

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 571 220**

51 Int. Cl.:

**C07D 223/16** (2006.01)

**A61K 31/55** (2006.01)

**A61P 3/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.06.2004 E 10010301 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.03.2016 EP 2332921**

54 Título: **Clorhidrato de 8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina**

30 Prioridad:

**17.06.2003 US 479280 P**

**21.10.2003 US 512967 P**

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

**24.05.2016**

73 Titular/es:

**ARENA PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)  
6154 Nancy Ridge Drive  
San Diego, CA 92121, US**

72 Inventor/es:

**THROOP, BEVERLY W.;  
GILSON, CHARLES A., III.;  
AYTES, SHELLEY;  
ESTRADE, SCOTT A.;  
SENGUPTA, DIPANJAN;  
SMITH, BRIAN;  
REY, MAX y  
WEIGL, ULRICH**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

Observaciones :

**Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 571 220 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

Clorhidrato de 8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere por lo general a procesos y compuestos intermedios para la preparación de 3-benzazepinas y sales de las mismas que pueden ser útiles como agonistas de receptor de serotonina (5-HT) para el tratamiento, por ejemplo, de trastornos del sistema nervioso central tales como la obesidad.

10

**Antecedentes de la invención**

La neurotransmisión de serotonina (5-HT) desempeñó un papel importante en numerosos procesos fisiológicos tanto en trastornos de salud como psiquiátricos. Por ejemplo, 5-HT se ha visto implicada en la regulación del comportamiento de ingesta de alimento. Se cree que 5-HT funciona induciendo una sensación de plenitud o saciedad de modo que se deja de comer antes y se consumen menos calorías. Se ha mostrado que una acción estimulante de 5-HT en el receptor 5HT<sub>2c</sub> desempeñó un papel importante en el control de la ingesta de alimento y en el efecto antiobesidad de la d-fenfluramina. Dado que el receptor 5-HT<sub>2c</sub> se expresa con una densidad elevada en el cerebro (en particular en las estructuras límbicas, rutas extrapiramidales, tálamo e hipotálamo, es decir, PVN y DMH, y de forma predominante en el plexo coroideo) y se expresa con baja densidad o está ausente en tejidos periféricos, un agonista selectivo del receptor 5-HT<sub>2c</sub> puede ser un agente antiobesidad más eficaz y seguro. Además, los ratones con supresión genética de 5-HT<sub>2c</sub> tienen sobrepeso con deterioro cognitivo y susceptibilidad a convulsiones. Por lo tanto, el receptor 5HT<sub>2c</sub> se reconoce como una diana receptora bien aceptada para el tratamiento de trastornos de obesidad, psiquiátricos y otros trastornos.

15

20

25

Se ha encontrado que las 3-benzazepinas son agonistas del receptor 5HT<sub>2c</sub> y muestran eficacia en la reducción de la obesidad en modelos animales (véase, por ejemplo, el documento U.S. con N.º de Ser. 60/479.280 y el documento U.S. con N.º de Ser. U10/410.991). Se ha informado de numerosas rutas de síntesis para las 3-benzazepinas y por lo general implican un material de partida que contiene fenilo sobre el que se prepara una cadena que contiene amina o amida que es capaz de ciclarse para formar el anillo de 7 miembros fusionado del núcleo de benzazepina. Algunas síntesis de 3-benzazepinas y compuestos intermedios de las mismas se informan en el documento U.S. con N.º de Ser. 60/479.280 y en el documento U.S. con N.º de Ser. 10/410.991 así como en Nair *et al.*, Indian J. Chem., 1967, 5, 169; Orito *et al.*, Tetrahedron, 1980, 36, 1017; Wu *et al.*, Organic Process Research and Development, 1997, 1.359; Draper *et al.*, Organic Process Research and Development, 1998, 2, 175; Draper *et al.*, Organic Process Research and Development, 1998, 2, 186; Kuenburg *et al.*, Organic Process Research and Development, 1999, 3, 425; Baidur *et al.*, J. Med. Chem., 1992, 35(1), 67; Neumeyer *et al.*, J. Med. Chem., 1990, 33, 521; Clark *et al.*, J. Med. Chem., 1990, 33, 633; Pfeiffer *et al.*, J. Med. Chem., 1982, 25, 352; Weinstock *et al.*, J. Med. Chem., 1980, 23 (9), 973; Weinstock *et al.*, J. Med. Chem., 1980, 23 (9), 975; Chumpradit *et al.*, J. Med. Chem., 1989, 32, 1431; Heys *et al.*, J. Org. Chem., 1989, 54, 4702; Bremner *et al.*, Progress in Heterocyclic Chemistry, 2001, 13, 340; Hasan *et al.*, Indian J. Chem., 1971,9(9), 1022; Nagle *et al.*, Tetrahedron Letters, 2000, 41,3011; Robert, *et al.*, J. Org. Chem., 1987, 52, 5594); y Deady *et al.*, J. Chem Soc., Perkin Trans. 1, 1973, 782.

30

35

40

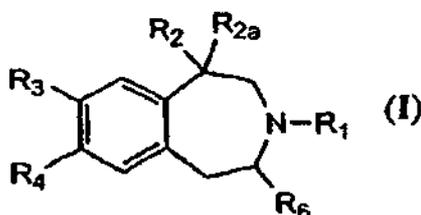
Otras rutas para las 3-benzazepinas y compuestos relacionados se informan en Ladd *et al.*, J. Med. Chem., 1986, 29, 1904; documento EP 204349; documento EP 285 919; documento CH 500194; Tetrahedron Letters, 1986, 27, 2023; Ger. Offen., 3418270, 21 de noviembre de 1985; J. Org. Chem., 1985, 50, 743; documentos de Patente de Estados Unidos n.º 4.957.914 y 5.015.639; Synthetic Commun., 1988, 18, 671; Tetrahedron, 1985, 41, 2557; Hokkaido Daigaku Kogakubu Kenkyu Hokoku, 1979, 96, 41-4; Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1975, 23, 2584; J. Am. Chem. Soc., 1970, 92, 5686; J. Am. Chem. Soc., 1968, 90, 6522; J. Am. Chem. Soc., 1968, 90, 776; J. Am. Chem. Soc., 1967, 89, 1039; y Chang *et al.*, Bioorg. Med. Chem. Letters, 1992, 2, 399

50

En vista de la creciente demanda de compuestos para el tratamiento de trastornos relacionados con el receptor 5-HT<sub>2c</sub>, se necesitan rutas nuevas y más eficaces para las 3-benzazepinas. Los procesos y compuestos que se describen en el presente documento ayudan a satisfacer estas y otras necesidades.

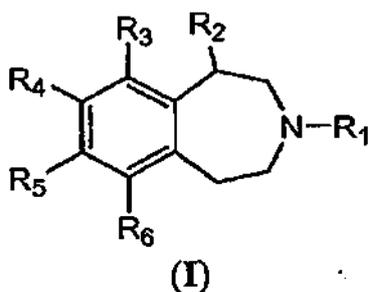
55

El documento WO 03/086306 A2 (Arena Pharmaceuticals) describe ciertos compuestos nuevos de Fórmula (I) (mostrada a continuación) que actúan como moduladores del receptor 5HT<sub>2c</sub>. Estos compuestos son útiles, por ejemplo, en el tratamiento de la obesidad.

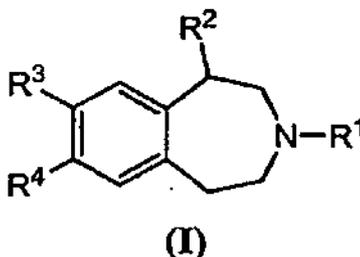


Mondeshka *et al.*, 1990, "Racemische und optisch active 2-Chlorethylcarbamoyl-Derivative des 7,8-Dimethoxy-1-phenyl-1H-benzazepines: Neue Strukturtypen von DA,NE und 5-HT uptake Inhibitoren", Arch. Pharm., Vol. 323, No. 10, pp. 829-832 describe la síntesis de derivados de 2-cloroetilcarbamoilo racémicos y ópticamente activos de 7,8-dimetoxi-1-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinas y sus análisis bioquímicos.

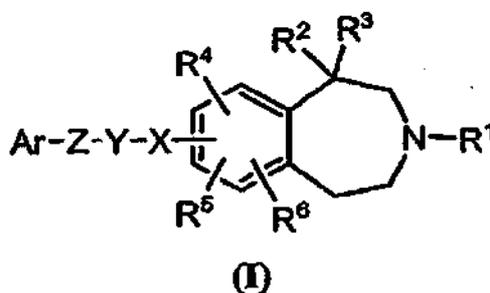
El documento WO 2005/003096 A1 (Arena Pharmaceuticals) describe ciertos derivados de 2,3,4,5-tetrahidro-3-benzazepina 1-sustituidos de Fórmula (I) que son moduladores del receptor 5HT<sub>2C</sub>. Estos compuestos son útiles para la profilaxis o tratamiento de enfermedades, afecciones o trastornos asociados con el receptor 5HT<sub>2C</sub>, tales como obesidad y trastornos relacionados.

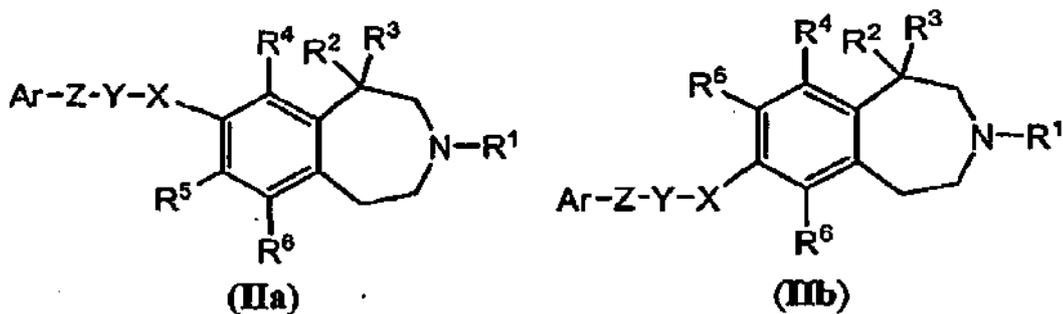


El documento WO 2005/042490 A1 (Arena Pharmaceuticals) describe ciertos derivados de 2,3,4,5-tetrahidro-3-benzazepina sustituidos de Fórmula (I) que son moduladores del receptor 5HT<sub>2C</sub>. Estos compuestos son útiles para la profilaxis o tratamiento de enfermedades, afecciones o trastornos asociados con el receptor 5HT<sub>2C</sub>, tales como obesidad y trastornos relacionados.



El documento WO 2005/042491 A1 (Arena Pharmaceuticals) describe ciertos derivados de 2,3,4,5-tetrahidro-3-benzazepina excluidos de Fórmulas (I), (IIa) y (IIb) que son moduladores del receptor 5HT<sub>2C</sub>. Estos compuestos son útiles para la profilaxis o tratamiento de enfermedades, afecciones o trastornos asociados con el receptor 5HT<sub>2C</sub>, tales como obesidad y trastornos relacionados.





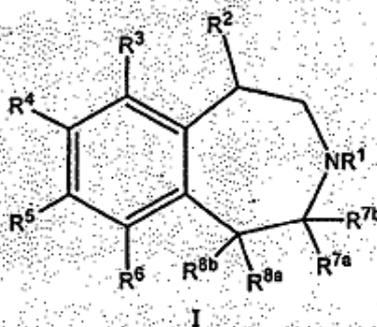
**Sumario de la invención**

- 5 Un primer aspecto de la invención es una sal de ácido clorhídrico que es el clorhidrato de 8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina.
- Un segundo aspecto de la invención es una sal del primer aspecto para su uso en el tratamiento del cuerpo humano o animal.
- 10 Un tercer aspecto de la invención es una sal del primer aspecto para su uso en el tratamiento de un trastorno mediado por 5-HT.
- Un cuarto aspecto de la invención es una sal del primer aspecto para inducir una sensación de plenitud o saciedad.
- 15 Un quinto aspecto de la invención es una sal del primer aspecto para el control de la ingesta de alimento.
- Un sexto aspecto de la invención es una sal del primer aspecto para el tratamiento de la obesidad.
- 20 Un séptimo aspecto de la invención es el uso de una sal del primer aspecto en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno mediado por 5-HT.
- Un octavo aspecto de la invención es el uso de una sal del primer aspecto en la preparación de un medicamento para inducir una sensación de plenitud o saciedad.
- 25 Un noveno aspecto de la invención es el uso de una sal del primer aspecto en la preparación de un medicamento para el control de la ingesta de alimento.
- Un décimo aspecto de la invención es el uso de una sal del primer aspecto en la preparación de un medicamento para el tratamiento de obesidad.
- 30

**Descripción detallada**

35 Los procesos y compuestos intermedios que se describen en el presente documento son útiles en la preparación de agentes terapéuticos para el tratamiento o profilaxis de trastornos mediados por 5-HT tales como obesidad y otras enfermedades del sistema nervioso central.

En el presente documento también se describe, entre otros, un proceso para preparar un compuesto de Fórmula I:



40 o forma de sal del mismo, en la que:

R<sup>1</sup> es H;

R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, -CH=O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), C(O)O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), -C(O)NH-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o CH<sub>2</sub>OH;

5 R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, y R<sup>6</sup> son cada uno, independientemente, H, halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, hidroxilo, mercapto, OR<sup>9</sup>, SR<sup>9</sup>, alcoxialquilo, C(O)-alquilo, C(O)O-alquilo, C(O)NH-alquilo, hidroxialquilo, NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, en los que dicho arilo y heteroarilo pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, halo, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, y alcoxi; o R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con los átomos a los que se unen forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene un átomo de O;

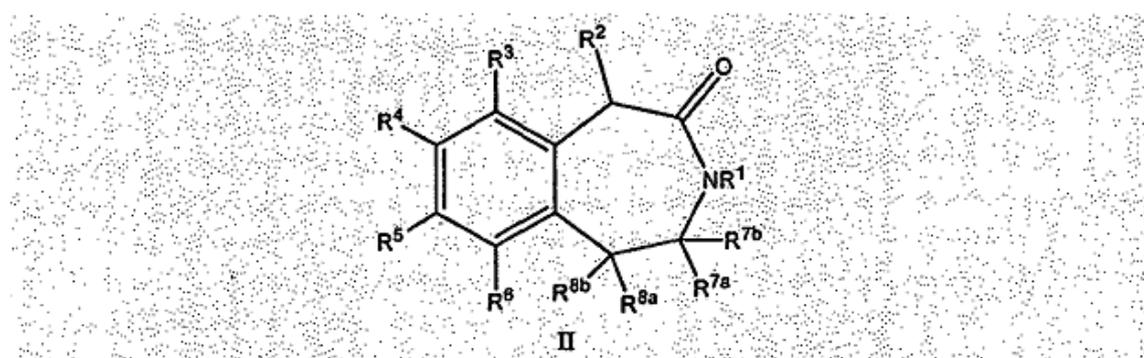
10 R<sup>7a</sup> y R<sup>7b</sup> son cada uno, independientemente, H, halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxialquilo, hidroxilo, C(O)-alquilo, C(O)O-alquilo, C(O)NH-alquilo, o hidroxialquilo, o R<sup>7a</sup> y R<sup>7b</sup> junto con el átomo de carbono al que se unen forman un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>;

15 R<sup>8a</sup> y R<sup>8b</sup> son cada uno, independientemente, H, halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxialquilo, hidroxilo, C(O)-alquilo, C(O)O-alquilo, C(O)NH-alquilo, o hidroxialquilo, o R<sup>8a</sup> y R<sup>8b</sup> junto con el átomo de carbono al que se unen forman un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>;

R<sup>9</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, aralquilo, arilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, o alilo;

20 R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> son cada uno, independientemente, H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, aralquilo, arilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, o alilo, o R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> junto con el átomo de N al que se unen, forman un anillo heterocíclico;

que comprende la reacción de un compuesto de Fórmula II:



25 con un agente reductor opcionalmente en presencia de un ácido de Lewis durante un periodo de tiempo y en condiciones adecuadas para la formación de dicho compuesto de Fórmula I o forma de sal del mismo.

30 En el presente documento también se describe un proceso para preparar un compuesto de Fórmula II o forma de sal del mismo, en la que:

R<sup>1</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>;

R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, -CH<sub>2</sub>-O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), C(O)O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), -C(O)NH-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), OH, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o CH<sub>2</sub>OH;

35 R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, y R<sup>6</sup> son cada uno, independientemente, H, halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, hidroxilo, mercapto, OR<sup>9</sup>, SR<sup>9</sup>, alcoxialquilo, C(O)-alquilo, C(O)O-alquilo, C(O)NH-alquilo, hidroxialquilo, NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, en los que dicho arilo y heteroarilo pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, halo, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, y alcoxi; o R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con los átomos a los que se unen forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene un átomo de O;

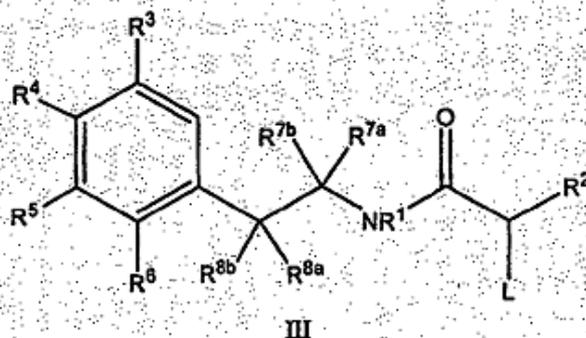
40 R<sup>7a</sup> y R<sup>7b</sup> son cada uno, independientemente, H, halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxialquilo, hidroxilo, C(O)-alquilo, C(O)O-alquilo, C(O)NH-alquilo, o hidroxialquilo, o R<sup>7a</sup> y R<sup>7b</sup> junto con el átomo de carbono al que se unen forman un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>;

45 R<sup>8a</sup> y R<sup>8b</sup> son cada uno, independientemente, H, halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxialquilo, hidroxilo, C(O)-alquilo, C(O)O-alquilo, C(O)NH-alquilo, o hidroxialquilo, o R<sup>8a</sup> y R<sup>8b</sup> junto con el átomo de carbono al que se unen forman un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>;

R<sup>9</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, aralquilo, arilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, o alilo;

50 R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> son cada uno, independientemente, H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, aralquilo, arilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, o alilo, o R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> junto con el átomo de N al que se unen, forman un anillo heterocíclico;

que comprende la reacción de un compuesto de Fórmula III:



o forma de sal del mismo,  
en la que:

5

L es halo, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, tioalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, aciloxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, -OSO<sub>2</sub>R, o -OSi(R')<sub>3</sub>;  
R es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, arilo, o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido con uno o más halo, ciano, nitro, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;  
R' es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>;

10

con un reactivo de ciclado durante un periodo de tiempo y en condiciones adecuadas para la formación de dicho compuesto de Fórmula II o forma de sal del mismo.

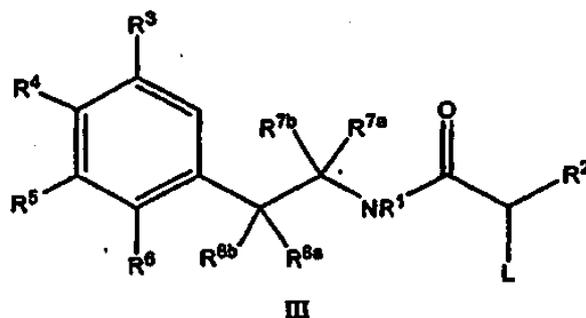
En el presente documento también se describe un proceso para preparar un compuesto de Fórmula I o forma de sal del mismo,  
en la que:

15

R<sup>1</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>;  
R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, -CH<sub>2</sub>-O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), C(O)O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), -C(O)NH-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), OH, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o CH<sub>2</sub>OH;  
R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, y R<sup>6</sup> son cada uno, independientemente, H, halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, hidroxilo, mercapto, OR<sup>9</sup>, SR<sup>9</sup>, alcoxialquilo, C(O)-alquilo, C(O)O-alquilo, C(O)NH-alquilo, hidroxialquilo, NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, en los que dicho arilo y heteroarilo pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, halo, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, y alcoxi; o R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con los átomos a los que se unen forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene un átomo de O;  
R<sup>7a</sup> y R<sup>7b</sup> son cada uno, independientemente, H, halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxialquilo, hidroxilo, C(O)-alquilo, C(O)O-alquilo, C(O)NH-alquilo, o hidroxialquilo, o R<sup>7a</sup> y R<sup>7b</sup> junto con el átomo de carbono al que se unen forman un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>;  
R<sup>8a</sup> y R<sup>8b</sup> son cada uno, independientemente, H, halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxialquilo, hidroxilo, C(O)-alquilo, C(O)O-alquilo, C(O)NH-alquilo, o hidroxialquilo, o R<sup>8a</sup> y R<sup>8b</sup> junto con el átomo de carbono al que se unen forman un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>;  
R<sup>9</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, aralquilo, arilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, o alilo; y  
R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> son cada uno, independientemente, H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, aralquilo, arilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, o alilo, o R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> junto con el átomo de N al que se unen, forman un anillo heterocíclico;  
que comprende:

40

a) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula III:



o forma de sal del mismo,  
en la que:

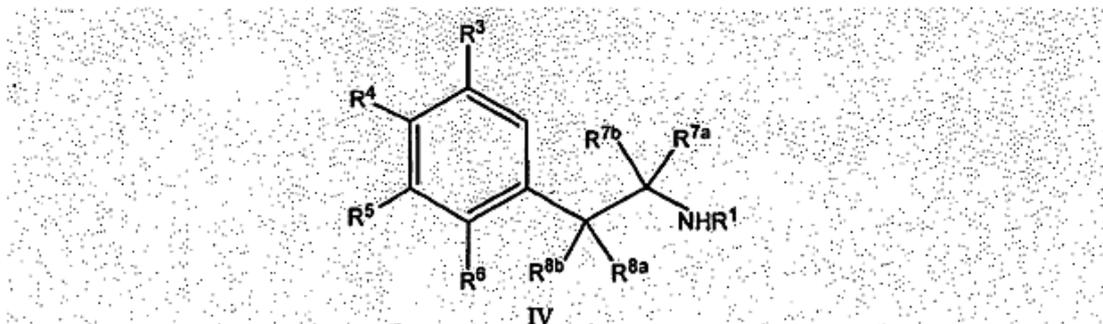
- 5 L es halo, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, tioalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, aciloxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, -OSO<sub>2</sub>R, o -OSi(R')<sub>3</sub>;  
R es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, arilo, o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido con uno o más halo, ciano, nitro,  
alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y  
R' es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>;

- 10 con un reactivo de ciclado durante un periodo de tiempo y en condiciones adecuadas para la formación de un compuesto de Fórmula II o forma de sal del mismo; y  
(b) hacer reaccionar dicho compuesto de Fórmula II o forma de sal del mismo con un agente reductor opcionalmente en presencia de un ácido de Lewis durante un periodo de tiempo y en condiciones adecuadas para la formación de dicho compuesto de Fórmula I o forma de sal del mismo.

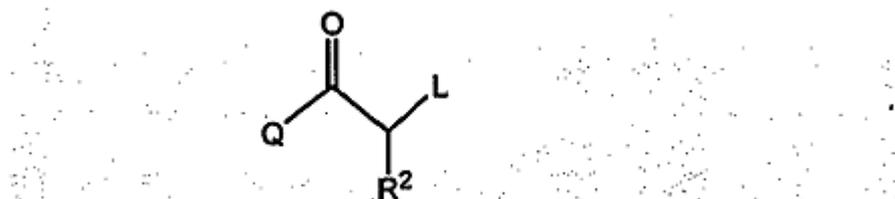
- 15 En el presente documento también se describe un proceso para preparar un compuesto de Fórmula I o forma de sal del mismo,  
en la que:

- 20 R<sup>1</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>;  
R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, -CH<sub>2</sub>-O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), C(O)O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), -C(O)NH-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), OH, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
o CH<sub>2</sub>OH;  
R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, y R<sup>6</sup> son cada uno, independientemente, H, halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, hidroxilo, mercapto, OR<sup>9</sup>, SR<sup>9</sup>, alcoxialquilo, C(O)-alquilo, C(O)O-alquilo,  
25 C(O)NH-alquilo, hidroxialquilo, NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, en los que dicho arilo y heteroarilo, puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, halo, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, y alcoxi; o R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con los átomos a los que se unen forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene un átomo de O;  
R<sup>7a</sup> y R<sup>7b</sup> son cada uno, independientemente, H, halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxialquilo, hidroxilo, C(O)-alquilo, C(O)O-alquilo, C(O)NH-alquilo, o hidroxialquilo, o R<sup>7a</sup> y R<sup>7b</sup> junto con el átomo de carbono al que se unen forman un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>;  
30 R<sup>8a</sup> y R<sup>8b</sup> son cada uno, independientemente, H, halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxialquilo, hidroxilo, C(O)-alquilo, C(O)O-alquilo, C(O)NH-alquilo, o hidroxialquilo, o R<sup>8a</sup> y R<sup>8b</sup> junto con el átomo de carbono al que se unen forman un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>;  
R<sup>9</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, aralquilo, arilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, o alilo; y  
35 R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> son cada uno, independientemente, H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, aralquilo, arilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, o alilo, o R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> junto con el átomo de N al que se unen, forman un anillo heterocíclico;  
que comprende:

- 40 a) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula IV:



- 45 o forma de sal del mismo, con un compuesto de Fórmula:



en la que:

L es halo, hidroxi, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, tioalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, aciloxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, -OSO<sub>2</sub>R, o -OSi(R')<sub>3</sub>;  
 R es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, arilo, o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido con uno o más halo, ciano, nitro,  
 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;  
 R' es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>; y  
 Q es un grupo saliente,

durante un periodo de tiempo y en condiciones adecuadas para la formación de un compuesto de Fórmula III o forma de sal del mismo;

(b) hacer reaccionar dicho compuesto de Fórmula III o forma de sal del mismo, con un reactivo de ciclado durante un periodo de tiempo y en condiciones adecuadas para la formación de un compuesto de Fórmula II o forma de sal del mismo; y

(c) hacer reaccionar dicho compuesto de Fórmula II con un agente reductor opcionalmente en presencia de un ácido de Lewis durante un periodo de tiempo y en condiciones adecuadas para la formación de dicho compuesto de Fórmula I o forma de sal del mismo.

En el presente documento también se describe un proceso para preparar un compuesto de Fórmula I o forma de sal del mismo,

en la que:

R<sup>1</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>;

R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, -CH<sub>2</sub>-O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), C(O)O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), -C(O)NH-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), OH, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o CH<sub>2</sub>OH;

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, y R<sup>6</sup> son cada uno, independientemente, H, halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, hidroxi, mercapto, OR<sup>9</sup>, SR<sup>9</sup>, alcoxialquilo, C(O)-alquilo, C(O)O-alquilo, C(O)NH-alquilo, hidroxialquilo, NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, en los que dicho arilo y heteroarilo pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, halo, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, y alcoxi; o R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con los átomos a los que se unen forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene un átomo de O;

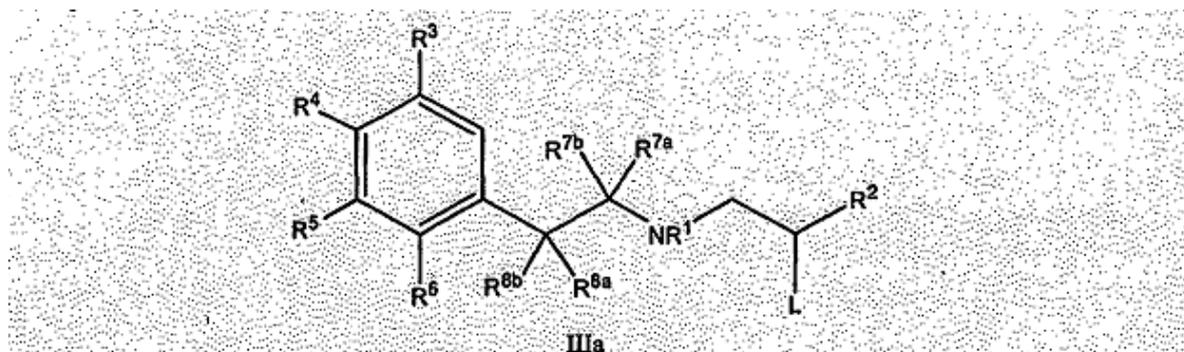
R<sup>7a</sup> y R<sup>7b</sup> son cada uno, independientemente, H, halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxialquilo, hidroxi, C(O)-alquilo, C(O)O-alquilo, C(O)NH-alquilo, o hidroxialquilo, o R<sup>7a</sup> y R<sup>7b</sup> junto con el átomo de carbono al que se unen forman un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>;

R<sup>8a</sup> y R<sup>8b</sup> son cada uno, independientemente, H, halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxialquilo, hidroxi, C(O)-alquilo, C(O)O-alquilo, C(O)NH-alquilo, o hidroxialquilo, o R<sup>8a</sup> y R<sup>8b</sup> junto con el átomo de carbono al que se unen forman un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>;

R<sup>9</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, aralquilo, arilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, o alilo; y

R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> son cada uno, independientemente, H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, aralquilo, arilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, o alilo, o R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> junto con el átomo de N al que se unen, forman un anillo heterocíclico;

que comprende la reacción de un compuesto de Fórmula IIIa:



en la que:

L es halo, hidroxi, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, tioalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, aciloxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, -OSO<sub>2</sub>R, o -OSi(R')<sub>3</sub>;

R es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, arilo, o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido con uno o más halo, ciano, nitro, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y

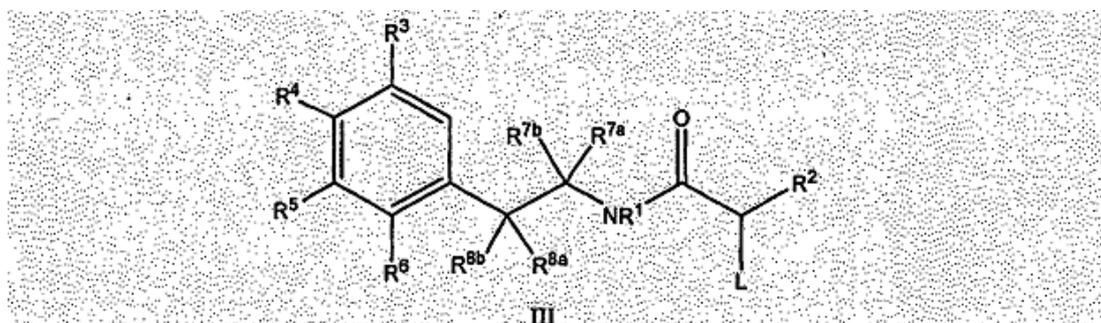
R' es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>;

con un reactivo de ciclado durante un periodo de tiempo y en condiciones adecuadas para la formación de dicho compuesto de Fórmula I.

En el presente documento también se describe un proceso para preparar un compuesto de Fórmula IIIa o forma de sal del mismo, en la que:

- 5 R<sup>1</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>;  
 R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, -CH<sub>2</sub>-O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), C(O)O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), -C(O)NH-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), OH, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o CH<sub>2</sub>OH;  
 R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, y R<sup>6</sup> son cada uno, independientemente; H, halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, hidroxilo, mercapto, OR<sup>9</sup>, SR<sup>9</sup>, alcoxilquilo, C(O)-alquilo, C(O)O-alquilo,  
 10 C(O)NH-alquilo, hidroxialquilo, NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, en los que dicho arilo y heteroarilo pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, halo, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, y alcoxi; o R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con los átomos a los que se unen forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene un átomo de O;  
 R<sup>7a</sup> y R<sup>7b</sup> son cada uno, independientemente, H, halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxilquilo, hidroxilo, C(O)-alquilo, C(O)O-alquilo, C(O)NH-alquilo, o hidroxialquilo, o R<sup>7a</sup> y R<sup>7b</sup> junto con el átomo de carbono al que se unen forman un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>;  
 R<sup>8a</sup> y R<sup>8b</sup> son cada uno, independientemente, H, halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxilquilo, hidroxilo, -C(O)-alquilo, C(O)O-alquilo, C(O)NH-alquilo, o hidroxialquilo, o R<sup>8a</sup> y R<sup>8b</sup> junto con el átomo de carbono al que se unen forman un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>;  
 20 R<sup>9</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, aralquilo, arilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, o alilo,  
 R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> son cada uno, independientemente, H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, aralquilo, arilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, o alilo, o, R<sup>10</sup>, y R<sup>11</sup> junto con el átomo de N al que se unen, forman un anillo heterocíclico;  
 25 L es halo, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, tioalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, aciloxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, -OSO<sub>2</sub>R, o -OSi(R')<sub>3</sub>;  
 R es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, arilo, o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido con uno o más halo, ciano, nitro, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y  
 R' es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>,  
 que comprende la reacción de un compuesto de Fórmula III:

30



con un agente reductor opcionalmente en presencia de un ácido de Lewis durante un periodo de tiempo y en condiciones adecuadas para la formación de dicho compuesto de Fórmula IIIa.

35

En el presente documento también se describe un proceso para preparar un compuesto de Fórmula I o forma de sal del mismo, en la que:

- 40 R<sup>1</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>;  
 R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, -CH<sub>2</sub>-O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), C(O)O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), -C(O)NH-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), OR, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o CH<sub>2</sub>OH,  
 R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, y R<sup>6</sup> son cada uno, independientemente, H, halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, hidroxilo, mercapto, OR<sup>9</sup>, SR<sup>9</sup>, alcoxilquilo, C(O)-alquilo, -C(O)O-alquilo,  
 45 C(O)NH-alquilo, hidroxialquilo, NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, en los que dicho arilo y heteroarilo pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, halo, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, y alcoxi; o R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con los átomos a los que se unen forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene un átomo de O;  
 R<sup>7a</sup> y R<sup>7b</sup> son cada uno, independientemente, H, halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxilquilo, hidroxilo, C(O)-alquilo, C(O)O-alquilo, C(O)NH-alquilo, o hidroxialquilo, o R<sup>7a</sup> y R<sup>7b</sup> junto con el átomo de carbono al que se unen forman un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>;  
 R<sup>8a</sup> y R<sup>8b</sup> son cada uno, independientemente, H, halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxilquilo, hidroxilo, C(O)-alquilo, C(O)O-alquilo, C(O)NH-alquilo, o hidroxialquilo, o R<sup>8a</sup> y R<sup>8b</sup> junto con el átomo de carbono al que se unen forman un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>;  
 50 R<sup>9</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, aralquilo, arilo,

55

heteroarilo, heteroarilalquilo, o alilo;

R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> son cada uno, independientemente, H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, aralquilo, arilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, o alilo, o R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> junto con el átomo de N al que se unen, forman un anillo heterocíclico;

5 que comprende

a) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula III en la que:

L es halo, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, tioalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, aciloxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, -OSO<sub>2</sub>R, o -OSi(R')<sub>3</sub>;

10 R es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, arilo, o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido con uno o más halo, ciano, nitro, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y

R' es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>;

15 con un agente reductor opcionalmente en presencia de un ácido de Lewis durante un periodo de tiempo y en condiciones adecuadas para la formación de un compuesto de Fórmula IIIa;

y

b) hacer reaccionar dicho compuesto de Fórmula IIIa con un reactivo de ciclado durante un periodo de tiempo y en condiciones adecuadas para la formación de dicho compuesto de Fórmula I.

20 En el presente documento también se describe un proceso para preparar un compuesto de Fórmula I o forma de sal del mismo, en la que:

R<sup>1</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>;

25 R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, -CH<sub>2</sub>-O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), C(O)O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), -C(O)NH-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), OH, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o CH<sub>2</sub>OH;

30 R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, y R<sup>6</sup> son cada uno, independientemente, H, halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, hidroxilo, mercapto, OR<sup>9</sup>, SR<sup>9</sup>, alcoxialquilo, C(O)-alquilo, C(O)O-alquilo, C(O)NH-alquilo, hidroxialquilo, NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, en los que dicho arilo y heteroarilo pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, halo, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, y alcoxi; o R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con los átomos a los que se unen forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene un átomo de O;

35 R<sup>7a</sup> y R<sup>7b</sup> son cada uno, independientemente, H, halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxialquilo, hidroxilo, C(O)-alquilo, C(O)O-alquilo, C(O)NH-alquilo, o hidroxialquilo, o R<sup>7a</sup> y R<sup>7b</sup> junto con el átomo de carbono al que se unen forman un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>;

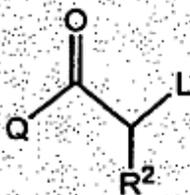
R<sup>8a</sup> y R<sup>8b</sup> son cada uno, independientemente, H, halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxialquilo, hidroxilo, C(O)-alquilo, C(O)O-alquilo, C(O)NH-alquilo, o hidroxialquilo, o R<sup>8a</sup> y R<sup>8b</sup> junto con el átomo de carbono al que se unen forman un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>;

40 R<sup>9</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, aralquilo, arilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, o alilo;

R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> son cada uno, independientemente, H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, aralquilo arilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, o alilo, o R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> junto con el átomo de N al que se unen, forman un anillo heterocíclico;

45 que comprende:

a) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula IV o forma de sal del mismo, con un compuesto de Fórmula:



50

en la que:

L es halo, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, tioalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, aciloxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, -OSO<sub>2</sub>R, o -OSi(R')<sub>3</sub>;

55 R es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, arilo, o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido con uno o más halo, ciano, nitro, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R' es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, y

Q es un grupo saliente,

durante un periodo de tiempo y en condiciones adecuadas para la formación de un compuesto de Fórmula will

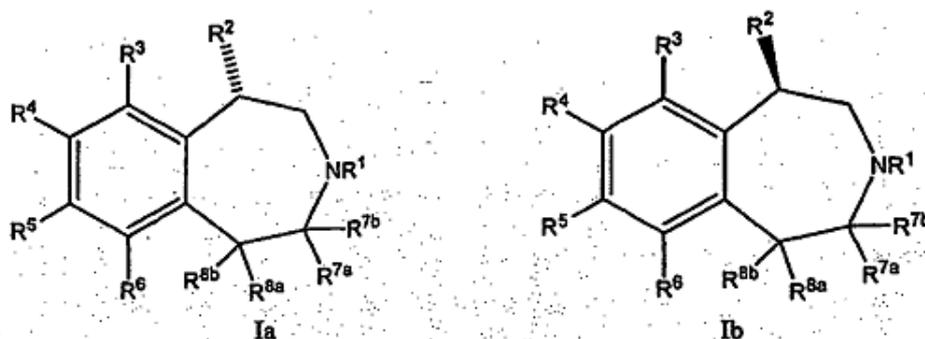
o forma de sal del mismo;

(b) hacer reaccionar dicho compuesto de Fórmula III con un agente reductor opcionalmente en presencia de un ácido de Lewis durante un periodo de tiempo y en condiciones adecuadas para la formación de un compuesto de Fórmula IIIa; y

5 (c) hacer reaccionar dicho compuesto de Fórmula IIIa con un reactivo de ciclado durante un periodo de tiempo y en condiciones adecuadas para la formación de dicho compuesto de Fórmula I.

En el presente documento también se describe un método para la resolución de una mezcla de compuestos de Fórmulas Ia e Ib:

10



en las que:

15 R<sup>1</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>;  
 R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, -CH<sub>2</sub>-O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), C(O)O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), -C(O)NH-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), OH, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o CH<sub>2</sub>OH; R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, y R<sup>6</sup> son cada uno, independientemente, H, halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, hidroxilo, mercapto, OR<sup>9</sup>, SR<sup>9</sup>, alcoxilalquilo, C(O)-alquilo, C(O)O-alquilo, C(O)NH-alquilo, hidroxialquilo, NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, en los que dicho arilo y heteroarilo pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, halo, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, y alcoxi; o R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con los átomos a los que se unen forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene un átomo de O;

20 R<sup>7a</sup> y R<sup>7b</sup> son cada uno, independientemente, H, halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxilalquilo, hidroxilo, C(O)-alquilo, C(O)O-alquilo, C(O)NH-alquilo, o hidroxialquilo, o R<sup>7a</sup> y R<sup>7b</sup> junto con el átomo de carbono al que se unen forman un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>;

25 R<sup>8a</sup> y R<sup>8b</sup> son cada uno, independientemente, H, halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxilalquilo, hidroxilo, C(O)-alquilo, C(O)O-alquilo, C(O)NH-alquilo, o hidroxialquilo, o R<sup>8a</sup> y R<sup>8b</sup> junto con el átomo de carbono al que se unen forman un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>;

30 R<sup>9</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, aralquilo, arilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, o alilo;

R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> son cada uno, independientemente, H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, aralquilo, arilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, o alilo, o R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> junto con el átomo de N al que se unen, forman un anillo heterocíclico

35 que comprende:

poner en contacto dicha mezcla de compuestos con un ácido de resolución quiral para formar sales de ácido de resolución quiral de dichos compuestos, en la que dicho ácido de resolución quiral comprende básicamente un estereoisómero; y

40 precipitar dichas sales de ácido de resolución quiral de dichos compuestos, en las que el precipitado resultante está enriquecido en la sal del ácido de resolución quiral de uno de dichos compuestos de Fórmula Ia o Ib.

En el presente documento también se describe un compuesto de Fórmula n o IIIa

o forma de sal del mismo,

45 en las que:

R<sup>1</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>;

R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, -CH<sub>2</sub>-O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), C(O)O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), -C(O)NH-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), OH, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o CH<sub>2</sub>OH;

50 R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, y R<sup>6</sup> son cada uno, independientemente, H, halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, hidroxilo, mercapto, OR<sup>9</sup>, SR<sup>9</sup>, alcoxilalquilo, C(O)-alquilo, C(O)O-alquilo, C(O)NH-alquilo, hidroxialquilo, NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, en los que dicho arilo y heteroarilo pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, halo, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, y alcoxi; o R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con los átomos a los que se unen forman un anillo heterocíclico de 5 o 6

miembros que tiene un átomo de O;

R<sup>7a</sup> y R<sup>7b</sup> son cada uno, independientemente, H, halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxialquilo, hidroxilo, C(O)-alquilo, C(O)O-alquilo, C(O)NH-alquilo, o hidroxialquilo, o R<sup>7a</sup> y R<sup>7b</sup> junto con el átomo de carbono al que se unen forman un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>;

5 R<sup>8a</sup> y R<sup>8b</sup> son cada uno, independientemente, H, halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxialquilo, hidroxilo, C(O)-alquilo, C(O)O-alquilo, -C(O)NH-alquilo, o hidroxialquilo, o R<sup>8a</sup> y R<sup>8b</sup> junto con el átomo de carbono al que se unen forman un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>;

R<sup>9</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquinilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, aralquilo, arilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, o alilo;

10 R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> son cada uno, independientemente, H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquinilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, aralquilo, arilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, o alilo, o R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> junto con el átomo de N al que se unen, forman un anillo heterocíclico;

L es halo, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, tioalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, aciloxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, -OSO<sub>2</sub>R, o -OSi(R')<sub>3</sub>;

15 R es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, arilo, o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido con uno o más halo, ciano, nitro, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y

R' es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>.

En el presente documento también se describe una sal de ácido de resolución quiral de un compuesto de Fórmula Ia o Ib

20 en las que:

R<sup>1</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>,

R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, -CH<sub>2</sub>-O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), C(O)O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), -C(O)NH-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), OH, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o CH<sub>2</sub>OH;

25 R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, y R<sup>6</sup> son cada uno, independientemente, H, halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> haloalquilo, hidroxilo, mercapto, OR<sup>9</sup>, SR<sup>9</sup>, alcoxialquilo, C(O)-alquilo, C(O)O-alquilo, C(O)NH-alquilo, hidroxialquilo, NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, en los que dicho arilo y heteroarilo pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, halo, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, y alcoxi; o R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con los átomos a los que se unen forman un anillo heterocíclico de 5 o 6

30 miembros que tiene un átomo de O;

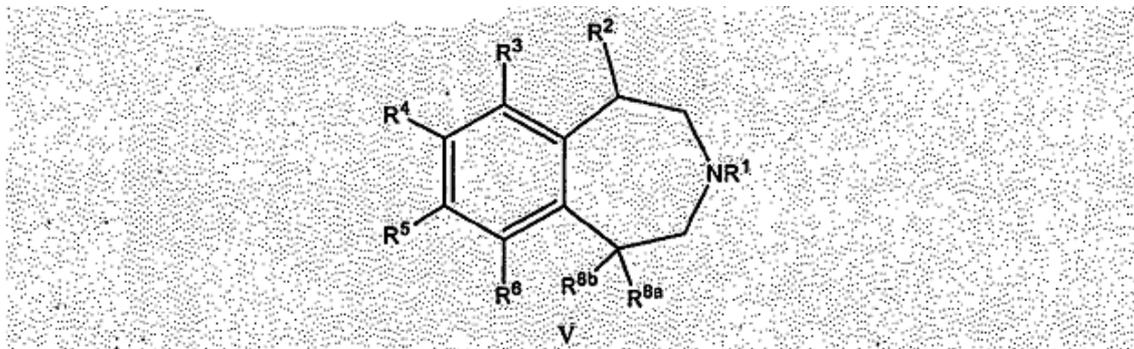
R<sup>7a</sup> y R<sup>7b</sup> son cada uno, independientemente, H, halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxialquilo, hidroxilo, C(O)-alquilo, C(O)O-alquilo, C(O)NH-alquilo, o hidroxialquilo, o R<sup>7a</sup> y R<sup>7b</sup> junto con el átomo de carbono al que se unen forman un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>;

35 R<sup>8a</sup> y R<sup>8b</sup> son cada uno, independientemente, H, halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxialquilo, hidroxilo, C(O)-alquilo, C(O)O-alquilo, C(O)NH-alquilo, o hidroxialquilo, o R<sup>8a</sup> y R<sup>8b</sup> junto con el átomo de carbono al que se unen forman un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>;

R<sup>9</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquinilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, aralquilo, arilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, o alilo; y

40 R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> son cada uno, independientemente, H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquinilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, aralquilo, arilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, o alilo, o R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> junto con el átomo de N al que se unen, forman un anillo heterocíclico.

En el presente documento también se describe un proceso para preparar un compuesto de Fórmula V:



o sal del mismo;  
en la que:

50 R<sup>1</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>;

R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, -CH<sub>2</sub>-O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), C(O)O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), -C(O)NH-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, y R<sup>6</sup> son cada uno, independientemente, H, halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, hidroxilo, OR<sup>9</sup>, alcoxialquilo, C(O)-alquilo, C(O)O-alquilo, C(O)NH-alquilo, hidroxialquilo, NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, en los que dicho arilo y heteroarilo pueden

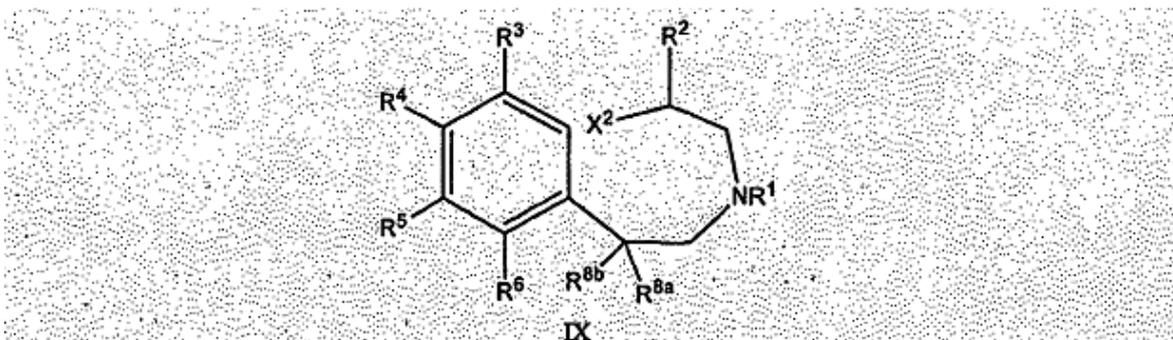
estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, halo, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, y alcoxi; o R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con los átomos a los que se unen forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene un átomo de O;

5 R<sup>8a</sup> y R<sup>8b</sup> son cada uno, independientemente, H, halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxialquilo, hidroxil, C(O)-alquilo, C(O)O-alquilo, C(O)NH-alquilo, o hidroxialquilo, o R<sup>8a</sup> y R<sup>8b</sup> junto con el átomo de carbono al que se unen forman un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>;

R<sup>9</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, aralquilo, arilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, o alilo; y

10 R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> son cada uno, independientemente, H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, aralquilo, arilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, o alilo, o R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> junto con el átomo de N al que se unen, forman un anillo heterocíclico;

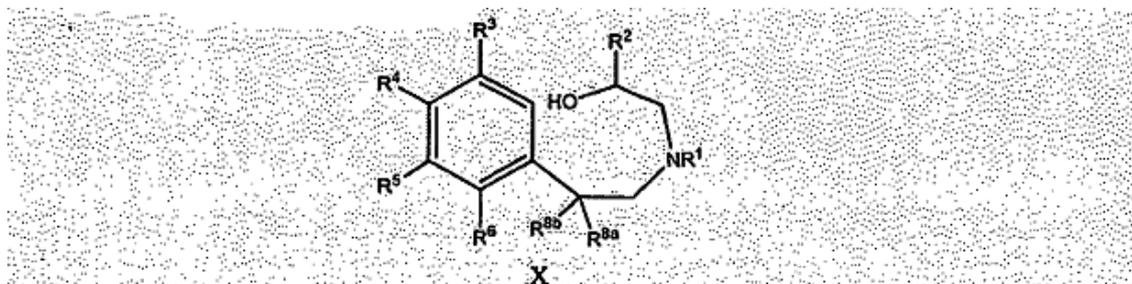
que comprende la reacción de un compuesto de Fórmula IX:



15 o sal del mismo, en la que X<sup>2</sup> es halo o SO<sub>2</sub>R" y R" es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, arilo, o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido con uno o más halo, ciano, nitro, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, con un reactivo de ciclado durante un periodo de tiempo y en condiciones adecuadas para la formación de dicho compuesto de Fórmula V.

20

En el presente documento también se describe un proceso para preparar un compuesto de Fórmula X:



25 o sal del mismo, en la que:

30 R<sup>1</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>;  
 R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, -CH<sub>2</sub>-O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), C(O)O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), -C(O)NH-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;  
 R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, y R<sup>6</sup> son cada uno, independientemente, H, halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, hidroxil, OR<sup>9</sup>, alcoxialquilo, C(O)-alquilo, C(O)O-alquilo, C(O)NH-alquilo, hidroxialquilo, NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, en los que dicho arilo y heteroarilo pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, halo, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, y alcoxi; o R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con los átomos a los que se unen forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene un átomo de O;

35

R<sup>8a</sup> y R<sup>8b</sup> son cada uno, independientemente, H, halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxialquilo, hidroxil, C(O)-alquilo, C(O)O-alquilo, C(O)NH-alquilo, o hidroxialquilo, o R<sup>8a</sup> y R<sup>8b</sup> junto con el átomo de carbono al que se unen forman un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>;

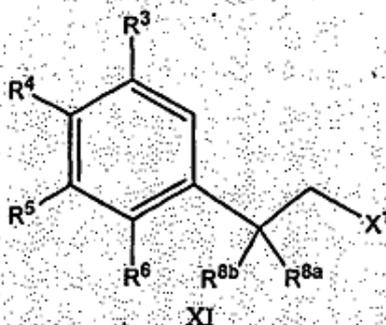
40

R<sup>9</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, aralquilo, arilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, o alilo; y

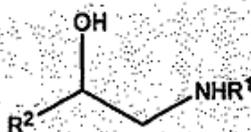
R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> son cada uno, independientemente, H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, aralquilo, arilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, o alilo, o R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> junto con el átomo de N al que se unen, forman un anillo heterocíclico;

45

que comprende la reacción de un compuesto de Fórmula XI:



5 en la que X<sup>1</sup> es un grupo saliente, con un compuesto de Fórmula:



10 durante un periodo de tiempo y en condiciones adecuadas para la formación de dicho compuesto de Fórmula X.

En el presente documento también se describe un proceso para preparar un compuesto de Fórmula V o sal del mismo, en la que:

R<sup>1</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>;

R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, -CH<sub>2</sub>-O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), C(O)O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), -C(O)NH-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, y R<sup>6</sup> son cada uno, independientemente, H, halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, hidroxilo, OR<sup>9</sup>, alcoxialquilo, C(O)-alquilo, C(O)O-alquilo, C(O)NH-alquilo, hidroxialquilo, NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, en los que dicho arilo y heteroarilo pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, halo, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, y alcoxi; o R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con los átomos a los que se unen forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene un átomo de O;

R<sup>8a</sup> y R<sup>8b</sup> son cada uno, independientemente, H, halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxialquilo, hidroxilo, C(O)-alquilo, C(O)O-alquilo, C(O)NH-alquilo, o hidroxialquilo, o R<sup>8a</sup> y R<sup>8b</sup> junto con el átomo de carbono al que se unen forman un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>;

R<sup>9</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, aralquilo, arilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, o alilo; y

R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> son cada uno, independientemente, H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, aralquilo, arilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, o alilo, o R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> junto con el átomo de N al que se unen, forman un anillo heterocíclico;

que comprende:

a) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula X o sal del mismo;

con un reactivo de halogenación/sulfonación durante un periodo de tiempo y en condiciones adecuadas para la formación de un compuesto de Fórmula IX o sal del mismo;

en la que X<sup>2</sup> es halo o SO<sub>2</sub>R" y R" es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, arilo, o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido con uno o más halo, ciano, nitro, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y

b) hacer reaccionar dicho compuesto de Fórmula IX con un reactivo de ciclado durante un periodo de tiempo y en condiciones adecuadas para la formación de dicho compuesto de Fórmula V.

En el presente documento también se describe un proceso para preparar un compuesto de Fórmula V o sal del mismo, en la que:

R<sup>1</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>;

R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, -CH<sub>2</sub>-O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), C(O)O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), -C(O)NH-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, y R<sup>6</sup> son cada uno, independientemente, H, halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, hidroxilo, OR<sup>9</sup>, alcoxialquilo, C(O)-alquilo, C(O)O-alquilo, C(O)NH-alquilo, hidroxialquilo, NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, en los que dicho arilo y heteroarilo pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, halo, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, y alcoxi; o R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con los átomos a los que se unen forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene un átomo

de O;

R<sup>8a</sup> y R<sup>8b</sup> son cada uno, independientemente, H, halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcoialquilo, hidroxí, C(O)-alquilo, C(O)O-alquilo, C(O)NH-alquilo, o hidroxialquilo, o R<sup>8a</sup> y R<sup>8b</sup> junto con el átomo de carbono al que se unen forman un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>;

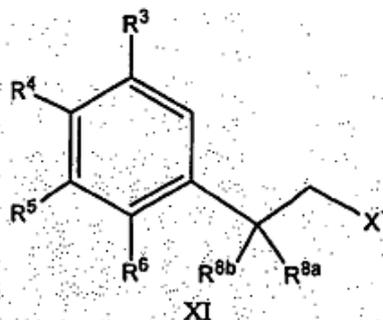
5 R<sup>9</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquinilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, aralquilo, arilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, o alilo; y

R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> son cada uno, independientemente, H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquinilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, aralquilo, arilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, o alilo, o R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> junto con el átomo de N al que se unen, forman un anillo heterocíclico;

10

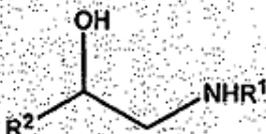
que comprende:

a) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula XI:



15

en la que X<sup>1</sup> es un grupo saliente, con un compuesto de Fórmula:



20

o sal del mismo, durante un periodo de tiempo y en condiciones adecuadas para la formación de un compuesto de Fórmula X

o sal del mismo;

b) hacer reaccionar dicho compuesto de Fórmula X con un reactivo de halogenación/sulfonación durante un periodo de tiempo y en condiciones adecuadas para la formación de un compuesto de Fórmula IX o sal del mismo;

25

en la que X<sup>2</sup> es halo o SO<sub>2</sub>R" y R" es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, arilo, o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido con uno o más halo, ciano, nitro, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y

c) hacer reaccionar dicho compuesto de Fórmula IX con un reactivo de ciclado durante un periodo de tiempo y en condiciones adecuadas para la formación de dicho compuesto de Fórmula V.

30

En el presente documento también se describe un proceso para preparar un compuesto de Fórmula V o sal del mismo, en la que:

R<sup>1</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>;

R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, -CH<sub>2</sub>-O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), C(O)O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), -C(O)NH-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

35

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, y R<sup>6</sup> son cada uno, independientemente, H, halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, hidroxí, OR<sup>9</sup>, alcoialquilo, C(O)-alquilo, C(O)O-alquilo, C(O)NH-alquilo, hidroxialquilo, NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, en los que dicho arilo y heteroarilo pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, halo, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, y alcoxi; o R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con los átomos a los que se unen forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene un átomo de O;

40

R<sup>8a</sup> y R<sup>8b</sup> son cada uno, independientemente, H, halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcoialquilo, hidroxí, C(O)-alquilo, C(O)O-alquilo, C(O)NH-alquilo, o hidroxialquilo, o R<sup>8a</sup> y R<sup>8b</sup> junto con el átomo de carbono al que se unen forman un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>;

45

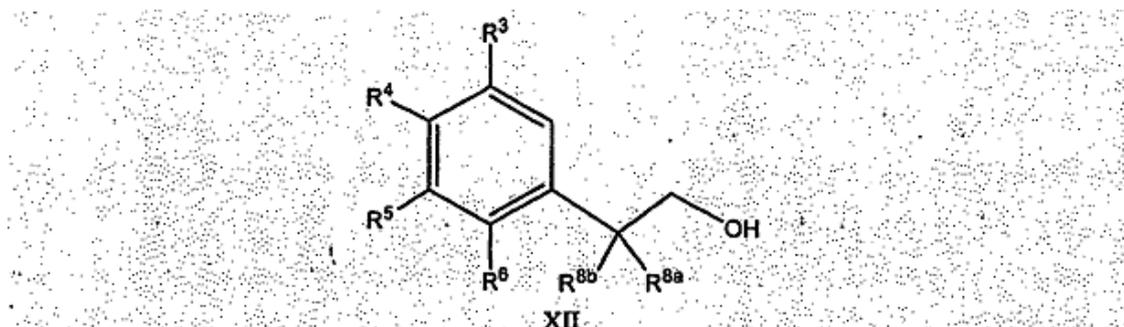
R<sup>9</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquinilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, aralquilo, arilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, o alilo; y

R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> son cada uno, independientemente, H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquinilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, aralquilo, arilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, o alilo, o R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> junto con el átomo de N al que se unen, forman un anillo heterocíclico;

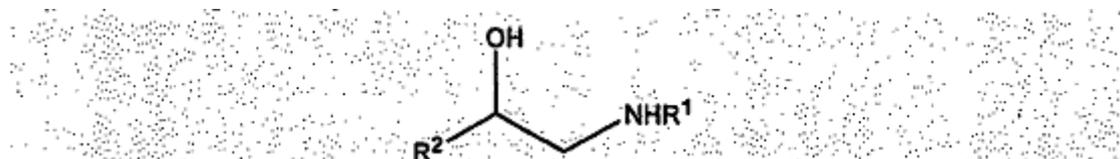
50

que comprende:

a) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula XII:



5 con un reactivo de halogenación/sulfonación durante un periodo de tiempo y en condiciones adecuadas para la formación de un compuesto de Fórmula XI en la que X<sup>1</sup> es un grupo saliente;  
b) hacer reaccionar dicho compuesto de Fórmula XI con un compuesto de Fórmula:



10 o sal del mismo, durante un periodo de tiempo y en condiciones adecuadas para la formación de un compuesto de Fórmula X o sal del mismo;

15 c) hacer reaccionar dicho compuesto de Fórmula X con un reactivo de halogenación/sulfonación adicional durante un periodo de tiempo y en condiciones adecuadas para la formación de un compuesto de Fórmula IX o sal del mismo;

en la que X<sup>2</sup> es halo o SO<sub>2</sub>R'' y R'' es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, arilo, o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido con uno o más halo, ciano, nitro, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y

d) hacer reaccionar dicho compuesto de Fórmula IX con un reactivo de ciclación durante un periodo de tiempo y en condiciones adecuadas para la formación de dicho compuesto de Fórmula V.

20 En el presente documento también se describe un compuesto de Fórmula IX o X o forma de sal del mismo, en la que:

R<sup>1</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>;

25 R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, -CH<sub>2</sub>-O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), C(O)O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), -C(O)NH-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, y R<sup>6</sup> son cada uno, independientemente, H, halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, hidroxilo, OR<sup>9</sup>, alcoxi, alcoxialquilo, C(O)-alquilo, C(O)O-alquilo, C(O)NH-alquilo, hidroxialquilo, NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, en los que dicho arilo y heteroarilo pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, halo, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, y alcoxi; o R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con los átomos a los que se unen forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene un átomo de O;

R<sup>8a</sup> y R<sup>8b</sup> son cada uno, independientemente, H, halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxialquilo, hidroxilo, C(O)-alquilo, C(O)O-alquilo, C(O)NH-alquilo, o hidroxialquilo, o R<sup>8a</sup> y R<sup>8b</sup> junto con el átomo de carbono al que se unen forman un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>;

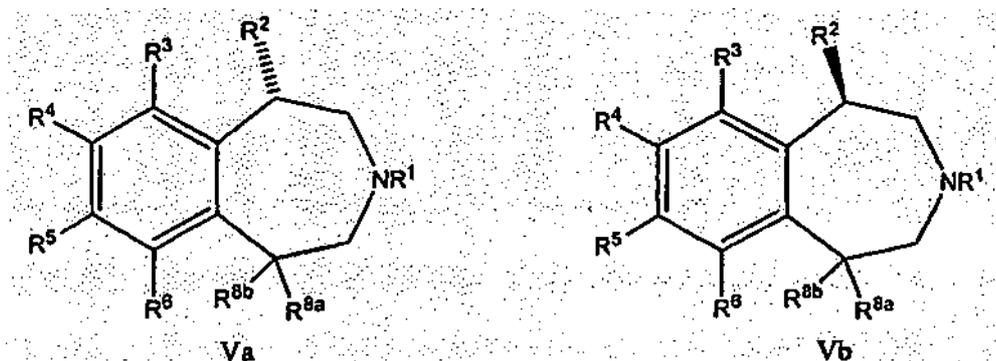
35 R<sup>9</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, aralquilo, arilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, o alilo;

R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> son cada uno, independientemente, H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, aralquilo, arilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, o alilo, o R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> junto con el átomo de N al que se unen, forman un anillo heterocíclico; y

40 X<sup>2</sup> es halo o SO<sub>2</sub>R''; y

R'' es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, arilo, o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido con uno o más halo, ciano, nitro, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

45 En el presente documento también se describe un método para la resolución de una mezcla de compuestos de Fórmula Va y Vb:



en las que:

- 5 R<sup>1</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>;  
 R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, -CH<sub>2</sub>-O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), C(O)O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), -C(O)NH-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), OH, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 o CH<sub>2</sub>OH;  
 R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, y R<sup>6</sup> son cada uno, independientemente, H, halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo  
 C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, hidroxilo, OR<sup>9</sup>, alcoxilquilo, C(O)-alquilo, C(O)O-alquilo, C(O)NH-alquilo, hidroxialquilo,  
 10 NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, en los que dicho arilo y heteroarilo pueden estar  
 sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, halo, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, y alcoxi; o R<sup>4</sup> y  
 R<sup>5</sup> junto con los átomos a los que se unen forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene un átomo de  
 O;  
 R<sup>8a</sup> y R<sup>8b</sup> son cada uno, independientemente, H, halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo  
 C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxilquilo, hidroxilo, C(O)-alquilo, C(O)O-alquilo, C(O)NH-alquilo, o hidroxialquilo, o R<sup>8a</sup> y  
 15 R<sup>8b</sup> junto con el átomo de carbono al que se unen forman un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>;  
 R<sup>9</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, aralquilo, arilo,  
 heteroarilo, heteroarilalquilo, o alilo; y  
 R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> son cada uno, independientemente, H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>,  
 haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, aralquilo, arilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, o alilo, o R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> junto con el átomo de N al que se  
 20 unen, forman un anillo heterocíclico;

que comprende :

- 25 poner en contacto dicha mezcla de compuestos con un ácido de resolución quiral para formar sales de ácido de  
 resolución quiral de dichos compuestos, en la que dicho ácido de resolución quiral comprende básicamente un  
 estereoisómero; y  
 precipitar dichas sales de ácido de resolución quiral de dichos compuestos, en las que el precipitado resultante está  
 enriquecido en la sal de ácido de resolución quiral de uno de dichos compuestos de Fórmula Va o Vb.  
 En el presente documento también se describe una sal de ácido de resolución quiral de un compuesto de Fórmula  
 30 Va o Vb

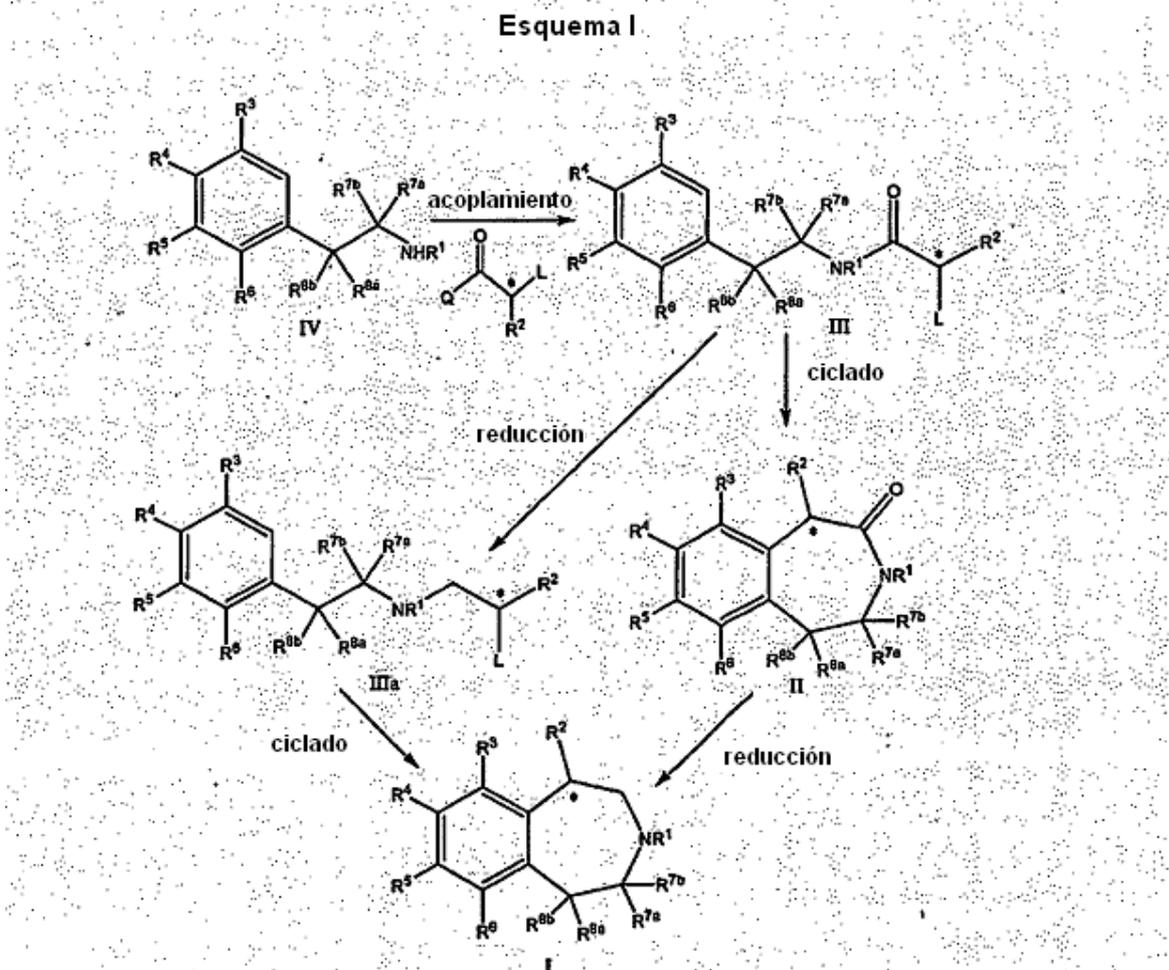
en la que:

- 35 R<sup>1</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>;  
 R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, -CH<sub>2</sub>-O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), C(O)O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), -C(O)NH-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), OH, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 o CH<sub>2</sub>OH;  
 R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, y R<sup>6</sup> son cada uno, independientemente, H, halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>,  
 cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, hidroxilo, OR<sup>9</sup>, alcoxilquilo, C(O)-alquilo, C(O)O-alquilo, C(O)NH-alquilo,  
 hidroxialquilo, NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, en los que dicho arilo y heteroarilo pueden  
 40 estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, halo, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, y alcoxi; o  
 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con los átomos a los que se unen forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene un átomo  
 de O;  
 R<sup>8a</sup> y R<sup>8b</sup> son cada uno, independientemente, H, halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo  
 C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxilquilo, hidroxilo, C(O)-alquilo, C(O)O-alquilo, C(O)NH-alquilo, o hidroxialquilo, o R<sup>8a</sup> y  
 45 R<sup>8b</sup> junto con el átomo de carbono al que se unen forman un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>;  
 R<sup>9</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, aralquilo, arilo,  
 heteroarilo, heteroarilalquilo, o alilo; y  
 R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> son cada uno, independientemente, H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>,  
 haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, aralquilo, arilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, o alilo, o R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> junto con el átomo de N al que se  
 50 unen, forman un anillo heterocíclico.

Los procesos y compuestos intermedios que se describen en el presente documento son útiles en la preparación de  
 agentes terapéuticos para el tratamiento o profilaxis de trastornos mediados por 5-HT tales como obesidad y otras  
 enfermedades del sistema nervioso central.

Algunos procesos y compuestos intermedios a modo de ejemplo descritos en el presente documento se proporcionan a continuación en el Esquema I, en el que los miembros componentes para los compuestos representados en el mismo se definen a continuación en el presente documento. El símbolo " \* " designa opcionalmente centros quirales que básicamente se pueden retener o invertir en el transcurso de las reacciones representadas.

5



En el presente documento también se describen procesos, tal como se hace a modo de ejemplo en el Esquema I, que implica compuestos de Fórmulas I, Ia, Ib, II, III, IIIa, y IV, o formas de sal de los mismos, en las que:

10

R<sup>1</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>;

R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, -CH<sub>2</sub>-O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), C(O)O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), -C(O)NH-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), OH, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o CH<sub>2</sub>OH;

15

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, y R<sup>6</sup> son cada uno, independientemente, H, halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, hidroxi, mercapto, OR<sup>9</sup>, SR<sup>9</sup>, alcoialquilo, C(O)-alquilo, C(O)O-alquilo, C(O)NH-alquilo, hidroxialquilo, NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, en los que dicho arilo y heteroarilo pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, halo, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, y alcoxi; o R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con los átomos a los que se unen forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene un átomo de O;

20

R<sup>7a</sup> y R<sup>7b</sup> son cada uno, independientemente, H, halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcoialquilo, hidroxi, C(O)-alquilo, C(O)O-alquilo, C(O)NH-alquilo, o hidroxialquilo, o R<sup>7a</sup> y R<sup>7b</sup> junto con el átomo de carbono al que se unen forman un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>;

25

R<sup>8a</sup> y R<sup>8b</sup> son cada uno, independientemente, H, halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcoialquilo, hidroxi, C(O)-alquilo, C(O)O-alquilo, C(O)NH-alquilo, o hidroxialquilo, o R<sup>8a</sup> y R<sup>8b</sup> junto con el átomo de carbono al que se unen forman un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>;

30

R<sup>9</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, aralquilo, arilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, o alilo;

R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> son cada uno, independientemente, H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, aralquilo, arilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, o alilo, o R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> junto con el átomo de N al que se unen, forman un anillo heterocíclico;

L es halo, hidroxi, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, tioalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, aciloxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, -OSO<sub>2</sub>R, o -OSi(R')<sub>3</sub>;

R es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, arilo, o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido con uno o más halo, ciano, nitro, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y  
R' es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>.

5 En algunas realizaciones:

R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, -CH<sub>2</sub>-O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), C(O)O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), -C(O)NH-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), OH, o CH<sub>2</sub>OH;  
R<sup>3</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno H;

10 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son cada uno, independientemente, H, halo, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, hidroxilo, OR<sup>9</sup>, SR<sup>9</sup>, alcoxilalquilo, NHR<sup>10</sup>, NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, arilo, o heteroarilo, en los que dicho arilo puede estar sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, halo, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, y alcoxi, y dicho heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados entre halógeno y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>; o R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con los átomos a los que se unen forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que tienen un átomo de O;

15 R<sup>7a</sup> es H;

R<sup>7b</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>;

R<sup>8a</sup> y R<sup>8b</sup> son cada uno H; y

R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> son cada uno, independientemente, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroarilalquilo, o alilo.

20 En algunas realizaciones, (A) si R<sup>2</sup> es metilo y R<sup>4</sup> es H, entonces R<sup>5</sup> no es tiazol, tiazol sustituido ni un derivado de tiazol;

En algunas realizaciones, (B) si R<sup>7a</sup> es H y R<sup>7b</sup> es distinto de H, entonces ni R<sup>4</sup> ni R<sup>5</sup> pueden ser H;

25 En algunas realizaciones, (C) si R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son metilo, y R<sup>3</sup> es H entonces R<sup>4</sup> no es NHR<sup>10</sup> ni NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>;

En algunas realizaciones, (D) si R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son metilo y R<sup>3</sup> es H, entonces R<sup>4</sup> no es imidazolilo, imidazolilo sustituido, ni un derivado de imidazol;

30 En algunas realizaciones, (E) si R<sup>1</sup> es H o CH<sub>3</sub>, y R<sup>2</sup> es CH<sub>3</sub> u OH, entonces R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, y R<sup>6</sup> no pueden ser todos H.

En algunas realizaciones, (F) si R<sup>1</sup> es H y R<sup>2</sup> es isopropilo u OH, entonces R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> no pueden ser ambos OCH<sub>3</sub> ni OH.

35 En algunas realizaciones, (G) si R<sup>1</sup> es CH<sub>3</sub> y R<sup>2</sup> es n-propilo, entonces R<sup>4</sup> no puede ser OH, R<sup>5</sup> no puede ser Cl, y R<sup>3</sup> y R<sup>6</sup> no pueden ser ambos H.

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

En otras realizaciones, R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>.

40

En otras realizaciones, R<sup>2</sup> es metilo, etilo, n-propilo, o isopropilo.

En otras realizaciones, R<sup>2</sup> es metilo.

45 En otras realizaciones, R<sup>4</sup> es Cl, Br, haloalquilo, CF<sub>3</sub>, tiofenilo, furanilo, pirrolilo, pirazolilo, o imidazolilo.

En otras realizaciones, R<sup>4</sup> es Cl.

50 En otras realizaciones, R<sup>5</sup> es metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, aliloxi, tiofenilo, furanilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, o fenilo, en el que dicho imidazolilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo o metilo y dicho fenilo está opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, halo, y alcoxi.

En otras realizaciones, R<sup>5</sup> es H.

55

En algunas realizaciones:

R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -CH<sub>2</sub>-O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o CH<sub>2</sub>OH;

60 R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, y R<sup>6</sup> son cada uno, independientemente, H, halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxilo, NH<sub>2</sub>, CN, o NO<sub>2</sub>; y

R<sup>7a</sup>, R<sup>7b</sup>, R<sup>8a</sup>, y R<sup>8b</sup> son cada uno H.

En algunas realizaciones, (H) cuando R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -CH<sub>2</sub>-O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), o CH<sub>2</sub>OH, entonces R<sup>3</sup> y R<sup>6</sup> no son ambos H; y

65

En algunas realizaciones, (I) cuando R<sup>2</sup> es CH<sub>3</sub>, entonces R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, y R<sup>6</sup> son cada uno H y R<sup>5</sup> no es H ni isopropilo.

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

En otras realizaciones, R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>.

5 En otras realizaciones, R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

En otras realizaciones, R<sup>2</sup> es metilo, etilo, isopropilo, n-butilo, o CF<sub>3</sub>.

10 En otras realizaciones, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, y R<sup>6</sup> son cada uno, independientemente, H, metilo, NH<sub>2</sub>, CN, halo, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, u OH.

En otras realizaciones, R<sup>7a</sup>, R<sup>7b</sup>, R<sup>8a</sup>, y R<sup>8b</sup> son cada uno H.

En otras realizaciones, R<sup>3</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno H.

15 En otras realizaciones, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, y R<sup>6</sup> son cada uno H.

En otras realizaciones, R<sup>4</sup> es halo.

En otras realizaciones, R<sup>4</sup> es Cl.

20 En otras realizaciones, R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

En otras realizaciones, R<sup>2</sup> es metilo.

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

En otras realizaciones, R<sup>1</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, R<sup>3</sup> es H, R<sup>4</sup> es halo, R<sup>5</sup> es H, R<sup>6</sup> es H, R<sup>7a</sup> es H, R<sup>7b</sup> es H, R<sup>8a</sup> es H, y R<sup>8b</sup> es H.

30 En otras realizaciones, R<sup>1</sup> es H, R<sup>2</sup> es Me, R<sup>3</sup> es H, R<sup>4</sup> es Cl, R<sup>5</sup> es H, R<sup>6</sup> es H, R<sup>7a</sup> es H, R<sup>7b</sup> es H, R<sup>8a</sup> es H, y R<sup>8b</sup> es H.

En otras realizaciones, es halo.

35 En otras realizaciones, L es hidroxilo.

En otras realizaciones, L es Cl.

En otras realizaciones, L es Br.

40 En otras realizaciones, L es -OSO<sub>2</sub>R tal como sulfonatos (por ejemplo, mesilato, triflato, sulfonato de metilo).

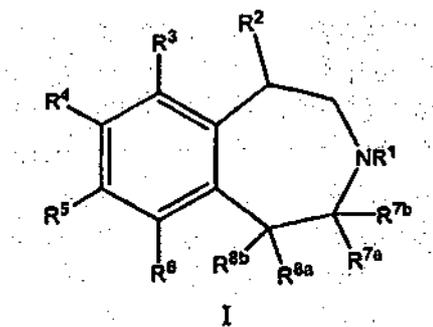
En otras realizaciones, L es -OSi(R')<sub>3</sub> tal como trimetilsililoxi.

45 En otras realizaciones, el compuesto de Fórmula I tiene una configuración S en el R<sup>2</sup> que porta carbono.

En otras realizaciones, el compuesto de Fórmula I tiene una configuración R en el R<sup>2</sup> que porta carbono.

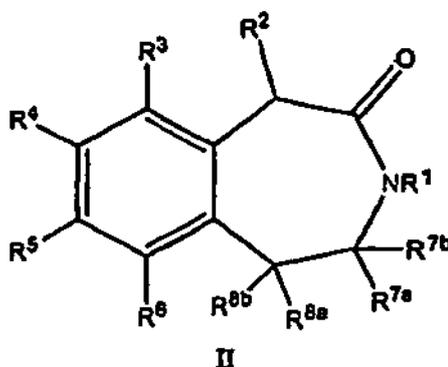
En el presente documento también se describe un proceso para preparar un compuesto de Fórmula I:

50



o forma de sal del mismo,

que comprende la reacción de un compuesto de Fórmula II:



5 con un agente reductor opcionalmente en presencia de un ácido de Lewis durante un periodo de tiempo y en condiciones adecuadas para la formación del compuesto de Fórmula I o forma de sal del mismo.

En algunas realizaciones, el agente de reducción comprende un borano tal como  $BH_3$ . En otras realizaciones, el agente de reducción comprende un hidruro metálico tal como un borohidruro o hidruro de aluminio. En algunas realizaciones, el agente de reducción es  $BH_3 \cdot THF$ . Otros agentes de reducción son adecuados y los puede seleccionar un experto en la materia. Algunos agentes de reducción adecuados a modo de ejemplos son compuestos que reducen de forma selectiva el resto amida del compuesto de Fórmula II.

En otras realizaciones, un ácido de Lewis puede estar presente en la reacción en una cantidad suficiente para aumentar la tasa de reacción. Algunos ácidos de Lewis adecuados incluyen ácidos de Lewis que contienen boro tales como  $BF_3$  y aductos del mismo que incluyen  $BF_3 \cdot TBME$  (t-butil metil éter);  $BF_3 \cdot OEt_2$ ;  $BF_3 \cdot O(CH_2CH_2CH_2CH_3)_2$ ;  $BF_3 \cdot THF$ ; y similares. Algunas cantidades adecuadas incluyen de aproximadamente 0,01 equiv. a aproximadamente 1 equiv. con respecto a la cantidad de compuesto de Fórmula II.

20 Debido a la sensibilidad potencial del agente de reducción al aire, la reacción se puede realizar en una atmósfera inerte.

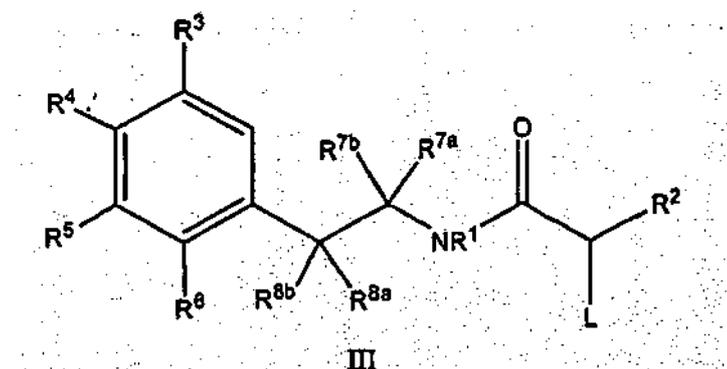
La reacción se puede realizar en cualquier disolvente inerte tal como un dialquiléter o heterocíclico (por ejemplo, THF) a cualquier temperatura adecuada, tal como la temperatura ambiente. La duración de la reducción se puede realizar durante cualquier periodo de tiempo determinado por un experto en la materia. En algunas realizaciones, la duración de la reacción es suficiente para permitir que la reacción evolucione básicamente hasta la finalización. Por ejemplo, las duraciones de la reacción pueden variar de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 48 horas. En algunas realizaciones, la duración de la reacción es de aproximadamente 8-12 horas. La finalización de la reacción se puede controlar, por ejemplo, con CL/EM.

La cantidad de agente de reducción proporcionado por lo general es suficiente para proporcionar al menos los suficientes equivalentes de reducción para reducir el compuesto de Fórmula II al producto deseado. Por ejemplo, un exceso de agente de reducción se puede proporcionar tal como un exceso de equivalente de reducción de aproximadamente 10x, aproximadamente 5x, aproximadamente 3x, o aproximadamente 2x. Para boranos y agentes de reducción relacionados, la proporción molar de agente de reducción con respecto al compuesto de Fórmula n puede ser, por ejemplo, aproximadamente 2:1, aproximadamente 3:1, aproximadamente 5:1, o aproximadamente 10:1. En algunas realizaciones, la proporción molar es aproximadamente 3:1.

En algunas realizaciones, el rendimiento para la reacción de reducción (basándose en la cantidad de compuesto de Fórmula II), es superior a aproximadamente un 50 %, aproximadamente un 60 %, aproximadamente un 70 %, aproximadamente un 80 %, o aproximadamente un 90 %.

En el presente documento también se describe un proceso para preparar un compuesto de Fórmula II, o forma de sal del mismo, que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula III:

45



o forma de sal del mismo, con un reactivo de ciclado durante un periodo de tiempo y en condiciones adecuadas para la formación del compuesto de Fórmula II o forma de sal del mismo,

5 En algunas realizaciones, L del compuesto de Fórmula III es halo. En otras realizaciones, L del compuesto de Fórmula III es Cl.

10 En algunas realizaciones, el reactivo de ciclado incluye un ácido de Lewis, tal como, por ejemplo, un haluro de alquil C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> aluminio (por ejemplo, cloruro de metil aluminio, cloruro de etil aluminio, etc.), un haluro de dialquil C<sub>2</sub>-C<sub>16</sub> aluminio (por ejemplo, cloruro de dimetil aluminio, dicloruro de etil aluminio, etc.), trialquilaluminio, AlCl<sub>3</sub>, o AlBr<sub>3</sub>. En algunas realizaciones, el reactivo de ciclado es AlCl<sub>3</sub>. Otros reactivos de ciclado adecuados incluyen ácidos tales como ácido sulfúrico.

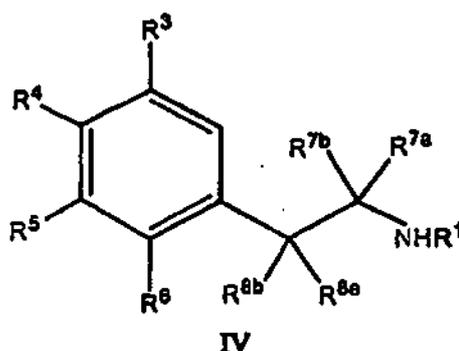
15 El ciclado se puede realizar en ausencia de disolvente o en presencia de disolventes. Algunos disolventes adecuados incluyen disolventes no polares o débilmente polares, tales como decahidronaftaleno o 1,2-diclorobenceno. Otros disolventes adecuados incluyen haloalcanos y otros compuestos aromáticos halogenados tales como 1,3-diclorobenceno y 1,4-diclorobenceno.

20 El reactivo de ciclado se puede proporcionar una cantidad adecuada para maximizar el rendimiento de un producto ciclado. En algunas realizaciones, el reactivo de ciclado se puede proporcionar en un exceso molar con respecto a la cantidad de compuesto de Fórmula III. Algunas proporciones molares a modo de ejemplo de reactivos de ciclado para el compuesto de Fórmula III incluyen aproximadamente 2:1, aproximadamente 3:1, aproximadamente 5:1, o aproximadamente 10:1. En algunas realizaciones, la proporción molar es aproximadamente 3:1.

25 En otras realizaciones, el ciclado se realiza a temperatura elevada tal como de aproximadamente 80 °C a aproximadamente 160 °C. En algunas realizaciones, el ciclado se realiza a aproximadamente 150 °C. La reacción de ciclado se puede controlar con CL/EM. La duración hasta la finalización básica puede ser de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 24 horas. En algunas realizaciones, la duración de la reacción es de aproximadamente 3  
30 horas a aproximadamente 15 horas.

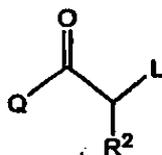
En algunas realizaciones, el rendimiento para la reacción de ciclado (basándose en la cantidad de compuesto de Fórmula III), es superior a aproximadamente un 40 %, aproximadamente un 50 %, aproximadamente un 60 %, aproximadamente un 70 %, aproximadamente un 80 %, o aproximadamente un 90 %.

35 En el presente documento también se describe la preparación de un compuesto de Fórmula III que comprende la reacción de un compuesto de Fórmula IV:



40

o forma de sal del mismo, con un compuesto de Fórmula:

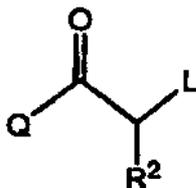


- 5 en la que Q es un grupo saliente, durante un periodo de tiempo y en condiciones adecuadas para la formación del compuesto de Fórmula III o forma de sal del mismo.

De acuerdo con algunas realizaciones, Q es hidroxilo, alcoxi, halo, u O(CO)R<sup>Q</sup>, en el que R<sup>Q</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, arilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo. En algunas realizaciones, Q es halo tal como Cl. En otras realizaciones, Q es hidroxilo. Además como en otras realizaciones, Q es alcoxi, tal como metoxi, etoxi, o t-butoxi.

La formación de amida se puede realizar opcionalmente en presencia de base tal como una amina (por ejemplo, NMe<sub>3</sub>, NEt<sub>3</sub>, morfolina, piridina, diisopropiletilamina, piperidina, N,N-dimetilaminopiperidina, y similares). Otras bases adecuadas incluyen bases inorgánicas tales como NaOH, KOH, CsOH, y similares.

15 Algunas cantidades relativas de reactivos adecuados para realizar la reacción incluyen aproximadamente equivalentes molares de cada uno. Por ejemplo, la reacción de formación de amida se puede realizar con una proporción molar de compuesto de Fórmula IV con respecto a compuesto de Fórmula:

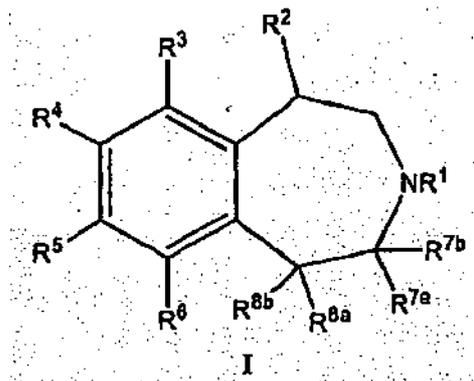


de aproximadamente 1:1. En otras realizaciones, también se puede incluir una cantidad equivalente de base (por ejemplo, proporción molar de aproximadamente 1:1:1). En otras realizaciones adicionales, la base se puede añadir en exceso con respecto a la cantidad de compuesto de Fórmula IV.

En otras realizaciones, la reacción de formación de amida se puede realizar en disolvente, tal como un disolvente polar. Un ejemplo de un disolvente polar es acetonitrilo. La temperatura de la reacción puede variar de aproximadamente -10 °C a aproximadamente 30 °C. En algunas realizaciones, la reacción puede comenzar a una temperatura inferior a la temperatura ambiente tal como aproximadamente 0 °C, y para la duración de la reacción, aumentar a aproximadamente temperatura ambiente. La evolución de la reacción se puede controlar, por ejemplo, con TLC, y el tiempo para la finalización puede ser de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 5 horas, dependiendo, por ejemplo, de la escala de la reacción.

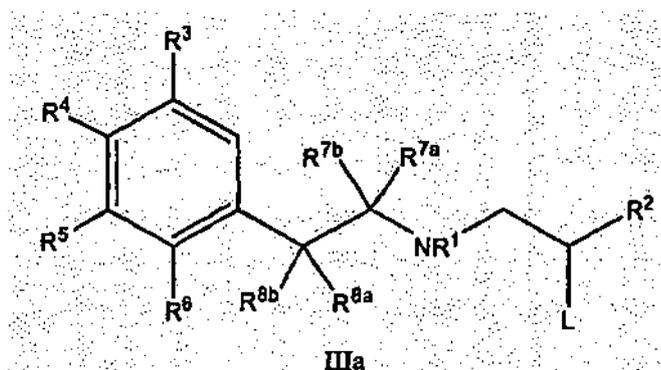
En algunas realizaciones, el rendimiento para la reacción de formación de amida (basándose en la cantidad de compuesto de Fórmula IV), es superior a aproximadamente un 40 %, aproximadamente un 50 %, aproximadamente un 60 %, aproximadamente un 70 %, aproximadamente un 80 %, o aproximadamente un 90 %.

En una ruta alternativa para los compuestos de Fórmula I, en el presente documento también se describe un proceso para preparar un compuesto de Fórmula I:



40

o forma de sal del mismo, que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula IIIa:



5 con un reactivo de ciclado durante un periodo de tiempo y en condiciones adecuadas para la formación del compuesto de Fórmula I.

En algunas realizaciones, L del compuesto de Fórmula IIIa es halo. En otras realizaciones, L del compuesto de

10 Fórmula IIIa es Br o Cl.  
En algunas realizaciones, el reactivo de ciclado incluye un ácido de Lewis, tal como, por ejemplo, un haluro de alquil C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> aluminio (por ejemplo, cloruro de metil aluminio, cloruro de etil aluminio, etc.), un haluro de dialquil C<sub>2</sub>-C<sub>16</sub> aluminio (por ejemplo, cloruro de dietil aluminio, cloruro de dietil aluminio, etc.), trialquilaluminio, AlCl<sub>3</sub>, o AlBr<sub>3</sub>. Otros reactivos de ciclado adecuados incluyen ácidos tales como ácido sulfúrico.

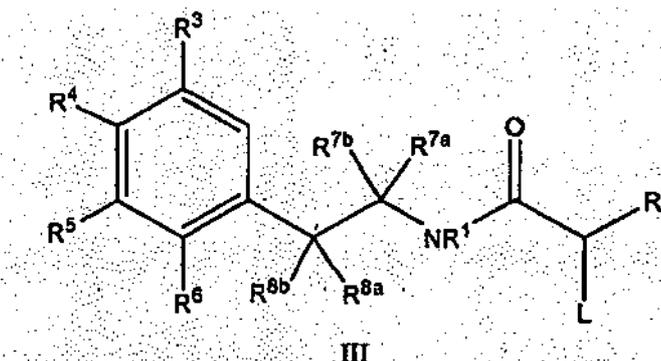
15 El ciclado se puede realizar en ausencia de disolvente o en presencia de disolvente. Algunos disolventes adecuados incluyen disolventes no polares o débilmente polares, tales como decahidronaftaleno o 1,2-diclorobenceno. Otros disolventes adecuados incluyen haloalcanos y otros compuestos aromáticos halogenados tales como 1,3-diclorobenceno y 1,4-diclorobenceno.

20 El reactivo de ciclado se puede proporcionar en una cantidad adecuada para maximizar el rendimiento de un producto ciclado. En algunas realizaciones, el reactivo de ciclado se puede proporcionar en exceso molar con respecto a la cantidad de compuesto de Fórmula IIIa. Algunas proporciones a modo de ejemplo de reactivo de ciclado con respecto a compuesto de Fórmula IIIa incluyen aproximadamente 2:1, aproximadamente 3:1, aproximadamente 5:1, o

25 aproximadamente 10:1. En algunas realizaciones, la proporción molar es aproximadamente 3:1.  
En otras realizaciones, el ciclado se realiza a temperatura elevada tal como de aproximadamente 80 °C a aproximadamente 160 °C. En algunas realizaciones, el ciclado se realiza a aproximadamente 140 °C. La reacción de ciclado se puede controlar con CL/EM. La duración hasta la finalización puede ser de aproximadamente 10 minutos a

30 aproximadamente 24 horas. En algunas realizaciones, en la duración de la reacción es de aproximadamente 3 horas a aproximadamente 15 horas.  
En algunas realizaciones, el rendimiento para la reacción de ciclado (basándose en la cantidad de compuesto de Fórmula IIIa), es superior a aproximadamente un 40 %, aproximadamente un 50 %, aproximadamente un 60 %,

35 aproximadamente un 70 %, aproximadamente un 80 %, o aproximadamente un 90 %.  
En el presente documento también se describe un proceso para preparar un compuesto de Fórmula IIIa, o forma de sal del mismo, que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula III:



40

con un agente reductor opcionalmente en presencia de un ácido de Lewis durante un periodo de tiempo y en condiciones adecuadas para la formación de dicho compuesto de Fórmula IIIa.

5 En algunas realizaciones, la reducción de III se puede realizar de modo que la estereoquímica de uno o más centros quirales presentes en el compuesto de Fórmula III se mantiene básicamente en el producto reducido (Fórmula IIIa). En otras realizaciones, la reducción de IIIa se puede realizar usando un estereoisómero básicamente puro de IIIa. Además, en otras realizaciones, la reducción de IIIa se puede realizar usando un estereoisómero básicamente puro de III. Por ejemplo, un compuesto de Fórmula III que  
10 tiene un ee superior a aproximadamente un 80 %, aproximadamente un 90 %, o aproximadamente un 95 % se puede reducir para formar un compuesto de Fórmula IIIa que tenga un ee similar.

En algunas realizaciones, el agente de reducción comprende un borano tal como  $BH_3$ . En otras realizaciones, el agente de reducción comprende un hidruro metálico tal como borohidruro o hidruro de aluminio. En algunas realizaciones, el agente de reducción es  $BH_3:THF$ . Otros agentes de reducción son adecuados y los puede seleccionar un experto en la materia. Algunos agentes de reducción adecuados a modo de ejemplo son compuestos que reducen de forma selectiva el resto amida del compuesto de Fórmula II.  
15

En otras realizaciones, un ácido de Lewis puede estar presente en la reacción en una cantidad suficiente para aumentar la tasa de reacción. Algunos ácidos de Lewis adecuados incluyen ácidos de Lewis que contienen boro tales como  $BF_3$  y aductos del mismo que incluyen  $BF_3:TBME$  (t-butil metil éter);  $BF_3:OEt_2$ ;  $BF_3:O(CH_2CH_2CH_2CH_3)_2$ ;  $BF_3:THF$ ; y similares. Algunas cantidades adecuadas incluyen de aproximadamente 0,01 equiv. a aproximadamente 1 equiv. con respecto a la cantidad de compuesto de Fórmula III.  
20

Debido a la sensibilidad potencial del agente de reducción al aire, la reacción se puede realizar en una atmósfera inerte.  
25

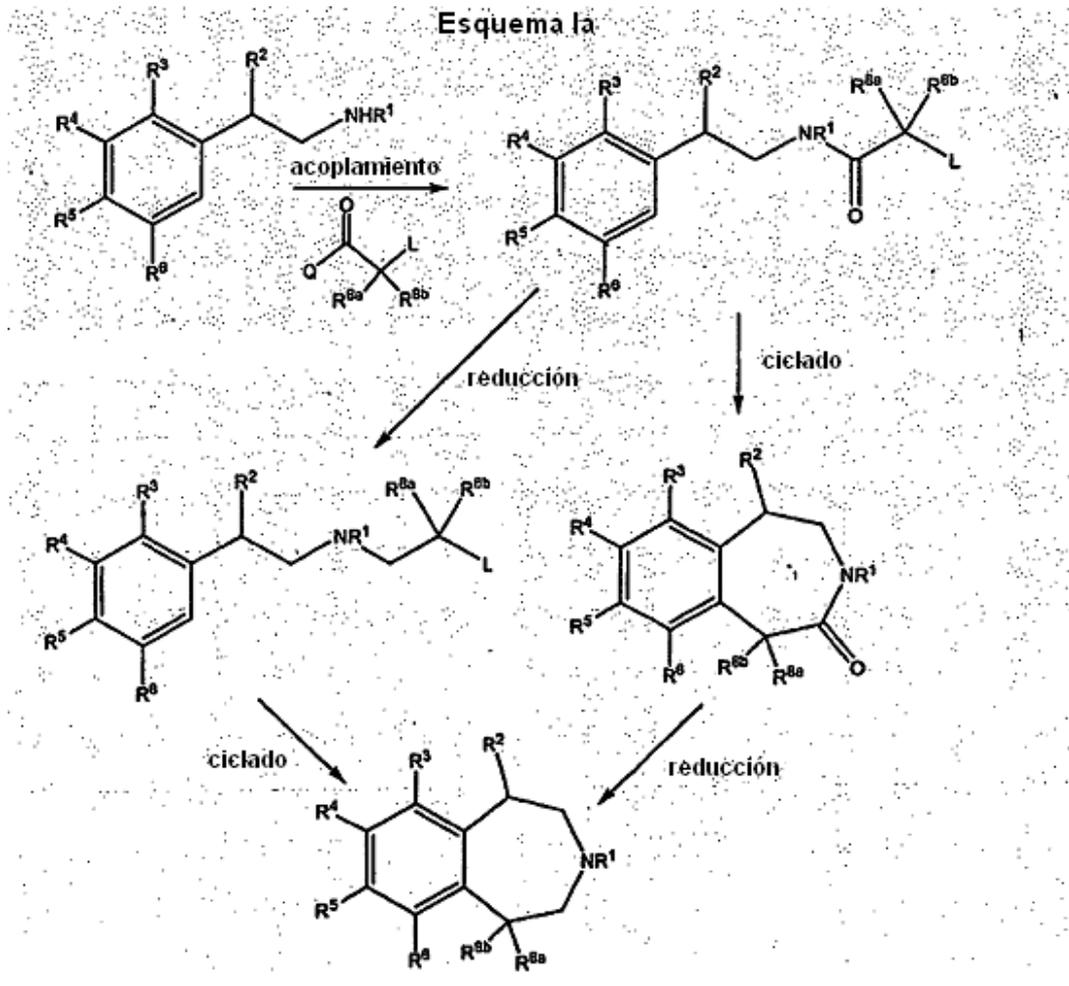
La reacción de reducción se puede realizar en disolvente inerte tal como un dialquiléter o éter cíclico (por ejemplo, THF) a cualquier temperatura adecuada, tal como temperatura ambiente. La duración de la reducción se puede realizar durante cualquier periodo de tiempo. En algunas realizaciones, la duración de la reacción es suficiente para permitir que la reacción evolucione básicamente hasta la finalización. Por ejemplo, las duraciones de la reacción pueden variar de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 72 horas. En algunas realizaciones, la duración de la reacción es aproximadamente 8-12 horas. La finalización de la reacción se puede controlar, por ejemplo, con CL/EM.  
30

La cantidad de agente de reducción proporcionado por lo general es suficiente para proporcionar al menos equivalentes equivalentes de reducción para reducir el compuesto de Fórmula II al producto deseado. Por ejemplo, se puede proporcionar un exceso de agente de reducción tal como un exceso de equivalente de reducción de aproximadamente 10x, 5x, 3x, o 2x. Para boranos y agentes de reducción relacionados, la proporción molar de agente de reducción con respecto al compuesto de Fórmula II puede ser, por ejemplo, 2:1, 3:1, 5:1, o 10:1. En algunas realizaciones, la proporción molar es 3:1.  
35  
40

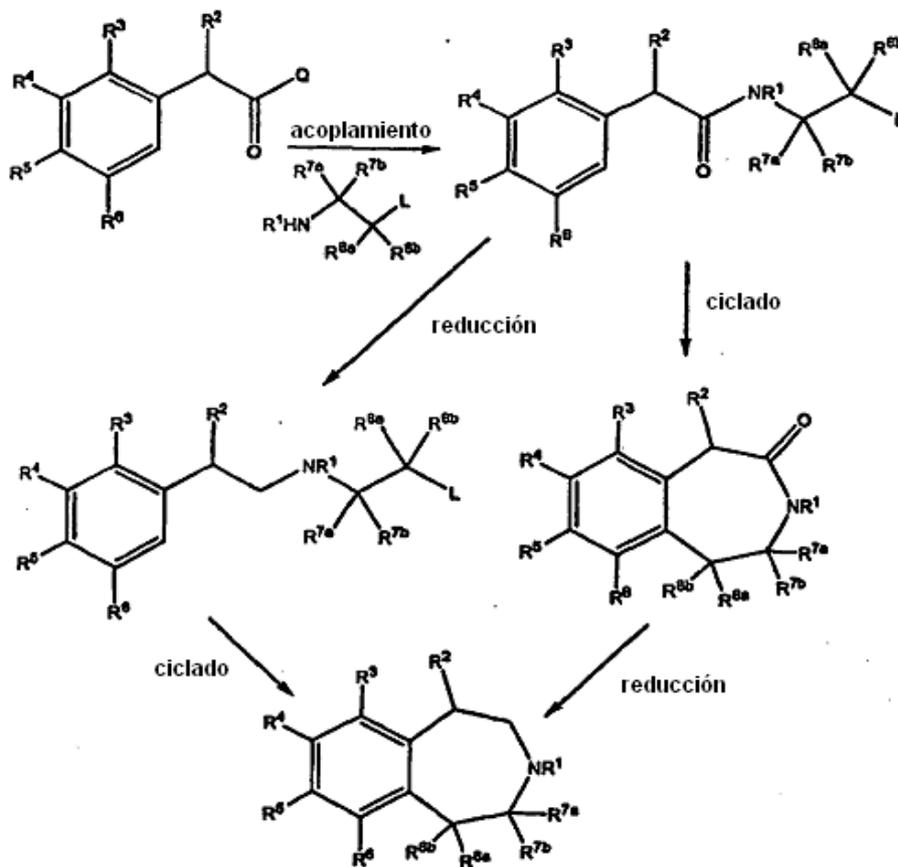
En algunas realizaciones, el rendimiento para la reacción de reducción (basándose en la cantidad de compuesto de Fórmula III), es superior a aproximadamente un 50 %, aproximadamente un 60 %, aproximadamente un 70 %, aproximadamente un 80 %, o aproximadamente un 90 %.  
45

En el presente documento también se describen procesos como se proporciona a continuación en los Esquemas Ia, Ib e Ic, en los que los miembros componentes de las estructuras representadas en los mismos se han definido anteriormente.

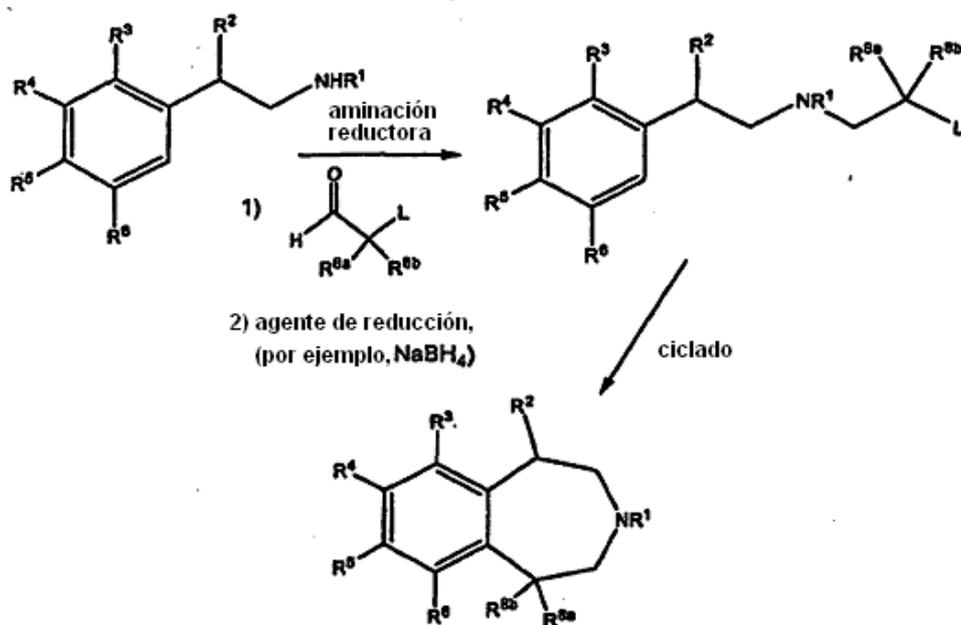
Esquema Ia



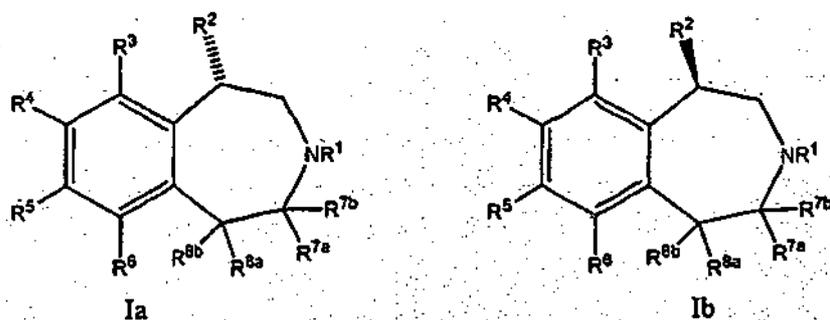
Esquema Ib



Esquema Ic



5 En el presente documento también se describe un método para la resolución de una mezcla de compuestos de Fórmulas Ia e Ib:

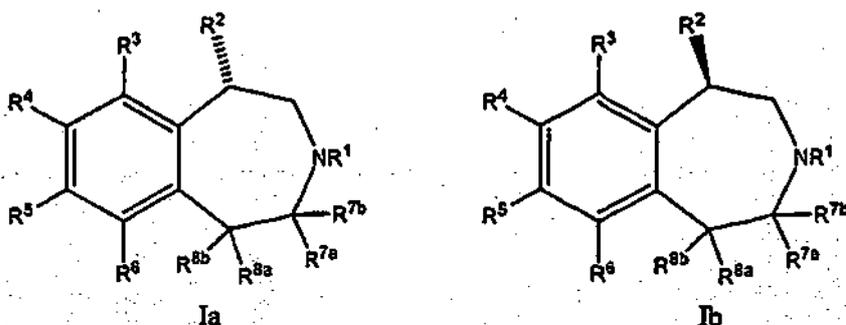


poniendo en contacto la mezcla de compuestos con un ácido de resolución quiral enriquecido en un estereoisómero (por ejemplo, ee superior a aproximadamente un 50 %, aproximadamente un 75 %, aproximadamente un 90 % o aproximadamente un 95 %) para formar sales de ácido de resolución quiral de los compuestos de la mezcla, y después precipitar las sales de ácido de resolución quiral. El precipitado resultante por lo general está enriquecido en la sal de ácido de resolución quiral de uno de los compuestos de Fórmulas Ia o Ib (por ejemplo, ee > 50 %). En algunas realizaciones, el precipitado está enriquecido en la forma de sal de ácido de resolución quiral del compuesto de Fórmula Ia. En algunas realizaciones, el precipitado está enriquecido en la forma de sal de ácido de resolución quiral del compuesto de Fórmula Ib. En otras realizaciones, el ácido de resolución quiral es un estereoisómero de ácido toluoil tartárico, ácido alcanfórico, ácido cetogulónico, o ácido tartárico. En realizaciones adicionales, el ácido de resolución quiral es un estereoisómero de ácido tartárico tal como ácido L-(+)-tartárico.

La puesta en contacto de los compuestos con un ácido de resolución quiral se puede realizar en solución. Algunos disolventes adecuados apoyan la disolución tanto del ácido de resolución quiral como de los compuestos de Fórmulas Ia e Ib. Algunos disolventes a modo de ejemplo incluyen disolventes polares o disolventes miscibles en agua, tales como alcoholes (por ejemplo, metanol etanol, isopropanol, t-butanol, y similares), acetato de isopropilo, agua, y mezclas de los mismos. En otras realizaciones, el disolvente contiene una mezcla de t-butanol y agua. Algunas mezclas a modo de ejemplo incluyen aproximadamente un 5-25 % de agua y aproximadamente un 75-95 % de t-butanol. En algunas realizaciones, el disolvente contiene aproximadamente un 8-12 % de agua y aproximadamente un 88-92 % de t-butanol.

El precipitado que contiene las formas de sal de ácido de resolución quiral se puede formar mediante precipitación a partir de cualquier disolvente adecuado que disuelva las sales tales como el disolvente en el que se realizó la puesta en contacto. La precipitación se puede inducir con cualquier método conocido en la técnica tal como mediante calentamiento de una solución que contiene la mezcla de sales seguidos de enfriamiento. El precipitado se puede separar del disolvente, por ejemplo, mediante filtración. El enriquecimiento del precipitado en una sal quiral con respecto a la otra se puede caracterizar con un exceso enantiomérico (ee) superior a aproximadamente un 50 %, aproximadamente un 60 %, aproximadamente un 70 %, aproximadamente un 80 %, aproximadamente un 90 %, aproximadamente un 95 %, aproximadamente un 98 %, o aproximadamente un 99 %. En algunas realizaciones; el ee es superior a aproximadamente un 80 %. La precipitación se puede repetir una o más veces para aumentar la proporción de la sal quiral en el precipitado por re-disolución y re-precipitación del precipitado obtenido previamente.

En el presente documento también se describe una sal de ácido de resolución quiral de un compuesto de Fórmula Ia o Ib:

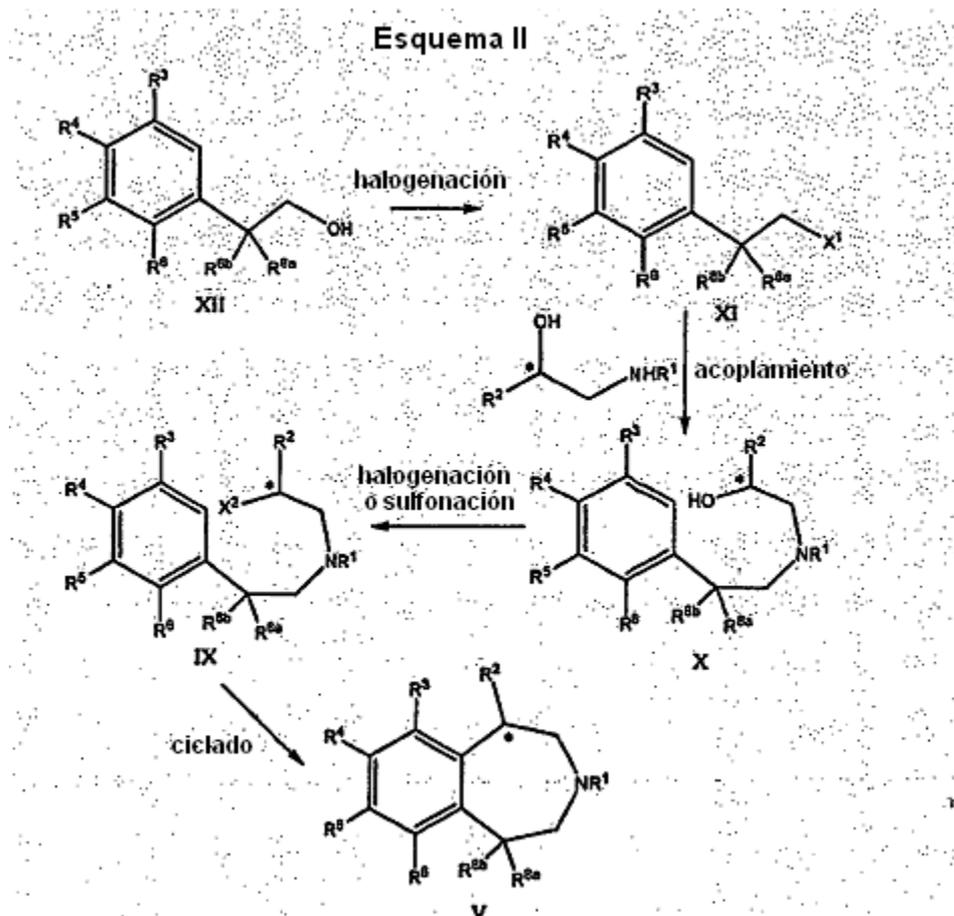


en las que los miembros componentes son como se han definido anteriormente en el presente documento. Las composiciones como se describen en el presente documento pueden contener una o ambas de las formas de sal de un compuesto de Fórmula Ia y la forma de sal de un compuesto de Fórmula Ib. En algunas realizaciones, la forma de sal del compuesto de Fórmula Ia está presente en la composición en una cantidad superior a la de la forma de sal de un compuesto de Fórmula Ib. En otras realizaciones, la forma de sal del compuesto de Fórmula Ib está presente en la

composición en una cantidad superior a la de la forma de sal de un compuesto de Fórmula Ia.

A continuación se proporcionan algunos procesos y compuestos intermedios adicionales a modo de ejemplo en el Esquema II, en el que los miembros componentes de los compuestos representados en el mismo se definen a continuación en el presente documento. El símbolo \* designa opcionalmente centros quirales que se pueden mantener básicamente convertidos durante el transcurso de las reacciones representadas.

5



10 En el presente documento también se describen procesos, tal como se hace a modo de ejemplo en el Esquema II, que implican a los compuestos de Fórmulas V, Va, Vb, IX, X, XI, y XII, o formas de sal de los mismos, en las que:

$R^1$  es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>;

15  $R^2$  es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, -CH<sub>2</sub>-O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), C(O)O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), -C(O)NH-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), OH, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o CH<sub>2</sub>OH;

$R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ , y  $R^6$  son cada uno, independientemente, H, halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, hidroxilo, OR<sup>9</sup>, alcohalquilo, C(O)-alquilo, C(O)O-alquilo, C(O)NH-alquilo, hidroxialquilo, NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, en los que dicho arilo y heteroarilo pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, halo, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, y alcoxi; o  $R^4$  y  $R^5$  junto con los átomos a los que se unen forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene un átomo de O;

$R^{8a}$  y  $R^{8b}$  son cada uno, independientemente, H, halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcohalquilo, hidroxilo, C(O)-alquilo, C(O)O-alquilo, C(O)NH-alquilo, o hidroxialquilo, o  $R^{8a}$  y  $R^{8b}$  junto con el átomo de carbono al que se unen forman un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>;

25  $R^9$  es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, aralquilo, arilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, o alilo; y

$R^{10}$  y  $R^{11}$  son cada uno, independientemente, H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, aralquilo, arilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, o alilo, o  $R^{10}$  y  $R^{11}$  junto con el átomo de N al que se unen, forman un anillo heterocíclico;

30  $X^1$  es un grupo saliente;

$X^2$  es halo o SO<sub>2</sub>R<sup>n</sup>; y

$R^n$  es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, arilo, o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido con uno o más halo, ciano, nitro, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

En algunas realizaciones:

- 5  $R^2$  es alquilo  $C_1-C_8$ ,  $-CH_2-O$ -(alquilo  $C_1-C_8$ ),  $C(O)O$ -(alquilo  $C_1-C_8$ ),  $-C(O)NH$ -(alquilo  $C_1-C_8$ ), OH, o  $CH_2OH$ ;  
 $R^3$  y  $R^6$  son cada uno H;
- 10  $R^4$  y  $R^5$  son cada uno, independientemente, H, halo, haloalquilo  $C_1-C_8$ , hidroxilo,  $OR^9$ ,  $SR^9$ , alcoxilalquilo,  $NHR^{10}$ ,  $NR^{10}$ ,  $R^{11}$ , arilo, o heteroarilo, en los que dicho arilo puede estar sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados entre alquilo  $C_1-C_8$ , halo, haloalquilo  $C_1-C_8$ , y alcoxi, y dicho heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados entre halógeno y alquilo  $C_1-C_8$ ; o  $R^4$  y  $R^5$  junto con los átomos a los que se unen forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene un átomo de O;
- 15  $R^{7a}$  es H;  
 $R^{7b}$  es H o alquilo  $C_1-C_8$ ;  
 $R^{8a}$  y  $R^{8b}$  son cada uno H; y  
 $R^{10}$  y  $R^{11}$  son cada uno, independientemente, alquilo  $C_1-C_8$ , alqueno  $C_1-C_8$ , haloalquilo  $C_1-C_8$ , arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroarilalquilo, o alilo.
- 20 En algunas realizaciones, (A) si  $R^2$  es metilo y  $R^4$  es H, entonces  $R^5$  no es tiazol, tiazol sustituido ni un derivado de tiazol.
- En algunas realizaciones, (B) si  $R^{7a}$  es H y  $R^{7b}$  es distinto de H, entonces ni  $R^4$  ni  $R^5$  pueden ser H.
- 25 En algunas realizaciones, (C) si  $R^1$  y  $R^2$  son metilo, y  $R^5$  es H entonces  $R^4$  no es  $NHR^{10}$  ni  $NR^{10}R^{11}$ .
- En algunas realizaciones, (D) si  $R^1$  y  $R^2$  son metilo y  $R^5$  es H, entonces  $R^4$  no es imidazolilo, imidazolilo sustituido, o un derivado de imidazol.
- 30 En algunas realizaciones, (E) si  $R^1$  es H o  $CH_3$ , y  $R^2$  es  $CH_3$  u OH, entonces  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ , y  $R^6$  no pueden ser todos H.
- En algunas realizaciones, (F) si  $R^1$  es H y  $R^2$  es isopropilo u OH, entonces  $R^4$  y  $R^5$  no pueden ser ambos  $OCH_3$  u OH.
- 35 En algunas realizaciones, (G) si  $R^1$  es  $CH_3$  y  $R^2$  es n-propilo, entonces  $R^4$  no puede ser OH,  $R^5$  no puede ser Cl, y  $R^3$  y  $R^6$  no pueden ser ambos H.
- En otras realizaciones,  $R^1$  es H.
- 40 En otras realizaciones,  $R^1$  es alquilo  $C_1-C_8$ .
- En otras realizaciones,  $R^2$  es metilo, etilo, n-propilo, o isopropilo.
- En otras realizaciones,  $R^2$  es metilo.
- 45 En otras realizaciones,  $R^4$  es Cl, Br, haloalquilo,  $CF_3$ , tiofenilo, furanilo, pirrolilo, pirazolilo, o imidazolilo.
- En otras realizaciones,  $R^4$  es Cl.
- 50 En otras realizaciones,  $R^5$  es metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, aliloxi, tiofenilo, furanilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, o fenilo, en el que dicho imidazolilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo o metilo y dicho fenilo está opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados entre alquilo  $C_1-C_8$ , haloalquilo  $C_1-C_8$ , halo, y alcoxi.
- 55 En otras realizaciones,  $R^5$  es H.
- En algunas realizaciones:
- 60  $R^2$  es alquilo  $C_1-C_4$ ,  $-CH_2-O$ -(alquilo  $C_1-C_4$ ), haloalquilo  $C_1-C_4$ , o  $CH_2OH$ ;  
 $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ , y  $R^6$  son cada uno, independientemente, H, halo, alquilo  $C_1-C_4$ , haloalquilo  $C_1-C_4$ , hidroxilo,  $NH_2$ , CN, o  $NO_2$ ; y  
 $R^{7a}$ ,  $R^{7b}$ ,  $R^{8a}$ , y  $R^{8b}$  son cada uno H.
- En algunas realizaciones, (H) cuando  $R^2$  es alquilo  $C_1-C_4$ ,  $-CH_2-O$ (alquilo  $C_1-C_4$ ), o  $CH_2OH$ , entonces  $R^3$  y  $R^6$  no son ambos H.
- En algunas realizaciones, (I) cuando  $R^2$  es  $CH_3$ , entonces  $R^3$ ,  $R^4$ , y  $R^6$  son cada uno H y  $R^5$  no es H ni isopropilo.
- 65 En otras realizaciones,  $R^1$  es H.
- En otras realizaciones,  $R^1$  es alquilo  $C_1-C_8$ .

En otras realizaciones, R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, -CH<sub>2</sub>-O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), C(O)O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), -C(O)NH-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

En otras realizaciones, R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

5

En otras realizaciones, R<sup>2</sup> es metilo, etilo, isopropilo, n-butilo, o CF<sub>3</sub>.

En otras realizaciones, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, y R<sup>6</sup> son cada uno, independientemente, H, metilo, NH<sub>2</sub>, CN, halo, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, u OH.

10 En otras realizaciones, R<sup>a</sup>, R<sup>7b</sup>, R<sup>8a</sup>, y R<sup>8b</sup> son cada uno H.

En otras realizaciones, R<sup>3</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno H.

En otras realizaciones, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, y R<sup>6</sup> son cada uno H.

15

En otras realizaciones, R<sup>4</sup> es halo.

En otras realizaciones, R<sup>4</sup> es Cl.

20 En otras realizaciones, R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

En otras realizaciones, R<sup>2</sup> es metilo.

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

25

En otras realizaciones, X<sup>1</sup> es halo.

En otras realizaciones, X<sup>1</sup> es Br.

30 En otras realizaciones, X<sup>1</sup> es Cl.

En otras realizaciones, X<sup>2</sup> es halo.

En otras realizaciones, X<sup>2</sup> es Br.

35

En otras realizaciones, X<sup>2</sup> es Cl.

En otras realizaciones, R<sup>1</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, R<sup>3</sup> es H, R<sup>4</sup> es halo, R<sup>5</sup> es H, R<sup>6</sup> es H, R<sup>7a</sup> es H, R<sup>7b</sup> es H, R<sup>8a</sup> es H, y R<sup>8b</sup> es H.

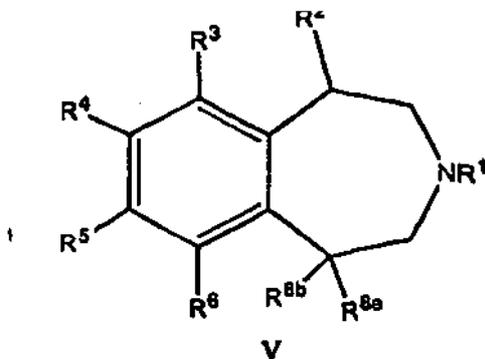
40

En otras realizaciones, R<sup>1</sup> es H, R<sup>2</sup> es Me, R<sup>3</sup> es H, R<sup>4</sup> es Cl, R<sup>5</sup> es H, R<sup>6</sup> es H, R<sup>7a</sup> es H, R<sup>7b</sup> es H, R<sup>8a</sup> es H, y R<sup>8b</sup> es H.

En otras realizaciones, el compuesto de Fórmula V tiene una configuración S en el R<sup>2</sup> que porta carbono.

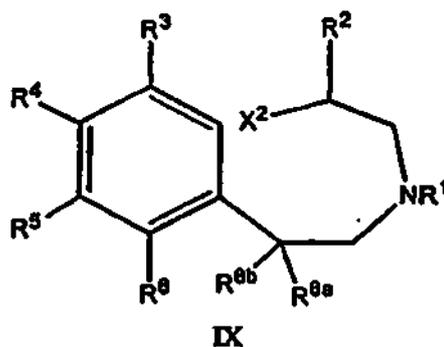
45 En otras realizaciones, el compuesto de Fórmula V tiene una configuración R en el R<sup>2</sup> que porta carbono.

En el presente documento también se describe un proceso para preparar un compuesto de Fórmula V:



50

o sal del mismo, haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula IX:



o sal del mismo, con un reactivo de ciclado durante un periodo de tiempo y en condiciones adecuadas para la formación del compuesto de Fórmula V.

5 En algunas realizaciones, el reactivo de ciclado incluye un ácido de Lewis, tal como, por ejemplo, un haluro de alquil C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> aluminio (por ejemplo, cloruro de metil aluminio, cloruro de etil aluminio, etc.), un haluro de dialquil C<sub>2</sub>-C<sub>16</sub> aluminio (por ejemplo, cloruro de dimetil aluminio, cloruro de dietil aluminio, etc.), trialquilaluminio, AlCl<sub>3</sub>, o AlBr<sub>3</sub>. Otros reactivos de ciclado adecuados incluyen ácidos tales como ácido sulfúrico.

10 El reactivo de ciclado se puede proporcionar en una cantidad adecuada para maximizar el rendimiento de un producto ciclado. En algunas realizaciones, el reactivo de ciclado se puede proporcionar en exceso molar con respecto a la cantidad de compuesto de Fórmula DC. Algunas proporciones a modo de ejemplo de reactivo de ciclado con respecto a compuesto de Fórmula IX incluyen aproximadamente 1,5:1, aproximadamente 2:1, aproximadamente 3:1, 15 aproximadamente 5:1, o aproximadamente 10:1. En algunas realizaciones, la proporción molar es aproximadamente 1,5:1.

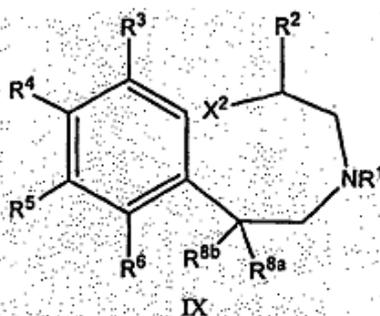
La reacción se puede realizar en presencia de cualquier disolvente adecuado (o en ausencia de disolvente) tal como un disolvente no polar o débilmente polar o un disolvente de alto punto de ebullición (punto de ebullición superior al del 20 agua). En algunas realizaciones, la reacción se puede realizar en presencia de 1,2-diclorobenceno. En otras realizaciones, la reacción se puede realizar en presencia de decalina.

La temperatura de reacción puede ser cualquier temperatura adecuada tal como temperaturas que no degraden fácilmente los reactivos y que maximicen en la eficacia de la reacción y/o minimicen el tiempo de reacción. En algunas 25 realizaciones, la reacción se realiza a una temperatura elevada tal como, por ejemplo, entre aproximadamente 80 °C y aproximadamente 170 °C. En algunas realizaciones, la temperatura elevada es de aproximadamente 100 °C a aproximadamente 150 °C, aproximadamente 120 °C a aproximadamente 150 °C, o aproximadamente 140 °C.

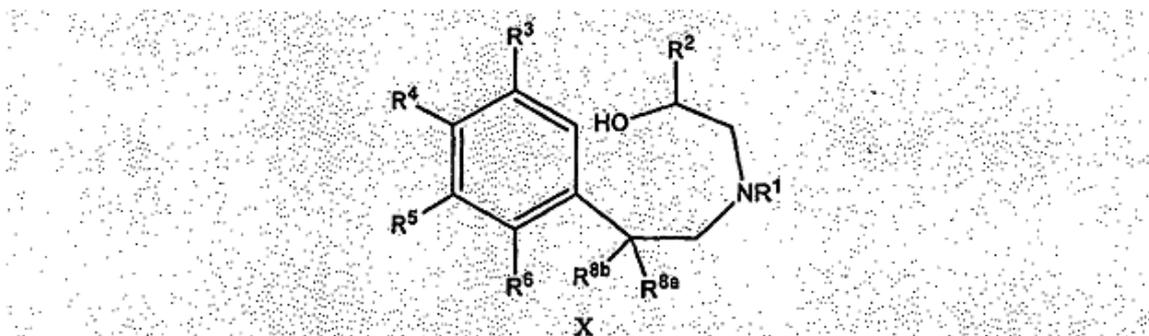
La reacción de ciclado se puede controlar con CL/EM. La duración hasta la finalización puede ser de aproximadamente 30 10 minutos a aproximadamente 24 horas. En algunas realizaciones, en la duración de la reacción es de aproximadamente 3 horas a aproximadamente 15 horas. En otras realizaciones, la duración de la reacción es de aproximadamente 2 a 5 horas.

En algunas realizaciones, el rendimiento para la reacción de ciclado (basándose en la cantidad de compuesto de 35 Fórmula IX), es superior a aproximadamente un 40 %, aproximadamente un 50 %, aproximadamente un 60 %, aproximadamente un 70 %, aproximadamente un 80 %, o aproximadamente un 90 %.

En el presente documento también se describe un proceso para preparar un compuesto de Fórmula IX:



o sal del mismo, haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula X:



o sal del mismo, con un reactivo de halogenación/sulfonación durante un periodo de tiempo y en condiciones adecuadas para la formación del compuesto de Fórmula XI.

5

Algunos reactivos de halogenación/sulfonación adecuados son capaces de sustituir el resto de OH en el compuesto de Fórmula X con un átomo de halógeno un resto de sulfonato. En algunas realizaciones, el reactivo de halogenación/sulfonación es  $\text{SOBr}_2$  o  $\text{SOCl}_2$ .

10 El reactivo de halogenación/sulfonación se puede proporcionar en una cantidad suficiente para producir teóricamente el rendimiento máximo. Algunas proporciones molares adecuadas de reactivo de halogenación/sulfonación para el compuesto de Fórmula X incluyen las proporciones de aproximadamente 10:1, aproximadamente 5:1, aproximadamente 3:1, aproximadamente 2:1, o aproximadamente 1,5:1. En algunas realizaciones, la proporción molar es de aproximadamente 1,06:1 a aproximadamente 1,4:1.

15

La reacción se puede realizar en cualquier disolvente adecuado o en ausencia de disolvente, tal como disolventes capaces de disolver al menos uno del compuesto de Fórmula X o el reactivo de halogenación/sulfonación. En algunas realizaciones, el disolvente contiene DMF (dimetilformamida). En otras realizaciones, el disolvente contiene tolueno. Además, en otras realizaciones, el disolvente contiene diclorometano. En algunas realizaciones, el disolvente contiene dimetilformamida y tolueno, y en realizaciones adicionales, el disolvente contiene dimetilformamida y diclorometano.

20

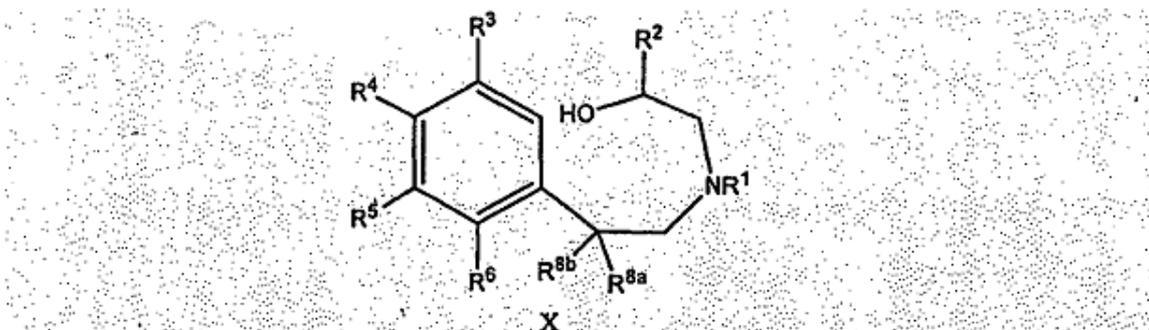
Cualquier temperatura de reacción que no descomponga básicamente los materiales de partida, disolvente, o productos es adecuada. En algunas realizaciones, la reacción se realiza a temperaturas tales como de aproximadamente  $-40\text{ }^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $80\text{ }^\circ\text{C}$ , de aproximadamente  $-10\text{ }^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $30\text{ }^\circ\text{C}$ , o de aproximadamente  $0\text{ }^\circ\text{C}$  a aproximadamente temperatura ambiente.

25

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula XI se aísla, tal como mediante recristalización a partir de un disolvente adecuado. El rendimiento puede ser superior a aproximadamente un 20 %, superior a aproximadamente un 30 %, superior a aproximadamente un 40 %, o superior a aproximadamente un 50 %. En algunas realizaciones, el rendimiento es superior a aproximadamente un 50 %.

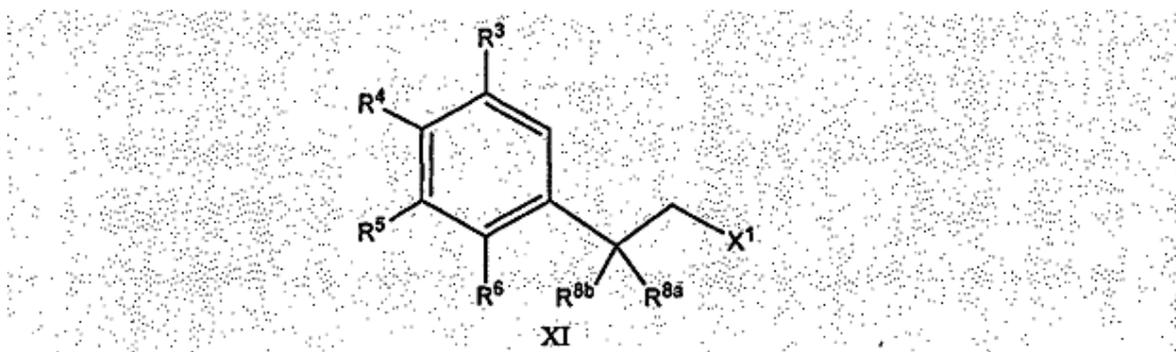
30

En el presente documento también se describe un proceso para preparar un compuesto de Fórmula X:

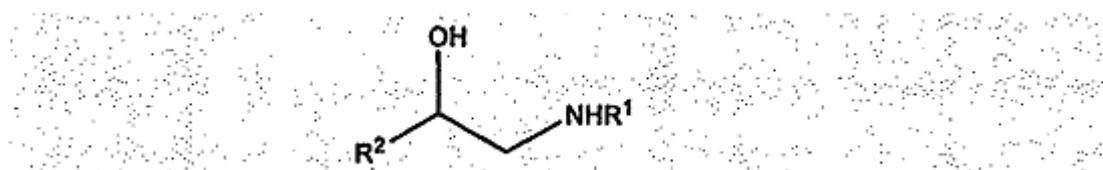


35

o sal del mismo, que comprende la reacción de un compuesto de Fórmula XI:



con un compuesto de Fórmula:



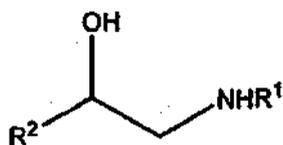
durante un periodo de tiempo y en condiciones adecuadas para la formación del compuesto de Fórmulas X.

La reacción se puede realizar, por ejemplo, a temperatura elevada tal como de aproximadamente 80 °C a aproximadamente 110 °C o de 90 °C a aproximadamente 100 °C. En algunas realizaciones, la reacción se realiza a aproximadamente 95 °C.

Se puede usar cualquier disolvente inerte adecuado, y en algunas realizaciones, la reacción se realiza en ausencia de disolvente.

15

Una cantidad suficiente del compuesto de Fórmula:

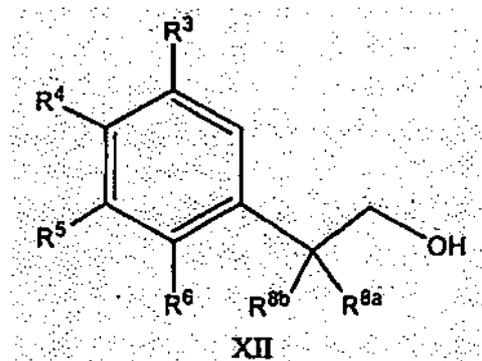


20 se puede proporcionar en la reacción para obtener un rendimiento máximo teórico o empírico. Algunas cantidades a modo de ejemplo pueden variar de al menos aproximadamente 1 equivalente molar a cualquier cantidad que esté en exceso molar (por ejemplo, aproximadamente 10x o 15x) con respecto a la cantidad de compuesto de Fórmula XI.

Una duración de reacción a modo de ejemplo puede ser de aproximadamente 3 horas a aproximadamente 5 horas.

25

En el presente documento también se describe un proceso para la preparación de un compuesto de Fórmula XI haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula XII:



30

con un reactivo de halogenación/sulfonación durante un periodo de tiempo y en condiciones adecuadas para la

formación del compuesto de Fórmula XI.

El reactivo de halogenación/sulfonación puede ser cualquier reactivo adecuado capaz de sustituir el resto hidroxilo del compuesto de Fórmula XII con un grupo saliente adecuado tal como un átomo de halógeno o resto de sulfonato. En algunas realizaciones, el reactivo de halogenación/sulfonación es, por ejemplo,  $PBr_3$  o  $PCl_3$ .

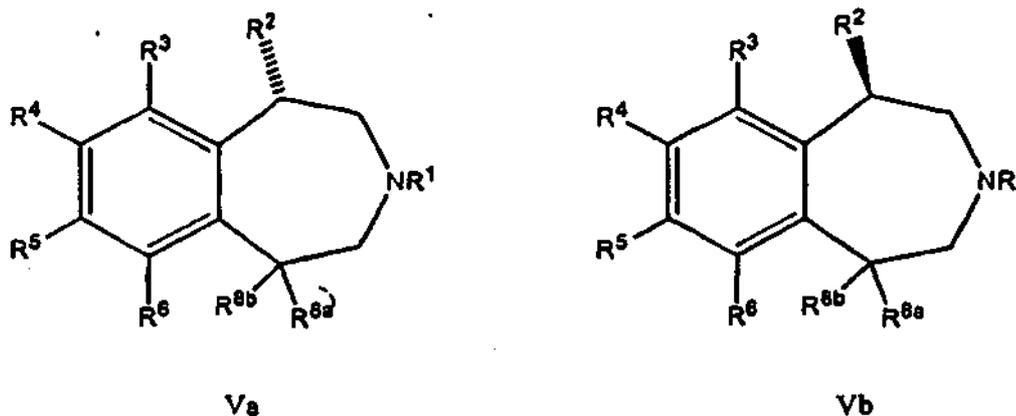
Se puede usar cualquier disolvente adecuado o la reacción se puede realizar en ausencia de disolvente.

La temperatura de reacción la puede seleccionar fácilmente el experto en la materia. En algunas realizaciones, la reacción se realiza a temperaturas reducidas tales como de aproximadamente  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $15\text{ }^\circ\text{C}$ , de aproximadamente  $-10\text{ }^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $10\text{ }^\circ\text{C}$ , o a aproximadamente  $0\text{ }^\circ\text{C}$ . En algunas realizaciones, la temperatura de reacción es inferior a aproximadamente  $10\text{ }^\circ\text{C}$ .

El reactivo de halogenación/sulfonación se puede proporcionar en una cantidad suficiente para producir un rendimiento teórico máximo. Por ejemplo, la proporción molar de reactivo de halogenación/sulfonación con respecto al compuesto de Fórmula XII puede variar de aproximadamente 20:1 a aproximadamente 0,2:1. En algunas realizaciones, el reactivo de halogenación/sulfonación se proporciona con un ligero exceso, tal como en una proporción de aproximadamente 1:1 o aproximadamente 0,5:1.

El rendimiento de la reacción puede ser superior a aproximadamente un 75 %, superior a aproximadamente un 85 %, superior a aproximadamente un 90 %, superior a aproximadamente un 95 %, o superior a aproximadamente un 98 %. En algunas realizaciones, el rendimiento es de aproximadamente un 95 % a aproximadamente un 100 %.

En el presente documento también se describe un método para la resolución de una mezcla de compuestos de Fórmulas Va y Vb:



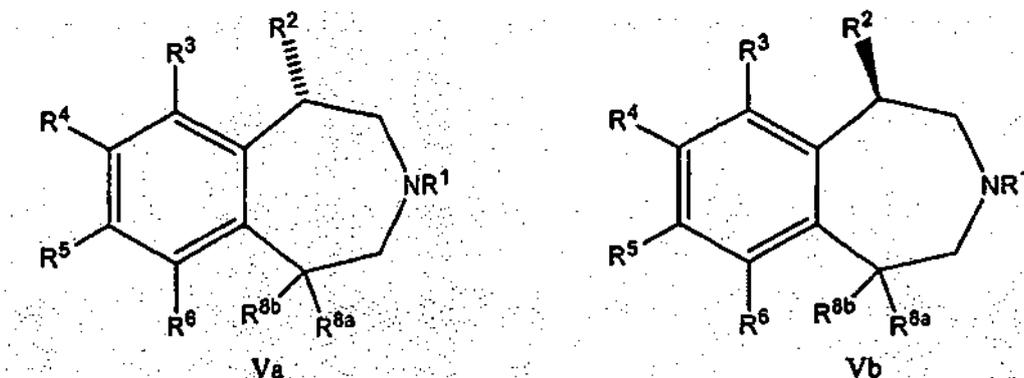
poniendo en contacto la mezcla de compuestos con un ácido de resolución quiral enriquecido en un estereoisómero (por ejemplo, ee superior a aproximadamente un 50 %, aproximadamente un 75 %, aproximadamente un 90 % o aproximadamente un 95 %) para formar sales de ácido de resolución quiral de los compuestos de la mezcla, y después precipitar las sales de ácido de resolución quiral. El precipitado resultante por lo general está enriquecido en la sal de ácido de resolución quiral de uno de los compuestos de Fórmulas Va o Vb (por ejemplo, ee > 50 %). En algunas realizaciones, el precipitado está enriquecido en la forma de sal de ácido de resolución quiral del compuesto de Fórmula Va. En algunas realizaciones, el precipitado está enriquecido en la forma de sal de ácido de resolución quiral del compuesto de Fórmula Vb. En otras realizaciones, el ácido de resolución quiral es un estereoisómero de ácido toluoil tartárico, ácido alcanfórico, ácido cetogulónico, o ácido tartárico. En otras realizaciones, el ácido de resolución quiral es ácido tartárico tal como ácido L-(+)-tartárico.

El contacto de los compuestos de Fórmulas Va y Vb con un ácido de resolución quiral se puede realizar en solución. Algunos disolventes adecuados apoyan la disolución tanto del ácido de resolución quiral como de los compuestos de Fórmulas Va y Vb. Algunos disolventes a modo de ejemplo incluyen disolventes polares o disolventes miscibles en agua, tales como alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol, t-butanol, 1-butanol y similares), acetato de isopropilo, tetrahidrofurano, acetona, metil isobutil cetona, agua, y mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, el disolvente contiene una mezcla de alcohol y agua. En otras realizaciones, el disolvente contiene una mezcla de t-butanol y agua. Algunas mezclas a modo de ejemplo incluyen aproximadamente un 5-25 % de agua y aproximadamente un 75-95 % de t-butanol. En algunas realizaciones, el disolvente contiene aproximadamente un 8-12 % de agua y aproximadamente un 88-92 % de t-butanol. En algunas realizaciones, el disolvente contiene una mezcla de acetona y agua.

El precipitado que contiene las formas de sal de ácido de resolución quiral se puede formar mediante precipitación a partir de cualquier disolvente adecuado que disuelva las sales tales como el disolvente en el que se realizó la puesta en contacto. La precipitación se puede inducir mediante cualquier método conocido en la técnica tal como mediante calentamiento de una solución que contiene la mezcla de sales seguido de enfriamiento. El precipitado se puede separar del, por ejemplo, mediante filtración. El enriquecimiento del precipitado en una sal quiral con respecto a la otra se puede caracterizar mediante un exceso enantiomérico (ee) superior a aproximadamente un 50 %, aproximadamente un 60 %, aproximadamente un 70 %, aproximadamente un 80 %, aproximadamente un 90 %, aproximadamente un 95 %, aproximadamente un 98 %, o aproximadamente un 99 %. En algunas realizaciones, el ee es superior a aproximadamente un 80 %. La precipitación se puede repetir una o más veces para aumentar la proporción de una sal quiral en el precipitado mediante re-disolución y re-precipitación del precipitado obtenido previamente.

En el presente documento también se describe una sal de ácido de resolución quiral de un compuesto de Fórmula Va o Vb:

15



en las que los miembros componentes son como se han definido anteriormente en el presente documento. Las composiciones como se describen en el presente documento pueden contener una o ambas de las formas de sal de un compuesto de Fórmula Va y la forma de sal de un compuesto de Fórmula Vb. En algunas realizaciones, la forma de sal del compuesto de Fórmula Va está presente en la composición en una cantidad superior a la de la forma de sal de un compuesto de Fórmula Vb. En otras realizaciones, la forma de sal del compuesto de Fórmula Vb está presente en la composición en una cantidad superior a la de la forma de sal de un compuesto de Fórmula Va.

25 En el presente documento también se describe una sal de ácido clorhídrico de un compuesto de Fórmula Va o Vb y composiciones del mismo.

Se observa que ciertas características de la invención, que, por claridad, se describen en el contexto de realizaciones separadas, también se pueden proporcionar en combinación en una sola realización. Por el contrario, diversas características de la invención que, por brevedad, se describen en el contexto de una sola realización, también se pueden proporcionar por separado o en cualquier subcombinación adecuada.

Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" hace referencia a un grupo hidrocarburo saturado que tiene es de cadena lineal o ramificado. Algunos grupos alquilo a modo de ejemplo incluyen metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, n-propilo y isopropilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, isobutilo, t-butilo), pentilo (por ejemplo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo), y similares. Un grupo alquilo puede contener de 1 a aproximadamente 20, de 2 a aproximadamente 20, de 1 a aproximadamente 10, de 1 a aproximadamente 8, de 1 a aproximadamente 6, de 1 a aproximadamente 4, o de 1 a aproximadamente 3 átomos de carbono.

40 Como se usa en el presente documento, "alqueno" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono. Algunos grupos alqueno a modo de ejemplo incluyen etenilo, propenilo, ciclohexenilo, y similares.

Como se usa en el presente documento, "alquino" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más triples enlaces carbono-carbono. Algunos grupos alquino a modo de ejemplo incluyen etinilo, propinilo, y similares.

45 Como se usa en el presente documento, "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más sustituyentes halógeno. Algunos grupos haloalquilo a modo de ejemplo incluyen CF<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, CHF<sub>2</sub>, CCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>Cl<sub>5</sub>, y similares. Un grupo alquilo en el que todos los átomos de hidrógeno se sustituyen con átomos de halógeno se pueden denominar "perhaloalquilo."

50 Como se usa en el presente documento, "arilo" se refiere a hidrocarburos aromáticos monocíclicos o policíclicos tales como, por ejemplo, fenilo, naftilo, antraceno, fenantreno, indano, indeno, y similares. En algunas realizaciones, los grupos arilo tienen de 6 a aproximadamente 20 átomos de carbono.

5 Como se usa en el presente documento, "cicloalquilo" se refiere a hidrocarburos no aromáticos que incluyen grupos alquilo, alqueno, y alquilo ciclados. Algunos grupos cicloalquilo pueden incluir sistemas de anillos mono, bi o policíclicos así como dobles y triples enlaces. Algunos grupos cicloalquilo a modo de ejemplo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptatrienilo, norbornilo, norpinilo, norcarnilo, adamantilo y similares. En la definición de cicloalquilo también se incluyen restos que tienen uno o más anillos aromáticos fusionados (es decir, que tienen un enlace en común con) con el anillo de cicloalquilo, por ejemplo, derivados benzo de pentano, hexano, y similares.

10 Como se usa en el presente documento, los grupos "heteroarilo" son hidrocarburos aromáticos monocíclicos y policíclicos que tienen al menos un miembro del anillo que es heteroátomo tal como azufre, oxígeno, o nitrógeno. Los grupos heteroarilo incluyen, sin limitación, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo, quinolilo, isoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirrilo, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, benzotienilo, purinilo, carbazolilo, benzoimidazolilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidrobenzotienilo, 2,3-dihidrobenzo-tienil-S-óxido, 2,3-dihidrobenzotienil-S-dióxido, benzoxazolin-2-on-ilo, indolinilo, benzodioxolanilo, benzodioxano, y similares. En algunas realizaciones, los grupos heteroarilo pueden tener de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono, y en realizaciones adicionales de aproximadamente 3 a aproximadamente 20 átomos de carbono. En algunas realizaciones, los grupos heteroarilo tienen de 1 a aproximadamente 4, de 1 a aproximadamente 3, o de 1 a 2 heteroátomos.

20 Como se usa en el presente documento, "heterocicloalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo en el que uno o más de dos átomos de carbono que forman el anillo está sustituido con un heteroátomo tal como un átomo de O, S, N, o P. En la definición de heterocicloalquilo también se incluyen restos que tienen uno o más anillos aromáticos fusionados (es decir, que tienen un enlace en común con) con el anillo heterocíclico no aromático, por ejemplo ftalimidilo, naftalimidilo diimidilo piromelítico, ftalanilo, y derivados benzo de heterocíclicos saturados tales como grupos indoleno y isoindoleno.

Como se usa en el presente documento, "halo" o "halógeno" incluye flúor, cloro, bromo, y yodo.

30 Como se usa en el presente documento, "alcoxi" se refiere a un grupo -O-alquilo. Algunos grupos alcoxi a modo de ejemplo incluyen metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, n-propoxi e isopropoxi), t-butoxi, y similares.

35 Como se usa en el presente documento, "tioalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi en el que el átomo de O está sustituido con un átomo de S.

Como se usa en el presente documento, "ariloxi" se refiere a un grupo -O-arilo. Un grupo ariloxi a modo de ejemplo es fenoxi.

40 Como se usa en el presente documento, "tioariloxi" se refiere a un grupo ariloxi en el que el átomo de O está sustituido con un átomo de S.

Como se usa en el presente documento, "aralquilo," se refiere a un resto de alquilo sustituido con un grupo arilo. Algunos grupos aralquilo a modo de ejemplo incluyen grupos bencilo, fenetilo, y naftilmetilo. En algunas realizaciones, los grupos arilalquilo tienen de 7 a 20 o de 7 a 11 átomos de carbono.

45 Como se usa en el presente documento, "hidroxialquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con hidroxilo.

Como se usa en el presente documento, "alcoxialquilo," se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo alcoxi.

50 Como se usa en el presente documento, el término "reaccionar" se usa como se conoce en la técnica y por lo general se refiere a la puesta en conjunto de los reactivos químicos de una manera tal que se permite su interacción al nivel molecular para conseguir una transformación química o física.

55 Como se usa en el presente documento, el término "sustituido" se refiere a la sustitución de un resto de hidrógeno con un resto que no es hidrógeno en una molécula o grupo.

Como se usa en el presente documento, la expresión "derivado de tiazol" se refiere a un resto que contiene un grupo tiazolilo.

60 Como se usa en el presente documento, la expresión "derivado de imidazol" se refiere a un resto que contiene un grupo imidazolilo.

Como se usa en el presente documento, la expresión "ponen en contacto" se refiere a la puesta en conjunto de sustancias de modo que puedan interactuar a nivel molecular.

65 Como se usa en el presente documento, la expresión "agente de reducción" se usa como se conoce en la técnica y se refiere a cualquier reactivo químico que realice la reducción de otro reactivo químico. En algunas realizaciones, una

reducción realizada por un agente reductor implicara disminución del número de enlaces de un átomo (por ejemplo, un átomo de C) a oxígeno o azufre. Por ejemplo, un agente reductor puede convertir (o reducir) una cetona en un alcohol. En algunas realizaciones, el agente de reducción convierte una amida en una amina. En la técnica se conocen numerosos agentes de reducción y se pueden identificar por comparación de los potenciales redox del agente de reducción y la sustancia a reducir. Por lo general, un agente reductor tiene un potencial de reducción menor que el de la sustancia a reducir. En la técnica se conocen bien algunos métodos para medir los potenciales redox. En otras realizaciones, el agente de reducción puede ser un aceptor de oxo. Algunos agentes de reducción a modo de ejemplo incluyen hidruros metálicos tales como borohidruros (por ejemplo,  $-\text{NaBH}_4$ ,  $\text{LiBH}_4$ ,  $\text{NiBH}_3\text{CN}$ ) e hidruros de aluminio (por ejemplo,  $\text{LiAlH}_4$ ) que incluyen, por ejemplo, hidruros de alquil  $\text{C}_1\text{-C}_8$  aluminio, hidruros de dialquil  $\text{C}_1\text{-C}_8$  aluminio, hidruros de alcoxi aluminio (por ejemplo, hidruros de mono, di, y trialcoxi aluminio). Otros agentes de reducción adecuados incluyen boranos tales como  $\text{BH}_3$  o  $\text{B}_2\text{H}_6$  y aductos de los mismos. Algunos aductos de borano a modo de ejemplo incluyen, por ejemplo, dialquilsulfuro boranos (por ejemplo,  $\text{BH}_3\text{:CH}_3\text{SCH}_3$ ), amino boranos (por ejemplo,  $\text{BH}_3\text{:trietilamina}$ ), dialquil éter boranos (por ejemplo,  $\text{BH}_3\text{:dietil éter}$ ), éter boranos cíclicos (por ejemplo,  $\text{BH}_3\text{:tetrahidrofurano}$ ), alquil  $\text{C}_1\text{-C}_8$  boranos, dialquil  $\text{C}_2\text{-C}_{16}$  boranos, trialquil  $\text{C}_3\text{-C}_{24}$  boranos (por ejemplo, 9-borabicyclo[3.3.1]nonano), boranos cíclicos (por ejemplo, borolanos), y similares. Algunos de agentes de reducción adicionales a modo de ejemplo incluyen Red-Al y  $\text{H}_2$  opcionalmente en presencia de catalizador tal como Pd/C.

Como se usa en el presente documento, la expresión "reactivo de ciclado" se refiere a cualquier reactivo químico que se puede usar en una reacción para ciclar una molécula lineal o ramificada o parte de una molécula. El ciclado de un resto lineal o ramificado unido a un compuesto de arilo se puede realizar usando, por ejemplo, un ácido de Lewis. Como se conoce en la técnica, un ácido de Lewis incluye una molécula que puede aceptar un al solitario de electrones. Algunos ácidos de Lewis a modo de ejemplo incluyen ión de hidrógeno (un protón), derivados de boro tales como  $\text{BH}_3$  y  $\text{BF}_3$ , y derivados de aluminio tales como  $\text{AlCl}_3$ . Algunos ácidos de Lewis a modo de ejemplo incluyen haluro de alquil  $\text{C}_1\text{-C}_8$  aluminio (por ejemplo, cloruro de metil aluminio, cloruro de etil aluminio, etc.), un haluro de dialquil  $\text{C}_2\text{-C}_{16}$  aluminio (por ejemplo, cloruro de dimetil aluminio, cloruro de dietil aluminio, etc.), y trialquilaluminio.

En algunas realizaciones, el ciclado se puede realizar de acuerdo con química de alquilación de Friedel-Crafts que se conoce que sigue la transformación general:  $\text{ArH} + \text{RCH}_2\text{Cl} \rightarrow \text{ArCH}_2\text{R}$  (Ar es arilo y R es, por ejemplo, cualquier grupo alquilo, amino, u otro grupo) en presencia de un reactivo tal como un ácido de Lewis. Las reacciones de Friedel-Crafts por lo general se realizan en presencia de  $\text{AlCl}_3$  y opcionalmente a temperaturas elevadas. Algunos ácidos de Lewis adecuados incluyen reactivos que contienen boro y reactivos que contienen aluminio. Algunos reactivos que contienen boro a modo de ejemplo incluyen  $\text{BH}_3$ ,  $\text{BF}_3$  y aductos de los mismos (por ejemplo,  $\text{HF}_3\text{:THME}$  y  $\text{BF}_3\text{:OEt}_2$ ). Algunos reactivos que contienen aluminio a modo de ejemplo incluyen haluros de alquil aluminio, haluros de dialquil aluminio, trialquil aluminio, y haluros de aluminio (por ejemplo,  $\text{AlCl}_3$  y  $\text{AlBr}_3$ ). Otros reactivos de ciclado adecuados incluyen, por ejemplo, ácidos tales como ácido sulfúrico, ácidos sulfónicos (por ejemplo,  $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ ,  $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ , pTSA), ácidos fosfóricos, ácidos polifosfóricos (por ejemplo,  $\text{H}_3\text{PO}_4/\text{P}_2\text{O}_5$ ), y similares. Algunos catalizadores de alquilación de Friedel-Crafts adecuados incluyen  $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{TiCl}_4$ ,  $\text{ZrCl}_4$ , y  $\text{ZnCl}_4$ .

Como se usa en el presente documento, la expresión "reactivo de halogenación/sulfonación" se refiere a cualquier reactivo químico que se pueda usar para sustituir el hidrógeno o un sustituyente químico en una molécula con un grupo saliente tal como un resto de halógeno o resto de sulfonato (por ejemplo, alquil sulfonato, mesilato, tosilato, etc.). En algunas realizaciones, el reactivo de halogenación/sulfonación sustituye un hidroxilo con un resto de halógeno por resto de sulfonato. Algunos reactivos de halogenación/sulfonación a modo de ejemplo incluyen fósforo, trihaluros (por ejemplo,  $\text{PBr}_3$ ), pentahaluros de fósforo, oxihaluros de fósforo, haluros de tionilo (por ejemplo,  $\text{SOBr}_2$ ), y similares. Otros reactivos de halogenación/sulfonación incluyen N-bromosuccinimida (NBS), 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, tribromuro de piridinio ( $\text{pirHBr}_3$ ), trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST), N-fluorobenzenosulfonimida, y similares. Algunos reactivos de halogenación/sulfonación adicionales incluyen haluros de sulfonilo tales como cloruro de mesilo, cloruro de tosilo, y similares.

Como se usa en el presente documento, la expresión "grupo saliente" se refiere a un resto que se puede desplazar por otro resto, tal como mediante ataque nucleófilo, durante una reacción química. En la técnica se conocen bien algunos grupos salientes e incluyen, por ejemplo, halógeno, hidroxilo, alcoxi,  $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^a$ ,  $-\text{OSO}_2\text{-R}^b$ , y  $-\text{OSi}(\text{R}^c)_3$  en el que  $\text{R}^a$  puede ser alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_8$ , cicloalquilo  $\text{C}_3\text{-C}_7$ , arilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo, en el que  $\text{R}^b$  puede ser alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_8$ , arilo (opcionalmente sustituido con uno o más halo, ciano, nitro, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , haloalquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , o haloalcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), o heteroarilo (opcionalmente sustituido con uno o más halo, ciano, nitro, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , haloalquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , o haloalcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), y en el que  $\text{R}^c$  puede ser alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_8$ . Algunos grupos salientes a modo de ejemplo incluyen cloro, bromo, yodo, mesilato, tosilato, trimetilsililo, y similares.

Como se usa en el presente documento, los términos "resolver" y "resolución" se usan como se conoce en la técnica y por lo general se refieren a la separación de una mezcla de isómeros tales como estereoisómeros (por ejemplo, isómeros ópticos tales como enantiómeros o diastereómeros). La resolución puede incluir procesos que pueden aumentar la proporción de un estereoisómero con respecto a otro en una mezcla de estereoisómeros. Se puede decir que una mezcla de estereoisómeros que tiene una proporción más elevada de un primer estereoisómero con respecto a un estereoisómero adicional está "enriquecida" en el primer estereoisómero.

Como se usa en el presente documento, el término "precipitación" se usa como se conoce en la técnica y por lo general

se refiera la formación de sólido (por ejemplo, precipitado) a partir de una solución en la que el sólido se disuelve. El sólido puede ser amorfo, cristalino, o una mezcla de los mismos. En la técnica se conocen en algunos métodos de precipitación e incluyen, por ejemplo, aumento de la proporción de disolvente en la que un soluto es insoluble, disminución de la temperatura, transformación química del soluto de modo que ya no es soluble nunca más en ese disolvente, y similares. La precipitación se puede usar para aumentar la proporción de un estereoisómero en una mezcla de estereoisómeros.

Los procesos que se describen en el presente documento se pueden controlar de acuerdo con cualquier método adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, la formación de producto se puede controlar con medios de espectroscopía, tales como espectroscopía de resonancia magnética nuclear (por ejemplo,  $^1\text{H}$  o  $^{13}\text{C}$ ) espectroscopía de infrarrojos, espectrofotometría (por ejemplo, UV-visible), o espectrometría de masas, o por cromatografía tal como cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) o cromatografía de capa fina.

En algunas realizaciones, la preparación de compuestos puede implicar la protección y la desprotección de diversos grupos químicos. La necesidad de protección y desprotección, y la selección de grupos protectores apropiados pueden determinarse fácilmente por un experto en la materia. La química de grupos protectores se puede encontrar, por ejemplo, en Green y Wuts, *et al.*, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd. Ed., Wiley & Sons, 1999.

Las reacciones de los procesos que se describen en el presente documento se pueden realizar en disolventes adecuados que los puede seleccionar fácilmente un experto en la materia en la síntesis orgánica. Algunos disolventes adecuados pueden ser básicamente no reactivos con los materiales de partida (reactantes), los compuestos intermedios o productos a las temperaturas a las que se realizan las reacciones, por ejemplo, temperaturas que pueden variar desde la temperatura de congelación del disolvente hasta la temperatura de ebullición del disolvente. Una reacción dada se puede realizar en un disolvente o una mezcla de más de un disolvente. Dependiendo de la etapa de reacción en particular, se pueden seleccionar disolventes adecuados para una etapa de reacción en particular. En algunas realizaciones, algunas reacciones se pueden realizar en ausencia de disolvente, tal como cuando al menos uno de los reactivos es un líquido o gas.

Algunos disolventes adecuados pueden incluir disolventes halogenados, tales como tetracloruro de carbono, bromodiclorometano, dibromoclorometano, bromoformo, cloroformo, bromoclorometano, dibromometano, cloruro de butilo, diclorometano, tetracloroetileno, tricloroetileno, 1,1,1-tricloroetano, 1,1,2-tricloroetano, 1,1-dicloroetano, 2-cloropropano,  $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluorotolueno, 1,2-dicloroetano, 1,2-dibromoetano, hexafluorobenceno, 1,2,4-triclorobenceno, o-diclorobenceno, clorobenceno, fluorobenceno, fluorotriclorometano, clorotrifluorometano, bromotrifluorometano, tetrafluoruro de carbono, diclorofluorometano, clorodifluorometano, trifluorometano, 1,2-diclorotetrafluorometano y hexafluoroetano.

Algunos disolventes de éter adecuados incluyen: dimetoximetano, tetrahidrofurano, 1,3-dioxano, 1,4-dioxano, furano, dietil éter, etilenglicol dimetil éter, etilenglicol dietil éter, dietilenglicol dimetil éter, dietilenglicol dietil éter, trietilenglicol dimetil éter, anisol, o t-butil metil éter.

Algunos disolventes próticos adecuados pueden incluir, a modo de ejemplo y sin limitación, agua, metanol, etanol, 2-nitroetanol, 2-fluoroetanol, 2,2,2-trifluoroetanol, etilenglicol, 1-propanol, 2-propanol, 2-metoxietanol, 1-butanol, 2-butanol, alcohol i-butílico, alcohol t-butílico, 2-etoxietanol, dietilenglicol, 1-, 2-, o 3- pentanol, alcohol neo-pentílico, alcohol t-pentílico, dietilenglicol monometil éter, dietilenglicol monoetil éter, ciclohexanol, alcohol bencílico, fenol, o glicerol.

Algunos disolventes apróticos adecuados pueden incluir, a modo de ejemplo y sin limitación, tetrahidrofurano (THF), dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMAC), 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (DMPU), 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMI), N-metilpirrolidinona (NMP), formamida, N-metilacetamida, N-metilformamida, acetonitrilo, dimetilsulfóxido, propionitrilo, formiato de etilo, acetato de metilo, hexacloroacetona, acetona, etil metil cetona, acetato de etilo, sulfolano, N,N-dimetilpropionamida, tetrametilurea, nitrometano, nitrobenzeno, o hexametildisfosforamida.

Algunos disolventes de hidrocarburo adecuados incluyen benceno, ciclohexano, pentano, hexano, tolueno, cicloheptano, metilciclohexano, heptano, etilbenceno, m-, o-, o p-xileno, octano, indano, nonano, o naftaleno.

Como un disolvente también se puede usar dióxido de carbono supercrítico.

Las reacciones de los procesos que se describen en el presente documento se pueden realizar a temperaturas apropiadas que las puede determinar fácilmente el experto en la materia. Las temperaturas de reacción dependerán, por ejemplo, de los puntos de fusión y ebullición de los reactivos y disolvente, se estuviera presente; la termodinámica de la reacción (por ejemplo, puede ser necesario realizar reacciones vigorosamente exotérmicas a temperaturas reducidas); y la cinética de la reacción (por ejemplo, una barrera de energía de activación elevada pueden necesitar temperaturas elevadas). "Temperatura elevada" se refiere a temperaturas superiores a la temperatura ambiente (aproximadamente 20 °C) y "temperatura reducida" se refiere a temperaturas inferiores a la temperatura ambiente.

Las reacciones de los procesos que se describen en el presente documento se pueden realizar en aire o en una atmósfera inerte. Por lo general, las reacciones que contienen reactivos o productos que son básicamente reactivos con el aire se pueden realizar usando técnicas de síntesis sensibles al aire que son bien conocidas por el experto en la materia.

5 En algunas realizaciones, la preparación de compuestos puede implicar la adición de ácidos o bases para realizar, por ejemplo, la catálisis de una reacción deseada o formación de formas de sal tales como sales de adición de ácido.

10 Algunos ácidos a modo de ejemplo pueden ser ácidos inorgánicos u orgánicos. Algunos ácidos inorgánicos incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, y ácido nítrico. Algunos ácidos orgánicos incluyen ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido butanoico, ácido metanosulfónico, ácido p-tolueno sulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido propiólico, ácido butírico, ácido 2-butanoico, ácido vinil acético, ácido pentanoico, ácido hexanoico, ácido heptanoico, ácido octanoico, ácido nonanoico y ácido decanoico.

15 Algunas bases a modo de ejemplo incluyen hidróxido de litio, hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato de litio, carbonato sódico, y carbonato potásico. Algunas bases fuertes a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, hidróxido, alcóxidos, amidas metálicas, hidruros metálicos, dialquilamidas metálicas y arilaminas, en las que; algunos alcóxidos incluyen sales de litio, sodio y potasio de óxidos de metilo, etilo y t-butilo; las amidas metálicas incluyen amida sódica, amida potásica y amida de litio; los siglos metálicos incluyen hidruro sódico, hidruro potásico e hidruro de litio; y las dialquilamidas metálicas incluyen sales sódicas y potásicas de metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo, trimetilsililo y amidas sustituidas con ciclohexilo.

25 Los compuestos que se describen en el presente documento pueden ser asimétricos (por ejemplo, que tienen uno o más estereocentros). Todos los estereoisómeros, tales como enantiómeros y diastereómeros, están incluidos a menos que se indique otra cosa. Los compuestos que se describen en el presente documento que contienen átomos de carbono sustituidos de forma asimétrica se pueden aislar en formas ópticamente activas o racémicas. En la técnica se conocen algunos métodos sobre cómo preparar formas ópticamente activas a partir de materiales de partida ópticamente activos, tal como mediante resolución de mezclas racémicas o mediante síntesis estereoselectiva.

30 Los procesos que se describen en el presente documento pueden ser estereoselectivos de modo que cualquier reacción que parte de uno o más reactivos quirales enriquecidos en un estereoisómero forma un producto que también está enriquecido en un estereoisómero. La reacción se puede realizar de modo que el producto de la reacción mantenga básicamente uno o más centros quirales presentes en los materiales de partida. La reacción también se puede realizar de modo que el producto de la reacción contenga un centro quiral que esté básicamente invertido con respecto a un centro quiral correspondiente presente en los materiales de partida.

40 La resolución de las mezclas racémicas mezclas de compuestos se puede realizar mediante cualquiera de los numerosos métodos conocidos en la técnica. Un método a modo de ejemplo incluye recristalización fraccionada usando un "ácido de resolución quiral" que es un ácido orgánico que forma sales, ópticamente activo. Algunos agentes de resolución adecuados para métodos de recristalización fraccionada son, por ejemplo, ácidos ópticamente activos, tales como las formas D y L del ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico o los diversos ácidos alcanforsulfónicos ópticamente activos tal como el ácido  $\beta$ -alcanforsulfónico. Otros agentes de resolución adecuados para métodos de cristalización fraccionada incluyen formas estereoisoméricamente puras de  $\alpha$ -metilbencilamina (por ejemplo, formas S y R, o formas diastereoméricamente puras), 2-fenilglicinol, norefedrina, efedrina, N-metilefedrina, ciclohexiletilamina, 1,2-diaminociclohexano, ácido alcanfórico, ácido  $\alpha$ -metoxi- $\alpha$ -trifluorometilfenilacético (MTPA o ácido de Mosher), ácido pirrolidon-5-carboxílico, ácido di-O-isopropileno-ceto-glutámico, ácido di-toluoil-tartárico, y similares.

50 La resolución de mezclas racémicas también se puede realizar mediante elución en una columna empaquetada con un agente de resolución ópticamente activo (por ejemplo, dinitrobenzoilfenilglicina). Un experto en la materia puede determinar la composición adecuada del disolvente de elución.

55 Los compuestos que se describen en el presente documento también pueden incluir todos los isótopos de átomos que se producen en los compuestos intermedios o compuestos finales. Algunos isótopos incluyen los átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos. Por ejemplo, algunos isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio.

60 Los compuestos que se describen en el presente documento también pueden incluir formas tautoméricas, tales como tautómeros ceto-enol. Las formas tautoméricas pueden estar en equilibrio o se pueden bloquear estéricamente en una forma mediante sustitución apropiada.

65 En el presente documento también se describen formas de sal de los compuestos que se describen en el presente documento. Algunos ejemplos de sales (o formas de sal) incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos minerales u orgánicos de restos básicos tales como aminas, sales de álcalis u orgánicas de restos ácidos tales como ácidos carboxílicos, y similares. Por lo general, las formas de sal se pueden preparar haciendo reaccionar la base o ácido libres con cantidades estequiométricas o con un exceso del ácido o base inorgánicos u orgánicos formadores de sales

en un disolvente adecuado o diversas combinaciones de disolventes. Algunos listados de sales adecuadas se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418.

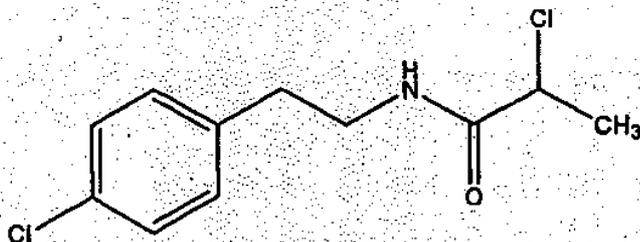
- 5 Después de realizar la preparación de compuestos de acuerdo con los procesos que se describen en el presente documento, las operaciones habituales de aislamiento y purificación tales como concentración, filtración, extracción, extracción en fase sólida, recristalización, cromatografía, y similares, se pueden usar para aislar los productos deseados.

## 10 Ejemplos

### Ejemplo 1 (Referencia)

#### Preparación de 2-(4-clorofenil)etil-N-2-cloropropionamida

15



- 20 A un matraz de fondo redondo de 3 bocas, de 1 litro en globo de argón equipado con condensador de reflujo y embudo adicional, se añadieron secuencialmente 2-(4-clorofenil) etilamina (30 g, 193 mmol), 400 ml de acetonitrilo, trietilamina (19,5 g, 193 mmol) y 80 ml de acetonitrilo. La solución incolora transparente se agitó y se enfrió a 0 °C. Se añadió cloruro de 2-cloropropionilo (24,5 g, 193 mmol, destilado) en 5 ml de acetonitrilo lentamente durante 20 minutos hasta la evolución de un gas de color blanco, formación de precipitado de color blanco, y cambio de color de la mezcla de reacción a color amarillo claro. Una cantidad adicional de 10 ml de acetonitrilo se usó para aclarar el embudo de adición. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos y después se calentó a temperatura ambiente y se agitó vigorosamente durante un periodo adicional de una hora. La mezcla de reacción de color amarillo se concentró en el rotavapor hasta obtener un sólido que contenía clorhidrato de trietilamina (76,36 gramos). Este material se recogió en 100 ml acetato de etilo y 200 ml de agua, y se agitó vigorosamente. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con una cantidad adicional de 100 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con 25 ml de salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron hasta obtener un sólido de color castaño claro (41,6 gramos, 88 %). La TLC en acetato de etilo-hexano, a 8:2 presentaba una aplicación puntual principal a dos tercios del camino hacia la placa y una pequeña aplicación puntual en la medida inicial. La aplicación puntual de la medida inicial se retiró como sigue a continuación: Este material se recogió en 40 ml de acetato de etilo y se añadió hexano hasta que la solución se hizo turbia. El enfriamiento a 0 °C produjo un sólido cristalino de color blanco (40,2 gramos, rendimiento de un 85 %). El producto es un compuesto conocido (Hasan *et al.*, Indian J. Chem., 1971, 9 (9), 1022) con n.º 34164-14-2 de Registro CAS.
- 35

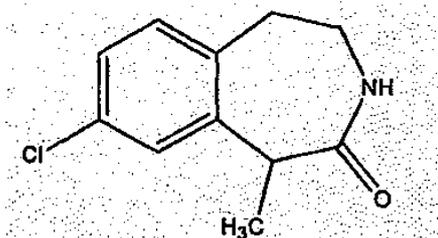
CL/EM proporcionó el producto a los 2,45 minutos; 246,1 M<sup>+</sup>+H<sup>+</sup>.

- 40 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,2 (dd, 4H, Ar), 6,7 (s a, 1H, NH), 4,38 (c, 1H, CHCH<sub>3</sub>), 3,5 (c, 2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH), 2,8 (t, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 1,7 (d, 3H, CH<sub>3</sub>).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>): 169 (1C, C=O), 136 (1C, Ar-Cl), 132 (1C, Ar), 130 (2C, Ar), 128 (2C, Ar), 56 (1C, CHCl), 40 (1C, CHN), 34 (1C, CHAr), 22 (1C, CH<sub>3</sub>).

### 45 Ejemplo 2 (Referencia)

#### Preparación de 8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-2-ona



Se añadieron 2-(4-clorofenil)etil-N-2-cloropropionamida (10 g, 40,6 mmol) del Ejemplo 1 y cloruro de aluminio (1 g, 119,9 mmol) a un matraz de fondo redondo de 100 ml seco y limpio equipado con un globo de argón, aparato de agitación y aparato de calentamiento. El sólido de color blanco se fundió hasta un aceite de color castaño con burbujeo a 91 °C. (Nota: si se usan materiales de partida impuros, puede aparecer un alquitrán de color negro pero todavía se puede aislar el producto limpio). La mezcla se calentó y se agitó a 150 °C durante 1 hora. (Nota: El tiempo depende de la escala de reacción y puede ir seguido fácilmente por CL/EM; se puede usar una temperatura más elevada durante períodos de tiempo más cortos. Por ejemplo, una muestra de 1 gramo estaba completa en 5 horas). La reacción leve y seguida de CL/EM con el material de partida a 2,45 minutos (246,1 M<sup>+</sup>+H<sup>+</sup>), el producto a 2,24 minutos (209,6 M<sup>+</sup>+H<sup>+</sup>) en un tiempo de reacción de un minuto de TEA de un 5-95 % en p/ 0,01 % en agua/MeCN (50:50).

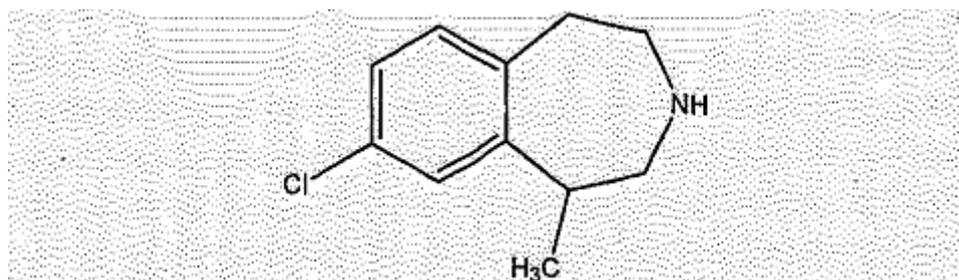
Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con adición lenta de 10 ml de MeO seguido de 5 ml de H<sub>1</sub> al 5 % en agua y 5 ml de acetato de etilo. Después de separación de las fases resultantes, la fase acuosa se extrajo una segunda vez con 10 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron hasta un sólido de color castaño (6,78 gramos, rendimiento de un 80 %). La CL/EM mostraba un pico, a 2,2 min y 209,6 mV. Este material se recogió en acetato de etilo, se filtró a través de celite y Kieselgel 60 (tapón de 1,3 cm en un embudo Buchner de 60 ml) y el filtrado se recristalizó en hexano/acetato de etilo para dar un producto final (4,61 gramos, rendimiento de un 54 %).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 7,3-7,1 (m, 3H, Ar), 5,6 (s a, 1H, NH), 4,23 (c, 1H, CHCH<sub>3</sub>), 3,8 (m, 1H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH), 3,49 (m, 1H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH), 3,48 (m, 1H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH), 3,05 (m, 1H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH), 1,6 (d, 3H, CH<sub>3</sub>).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>): 178 (1C, C=O), 139 (1C, Ar), 135 (1C, Ar), 130, 129 (2C, Ar), 126 (2C, Ar), 42 (10, C), 40 (1C, CHN), 33 (1C, CHAr), 14 (1C, CH<sub>3</sub>).

### 25 Ejemplo 3

#### Preparación de 8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina



#### 30 Procedimiento A

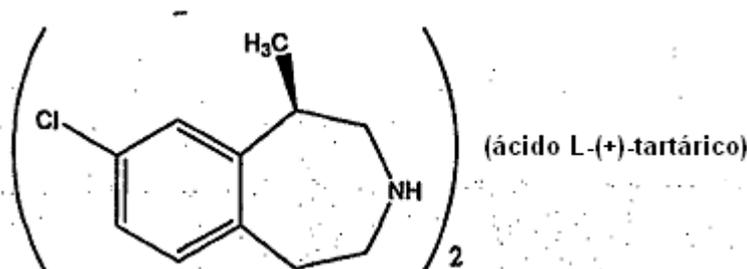
Se añadió 8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-2-ona purificada por HPLC (150 mg, 0,716 mmol) del Ejemplo 2 a un matraz de fondo redondo de 50 ml con una solución 2 M de borano-tetrahidrofurano (2 ml, 2,15 mmol). La mezcla se agitó 10 horas a temperatura ambiente en un globo de argón. La CL/EM mostraba el producto deseado como el pico principal con aproximadamente un 5 % del material de partida todavía presente. La mezcla de reacción se inactivó con 5 ml de metanol y los disolventes se retiraron en el rotavapor. Este procedimiento se repitió con adición de metanol y evaporación. La mezcla se evaporó en el rotavapor seguido de 2 horas al vacío para dar el producto en forma de un sólido de color blanco (117 mg, rendimiento de un 70 %).

A continuación se proporcionan RMN, CL/EM y otros datos analíticos.

#### Procedimiento B

Se añadió 8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-2-ona recristalizada (137 mg, 0,653 mmol) a un matraz de fondo redondo de 50 ml con agitación en atmósfera de gas nitrógeno. Al matraz se le añadió lentamente una solución de borano-tetrahidrofurano (1 M, 10 ml), seguido de trifluoruro de boro TBME (1 ml, 8,85 mmol) con evolución vigorosa del gas. La mezcla se agitó 6 horas a temperatura ambiente en atmósfera de gas nitrógeno. La CL/EM mostraba el producto deseado. La mezcla de reacción se inactivó con 5 ml de metanol y 3 ml de HCl conc. y los disolventes se retiraron en el rotavapor. Este procedimiento se repitió con adición de metanol y HCl y evaporación. La mezcla se evaporó en el rotavapor seguido de 2 horas en la bomba a sequedad para dar clorhidrato de 8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (106 mg, rendimiento de un 70 %).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): 10,2 (s a, 1H), 9,8 (s a, 1H), 7,14 (dd, 1H, J = 2,8 Hz), 7,11 (d, 1H, J = 2 Hz), 7,03 (d, 1H, J = 8 Hz), 3,6 (m, 2H), 3,5 (m, 2H), 2,8-3,0 (in, 3H), 1,5 (d, 3H, J = 7 Hz). CL/EM: 1,41 minuto, 196,1 M + H<sup>+</sup> y fragmento principal de 139. No se observaron impurezas.

**Ejemplo 4 (Referencia)****Preparación de sal del ácido L-(+)-tartárico de (R)-8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina**

5

A un matraz de fondo redondo de 50 ml seco se añadieron 11,5 g (0,06 mol) de la 8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina del Ejemplo 3 a 2,23 g (0,015 mol) de ácido L-(+)-tartárico. La suspensión se diluyó con 56 g de terc-butanol y 6,5 ml de H<sub>2</sub>O. La mezcla se calentó a reflujo (75-78 °C) y se agitó durante 10 min para obtener una solución incolora. La solución se enfrió lentamente a temperatura ambiente (durante 1 h) y se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La suspensión se filtró y el residuo se lavó dos veces con acetona (10 ml). El producto se secó a presión reducida (5 kPa) a 60 °C para producir 6,3 g de la sal de tartrato (ee = 80). Esta sal de tartrato se añadió a 56 g de terc-butanol y 6,5 ml de H<sub>2</sub>O. La suspensión resultante se calentó a reflujo y se añadieron de 1 g a 2 g de H<sub>2</sub>O para obtener una solución incolora. La solución se enfrió lentamente a temperatura ambiente (durante el transcurso de 1 h) y se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La suspensión se filtró y el residuo se lavó dos veces con acetona (10 ml). El producto se secó a presión reducida (5 kPa) a 60 °C para producir 4,9 g (rendimiento de un 48 %) de producto (ee > 98,9).

Si el valor del ee del producto obtenido no es satisfactorio, se puede realizar una recristalización adicional como se ha descrito. Cualquier enantiómero se puede sintetizar con un ee elevado usando este método.

**Ejemplo 5 (Referencia)****Conversión de la Forma de Sal en Amina Libre**

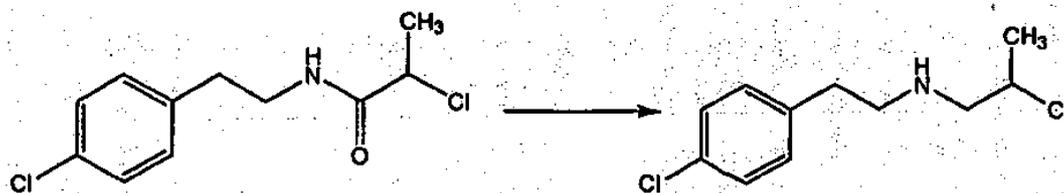
25

La sal del ácido L-tartárico de 8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (300 mg, 0,87 mmol) del Ejemplo 4 se añadió a un matraz de fondo redondo de 25 ml con una solución de hidróxido sódico al 50 % (114 µl, 2,17 mmol) con una cantidad añadida de 2 ml de agua. La mezcla se agitó 3 minutos a temperatura ambiente. La solución se extrajo con cloruro de metileno (5 ml) dos veces. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (5 ml) y se evaporaron a sequedad en la bomba para obtener la amina libre (220 mg de peso en bruto). CL/EM 196 (M + H).

30

**Ejemplo 6 (Referencia)****Preparación de cloruro de 2-(4-clorofenil)-N-etil-N-2-propilo**

35



A un matraz de fondo redondo, de 100 mililitros seco en atmósfera de nitrógeno con agitación se añadió 2-(4-clorofenil)etil-N-2 cloropropionilamida (8,8 g, 35,8 mmol), seguido de borano en THF (1,8 M, 70 ml, 140 mmol) durante 10 minutos (evolución de gas y el sólido se llega a solubilizar). Después de completar la adición, se añadió trifluoruro de boro en terc-butil metil éter (8 ml, 70,8 mmol) durante 10 minutos con más evolución de gas. Después de 4 horas, la CL/EM mostró una reacción completa. La mezcla de reacción se inactivó con 20 ml de HCl conc. (37 %) con evolución de gas adicional. La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 2 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó. A continuación, la suspensión de color blanco se recogió en 40 ml de acetato de etilo y 20 ml de NaOH 2,5 M para formar una solución de color amarillo sobre una suspensión de color blanco. La fase orgánica de color amarillo se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para dar 12,2 gramos de sólido de color blanco a color amarillo. Este sólido se recristalizó en acetato de etilo/ hexano en dos cosechas para dar 6,7 gramos el producto sólido de color blanco (rendimiento de un 80 %).

40

45

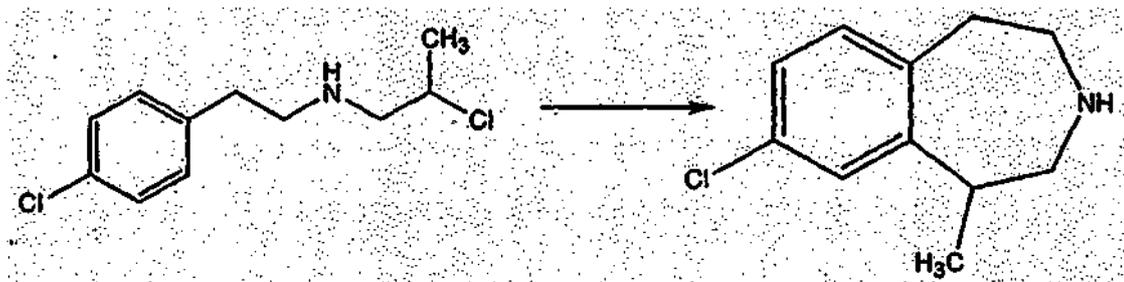
RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 9,0 (s a, 2 H, NH, HCl), 7,2 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,05 (d, 2H, J = 8 Hz), 4,5 (m, 1H), 3,2 (m, 2H), 3,1 (m, 2H), 3,0 (m, 2H), 1,5 (d, 3H, J = 7 Hz).

CL/EM: 1,71 minuto, 232,1 M + H<sup>+</sup> y fragmento principal de 139. Se observaron impurezas menores a 2,46 min con picos en 321 y 139.

5

### Ejemplo 7 (Referencia)

#### Preparación de 8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina



10

#### Pequeña Escala

Se hizo reaccionar cloruro de 2-(4-clorofenil)-N-etil-N-2-propilo (1 g, 4,3 mmol) del Ejemplo 6 con cloruro de aluminio (3 g, 22 mmol) en un matraz de fondo redondo de 50 ml seco en atmósfera de gas nitrógeno en un baño de aceite a 120 °C con agitación. El análisis de CL/EM mostró la reacción concreta en dos horas. Después de enfriar el aceite de color negro resultante a temperatura ambiente, se añadieron 20 ml de acetato de etilo y 20 ml de agua a pH 6. Después de 30 min de agitación vigorosa la mezcla se solubilizó hasta una fase orgánica superior incolora transparente y una fase acuosa inferior transparente de color marrón. Después de la separación de las fases, la fase acuosa se extrajo dos veces más con 20 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron para dar 0,55 gramos (rendimiento de un 55 %) de sólido de color blanco ligeramente amarillo que contenía la sal de HCl. Se encontró que este material era muy higroscópico. La fase acuosa restante (pH 6) se llevó a pH 15 mediante la adición de 5 gramos de gránulos de NaOH. La fase acuosa se convirtió en una emulsión espesa de color blanco. Se añadieron 40 ml de acetato de etilo tres veces a la emulsión espesa de color blanco y se retiró por decantación. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron para dar 0,3 g (36 %) de un aceite de color marrón que contenía la amina libre. El rendimiento combinado fue de un 91 %.

15

20

25

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 7,2 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 7,15 (dd, 1H, J = 2,5, 8 Hz), 7,05 (d, 1H, J = 8 Hz), 3,6 (m, 2 H), 3,5 (m, 2H), 3,1 (m, 2 H), 2,9 (m, 2 H), 1,5 (d, 3H, J = 7 Hz).

30

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>): 144, 136, 133, 131, 127 (2), 51,45, 32, 30, 17.

CL/EM: 1,41 minuto, 196,1 M + H<sup>+</sup> y fragmento principal de 139. No se observaron impurezas.

#### Gran Escala

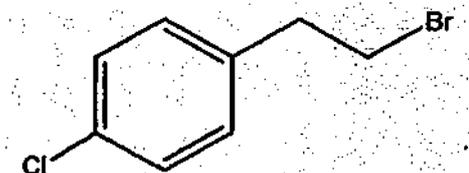
Se añadieron cloruro de 2-(4-clorofenil)-N-etil-N-2-propilo (49,24 g, 179,92 mmol) y tricloruro de aluminio (34,79 g, 260,89 mmol) a un matraz en una atmósfera de nitrógeno. A esta mezcla sólida se añadió 1,2-diclorobenceno (139,31 g) dando como resultado una suspensión que a continuación se calentó a 120 °C que se asoció con la evolución del gas cloruro de hidrógeno, que se neutralizó en una torre de lavado de gas llenada con hidróxido sódico. La mezcla de reacción se convirtió en una solución de color amarillo a marrón que se calentó a 120 °C durante un total de 12 horas. Al final de este tiempo, el análisis de HPLC indicaba que la proporción de producto con respecto a material de partida era superior a 99:1. La solución de reacción se enfrió de 20 °C a 30 °C y se añadió gota a gota a una mezcla de solución de hidróxido sódico (176,0 g, 1320 mmol) aprox. Al 30 %, agua (79,5 g), y ciclohexano (176 g), de modo que las temperaturas internas no superaban los 50 °C. Las fases se separaron y la fase acuosa inferior se extrajo con ciclohexano (74 g). Las fases orgánicas combinadas se extrajeron con una solución ac. de ácido clorhídrico (22,76 g, 231 mmol) al 36/38 % y agua (68,23 g). La fase orgánica se extrajo con agua (45,47 g). Las fases acuosas combinadas se lavaron con ciclohexano (37 g). A la fase acuosa se le añadió una solución de hidróxido sódico (40,08 g, 301 mmol) aprox. al 30 % y ciclohexano (100 g). La fase acuosa se extrajo con ciclohexano (100 g). Las fases orgánicas combinadas se concentraron de 40 °C a 60 °C y un vacío final de 3 kPa para dar 36,79 g, de un aceite de color amarillo. El análisis de HPLC indicaba que el producto tenía una pureza de un 85,45 %, proporcionando de este modo un rendimiento corregido de un 89,29 %.

35

40

45

50

**Ejemplo 8 (Referencia)****Preparación de bromuro de 2-(4-clorofenil)etilo**

5

El bromuro de 2-(4-clorofenil)etilo se preparó de acuerdo con Robert, *et al.*, J. Org. Chem., 1987, 52, 5594).

*Pequeña Escala*

10

A un matraz de fondo redondo de 100 mililitros en atmósfera de nitrógeno que contenía 2-(4-clorofenil)etanol (10 g, 193 mmol) se añadió tribromuro fosforoso (19 g, 193 mmol) mediante una jeringa a la vez que se enfriaba a 0 °C. Después de completar la adición, el baño de hielo se retiró y la mezcla se calentó a 95 °C durante dos horas. La mezcla de reacción se inactivó con adición lenta de agua en un baño de hielo. El material se recogió en 30 ml de cloruro de metileno, las fases se separaron, y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a sequedad para obtener 13,8 gramos de aceite transparente (rendimiento de un 98 %). La CL/EM y la RMN de protón fueron como se esperaba. RMN <sup>1</sup>H: 3,10 t, 3,51 t, 7,11 d, 7,26 d.

15

*Gran Escala*

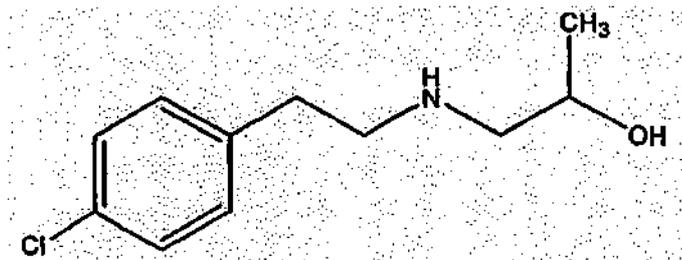
20

A 171,05 g (1,092 mol) de 2-(4-clorofenil)etanol se añadieron gota a gota 147,82 g (0,546 mol) de tribromuro fosforoso durante 3 horas y a una temperatura de 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min, a temperatura ambiente durante 2 h, y después a 100 °C durante 2 h, se enfrió a 0 °C, se hidrolizó mediante la adición gota a gota de 400,0 g de agua y se diluyó con 400,0 g de terc-butil metil éter. La fase orgánica se separó y se lavó con 100,0 g de agua. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida para producir un líquido incoloro. Rendimiento: 95 % (basándose en la pureza). Pureza: 96 %. Rendimiento en volumen (reacción): 100,0 %. Rendimiento en volumen (extracción): 18,0 %. RMN <sup>1</sup>H 3,10 t, 3,51 t, 7,11 d, 7,26 d.

25

**Ejemplo 9 (Referencia)**

30

**Preparación de 2-(4-clorofenil)-N-etil-N-2-propanol***Pequeña Escala*

35

A bromuro de 2-(4-clorofenil)etilo (0,5 g, 2,28 mmol, del Ejemplo 8) en un matraz de fondo redondo de 25 ml se añadió 1-amino-2-propanol (1,7 g, 22,8 mmol) gota a gota con una jeringa a 95 °C. La adición se realizó durante una hora y la mezcla de reacción se agitó a 95 °C durante un periodo adicional de dos horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron 3 ml de agua, se añadieron 10 ml de acetato de etilo, y la fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para obtener 0,453 g de sólido de color amarillo (rendimiento de un 93 %). La CL/EM y la RMN de protón fueron como se esperaba.

40

*Gran Escala*

45

A 821,25 g (10,93 mol) de 1-amino-2-propanol se añadieron gota a gota 240,01 g (1,093 mol) de bromuro de 2-(4-clorofenil)etilo durante 3 horas y a temperatura de 90-100 °C. La mezcla se agita a 90-100 °C durante un periodo adicional de 1 h, se enfrió a temperatura ambiente, y se diluyó con 859,6 g de agua. La fase acuosa se extrajo tres veces con 150,0 g de terc-butil metil éter. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 100,0 g de agua, el disolvente se retiró por destilación a una temperatura de 60 °C y presión reducida para producir un sólido incoloro con un punto de fusión de 68-70 °C. Rendimiento: 87 % (basándose en la pureza). Pureza: 99 %. Rendimiento en volumen

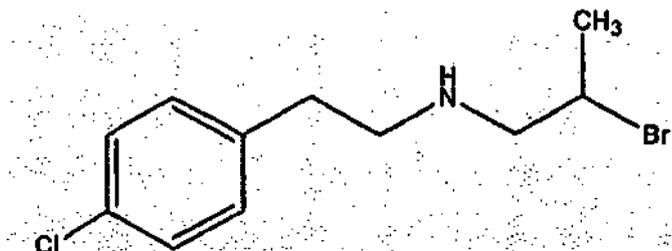
50

(reacción): 21 %. Rendimiento en volumen (extracción): 12 %. RMN <sup>1</sup>H: 1,12 d, 2,42 dd, 2,5-2,9 m, 2,62 d, 2,82 t, 3,75 m, 7,11 d, 7,23 d.

### Ejemplo 10 (Referencia)

5

#### Preparación de bromuro de 2-(4-clorofenil)-N-etil-N-2-propilo



10 Esta preparación se basó en Nagle *et al.*, Tetrahedron Letters, 2000, 41,3011.

#### Pequeña Escala

15 Se disolvió 2-(4-clorofenil)-N-etil-N-2-propanol (453 mg, 2,12 mmol, véase el Ejemplo 9) en 1,5 ml de cloruro de metileno y se añadió dimetil formamida (0,77 ml) a la solución. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió bromuro de tionilo (0,23 ml, 3,0 mmol) gota a gota. A continuación, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. El producto precipitó. La mezcla se enfrió a 0 °C y el precipitado se filtró y se lavó con cloruro de metileno frío para obtener 350 mg de sólido de color blanco. Una segunda cosecha se obtuvo por concentración, se volvió a recoger en cloruro de metileno, y se enfrió para obtener una cantidad adicional de 72 mg de producto (rendimiento de un 56 %).

20 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,7 (s a, 1H), 8,6 (s a, 1H), 7,2 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,1 (d, 2 H, J = 8 Hz), 4,32 (m, 1H), 3,51 (m a, 1H), 3,28 (m a, 1H), 3,03 (m, 2H), 2,82 (m, 2H), 1,5 (d, 3H, J = 7 Hz). RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>): 136, 131, 130 (2), 128 (2), 53, 47, 44, 30, 23. , CL/EM: 1,56 min, 278 M + H<sup>+</sup> (-HBr) y fragmento principal de 139.

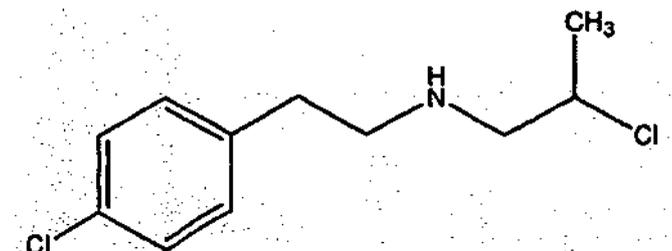
#### 25 Gran Escala

30 Se disolvieron 194,0 g (0,91 mol) de 2-(4-clorofenil)-N-etil-N-2-propanol en 1000,0 g de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A continuación se añadieron 31,17 g (0,46 mol) de N,N-Dimetilformamida y la solución transparente se enfrió a 0 °C. A esta temperatura, se añadieron 264,3 g (1,4 mol) de bromuro de tionilo en 1 h. Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante un periodo adicional de 12 h, mientras que se producía la precipitación del producto. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y el precipitado se retiró por filtración y se lavó con 500,0 g de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> enfriado con hielo, se secó a 80 °C a presión reducida para obtener un polvo de color blanquecino con un punto de fusión de 194-197 °C. Rendimiento: 63 % (basándose en la pureza). Pureza: 97 %.

35 Rendimiento en volumen (reacción): 14 %. RMN <sup>1</sup>H: 1,80 d, 3,05 m, 3,15 m, 3,45 m, 4,59 m, 7,15 d, 7,40 d, 8,95 s.

### Ejemplo 11 (Referencia)

#### Preparación de cloruro de 2-(4-clorofenil)-N-etil-N-2-propilo



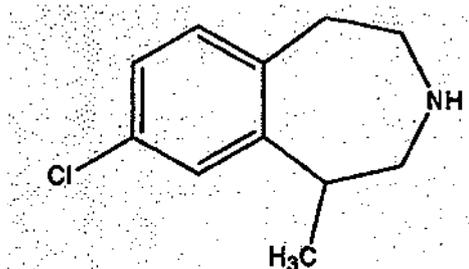
40

45 Se diluyeron 267 g (125 mmol) de 2-(4-clorofenil)-N-etil-N-2-propanol con 364 g de tolueno y se calentó a 40 °C. Se añadieron 19,30 g, 222 mmol de dimetilacetamida y después de esto se añadieron 111,83 g, 940 mmol de cloruro de tionilo gota a gota de modo que la temperatura interna se mantuvo entre 40 °C y 60 °C. La suspensión espesa resultante se agitó de 2 a 3 horas de 60 °C a 65 °C. La suspensión se filtró y se lavó con 335 g de tolueno a través del reactor. Los 397,1 g resultantes de un producto en bruto de color marrón se suspendieron en 326 g de isopropanol y 35,2 g de agua, y se calentaron de aprox. 80 °C a 85 °C a reflujo formando una solución de color marrón transparente. A continuación, la solución se enfrió de 3 h a 12 h de 0 °C a 5 °C y se agitó durante al menos 1 hora de 0 °C a 5 °C,

antes de su centrifugación. El producto húmedo se lavó con 146 g de isopropanol en varias partes a través del reactor y con 100 g de isopropanol directamente sobre la torta de filtro (cuando el material todavía está coloreado, la cantidad de isopropanol puede aumentar hasta que se obtiene un material incoloro). También se formaron aproximadamente 790 g de agua madre con pH = 0. Se obtuvieron 157,93 g de un producto húmedo de color blanco a ligeramente beige, que se secó a 70 °C al vacío a 3 kPa. Rendimiento: 113,42 g (99,53 por ciento en peso).

### Ejemplo 12 (Referencia)

#### Preparación de 8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina



#### Pequeña Escala

A bromuro de 2-(4-clorofenil)-N-etil-N-2-propilo (0,343 g, 0,959 mmol, véase el Ejemplo 10) en un matraz de fondo redondo de 50 ml se añadió cloruro de aluminio (0,192 g, 1,44 mmol). Los dos sólidos se calentaron a 140 °C durante 4 horas y a continuación se enfrió a 90 °C. Se añadió tolueno (350 microlitros) y la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió agua (350 microlitros) se así como 1 gramo de hielo. La mezcla se agitó durante 15 minutos y a continuación se añadió una solución de hidróxido sódico (350 microlitros de una solución formada por 2 g de NaOH en 6 g de agua). La mezcla de reacción se extrajo tres veces con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar 218 mg de un producto oleoso de color amarillo oscuro (rendimiento de un 90 %).

El intento de destilación del producto oleoso a 115-180 °C y 13,3 Pa causó descomposición y dimerización. La CL/EM y la RMN de protón son como se esperaba.

#### Gran Escala

Un recipiente de reacción de 750 ml se cargó con bromuro de 2-(4-clorofenil)-N-etil-N-2-propilo (240 g, 0,67 mol) al que se añadieron cloruro de aluminio (134 g, 1,01 mol) y 1,2-diclorobenceno (480 g). La suspensión resultante se calentó a 138-142 °C (solución de color amarillo) y el gas de HBr evolucionó (se neutralizó con solución de hidróxido sódico). La reacción se agitó durante 8-12 horas (controlado por HPLC). La reacción se enfrió a 20-30 °C y se transfirió a un embudo de goteo. La mezcla de extracción que contenía agua (300 g), solución de hidróxido sódico al 30 % (670 g), y ciclohexano (670 g) se añadió a al recipiente de reacción. La solución de reacción se añadió en porciones a la mezcla de extracción a la vez que se enfriaba manteniendo la temperatura por debajo de 50 °C. Las fases resultantes se separaron y la fase acuosa se extrajo con ciclohexano (144 mg). Las fases orgánicas se combinaron y se extrajeron con una solución de HCl (el pH de la fase acuosa era < 2). La fase orgánica se extrajo una vez más con agua. Las fases acuosas combinadas se lavaron con ciclohexano. A continuación se añadió una solución de hidróxido sódico al 30 % (100 g) (el pH de la fase acuosa era > 13). La fase acuosa se extrajo primero con ciclohexano (720 g) y después con ciclohexano adicional (144 g). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico. El sulfato sódico se retiró por filtración y el filtrado se evaporó a presión reducida a una temperatura de 45-50 °C. El producto en bruto se obtuvo en forma de un aceite glutinoso (134,42 g).

### Ejemplo 13 (Referencia)

#### Preparación a Gran Escala de sal de ácido L-(+)-tartárico de (R)-8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

El producto en bruto (134,32 g) de la síntesis a gran escala del Ejemplo 12 se disolvió en terc-butanol (480 g). Se añadió una solución acuosa de ácido L-(+)-tartárico (21 g de ácido en 30 g de agua) y cristales de semilla. La solución se agitó a 15-25 °C durante una noche hasta que se formaron cristales. La suspensión resultante se filtró y el precipitado se lavó con acetona. El ee era de un 68,1 % (HPLC). A continuación con el precipitado se calentó a reflujo en terc-butanol adicional (480 g) y agua (10 g). Se añadió con (80 g) hasta que el precipitado se disolvió completamente y a continuación la solución se enfrió a 15-25 °C y se agitó durante una noche. El precipitado resultante se retiró por filtración y se lavó con acetona. El ee era de un 96,8 % (HPLC). El precipitado se calentó a reflujo de nuevo en terc-butanol adicional (480 g) y se agitó durante 1 hora a reflujo. La suspensión resultante se enfrió a 15-25 °C y se agitó durante una noche El precipitado resultante se retiró por filtración y se lavó con acetona. El ee era

de un 98,7 % (HPLC) y el producto se secó al vacío a 60 °C. El rendimiento fue de 34,96 g.

#### Ejemplo 14

##### 5 Preparación de Sal de Ácido Clorhídrico de (R)-8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

- A un matraz de fondo redondo de 25 ml limpio, seco se añadieron amina libre de (R)-8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (220 mg), 3 ml de cloruro de metileno, y 1,74 ml de HCl 1 M en éter. La mezcla se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. El disolvente se retiró a presión reducida para dar un sólido de color blanco, la sal de HCl. La sal se volvió a disolver en cloruro de metileno (3 ml) y se añadió una cantidad adicional de 1,74 ml de HCl 1 M y la solución se agitó de nuevo a temperatura ambiente durante 5 minutos. El disolvente se retiró a presión reducida para dar la sal de HCl deseada de 8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (190 mg de peso en bruto, rendimiento de un 95 %). Los datos de RMN eran coherentes con el producto deseado.
- 15 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 10,2 (s a, 1H), 9,8 (s a, 1H), 7,14 (dd, 1H, J = 2, 8 Hz), 7,11 (d, 1H, J = 2 Hz), 7,03 (d, 1H, J = 8 Hz), 3,6 (m, 2H), 3,5 (m, 2H), 2,8-3,0 (m, 3 H), 1,5 (d, 3H, J = 7 Hz).

**REIVINDICACIONES**

1. Una sal de ácido clorhídrico que es clorhidrato de 8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina.
- 5 2. Una sal de acuerdo con la reivindicación 1 para uso en el tratamiento del cuerpo humano o animal.
3. Una sal de acuerdo con la reivindicación 1 para uso en el tratamiento de un trastorno mediado por 5-HT.
- 10 4. Una sal de acuerdo con la reivindicación 1 para inducir una sensación de plenitud o saciedad.
5. Una sal de acuerdo con la reivindicación 1 para el control de la ingesta de alimento.
6. Una sal de acuerdo con la reivindicación 1 para el tratamiento de la obesidad.
- 15 7. Uso de una sal de acuerdo con la reivindicación 1 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno mediado por 5-HT.
8. Uso de una sal de acuerdo con la reivindicación 1 en la preparación de un medicamento para inducir una sensación de plenitud o saciedad.
- 20 9. Uso de una sal de acuerdo con la reivindicación 1 en la preparación de un medicamento para el control de la ingesta de alimento.
- 25 10. Uso de una sal de acuerdo con la reivindicación 1 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de obesidad.