicotinamida (NAD), deshidrogenasa formiato (FDH) y deshidrogenasa glucosa (GDH).

5 En determinadas realizaciones, el proceso comprende adicionalmente agregar el cofactor fosfato piridoxal (PLP) a la solución.

10 En determinadas realizaciones, la enzima transaminasa amina y el cofactor fosfato piridoxal agregado a la solución se precomplejan antes de poner en contacto con el compuesto de la fórmula I. En otras realizaciones, la enzima transaminasa amina (ATA) y fosfato piridoxal agregado a la solución no se precomplejan antes de poner en contacto con el compuesto de la fórmula I (es decir, cada uno se agrega individualmente a la solución).

15 En determinadas realizaciones, el proceso comprende adicionalmente agregar una coenzima a la solución. En determinadas realizaciones, el proceso comprende adicionalmente agregar una o más coenzimas seleccionadas de deshidrogenasa L-alanina (LADH), deshidrogenasa lactato (LDH), fosfato de dinucleótido de adenina nicotinamida (NADPH), dinucleótido de adenina nicotinamida (NAD), deshidrogenasa formiato (FDH), y deshidrogenasa glucosa (GDH) a la solución.

20 En determinadas realizaciones, el proceso comprende adicionalmente agregar la coenzima LADH a la solución.

En determinadas realizaciones, el proceso comprende adicionalmente agregar la coenzima FDH a la solución.

En determinadas realizaciones, el proceso comprende adicionalmente agregar la coenzima NAD a la solución.

25 En determinadas realizaciones, el proceso comprende adicionalmente agregar la coenzima LDH a la solución.

En determinadas realizaciones, el proceso comprende adicionalmente agregar la coenzima GDH a la solución.

30 En determinadas realizaciones, el proceso comprende adicionalmente agregar una mezcla de LADH, FDH y NAD a la solución.

En determinadas realizaciones, el proceso comprende adicionalmente agregar una mezcla de coenzimas LDH, GDH y NAD a la solución.

35 En determinadas realizaciones, el proceso comprende adicionalmente agregar un azúcar a la solución. En determinadas realizaciones, el azúcar es glucosa.

40 En determinadas realizaciones, el proceso comprende adicionalmente agregar una mezcla de reductasa de piruvato a la solución. En determinadas realizaciones, el proceso comprende adicionalmente agregar una mezcla de coenzimas LDH, GDH, NAD, y el azúcar glucosa (*por ejemplo*, por ejemplo, mezcla de reductasa de piruvato PRM-102, disponible de Codexis, Inc.) a la solución.

45 En determinadas realizaciones, el proceso comprende adicionalmente agregar amoníaco o una sal de amonio a la solución. En determinadas realizaciones, la sal de amonio es formiato de amonio ( $\text{NH}_4\text{CO}_2\text{H}$ ). El formiato de amonio se puede obtener *in situ* de la combinación de ácido fórmico y amoníaco.

#### *Otra Condición de Reacción*

50 En determinadas realizaciones, la solución comprende una solución acuosa.

55 En determinadas realizaciones, la solución acuosa es una solución acuosa regulada. Los reguladores de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, ácido 3-[[tris(hidroximetil)metil]amino]propanosulfónico (TAPS), N,N-bis(2-hidroxietil)glicina (Bicina), tris(hidroximetil)metilamina (Tris), N-tris(hidroximetil)metilglicina (Tricina), ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinaetanosulfónico (HEPES), ácido 2-[[tris(hidroximetil)metil]amino]etanosulfónico (TES), ácido 3-(N-morfolino)propanosulfónico (MOPS), piperazina-N,N'-bis(ácido 2-etanosulfónico) (PIPES), ácido dimetilarsínico (Cacodilato), ácido 2-(N-morfolino)etanosulfónico (MES), ácido carbónico, solución salina regulada con fosfato (PBS), acetato, fosfato de sodio, y sales de los mismos.

60 En determinadas realizaciones, la solución acuosa regulada es una solución regulada de fosfato de sodio.

En determinadas realizaciones, la solución comprende adicionalmente un cosolvente. En determinadas realizaciones, el cosolvente es un solvente orgánico.

65 En determinadas realizaciones, el solvente orgánico es miscible en agua. En determinadas realizaciones, el solvente orgánico es inmisible en agua.

5 En determinadas realizaciones, la solución es un sistema monofásico, *por ejemplo*, comprende una solución acuosa y uno o más solventes orgánicos miscibles en agua. Los solventes orgánicos miscibles en agua adecuados incluyen, pero no se limitan a, alcoholes orgánicos (*por ejemplo*, metanol (MeOH), etanol (EtOH), isopropanol (iPrOH) y 2,2,2-trifluoroetanol (CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH)), dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilformamida (DMF), glicoles (*por ejemplo*, etilenglicol y propilenglicol), y mezclas de los mismos.

En determinadas realizaciones, la solución comprende una solución acuosa y un alcohol orgánico. En determinadas realizaciones, la solución comprende una solución acuosa y metanol.

10 Sin embargo, en otras realizaciones, la solución es un sistema bifásico, *por ejemplo*, comprende una solución acuosa y uno o más solventes orgánicos inmiscibles en agua. Los solventes orgánicos inmiscibles en agua adecuados incluyen, pero no se limitan a, alcanos (*por ejemplo*, hexano, heptano, perfluorohexano), ésteres (*por ejemplo*, acetato de etilo (EtOAc), acetato de isopropilo (iPrOAc)), cetonas (*por ejemplo*, ciclohexanona), éteres (*por ejemplo*, 2-metil tetrahidrofurano), y hidrocarburos aromáticos (*por ejemplo*, tolueno, xilenos, benceno).

15 En determinadas realizaciones, el pH de la solución está entre aproximadamente 5 y aproximadamente 9, entre aproximadamente 5 y aproximadamente 8, entre aproximadamente 6 y aproximadamente 8, entre aproximadamente 7 y aproximadamente 8, entre aproximadamente 7 y aproximadamente 7.5, o entre aproximadamente 7.5 y aproximadamente 8.

20 En determinadas realizaciones, el pH de la solución es menor de aproximadamente 9, menor de aproximadamente 8.5, o menor de aproximadamente 8. En determinadas realizaciones, el pH de la solución es aproximadamente 7. En determinadas realizaciones, el pH de la solución es aproximadamente 7.5. En determinadas realizaciones, el pH de la solución es aproximadamente 8.

25 En determinadas realizaciones, la temperatura de la solución es por lo menos aproximadamente 20 °C, por lo menos aproximadamente 25 °C, por lo menos aproximadamente 30 °C, o por lo menos aproximadamente 35 °C. En determinadas realizaciones, la temperatura de la solución es entre aproximadamente 20 °C y aproximadamente 50 °C.

30 En determinadas realizaciones, el proceso comprende adicionalmente una resina. La adsorción del material de partida cetona (I) o el producto amina (II) en la resina reduce su concentración respectiva en el medio de reacción, y de esta forma reduce su propensión a inhibir la enzima. Las resinas de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, resinas Amberlite™, Amberlyst™ y Dowex™.

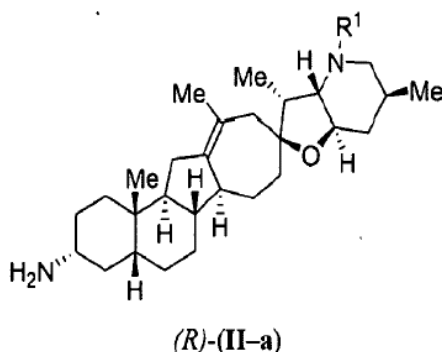
35 En determinadas realizaciones, el proceso comprende adicionalmente un solubilizante tal como una ciclodextrina o un surfactante. Las ciclodextrinas de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, β-ciclodextrinas y γ-ciclodextrinas. Los surfactantes de ejemplo incluyen, pero no se limitan a ésteres de ácido graso sorbitan (*por ejemplo* monolaurato polioxietileno sorbitan [Tween 20], polioxietileno sorbitan [Tween 60], monooleato polioxietileno sorbitan [Tween 80], monopalmitato de sorbitan [Span 40], monostearato de sorbitan [Span 60], triestearato de sorbitan [Span 65], gliceril monooleato, monooleato de sorbitan [Span 80]), ésteres polioxietileno (*por ejemplo* monoestearato de polioxietileno [Myrj 45], aceite de ricino hidrogenado polioxietileno, aceite de ricino polietoxilatado, estearato de polioxietileno, y Solutol), éteres de polioxietileno, (*por ejemplo* lauril éter polioxietileno [Brij 30]), monolaurato dietilenglicol, oleato trietanolamina, oleato de sodio, oleato de potasio, oleato de etilo, ácido oleico, laurato de etilo, lauril sulfato de sodio, Pluronic F 68, Poloxámero 188, y/o combinaciones de los mismos.

45 En determinadas realizaciones, el proceso comprende adicionalmente un sulfato (*por ejemplo*, *por ejemplo*, bisulfato de sodio). *Por ejemplo*, cuando se utiliza bencilamina como la molécula donante amino, bisulfato de sodio reacciona con el subproducto benzaldehído para formar un aducto insoluble de bisulfito.

50 En determinadas realizaciones, el proceso comprende adicionalmente una enzima de deshidrogenasa (*por ejemplo*, una deshidrogenasa de alcohol de levadura (YADH) tal como de *Saccharomyces cerevisiae*). *Por ejemplo*, cuando se utiliza isopropil amina como la molécula donante amino, una enzima YADH convierte el subproducto de acetona a isopropanol, cambiando por lo tanto el equilibrio y dirigiendo la reacción a terminación (véase Cassimjee et al., Chem Comm (2010) 46:5569-5571).

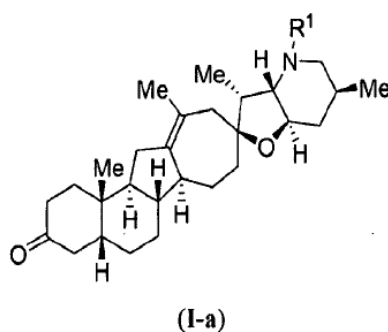
#### 55 *Realizaciones Adicionales*

En determinadas realizaciones, se proporciona un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (R)-(II-a):



o una sal del mismo;  
de un compuesto de la fórmula (I-a):

5



o una sal del mismo;  
en donde:

10

$R^1$  es H, aralquilo, o  $-\text{CO}_2R^{16}$ ;

$R^{16}$  es H, alquilo, alquenoilo, alquinoilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo o  $[\text{C}(\text{R}^{20})_2]_p\text{-R}^{21}$  en donde p es 0-6;

15

$R^{20}$  es H, alquilo, alquenoilo, alquinoilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo, heteroarilo, o heteroaralquilo; o cualesquiera dos ocurrencias de  $R^{20}$  en el mismo sustituyente se toman juntas para formar un anillo opcionalmente sustituido de 4-8 miembros;

20

$R^{21}$  es  $-\text{OR}^{22}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{22})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{22}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{22})\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{22}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{22})\text{SO}_2(\text{R}^{22})$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{22}\text{N}(\text{R}^{22})_2$ ,  $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{22}\text{N}(\text{R}^{22})(\text{R}^{22})$ ,  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{22})(\text{R}^{22})$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{22})(\text{R}^{22})$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{22}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{OH})(\text{R}^{22})$ ,  $-\text{OS}(\text{O})_2\text{OR}^{22}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^{22}$ ,  $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^{22})(\text{OR}^{22})$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{22})\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{22})(\text{OR}^{12})$ , o  $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{22})(\text{OR}^{22})$ ; y  $R^{22}$  es H, alquilo, alquenoilo, alquinoilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo; o cualesquiera dos ocurrencias de  $R^{22}$  en el mismo sustituyente se toman juntas para formar un anillo opcionalmente sustituido de 4-8 miembros; el proceso comprende poner en contacto un compuesto de la fórmula (I-a) o una sal del mismo, una molécula donante amino, y una enzima transaminasa de amina omega en una solución para proporcionar un compuesto de la fórmula (R)-(II-a) o una sal del mismo.

25

En determinadas realizaciones,  $R^1$  es H, aralquilo, o  $-\text{CO}_2R^{16}$ .

30

En determinadas realizaciones,  $R^1$  es H.

En determinadas realizaciones,  $R^1$  es aralquilo.

35

En determinadas realizaciones,  $R^1$  es  $-\text{CO}_2R^{16}$ . En determinadas realizaciones,  $R^1$  es  $-\text{CO}_2R^{16}$  y  $R^{16}$  es alquilo, alquenoilo, alquinoilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo. En determinadas realizaciones,  $R^1$  es un grupo -Boc (por ejemplo, en donde  $R^1$  es  $-\text{CO}_2R^{16}$  y  $R^{16}$  es t-butilo). En determinadas realizaciones,  $R^1$  es un grupo -Cbz (por ejemplo, en donde  $R^1$  es  $-\text{CO}_2R^{16}$  y  $R^{16}$  es bencilo).

40

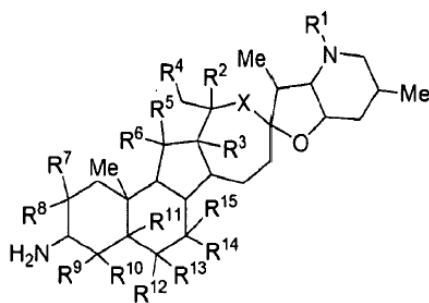
En determinadas realizaciones, la molécula donante amino es una molécula donante de amino quiral. En determinadas realizaciones, la molécula donante de amino quiral es (R)-metilbencilamina o una sal del mismo. En otras realizaciones, la molécula donante de amino quiral es (S)-metilbencilamina o una sal del mismo.

En determinadas realizaciones, la molécula donante de amino quiral es (L)-alanina o una sal del mismo. En determinadas realizaciones, la molécula donante de amino quiral es (D)-alanina o una sal del mismo.

5 En determinadas realizaciones, la enzima transaminasa amina es una enzima transaminasa de amina omega. En determinadas realizaciones, la enzima transaminasa de amina omega es ATA-113 de Codexis, Inc. En determinadas realizaciones, la enzima transaminasa de amina omega es ATA-117 de Codexis, Inc. En determinadas realizaciones, la enzima transaminasa de amina omega es una transaminasa de amina omega de *Vibrio fluvialis*.

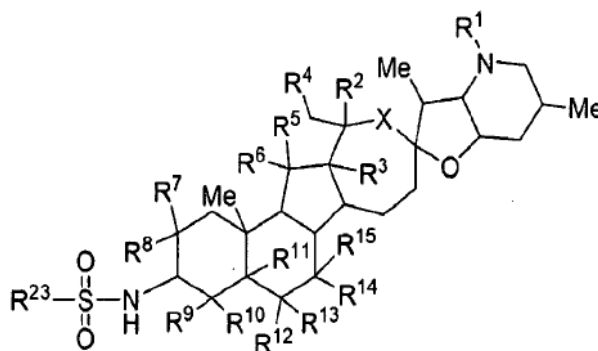
10 *Etapas Adicionales*

En determinadas realizaciones, el proceso comprende adicionalmente poner en contacto un compuesto de la fórmula (II):



(II)

15 o una sal del mismo, en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup> y X son como se define aquí, con un agente de sulfonilación para proporcionar un compuesto de la fórmula (III):



(III)

20 o una sal del mismo, en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup> y son como se define aquí, y R<sup>23</sup> es alquilo o arilo.

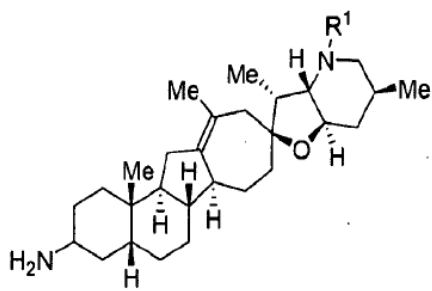
25 Los agentes de sulfonilación de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, cloruro de bencenosulfonilo, anhídrido bencenosulfonilo, cloruro p-toluenosulfonilo, anhídrido p-toluenosulfonilo, cloruro metanosulfonilo, y anhídrido metanosulfonilo.

30 En determinadas realizaciones, el agente de sulfonilación es cloruro de bencenosulfonilo o anhídrido bencenosulfonilo, y R<sup>23</sup> es bencilo (es decir, -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

En determinadas realizaciones, el agente de sulfonilación es cloruro p-toluenosulfonilo o anhídrido p-toluenosulfonilo, y R<sup>23</sup> es toluenilo (es decir, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(p-CH<sub>3</sub>)).

35 En determinadas realizaciones, el agente de sulfonilación es cloruro metanosulfonilo o anhídrido metanosulfonilo, y R<sup>23</sup> es metilo (es decir, -CH<sub>3</sub>).

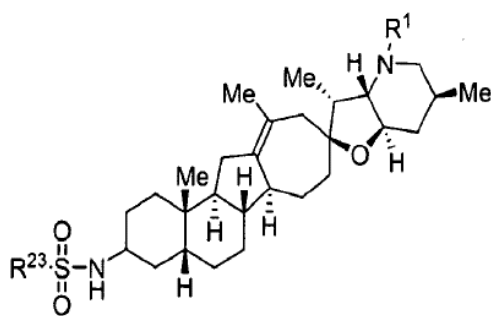
En determinadas realizaciones, el compuesto de la fórmula (II) es:



(II-a)

o una sal del mismo,  
y el compuesto de la fórmula (III) es:

5

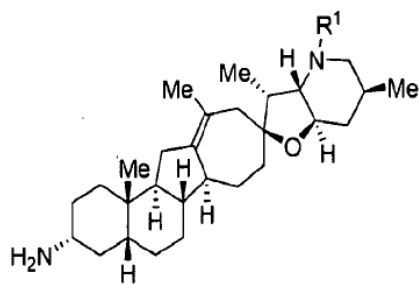


(III-a)

o una sal del mismo,  
en donde R<sup>1</sup> y R<sup>23</sup> son como se define aquí.

10

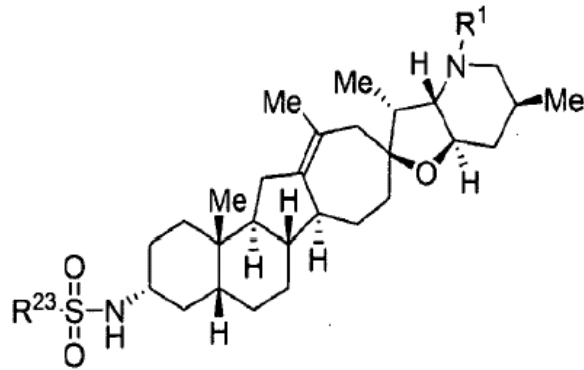
En determinadas realizaciones, el compuesto de la fórmula (II) es:



(R)-(II-a)

o una sal del mismo,  
y el compuesto de la fórmula (III) es:

15



(R)-(III-a)

o una sal del mismo,  
 en donde R<sup>1</sup> y R<sup>23</sup> son como se define aquí.

5

En determinadas realizaciones, R<sup>1</sup> es H.

En determinadas realizaciones, R<sup>1</sup> es aralquilo.

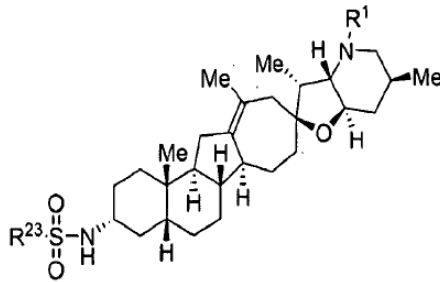
10

En determinadas realizaciones, R<sup>1</sup> es -CO<sub>2</sub>R<sup>16</sup>.

En determinadas realizaciones en donde R<sup>1</sup> es aralquilo o -CO<sub>2</sub>R<sup>16</sup>, el proceso comprende adicionalmente desproteger el compuesto de la fórmula (III) en donde R<sup>1</sup> es aralquilo o -CO<sub>2</sub>R<sup>16</sup> para proporcionar un compuesto de la fórmula (III) en donde R<sup>1</sup> es H. Los métodos de desprotección de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, condiciones de reducción, tal como hidrogenación.

15

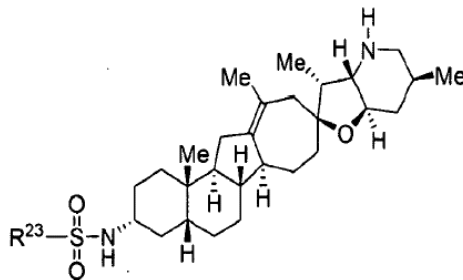
Por ejemplo, en determinadas realizaciones, el proceso comprende adicionalmente desproteger el compuesto de la fórmula (R)-(III-a):



(R)-(III-a)

20

o sal del mismo,  
 en donde R<sup>1</sup> es aralquilo o -CO<sub>2</sub>R<sup>16</sup>, para proporcionar un compuesto de la fórmula (R)-(III-b):



(R)-(III-b)

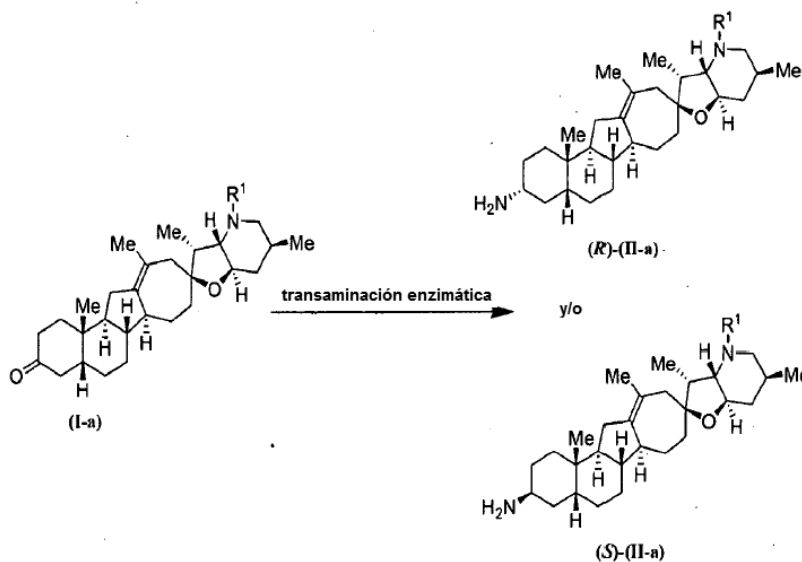
25

o sal del mismo,  
 en donde R<sup>23</sup> es como se define aquí.

Ejemplificación

La presente divulgación ahora se describe de manera general, se entenderá más fácilmente mediante referencia a los siguiente ejemplos, que se incluyen únicamente para propósitos de ilustración y no pretenden limitar la descripción aquí.

Terminación Enzimática del Compuesto (I-a)



Materiales y Métodos

Enzimas. Las enzimas transaminasa amina se compran de fuentes comercialmente disponibles, almacenadas a -20 °C, y se utilizan como se recibe: ATA-113 (Codexis, Redwood City, CA; Lote no. 104020902); ATA-117 (Codexis, Redwood City, CA; Lote no. 104020902); transaminasa omega de *Vibrio fluvialis* (Fluka; cat. no 08374); transaminasa glutamato piruvato (Fluka); transaminasa de rango amplio (Fluka).

Coenzimas. Las coenzimas utilizadas durante la investigación incluyen: deshidrogenasa L-alanina (LADH, Sigma, no. A7653-100U), deshidrogenasa formiato (FDH, Codexis, FDH-101) y mezcla de reductasa de piruvato (PRM-102, Codexis), que es una mezcla deshidrogenasa lactato (LDH), deshidrogenasa glucosa (GDH), glucosa y NAD<sup>+</sup>.

pH. Se utilizan los siguientes reguladores durante la investigación: regulador de fosfato de sodio 100 mM (pH 7; Fluka no. 82637); regulador de fosfato de sodio 20 mM (pH 7.5; Fluka, no. 82592); regulador de fosfato de sodio 20 mM (pH 8; Fluka, no. 82593).

Método HPLC 1. Columna C18 de simetría 4.6 x 150 mm; índice de flujo 1.5 mL/min; fase móvil A = TFA al 0.1 % en agua; fase móvil B = TFA al 0.1 % en acetonitrilo; inyección de 10 mL; temperatura de columna 40 °C; longitud de onda de detección = 215 nm (todas las especies). Tiempo de retención del compuesto (II-a) (R<sup>1</sup> = H: S-(II-a) = 5.9 min; R-(II-a), = 6.8 min).

Gradiente del Método HPLC 1:

Tiempo (minutos)	% de fase móvil A	% de fase móvil B
0	90	10
1.0	90	10
10.0	40	60
11.0	5	95
12.0	5	95



Tiempo (minutos)	% de fase móvil A	% de fase móvil B
13.0	90	10
15.0	90	10

Método HPLC 2. Columna XBridge C8 4.6 x 75 mm; índice de flujo 1.0 mL / min; fase móvil A = regulador de formiato de amonio 10 mM, pH 3.8; fase móvil B = ácido fórmico al 0.05% en acetonitrilo; inyección 5 µL; temperatura de columna 40 °C; longitud de onda de detección = 215 nm (todas las especies). Tiempo de retención del compuesto (II-a) (R<sup>1</sup> = Bn: S-(II-a) = 7.0 min; R-(II-a) = 7.5 min).

Gradiente del Método HPLC 2:

Tiempo (minutos)	% de fase móvil A	% de fase móvil B
0	80	20
2	80	20
16	5	95
18	5	95
18.1	80	20
20	80	20

Método HPLC 3. Columna Eclipse 3CDB-C8 4.6 x 50 mm; índice de flujo 1.5 mL/min; fase móvil A = TFA al 0.1 % en agua; fase móvil B = TFA al 0.1 % en acetonitrilo; inyección de 10 µL; temperatura de columna 40 °C; longitud de onda de detección = 215 nm (todas las especies). Tiempo de retención del compuesto (II-a) (R<sup>1</sup> = Cbz: S-(II-a) = 6.0 min; R-(II-a) = 6.1 min).

Gradiente del Método HPLC 3:

Tiempo (minutos)	% de fase móvil A	% de fase móvil B
0	70	30
2.0	70	30
8.0	0	100
10.0	0	100
12.0	70	30
15.0	70	30

#### Métodos Experimentales Generales

Método A: Se agregan a un frasco el compuesto (I-a), una solución regulada de fosfato de sodio, fosfato piridoxal 1 mM (PLP), una enzima transaminasa amina, una molécula donante amino, PRM-102 y, opcionalmente, un cosolvente. El frasco se tapa y la reacción se agita a 30 °C durante 72 horas. La mezcla de reacción luego se liofiliza y el residuo se vuelve a disolver en metanol (2 mL). Una parte de 100 µL de la solución de metanol se filtra y se analiza mediante HPLC. Los resultados de los Experimentos 1-8 utilizando el Método A se resumen en la Tabla 6.

Método B: Se agregan a un frasco el compuesto (I-a), una solución regulada de fosfato de sodio, fosfato piridoxal 1 mM (PLP), enzima transaminasa amina, D-alanina, formiato de amonio (NH<sub>4</sub>CO<sub>2</sub>H), solución de deshidrogenasa L-alanina (LADH) (8.05 U/mL), solución de deshidrogenasa formiato (FDH) (10 U/mL), NAD (1 mM) y un cosolvente. El frasco se tapa y la reacción se agita a 30 °C durante 72 horas. La mezcla de reacción luego se liofiliza y el residuo se vuelve a disolver en metanol (2 mL). Una parte de 100 µL de la solución de metanol se filtra y se analiza mediante HPLC. Los resultados de los Experimentos 1-10 utilizando el Método B se resumen en la Tabla 7.

Método C: Se agregan a un frasco el compuesto (I-a), una solución regulada de fosfato de sodio, fosfato piridoxal (PLP) (0.5 mM a 1 mM), una enzima transaminasa amina, una molécula donante amino, y, opcionalmente, un cosolvente y PRM-102. El frasco se tapa y la reacción se agita a 37 °C durante 24 horas a aproximadamente 6 días (144 horas). La mezcla

de reacción luego se liofiliza y el residuo se vuelve a disolver en metanol (2 mL). Una parte de 100 µL de la solución de metanol se filtra y se analiza mediante HPLC. Los resultados de los Experimentos 1-28 utilizando el Método C se resumen en la Tabla 8.

5 Método D: Se agregan a un frasco el compuesto (I-a), una solución regulada de fosfato de sodio, fosfato piridoxal (PLP) (0.5 mM), una enzima transaminasa amina, una molécula donante amino (5 equivalentes), PRM-102, y, opcionalmente, un cosolvente. El frasco se tapa y la reacción se agita a 37 °C durante 24 horas a aproximadamente 7 días (168 horas). Una parte de 100 µL de la mezcla de reacción se diluye con 1 volumen de MeOH y se analiza mediante HPLC. Los resultados de los Experimentos 1-13 utilizando el Método D se resumen en la Tabla 9.

10 Método E: Se agregan a un frasco el compuesto (I-a), una solución regulada de fosfato de sodio, fosfato piridoxal (PLP) (0.5 mM), una enzima transaminasa amina, L-alanina (5 equivalentes), PRM-102, y metanol (10% v/v). El frasco se tapa y la reacción se agita a 37 °C durante 24 horas a aproximadamente 7 días (168 horas). Una parte de 100 µL de la mezcla de reacción se diluye con 1 volumen de MeOH y se analiza mediante HPLC. Los resultados de los Experimentos 1-5 utilizando el Método E se resumen en la Tabla 10.

15 Método F: Se agregan a un frasco el compuesto (I-a), una solución regulada de fosfato de sodio (pH = 7.5), fosfato piridoxal (PLP) (0.5 mM), una enzima transaminasa amina, L-alanina (5 equivalentes), PRM-102, y metanol (10% v/v). El frasco se tapa y la reacción se agita a 37 °C durante 24 horas a aproximadamente 7 días (168 horas). El pH de la capa acuosa se supervisa al inicio y durante el curso de la reacción y si es necesario, se ajusta a 7.5 utilizando 0.1 M solución de NaOH. Una parte de 100 µL de la mezcla de reacción se diluye con 1 volumen de MeOH y se analiza mediante HPLC. Los resultados de los Experimentos 1-9 utilizando el Método F se resumen en la Tabla 11.

20 Método G: El compuesto (I-a), una solución regulada de fosfato de sodio (pH = 7.5), fosfato piridoxal (PLP) (0.5 mM), una enzima transaminasa amina, L-alanina (5 equivalentes), PRM-102, un aditivo (100% peso/peso) y metanol (10% v/v) se agregan a un frasco. El frasco se tapa y la reacción se agita a 37 °C durante 24 horas a aproximadamente 7 días (168 horas). Una parte de 100 µL de la mezcla de reacción se diluye con 1 volumen de MeOH y se analiza mediante HPLC. Los resultados de los Experimentos 1-5 utilizando el Método G se resumen en la Tabla 12.

25 Método H: Se agregan a un frasco el compuesto (I-a), una solución regulada de fosfato de sodio (pH = 7.5), fosfato piridoxal (PLP) (0.5 mM), una enzima transaminasa amina, L-alanina (5 equivalentes), PRM-102, un cosolvente (10 a 20% v/v). El frasco se tapa y la reacción se agita a 37 °C durante 24 horas a aproximadamente 7 días (168 horas). Una parte de 100 µL de la mezcla de reacción se diluye con 1 volumen de MeOH y se analiza mediante HPLC. Los resultados de los Experimentos 1-12 utilizando el Método H se resumen en la Tabla 13.

35

Tabla 6. Método A

	(I-a)	Regulador	pH	Solvente Go	PLP (mM)	Enzima	Donante amina	PRM-102 (mg)	Tiempo (hrs)	2	% de Conversión
1	6.5 mg (R <sup>1</sup> = H, sal de citrato)	100 mM (0.85 mL)	7	MeOH (0.15 mL)	1	ATA-117 (3 mg)	D-alanina (4.5 mg)	39	72	(S)	3 %
2	6.5 mg (R <sup>1</sup> = H, sal de citrato)	100 mM (0.85 mL)	7	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH (0.15mL)	1	ATA-117 (3 mg)	D-alanina (4.5 mg)	39	72	---	n/a
3	20 mg (R <sup>1</sup> = H, sal de citrato)	100 mM (2 mL)	7	ninguno	1	ATA-117 (3 mg)	D-alanina (95 mg)	60	72	(S)	3%
4	20 mg (R <sup>1</sup> = H, sal de citrato)	100 mM (1.8 mL)	7	MeOH (0.2 mL)	1	ATA-117 (10 mg)	D-alanina (11 mg)	60	72	(S)	2%
5	20 mg (R <sup>1</sup> = H, sal de citrato)	100 mM (1.8 mL)	7	MeOH (0.2 mL)	1	transaminasa de rango amplio (1.7 mg)	D-alanina (11 mg)	60	72	---	n/a
6	20 mg (R <sup>1</sup> = H, sal de citrato)	100 mM (1.8 mL)	7	MeOH (0.2 mL)	1	transaminasa de glutamato piruvato (1 mg)	D-alanina (11 mg)	60	72	---	n/a
7	20 mg (R <sup>1</sup> = H, sal de citrato)	100 mM (2 mL)	7	ninguno	1	ATA-113 (10 mg)	L-alanina (9.5 mg)	60	72	(S)	15 %
8	70 mg (R <sup>3</sup> = H, sal de citrato)	100 mM (1.8 mL)	7	MeOH (0.2 mL)	1	ATA-113 (10 mg)	L-alanina (11 mg)	60	72	(S)	5%

**Tabla 7. Método B**

	(I-a)	Regulador	pH	cosolvente	PLP (mM)	enzima	donante	NH <sub>4</sub> CO <sub>2</sub> H (mg)	FDH (mL)	LADH (mL)	NAD (mM)	2	%
1	3.5 mg (R <sup>1</sup> = H, sal de citrato)	100 mM (0.85 mL)	7	DMSO (0.15 mL)	1	ATA-117 (3 mg)	D-alanina (9.5 mg)	4	25	10	1	---	n/a
2	3-5 mg (R <sup>1</sup> = H, sal de citrato)	100 mM (0.85 mL)	7	MeOH (0.15 mL)	1	ATA-117 (3mg)	D-alanina (9.5 mg)	4	25	10	1	(S)	1 %
3	3.5 mg (R <sup>1</sup> =H, sal de citrato)	20 mM (0.85 mL)	7.5	DMSO (0.15 mL)	1	ATA-117 (3 mg)	D-alanina (9.5 mg)	4	25	10	1	---	n/a
4	3.5 mg (R <sup>1</sup> = H, sal de citrato)	20 mM (0.85 mL)	7.5	MeOH (0.15 mL)	1	ATA-117 (3 mg)	D-alanina (9.5 mg)	4	25	10	1	---	n/a
5	6.5 mg (R <sup>1</sup> = H, sal de citrato)	100 mM (0.85 mL)	7	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH (0.15 mL)	1	ATA-117 (3 mg)	D-alanina (13 mg)	6	50	20	1	---	n/a
6	6.5 mg (R <sup>1</sup> = H, sal de citrato)	100 mM (0.85 mL)	7	MeOH (0.15 mL)	1	ATA-117 (3 mg)	D-alanina (22 mg)	9	50	20	1	(S)	5 %
7	3.5 mg (R <sup>1</sup> = H, sal de citrato)	100 mM (0.85 mL)	7	MeOH (0.15 mL)	1	ATA-113 (1.3 mg)	D-alanina (9.5 mg)	4	22	8.8	1	(S)	8 %
8	3.5 mg (R <sup>1</sup> = H, sal de citrato)	100 mM (0.85 mL)	7	DMSO (0.15 mL)	1	ATA-113 (1.3 mg)	D-alanina (9.5 mg)	4	22	8.8	1	(S)	37 %
9	10 mg (R <sup>1</sup> = H, sal de citrato)	100 mM (8.5 mL)	7	DMSO (1.5 mL)	1	ATA-113 (13 mg)	D-alanina (95 mg)	40	216	86	1	(S)	12%
10	3.5 mg (R <sup>1</sup> = H, sal de citrato)	100 mM (0.85 mL)	7	DMSO (13 mL); Et <sub>2</sub> O (0.2 mL)	1	ATA-113 (1.3 mg)	D-alanina (12 mg)	5	22	8.8	1	(S)	10 %

**Tabla 8. Método C**

	(I-a)	Regulador	pH	Cosolvente	PLP (mM)	Enzima	Donante amina	PRM-102	Tiempo (hrs)	2	% de Conversión
1	15 mg (R <sup>1</sup> = H)	100 mM (1.8 mL)	7	MeOH (0.2 mL)	1	ATA-117 (10 mg)	D-alanina (13 mg)	60	24	(S)	2%
2	15 mg (R <sup>1</sup> = H)	100 mM (1.8 mL)	7	MeOH (0.2 mL)	1	ATA-113 (10 mg)	L-alanina (13 mg)	60	24	(S)	10%
3	1 mg (R <sup>1</sup> = H)	20 mM (1.2 mL)	7.5	MeOH (0.12 mL)	0.5	ATA-113 (2 mg)	(S)-metil bencil amina (1.4 µL)	ninguno	72	(S)	9%
4	1 mg (R <sup>1</sup> = H)	20 mM (1.2 mL)	7.5	MeOH (0.12 mL)	0.5	ATA-113 (2 mg)	(S)-metil bencil amina (1.4 µL)	30	72	(S)	41%
5	8.5 mg (R <sup>1</sup> = H)	20 mM (10 mL)	7.5	MeOH (1 mL)	1	ATA-113 (20 mg)	(S)-metil bencil amina (13 µL)	300	72	(S)	42%
6	1 mg (R <sup>1</sup> = H)	20 mM (1.2 mL)	7.5	MeOH (0.12 mL)	0.5	ATA-117 (2 mg)	(S)-metil bencil amina (1.4 µL)	ninguno	72	-	n/a
7	1 mg (R <sup>1</sup> = H)	20 mM (1.2 mL)	7.5	MeOH (0.12 mL)	0.5	ATA-117 (2 mg)	(S)-metil bencil amina (1.4 µL)	30	72	-	n/a
8	1 mg (R <sup>1</sup> = H)	20 mM (1.2 mL)	7.5	MeOH (0.12 mL)	0.5	ATA-117 (4 mg)	(S)-metil bencil amina (1.4 µL)	60	72	-	n/a
9	8.5 mg (R <sup>1</sup> = H)	20 mM (10 mL)	7.5	MeOH (1 mL)	0.5	ATA-117 (10 mg)	(S)-metil bencil amina (13 µL)	150	72	-	n/a
10	8.5 mg (R <sup>1</sup> = H)	20 mM (9 mL)	8	MeOH (1 mL)	0.5	ATA-117 (20 mg)	(S)-metil bencil amina (13 µL)	300	72	-	n/a
11	6.4 mg (R <sup>1</sup> = H)	20 mM (9 mL)	8	MeOH (1 mL)	0.5	ATA-117 (20 mg)	(S)-metil bencil amina (13 µL)	300	72	-	n/a
12	4.3 mg (R <sup>1</sup> = H)	20 mM (9 mL)	8	MeOH (1 mL)	0.5	ATA-117 (20 mg)	(S)-metil bencil amina (13 µL)	300	72	-	n/a
13	2.1 mg (R <sup>1</sup> = H)	20 mM (9 mL)	8	MeOH (1 mL)	0.5	ATA-117 (20 mg)	(S)-metil bencil amina (13 µL)	300	72	-	n/a
14	1.6 mg (R <sup>1</sup> = H)	20 mM (1.2 mL)	7.5	ninguno	1	<i>Vibrio fluvialis</i> (55 µL)	(S)-metil bencil amina (13 µL)	ninguno	72	(R)	2%

Tabla 8. Método C											
(I-a)	Regulador	pH	Cosolvente	PLP (mM)	Enzima	Donante amina	PRM-102	Tiempo (hrs)	2	% de Conversión	
15	1 mg (R <sup>1</sup> = H)	20 mM (1.2 mL)	7.5	MeOH (0.12 mL)	0.5	<i>Vibrio Fluvialis</i> (100 µL)	(R)-metil bencil amina (1.4 µL)	ninguno	72	(R)	10%
16	4.3 mg (R <sup>1</sup> = H)	20 mM (4.95 mL)	7.5	MeOH (0.55 mL)	0.5	<i>Vibrio Fluvialis</i> (155 µL)	(R)-metil bencil amina (6.5 µL)	140	72	(R)	15%
17	1.6 mg (R <sup>1</sup> = H)	20 mM (2 mL)	7.5	ninguno	0.5	<i>Vibrio Fluvialis</i> (100 µL)	(S)-metil bencil amina (1.4 µL)	ninguno	72	(R)	3%
18	8.5 mg (R <sup>1</sup> = H)	20 mM (10 mL)	7.5	MeOH (1 mL)	0.5	<i>Vibrio Fluvialis</i> (100 µL)	(R)-metil bencil amina (13 µL)	ninguno	72	(R)	10%
19	3.5 mg (R <sup>1</sup> = H)	20 mM (10 mL)	7.5	MeOH (1 mL)	0.5	<i>Vibrio Fluvialis</i> (310 µL)	(S)-metil bencil amina (13 µL)	ninguno	72	(R)	10%
20	8.5 mg (R <sup>1</sup> = H)	20 mM (10 mL)	7.5	MeOH (1 mL)	0.5	<i>Vibrio Fluvialis</i> (310 µL)	(S)-metil bencil amina (13 µL)	275	72	(R)	10%
21	14 mg (R <sup>1</sup> = H, sal de citrato)	20 mM (10 mL)	7.5	MeOH (1 mL)	0.5	<i>Vibrio Fluvialis</i> (310 µL)	(R)-metil bencil amina (13 µL)	300	72	(R)	17%
22	7 mg (R <sup>1</sup> = H, sal de citrato)	20 mM (5 mL)	7.5	MeOH (0.5 mL)	0.5	<i>Vibrio Fluvialis</i> (155 µL)	(R)-metil bencil amina (7 µL)	150	144	(R)	28%
23	5.5 mg (R <sup>1</sup> = Bn)	20 mM (5 mL)	7.5	EtOAc (0.5 mL)	1	<i>Vibrio Fluvialis</i> (150 µL)	(R)-metil bencil amina (7 µL)	150	72	---	n/a
24	5.5 mg (R <sup>1</sup> = Bn)	20 mM (5 mL)	7.5	ciclohexano (0.3 mL)	1	<i>Vibrio Fluvialis</i> (150 µL)	(R)-metil bencil amina (7 µL)	150	72	---	n/a
25	8.5 mg (R <sup>1</sup> = Bn)	20 mM (10 mL)	7	MeOH (1 mL)	0.5	ATA-113 (20 mg)	(S)-metil bencil amina (13 µL)	300	72	(S)	1.7%
26	8.5 mg (R <sup>1</sup> = CBz)	20 mM (10 mL)	7	MeOH (1 mL)	0.5	ATA-113 (20 mg)	(S)-metil bencil amina (13 µL)	300	72	(S)	2%
27	8.5 mg (R <sup>1</sup> = Bn)	20 mM (10 mL)	7	MeOH (1 mL)	0.5	ATA-117 (20 mg)	(S)-metil bencil amina (13 µL)	300	72	---	n/a
28	8.5 mg (R <sup>1</sup> = Cbz)	10 mM (10 mL)	7	MeOH (1 mL)	0.5	ATA-117 (20 mg)	(S)-metil bencil amina (13 µL)	300	72	---	n/a

**Tabla 9. Método D**

	(I-a)	Regulador	pH	Cosolvente	PLP (mM)	Enzima	Donante amina (5 equiv.)	PRM-102 (mg)	Tiempo (hrs)	2	% de Conversión
1	14 mg (R <sup>1</sup> = H, sal de citrato)	20 mM (9 mL)	7.0	MeOH (1.0 mL)	0.5	<i>Vibrio Fluvialis</i> (310 µL)	L-alanina	300 mg	168	(R)	16.1%
2	14 mg (R <sup>1</sup> = H, sal de citrato)	20 mM (9 mL)	7.0	MeOH (1.0 mL)	0.5	<i>Vibrio Fluvialis</i> (310 µL)	D-alanina	300 mg	168	(R)	12.7%
3	14 mg (R <sup>1</sup> = H, sal de citrato)	20 mM (9 mL)	7.0	MeOH (1.0 mL)	0.5	<i>Vibrio Fluvialis</i> (310 µL)	R-Metilbencilamina	300 mg	168	(R)	14.1%
4	14 mg (R <sup>1</sup> = H, sal de citrato)	20 mM (9 mL)	7.0	MeOH (1.0 mL)	0.5	<i>Vibrio Fluvialis</i> (310 µL)	S-Metil bencilamina	300 mg	168	(R)	7.6%
5	14 mg (R <sup>1</sup> = H, sal de citrato)	20 mM (9 mL)	7.0	MeOH (1.0 mL)	0.5	<i>Vibrio Fluvialis</i> (310 µL)	2-aminoindano	300 mg	168	(R)	4.1%
6	14 mg (R <sup>1</sup> = H, sal de citrato)	20 mM (9 mL)	7.0	MeOH (1.0 mL)	0.5	<i>Vibrio Fluvialis</i> (310 µL)	S-1-Aminoindano	300 mg	168	---	n/a
7	14 mg (R <sup>1</sup> = H, sal de citrato)	20 mM (9 mL)	7.0	MeOH (1.0 mL)	0.5	<i>Vibrio Fluvialis</i> (310 µL)	R-1-Aminoindano	300 mg	168	(R)	5.1%
8	14 mg (R <sup>1</sup> = H, sal de citrato)	20 mM (9 mL)	7.0	MeOH (1.0 mL)	- 0.5	<i>Vibrio Fluvialis</i> (310 µL)	R-2-Amino-1-propanol	300 mg	168	(R)	3.8%
9	14 mg (R <sup>1</sup> = H, sal de citrato)	20 mM (9 mL)	7.0	MeOH (1.0 mL)	0.5	<i>Vibrio Fluvialis</i> (310 µL)	S-2-Amino-1-propanol	300 mg	168	(R)	4.6%
10	14 mg (R <sup>1</sup> = H, sal de citrato)	20 mM (9 mL)	7.0	MeOH (1.0 mL)	0.5	<i>Vibrio Fluvialis</i> (310 µL)	(1R, 2S)-cis-1-Amino-2-indanol	300 mg	168	-	n/a

Tabla 9. Método D

	(I-a)	Regulador	pH	Cosolvente	PLP (mM)	Enzima	Donante amina (5 equiv.)	PRM-102 (mg)	Tiempo (hrs)	2	% de Conversión
11	14 mg (R <sup>1</sup> = H, sal de citrato)	20 mM (9 mL)	7.0	MeOH (1.0 mL)	0.5	<i>Vibrio Fluvialis</i> (310 µL)	(1R, 2R)-trans-1-Amino-2-indanol	300 mg	168	-	n/a
12	14 mg (R <sup>1</sup> = H, sal de citrato)	20 mM (9 mL)	7.0	MeOH (1.0 mL)	0.5	<i>Vibrio Fluvialis</i> (310 µL)	1-R-Amino-6-hidroxiindanamina	300 mg	168	-	n/a
13	14 mg (R <sup>1</sup> = H, sal de citrato)	20 mM (9 mL)	7.0	MeOH (1.0 mL)	0.5	<i>Vibrio Fluvialis</i> (310 µL)	Isopropilamina	300 mg	168	(R)	8.4%



Tabla 10. Método E

	(I-a)	Regulador	pH	Cosolvente	PLP (mM)	Enzima	Donante amina	PRM-102 (mg)	Tiempo (hrs)	2	% de Conversión
1	14 mg (R <sup>1</sup> = H, sal de citrato)	20 mM (9 mL)	7.0	MeOH (1.0 mL)	0.5	<i>Vibrio Fluvialis</i> (155 µL)	L-alanina (10 mg)	300 mg	168	(R)	6.4%
2	14 mg (R <sup>1</sup> = H, sal de citrato)	20 mM (9 mL)	8.0	MeOH (1.0 mL)	0.5	<i>Vibrio Fluvialis</i> (155 µL)	L-alanina (10 mg)	300 mg	168	(R)	14.9%
3	14 mg (R <sup>1</sup> = H, sal de citrato)	20 mM (9 mL)	9.0	MeOH (1.0 mL)	0.5	<i>Vibrio Fluvialis</i> (155 µL)	L-alanina (10 mg)	300 mg	168	(R)	10.2%
4	14 mg (R <sup>1</sup> = H, sal de citrato)	100 mM (9 mL)	8.1	MeOH (1.0 mL)	0.5	<i>Vibrio Fluvialis</i> (155 µL)	L-alanina (10 mg)	300 mg	168	(R)	3.6%
5	14 mg (R <sup>1</sup> = H, sal de citrato)	100 mM (9 mL)	7.1	MeOH (1.0 mL)	0.5	<i>Vibrio Fluvialis</i> (155 µL)	L-alanina (10 mg)	300 mg	168	(R)	7.9%

**Tabla 11. Método F**

(I-a)	Regulador	pH	Cosolvente	PLP (mM)	Enzima	Donante amina	PRM-102 (mg)	Tiempo (hrs)	2	% de Conversión
14 mg (R <sup>1</sup> = H, sal de citrato)	20 mM (9 mL)	7.5	MeOH (1.0 mL)	0.5	<i>Vibrio Fluvialis</i> (155 µL)	D-alanina (10 mg)	300 mg	168	(R)	12.7%
14 mg (R <sup>1</sup> = H, sal de citrato)	20 mM (9 mL)	7.5	MeOH (1.0 mL)	ninguno	<i>Vibrio Fluvialis</i> (155 µL)	D-alanina (10 mg)	300 mg	168	-	n/a
14 mg (R <sup>1</sup> = H, sal de citrato)	20 mM (9 mL)	7.5	MeOH (1.0 mL)	0.5	<i>Vibrio Fluvialis</i> (155 µL)	L-alanina (10 mg)	300 mg	168	(R)	16.1%
14 mg (R <sup>1</sup> = H, sal de citrato)	20 mM (9 mL)	7.5	MeOH (1.0 mL)	ninguno	<i>Vibrio Fluvialis</i> (155 µL)	L-alanina (10 mg)	300 mg	168	-	n/a
14 mg (R <sup>1</sup> = H, sal de citrato)	20 nM (9 mL)	7.5	MeOH (1.0 mL)	0.5	<i>Vibrio Fluvialis</i> (310 µL)	L-alanina (10 mg)	300 mg	168	(R)	31%
14 mg (R <sup>1</sup> = H, sal de citrato)	20 mM (9 mL)	7.5	MeOH (1.0 mL)	0.5	<i>Vibrio Fluvialis</i> (310 µL en el día 1, 155 µL en el día 4)	L-alanina (10 mg)	300 mg	168	(R)	41.1%
14 mg (R <sup>1</sup> = H, sal de citrato)	20 mM (9 mL)	7.5	MeOH (1.0 mL)	0.5	<i>Vibrio Fluvialis</i> , TANDA NUEVA (310 µL en el día 1, 155 µL en el día 6)	L-alanina (10 mg)	300 mg	168	(R)	48.7%
45 mg (R <sup>1</sup> = H, sal de citrato)	20 mM (9 mL)	7.5	MeOH (1.0 mL)	0.5	<i>Vibrio Fluvialis</i> TANDA NUEVA (310 µL)	L-alanina (10 mg)	300 mg	168	(R)	8.6%
14 mg (R <sup>1</sup> = H, sal de citrato)	20 mM (9 mL)	7.5	MeOH (1.0 mL)	0.5	<i>Vibrio Fluvialis</i> , TANDA NUEVA (310 µL)	L-alanina (20 mg)	300 mg	168	(R)	14.5%

Tabla 12. Método G

	(I-a)	Regulador	Aditivos	Cosolvente	PLP (mM)	Enzima	Donante amina	PRM-102 (mg)	Tiempo (hrs)	2	% de Conversión
1	14 mg (R <sup>1</sup> = H, sal de citrato)	20 mM (9 mL)	Resina Amberlite (100 % en peso)	MeOH (1.0 mL)	0.5	<i>Vibrio Fluvialis</i> (310 µL)	L-alanina (10 mg)	300 mg	96	(R)	3.7%
2	14 mg (R <sup>1</sup> = H, sal de citrato)	20 mM (9 mL)	Resina Dowex (100 % en peso)	MeOH (1.0 mL)	0.5	<i>Vibrio Fluvialis</i> (310 µL)	L-alanina (10 mg)	300 mg	96	---	n/a
3	14 mg (R <sup>1</sup> = H, sal de citrato)	20 mM (9 mL)	β-Ciclodextrina (100 % en peso)	MeOH (1.0 mL)	0.5	<i>Vibrio Fluvialis</i> (310 µL)	L-alanina (10 mg)	300 mg	96	(R)	14.0
4	14 mg (R <sup>1</sup> = H, sal de citrato)	20 mM (9 mL)	γ-Ciclodextrina (100 % en peso)	MeOH (1.0 mL)	0.5	<i>Vibrio Fluvialis</i> (310 µL)	L-alanina (10 mg)	300 mg	96	(R)	11.4
5	14 mg (R <sup>1</sup> = H, sal de citrato)	20 mM (9 mL)	Bisulfito de sodio (100 % en peso)	MeOH (1.0 mL)	0.5	<i>Vibrio Fluvialis</i> (310 µL)	bencilamina (10 mg)	300 mg	96	---	n/a

Tabla 13. Método H											
	(I-a)	Regulador	pH	Cosolvente	PLP (mM)	Enzima	Donante amina	PRM-102 (mg)	Tiempo (hrs)	2	% de Conversión
1	14 mg (R <sup>1</sup> = H, sal de citrato)	20 mM (9 mL)	7.5	ninguno	0.5	<i>Vibrio Fluvialis</i> (155 µL)	L-alanina (10 mg)	300 mg	168	(R)	6.4%
2	14 mg (R <sup>1</sup> = H)	20 mM (9 mL)	7.5	MeOH (1.0 mL) (1.0 mL)	0.5	<i>Vibrio Fluvialis</i> (155 µL)	L-alanina (10 mg)	300 mg	168	(R)	14.9%
3	14 mg (R <sup>1</sup> = H)	20 mM (9 mL)	7.5	DMSO (1.0 mL)	0.5	<i>Vibrio Fluvialis</i> (155 µL)	L-alanina (10 mg)	300 mg	168	(R)	8.2%
4	14 mg (R <sup>1</sup> = H)	100 mM (9 mL)	7.5	Heptano (2.0 mL)	0.5	<i>Vibrio Fluvialis</i> (155 µL)	L-alanina (10 mg)	300 mg	168	---	n/a
5	14 mg (R <sup>1</sup> = H)	100 mM (9 mL)	7.5	Heptano (2.0 mL)	0.5	<i>Vibrio Fluvialis</i> (155 µL)	R-Metil bencilamina	300 mg	168	---	n/a
6	14 mg (R <sup>1</sup> = H)	100 mM (9 mL)	7.5	Tolueno (2.0 mL)	0.5	<i>Vibrio Fluvialis</i> (155 µL)	L-alanina (10 mg)	300 mg	168	---	n/a
7	14 mg (R <sup>1</sup> = H)	100 mM (9 mL)	7.5	Tolueno (2.0 mL)	0.5	<i>Vibrio Fluvialis</i> (155 µL)	R-Metil bencilamina	300 mg	168	---	n/a
8	14 mg (R <sup>1</sup> = H)	100 mM (9 mL)	7.5	2-Metil tetrahidrofurano (2.0 mL)	0.5	<i>Vibrio Fluvialis</i> (155 µL)	L-alanina (10 mg)	300 mg	168	---	n/a
9	14 mg (R <sup>1</sup> = H)	100 mM (9 mL)	7.5	2-Metil tetrahidrofurano (2.0 mL)	0.5	<i>Vibrio Fluvialis</i> (155 µL)	R-Metil bencilamina	300 mg	168	---	n/a
10	14 mg (R <sup>1</sup> = H)	100 mM (9 mL)	7.5	Acetato de etilo (2.0 mL)	0.5	<i>Vibrio Fluvialis</i> (155 µL)	L-alanina (10 mg)	300 mg	168	(R)	12.9% (capa acuosa) 1.1% (capa orgánica)

Tabla 13. Método H

	(I-a)	Regulador	pH	Cosolvente	PLP (mM)	Enzima	Donante amina	PRM-102 (mg)	Tiempo (hrs)	2	% de Conversión
11	14 mg (R <sup>1</sup> = H)	100 mM (9 mL)	7.5	Hexanos (2.0 mL)	0.5	<i>Vibrio Fluvialis</i> (155 µL)	L-alanina (10 mg)	300 mg	168	(R)	4.2% (capa acuosa) 1.6% (capa orgánica)
12	14 mg (R <sup>1</sup> = H)	100 mM (9 mL)	7.5	Perfluorohexano (2.0 mL)	0.5	<i>Vibrio Fluvialis</i> (155 µL)	L-alanina (10 mg)	300 mg	168	---	n/a

## Leyenda de las Tablas

<b>PLP</b>	fosfato piridoxal
<b>PRM 102</b>	Mezcla de reductasa de piruvato disponible de Codexis, Inc.
<b>(R)</b>	isómero preferiblemente generado (R)
<b>(S)</b>	isómero preferiblemente generado (S)
<b>%</b>	Porcentaje de conversión del isómero preferido según se determina mediante HPLC
<b>n/a</b>	No se detecta producto mediante HPLC
<b>Me</b>	metilo, -CH <sub>3</sub>
<b>Bn</b>	bencilo, -CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
<b>Cbz</b>	carbobenciloxi, -C(=O)OCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
<b>DMSO</b>	dimetilsulfóxido
<b>MeOH</b>	metanol
<b>EtOAc</b>	acetato de etilo

5 Ejemplo: Evaluación de Transaminasas Candidato. Se evalúan transaminasas candidato utilizando las condiciones de reacción descritas en el Método A anterior (véase Tabla 6). Estos experimentos se llevan a cabo utilizando PRM-102 (en forma de polvo) como el sistema de coenzima y *D*-alanina o *L*-alanina como la molécula donante amino. En todas menos en dos de las series, se emplea un cosolvente miscible en agua (metanol o trifluoroetanol (CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH)). Como se muestra en la Tabla 6, se observan los % de conversiones de 5% y 15% cuando la transaminación se realiza en la presencia de la enzima transaminasa de amina omega ATA-113, y se observan % de conversiones de 2% y 3% cuando la transaminación se realiza en la presencia de la enzima transaminasa de amina omega ATA-117. Las enzimas de transaminasa de amina omega ATA-117, conocidas de manera general son una transaminasa selectiva (R), que produce el compuesto (S)-(II-a) a diferencia del compuesto (R)-(II-a). ATA- 113, conocido de manera general es una transaminasa selectiva (S), que produce el compuesto (S)-(II-a). El descriptor "n/a" indica que el producto de transaminación (II-a) no se detecta mediante HPLC en la mezcla de reacción.

15 Ejemplo: Evaluación de mezclas de coenzima FDH/LADH/NAD. Las mezclas candidato de la coenzimas FDH, LADH y NAD se evalúan utilizando las condiciones de reacción que se describe en el Método B anterior (véase Tabla 7). Estos experimentos se llevan a cabo utilizando ATA-117 y ATA-113 como la enzima transferasa amina; *D*-alanina como la molécula donante amino; y DMSO, metanol o trifluoroetanol como el cosolvente. Como se muestra en la Tabla 7, los % de conversión de 1% a 37% se observan utilizando este sistema de coenzima. Adicionalmente, se logra transaminación utilizando ATA-117 o ATA-113 como la enzima transaminasa. El descriptor "n/a" indica que el producto de transaminación (II-a) no se detecta mediante HPLC en la mezcla de reacción.

20 Ejemplo: Comparación de transaminasa omega de *Vibrio fluvialis* con ATA-117 y ATA-113. La actividad de la transaminasa omega de *Vibrio fluvialis* se compara con las actividades de ATA-117 y ATA-113 utilizando las condiciones de reacción que se describe en el Método C anterior (véase Tabla 8). Estos experimentos se llevan a cabo utilizando PRM-102 como el sistema de coenzima y una de las siguientes moléculas donantes amino: *D*-alanina, *L*-alanina, (S)-metil bencilamina y (R)-metil bencilamina. Cuando se emplea ATA-117 o ATA-113 como la enzima transaminasa, se produce el compuesto (S)-(IIa). Como se indica en la Tabla 8, esta estereoquímica de producto (S) se obtiene con la molécula donante aminas *D*-alanina, *L*-alanina, y (S)-metil bencilamina. En contraste, cuando la transaminasa de amina omega de *Vibrio fluvialis* se emplea como la enzima transaminasa amina, se produce el compuesto (R)-(II-a). Como se indica en la Tabla 8, dicha estereoquímica de producto se obtiene cuando se utiliza (R) o (S)-metil bencilamina como la molécula donante amino. El descriptor "n/a" indica que el producto de transaminación (II-a) no se detecta mediante HPLC en la mezcla de reacción.

35 Ejemplo: Evaluación de moléculas donante amino candidatas. Las moléculas donante amino candidatas se evalúan utilizando las condiciones de reacción que se describen en el Método D anterior (véase Tabla 9). Estos experimentos se llevan a cabo utilizando la transaminasa omega de *Vibrio fluvialis*; un regulador de fosfato 20 mM (pH = 7.0); y metanol como el cosolvente. Se prueban *L*-alanina, *D*-alanina, (R)-metilbencilamina, (S)-metilbencilamina, 2-aminoindano, (R)-1-aminoindano, (R)-2-amino- 1-propanol, (S)-2-amino-1-propanol, (1R, 2S)-*cis*-1-amino-2-indanol, (1R, 2R)-*trans*-1-amino-2-indanol, 1-(R)-amino-6- hidroxindanamina y isopropilamina. Como se indica en la Tabla 9, solo se observa el compuesto (R)-(II-a). *L*-alanina como molécula donante amino proporciona un % de Conversión de 16.1% durante un periodo de 7 días. El descriptor "n/a" indica que el producto de transaminación (II-a) no se detecta mediante HPLC en la mezcla de reacción.

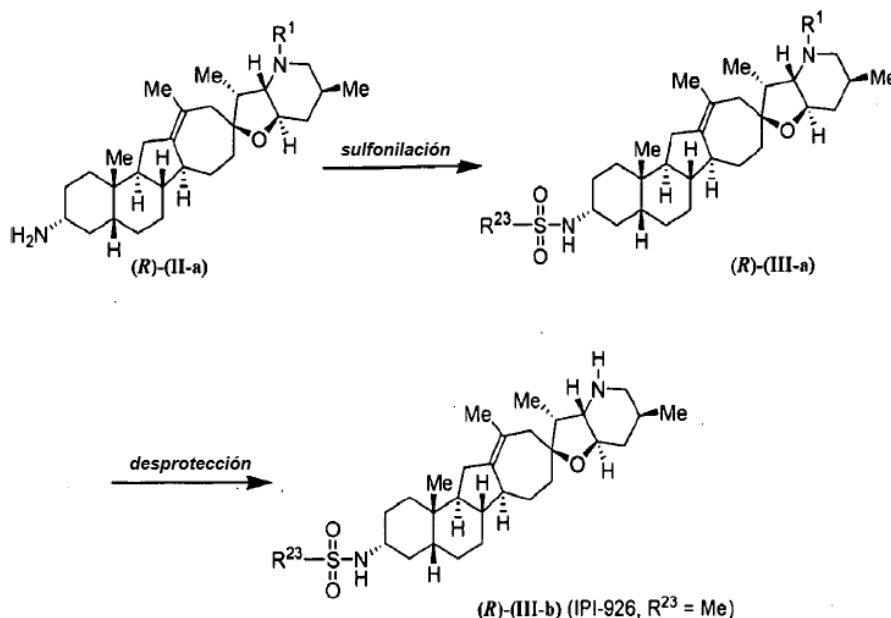
Ejemplo: Evaluación de pH de Reacción del Candidato y Concentraciones del Regulador. El pH de reacción del candidato y las concentraciones del regulador se evalúan utilizando las condiciones de reacción que se describen en el Método E anterior (véase Tabla 10). Estos experimentos se llevan a cabo utilizando reguladores con diferentes pH y molaridades. Como se muestra en la Tabla 10, se encuentra un regulador de fosfato 20 mM (que mantiene un pH = 8.0) para proporcionar un % de Conversión de 14.9%. Se encuentra que el aumento en la molaridad del regulador (100 mM) provoca la precipitación del material de partida (I-a) y reduce la conversión al producto (R)-(II-a). El descriptor "n/a" indica que el producto de transaminación (II-a) no se detecta mediante HPLC en la mezcla de reacción.

La Tabla 11 muestra los resultados para reacciones de transaminación conducidas a pH = 7.5. Estas reacciones se supervisan para cualquier cambio en el pH, y cualquier cambio en el pH de la mezcla de reacción se ajusta utilizando solución de hidróxido de sodio 0.1 N (Método F). Sin embargo, también se encuentra que la conversión es dependiente de la edad de la enzima. Se encuentra que una botella fresca de enzima aumenta % de conversión hasta 31% utilizando L-alanina durante un periodo de 7 días y 2 unidades/mg del compuesto de sustrato (I-a). Cuando la mezcla de reacción se carga con una unidad adicional de enzima fresca al final del día 6, la conversión mejora a 48.7%. El descriptor "n/a" indica que el producto de transaminación (II-a) no se detecta mediante HPLC en la mezcla de reacción.

Ejemplo: Evaluación de Aditivos Candidato. Los aditivos candidato se evalúan utilizando las condiciones de reacción que se describe en el Método G anterior (véase Tabla 12). Estos experimentos se llevan a cabo utilizando aditivos, tales como resinas, ciclodextrinas y sulfitos. Se detectan las resinas capaces de adsorber el compuesto del material de partida (I-a) así como también el compuesto de producto (II-a). Adicionalmente, también se prueban p- y  $\gamma$ -ciclodextrinas que se conocen por solubilizar los compuestos orgánicos (% de conversiones de 14.0% y 11.4% se observan para  $\beta$ - y  $\gamma$ -ciclodextrina, respectivamente). El descriptor "n/a" indica que el producto de transaminación (II-a) no se detecta mediante HPLC en la mezcla de reacción.

Ejemplo: Evaluación de los Cosolventes Candidato. Los cosolventes candidato se evalúan utilizando las condiciones de reacción que se describe en Método H anterior (véase Tabla 13). Para sistemas monofásicos, se encuentra que utilizando metanol como el cosolvente proporciona el % mayor de Conversión de aquellos probados. Para los sistemas bifásicos, se encuentra que utilizar acetato de etilo como el cosolvente proporciona el % mayor de Conversión de aquellos probaos. El descriptor "n/a" indica que el producto de transaminación (II-a) no se detecta mediante HPLC en la mezcla de reacción.

Sulfonilación de ejemplo de los compuestos de la fórmula (II)



El procedimiento se describe en Tremblay et al., "Discovery of a Potent and Orally Active Hedgehog Pathway Antagonist (IPI-926)" J. Med. Chem. (2009) 52:4400-4418, incorporado aquí mediante referencia.

Una solución de amina ( $R^1 = \text{Cbz}$ ) (5.10 g, 9.09 mmol, 1 equiv) en diclorometano (60 mL) se trata con diisopropiletilamina (5.88 g, 45.5 mmol, 5.0 equiv), se enfría a 0 °C, y se trata con cloruro metanosulfonilo (2.08 g, 18.2 mmol, 2.0 equiv). La mezcla de reacción se agita durante 30 min y se somete a partición entre bicarbonato de sodio acuoso saturado y acetato de etilo. La capa orgánica se separa, se seca sobre sulfato de sodio, y se concentra hasta secado para proporcionar un residuo crudo. El residuo se purifica utilizando cromatografía de gel de sílice (10-30% de EtOAc/hexanos) para proporcionar el producto sulfonilado N-Cbz. Se pone una suspensión del producto aislado y 10% de paladio sobre carbono

## ES 2 567 134 T3

(1.0 g) en 2-propanol (50 mL) bajo atmósfera de hidrógeno y se agita durante 4 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se filtra en Celita y el filtrado se concentra hasta secado. El residuo luego se purifica utilizando cromatografía de gel de sílice (0-5% de DCM/MeOH) para dar IPI-926 (4.06 g, 8.05 mmol, 95% durante dos etapas). RMN  $\delta$ H (400 MHz, CDC13) 6.90 (br s, 1H), 3.31 (dt, J= 10.6, 3.8 Hz, 1H), 3.20 (br s, 1H), 3.10 (dd, J=13.7, 4.5 Hz, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.62 (dd, J=9.9, 7.6 Hz, 1H), 2.33 (br d, J=14.5 Hz, 1H), 2.27-2.15 (m, 1H), 2.10 (dd, J=14.5, 6.9 Hz, 1H), 1.99-1.17 (m, 28H), 1.05 (q, J=11.6 Hz, 1H), 0.93 (d, J=7.4 Hz, 3H), 0.88 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.86 (s, 3H); RMN  $\delta$ C (100 MHz, CDC13) 140.47, 124.53, 82.48, 76.97, 63.73, 54.08, 53.87, 50.12, 49.98, 47.19, 44.73, 42.27, 42.10, 40.24, 37.55, 37.44, 36.04, 34.44, 31.87, 31.33, 30.46, 29.79, 28.37, 27.94, 26.26, 24.19, 22.70, 18.92, 10.19; m/z=505.29 [M+H]<sup>+</sup>; HPLC 99.1 a/a% a 215 nm.

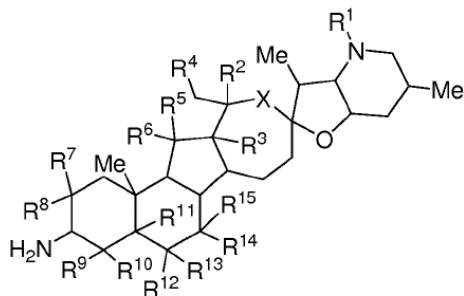
5

10



## REIVINDICACIONES

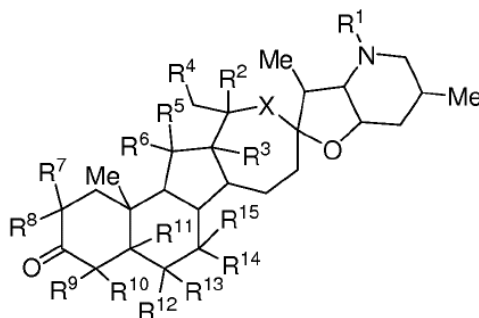
1. Un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (II):



(II)

5

o una sal del mismo;  
de un compuesto de la fórmula (I):



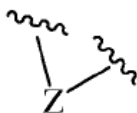
(I)

10

o una sal del mismo;  
en donde:

- 15  $R^1$  es H, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, haloalquilo,  $-OR^{16}$ ,  $-C(O)R^{16}$ ,  $-CO_2R^{16}$ ,  $-SO_2R^{16}$ ,  $-C(O)N(R^{17})(R^{17})$ ,  $-[C(R^{16})_2]_qR^{16}$ ,  $-[(W)-N(R^{17})C(O)]_qR^{16}$ ,  $-[(W)-C(O)]_qR^{16}$ ,  $-[(W)-C(O)O]_qR^{16}$ ,  $-[(W)-OC(O)]_qR^{16}$ ,  $-[(W)-SO_2]_qR^{16}$ ,  $-[(W)-N(R^{17})SO_2]_qR^{16}$ ,  $-[(W)-C(O)N(R^{17})]_qR^{17}$ ,  $-[(W)-O]_qR^{16}$ ,  $-[(W)-N(R^{17})]_qR^{16}$ , o  $-[(W)-S]_qR^{16}$ ; en donde W es un dirradical y q es 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

- 20 cada  $R^2$  y  $R^3$  es, independientemente, H, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, haloalquilo, halo,  $-OR^{16}$ ,  $-OR^{16}$ ,  $-N(R^{17})_2$ , o  $-SR^{16}$ , o  $R^2$  y  $R^3$  tomados juntos forman un enlace doble o forman un grupo



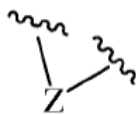
25

en donde Z es  $NR^{17}$ , O, o  $C(R^{18})_2$ ;

$R^4$  es independientemente H, halo,  $-OR^{16}$ ,  $-N(R^{17})_2$ , o  $-SR^{16}$ ;

- 30 cada  $R^5$  y  $R^6$ , es, independientemente, H, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, halo,  $-OR^{16}$ ,  $-N(R^{17})_2$ , o  $-SR^{16}$ ; o  $R^5$  y  $R^6$  tomados juntos con el carbono al que se unen forman  $C=O$ ,  $C=S$ ,  $C=N-OR^{17}$ ,  $C=N-R^{17}$ ,  $C=N-N(R^{17})_2$ , o forman un anillo de 3-8 miembros opcionalmente sustituido;

- 35 cada  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$  y  $R^{13}$  es, independientemente, H, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, halo,  $-OR^{16}$ ,  $-N(R^{17})_2$ , o  $-SR^{16}$ ; o  $R^{10}$  y  $R^{11}$  tomados juntos, o  $R^{11}$  y  $R^{12}$  tomados juntos, forman un enlace doble o forman un grupo



en donde Z es  $\text{NR}^{17}$ , O, o  $\text{C}(\text{R}^{18})_2$ ;

5 cada  $\text{R}^{14}$  y  $\text{R}^{15}$  es, independientemente, H, halo,  $-\text{OR}^{16}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{17})_2$ , o  $-\text{SR}^{16}$ ; o  $\text{R}^{14}$  y  $\text{R}^{15}$  tomados juntos con el carbono al que se unen forman  $\text{C}=\text{O}$  o  $\text{C}=\text{S}$ ;

10 X es un enlace o el grupo  $-\text{C}(\text{R}^{19})_2$ ; en donde cada  $\text{R}^{19}$  es, independientemente, H, alquilo, aralquilo, halo,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OR}^{16}$ , o  $-\text{N}(\text{R}^{17})_2$ ;

15  $\text{R}^{16}$  es H, alquilo, alquenoilo, alquinoilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo o  $-\text{[C}(\text{R}^{20})_2\text{]}_p\text{-R}^{21}$  en donde p es 0-6; o cualesquiera dos ocurrencias de  $\text{R}^{16}$  en el mismo sustituyente se toman juntas para formar un anillo opcionalmente sustituido de 4-8 miembros;

15  $\text{R}^{17}$  es H, alquilo, alquenoilo, alquinoilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo,  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{20}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{20}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^{20}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{20})_2$ , o  $-\text{[C}(\text{R}^{20})_2\text{]}_p\text{-R}^{21}$  en donde p es 0-6; o cualesquiera dos ocurrencias de  $\text{R}^{17}$  en el mismo sustituyente se toman juntas para formar un anillo opcionalmente sustituido de 4-8 miembros;

20  $\text{R}^{18}$  es H, alquilo, alquenoilo, alquinoilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, halo,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OR}^{20}$ ,  $-\text{OSi}(\text{R}^{20})_3$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{20}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{20}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^{20}$  o  $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{20})_2$ ;

25  $\text{R}^{20}$  es H, alquilo, alquenoilo, alquinoilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo, heteroarilo, o heteroaralquilo; o cualesquiera dos ocurrencias de  $\text{R}^{20}$  en el mismo sustituyente se toman juntas para formar un anillo opcionalmente sustituido de 4-8 miembros;

25  $\text{R}^{21}$  es  $-\text{OR}^{22}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{22})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{22}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{22})\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{22}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{22})\text{SO}_2(\text{R}^{22})$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{22}\text{N}(\text{R}^{22})_2$ ,  $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{22}\text{N}(\text{R}^{22})(\text{R}^{22})$ ,  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{22})(\text{R}^{22})$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{22})(\text{R}^{22})$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{22}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{OH})(\text{R}^{22})$ ,  $-\text{OS}(\text{O})_2\text{OR}^{22}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^{22}$ ,  $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^{22})(\text{OR}^{22})$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{22})\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{22})(\text{OR}^{22})$ , o  $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{22})(\text{OR}^{22})$ ; y

30  $\text{R}^{22}$  es H, alquilo, alquenoilo, alquinoilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo; o cualesquiera dos ocurrencias de  $\text{R}^{22}$  en el mismo sustituyente se toman juntas para formar un anillo opcionalmente sustituido de 4-8 miembros; dicho proceso comprende poner en contacto un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo, una molécula donante amino, y una enzima transaminasa de amina omega en una solución para proporcionar un compuesto de la fórmula (II) o una sal del mismo, en donde el alquilo es un radical de hidrocarburo de cadena recta o ramificada, saturado que contiene entre uno y treinta átomos de carbono, el alquenoilo es un radical de hidrocarburo de cadena recta o ramificada que tiene por lo menos un enlace doble carbono-carbono mediante el retiro de un único átomo de hidrógeno, y que contiene entre dos y treinta átomos de carbono, el alquinoilo es un radical de hidrocarburo de cadena recta o ramificada que tiene por lo menos un enlace triple carbono-carbono mediante el retiro de un único átomo de hidrógeno, y que contiene entre dos y treinta átomos de carbono, el cicloalquilo es un sistema de anillo de hidrocarburo monocíclico o bicíclico saturado que tiene de 3-15 miembros del anillo de carbono, el arilo es un sistema de anillo de hidrocarburo monocíclico o bicíclico aromático que tiene un total de 6-10 miembros del anillo de carbono, el aralquilo es un grupo alquilo sustituido por un grupo arilo, en donde el punto de unión está en el grupo alquilo, es un sistema de anillo de hidrocarburo monocíclico o bicíclico aromático que tiene 5-10 átomos de anillo en donde los átomos de anillo comprenden, además de los átomos de carbono, de uno a cinco heteroátomos, el heteroaralquilo es un grupo alquilo sustituido por un grupo heteroarilo, en donde el punto de unión está en el grupo alquilo y el heterocicloalquilo o heterociclo es un hidrocarburo monocíclico de 5-7 miembros no aromático estable o hidrocarburo bicíclico de 7-10 miembros no aromático estable que es ya sea saturado o parcialmente insaturado, y que tiene, además de los átomos de carbono, uno o más heteroátomos, que se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes.

50 2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el proceso comprende adicionalmente agregar un cofactor a la solución, en particular fosfato piridoxal (PLP).

55 3. El proceso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el cofactor es una coenzima, en particular seleccionada de deshidrogenasa L-alanina (LADH), deshidrogenasa lactato (LDH), fosfato de dinucleótido de adenina nicotinamida (NADPH), dinucleótido de adenina nicotinamida (NAD), deshidrogenasa formiato (FDH), y deshidrogenasa glucosa (GDH).

60 4. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el proceso comprende adicionalmente agregar una mezcla de reductasa de piruvato a la solución.

5. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la enzima genera preferiblemente un compuesto de la fórmula (II) o una sal del mismo en donde el grupo amino nuevamente formado tiene estereoquímica (R) o estereoquímica

(S), o en donde la enzima genera preferiblemente un compuesto enantioméricamente puro de la fórmula (II) o sal del mismo.

6. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la enzima es la transaminasa de amina omega, en particular seleccionada del grupo que consiste de ATA-101, ATA-102, ATA-103, ATA-104, ATA-105, ATA-106, ATA-107, ATA-108, ATA-109, ATA-110, ATA-113, ATA-114, ATA-115, ATA-116, ATA-117, ATA-124, una transaminasa de amina omega de *Chromobacterium violaceum*, una transaminasa de amina omega de *Alcaligenes denitrificans*, una transaminasa de amina omega de *Arthrobactercatreus*, una transaminasa de amina omega de *Klebsiella pneumoniae*, una transaminasa de amina omega de *Bacillus thurangaensis*, una transaminasa de amina omega de *Bacillus cereus*, y una transaminasa de amina omega de *Vibrio fluvialis*.

7. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la molécula donante amino es una amina o sal de la misma, o en donde la molécula donante amino es un aminoácido, un polipéptido del mismo y/o una sal del mismo.

8. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la molécula donante amino se selecciona de piridoxamina, metilbencilamina, 2-aminobutano, propilamina, isopropilamina, 1,1,1-trifluoropropan-2-amina, 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-amina, bencilamina, 2-amino-1-butanol, 1-amino-1-feniletano, 1-amino-1-(2-metoxi-5-fluorofenil)etano, 1-amino-1-fenilpropano, 1-amino-1-(4-hidroxifenil)propano, 1-amino-1-(4-bromofenil)propano, 1-amino-1-(4-nitrofenil)propano, 1-fenil-2-aminopropano, 1-(3-trifluorometilfenil)-2-aminopropano, 2-aminopropanol, 1-amino-1-fenilbutano, 1-fenil-2-aminobutano, 1-(2,5-dimetoxi-4-metilfenil)-2-aminobutano, 1-fenil-3-aminobutano, 1-(4-hidroxifenil)-3-aminobutano, 1-amino-1-(2-naftil)etano, *cis*-2-metilciclopentanamina, *trans*-2-metilciclopentanamina, *cis*-3-metilciclopentanamina, *trans*-3-metilciclopentanamina, *cis*-2-etilciclopentanamina, *trans*-2-etilciclopentanamina, *cis*-3-etilciclopentanamina, *trans*-3-etilciclopentanamina, *cis*-2-metilciclohexanamina, *trans*-2-metilciclohexanamina, *cis*-3-metilciclohexanamina, *trans*-3-metilciclohexanamina, *cis*-2-etilciclohexanamina, *trans*-2-etilciclohexanamina, *cis*-3-etilciclohexanamina, *trans*-3-etilciclohexanamina, 1-aminotetralina, 2-aminotetralina, 2-amino-5-metoxitetralina, 1-aminoindano, 2-aminoindano, 2-amino-1-propanol, *cis*-1-amino-2-indanol, *trans*-1-amino-2-indanol, 1-amino-6-hidroxiindanamina, taurina, y sales de los mismos, o en donde la molécula donante amino se selecciona de glicina, alanina, ácido aspártico, fenilalanina, ácido 2-aminopentanodioico, 3-aminobutirato,  $\gamma$ -aminobutirato,  $\beta$ -alanina, asparagina, cisteína, ácido glutámico, glutamina, prolina, selenocisteína, serina, tirosina, arginina, histidina, ornitina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, treonina, triptófano, valina, y polipéptidos de los mismos y/o sales de los mismos.

9. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la molécula donante amino es una molécula donante de amino quiral.

10. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la solución es una solución regulada.

11. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el pH de la solución está entre 5 y 9.

12. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde  $R^1$  es H, aralquilo o  $-\text{CO}_2R^{16}$ .

13. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde  $R^2$  y  $R^3$  tomados juntos forman un enlace doble o forman un grupo:



en donde Z es  $\text{NR}^{17}$ , O, o  $\text{C}(\text{R}^{18})_2$ .

14. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde X es un enlace, o en donde X es el grupo  $-\text{C}(\text{R}^{19})_2$ .

15. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde  $R^4$  es H.

16. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde cada uno de  $R^5$  y  $R^6$  es independientemente H, o  $R^5$  y  $R^6$  tomados juntos con el carbono al que se unen forman  $\text{C}=\text{O}$ .

17. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde  $R^7$  y  $R^8$  son cada uno H.

18. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde  $R^9$  y  $R^{10}$  son cada uno H.

19. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde  $R^{11}$  es H.

20. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde  $R^{12}$  y  $R^{13}$  son cada uno H.

21. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde  $R^9$  es H y  $R^{10}$  y  $R^{11}$  tomados juntos forman un enlace doble.
- 5 22. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde  $R^{13}$  es H, y  $R^{11}$  y  $R^{12}$  tomados juntos forman un enlace doble.
23. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde cada uno de  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$  y  $R^{13}$  es H.
24. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde  $R^{14}$  y  $R^{15}$  son cada uno H.
- 10 25. (Modificada) El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo y un compuesto de la fórmula (II) o una sal del mismo se seleccionan de los compuestos proporcionados en las Tablas 1, 2, 3, 4 o 5, que son

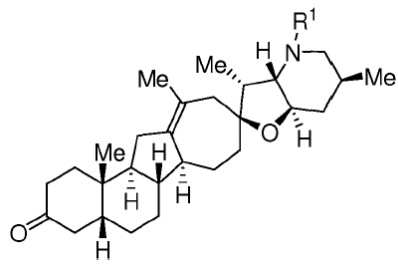
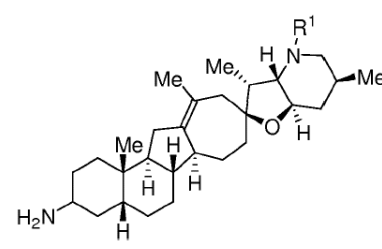
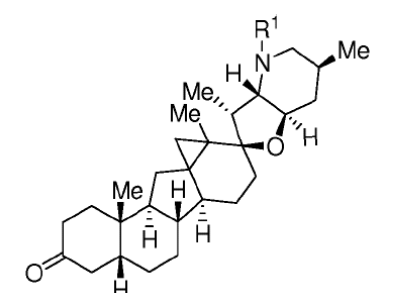
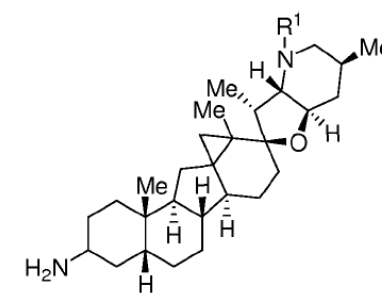
Tabla 1.	
Compuesto de la fórmula (I)	Compuesto de la fórmula (II)
 <p>(I-a)</p>	 <p>(II-a)</p>
 <p>(I-b)</p>	 <p>(II-b)</p>

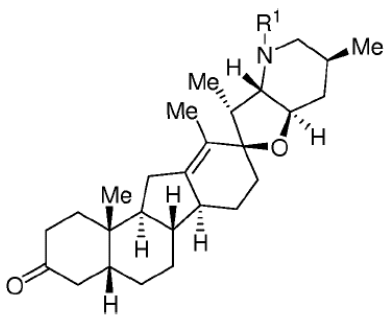
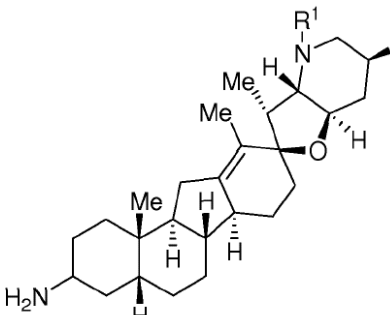
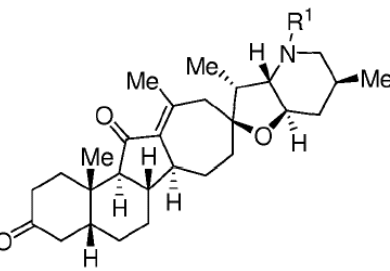
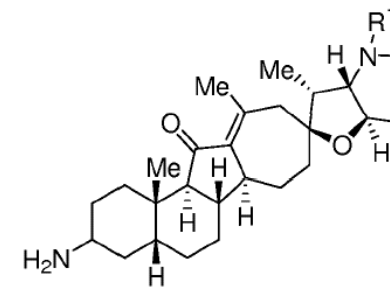
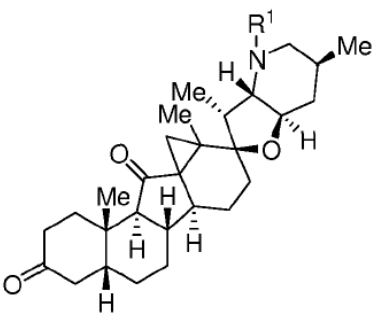
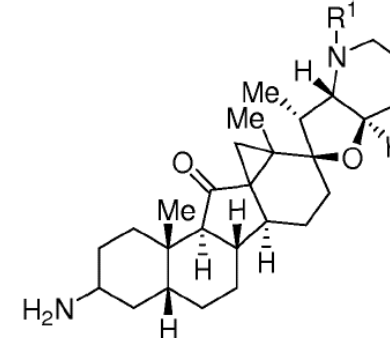
Tabla 1.	
Compuesto de la fórmula (I)	Compuesto de la fórmula (II)
 <p>(I-c)</p>	 <p>(II-c)</p>
 <p>(I-d)</p>	 <p>(II-d)</p>
 <p>(I-e)</p>	 <p>(II-e)</p>

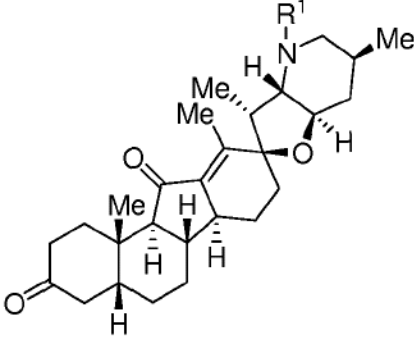
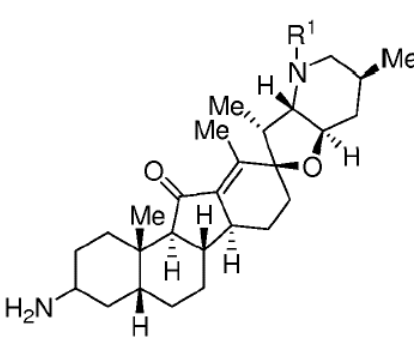
Tabla 1.	
Compuesto de la fórmula (I)	Compuesto de la fórmula (II)
 <p>(I-f)</p>	 <p>(II-f)</p>

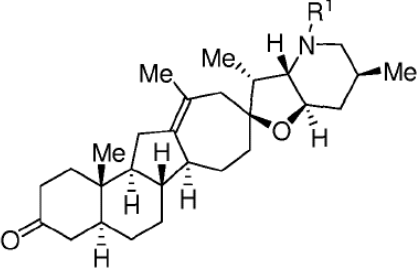
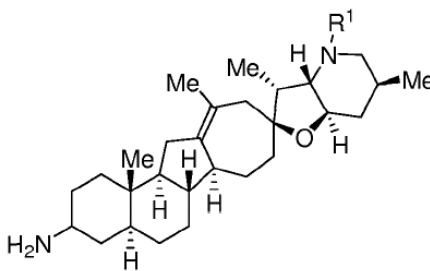
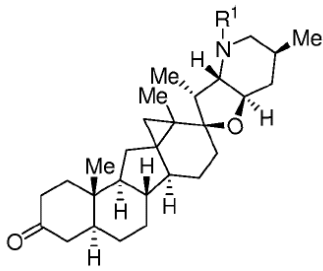
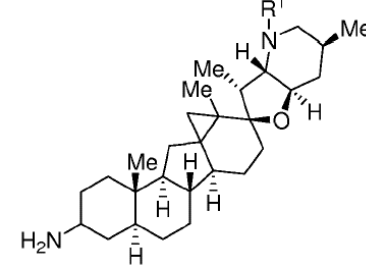
Tabla 2.	
Compuesto de la fórmula (I)	Compuesto de la fórmula (II)
 <p>(I-g)</p>	 <p>(II-g)</p>
 <p>(I-h)</p>	 <p>(II-h)</p>

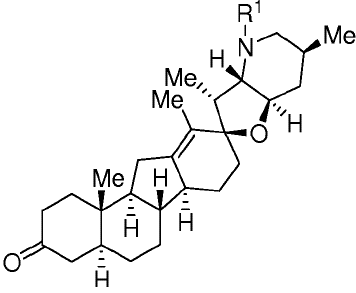
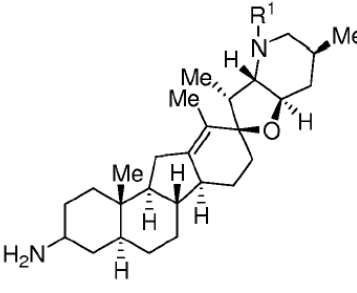
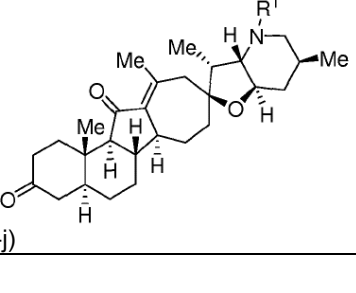
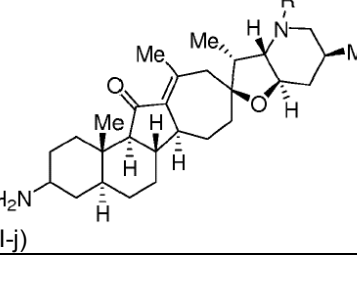
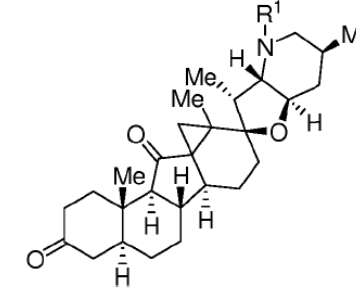
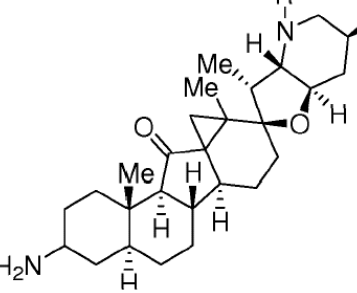
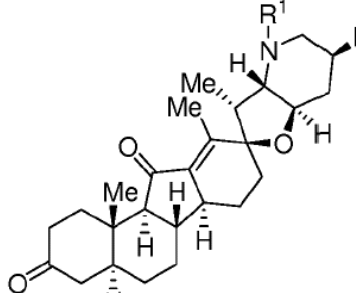
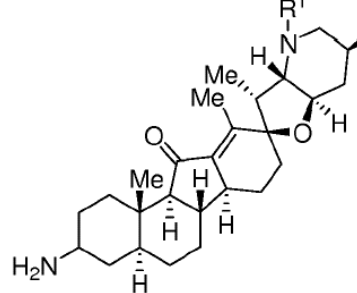
Tabla 2.	
Compuesto de la fórmula (I)	Compuesto de la fórmula (II)
 <p>(I-i)</p>	 <p>(II-i)</p>
 <p>(I-j)</p>	 <p>(II-j)</p>
 <p>(I-k)</p>	 <p>(II-k)</p>
 <p>(I-l)</p>	 <p>(II-l)</p>

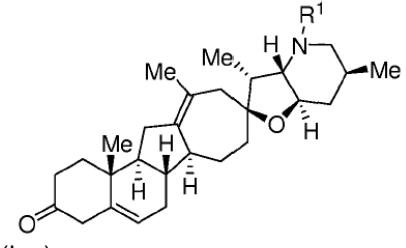
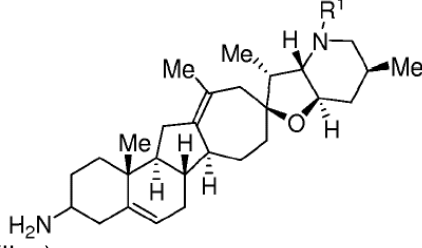
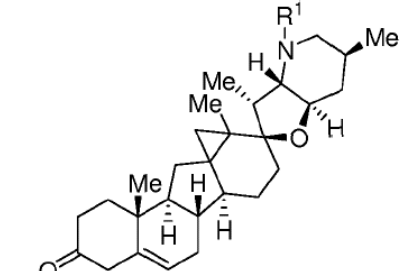
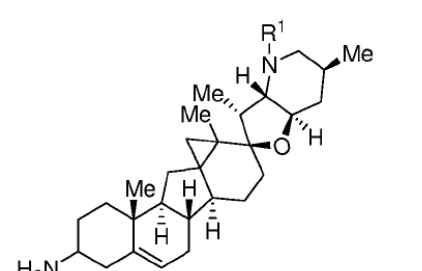
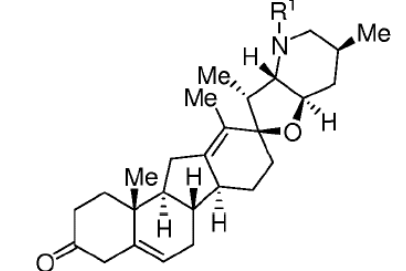
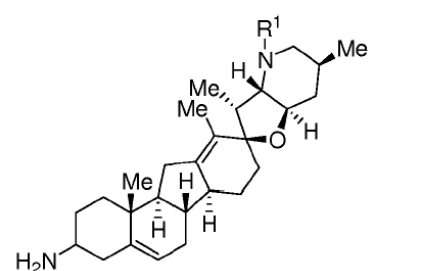
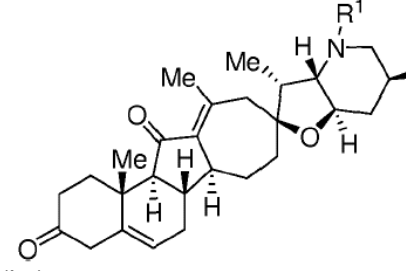
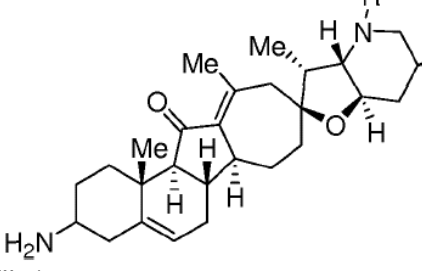
Tabla 3.	
Compuesto de la fórmula (I)	Compuesto de la fórmula (II)
 <p>(I-m)</p>	 <p>(II-m)</p>
 <p>(I-n)</p>	 <p>(II-n)</p>
 <p>(I-o)</p>	 <p>(II-o)</p>
 <p>(I-p)</p>	 <p>(II-p)</p>



Tabla 3.	
Compuesto de la fórmula (I)	Compuesto de la fórmula (II)
<p>(I-q)</p>	<p>(II-q)</p>
<p>(I-r)</p>	<p>(II-r)</p>

Tabla 4.	
Compuesto de la fórmula (I)	Compuesto de la fórmula (II)
<p>(I-s)</p>	<p>(II-s)</p>

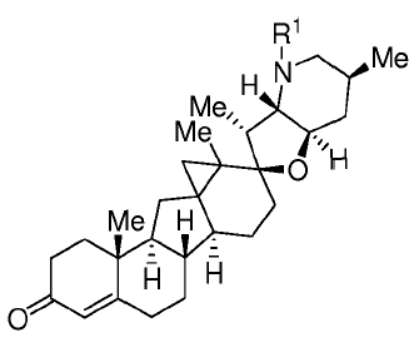
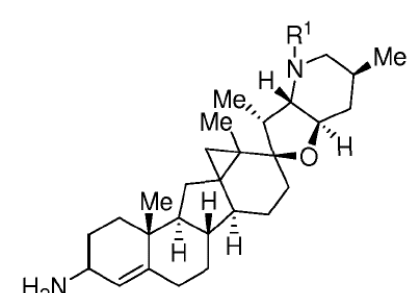
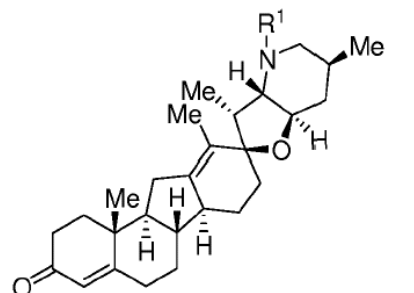
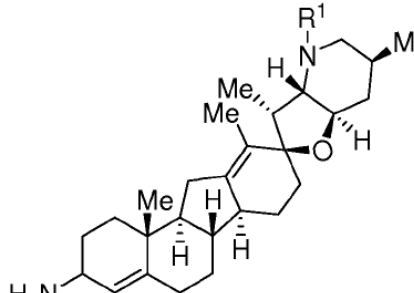
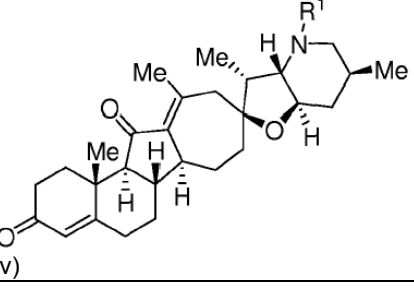
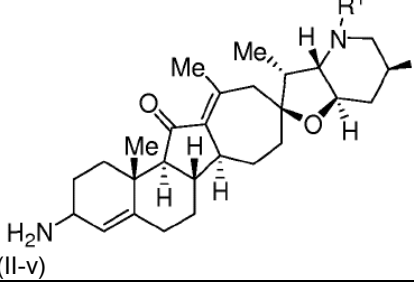
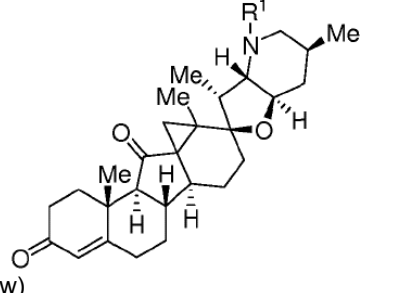
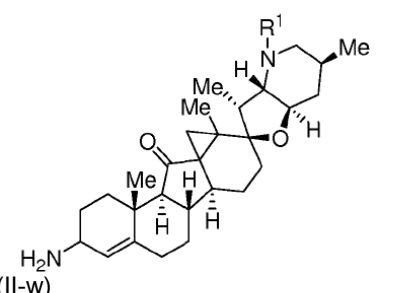
Tabla 4.	
Compuesto de la fórmula (I)	Compuesto de la fórmula (II)
 <p>(I-t)</p>	 <p>(II-t)</p>
 <p>(I-u)</p>	 <p>(II-u)</p>
 <p>(I-v)</p>	 <p>(II-v)</p>
 <p>(I-w)</p>	 <p>(II-w)</p>

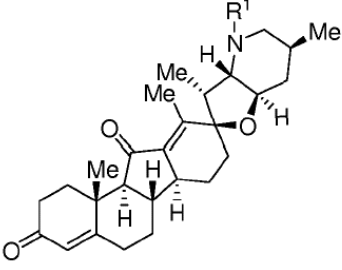
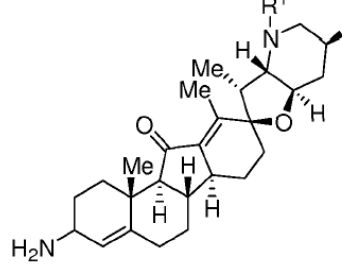
Tabla 4.	
Compuesto de la fórmula (I)	Compuesto de la fórmula (II)
 <p>(I-x)</p>	 <p>(II-x)</p>

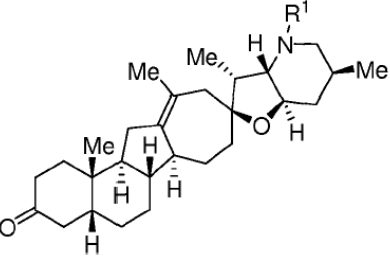
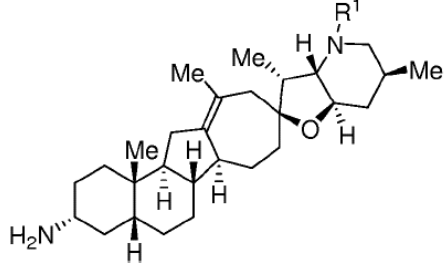
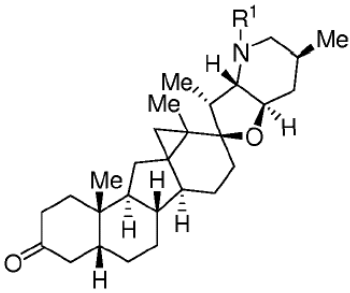
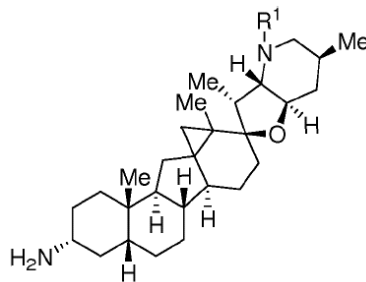
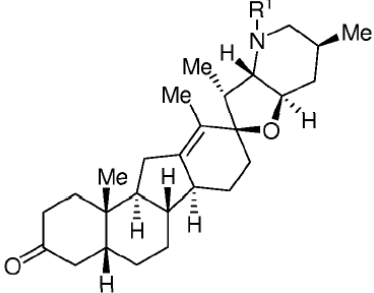
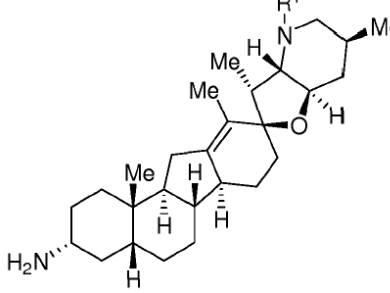
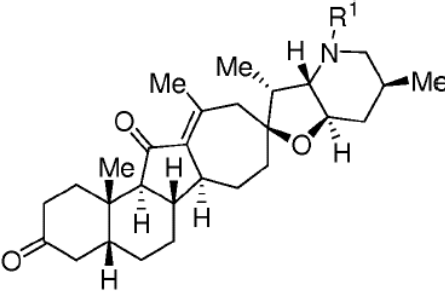
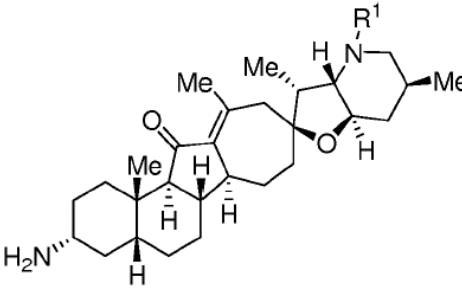
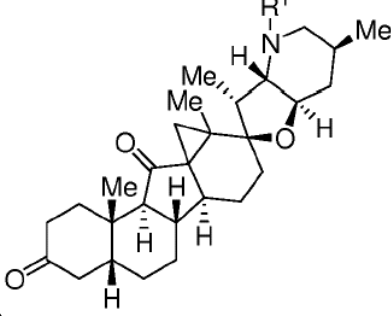
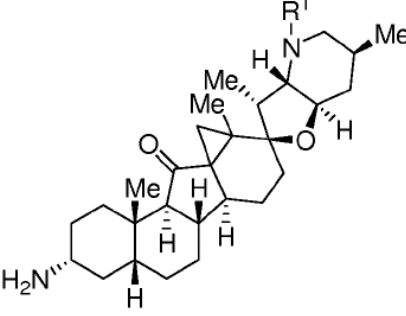
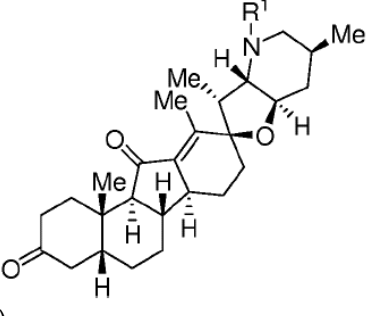
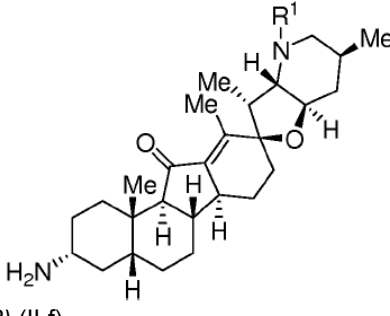
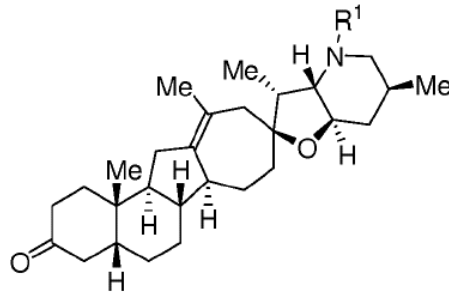
Tabla 5.	
Compuesto de la fórmula (I)	Compuesto de la fórmula (II)
 <p>(I-a)</p>	 <p>(R)-(II-a)</p>
 <p>(I-b)</p>	 <p>(R)-(II-b)</p>

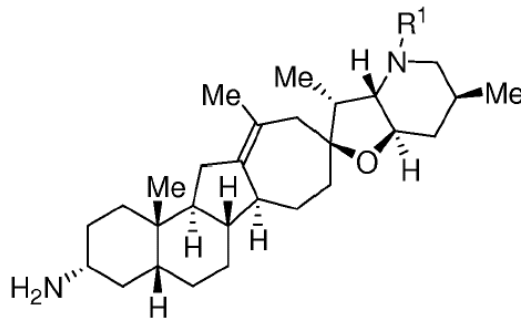
Tabla 5.	
Compuesto de la fórmula (I)	Compuesto de la fórmula (II)
 <p>(I-c)</p>	 <p>(R)-(II-c)</p>
 <p>(I-d)</p>	 <p>(R)-(II-d)</p>
 <p>(I-e)</p>	 <p>(R)-(II-e)</p>
 <p>(I-f)</p>	 <p>(R)-(II-f)</p>

26. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto de la fórmula (I) es un compuesto de la fórmula (I-a):



(I-a)

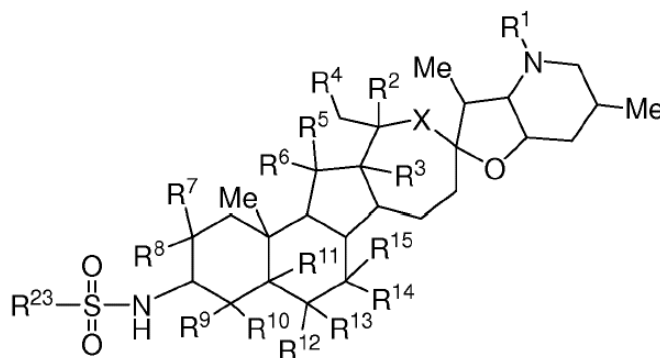
5 o sal del mismo, y el compuesto de la fórmula (II) es un compuesto de la fórmula (R)-(II-a):



(R)-(II-a)

10 o una sal del mismo.

27. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende adicionalmente poner en contacto un compuesto de la fórmula (II) o una sal del mismo con un agente de sulfonilación para proporcionar un compuesto de la fórmula (III):

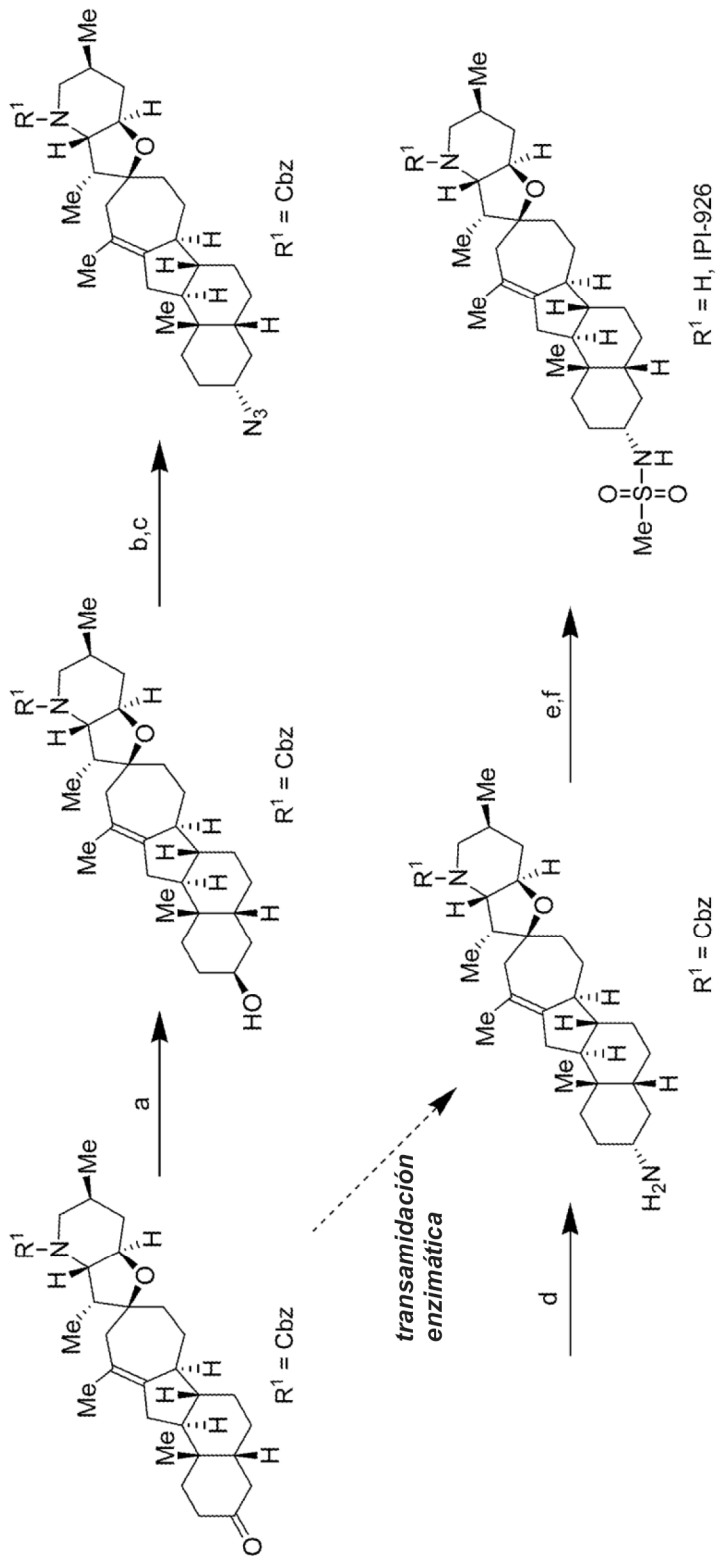


(III)

15 o una sal del mismo, en donde R<sup>23</sup> es alquilo o arilo.

20 28. El proceso de acuerdo con la reivindicación 27, en donde el agente de sulfonilación se selecciona de cloruro de bencenosulfonilo, anhídrido bencenosulfonilo, cloruro p-toluenosulfonilo, anhídrido p-toluenosulfonilo, cloruro metanosulfonilo, y anhídrido metanosulfonilo, o en donde el agente de sulfonilación es cloruro metanosulfonilo o anhídrido metanosulfonilo, y R<sup>23</sup> es -CH<sub>3</sub>.

25 29. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el proceso genera preferiblemente un compuesto de la fórmula (II) o una sal del mismo en donde el grupo amino nuevamente formado tiene estereoquímica (R).



(a) K-Selectride, THF, -78 °C; (b) MsCl, NEt<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C; (c) NaN<sub>3</sub>, DMPU, 60 °C; (d) PPh<sub>3</sub>, THF húmedo, 55 °C; (e) MsCl, iPr<sub>2</sub>EtN, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C; (f) H<sub>2</sub>, Pd/C

Figura 1

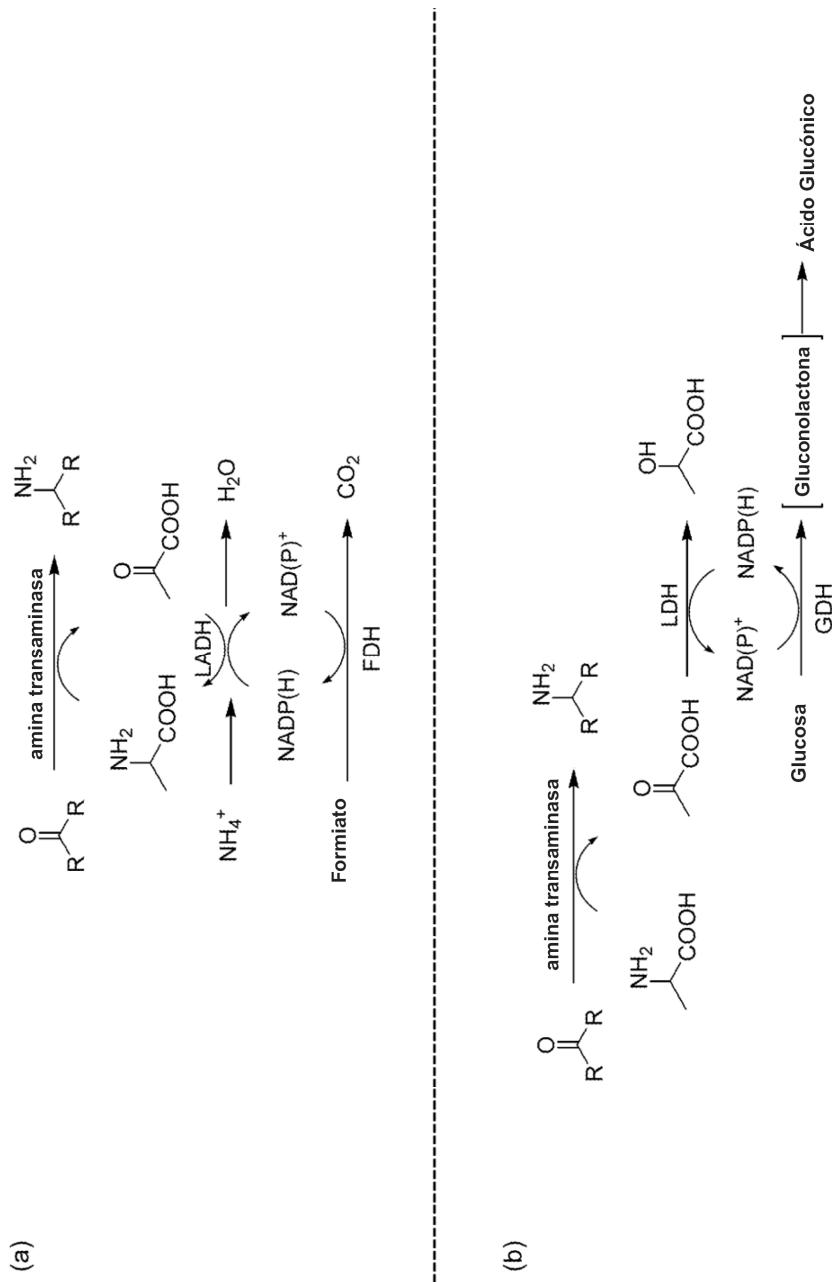


Figura 2