

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 664 026**

51 Int. Cl.:

C07C 205/57 (2006.01)

C07D 301/32 (2006.01)

C07F 7/18 (2006.01)

C07C 51/347 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.12.2013 PCT/US2013/073474**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.06.2014 WO14089385**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.12.2013 E 13812336 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.01.2018 EP 2928858**

54 Título: **Métodos para sintetizar un análogo de prostaciclina**

30 Prioridad:

07.12.2012 US 201261734672 P
12.03.2013 US 201361777882 P

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

18.04.2018

73 Titular/es:

**CAYMAN CHEMICAL COMPANY,
INCORPORATED (100.0%)
1180 E. Ellsworth Road
Ann Arbor, Michigan 48108, US**

72 Inventor/es:

**HERING, KIRK WILLIAM;
CHAMBOURNIER, GILLES;
ENDRES, GREGORY WILLIAM;
FEDIJ, VICTOR;
KRELL, THOMAS JAMES, II y
MAHMOUD, HUSSEIN MAHMOUD**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 664 026 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

Métodos para sintetizar un análogo de prostaciclina

5 **Campo técnico de la invención**

La presente invención se refiere a procesos e intermedios para la preparación de análogos de prostaciclina que son útiles para tratar hipertensión y otras enfermedades.

10 **Antecedentes**

Los derivados y análogos de la prostaciclina son compuestos farmacéuticos útiles que presentan actividades tales como la inhibición de la agregación plaquetaria, reducción de la secreción gástrica, inhibición de lesiones, vasodilatación y broncodilatación.

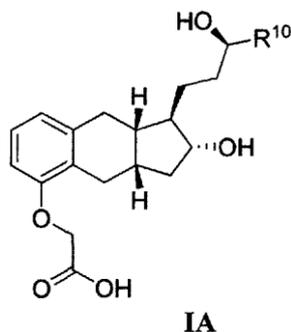
15 El treprostinil es un derivado sintético de la prostaciclina que se comercializa en la actualidad como principio activo farmacéutico (API, por sus siglas en inglés) por su capacidad para inhibir la hipertensión arterial pulmonar con el nombre comercial Remodulin[®]. El treprostinil se describió por primera vez en la patente de EE.UU. n.º 4.306.075.

20 Los derivados de prostaciclina se sintetizan habitualmente utilizando diversos métodos que se describen en J. Org. Chem. 2004, 69, 1890-1902, Drug of the Future, 2001, 26(4), 364-374, las patentes de EE.UU. n.º 4.306.075; 6.441.245; 6.528.688; 6.700.025; 6.765.117; 6.809.223 y las publicaciones de solicitudes de patente de EE.UU. n.º 2009/0163738, 2011/0319641 A1, así como en la publicación de solicitud de patente canadiense n.º 2710726 A1. También se describen en estas publicaciones procesos e intermedios útiles para preparar Treprostinil. Sin embargo, los métodos de estos principios presentan uno o más inconvenientes que incluyen reactivos oxidantes tóxicos, unos rendimientos reducidos, unos niveles elevados de impurezas, una estabilidad baja y numerosos pasos cromatográficos para purificar los intermedios y los productos finales. Por tanto, se siguen necesitando procesos seguros, escalables, eficientes y económicos para preparar Treprostinil.

30 **Sumario de la invención**

Como se describe en el presente documento, la presente invención proporciona procesos para preparar un análogo de prostaciclina de Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1. Se describen también en el presente documento procesos para preparar un análogo de prostaciclina de Fórmula IA:

35

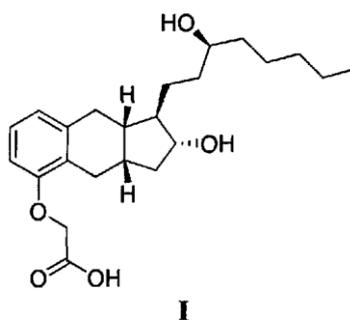


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹⁰ es un alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado.

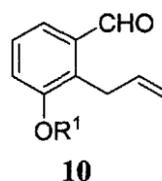
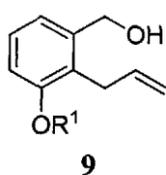
40 Los procesos de la presente invención comprenden etapas que generan rendimientos mejorados y menos subproductos que los métodos tradicionales. Los procesos de la presente invención emplean reactivos (por ejemplo, el reactivo oxidante) que son menos tóxicos que los que se emplean en los métodos tradicionales (por ejemplo, cloruro de oxalilo). Muchos de los procesos de la presente invención no requieren una cromatografía adicional para purificar los intermedios y generar intermedios con un e.e. y una pureza química mejorados. Además, los procesos de la presente invención se pueden escalar para generar cantidades comerciales del compuesto final.

45

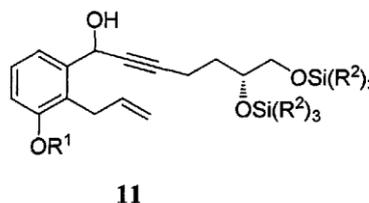
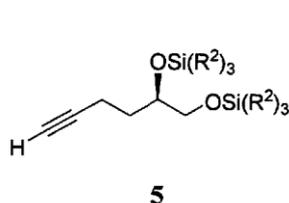
Un aspecto de la presente invención proporciona un método para generar un compuesto de Fórmula I



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende las etapas de: **i)** hacer reaccionar un compuesto de Fórmula **9** con un agente oxidante en presencia de un disolvente orgánico para generar un compuesto de Fórmula **10**.



10 en los que R¹ es alquilo C₁₋₆ y el agente oxidante comprende MnO₂ o peryodinano de Dess-Martin; **ii)** hacer reaccionar el compuesto de Fórmula **10** con un compuesto de Fórmula **5** en presencia de una base y un disolvente orgánico para generar un compuesto de Fórmula **11**, en el que cada R² se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆ o fenilo; y



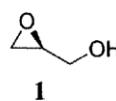
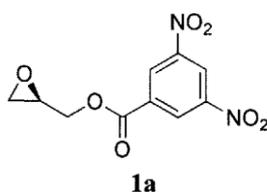
15 **iii)** convertir el compuesto de Fórmula **11** en el compuesto de Fórmula **I**.

20 En algunas implementaciones, el disolvente orgánico de la etapa **i)** comprende un disolvente orgánico halogenado. Por ejemplo, el disolvente orgánico de la etapa **i)** comprende diclorometano, cloroformo o cualquier combinación de los mismos.

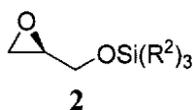
En algunas implementaciones, la base de la etapa **ii)** comprende un reactivo alquil-lítico. Por ejemplo, la base de la etapa **ii)** comprende *sec*-butil-litio.

25 En algunas implementaciones, el disolvente orgánico de la etapa **ii)** comprende pentano, hexano, ciclohexano, heptano, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter dietílico, éter de petróleo, éter *tert*-butil metílico o cualquier combinación de los mismos. Por ejemplo, el disolvente orgánico de la etapa **ii)** comprende éter *tert*-butil metílico.

30 Algunos métodos descritos en el presente documento comprenden además las siguientes etapas: **iv)** calentar a reflujo el compuesto de Fórmula **1a** en presencia de metanol para generar un compuesto de Fórmula **1** con un e.e. mayor de aproximadamente un 98 %;

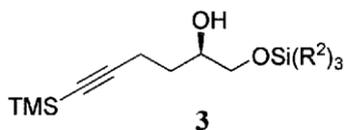


35 **v)** hacer reaccionar el compuesto de Fórmula **1** con SiCl(R²)₃ en condiciones básicas para generar el compuesto de Fórmula **2**;



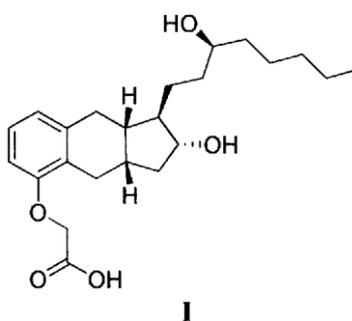
vi) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula 2 con 1-TMS-1-propino para generar el compuesto de Fórmula 3;

5 y

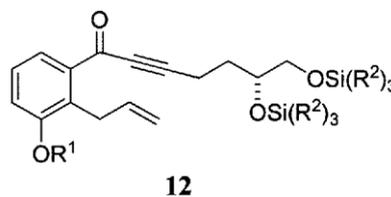
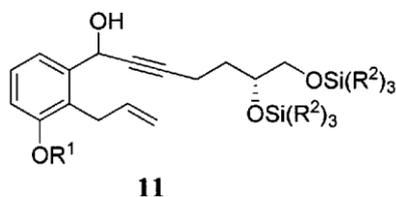


vii) convertir el compuesto de Fórmula 3 en el compuesto de Fórmula 5.

10 Otro aspecto de la presente invención proporciona un método para generar un compuesto de Fórmula I



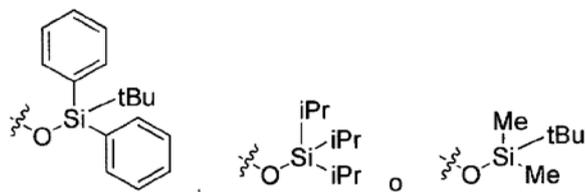
15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende las etapas de: viii) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 11 con un agente oxidante en presencia de un disolvente orgánico para generar un compuesto de Fórmula 12



20 en las que R¹ es alquilo C₁₋₆, cada R² se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆ o fenilo y el agente oxidante comprende MnO₂; y ix) convertir el compuesto de Fórmula 12 en el compuesto de Fórmula I.

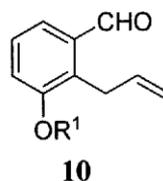
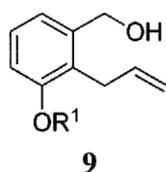
En algunas implementaciones, cada uno de los grupos -OSi(R²)₃ en los compuestos de Fórmulas 11 y 12 se

25 selecciona independientemente de



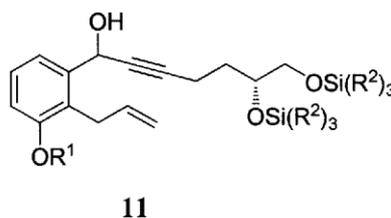
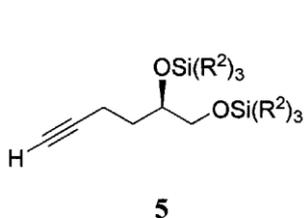
30 En algunas implementaciones, el disolvente orgánico de la etapa viii) comprende un disolvente orgánico halogenado. En algunos ejemplos, el disolvente orgánico halogenado de la etapa viii) comprende diclorometano, cloroformo o cualquier combinación de los mismos.

Algunos métodos comprenden además las etapas de: i) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 9 con un agente oxidante en presencia de un disolvente orgánico para generar un compuesto de Fórmula 10



en las que R¹ es alquilo C₁₋₆ y el agente oxidante comprende MnO₂ o peryodinano de Dess-Martin; y **ii**) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula **10** con un compuesto de Fórmula **5**

5



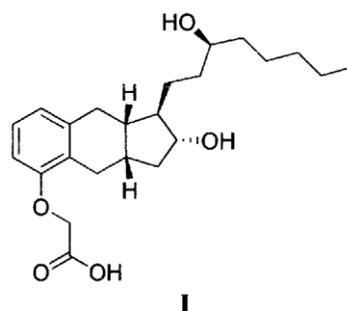
en presencia de una base y un disolvente orgánico para generar un compuesto de Fórmula **11**.

- 10 En algunas implementaciones, la base de la etapa **ii**) comprende un reactivo alquil-lítico. Por ejemplo, el reactivo alquil-lítico de la etapa **ii**) comprende *sec*-butil-litio.

En algunas implementaciones, el disolvente orgánico de la etapa **ii**) comprende pentano, hexano, ciclohexano, heptano, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter dietílico, éter de petróleo, éter *tert*-butil metílico o cualquier combinación de los mismos. Por ejemplo, el disolvente orgánico de la etapa **ii**) comprende éter *tert*-butil metílico.

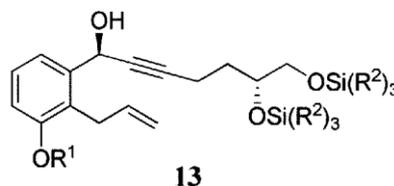
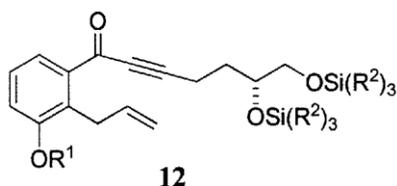
15

Otro aspecto de la presente invención proporciona un método para generar un compuesto de Fórmula **I**



20

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende las etapas de: **x**) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula **12** con un agente reductor en presencia de un disolvente orgánico para generar un compuesto de Fórmula **13**



25

en las que el disolvente orgánico comprende THF, R¹ es alquilo C₁₋₆ y cada R² es independientemente alquilo C₁₋₆ o fenilo; y **xi**) convertir el compuesto de Fórmula **13** en el compuesto de Fórmula **I**.

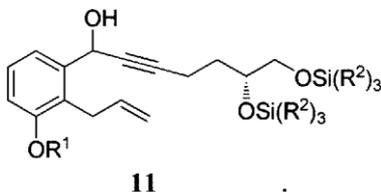
- 30 En algunas implementaciones, el agente reductor de la etapa **x**) comprende un compuesto que es un borano quiral. Además, en algunos ejemplos, el compuesto que es un borano quiral se selecciona de (*R*)-1-metil-3,3-difenilhexahidropirrolol[1,2-*c*][1,3,2]oxazaborol, (*R*)-3,3-difenilhexahidropirrolol[1,2-*c*][1,3,2]oxazaborol, (*R*)-1-butil-3,3-difenilhexahidropirrolol[1,2-*c*][1,3,2]oxazaborol, (*R*)-tetrahidro-1,3,3-trifenil-1*H*,3*H*-pirrolol[1,2-*c*][1,3,2]oxaborol, (4*S*)-2-metil-4,5,5-trifenil-1,3,2-oxazaborolidina o cualquier combinación de los mismos.

35

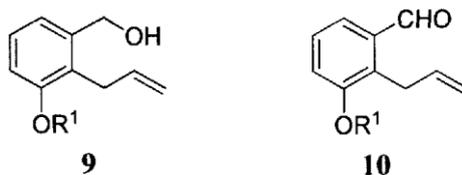
En algunas implementaciones, el disolvente orgánico de la etapa **x**) comprende además tolueno.

Algunos métodos comprenden además la etapa de: **viii**) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula **11** con un

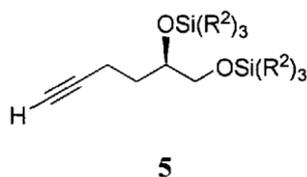
agente oxidante para generar el compuesto de Fórmula 12, en el que el agente oxidante comprende MnO_2



- 5 Algunos métodos comprenden además las etapas de: **i)** hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 9 con un agente oxidante para generar un compuesto de Fórmula 10; y



- 10 **ii)** hacer reaccionar el compuesto de Fórmula 10 con un compuesto de Fórmula 5 en presencia de una base y un disolvente orgánico para generar un compuesto de Fórmula 11

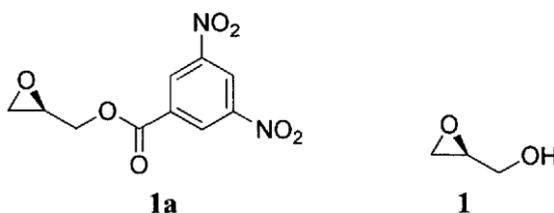


- 15 En algunas implementaciones, el agente oxidante comprende MnO_2 o peryodinano de Dess-Martin.

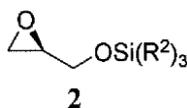
En algunas implementaciones, la base de la etapa **ii)** comprende un reactivo alquil-lítico. Por ejemplo, el reactivo alquil-lítico de la etapa **ii)** comprende *sec*-butil-litio.

- 20 En algunas implementaciones, el disolvente orgánico de la etapa **ii)** comprende pentano, hexano, ciclohexano, heptano, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter dietílico, éter de petróleo, éter *terc*-butil metílico o cualquier combinación de los mismos. Por ejemplo, el disolvente orgánico de la etapa **ii)** comprende éter *terc*-butil metílico.

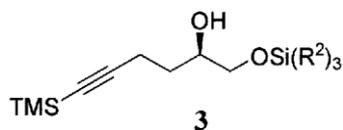
- 25 Algunos métodos descritos en el presente documento comprenden además las etapas de: **iv)** calentar a reflujo el compuesto de Fórmula 1a en presencia de metanol para generar un compuesto de Fórmula 1 con un e.e. mayor de aproximadamente un 98 %;



- 30 **v)** hacer reaccionar el compuesto de Fórmula 1 con $SiCl(R^2)_3$ en condiciones básicas para generar el compuesto de Fórmula 2;

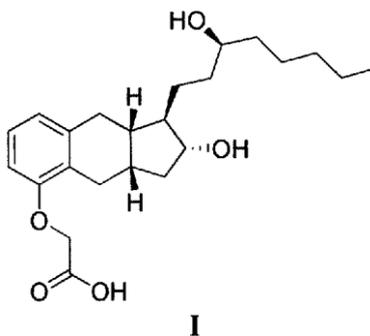


- 35 **vi)** hacer reaccionar el compuesto de Fórmula 2 con 1-TMS-1-propino para generar el compuesto de Fórmula 3; y

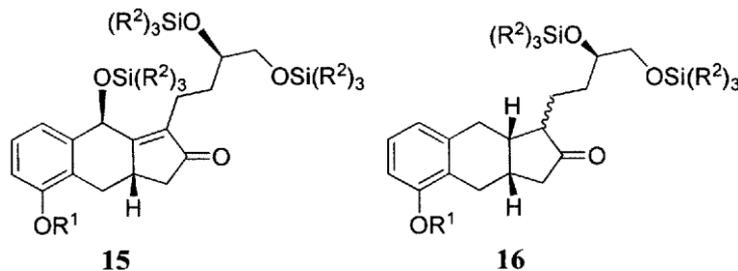


vii) convertir el compuesto de Fórmula 3 en el compuesto de Fórmula 5.

5 Otro aspecto de la presente invención proporciona un método para generar un compuesto de Fórmula I



10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende las etapas de: **xii)** hidrogenar un compuesto de Fórmula 15 en presencia de un disolvente orgánico (por ejemplo, un alcohol (por ejemplo, metanol, etanol o cualquier combinación de los mismos), un THF opcionalmente sustituido (por ejemplo, 2-metil-THF o THF), EtOAc o cualquier combinación de los mismos) para generar el compuesto de Fórmula 16



15 en el que R¹ es alquilo C₁₋₆ y cada R² se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆ o fenilo; y **xiii)** convertir el compuesto de Fórmula 16 en el compuesto de Fórmula I.

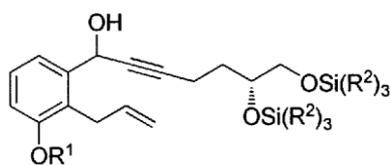
20 Algunos métodos comprenden además las etapas de: **x)** hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 12 con un agente reductor en presencia de un disolvente orgánico para generar un compuesto de Fórmula 13



25 en el que el disolvente orgánico comprende THF; y **xiv)** convertir el compuesto de Fórmula 13 en el compuesto de Fórmula 15.

30 En algunas implementaciones, el agente reductor de la etapa **x)** comprende un compuesto que es un borano quiral. Además, en algunos ejemplos, el compuesto que es un borano quiral se selecciona de (*R*)-1-metil-3,3-difenilhexahidropirrol[1,2-c][1,3,2]oxazaborol, (*R*)-3,3-difenilhexahidropirrol[1,2-c][1,3,2]oxazaborol, (*R*)-1-butil-3,3-difenilhexahidropirrol[1,2-c][1,3,2]oxazaborol, (*R*)-tetrahydro-1,3,3-trifenil-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-c][1,3,2]oxaborol, (4*S*)-2-metil-4,5,5-trifenil-1,3,2-oxazaborolidina o cualquier combinación de los mismos.

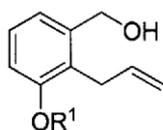
35 Algunos métodos comprenden además las etapas de: **viii)** hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 11 con un agente oxidante para generar el compuesto de Fórmula 12, en los que el agente oxidante comprende MnO₂



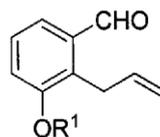
11

Algunos métodos comprenden además las etapas de: **i)** hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 9 con un agente oxidante para generar un compuesto de Fórmula 10; y

5



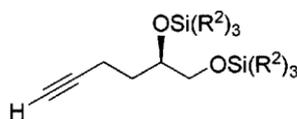
9



10

ii) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula 10 con un compuesto de Fórmula 5 en presencia de una base y un disolvente orgánico para generar un compuesto de Fórmula 11

10



5

En algunas implementaciones, el agente oxidante de la etapa **i)** comprende MnO_2 o peryodinano de Dess-Martin.

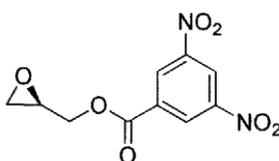
15 En algunas implementaciones, la base de la etapa **ii)** comprende un reactivo alquil-lítico. Por ejemplo, el reactivo alquil-lítico de la etapa **ii)** comprende *sec*-butil-litio.

En algunas implementaciones, el disolvente orgánico de la etapa **ii)** comprende pentano, hexano, ciclohexano, heptano, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter dietílico, éter de petróleo, éter *tert*-butil metílico o cualquier combinación de los mismos. Por ejemplo, el disolvente orgánico de la etapa **ii)** comprende éter *tert*-butil metílico.

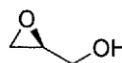
20

Algunos métodos descritos en el presente documento comprenden además las etapas de: **iv)** calentar a reflujo el compuesto de Fórmula 1a en presencia de metanol para generar un compuesto de Fórmula 1 con un e.e. mayor de aproximadamente un 98 %;

25



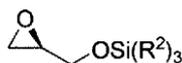
1a



1

v) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula 1 con $SiCl(R^2)_3$ en condiciones básicas para generar el compuesto de Fórmula 2;

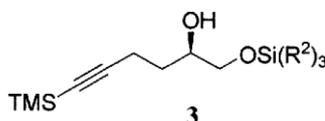
30



2

vi) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula 2 con 1-TMS-1-propino para generar el compuesto de Fórmula 3; y

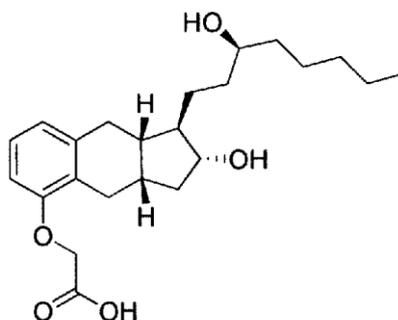
35



3

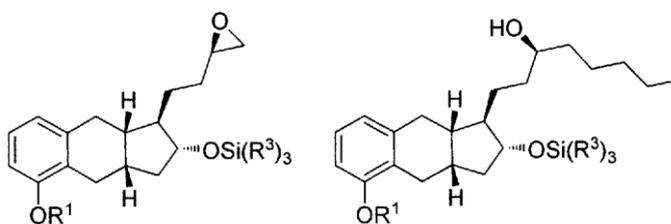
vii) convertir el compuesto de Fórmula 3 en el compuesto de Fórmula 5.

Otro aspecto de la presente invención proporciona un método para generar un compuesto de Fórmula I



I

- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende las etapas de: **xv)** hacer reaccionar un compuesto de Fórmula **21** con *n*-butil-litio en presencia de un disolvente orgánico y un catalizador de un metal de transición para generar un compuesto de Fórmula **22**



21

22

10

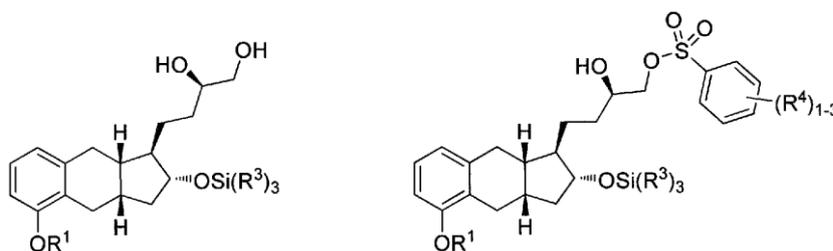
en el que R^3 es alquilo C_{1-6} o fenilo; y **xvi)** convertir el compuesto de Fórmula **22** en el compuesto de Fórmula I.

En algunas implementaciones, el catalizador de un metal de transición de la etapa **xv)** comprende un compuesto o complejo que en ambos casos comprende Cu con un estado de oxidación +1. Por ejemplo, el catalizador de un metal de transición de la etapa **xv)** comprende CuX , en el que X se selecciona de halógeno, acetato, benzoato, cianuro, hidróxido, nitrato o cualquier combinación de los mismos. En otros ejemplos, el catalizador de un metal de transición de la etapa **xv)** comprende CuI .

15

Algunos métodos comprenden además las etapas de: **xvii)** hacer reaccionar un compuesto de Fórmula **19** con cloruro de bencensulfonilo sustituido con R^4 en condiciones básicas para generar un compuesto de Fórmula **20**, en el que cada R^4 se selecciona independientemente de -H o alquilo C_{1-3} ; y

20

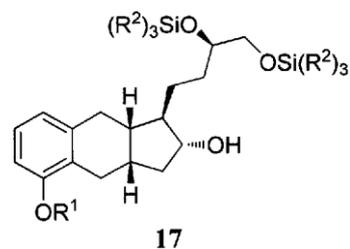
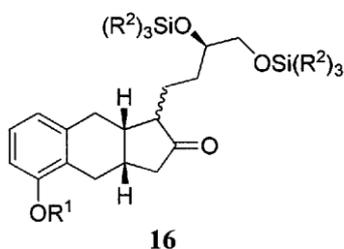


19

20

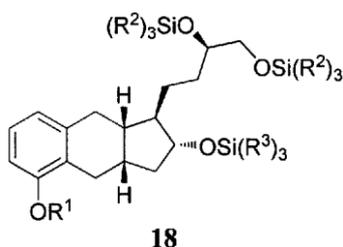
- 25 **xviii)** hacer reaccionar el compuesto de Fórmula **20** con metanol en condiciones básicas para generar el compuesto de Fórmula **21**.

Algunos métodos comprenden además las etapas de: **xix)** hacer reaccionar un compuesto de Fórmula **16** con un agente reductor para generar un compuesto de Fórmula **17**;



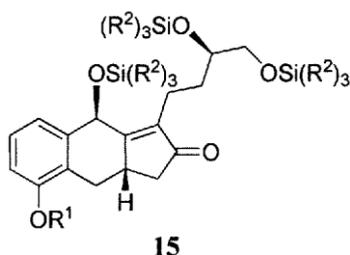
xx) hacer reaccionar el compuesto de la reivindicación **17** con $\text{Si}(\text{R}^3)_3\text{Cl}$ en condiciones básicas para generar el compuesto de Fórmula **18**; y

5



xxi) desproteger selectivamente el compuesto de Fórmula **18** para generar el compuesto de Fórmula **19**.

10 Algunos métodos comprenden además las etapas de: **xii)** hidrogenar un compuesto de Fórmula **15**

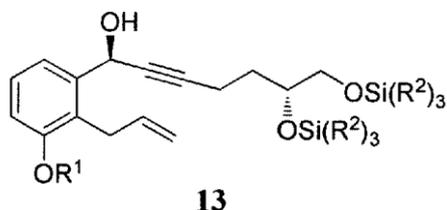
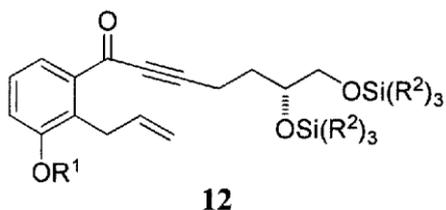


15 en presencia de un disolvente orgánico (por ejemplo, un alcohol (por ejemplo, metanol, etanol o cualquier combinación de los mismos), un THF opcionalmente sustituido (por ejemplo, 2-metil-THF o THF), EtOAc o cualquier combinación de los mismos) para generar el compuesto de Fórmula **16**.

En algunas implementaciones, la hidrogenación del compuesto de Fórmula **15** también tiene lugar en presencia de una base (por ejemplo, carbonato de potasio o bicarbonato de potasio).

20

Algunos métodos comprenden además las etapas de: **x)** hacer reaccionar un compuesto de Fórmula **12** con un agente reductor para generar un compuesto de Fórmula **13**; y



25

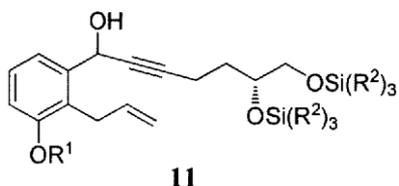
xiv) convertir el compuesto de Fórmula **13** en el compuesto de Fórmula **15**.

En algunas implementaciones, el agente reductor de la etapa **x)** comprende un compuesto borano quiral. Además, en algunos ejemplos, el compuesto que es un borano quiral se selecciona de (*R*)-1-metil-3,3-difenilhexahidropirrollo[1,2-*c*][1,3,2]oxazaborol, (*R*)-3,3-difenilhexahidropirrollo[1,2-*c*][1,3,2]oxazaborol, (*R*)-1-butil-3,3-difenilhexahidropirrollo[1,2-*c*][1,3,2]oxazaborol, (*R*)-tetrahydro-1,3,3-trifenil-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*][1,3,2]oxaborol, (4*S*)-2-metil-4,5,5-trifenil-1,3,2-oxazaborolidina o cualquier combinación de los mismos.

30

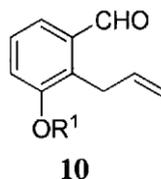
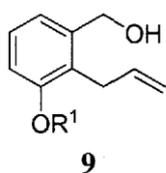
Algunos métodos comprenden además la etapa de: **viii)** hacer reaccionar un compuesto de Fórmula **11**

35

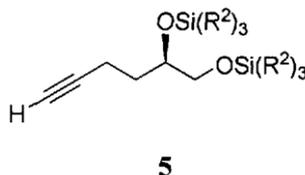


con un agente oxidante para generar el compuesto de Fórmula **12**, donde el agente oxidante comprende MnO_2 .

- 5 Algunos métodos comprenden además las etapas de: **i)** hacer reaccionar un compuesto de Fórmula **9** con un agente oxidante para generar un compuesto de Fórmula **10**; y



- 10 **ii)** hacer reaccionar el compuesto de Fórmula **10** con un compuesto de Fórmula **5** en presencia de una base y un disolvente orgánico para generar un compuesto de Fórmula **11**

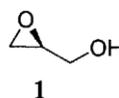
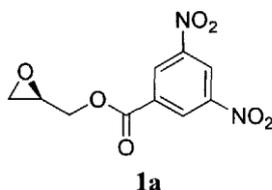


- 15 En algunas implementaciones, el agente oxidante de la etapa **i)** comprende MnO_2 o peryodinano de Dess-Martin.

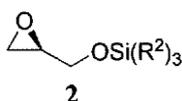
En algunas implementaciones, la base de la etapa **ii)** comprende un reactivo alquil-lítico. Por ejemplo, el reactivo alquil-lítico de la etapa **ii)** comprende *sec*-butil-litio.

- 20 En algunas implementaciones, el disolvente orgánico de la etapa **ii)** comprende pentano, hexano, ciclohexano, heptano, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter dietílico, éter de petróleo, éter *tert*-butil metílico o cualquier combinación de los mismos. Por ejemplo, el disolvente orgánico de la etapa **ii)** comprende éter *tert*-butil metílico.

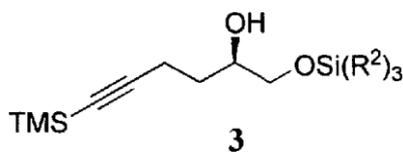
- 25 Algunos métodos descritos en el presente documento comprenden además las etapas de: **iv)** calentar a reflujo el compuesto de Fórmula **1a** en presencia de metanol para generar un compuesto de Fórmula **1** con un e.e. mayor de aproximadamente un 99 %;



- 30 **v)** hacer reaccionar el compuesto de Fórmula **1** con $SiCl(R^2)_3$ en condiciones básicas para generar el compuesto de Fórmula **2**;

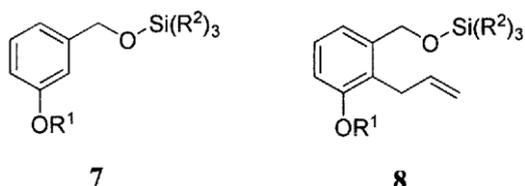


- 35 **vi)** hacer reaccionar el compuesto de Fórmula **2** con 1-TMS-1-propino para generar el compuesto de Fórmula **3**; y



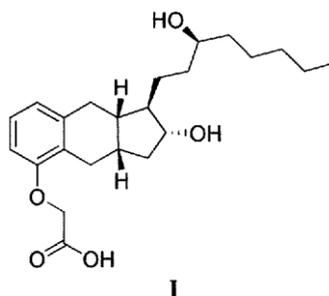
vii) convertir el compuesto de Fórmula 3 en el compuesto de Fórmula 5.

5 Algunos métodos comprenden además las etapas de: xxii) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 7 con un 3-haloprop-1-eno en presencia de una base y un disolvente orgánico para generar un compuesto de Fórmula 8; y

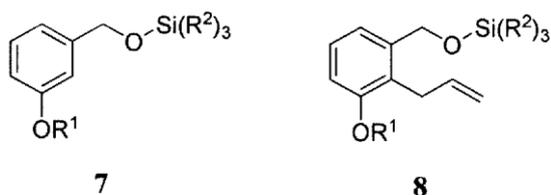


xxiii) desproteger el compuesto de Fórmula 8 para generar el compuesto de Fórmula 9.

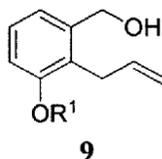
10 Otro aspecto de la presente invención proporciona un método para generar un compuesto de Fórmula I



15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende las etapas de: xxii) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 7, donde R¹ es alquilo C₁₋₆ y cada R² se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆ o fenilo, con un 3-haloprop-1-eno en presencia de una base y un disolvente orgánico para generar un compuesto de Fórmula 8;



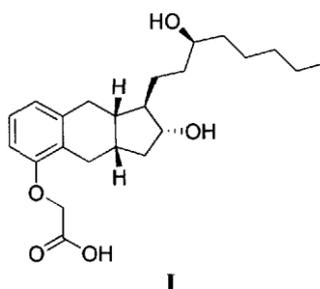
xxiii) desproteger el compuesto de Fórmula 8 para generar el compuesto de Fórmula 9; y



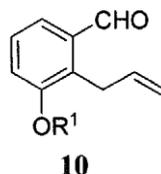
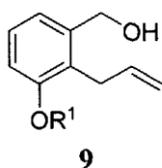
xxiv) convertir el compuesto de Fórmula 9 en el compuesto de Fórmula I,

en el que la base de la etapa xxii) comprende *sec*-butil-litio.

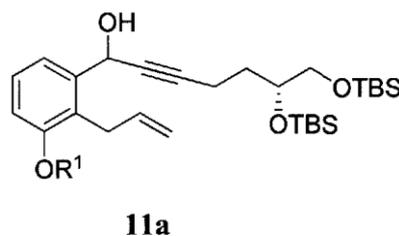
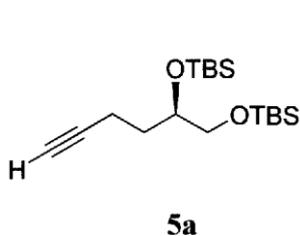
30 Otro aspecto de la presente invención proporciona un método para generar un compuesto de Fórmula I



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende las etapas de: **i)** hacer reaccionar un compuesto de Fórmula **9** con un agente oxidante en presencia de un disolvente orgánico para generar un compuesto de Fórmula **10**



en la que R¹ es alquilo C₁₋₆ y el agente oxidante comprende MnO₂ o peryodinano de Dess-Martin; **ii)** hacer reaccionar el compuesto de Fórmula **10** con un compuesto de Fórmula **5a** en presencia de una base y un disolvente orgánico para generar un compuesto de Fórmula **11a**; y



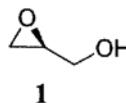
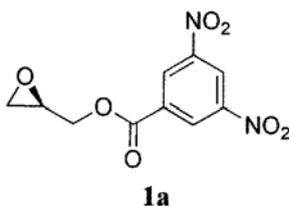
iii) convertir el compuesto de Fórmula **11a** en el compuesto de Fórmula **I**.

En algunas implementaciones, el disolvente orgánico de la etapa **i)** comprende un disolvente orgánico halogenado. Por ejemplo, el disolvente orgánico de la etapa **i)** comprende diclorometano, cloroformo o cualquier combinación de los mismos.

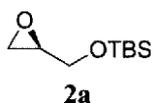
En algunas implementaciones, la base de la etapa **ii)** comprende un reactivo alquil-lítico. Por ejemplo, la base de la etapa **ii)** comprende *sec*-butil-litio.

En algunas implementaciones, el disolvente orgánico de la etapa **ii)** comprende pentano, hexano, ciclohexano, heptano, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter dietílico, éter de petróleo, éter *tert*-butil metílico o cualquier combinación de los mismos. Por ejemplo, el disolvente orgánico de la etapa **ii)** comprende éter *tert*-butil metílico.

Algunos métodos descritos en el presente documento comprenden además las etapas de: **iv)** calentar a reflujo el compuesto de Fórmula **1a** en presencia de metanol para generar un compuesto de Fórmula **1** con un e.e. mayor de aproximadamente un 98 %;

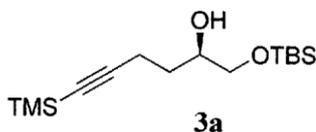


v) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula **1** con TBSC1 en condiciones básicas para generar el compuesto de Fórmula **2a**;



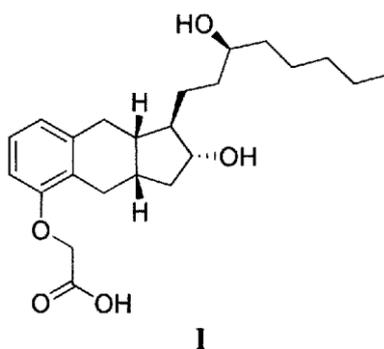
vi) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula **2a** con 1-TMS-1-propino para generar el compuesto de Fórmula **3a**; y

5

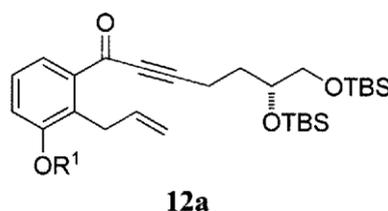
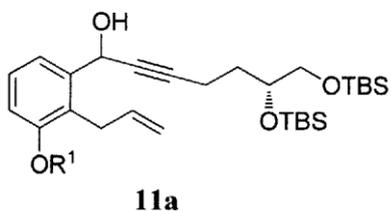


vii) convertir el compuesto de Fórmula **3a** en el compuesto de Fórmula **5a**.

10 Otro aspecto de la presente invención proporciona un método para generar un compuesto de Fórmula I



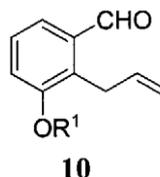
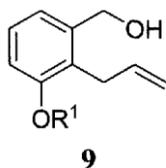
15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende las etapas de: viii) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula **11a** con un agente oxidante en presencia de un disolvente orgánico para generar un compuesto de Fórmula **12a**



20 en el que R¹ es alquilo C₁₋₆ y el agente oxidante comprende MnO₂; y ix) convertir el compuesto de Fórmula **12a** en el compuesto de Fórmula I.

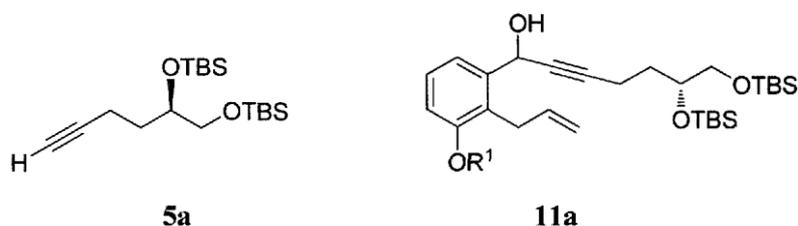
25 En algunas implementaciones, el disolvente orgánico de la etapa viii) comprende un disolvente orgánico halogenado. Por ejemplo, el disolvente orgánico halogenado de la etapa viii) comprende diclorometano, cloroformo o cualquier combinación de los mismos.

Algunos métodos comprenden además las etapas de: i) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula **9** con un agente oxidante en presencia de un disolvente orgánico para generar un compuesto de Fórmula **10**



30

en el que el agente oxidante comprende MnO₂ o peryodinano de Dess-Martin; y ii) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula **10** con un compuesto de Fórmula **5a**



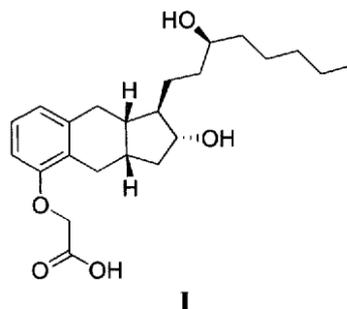
en presencia de una base y un disolvente orgánico para generar un compuesto de Fórmula 11a.

5 En algunas implementaciones, el disolvente orgánico de la etapa i) comprende un disolvente orgánico halogenado. Por ejemplo, el disolvente orgánico de la etapa i) comprende diclorometano, cloroformo o cualquier combinación de los mismos.

10 En algunas implementaciones, la base de la etapa ii) comprende un reactivo alquil-lítico. Por ejemplo, la base de la etapa ii) comprende *sec*-butil-litio.

En algunas implementaciones, el disolvente orgánico de la etapa ii) comprende pentano, hexano, ciclohexano, heptano, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter dietílico, éter de petróleo, éter *tert*-butil metílico o cualquier combinación de los mismos. Por ejemplo, el disolvente orgánico de la etapa ii) comprende éter *tert*-butil metílico.

15 Otro aspecto de la presente invención proporciona un método para generar un compuesto de Fórmula I



20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende las etapas de: x) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 12a con un agente reductor en presencia de un disolvente orgánico para generar un compuesto de Fórmula 13a



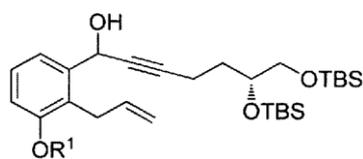
25 en el que el disolvente orgánico comprende THF, R¹ es alquilo C₁₋₆ y cada R² se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆ o fenilo; y xi) convertir el compuesto de Fórmula 13 en el compuesto de Fórmula I.

30 En algunas implementaciones, el agente reductor de la etapa x) comprende un compuesto que es un borano quiral. Además, en algunos ejemplos, el compuesto que es un borano quiral se selecciona de (*R*)-1-metil-3,3-difenilhexahidropirrollo[1,2-*c*][1,3,2]oxazaborol, (*R*)-3,3-difenilhexahidropirrollo[1,2-*c*][1,3,2]oxazaborol, (*R*)-1-butil-3,3-difenilhexahidropirrollo[1,2-*c*][1,3,2]oxazaborol, (*R*)-tetrahidro-1,3,3-trifenil-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*][1,3,2]oxaborol, (4*S*)-2-metil-4,5,5-trifenil-1,3,2-oxazaborolidina o cualquier combinación de los mismos.

35 En algunas implementaciones, el disolvente orgánico de la etapa x) comprende THF.

En algunas implementaciones, el disolvente orgánico de la etapa x) comprende además tolueno.

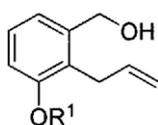
40 Algunos métodos comprenden además la etapa de: viii) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 11a con un agente oxidante para generar el compuesto de Fórmula 12a, donde el agente oxidante comprende MnO₂



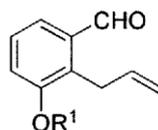
11a

Algunos métodos comprenden además las etapas de: **i)** hacer reaccionar un compuesto de Fórmula **9** con un agente oxidante para generar un compuesto de Fórmula **10**; y

5



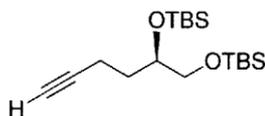
9



10

ii) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula **10** con un compuesto de Fórmula **5a** en presencia de una base y un disolvente orgánico para generar un compuesto de Fórmula **11a**

10



5a

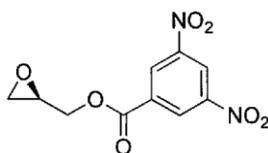
En algunas implementaciones, el agente oxidante de la etapa **i)** comprende MnO₂ o peryodinano de Dess-Martin.

15 En algunas implementaciones, la base de la etapa **ii)** comprende un reactivo alquil-lítico. Por ejemplo, el reactivo alquil-lítico de la etapa **ii)** comprende *sec*-butil-litio.

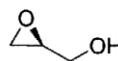
En algunas implementaciones, el disolvente orgánico de la etapa **ii)** comprende pentano, hexano, ciclohexano, heptano, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter dietílico, éter de petróleo, éter *terc*-butil metílico o cualquier combinación de los mismos. Por ejemplo, el disolvente orgánico de la etapa **ii)** comprende éter *terc*-butil metílico.

20

Algunos métodos comprenden además las etapas de: **iv)** calentar a reflujo el compuesto de Fórmula **1a** en presencia de metanol para generar un compuesto de Fórmula **1** con un e.e. mayor de aproximadamente un 98 %;



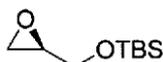
1a



1

25

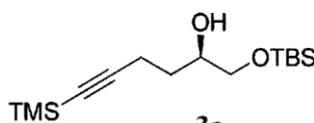
v) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula **1** con TBSCl en condiciones básicas para generar el compuesto de Fórmula **2a**;



2a

30

vi) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula **2a** con 1-TMS-1-propino para generar el compuesto de Fórmula **3a**; y

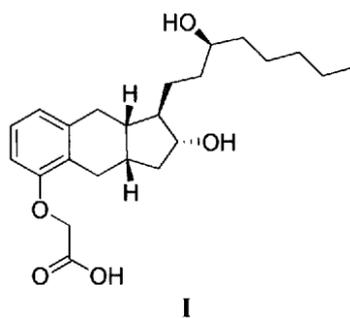


3a

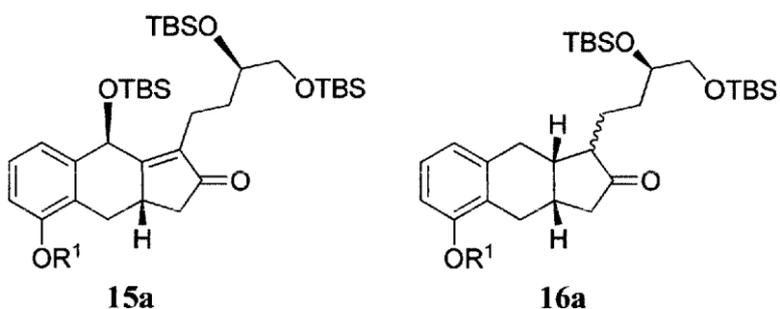
35

vii) convertir el compuesto de Fórmula **3a** en el compuesto de Fórmula **5a**.

Otro aspecto de la presente invención proporciona un método para generar un compuesto de Fórmula I



- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende las etapas de: **xii**) hidrogenar un compuesto de Fórmula **15a** en presencia de un disolvente orgánico (por ejemplo, un alcohol (por ejemplo, metanol, etanol o cualquier combinación de los mismos), un THF opcionalmente sustituido (por ejemplo, 2-metil-THF o THF), EtOAc o cualquier combinación de los mismos) para generar el compuesto de Fórmula **16a**



- 10 en el que R¹ es alquilo C₁₋₆; y **xiii**) convertir el compuesto de Fórmula **16a** en el compuesto de Fórmula **I**.

En algunas implementaciones, la hidrogenación del compuesto de Fórmula **15a** también tiene lugar en presencia de una base (por ejemplo, carbonato de potasio o bicarbonato de potasio).

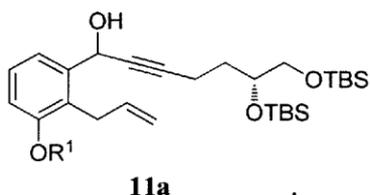
- 15 Algunos métodos comprenden además las etapas de: **x**) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula **12a** con un agente reductor en presencia de un disolvente orgánico para generar un compuesto de Fórmula **13a**



- 20 en el que el disolvente orgánico comprende THF; y **xiv**) convertir el compuesto de Fórmula **13a** en el compuesto de Fórmula **15a**.

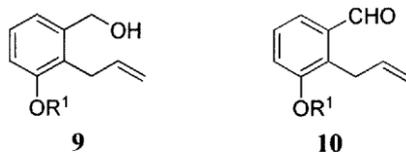
Algunos métodos comprenden además las etapas de: **viii**) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula **11a** con un agente oxidante para generar el compuesto de Fórmula **12a**, donde el agente oxidante comprende MnO₂

25



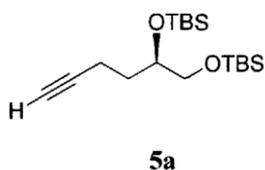
Algunos métodos comprenden además las etapas de: **i**) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula **9** con un agente oxidante para generar un compuesto de Fórmula **10**; y

30



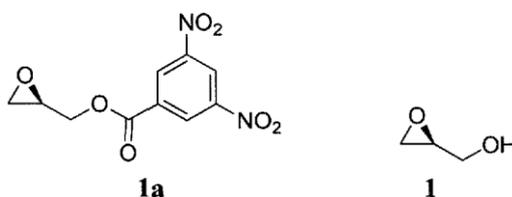
ii) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula 10 con un compuesto de Fórmula 5a en presencia de una base y un disolvente orgánico para generar un compuesto de Fórmula 11a

5



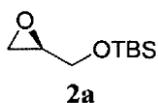
Algunos métodos comprenden además las etapas de: iv) calentar a reflujo el compuesto de Fórmula 1a en presencia de metanol para generar un compuesto de Fórmula 1 con un e.e. mayor de aproximadamente un 98 %;

10



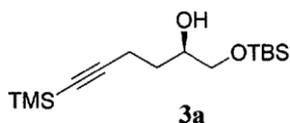
v) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula 1 con TBSCl en condiciones básicas para generar el compuesto de Fórmula 2a;

15



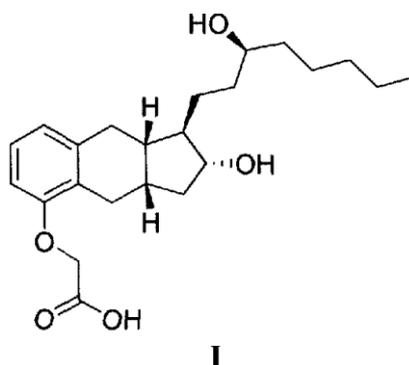
vi) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula 2a con 1-TMS-1-propino para generar el compuesto de Fórmula 3a; y

20

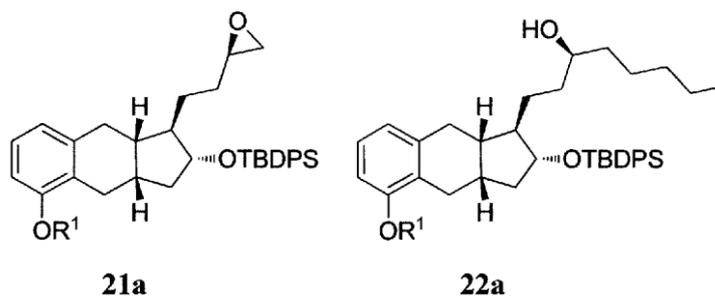


vii) convertir el compuesto de Fórmula 3a en el compuesto de Fórmula 5a.

25 Otro aspecto de la presente invención proporciona un método para generar un compuesto de Fórmula I



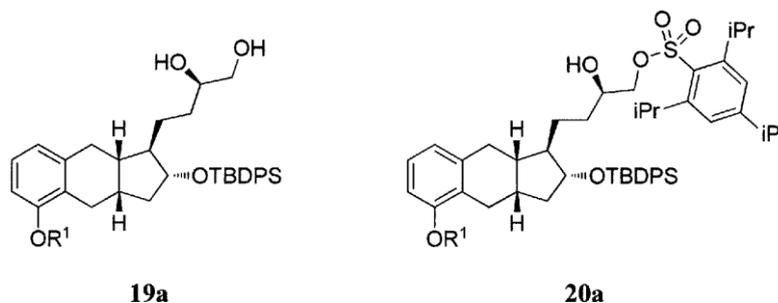
30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende las etapas de: xv) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 21a con *n*-butil-litio en presencia de un disolvente orgánico y un catalizador de un metal de transición para generar un compuesto de Fórmula 22a



en la que R¹ es alquilo C₁₋₆; y **xvi)** convertir el compuesto de Fórmula **22a** en el compuesto de Fórmula I.

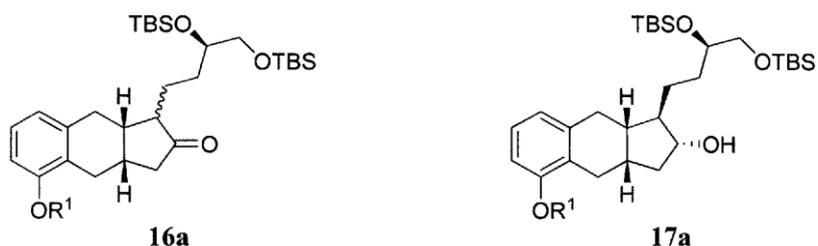
- 5 En algunas implementaciones, el catalizador de un metal de transición de la etapa **xv)** comprende un compuesto o complejo que en ambos casos comprende Cu con un estado de oxidación +1. Por ejemplo, el catalizador de un metal de transición de la etapa **xv)** comprende CuX, en el que X se selecciona de halógeno, acetato, benzoato, cianuro, hidróxido, nitrato o cualquier combinación de los mismos. En otros ejemplos, el catalizador de un metal de transición de la etapa **xv)** comprende CuI.

- 10 Algunos métodos comprenden además las etapas de: **xvii)** hacer reaccionar un compuesto de Fórmula **19a** con cloruro de triisopropilbencensulfonilo en condiciones básicas para generar un compuesto de Fórmula **20a**; y

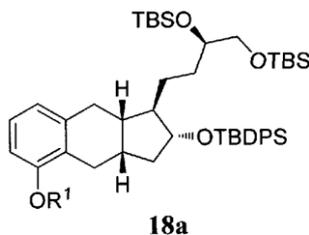


- 15 **xviii)** hacer reaccionar el compuesto de Fórmula **20a** con metanol en condiciones básicas para generar el compuesto de Fórmula **21a**.

- 20 Algunos métodos comprenden además las etapas de: **xix)** hacer reaccionar un compuesto de Fórmula **16a** con un agente reductor para generar un compuesto de Fórmula **17a**;

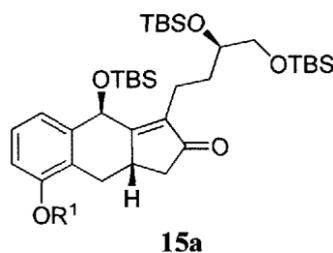


- 25 **xx)** hacer reaccionar el compuesto de Fórmula **17a** con TBDPSCl en condiciones básicas para generar un compuesto de Fórmula **18a**; y



- 30 **xxi)** desproteger selectivamente el compuesto de Fórmula **18a** para generar el compuesto de Fórmula **19a**.

Algunos métodos comprenden además la etapa de: **xii)** hidrogenar un compuesto de Fórmula **15a**



5 en presencia de un disolvente orgánico (por ejemplo, un alcohol (por ejemplo, metanol, etanol o cualquier combinación de los mismos), un THF opcionalmente sustituido (por ejemplo, 2-metil-THF o THF), EtOAc o cualquier combinación de los mismos) para generar el compuesto de Fórmula **16a**.

En algunas implementaciones, el disolvente orgánico de la etapa **xii**) es anhidro (por ejemplo, metanol anhidro o THF anhidro).

10 En algunas implementaciones, la hidrogenación del compuesto de Fórmula **15a** tiene lugar en presencia de una base (por ejemplo, carbonato de potasio o bicarbonato de potasio).

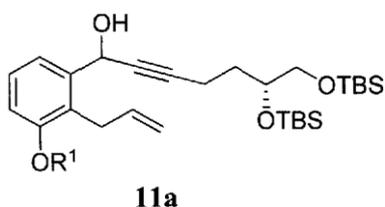
Algunos métodos comprenden además las etapas de: **x**) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula **12a** con un agente reductor para generar un compuesto de Fórmula **13a**; y

15



xiv) convertir el compuesto de Fórmula **13a** en el compuesto de Fórmula **15a**.

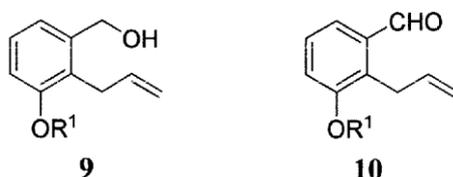
20 Algunos métodos comprenden además la etapa de: **viii**) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula **11a**



con un agente oxidante para generar el compuesto de Fórmula **12a**, en el que el agente oxidante comprende MnO₂.

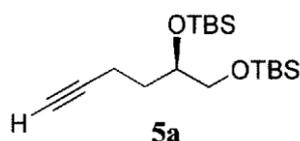
25

Algunos métodos comprenden además las etapas de: **i**) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula **9** con un agente oxidante para generar un compuesto de Fórmula **10**; y



30

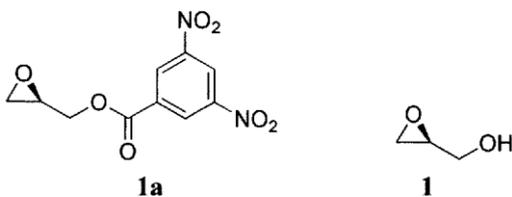
ii) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula **10** con un compuesto de Fórmula **5a** en presencia de una base y un disolvente orgánico para generar un compuesto de Fórmula **11a**



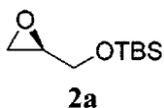
35

Algunos métodos descritos en el presente documento comprenden además las etapas de: **iv**) calentar a reflujo el compuesto de Fórmula **1a** en presencia de metanol para generar un compuesto de Fórmula **1** con un e.e. mayor de

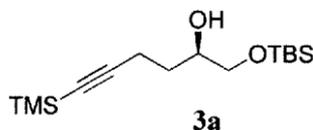
aproximadamente un 98 %;



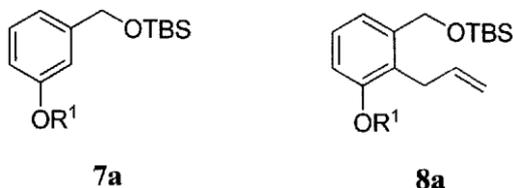
- 5 **v)** hacer reaccionar el compuesto de Fórmula 1 con TBSCl en condiciones básicas para generar el compuesto de Fórmula 2a;



- 10 **vi)** hacer reaccionar el compuesto de Fórmula 2a con 1-TMS-1-propino para generar el compuesto de Fórmula 3a; y



- 15 **vii)** convertir el compuesto de Fórmula 3a en el compuesto de Fórmula 5a. Algunos métodos comprenden además las etapas de: **xxii)** hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 7a con un 3-haloprop-1-eno en presencia de una base y un disolvente orgánico para generar un compuesto de Fórmula 8a; y

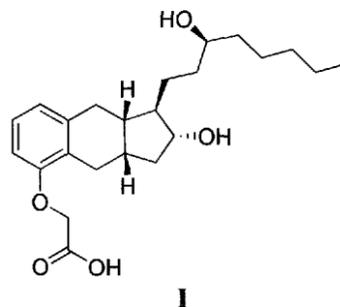


20

- xxiii)** desproteger el compuesto de Fórmula 8a para generar el compuesto de Fórmula 9.

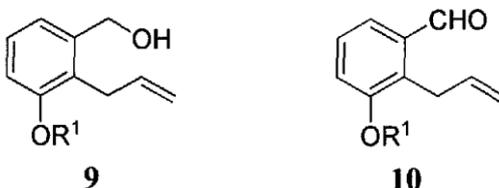
25

Otro aspecto de la presente invención proporciona un método para generar un compuesto de Fórmula I



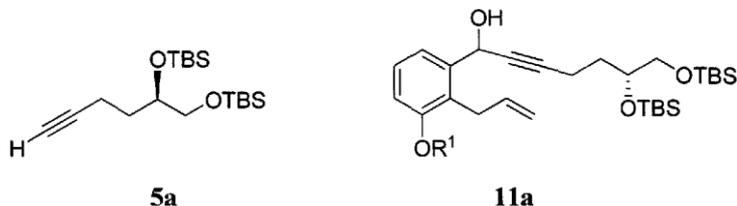
30

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende las etapas de: **i)** hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 9 con un agente oxidante para generar un compuesto de Fórmula 10;

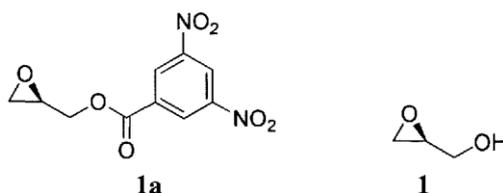


- ii)** hacer reaccionar el compuesto de Fórmula 10 con un compuesto de Fórmula 5a en presencia de una base y

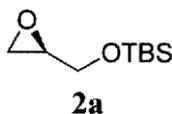
un disolvente orgánico para generar un compuesto de Fórmula 11a;



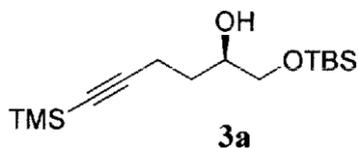
- 5 **iv)** calentar a reflujo el compuesto de Fórmula 1a en presencia de metanol para generar un compuesto de Fórmula 1 con un e.e. mayor de aproximadamente un 98 %;



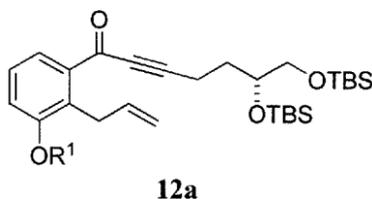
- 10 **v)** hacer reaccionar el compuesto de Fórmula 1 con TBSCl en condiciones básicas para generar el compuesto de Fórmula 2a;



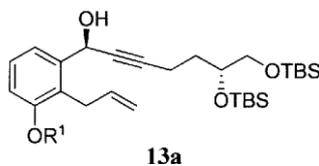
- 15 **vi)** hacer reaccionar el compuesto de Fórmula 2a con 1-TMS-1-propino para generar el compuesto de Fórmula 3a;



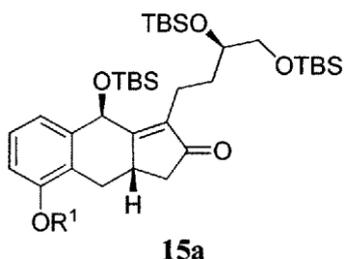
- 20 **vii)** convertir el compuesto de Fórmula 3a en el compuesto de Fórmula 5a;
viii) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 11a con un agente oxidante para generar el compuesto de Fórmula 12a, en el que el agente oxidante comprende MnO₂;



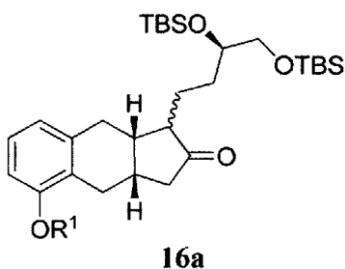
- 25 **x)** hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 12a con un agente reductor para generar un compuesto de Fórmula 13a;



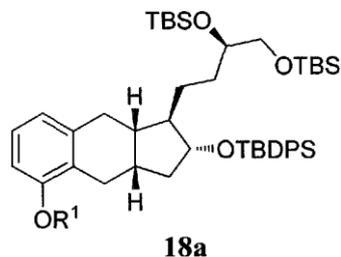
- 30 **xiv)** convertir el compuesto de Fórmula 13a en el compuesto de Fórmula 15a;



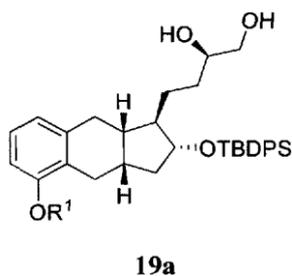
- 5 **xii)** hidrogenar un compuesto de Fórmula en presencia de un disolvente orgánico (por ejemplo, un alcohol (por ejemplo, metanol, etanol o cualquier combinación de los mismos), un THF opcionalmente sustituido (por ejemplo, 2-metil-THF o THF), EtOAc o cualquier combinación de los mismos) para generar el compuesto de Fórmula **16a**;



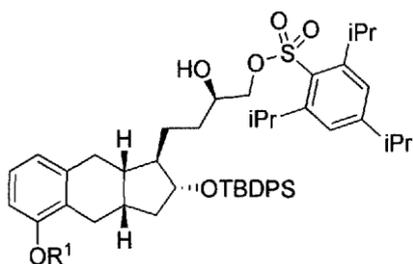
- 10 **xix)** hacer reaccionar un compuesto de Fórmula **16a** con un agente reductor para generar un compuesto de Fórmula **17a**;
xx) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula **17a** con TDPSC1 en condiciones básicas para generar un compuesto de Fórmula **18a**;



- 15 **xxi)** desproteger selectivamente el compuesto de Fórmula **18a** para generar el compuesto de Fórmula **19a**;



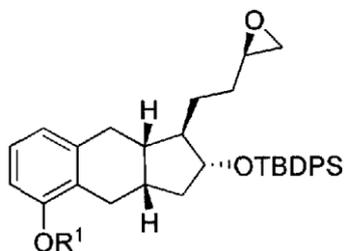
- 20 **xvii)** hacer reaccionar un compuesto de Fórmula **19a** con cloruro de triisopropilbencensulfonilo en condiciones básicas para generar un compuesto de Fórmula **20a**;



20a

xviii) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula 20a con metanol en condiciones básicas para generar el compuesto de Fórmula 21a;

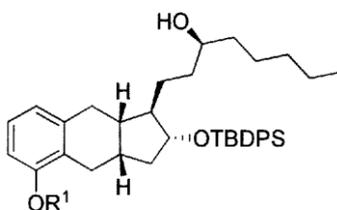
5



21a

xv) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 21a con *n*-butil-litio en presencia de un disolvente orgánico y un catalizador de un metal de transición para generar un compuesto de Fórmula 22a; y

10



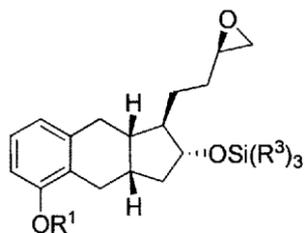
22a

xvi) convertir el compuesto de Fórmula 22a en el compuesto de Fórmula I.

15 Algunos métodos comprenden además la etapa de: xxiv) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula I con dietanolamina en presencia de un disolvente orgánico para generar la sal dietanolamínica del compuesto de Fórmula I.

Otro aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula 21

20

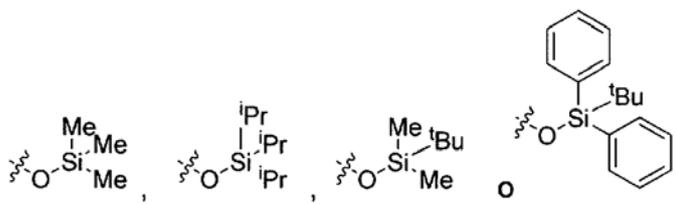


21

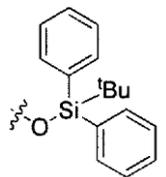
en la que R¹ es alquilo C₁₋₆ y cada R³ es independientemente alquilo C₁₋₆ o fenilo.

25 En algunas realizaciones, R¹ es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *sec*-butilo o *terc*-butilo.

En otras realizaciones, el grupo -OSi(R³)₃ se selecciona de

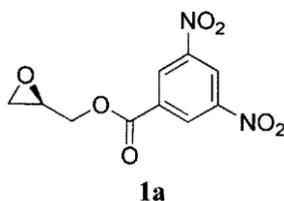


En algunas realizaciones, R¹ es metilo y el grupo -OSi(R³)₃ es



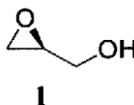
5

Otro aspecto descrito en el presente documento proporciona un compuesto de Fórmula 1a



10

Otro aspecto descrito en el presente documento proporciona un método para purificar un compuesto de Fórmula 1

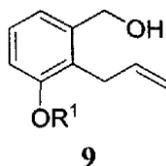


15 que comprende las etapas de: **xxx**) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 1 con un reactivo derivatizante para generar un precipitado que es sustancialmente insoluble en diclorometano o mezclas de este (por ejemplo, una mezcla de diclorometano y un alcano (por ejemplo, heptano)); **xxxi**) recoger el precipitado y calentar a reflujo el precipitado en un disolvente que comprende un alcohol para generar el compuesto de Fórmula 1 con una pureza química mayor o igual a aproximadamente un 98 % y un e.e. mayor o igual a aproximadamente un 98 %; donde el método excluye el uso de cualquier cromatografía en columna.

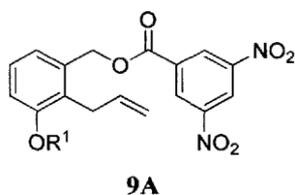
20

En algunas implementaciones, el reactivo derivatizante comprende cloruro de 3,5-dinitrobenzoílo y el alcohol comprende metanol.

25 Otro aspecto descrito en el presente documento proporciona un método para purificar un compuesto de Fórmula 9



30 que comprende las etapas de: **xi**) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 9, en la que R¹ es alquilo C₁₋₆, con cloruro de 3,5-dinitrobenzoílo para generar un precipitado que comprende un compuesto de Fórmula 9A; y

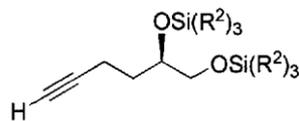


xlii) recoger el precipitado y tratar el precipitado con una base en presencia de un alcohol para generar el

compuesto de Fórmula 9 con una pureza química mayor o igual a aproximadamente un 95 % (por ejemplo, mayor o igual a aproximadamente un 98 %, o de entre aproximadamente un 95 % y aproximadamente un 99,9 %); en el que el método excluye el uso de cualquier cromatografía en columna.

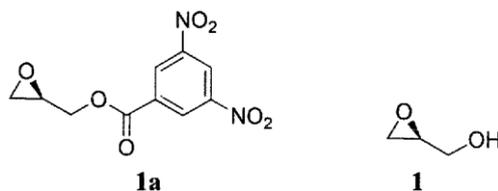
5 Algunos métodos comprenden además la etapa de: **xlii)** recristalizar el precipitado de la etapa **xli)**.

Otro aspecto descrito en el presente documento proporciona un método para generar un compuesto de Fórmula 5



5

10 en la que cada R^2 se selecciona independientemente de un alquilo C_{1-6} o fenilo, que comprende las etapas de: **iv)** calentar a reflujo el compuesto de Fórmula 1a en presencia de metanol para generar un compuesto de Fórmula 1 con un e.e. mayor de aproximadamente un 98 %;

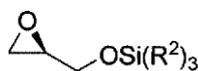


1a

1

15

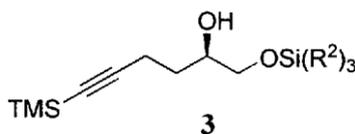
v) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula 1 con $SiCl(R^2)_3$, donde cada R^2 se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6} o fenilo, en condiciones básicas para generar el compuesto de Fórmula 2;



2

20

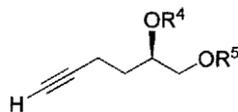
vi) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula 2 con 1-TMS-1-propino para generar el compuesto de Fórmula 3;



3

25

l) desproteger el compuesto de Fórmula 3 en condiciones básicas para generar un compuesto de Fórmula 4, en la que cada R^4 y R^5 son H o $-OSi(R^2)_3$; y



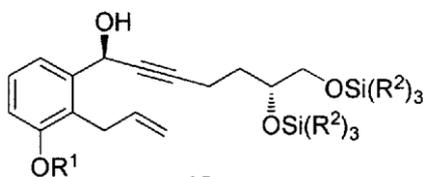
4

30

li) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula 4 con $SiCl(R^2)_3$ en condiciones básicas para generar el compuesto de Fórmula 5, en el que el compuesto de Fórmula 5 tiene una pureza química mayor o igual a aproximadamente un 98 % y un e.e. mayor o igual a aproximadamente un 98 % (por ejemplo, de entre aproximadamente un 99 % y aproximadamente un 99,99 %).

35

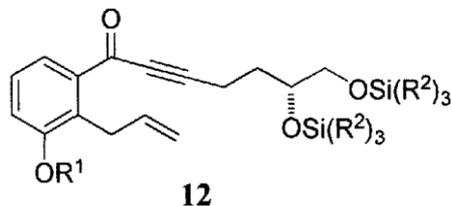
Otro aspecto descrito en el presente documento proporciona un método para generar un compuesto de Fórmula 13



13

en la que R^1 es alquilo C_{1-6} y cada R^2 se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6} o fenilo, que comprende la etapa de: **x**) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 12 con (*R*)-1-metil-3,3-difenilhexahidropirrolol[1,2-c][1,3,2]oxazaborol en presencia de un disolvente orgánico que comprende THF y tolueno para generar un compuesto de Fórmula 13

5

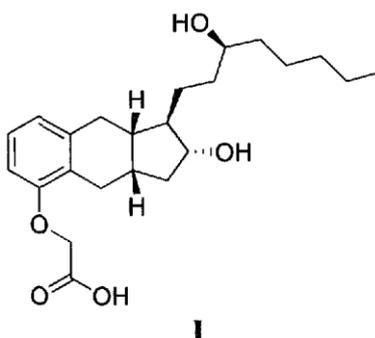


en el que el compuesto de Fórmula 13 tiene una pureza química mayor o igual a aproximadamente un 97 % y un e.d. mayor o igual a aproximadamente un 97 %.

10

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona un método para generar un compuesto de Fórmula I



15

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Se describen también en el presente documento intermedios novedosos que son útiles para sintetizar los compuestos de Fórmula I.

20

I. Definiciones

Se aplicarán las siguientes definiciones, tal y como se utilizan en el presente documento, a menos que se indique lo contrario.

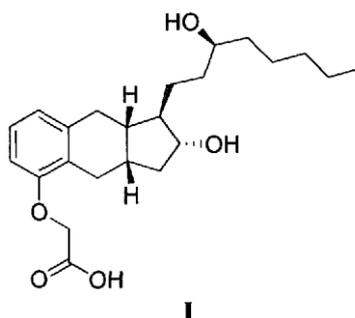
25

A los efectos de esta invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla periódica de los elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75.^a Ed. Adicionalmente, se describen principios generales de la química orgánica en "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, y "March's Advanced Organic Chemistry", 5.^a Ed., Ed.: Smith, M.B. y March, J., John Wiley & Sons, Nueva York: 2001.

30

Como se usa en el presente documento, el término "treprostínil" se refiere al ácido (1*R*,2*R*,3*aS*,9*aS*)-[[2,3,3*a*,4,9,9*a*-hexahidro-2-hidroxi-1-[(3*S*)-3-hidroxiocetil]-1*H*-benz[*f*]inden-5-*il*]oxi]acético que tiene la estructura química, ilustrada a continuación, del compuesto de Fórmula I

35



El treprostínil es un análogo sintético de la prostaciclina (PGI₂) que está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar y otras enfermedades en pacientes. El treprostínil se formula en una diversidad de formas farmacéuticas que incluyen formas adecuadas para la infusión i.v. y la inhalación.

- 5 Como se describe en el presente documento, los compuestos de la invención pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, tales como los que se ilustran en general anteriormente o como los representados por clases, subclases y especies particulares de la invención.

El término "hidroxilo" o "hidroxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un resto -OH.

- 10 El término "alifático", como se usa en el presente documento, abarca los términos alquilo, alqueno y alquínilo, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido tal como se expone a continuación.

- 15 Un grupo "alquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo hidrocarburo alifático saturado que contiene 1-12 (por ejemplo, 1-8, 1-6 o 1-4) átomos de carbono. Un grupo alquilo puede ser lineal o estar ramificado. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, sin carácter limitante, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, *n*-heptilo o 2-etilhexilo. Un grupo alquilo puede estar sustituido (es decir, opcionalmente sustituido) con uno o más sustituyentes tales como halo, fosfo, cicloalifático [por ejemplo, cicloalquilo o cicloalqueno], heterocicloalifático [por ejemplo, heterocicloalquilo o heterocicloalqueno], arilo, heteroarilo, alcoxi, aroilo, heteroaróilo, acilo [por ejemplo, (alifático)carbonilo, (cicloalifático)carbonilo o (heterocicloalifático)carbonilo], nitro, ciano, amido [por ejemplo, (cicloalquilalquil)carbonilamino, arilcarbonilamino, aralquilcarbonilamino, (heterocicloalquil)carbonilamino, (heterocicloalquilalquil)carbonilamino, heteroarilcarbonilamino, heteroaralquilcarbonilamino alquilaminocarbonilo, cicloalquilaminocarbonilo, heterocicloalquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo o heteroarilaminocarbonilo], amino [por ejemplo, alifáticoamino, cicloalifáticoamino o heterocicloalifáticoamino], sulfonilo [por ejemplo, alifático-SO₂-], sulfínilo, sulfanilo, sulfoxi, urea, tiourea, sulfamoilo, sulfamida, oxo, carboxi, carbamoilo, cicloalifáticooxi, heterocicloalifáticooxi, ariloxi, heteroariloxi, aralquiloxi, heteroarilalcoxi, alcoxycarbonilo, alquilcarboniloxi o hidroxi. Sin carácter limitante, algunos ejemplos de alquilos sustituidos incluyen carboxialquilo (tal como HOOC-alquilo, alcoxycarbonilalquilo y alquilcarboniloxialquilo), cianoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, acilalquilo, aralquilo, (alcoxiaril)alquilo, (sulfonilamino)alquilo (tal como (alquil-SO₂-amino)alquilo), aminoalquilo, amidoalquilo, (cicloalifático)alquilo o haloalquilo.

- Un grupo "alqueno", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo carbonado alifático que contiene 2-8 (por ejemplo, 2-12, 2-6 o 2-4) átomos de carbono y al menos un doble enlace. Al igual que un grupo alquilo, un grupo alqueno puede ser lineal o estar ramificado. Los ejemplos de un grupo alqueno incluyen, sin carácter limitante, alilo, 1- o 2-isopropenilo, 2-butenilo y 2-hexenilo. Un grupo alqueno puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tales como halo, fosfo, cicloalifático [por ejemplo, cicloalquilo o cicloalqueno], heterocicloalifático [por ejemplo, heterocicloalquilo o heterocicloalqueno], arilo, heteroarilo, alcoxi, aroilo, heteroaróilo, acilo [por ejemplo, (alifático)carbonilo, (cicloalifático)carbonilo o (heterocicloalifático)carbonilo], nitro, ciano, amido [por ejemplo, (cicloalquilalquil)carbonilamino, arilcarbonilamino, aralquilcarbonilamino, (heterocicloalquil)carbonilamino, (heterocicloalquilalquil)carbonilamino, heteroarilcarbonilamino, heteroaralquilcarbonilamino alquilaminocarbonilo, cicloalquilaminocarbonilo, heterocicloalquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo o heteroarilaminocarbonilo], amino [por ejemplo, alifáticoamino, cicloalifáticoamino, heterocicloalifáticoamino o alifáticosulfonilamino], sulfonilo [por ejemplo, alquil-SO₂-, cicloalifático-SO₂- o aril-SO₂-], sulfínilo, sulfanilo, sulfoxi, urea, tiourea, sulfamoilo, sulfamida, oxo, carboxi, carbamoilo, cicloalifáticooxi, heterocicloalifáticooxi, ariloxi, heteroariloxi, aralquiloxi, heteroaralcoxi, alcoxycarbonilo, alquilcarboniloxi o hidroxi. Sin carácter limitante, algunos ejemplos de alquenos sustituidos incluyen cianoalqueno, alcoxialqueno, acilalqueno, hidroxialqueno, aralqueno, (alcoxiaril)alqueno, (sulfonilamino)alqueno (tal como (alquil-SO₂-amino)alqueno), aminoalqueno, amidoalqueno, (cicloalifático)alqueno o haloalqueno.

- 50 Un grupo "alquínilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo carbonado alifático que contiene 2-8 (por ejemplo, 2-12, 2-6 o 2-4) átomos de carbono y tiene al menos un triple enlace. Un grupo alquínilo puede ser lineal o estar ramificado. Los ejemplos de un grupo alquínilo incluyen, sin carácter limitante, propargilo y butinilo. Un grupo alquínilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tales como aroilo, heteroaróilo, alcoxi, cicloalquiloxi, heterocicloalquiloxi, ariloxi, heteroariloxi, aralquiloxi, nitro, carboxi, ciano, halo, hidroxi, sulfo, mercapto, sulfanilo [por ejemplo, alifáticosulfanilo o cicloalifáticosulfanilo], sulfínilo [por ejemplo, alifáticosulfínilo o cicloalifáticosulfínilo], sulfonilo [por ejemplo, alifático-SO₂-, alifáticoamino-SO₂- o cicloalifático-SO₂-], amido [por ejemplo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, cicloalquilaminocarbonilo, heterocicloalquilaminocarbonilo, cicloalquilcarbonilamino, arilaminocarbonilo, arilcarbonilamino, aralquilcarbonilamino, (heterocicloalquil)carbonilamino, (cicloalquilalquil)carbonilamino, heteroaralquilcarbonilamino, heteroarilcarbonilamino o heteroarilaminocarbonilo], urea, tiourea, sulfamoilo, sulfamida, alcoxycarbonilo, alquilcarboniloxi, cicloalifáticos, heterocicloalifáticos, arilo, heteroarilo, acilo [por ejemplo, (cicloalifático)carbonilo o (heterocicloalifático)carbonilo], amino [por ejemplo, alifáticoamino], sulfoxi, oxo, carboxi, carbamoilo, (cicloalifático)oxi, (heterocicloalifático)oxi o (heteroaril)alcoxi.

- 65 Un "amido", como se usa en el presente documento, abarca tanto "aminocarbonilo" como "carbonilamino". Estos términos cuando se utilizan solos o en conexión con otro grupo se refieren a un grupo amido tal como -N(R^X)-C(O)-

R^Y o $-C(O)-N(R^X)_2$, cuando se utiliza como grupo terminal, y $-C(O)-N(R^X)-$ o $-N(R^X)-C(O)-$, cuando se utiliza como grupo interno, donde R^X y R^Y pueden ser grupos alifáticos, cicloalifáticos, arilo, aralifáticos, heterocicloalifáticos, heteroarilo o heteroaralifáticos. Los ejemplos de grupos amido incluyen alquilamido (tal como alquilcarbonilamino o alquilaminocarbonilo), (heterocicloalifático)amido, (heteroaralquil)amido, (heteroaril)amido, (heterocicloalquil)alquilamido, arilamido, aralquilamido, (cicloalquil)alquilamido o cicloalquilamido.

Un grupo "amino", como se usa en el presente documento, se refiere a $-NR^X R^Y$ en el que cada uno de los grupos R^X y R^Y es independientemente hidrógeno, alifático, cicloalifático, (cicloalifático)alifático, arilo, aralifático, heterocicloalifático, (heterocicloalifático)alifático, heteroarilo, carboxi, sulfanilo, sulfinilo, sulfonilo, (alifático)carbonilo, (cicloalifático)carbonilo, ((cicloalifático)alifático)carbonilo, arilcarbonilo, (aralifático)carbonilo, (heterocicloalifático)carbonilo, ((heterocicloalifático)alifático)carbonilo, (heteroaril)carbonilo o (heteroaralifático)carbonilo, estando cada uno de ellos definido en el presente documento y opcionalmente sustituido. Los ejemplos de grupos amino incluyen alquilamino, dialquilamino o arilamino. Cuando el término "amino" no es el grupo terminal (por ejemplo, alquilcarbonilamino), está representado por $-NR^X-$, donde R^X tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente.

Un grupo "arilo", como se usa en el presente documento, solo o como parte de un resto más grande como en "aralquilo", "aralcoxi" o "ariloxialquilo", se refiere a sistemas anulares monocíclicos (por ejemplo, fenilo); bicíclicos (por ejemplo, indenilo, naftalenilo, tetrahidronaftilo, tetrahidroindenilo); y tricíclicos (por ejemplo, fluorenilo, tetrahydrofluorenilo, tetrahydroantraceno o antraceno), donde el sistema anular monocíclico es aromático o al menos uno de los anillos de un sistema anular bicíclico o tricíclico es aromático. Los grupos bicíclicos y tricíclicos incluyen anillos carbocíclicos de 2-3 miembros benzocondensados. Por ejemplo, un grupo benzocondensado incluye un fenilo condensado con dos o más restos carbocíclicos C_{4-8} . Un arilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que incluyen grupos alifáticos [por ejemplo, alquilo, alqueno o alquino]; cicloalifáticos; (cicloalifático)alifáticos; heterocicloalifáticos; (heterocicloalifático)alifáticos; arilo; heteroarilo; alcoxi; (cicloalifático)oxi; (heterocicloalifático)oxi; ariloxi; heteroariloxi; (aralifático)oxi; (heteroaralifático)oxi; aroilo; heteroarilo; amino; oxo (en un anillo carbocíclico no aromático de un arilo bicíclico o tricíclico benzocondensado); nitro; carboxi; amido; acilo [por ejemplo, (alifático)carbonilo; (cicloalifático)carbonilo; ((cicloalifático)alifático)carbonilo; (aralifático)carbonilo; (heterocicloalifático)carbonilo; ((heterocicloalifático)alifático)carbonilo; o (heteroaralifático)carbonilo]; sulfonilo [por ejemplo, alifático- SO_2- o amino- SO_2-]; sulfinilo [por ejemplo, alifático-S(O)- o cicloalifático-S(O)-]; sulfanilo [por ejemplo, alifático-S-]; ciano; halo; hidroxilo; mercapto; sulfoxi; urea; tiourea; sulfamoilo; sulfamida; o carbamoilo. Como alternativa, un arilo puede no estar sustituido.

Los ejemplos no limitantes de arilos sustituidos incluyen haloarilo [por ejemplo, mono-, di (tal como, *p,m*-dihaloarilo) y (trihalo)arilo]; (carboxi)arilo [por ejemplo, (alcoxicarbonil)arilo, ((aralquil)carboniloxi)arilo y (alcoxicarbonil)arilo]; (amido)arilo [por ejemplo, (aminocarbonil)arilo, (((alquilamino)alquil)aminocarbonil)arilo, (alquilcarbonil)aminoarilo, (arilaminocarbonil)arilo y ((heteroaril)amino)carbonil)arilo]; aminoarilo [por ejemplo, ((alquilsulfonil)amino)arilo o ((dialquil)amino)arilo]; (cianoalquil)arilo; (alcoxi)arilo; (sulfamoil)arilo [por ejemplo, (aminosulfonil)arilo]; (alquilsulfonil)arilo; (ciano)arilo; (hidroxialquil)arilo; ((alcoxi)alquil)arilo; (hidroxil)arilo, ((carboxi)alquil)arilo; (((dialquil)amino)alquil)arilo; (nitroalquil)arilo; ((alquilsulfonil)amino)alquil)arilo; ((heterocicloalifático)carbonil)arilo; ((alquilsulfonil)alquil)arilo; (cianoalquil)arilo; (hidroxialquil)arilo; (alquilcarbonil)arilo; alquilarilo; (trihaloalquil)arilo; *p*-amino-*m*-alcoxicarbonilarilo; *p*-amino-*m*-cianoarilo; *p*-halo-*m*-aminoarilo; o (*m*-(heterocicloalifático)-*o*-(alquil))arilo.

Un "aralifático" tal como un grupo "aralquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alifático (por ejemplo, un grupo alquilo C_{1-4}) que está sustituido con un grupo arilo. Los términos "alifático", "alquilo" y "arilo" se han definido en el presente documento. Un ejemplo de un aralifático tal como un grupo aralquilo es bencilo.

Un grupo "aralquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo (por ejemplo, un grupo alquilo C_{1-4}) que está sustituido con un grupo arilo. Tanto el término "alquilo" como "arilo" se han definido anteriormente. Un ejemplo de un grupo aralquilo es el bencilo. Un aralquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tales como alifáticos [por ejemplo, alquilo, alqueno o alquino, que incluyen carboxialquilo, hidroxialquilo o haloalquilo tal como trifluorometilo], cicloalifáticos [por ejemplo, cicloalquilo o cicloalqueno], (cicloalquil)alquilo, heterocicloalquilo, (heterocicloalquil)alquilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, cicloalquiloxi, heterocicloalquiloxi, ariloxi, heteroariloxi, aralquiloxi, heteroaralquiloxi, aroilo, heteroarilo, nitro, carboxi, alcoxicarbonilo, alquilcarboniloxi, amido [por ejemplo, aminocarbonilo, alquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, (cicloalquilalquil)carbonilamino, arilcarbonilamino, aralquilcarbonilamino, (heterocicloalquil)carbonilamino, (heterocicloalquilalquil)carbonilamino, heteroarilcarbonilamino o heteroaralquilcarbonilamino], ciano, halo, hidroxilo, acilo, mercapto, alquilsulfanilo, sulfoxi, urea, tiourea, sulfamoilo, sulfamida, oxo o carbamoilo.

Un "sistema anular bicíclico", como se usa en el presente documento, incluye estructuras de 6-12 (por ejemplo, 8-12 o 9, 10 o 11) miembros que forman dos anillos, en las que los dos anillos tienen al menos un átomo en común (por ejemplo, 2 átomos en común). Los sistemas anulares bicíclicos incluyen bicicloalifáticos (por ejemplo, bicicloalquilo o bicicloalqueno), bicicloheteroalifáticos, arilos bicíclicos y heteroarilos bicíclicos.

Un grupo "cicloalifático", como se usa en el presente documento, abarca un grupo "cicloalquilo" y un grupo "cicloalqueno", estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido tal como se expone a continuación.

Un grupo "cicloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un anillo carbocíclico saturado mono- o bicíclico (condensado o puenteado) de 3-10 (por ejemplo, 5-10) átomos de carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, adamantilo, norbornilo, cubilo, octahidro-indenilo, decahidro-naftilo, biciclo[3.2.1]octilo, biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[3.3.1]nonilo, biciclo[3.3.2]decilo, biciclo[2.2.2]octilo, adamantilo o ((aminocarbonil)cicloalquil)cicloalquilo.

Un grupo "cicloalqueno", como se usa en el presente documento, se refiere a un anillo carbocíclico no aromático de 3-10 (por ejemplo, 4-8) átomos de carbono que contiene uno o más dobles enlaces. Los ejemplos de grupos cicloalqueno incluyen ciclopentenilo, 1,4-ciclohexadienilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo, hexahidroindenilo, octahidro-naftilo, ciclohexenilo, biciclo[2.2.2]octenilo o biciclo[3.3.1]nonenilo.

Un grupo cicloalquilo o cicloalqueno puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tales como fosfo, alifáticos [por ejemplo, alquilo, alqueno o alquino], cicloalifáticos, (cicloalifático)alifáticos, heterocicloalifáticos, (heterocicloalifático)alifáticos, arilo, heteroarilo, alcoxi, (cicloalifático)oxi, (heterocicloalifático)oxi, ariloxi, heteroariloxi, (aralifático)oxi, (heteroaralifático)oxi, aroilo, heteroaróilo, amino, amido [por ejemplo, (alifático)carbonilamino, (cicloalifático)carbonilamino, ((cicloalifático)alifático)carbonilamino, (aril)carbonilamino, (aralifático)carbonilamino, (heterocicloalifático)carbonilamino, ((heterocicloalifático)alifático)carbonilamino, (heteroaril)carbonilamino o (heteroaralifático)carbonilamino], nitro, carboxi [por ejemplo, HOOC-, alcóxicarbonilo o alquilcarboniloxi], acilo [por ejemplo, (cicloalifático)carbonilo, ((cicloalifático)alifático)carbonilo, (aralifático)carbonilo, (heterocicloalifático)carbonilo, ((heterocicloalifático)alifático)carbonilo o (heteroaralifático)carbonilo], ciano, halo, hidroxilo, mercapto, sulfonilo [por ejemplo, alquil-SO₂- y aril-SO₂-], sulfonilo [por ejemplo, alquil-S(O)-], sulfanilo [por ejemplo, alquil-S-], sulfoxi, urea, tiourea, sulfamilo, sulfamida, oxo o carbamilo.

El término "heterocicloalifático", como se usa en el presente documento, abarca los grupos heterocicloalquilo y los grupos heterocicloalqueno, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido tal como se expone a continuación.

Un grupo "heterocicloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a una estructura anular saturada mono- o bicíclica (condensada o puenteada) de 3-10 miembros (por ejemplo, mono- o bicíclica de 5 a 10 miembros), en la que uno o más átomos anulares corresponden a un heteroátomo (por ejemplo, N, O, S o combinaciones de estos). Los ejemplos de un grupo heterocicloalquilo incluyen piperidilo, piperazilo, tetrahidropirano, tetrahidrofuro, 1,4-dioxolano, 1,4-ditiano, 1,3-dioxolano, oxazolidilo, isoxazolidilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, octahidrobenzofuro, octahidrocromeno, octahidrotiocromeno, octahidroindolilo, octahidropiridinilo, decahidroquinolinilo, octahidrobencotiofenilo, 2-oxabicyclo[2.2.2]octilo, 1-azabicyclo[2.2.2]octilo, 3-azabicyclo[3.2.1]octilo y 2,6-dioxatriciclo[3.3.1.0^{3,7}]nonilo. Un grupo heterocicloalquilo monocíclico se puede condensar con un resto fenilo para formar estructuras, tales como tetrahidroisoquinolina, que se clasificarían como heteroarilos.

Un grupo "heterocicloalqueno", como se usa en el presente documento, se refiere a una estructura anular no aromática mono- o bicíclica (por ejemplo, mono- o bicíclica de 5 a 10 miembros) que contiene uno o más dobles enlaces y en la que uno o más de los átomos anulares corresponden a un heteroátomo (por ejemplo, N, O o S). Los heterocicloalifáticos monocíclicos y bicíclicos se numeran conforme con la nomenclatura química convencional.

Un grupo heterocicloalquilo o heterocicloalqueno puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tales como fosfo, alifáticos [por ejemplo, alquilo, alqueno o alquino], cicloalifáticos, (cicloalifático)alifáticos, heterocicloalifáticos, (heterocicloalifático)alifáticos, arilo, heteroarilo, alcoxi, (cicloalifático)oxi, (heterocicloalifático)oxi, ariloxi, heteroariloxi, (aralifático)oxi, (heteroaralifático)oxi, aroilo, heteroaróilo, amino, amido [por ejemplo, (alifático)carbonilamino, (cicloalifático)carbonilamino, ((cicloalifático)alifático)carbonilamino, (aril)carbonilamino, (aralifático)carbonilamino, (heterocicloalifático)carbonilamino, ((heterocicloalifático)alifático)carbonilamino, (heteroaril)carbonilamino o (heteroaralifático)carbonilamino], nitro, carboxi [por ejemplo, HOOC-, alcóxicarbonilo o alquilcarboniloxi], acilo [por ejemplo, (cicloalifático)carbonilo, ((cicloalifático)alifático)carbonilo, (aralifático)carbonilo, (heterocicloalifático)carbonilo, ((heterocicloalifático)alifático)carbonilo o (heteroaralifático)carbonilo], nitro, ciano, halo, hidroxilo, mercapto, sulfonilo [por ejemplo, alquilsulfonilo o arilsulfonilo], sulfonilo [por ejemplo, alquilsulfonilo], sulfanilo [por ejemplo, alquilsulfanilo], sulfoxi, urea, tiourea, sulfamilo, sulfamida, oxo o carbamilo.

Un grupo "heteroarilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema anular monocíclico, bicíclico o tricíclico que contiene de 4 a 15 átomos anulares, en el que uno o más de los átomos anulares corresponden a un heteroátomo (por ejemplo, N, O, S o combinaciones de estos) y donde el sistema anular monocíclico es aromático o al menos uno de los anillos de los sistemas anulares bicíclicos o tricíclicos es aromático. Un grupo heteroarilo incluye un sistema anular benzocondensado que contiene de 2 a 3 anillos. Por ejemplo, un grupo benzocondensado incluye benzocondensado con uno o dos restos heterocicloalifáticos de 4 a 8 miembros (por ejemplo, indolilo, indolilo, isoindolilo, 3*H*-indolilo, indolinilo, benzo[*b*]furo, benzo[*b*]tiofenilo, quinolinilo o isoquinolinilo). Algunos ejemplos de heteroarilo son azetidino, piridilo, 1*H*-indazolilo, furilo, pirrolilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, benzofuro, isoquinolinilo, benzotiazolilo, xanteno, tioxanteno, fenotiazina, dihidroindol, benzo[1,3]dioxol, benzo[*b*]furo, benzo[*b*]tiofenilo, indazolilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, purilo, cinolilo, quinolilo, quinazolilo, cinolilo, ftalazilo, quinazolilo, quinoxalilo, isoquinolilo, 4*H*-quinolizilo, benzo-1,2,5-tiadiazolilo o 1,8-naftiridilo.

Los heteroarilos monocíclicos incluyen, sin carácter limitante, furilo, tiofenilo, 2*H*-pirrolilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo,

imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 2*H*-piranilo, 4*H*-piranilo, piridilo, piridazilo, pirimidilo, pirazolilo, pirazilo o 1,3,5-triazilo. Los heteroarilos monocíclicos se numeran conforme con la nomenclatura química convencional.

5 Los heteroarilos bicíclicos incluyen, sin carácter limitante, indolizilo, indolilo, isoindolilo, 3*H*-indolilo, indolinilo, benzo[*b*]furilo, benzo[*b*]tiofenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolizilo, isoindolilo, indolilo, benzo[*b*]furilo, benzo[*b*]tiofenilo, indazolilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, purinilo, 4*H*-quinolizilo, quinolilo, isoquinolilo, cinolilo, ftalazilo, quinazolilo, quinoxalilo, 1,8-naftiridilo o pteridilo. Los heteroarilos bicíclicos se numeran conforme con la nomenclatura química convencional.

10 Un heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tales como alifáticos [por ejemplo, alquilo, alquenilo o alquinilo]; cicloalifáticos; (cicloalifático)alifáticos; heterocicloalifáticos; (heterocicloalifático)alifáticos; arilo; heteroarilo; alcoxi; (cicloalifático)oxi; (heterocicloalifático)oxi; ariloxi; heteroariloxi; (aralifático)oxi; (heterocicloalifático)oxi; aroilo; heteroarilo; amino; oxo (en un anillo heterocíclico o carbocíclico no aromático de un
15 heteroarilo bicíclico o tricíclico); carboxi; amido; acilo [por ejemplo, alifaticocarbonilo; (cicloalifático)carbonilo; ((cicloalifático)alifático)carbonilo; (aralifático)carbonilo; (heterocicloalifático)carbonilo; ((heterocicloalifático)alifático)carbonilo; o (heteroaralifático)carbonilo]; sulfonilo [por ejemplo, alifaticosulfonilo o aminosulfonilo]; sulfinilo [por ejemplo, alifaticosulfinilo]; sulfanilo [por ejemplo, alifaticosulfanilo]; nitro; ciano; halo; hidroxilo; mercapto; sulfoxi; urea; tiourea; sulfamoilo; sulfamida; o carbamoilo. Como alternativa, un heteroarilo puede
20 no estar sustituido.

Los ejemplos no limitantes de heteroarilos sustituidos incluyen (halo)heteroarilo [por ejemplo, mono- y di-
(halo)heteroarilo]; (carboxi)heteroarilo [por ejemplo, (alcoxicarbonil)heteroarilo]; cianoheteroarilo; aminoheteroarilo
25 [por ejemplo, ((alquilsulfonil)amino)heteroarilo y ((dialquil)amino)heteroarilo]; (amido)heteroarilo [por ejemplo, aminocarbonilheteroarilo, ((alquilcarbonil)amino)heteroarilo, (((alquil)amino)alquil)aminocarbonilheteroarilo, (((heteroaril)amino)carbonil)heteroarilo, ((heterocicloalifático)carbonil)heteroarilo y ((alquilcarbonil)amino)heteroarilo]; (cianoalquil)heteroarilo; (alcoxi)heteroarilo; (sulfamoilo)heteroarilo [por ejemplo, (aminosulfonil)heteroarilo]; (sulfonil)heteroarilo [por ejemplo, (alquilsulfonil)heteroarilo]; (hidroxialquil)heteroarilo; (alcoxialquil)heteroarilo; (hidroxil)heteroarilo; ((carboxi)alquil)heteroarilo; (((dialquil)amino)alquil)heteroarilo; (heterocicloalifático)heteroarilo; (cicloalifático)heteroarilo; (nitroalquil)heteroarilo; (((alquilsulfonil)amino)alquil)heteroarilo; ((alquilsulfonil)alquil)heteroarilo; (cianoalquil)heteroarilo; (acil)heteroarilo [por ejemplo, (alquilcarbonil)heteroarilo]; (alquil)heteroarilo; o (haloalquil)heteroarilo [por ejemplo, trihaloalquilheteroarilo].

Un "heteroaralifático" (tal como un grupo heteroaralquilo), como se usa en el presente documento, se refiere a un
35 grupo alifático (por ejemplo, un grupo alquilo C₁₋₄) que está sustituido con un grupo heteroarilo. Los términos "alifático", "alquilo" y "heteroarilo" se han definido anteriormente.

Un grupo "heteroaralquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo (por ejemplo, un
grupo alquilo C₁₋₄) que está sustituido con un grupo heteroarilo. Tanto el término "alquilo" como "heteroarilo" se han
40 definido anteriormente. Un heteroaralquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tales como alquilo (que incluye carboxialquilo, hidroxialquilo y haloalquilo tal como trifluorometilo), alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, heterocicloalquilo, (heterocicloalquil)alquilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, cicloalquiloxi, heterocicloalquiloxi, ariloxi, heteroariloxi, aralquiloxi, heteroaralquiloxi, aroilo, heteroarilo, nitro, carboxi, alcoxicarbonilo, alquilcarboniloxi, aminocarbonilo, alquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, (cicloalquilalquil)carbonilamino, arilcarbonilamino, aralquilcarbonilamino, (heterocicloalquil)carbonilamino, (heterocicloalquilalquil)carbonilamino, heteroarilcarbonilamino, heteroaralquilcarbonilamino, ciano, halo, hidroxilo, acilo, mercapto, alquilsulfanilo, sulfoxi, urea, tiourea, sulfamoilo, sulfamida, oxo o carbamoilo.

Las expresiones "resto cíclico" y "grupo cíclico", como se usan en el presente documento, se refieren a sistemas
50 anulares mono-, bi- y tricíclicos que incluyen cicloalifáticos, heterocicloalifáticos, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales se ha definido previamente.

La expresión "sistema anular bicíclico puenteado", como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema
anular heterocicloalifático bicíclico o un sistema anular cicloalifático bicíclico en el que los anillos están enlazados
55 por puentes. Los ejemplos de sistemas anulares bicíclicos puenteados incluyen, sin carácter limitante, adamantanilo, norbornanilo, biciclo[3.2.1]octilo, biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[3.3.1]nonilo, biciclo[3.3.2]decilo, 2-oxabiciclo[2.2.2]octilo, 1-azabiciclo[2.2.2]octilo, 3-azabiciclo[3.2.1]octilo y 2,6-dioxatriciclo[3.3.1.0^{3,7}]nonilo. Un sistema anular bicíclico puenteado puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tales como alquilo (que incluye carboxialquilo, hidroxialquilo y haloalquilo tal como trifluorometilo), alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, heterocicloalquilo, (heterocicloalquil)alquilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, cicloalquiloxi, heterocicloalquiloxi, ariloxi, heteroariloxi, aralquiloxi, heteroaralquiloxi, aroilo, heteroarilo, nitro, carboxi, alcoxicarbonilo, alquilcarboniloxi, aminocarbonilo, alquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, (cicloalquilalquil)carbonilamino, arilcarbonilamino, aralquilcarbonilamino, (heterocicloalquil)carbonilamino, (heterocicloalquilalquil)carbonilamino, heteroarilcarbonilamino, heteroaralquilcarbonilamino, ciano, halo, hidroxilo, acilo, mercapto, alquilsulfanilo, sulfoxi, urea, tiourea, sulfamoilo, sulfamida, oxo o carbamoilo.

65

Un grupo "acilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo formilo o $R^X-C(O)-$ (tal como alquil- $C(O)-$, también denominado "alquilcarbonilo") donde R^X y "alquilo" se han definido previamente. El acetilo y el pivaloilo son ejemplos de grupos acilo.

5 Un "aróilo" o "heteroaróilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un aril- $C(O)-$ o un heteroaril- $C(O)-$. La porción correspondiente al arilo y heteroarilo del aróilo o heteroaróilo está opcionalmente sustituida tal como se ha definido previamente.

10 Un grupo "alcoxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquil- $O-$, donde el "alquilo" se ha definido previamente.

Un grupo "carbamoilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo que tiene la estructura $-O-CO-NR^X R^Y$ o $-NR^X-CO-O-R^Z$, donde R^X y R^Y se han definido anteriormente y R^Z puede ser alifático, arilo, aralifático, heterocicloalifático, heteroarilo o heteroaralifático.

15 Un grupo "carboxi", como se usa en el presente documento, se refiere a $-COOH$, $-COOR^X$, $-OC(O)H$, $-OC(O)R^X$, cuando se utiliza como grupo terminal; o $-OC(O)-$ o $-C(O)O-$ cuando se utiliza como grupo interno.

20 Un grupo "haloalifático", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alifático sustituido con 1-3 halógenos. Por ejemplo, el término haloalquilo incluye el grupo $-CF_3$.

Un grupo "mercapto", como se usa en el presente documento, se refiere a $-SH$.

25 Un grupo "sulfo", como se usa en el presente documento, se refiere a $-SO_3H$ o $-SO_3R^X$ cuando se utiliza como grupo terminal, o $-S(O)_3-$ cuando se utiliza como grupo interno.

Un grupo "sulfamida", como se usa en el presente documento, se refiere a la estructura $-NR^X-S(O)_2-NR^Y R^Z$ cuando se utiliza como grupo terminal, y $-NR^X-S(O)_2-NR^Y-$ cuando se utiliza como grupo interno, en el que R^X , R^Y y R^Z se han definido anteriormente.

30 Un grupo "sulfamoilo", como se usa en el presente documento, se refiere a la estructura $-O-S(O)_2-NR^Y R^Z$, en el que R^Y y R^Z se han definido anteriormente.

35 Un grupo "sulfonamida", como se usa en el presente documento, se refiere a la estructura $-S(O)_2-NR^X R^Y$ o $-NR^X-S(O)_2-R^Z$ cuando se utiliza como grupo terminal; o $-S(O)_2-NR^X-$ o $-NR^X-S(O)_2-$ cuando se utiliza como grupo interno, en el que R^X , R^Y y R^Z se han definido anteriormente.

40 Un grupo "sulfanilo", como se usa en el presente documento, se refiere a $-S-R^X$ cuando se utiliza como grupo terminal, y $-S-$ cuando se utiliza como grupo interno, en el que R^X se ha definido anteriormente. Los ejemplos de sulfanilos incluyen alifático- $S-$, cicloalifático- $S-$, aril- $S-$ o similares.

45 Un grupo "sulfinito", como se usa en el presente documento, se refiere a $-S(O)-R^X$ cuando se utiliza como grupo terminal, y $-S(O)-$ cuando se utiliza como grupo interno, en el que R^X se ha definido anteriormente. Los grupos sulfinito ejemplares incluyen alifático- $S(O)-$, aril- $S(O)-$, (cicloalifático(alifático))- $S(O)-$, cicloalquil- $S(O)-$, heterocicloalifático- $S(O)-$, heteroaril- $S(O)-$ o similares.

50 Un grupo "sulfonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a $-S(O)_2-R^X$ cuando se utiliza como grupo terminal y $-S(O)_2-$ cuando se utiliza como grupo interno, en el que R^X se ha definido anteriormente. Los grupos sulfonilo ejemplares incluyen alifático- $S(O)_2-$, aril- $S(O)_2-$, (cicloalifático(alifático))- $S(O)_2-$, cicloalifático- $S(O)_2-$, heterocicloalifático- $S(O)_2-$, heteroaril- $S(O)_2-$, (cicloalifático(amido(alifático)))- $S(O)_2-$ o similares.

55 Un grupo "sulfoxi", como se usa en el presente documento, se refiere a $-O-S(O)-R^X$ o $-S(O)-O-R^X$ cuando se utiliza como grupo terminal, y $-O-S(O)-$ o $-S(O)-O-$ cuando se utiliza como grupo interno, donde R^X se ha definido anteriormente.

Un grupo "halógeno" o "halo", como se usa en el presente documento, se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

60 Un "alcoxicarbonilo", como se usa en el presente documento, el cual queda abarcado por el término carboxi, utilizado solo o en conexión con otro grupo se refiere a un grupo tal como alquil- $O-C(O)-$.

Un "alcoxialquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo tal como alquil- O -alquil-, en el que el alquilo se ha definido anteriormente.

65 Un "carbonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a $-C(O)-$.

Un "oxo", como se usa en el presente documento, se refiere a $=O$.

El término "fosfo", como se usa en el presente documento, se refiere a fosfinatos y fosfonatos. Los ejemplos de fosfinatos y fosfonatos incluyen $-P(O)(R^P)_2$, en el que R^P es alifático, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, (cicloalifático)oxi, (heterocicloalifático)oxiarilo, heteroarilo, cicloalifático o amino.

5 Un "aminoalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a la estructura $(R^X)_2N$ -alquil-.

Un "cianoalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a la estructura (NC) -alquil-.

10 Un grupo "urea", como se usa en el presente documento, se refiere a la estructura $-NR^X-CO-NR^YR^Z$ y un grupo "tiourea" se refiere a la estructura $-NR^X-CS-NR^YR^Z$ cuando se utiliza como grupo terminal, y $-NR^X-CO-NR^Y$ o $-NR^X-CS-NR^Y$ cuando se utiliza como grupo interno, en las que R^X , R^Y y R^Z se han definido anteriormente.

15 Un grupo "guanidina", como se usa en el presente documento, se refiere a la estructura $-N=C(N(R^XR^Y))N(R^XR^Y)$ o $-NR^X-C(=NR^X)NR^XR^Y$, en las que R^X y R^Y se han definido anteriormente.

El grupo "amidino", como se usa en el presente documento, se refiere a la estructura $-C=(NR^X)N(R^XR^Y)$ en la que R^X y R^Y se han definido anteriormente.

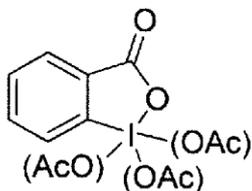
20 En general, el término "vecinal" se refiere a la colocación de sustituciones en un grupo que incluye dos o más átomos de carbono, en el que los sustituyentes se unen a átomos de carbono adyacentes.

En general, el término "germinal" se refiere a la colocación de sustituciones en un grupo que incluye dos o más átomos de carbono, en el que los sustituyentes se unen al mismo átomo de carbono.

25 Las expresiones "terminalmente" e "internamente" se refieren a la posición de un grupo dentro de un sustituyente. Un grupo es terminal cuando el grupo está presente en el extremo del sustituyente que no está unido adicionalmente al resto de la estructura química. El carboxialquilo, es decir, $R^XO(O)C$ -alquilo, es un ejemplo de un grupo carboxi utilizado como grupo terminal. Un grupo es interno cuando el grupo está presente en la parte intermedia de un sustituyente de la estructura química. El alquilcarboxi (por ejemplo, alquil- $C(O)O$ - o alquil- $OC(O)$ -) y el alquilcarboxiarilo (por ejemplo, alquil- $C(O)O$ -aril- o alquil- $O(CO)$ -aril-) son ejemplos de grupos carboxi utilizados como grupos internos.

35 Una "cadena alifática", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alifático ramificado o lineal (por ejemplo, grupos alquilo, grupos alquenilo o grupos alquinilo). Una cadena alifática lineal tiene la estructura $-[CH_2]_v-$, donde v es 1-12. Una cadena alifática ramificada es una cadena alifática lineal que está sustituida con uno o más grupos alifáticos. Una cadena alifática ramificada tiene la estructura $-[CQQ]_v-$ donde Q es independientemente un hidrógeno o un grupo alifático; sin embargo, Q será un grupo alifático en al menos un caso. La expresión "cadena alifática" incluye cadenas de alquilo, cadenas de alquenilo y cadenas de alquinilo, donde el alquilo, alquenilo y alquinilo se han definido anteriormente.

40 El "periyodinano de Dess-Martin" y su abreviatura "DMP", como se usan en el presente documento, se emplean de forma indistinta. DMP se refiere a 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benzoyodoxol-3(1H)-ona que tiene la estructura



45 La frase "opcionalmente sustituido" y la frase "sustituido o no sustituido" se emplean de forma indistinta. Como se describe en el presente documento, los compuestos de la invención pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, tales como los que se ilustran en general anteriormente o como los representados por clases, subclases y especies particulares de la invención. Tal como se describen en el presente documento, las variables R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{10} y otras variables contenidas en las Fórmulas IA y I descritas en el presente documento abarcan grupos específicos, tales como alquilo y arilo.

55 En general, el término "sustituido" ya sea precedido por el término "opcionalmente" o no, se refiere al reemplazo de átomos de hidrógeno en una estructura dada por el radical de un sustituyente específico. Los sustituyentes específicos se describen anteriormente en las definiciones y más adelante en la descripción de compuestos y sus ejemplos. A menos que se indique lo contrario, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo y, cuando más de una posición en una estructura dada pueda estar sustituida con más de un sustituyente seleccionado entre un grupo específico, el sustituyente puede ser el mismo o diferente en cada posición. Un sustituyente anular, tal como heterocicloalquilo, puede estar unido a otro anillo, tal como un cicloalquilo, para formar un sistema anular espirobicíclico, por ejemplo, ambos anillos comparten un átomo en

común. Como un experto en la técnica reconocerá, las combinaciones de sustituyentes contempladas por esta invención son aquellas combinaciones que hacen que se formen compuestos estables o químicamente viables.

5 La frase "estable o químicamente viable", como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos que no se alteran sustancialmente cuando se someten a condiciones que permiten su producción, detección y preferentemente su recuperación, purificación y uso con uno o más de los fines descritos en el presente documento. En algunas realizaciones, un compuesto estable o un compuesto químicamente viable es aquel que no se altera sustancialmente cuando se mantiene a una temperatura menor o igual a 40 °C, en ausencia de humedad o en otras condiciones químicamente reactivas, durante al menos una semana.

10 La expresión "pureza química", como se usa en el presente documento, se refiere al grado en que una sustancia, es decir, el producto o intermedio deseado, no está diluido ni mezclado con material extraño tal como subproductos químicos.

15 A menos que se indique lo contrario, también se pretende que las estructuras representadas en el presente documento incluyan todas las formas isoméricas (por ejemplo, enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales)) de la estructura; por ejemplo, las configuraciones *R* y *S* de cada centro asimétrico, isómeros de doble enlace (*Z*) y (*E*), e isómeros conformacionales (*Z*) y (*E*). Por lo tanto, los isómeros estereoquímicos individuales así como también las mezclas enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales) de los compuestos del presente documento quedan incluidos dentro del alcance de la invención. A menos que se indique lo contrario, todas las formas tautoméricas de los compuestos de la invención quedan incluidas dentro del alcance de la invención. Además, a menos que se indique lo contrario, también se pretende que las estructuras representadas en el presente documento incluyan los compuestos que difieran únicamente en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos que tienen las estructuras del presente documento salvo por el reemplazo de hidrógeno por deuterio o tritio, o el reemplazo de un carbono por un carbono enriquecido en ¹³C o ¹⁴C, quedan incluidos dentro del alcance de esta invención. Tales compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas o sondas analíticas en ensayos biológicos, o como agentes terapéuticos.

30 Las estructuras y la nomenclatura química derivan de ChemDraw, versión 11.0.1, Cambridge, MA.

Cabe destacar que el uso de los descriptores "primero", "segundo", "tercero" o similares se usan para diferenciar elementos independientes (por ejemplo, disolventes, pasos de reacción, procesos, reactivos o similares) y pueden referirse o no al orden relativo o la cronología relativa de los elementos descritos.

35 II. ABREVIATURAS DE USO HABITUAL

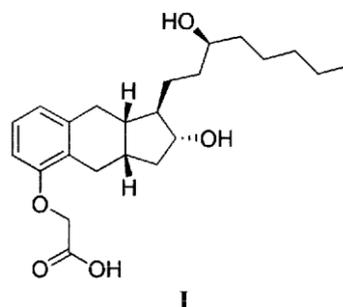
Se usan las siguientes abreviaturas:

| | | |
|----|-------|--|
| 40 | PG | grupo protector |
| | LG | grupo saliente |
| | DCM | diclorometano |
| | Ac | acetilo |
| | THF | tetrahidrofurano |
| | TMS | trimetilsililo |
| 45 | TBS | <i>tert</i> -butildimetilsililo |
| | TIPS | tri- <i>iso</i> -propilsililo |
| | TBDPS | <i>tert</i> -butildifenilsililo |
| | TOM | tri- <i>iso</i> -propilsililoximetilo |
| | DMP | periyodino de Dess-Martin |
| 50 | IBX | ácido 2-yodoxibenzoico |
| | DMF | dimetilformamida |
| | MTBE | éter <i>tert</i> -butil metílico |
| | TBAF | fluoruro de tetra- <i>n</i> -butilamonio |
| | e.d. | exceso diastereomérico |
| 55 | e.e. | exceso enantiomérico |
| | EtOAc | acetato de etilo |
| | DMSO | dimetilsulfóxido |
| | MeCN | acetonitrilo |
| | TCA | ácido tricloroacético |
| 60 | ATP | adenosín trifosfato |
| | EtOH | etanol |
| | Ph | fenilo |
| | Me | metilo |
| | Et | etilo |
| 65 | Bu | butilo |
| | iPr | isopropilo |

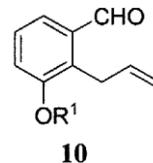
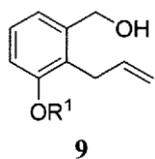
| | |
|-------------------|---|
| tBu | tercbutilo |
| DEAD | azodicarboxilato de dietilo |
| HEPES | ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetanosulfónico |
| DTT | ditiotreitolo |
| 5 MOPS | ácido 4-morfolinopropanosulfónico |
| RMN | resonancia magnética nuclear |
| HPLC | cromatografía de líquidos de alta resolución |
| CLEM | cromatografía de líquidos-espectrometría de masas |
| TLC | cromatografía de capa fina |
| 10 t _R | tiempo de retención |
| HOBt | hidroxibenzotriazol |
| Ms | mesilo |
| Ts | tosilo |
| Tf | triflilo |
| 15 Bs | besilo |
| Ns | nosilo |
| Cbz | carboxibencilo |
| Moz | <i>p</i> -metoxibencilcarbonilo |
| Boc | <i>tert</i> -butiloxicarbonilo |
| 20 Fmoc | 9-fluorenilmetiloxicarbonilo |
| Bz | benzoilo |
| Bn | bencilo |
| PMB | <i>p</i> -metoxibencilo |
| DMPM | 3,4-dimetoxibencilo |
| 25 PMP | <i>p</i> -metoxifenilo |

III. MÉTODOS DE SÍNTESIS

Un aspecto de la presente invención proporciona un método para generar un compuesto de Fórmula I

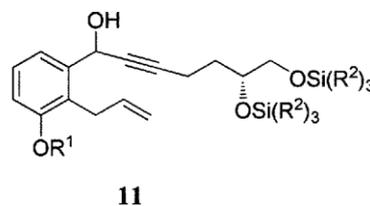
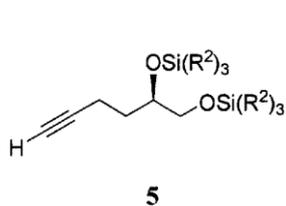


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende las etapas de: i) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 9 con un agente oxidante en presencia de un disolvente orgánico para generar un compuesto de Fórmula 10



en la que R¹ es alquilo C₁₋₆ y el agente oxidante comprende MnO₂ o peryodinano de Dess-Martin;

ii) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula 10 con un compuesto de Fórmula 5 en presencia de una base y un disolvente orgánico para generar un compuesto de Fórmula 11, en el que cada R² se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆ o fenilo; y



45

iii) convertir el compuesto de Fórmula 11 en el compuesto de Fórmula I.

A. Etapa i)

- 5 La etapa i) comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 9 con un agente oxidante en presencia de un disolvente orgánico para generar un compuesto de Fórmula 10



- 10 en la que R¹ es alquilo C₁₋₆.

En algunas implementaciones, R¹ es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *sec*-butilo o *terc*-butilo. Por ejemplo, R¹ es metilo.

- 15 En algunas implementaciones, el agente oxidante de la etapa i) comprende óxido de manganeso (IV), es decir, MnO₂, DMP o IBX. Por ejemplo, el agente oxidante comprende MnO₂ o DMP. Y, en algunos casos, el agente oxidante comprende MnO₂.

- 20 El disolvente orgánico de la etapa i) es cualquier disolvente adecuado que pueda disolver sustancialmente el compuesto de Fórmula 9, y que sea sustancialmente inerte cuando se combine con el agente oxidante y el compuesto de Fórmula 9. En algunas implementaciones, el disolvente orgánico de la etapa i) comprende un disolvente orgánico halogenado. Por ejemplo, el disolvente orgánico halogenado comprende diclorometano, es decir, cloruro de metileno, cloroformo o cualquier combinación de los mismos. En otras implementaciones, el disolvente orgánico (por ejemplo, diclorometano) es anhidro.

- 25 En algunas implementaciones, la reacción de la etapa i) se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre aproximadamente 10 °C y aproximadamente 40 °C. Por ejemplo, la reacción de la etapa i) se lleva a cabo a temperatura ambiente.

- 30 En otras implementaciones, la reacción de la etapa i) se lleva a cabo con agitación, por ejemplo, removiendo.

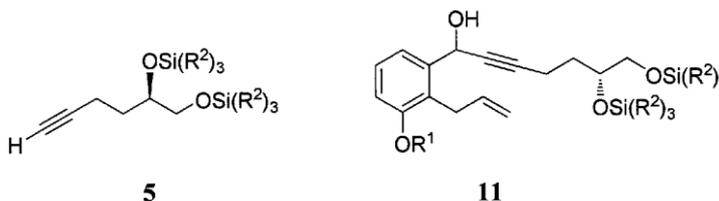
En algunas implementaciones, la reacción de la etapa i) se lleva a cabo en un gas inerte (por ejemplo, nitrógeno gaseoso).

- 35 En otras implementaciones, la reacción de la etapa i) se completa aproximadamente un 99 % (por ejemplo, se completa entre aproximadamente un 95 % y aproximadamente un 99,9 % después de unas 15 h (por ejemplo, de unas 14 a unas 18 h).

- 40 En algunas implementaciones, la etapa i) genera el compuesto de Fórmula 10 con un rendimiento mayor de aproximadamente un 95 % (por ejemplo, de aproximadamente un 95 % a aproximadamente un 99,9 % o aproximadamente un 99 %).

B. Etapa ii)

- 45 La etapa ii) comprende hacer reaccionar el compuesto de Fórmula 10 con un compuesto de Fórmula 5 en presencia de una base y un disolvente orgánico para generar un compuesto de Fórmula 11, en la que cada R² se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆ o fenilo.



- 50 En algunas implementaciones, la base comprende un reactivo alquil-lítico. Los ejemplos de reactivos alquil-líticos incluyen butil-litio, hexil-litio, *sec*-butil-litio y metil-litio. En algunos casos, la base comprende *sec*-butil-litio.

- 55 Los disolventes orgánicos que son útiles en la reacción de la etapa ii) comprenden alcanos, alcanos cíclicos, heterociclos (por ejemplo, THF, 1,4-dioxano o cualquier combinación de los mismos), éteres o cualquier combinación

de los mismos.

En algunas implementaciones, el disolvente orgánico de la etapa **ii**) comprende pentano, hexano, ciclohexano, heptano, THF, 1,4-dioxano, éter dietílico, éter de petróleo, MTBE o cualquier combinación de los mismos. Por ejemplo, el disolvente orgánico de la etapa **ii**) comprende MTBE.

En otras implementaciones, el disolvente orgánico de la etapa **ii**) es anhidro (por ejemplo, MTBE anhidro).

Y, en algunas implementaciones, la base de la etapa **ii**) comprende *sec*-butil-litio y el disolvente orgánico de la etapa **ii**) comprende MTBE.

En algunas implementaciones, el compuesto de Fórmula **5** tiene un e.e. mayor o igual a aproximadamente un 98 % (por ejemplo, de aproximadamente 98,0 % a aproximadamente un 99,9 %). En otras implementaciones, el compuesto de Fórmula **5** tiene una pureza química mayor o igual a aproximadamente un 95 % (por ejemplo, de aproximadamente 97 % a aproximadamente un 99,9 %).

En algunas implementaciones, la reacción de la etapa **ii**) se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre aproximadamente -80 °C y aproximadamente 30 °C (por ejemplo, entre aproximadamente -78 °C y aproximadamente temperatura ambiente).

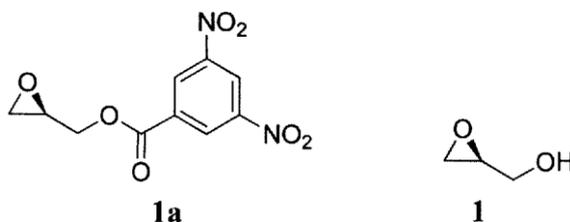
En otras implementaciones, la reacción de la etapa **ii**) se lleva a cabo con agitación, por ejemplo, removiendo.

En algunas implementaciones, la reacción de la etapa **ii**) se lleva a cabo en un gas inerte (por ejemplo, nitrógeno gaseoso).

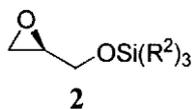
C. Etapas adicionales

Las etapas **iv**)-**vii**) se pueden llevar a cabo opcionalmente con otras etapas descritas en el presente documento para generar el compuesto de Fórmula **1**.

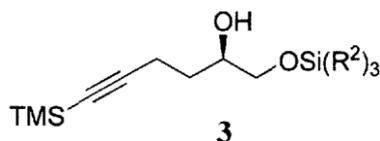
Algunos métodos descritos en el presente documento comprenden además las etapas de: **iv**) calentar a reflujo el compuesto de Fórmula **1a** en presencia de metanol para generar un compuesto de Fórmula **1** con un e.e. mayor de aproximadamente un 98 %;



v) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula **1** con $\text{SiCl}(\text{R}^2)_3$ en condiciones básicas para generar el compuesto de Fórmula **2**;



vi) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula **2** con 1-TMS-1-propino para generar el compuesto de Fórmula **3**;



vii) convertir el compuesto de Fórmula **3** en el compuesto de Fórmula **5**.

La etapa **iv**) es un método estereoselectivo eficiente para generar el compuesto de Fórmula **1** con un e.e. mayor de un 98 % que no requiere cromatografía adicional. Además, en algunas implementaciones, la etapa **iv**) genera el compuesto de Fórmula **1** con un rendimiento de al menos aproximadamente un 90 % (por ejemplo, al menos aproximadamente un 91 % o aproximadamente un 92 %).

En algunas implementaciones descritas en el presente documento, el calentamiento a reflujo del compuesto de Fórmula **1a** se realiza en presencia de un alcohol (por ejemplo, metanol, etanol o cualquier combinación de los mismos). En otras implementaciones, el compuesto de Fórmula **1a** se somete a reflujo en presencia de metanol (por ejemplo, metanol anhidro).

5 En otras implementaciones descritas en el presente documento, el compuesto de Fórmula **1a** se calienta a reflujo en un gas inerte (por ejemplo, nitrógeno).

10 Y, en algunas implementaciones descritas en el presente documento, el compuesto de Fórmula **1a** se calienta a reflujo durante un periodo comprendido entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 3 horas (por ejemplo, aproximadamente 2 h).

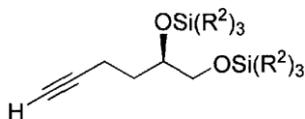
15 La etapa **v)** comprende la protección del grupo funcional hidroxilo del compuesto de Fórmula **1** en condiciones básicas para generar el compuesto que es un éter alquilsilílico de Fórmula **2**.

20 En algunas implementaciones descritas en el presente documento, la base de la etapa **v)** comprende una base que contiene nitrógeno. En algunos ejemplos, la base que contiene nitrógeno comprende Et₃N, imidazol, piperidina, piperazina, cualquier combinación de los mismos o similares. Por ejemplo, la base de la etapa **v)** comprende imidazol.

25 En algunas implementaciones descritas en el presente documento, el reactivo SiCl(R²)₃ de la etapa **v)** comprende cloro-*tert*-butildimetilsilano (TBS-Cl), *tert*-butilclorodifenilsilano (TBDPS-Cl), clorotrimetilsilano (TMS-Cl), cloruro de triisopropilsililoximetilo (TOM-Cl) o clorotriisopropilsilano (TIPS-Cl).

30 En algunas implementaciones descritas en el presente documento, el 1-TMS-1-propino de la etapa **vi)** se hace reaccionar primero con un reactivo alquil-lítico y a continuación se hace reaccionar con el compuesto de Fórmula **2**.

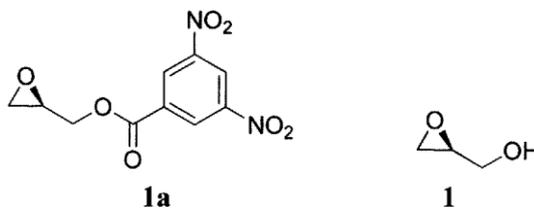
También se describe en el presente documento un método para generar un compuesto de Fórmula **5**



5

en la que cada R² se selecciona independientemente de un alquilo C₁₋₆ o fenilo, que comprende las etapas de:

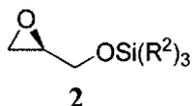
35 **iv)** calentar a reflujo el compuesto de Fórmula **1a** en presencia de metanol para generar un compuesto de Fórmula **1** con un e.e. mayor de aproximadamente un 98 % (por ejemplo, mayor de aproximadamente un 98,5 %, mayor de aproximadamente un 99 % o entre aproximadamente un 98,5 % y aproximadamente un 99,9 %);



1a

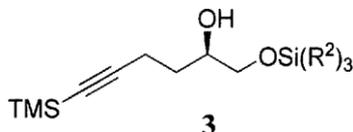
1

40 **v)** hacer reaccionar el compuesto de Fórmula **1** con SiCl(R²)₃, en el que cada R² se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆ o fenilo, en condiciones básicas para generar el compuesto de Fórmula **2**;



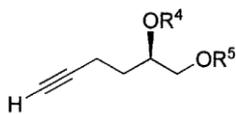
2

45 **vi)** hacer reaccionar el compuesto de Fórmula **2** con 1-TMS-1-propino para generar el compuesto de Fórmula **3**;



3

l) desproteger el compuesto de Fórmula 3 en condiciones básicas para generar un compuesto de Fórmula 4, donde cada R⁴ y R⁵ son H o -OSi(R²)₃; y

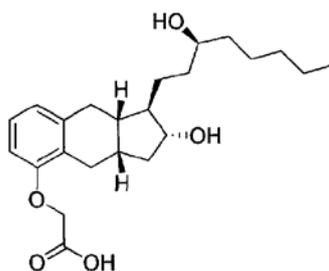


4

ii) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula 4 con SiCl(R²)₃ en condiciones básicas para generar el compuesto de Fórmula 5, en el que el compuesto de Fórmula 5 tiene una pureza química mayor o igual a aproximadamente un 98 % (por ejemplo, mayor de aproximadamente un 98,5 %, mayor de aproximadamente un 99 % o entre aproximadamente un 98,5 % y aproximadamente un 99,9 %) y un e.e. mayor o igual a aproximadamente un 98 % (por ejemplo, de entre aproximadamente un 99 % y aproximadamente un 99,99 %).

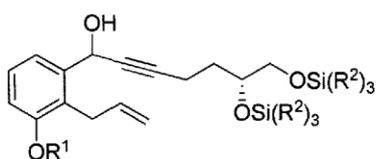
En implementaciones descritas en el presente documento, el compuesto de Fórmula 5 tiene una pureza química mayor o igual a aproximadamente un 95 % (por ejemplo, entre aproximadamente un 97 % y aproximadamente un 99,9 %, o mayor o igual a aproximadamente un 99 %) y un e.e. mayor o igual a aproximadamente un 98 % (por ejemplo, mayor o igual a aproximadamente un 99 %). En algunas implementaciones, el compuesto de Fórmula 5 tiene un e.e. de aproximadamente un 100 %, por ejemplo, mayor o igual a aproximadamente 98 %, mayor o igual a aproximadamente un 99 %, o mayor de un 99 %.

Otro aspecto de la presente invención proporciona un método para generar un compuesto de Fórmula I

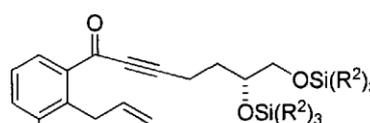


I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende las etapas de: viii) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 11 con un agente oxidante en presencia de un disolvente orgánico para generar un compuesto de Fórmula 12



11



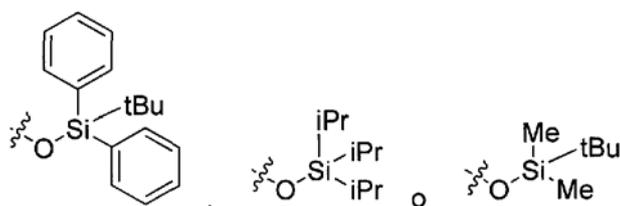
12

en el que R¹ es alquilo C₁₋₆, cada R² se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆ o fenilo y el agente oxidante comprende MnO₂; y ix) convertir el compuesto de Fórmula 12 en el compuesto de Fórmula I.

D. Etapa viii)

La reacción de la etapa viii) consigue oxidar el compuesto de Fórmula 11 para generar el compuesto de Fórmula 12 utilizando un agente oxidante que posee una toxicidad reducida en comparación con los agentes oxidantes basados en cromo tradicionales (por ejemplo, PCC).

En algunas implementaciones, cada uno de los grupos -OSi(R²)₃ en los compuestos de Fórmulas 11 y 12 se selecciona independientemente de



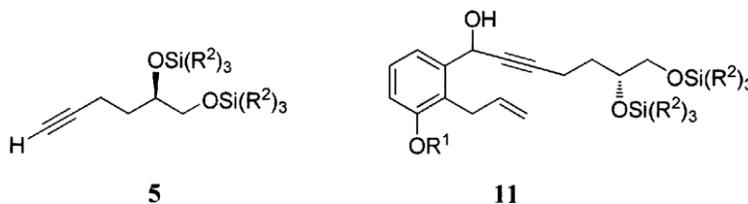
En algunas implementaciones, el disolvente orgánico de la etapa **viii)** comprende un disolvente orgánico halogenado. En algunos ejemplos, el disolvente orgánico halogenado de la etapa **viii)** comprende diclorometano, cloroformo o cualquier combinación de los mismos. En otros ejemplos, el disolvente orgánico de la etapa **viii)** (por ejemplo, diclorometano) es anhidro.

Algunos métodos comprenden además las etapas de: **i)** hacer reaccionar un compuesto de Fórmula **9** con un agente oxidante en presencia de un disolvente orgánico para generar un compuesto de Fórmula **10**



en el que R¹ es alquilo C₁₋₆ y el agente oxidante comprende MnO₂ o peryodinano de Dess-Martin; y **ii)** hacer reaccionar el compuesto de Fórmula **10** con un compuesto de Fórmula **5**

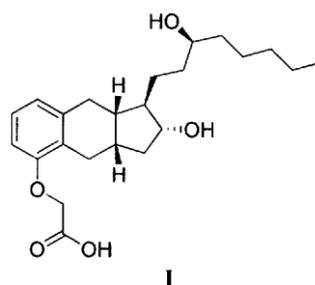
15



en presencia de una base y un disolvente orgánico para generar un compuesto de Fórmula **11**.

Las etapas **i)** y **ii)** se describen, en detalle, anteriormente.

Otro aspecto de la presente invención proporciona un método para generar un compuesto de Fórmula **I**



25

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende las etapas de: **x)** hacer reaccionar un compuesto de Fórmula **12** con un agente reductor en presencia de un disolvente orgánico para generar un compuesto de Fórmula **13**



30

en el que el disolvente orgánico comprende THF, R¹ es alquilo C₁₋₆ y R² se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆ o fenilo; y **xi)** convertir el compuesto de Fórmula **13** en el compuesto de Fórmula **I**.

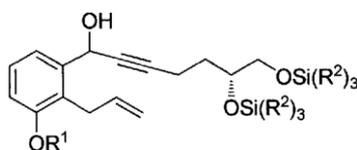
E. Etapa x)

En algunas implementaciones, el agente reductor de la etapa x) comprende un compuesto que es un borano quiral. En algunas implementaciones, el compuesto que es un borano quiral de la etapa x) reacciona con el compuesto de Fórmula 12 para generar el compuesto de Fórmula 13 con un e.d. mayor o igual a aproximadamente un 97 % (por ejemplo, mayor o igual a aproximadamente un 97,5 %). En otras implementaciones, el agente reductor que comprende el borano quiral se forma *in situ* o *ex situ*. Además, en algunos ejemplos, el compuesto que es un borano quiral se selecciona de (R)-1-metil-3,3-difenilhexahidropirrol[1,2-c][1,3,2]oxazaborol, (R)-3,3-difenilhexahidropirrol[1,2-c][1,3,2]oxazaborol, (R)-1-butil-3,3-difenilhexahidropirrol[1,2-c][1,3,2]oxazaborol, (R)-tetrahydro-1,3,3-trifenil-1H,3H-pirrol[1,2-c][1,3,2]oxaborol, (4S)-2-metil-4,5,5-trifenil-1,3,2-oxazaborolidina o cualquier combinación de los mismos.

En algunas implementaciones, el disolvente orgánico de la etapa x) comprende además tolueno.

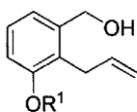
15 Y, en algunas implementaciones, el disolvente orgánico de la etapa x) es anhidro.

Algunos métodos comprenden además la etapa de: viii) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 11 con un agente oxidante para generar el compuesto de Fórmula 12, en el que el agente oxidante comprende MnO_2

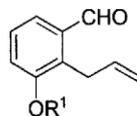


11

Algunos métodos comprenden además las etapas de: i) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 9 con un agente oxidante para generar un compuesto de Fórmula 10; y

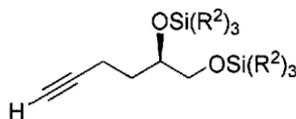


9



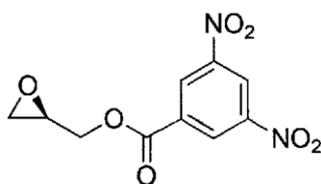
10

ii) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula 10 con un compuesto de Fórmula 5 en presencia de una base y un disolvente orgánico para generar un compuesto de Fórmula 11

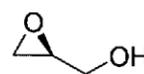


5

Algunos métodos descritos en el presente documento comprenden además las etapas de: iv) calentar a reflujo el compuesto de Fórmula 1a en presencia de metanol para generar un compuesto de Fórmula 1 con un e.e. mayor de aproximadamente un 98 %;

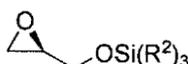


1a



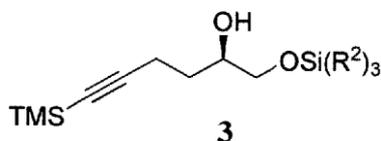
1

v) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula 1 con $SiCl(R^2)_3$ en condiciones básicas para generar el compuesto de Fórmula 2;



2

vi) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula 2 con 1-TMS-1-propino para generar el compuesto de Fórmula 3; y

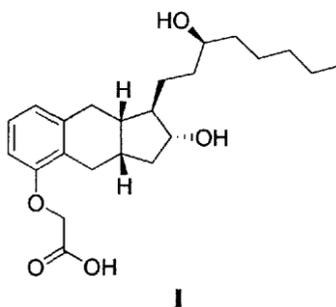


5

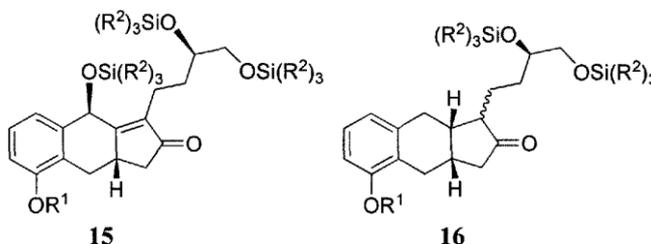
vii) convertir el compuesto de Fórmula 3 en el compuesto de Fórmula 5.

Cada una de las etapas i), ii) y iv)-viii) se ha descrito anteriormente.

10 Otro aspecto de la presente invención proporciona un método para generar un compuesto de Fórmula I



15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende las etapas de: xii) hidrogenar un compuesto de Fórmula 15 en presencia de un disolvente orgánico (por ejemplo, un alcohol (por ejemplo, metanol, etanol o cualquier combinación de los mismos), un THF opcionalmente sustituido (por ejemplo, 2-metil-THF o THF), EtOAc o cualquier combinación de los mismos) para generar el compuesto de Fórmula 16



20

en el que R¹ es alquilo C₁₋₆ y cada R² se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆ o fenilo; y xiii) convertir el compuesto de Fórmula 16 en el compuesto de Fórmula I.

F. Etapa xii)

25

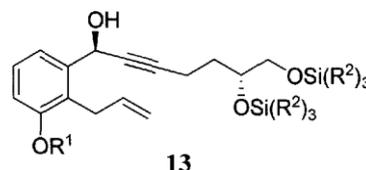
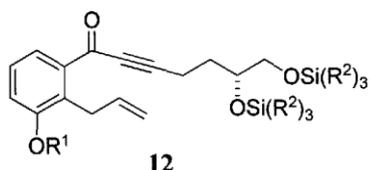
La etapa xii) comprende la hidrogenación mejorada del compuesto de Fórmula 15 para generar el compuesto de Fórmula 16. Algunas implementaciones comprenden la hidrogenación del compuesto de Fórmula 15 en presencia de un alcohol (por ejemplo, metanol o etanol), THF opcionalmente sustituido (por ejemplo, THF o 2-Me-THF) o cualquier combinación de los mismos para generar el compuesto de Fórmula 16. En otras implementaciones, la hidrogenación del compuesto de Fórmula 15 tiene lugar en presencia de un alcohol (por ejemplo, metanol o etanol), THF opcionalmente sustituido (por ejemplo, THF o 2-Me-THF) o cualquier combinación de los mismos y una base (por ejemplo, carbonato de potasio o bicarbonato de potasio).

30

La sustitución del metanol por el etanol tradicional en la etapa xii) produce un rendimiento mejorado (por ejemplo, al menos aproximadamente un 88 %) y una pureza química mejorada para el compuesto de Fórmula 16.

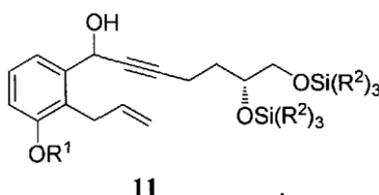
35

Algunos métodos comprenden además las etapas de: x) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 12 con un agente reductor en presencia de un disolvente orgánico para generar un compuesto de Fórmula 13

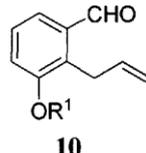
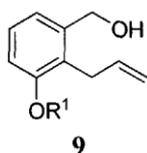


en el que el disolvente orgánico comprende THF; y **xiv)** convertir el compuesto de Fórmula **13** en el compuesto de Fórmula **15**.

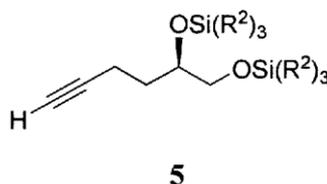
5 Algunos métodos comprenden además las etapas de: **viii)** hacer reaccionar un compuesto de Fórmula **11** con un agente oxidante para generar el compuesto de Fórmula **12**, en el que el agente oxidante comprende MnO₂



10 Algunos métodos comprenden además las etapas de: **i)** hacer reaccionar un compuesto de Fórmula **9** con un agente oxidante para generar un compuesto de Fórmula **10**; y

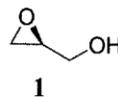
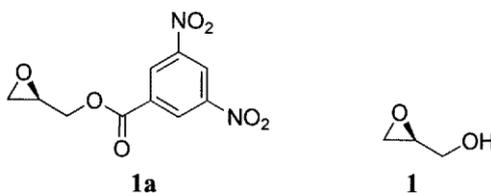


15 **ii)** hacer reaccionar el compuesto de Fórmula **10** con un compuesto de Fórmula **5** en presencia de una base y un disolvente orgánico para generar un compuesto de Fórmula **11**

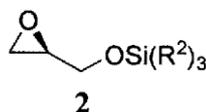


20 En algunas implementaciones, el agente oxidante de la etapa **i)** comprende MnO₂ o peryodinano de Dess-Martin.

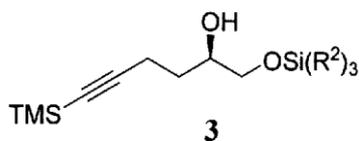
25 Algunos métodos descritos en el presente documento comprenden además las etapas de: **iv)** calentar a reflujo el compuesto de Fórmula **1a** en presencia de metanol para generar un compuesto de Fórmula **1** con un e.e. mayor de aproximadamente un 98 %;



30 **v)** hacer reaccionar el compuesto de Fórmula **1** con SiCl(R²)₃ en condiciones básicas para generar el compuesto de Fórmula **2**;



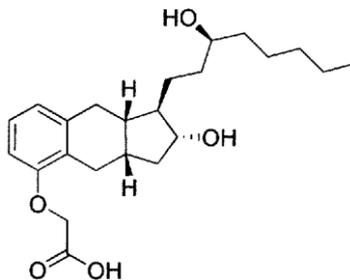
35 **vi)** hacer reaccionar el compuesto de Fórmula **2** con 1-TMS-1-propino para generar el compuesto de Fórmula **3**; y



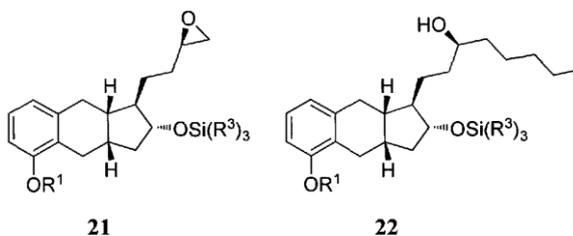
vii) convertir el compuesto de Fórmula 3 en el compuesto de Fórmula 5.

5 Cada una de las etapas i), ii), iv), v)-viii), x) y xiv) se ha descrito anteriormente.

Otro aspecto de la presente invención proporciona un método para generar un compuesto de Fórmula I



10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende las etapas de: xv) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 21 con *n*-butil-litio en presencia de un disolvente orgánico y un catalizador de un metal de transición para generar un compuesto de Fórmula 22



15 en la que R³ es alquilo C₁₋₆ o fenilo; y xvi) convertir el compuesto de Fórmula 22 en el compuesto de Fórmula I.

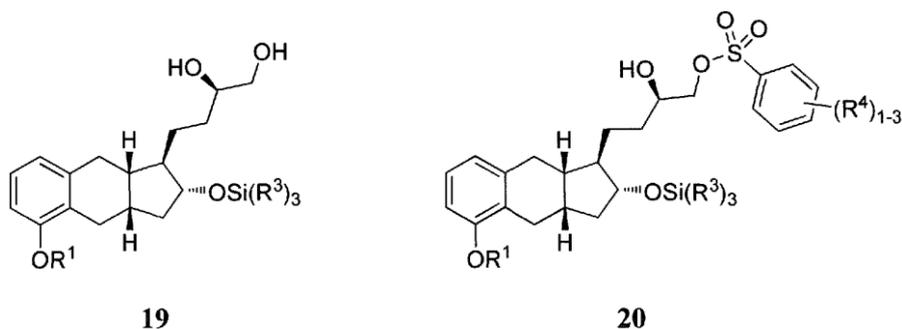
G. Etapa xv)

20 La etapa xv) genera un rendimiento de al menos aproximadamente un 70 % (por ejemplo, al menos aproximadamente un 75 %, al menos aproximadamente un 80 % o aproximadamente un 82 %) para el compuesto de Fórmula 22.

25 En algunas implementaciones, la reacción de la etapa xv) se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre aproximadamente -80 °C y aproximadamente -20 °C (por ejemplo, entre aproximadamente -78 °C y aproximadamente -30 °C).

30 En algunas implementaciones, el catalizador de un metal de transición de la etapa xv) comprende cobre con un estado de oxidación +1. Por ejemplo, el catalizador de un metal de transición comprende un compuesto de cobre o un complejo de cobre, en el que el Cu tiene un estado de oxidación +1. En otros ejemplos, el catalizador de un metal de transición de la etapa xv) comprende CuX, en el que X se selecciona de halógeno, acetato, benzoato, cianuro, hidróxido, nitrato o cualquier combinación de los mismos. En otros ejemplos, el catalizador de un metal de transición de la etapa xv) comprende CuI.

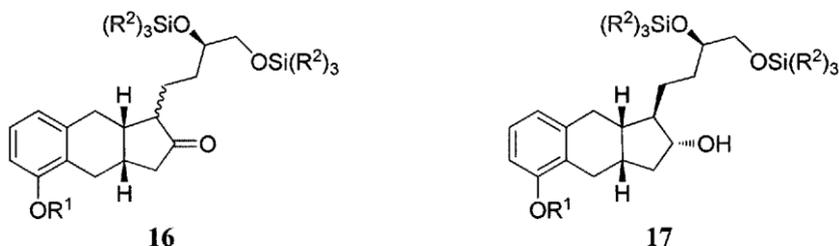
35 Algunos métodos comprenden además las etapas de: xvii) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 19 con cloruro de bencensulfonilo sustituido con R⁴ en condiciones básicas para generar un compuesto de Fórmula 20, donde cada R⁴ se selecciona independientemente de -H o alquilo C₁₋₃; y



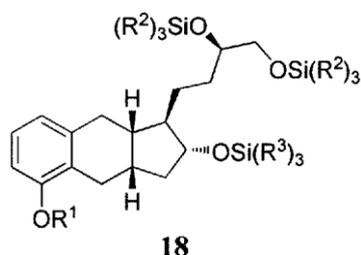
xviii) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula **20** con metanol en condiciones básicas para generar el compuesto de Fórmula **21**.

5 En algunas implementaciones, el cloruro de bencensulfonilo sustituido con R^4 de la etapa **xvii)** es cloruro de 2-mesitilenosulfonilo (cloruro de 2,4,6-trimetilbencenosulfonilo) o cloruro de tosilo (TsCl).

10 Algunos métodos comprenden además las etapas de: **xix)** hacer reaccionar un compuesto de Fórmula **16** con un agente reductor para generar un compuesto de Fórmula **17**;

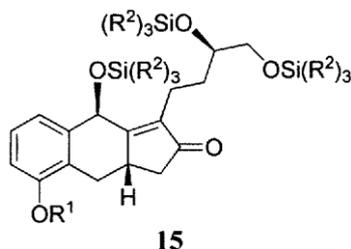


15 **xx)** hacer reaccionar el compuesto de la reivindicación **17** con $Si(R^3)_3Cl$ en condiciones básicas para generar un compuesto de Fórmula **18**; y



xxi) desproteger selectivamente el compuesto de Fórmula **18** para generar el compuesto de Fórmula **19**.

20 Algunos métodos comprenden además las etapas de: **xii)** hidrogenar un compuesto de Fórmula **15**

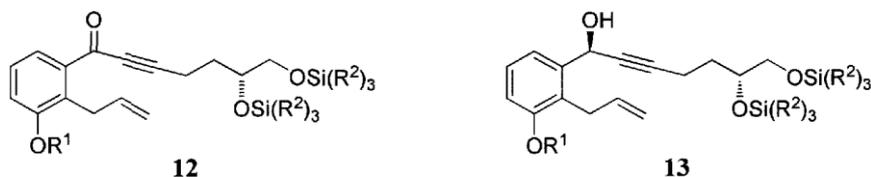


25 en presencia de un disolvente orgánico (por ejemplo, un alcohol (por ejemplo, metanol, etanol o cualquier combinación de los mismos), un THF opcionalmente sustituido (por ejemplo, 2-metil-THF o THF), EtOAc o cualquier combinación de los mismos) para generar el compuesto de Fórmula **16**.

30 En algunas implementaciones, la hidrogenación del compuesto de Fórmula **15** tiene lugar en presencia de una base (por ejemplo, carbonato de potasio o bicarbonato de potasio).

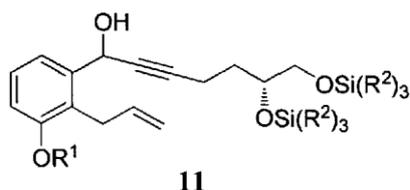
Algunos métodos comprenden además las etapas de: **x)** hacer reaccionar un compuesto de Fórmula **12** con un

agente reductor para generar un compuesto de Fórmula 13; y



5 **xiv)** convertir el compuesto de Fórmula 13 en el compuesto de Fórmula 15.

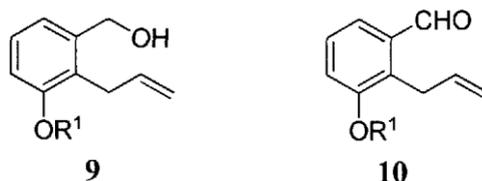
Algunos métodos comprenden además la etapa de: **viii)** hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 11



10 con un agente oxidante para generar el compuesto de Fórmula 12, en el que el agente oxidante comprende MnO₂.

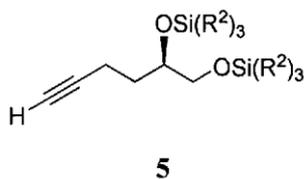
Algunos métodos comprenden además las etapas de: **i)** hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 9 con un agente oxidante para generar un compuesto de Fórmula 10; y

15



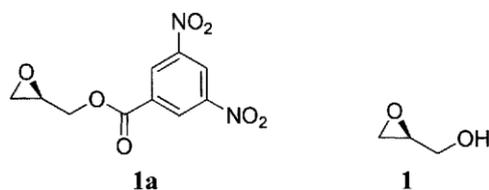
20 **ii)** hacer reaccionar el compuesto de Fórmula 10 con un compuesto de Fórmula 5 en presencia de una base y un disolvente orgánico para generar un compuesto de Fórmula 11

20



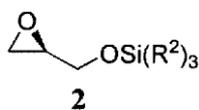
Algunos métodos comprenden además las etapas de: **iv)** calentar a reflujo el compuesto de Fórmula 1a en presencia de metanol para generar un compuesto de Fórmula 1 con un e.e. mayor de aproximadamente un 99 %;

25



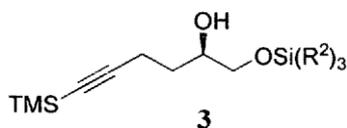
30 **v)** hacer reaccionar el compuesto de Fórmula 1 con SiCl(R²)₃ en condiciones básicas para generar el compuesto de Fórmula 2;

30



35 **vi)** hacer reaccionar el compuesto de Fórmula 2 con 1-TMS-1-propino para generar el compuesto de Fórmula 3; y

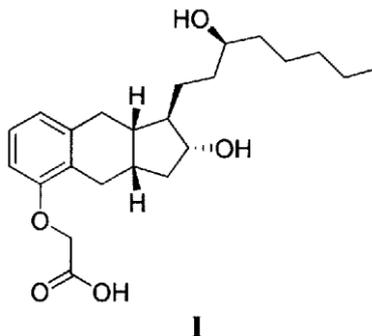
35



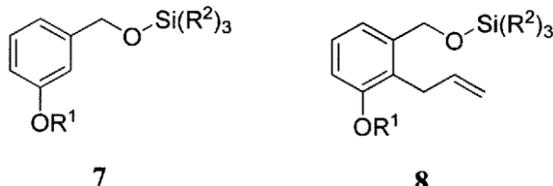
vii) convertir el compuesto de Fórmula **3** en el compuesto de Fórmula **5**.

5 Las etapas **i)**, **ii)**, **iv)-viii)**, **x)**, **xxii)** y **xiv)** se han descrito anteriormente.

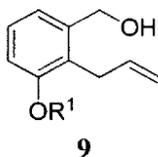
La presente invención también proporciona un método para generar un compuesto de Fórmula **I**



10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende las etapas de: **xxii)** hacer reaccionar un compuesto de Fórmula **7**, en la que R^1 es alquilo C_{1-6} y R^2 se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6} o fenilo, con un 3-haloprop-1-eno en presencia de una base y un disolvente orgánico para generar un compuesto de Fórmula **8**;



xxiii) desproteger el compuesto de Fórmula **8** para generar el compuesto de Fórmula **9**; y



xxiv) convertir el compuesto de Fórmula **9** en el compuesto de Fórmula **I**, donde la base de la etapa **xxii)** comprende *sec*-butil-litio.

25 **H. Etapa xxii)**

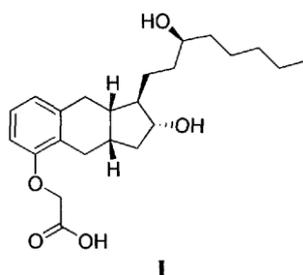
La reacción de la etapa **xxii)** genera el compuesto de Fórmula **8** con una pureza química mejorada sin etapas cromatográficas adicionales.

30 En algunas implementaciones, la reacción de la etapa **xxii)** se lleva a cabo a temperatura ambiente (por ejemplo, de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 30 °C) durante un periodo de aproximadamente 2 h (por ejemplo, de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5 h) y a continuación se enfría hasta una temperatura de aproximadamente 0 °C (por ejemplo, de aproximadamente -5 °C a aproximadamente 5 °C) con agitación.

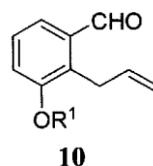
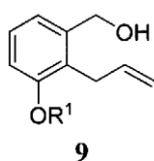
35 En algunas implementaciones, el disolvente orgánico de la etapa **xxii)** comprende uno o más alcanos. Por ejemplo, el disolvente orgánico de la etapa **xxii)** comprende heptanos, ciclohexano o cualquier combinación de los mismos. En otras implementaciones, el disolvente orgánico de la etapa **xxii)** comprende MTBE.

Otro aspecto de la presente invención proporciona un método para generar un compuesto de Fórmula **I**

40

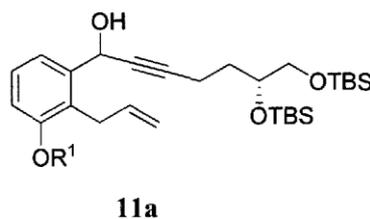
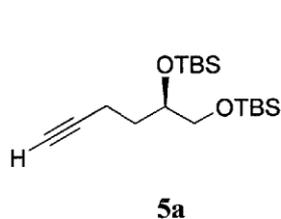


5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende las etapas de: **i)** hacer reaccionar un compuesto de Fórmula **9** con un agente oxidante en presencia de un disolvente orgánico para generar un compuesto de Fórmula **10**



10 en el que R¹ es alquilo C₁₋₆ y el agente oxidante comprende MnO₂ o peryodinano de Dess-Martin;

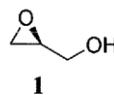
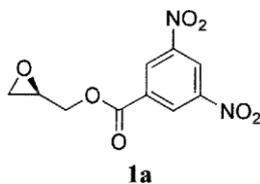
ii) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula **10** con un compuesto de Fórmula **5a** en presencia de una base y un disolvente orgánico para generar un compuesto de Fórmula **11a**; y



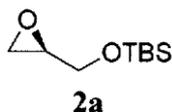
15 **iii)** convertir el compuesto de Fórmula **11a** en el compuesto de Fórmula **I**.

Las etapas **i)** y **ii)** se han descrito en detalle anteriormente.

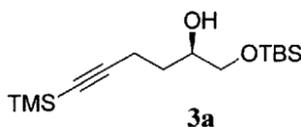
20 Algunos métodos descritos en el presente documento comprenden además las etapas de: **iv)** calentar a reflujo el compuesto de Fórmula **1a** en presencia de metanol para generar un compuesto de Fórmula **1** con un e.e. mayor de aproximadamente un 98 %;



25 **v)** hacer reaccionar el compuesto de Fórmula **1** con TBSCl en condiciones básicas para generar el compuesto de Fórmula **2a**;

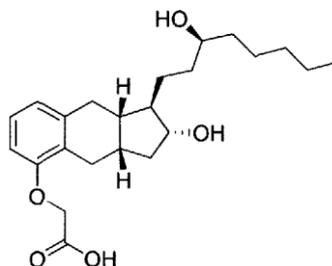


30 **vi)** hacer reaccionar el compuesto de Fórmula **2a** con 1-TMS-1-propino para generar el compuesto de Fórmula **3a**; y



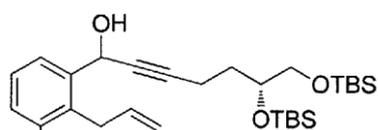
vii) convertir el compuesto de Fórmula 3a en el compuesto de Fórmula 5a.

Otro aspecto de la presente invención proporciona un método para generar un compuesto de Fórmula I

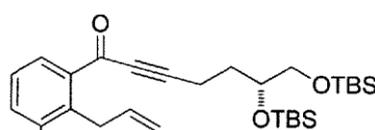


I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende las etapas de: viii) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 11a con un agente oxidante en presencia de un disolvente orgánico para generar un compuesto de Fórmula 12a



11a

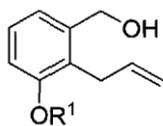


12a

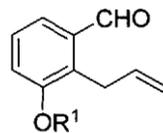
en la que R¹ es alquilo C₁₋₆ y el agente oxidante comprende MnO₂; y ix) convertir el compuesto de Fórmula 12a en el compuesto de Fórmula I.

La etapa viii) se ha descrito anteriormente.

Algunos métodos comprenden además las etapas de: i) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 9 con un agente oxidante en presencia de un disolvente orgánico para generar un compuesto de Fórmula 10

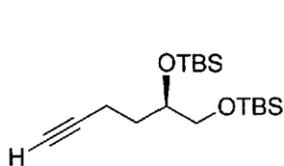


9

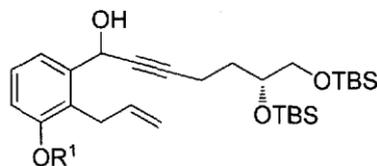


10

en el que el agente oxidante comprende MnO₂ o peryodinano de Dess-Martin; y ii) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula 10 con un compuesto de Fórmula 5a



5a

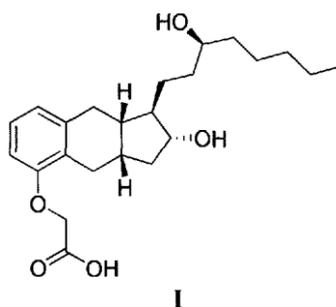


11a

en presencia de una base y un disolvente orgánico para generar un compuesto de Fórmula 11a.

Las etapas i) y ii) se han descrito en detalle anteriormente.

Otro aspecto de la presente invención proporciona un método para generar un compuesto de Fórmula I



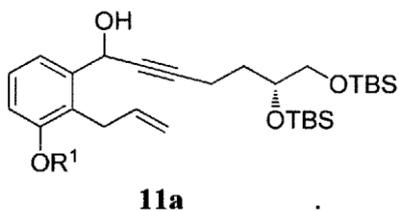
5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende las etapas de: **x)** hacer reaccionar un compuesto de Fórmula **12a** con un agente reductor en presencia de un disolvente orgánico para generar un compuesto de Fórmula **13a**



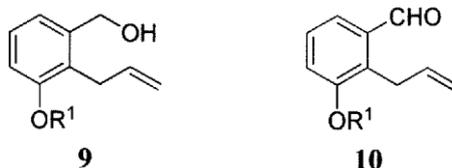
10 en la que el disolvente orgánico comprende THF, R¹ es alquilo C₁₋₆ y cada R² se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆ o fenilo; y **xi)** convertir el compuesto de Fórmula **13** en el compuesto de Fórmula **I**.

Las etapas **x)** y **xi)** se han descrito en detalle anteriormente.

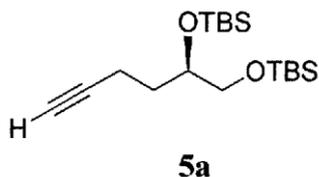
15 Algunos métodos comprenden además la etapa de: **viii)** hacer reaccionar un compuesto de Fórmula **11a** con un agente oxidante para generar el compuesto de Fórmula **12a**, en la que el agente oxidante comprende MnO₂



20 Algunos métodos comprenden además las etapas de: **i)** hacer reaccionar un compuesto de Fórmula **9** con un agente oxidante para generar un compuesto de Fórmula **10**; y



25 **ii)** hacer reaccionar el compuesto de Fórmula **10** con un compuesto de Fórmula **5a** en presencia de una base y un disolvente orgánico para generar un compuesto de Fórmula **11a**



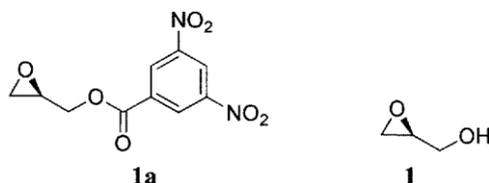
30 En algunas implementaciones, el agente oxidante de la etapa **i)** comprende MnO₂ o peryodinano de Dess-Martin.

En algunas implementaciones, la base de la etapa **ii)** comprende un reactivo alquil-lítico. Por ejemplo, el reactivo alquil-lítico de la etapa **ii)** comprende *sec*-butil-litio.

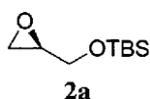
En algunas implementaciones, el disolvente orgánico de la etapa **ii)** comprende pentano, hexano, ciclohexano,

heptano, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter dietílico, éter de petróleo, éter *tert*-butil metílico o cualquier combinación de los mismos. Por ejemplo, el disolvente orgánico de la etapa **ii**) comprende éter *tert*-butil metílico.

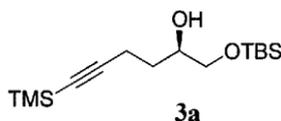
- 5 Algunos métodos descritos en el presente documento comprenden además las etapas de: **iv**) calentar a reflujo el compuesto de Fórmula **1a** en presencia de metanol para generar un compuesto de Fórmula **1** con un e.e. mayor de aproximadamente un 98 %;



- 10 **v**) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula **1** con TBSCl en condiciones básicas para generar el compuesto de Fórmula **2a**;

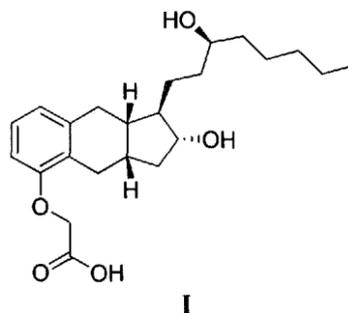


- 15 **vi**) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula **2a** con 1-TMS-1-propino para generar el compuesto de Fórmula **3a**; y



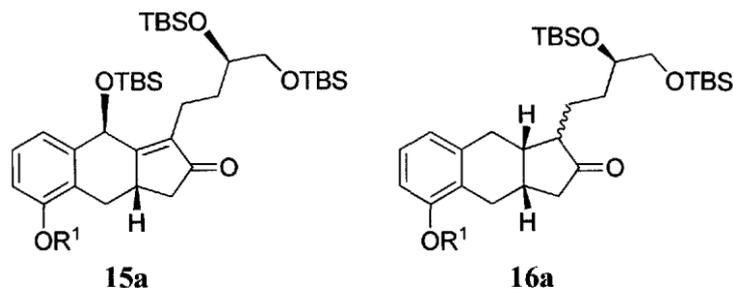
- 20 **vii**) convertir el compuesto de Fórmula **3a** en el compuesto de Fórmula **5a**.

Otro aspecto de la presente invención proporciona un método para generar un compuesto de Fórmula **I**



- 25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende las etapas de: **xii**) hidrogenar un compuesto de Fórmula **15a** en presencia de un disolvente orgánico (por ejemplo, un alcohol (por ejemplo, metanol, etanol o cualquier combinación de los mismos), un THF opcionalmente sustituido (por ejemplo, 2-metil-THF o THF), EtOAc o cualquier combinación de los mismos) para generar el compuesto de Fórmula **16a**

30



en la que R¹ es alquilo C₁₋₆; y **xiii**) convertir el compuesto de Fórmula **16a** en el compuesto de Fórmula **I**.

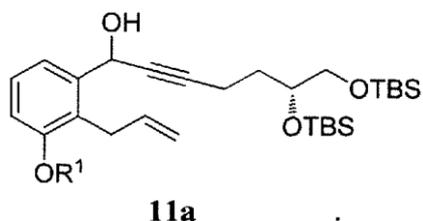
- 35 En algunas implementaciones, la hidrogenación del compuesto de Fórmula **15a** tiene lugar en presencia de una base (por ejemplo, carbonato de potasio o bicarbonato de potasio).

Algunos métodos comprenden además las etapas de: **x)** hacer reaccionar un compuesto de Fórmula **12a** con un agente reductor en presencia de un disolvente orgánico para generar un compuesto de Fórmula **13a**

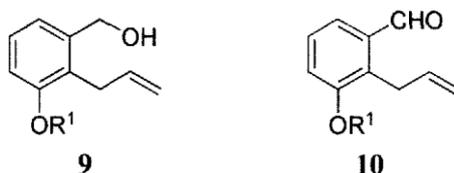


5 en la que el disolvente orgánico comprende THF; y **xiv)** convertir el compuesto de Fórmula **13a** en el compuesto de Fórmula **15a**.

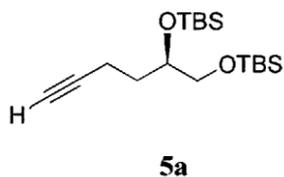
10 Algunos métodos comprenden además las etapas de: **viii)** hacer reaccionar un compuesto de Fórmula **11a** con un agente oxidante para generar el compuesto de Fórmula **12a**, en la que el agente oxidante comprende MnO₂



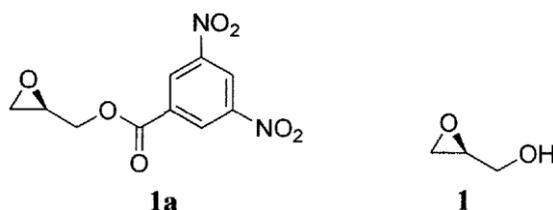
15 Algunos métodos comprenden además las etapas de: **i)** hacer reaccionar un compuesto de Fórmula **9** con un agente oxidante para generar un compuesto de Fórmula **10**; y



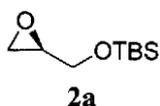
20 **ii)** hacer reaccionar el compuesto de Fórmula **10** con un compuesto de Fórmula **5a** en presencia de una base y un disolvente orgánico para generar un compuesto de Fórmula **11a**



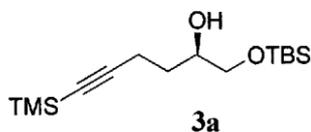
25 Algunos métodos descritos en el presente documento comprenden además las etapas de: **iv)** calentar a reflujo el compuesto de Fórmula **1a** en presencia de metanol para generar un compuesto de Fórmula **1** con un e.e. mayor de aproximadamente un 98 %;



30 **v)** hacer reaccionar el compuesto de Fórmula **1** con TBSCl en condiciones básicas para generar el compuesto de Fórmula **2a**;



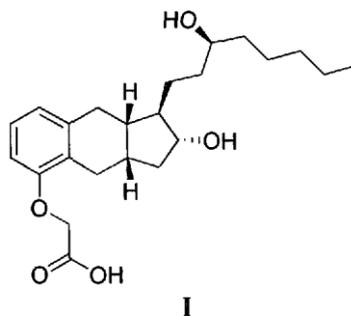
vi) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula 2a con 1-TMS-1-propino para generar el compuesto de Fórmula 3a; y



5

vii) convertir el compuesto de Fórmula 3a en el compuesto de Fórmula 5a.

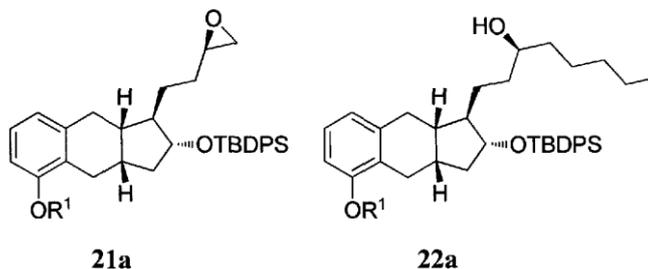
Otro aspecto de la presente invención proporciona un método para generar un compuesto de Fórmula I



10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende las etapas de: xv) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 21a con *n*-butil-litio en presencia de un disolvente orgánico y un catalizador de un metal de transición para generar un compuesto de Fórmula 22a

15

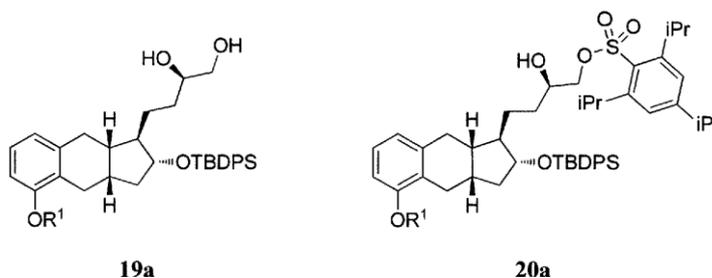


en la que R¹ es alquilo C₁₋₆; y xvi) convertir el compuesto de Fórmula 22a en el compuesto de Fórmula I.

20 En algunas implementaciones, el catalizador de un metal de transición de la etapa xv) comprende un compuesto o complejo que en ambos casos comprende Cu con un estado de oxidación +1. Por ejemplo, el catalizador de un metal de transición de la etapa xv) comprende CuX, donde X se selecciona de halógeno, acetato, benzoato, cianuro, hidróxido, nitrato o cualquier combinación de los mismos. En otros ejemplos, el catalizador de un metal de transición de la etapa xv) comprende CuI.

25

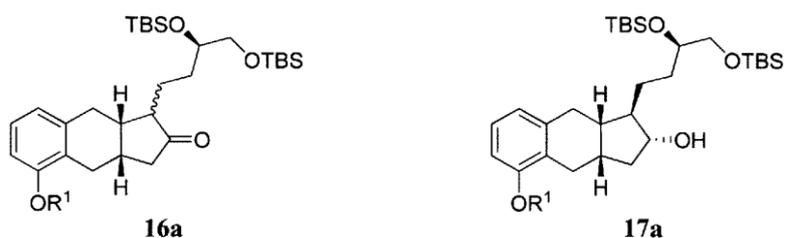
Algunos métodos comprenden además las etapas de: xvii) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 19a con cloruro de triisopropilbencenosulfonilo en condiciones básicas para generar un compuesto de Fórmula 20a; y



30

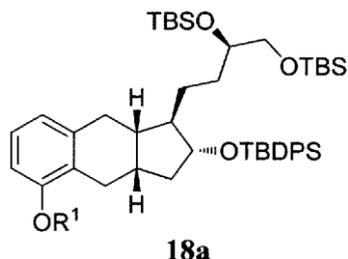
xviii) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula 20a con metanol en condiciones básicas para generar el compuesto de Fórmula 21a.

35 Algunos métodos comprenden además las etapas de: xix) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 16a con un agente reductor para generar un compuesto de Fórmula 17a;



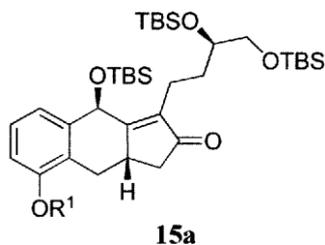
xx) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula **17a** con TBDPSCI en condiciones básicas para generar un compuesto de Fórmula **18a**; y

5



xxi) desproteger selectivamente el compuesto de Fórmula **18a** para generar el compuesto de Fórmula **19a**.

10 Algunos métodos comprenden además la etapa de: **xii)** hidrogenar un compuesto de Fórmula **15a**



15 en presencia de un disolvente orgánico (por ejemplo, un alcohol (por ejemplo, metanol, etanol o cualquier combinación de los mismos), un THF opcionalmente sustituido (por ejemplo, 2-metil-THF o THF), EtOAc o cualquier combinación de los mismos) para generar el compuesto de Fórmula **16a**.

En algunas implementaciones, la hidrogenación del compuesto de Fórmula **15a** tiene lugar en presencia de una base (por ejemplo, carbonato de potasio o bicarbonato de potasio).

20

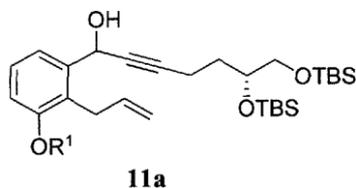
Algunos métodos comprenden además las etapas de: **x)** hacer reaccionar un compuesto de Fórmula **12a** con un agente reductor para generar un compuesto de Fórmula **13a**; y



25

xiv) convertir el compuesto de Fórmula **13a** en el compuesto de Fórmula **15a**.

Algunos métodos comprenden además la etapa de: **viii)** hacer reaccionar un compuesto de Fórmula **11a**

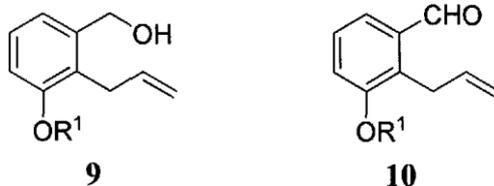


30

con un agente oxidante para generar el compuesto de Fórmula **12a**, en el que el agente oxidante comprende MnO₂.

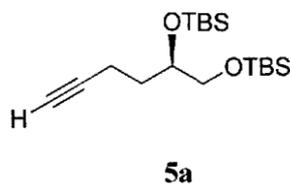
Algunos métodos comprenden además las etapas de: **i)** hacer reaccionar un compuesto de Fórmula **9** con un agente oxidante para generar un compuesto de Fórmula **10**; y

5



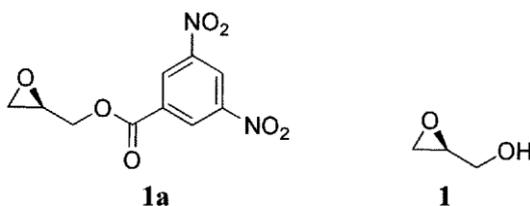
ii) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula **10** con un compuesto de Fórmula **5a** en presencia de una base y un disolvente orgánico para generar un compuesto de Fórmula **11a**

10



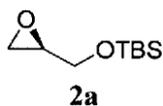
Algunos métodos comprenden además las etapas de: **iv)** calentar a reflujo el compuesto de Fórmula **1a** en presencia de metanol para generar un compuesto de Fórmula **1** con un e.e. mayor de aproximadamente un 98 %;

15



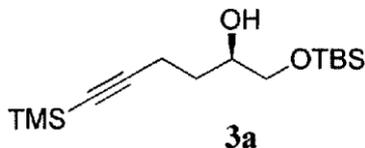
v) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula **1** con TBSCl en condiciones básicas para generar el compuesto de Fórmula **2a**;

20



vi) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula **2a** con 1-TMS-1-propino para generar el compuesto de Fórmula **3a**; y

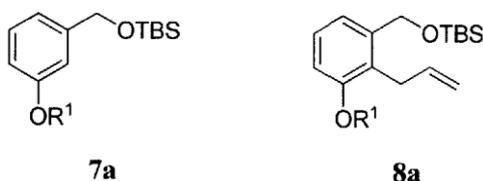
25



vii) convertir el compuesto de Fórmula **3a** en el compuesto de Fórmula **5a**.

30

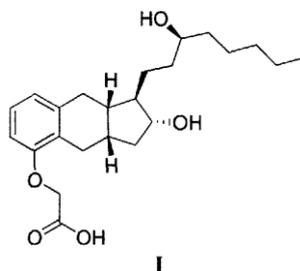
Algunos métodos comprenden además las etapas de: **xxii)** hacer reaccionar un compuesto de Fórmula **7a** con un 3-haloprop-1-eno en presencia de una base y un disolvente orgánico para generar un compuesto de Fórmula **8a**; y



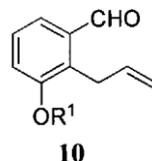
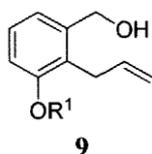
35

xxiii) desproteger el compuesto de Fórmula **8a** para generar el compuesto de Fórmula **9**.

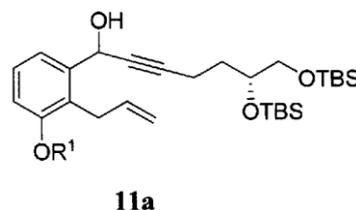
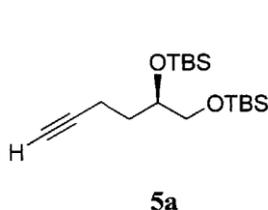
Otro aspecto de la presente invención proporciona un método para generar un compuesto de Fórmula I



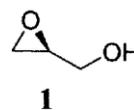
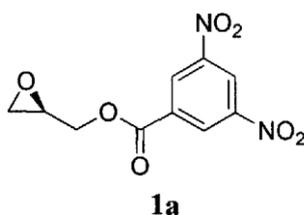
- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende las etapas de: i) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 9 con un agente oxidante para generar un compuesto de Fórmula 10;



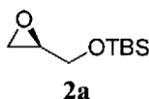
- 10 ii) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula 10 con un compuesto de Fórmula 5a en presencia de una base y un disolvente orgánico para generar un compuesto de Fórmula 11a;



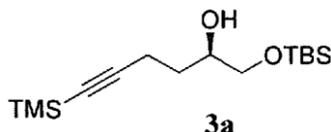
- 15 iv) calentar a reflujo el compuesto de Fórmula 1a en presencia de metanol para generar un compuesto de Fórmula 1 con un e.e. mayor de aproximadamente un 98 %;



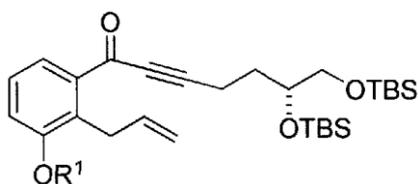
- 20 v) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula 1 con TBSCl en condiciones básicas para generar el compuesto de Fórmula 2a;



- 25 vi) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula 2a con 1-TMS-1-propino para generar el compuesto de Fórmula 3a;

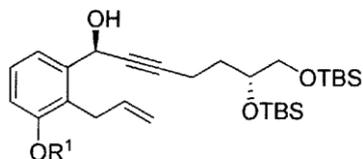


- 30 vii) convertir el compuesto de Fórmula 3a en el compuesto de Fórmula 5a;
viii) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 11a con un agente oxidante para generar el compuesto de Fórmula 12a, en el que el agente oxidante comprende MnO₂;

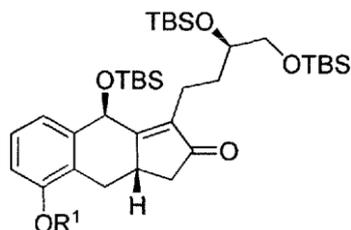
**12a**

x) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 12a con un agente reductor para generar un compuesto de Fórmula 13a;

5

**13a**

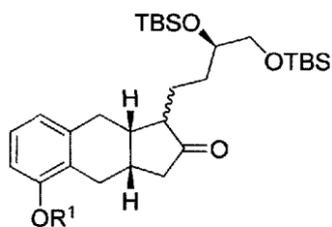
xiv) convertir el compuesto de Fórmula 13a en el compuesto de Fórmula 15a;

**15a**

10

xii) hidrogenar un compuesto de Fórmula 15a en presencia de un disolvente orgánico (por ejemplo, un alcohol (por ejemplo, metanol, etanol o cualquier combinación de los mismos), un THF opcionalmente sustituido (por ejemplo, 2-metil-THF o THF), EtOAc o cualquier combinación de los mismos) para generar el compuesto de Fórmula 16a;

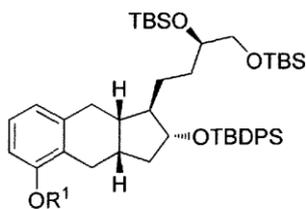
15

**16a**

xix) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 16a con un agente reductor para generar un compuesto de Fórmula 17a;

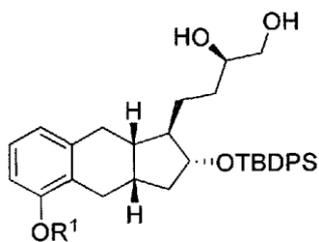
20

xx) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula 17a con TDPSC1 en condiciones básicas para generar un compuesto de Fórmula 18a;

**18a**

25

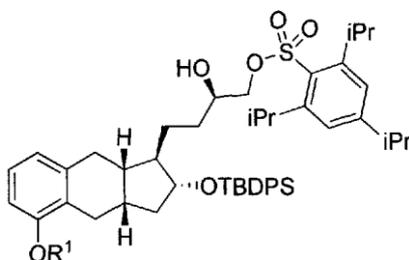
xxi) desproteger selectivamente el compuesto de Fórmula 18a para generar el compuesto de Fórmula 19a;



19a

xvii) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 19a con cloruro de triisopropilbencenosulfonilo en condiciones básicas para generar un compuesto de Fórmula 20a;

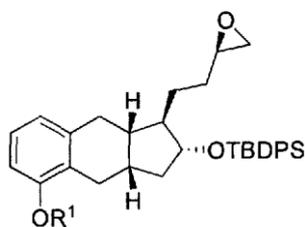
5



20a

xviii) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula 20a con metanol en condiciones básicas para generar el compuesto de Fórmula 21a;

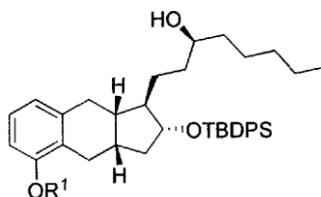
10



21a

xv) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 21a con *n*-butil-litio en presencia de un disolvente orgánico y un catalizador de un metal de transición para generar un compuesto de Fórmula 22a; y

15



22a

xvi) convertir el compuesto de Fórmula 22a en el compuesto de Fórmula I.

20 En algunas implementaciones, la hidrogenación del compuesto de Fórmula 15a tiene lugar en presencia de una base (por ejemplo, carbonato de potasio o bicarbonato de potasio).

25 Algunos métodos comprenden además la etapa de: xxiv) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula I con dietanolamina en presencia de un disolvente orgánico para generar la sal dietanolamínica del compuesto de Fórmula I.

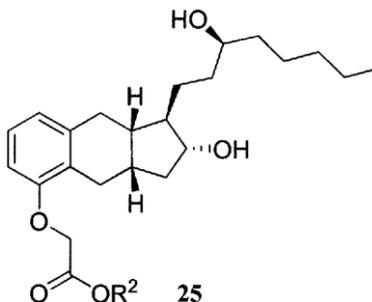
Algunos métodos comprenden además la etapa de: xxva) tratar el compuesto de Fórmula I con un hidróxido de un metal alcalino (por ejemplo, NaOH, KOH o similar, o cualquier combinación de los mismos) en presencia de un alcohol (por ejemplo, etanol, metanol, isopropanol o cualquier combinación de los mismos) para generar la sal de un

metal alcalino (por ejemplo, sal de Na) del compuesto de Fórmula I.

En algunas implementaciones, el hidróxido de un metal alcalino comprende NaOH.

5 En otras implementaciones, el alcohol comprende etanol.

Como alternativa, algunos métodos comprenden además la etapa de: **xxvi**) tratar el compuesto de Fórmula **25**



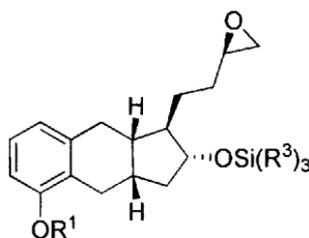
10 en la que R^2 se ha definido anteriormente, con un hidróxido de un metal alcalino (por ejemplo, NaOH, KOH o similar, o cualquier combinación de los mismos), en presencia de un alcohol y agua para generar la sal de un metal alcalino (por ejemplo, sal de Na) del compuesto de Fórmula I.

15 En algunas implementaciones, el alcohol comprende metanol.

Algunos métodos comprenden además la etapa de: **xxvii**) recristalizar la sal dietanolamínica del compuesto de Fórmula I para generar una primera forma pura de la sal dietanolamínica del compuesto de Fórmula I (por ejemplo, con una pureza química mayor o igual a aproximadamente un 90 %, una pureza química mayor o igual a aproximadamente un 95 %, o una pureza química mayor o igual a aproximadamente un 97,5 %). Algunos métodos comprenden además la etapa de: **xxviii**) hacer reaccionar la primera forma pura de la sal dietanolamínica del compuesto de Fórmula I con un ácido para generar una segunda forma pura del compuesto de Fórmula I (por ejemplo, con una pureza química mayor o igual a aproximadamente un 98 %, una pureza química mayor o igual a aproximadamente un 98,5 %, o una pureza química mayor o igual a aproximadamente un 99 %). Y, algunos métodos comprenden además la etapa de: **xxvb**) convertir la segunda forma pura del compuesto de Fórmula I en una sal de un metal alcalino.

20
25

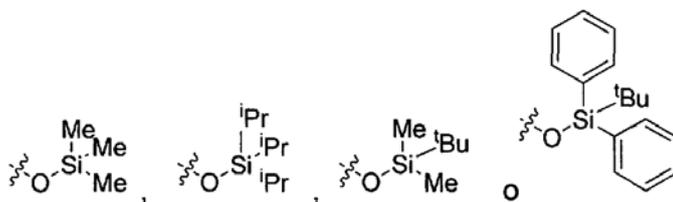
Se describe en el presente documento también un compuesto de Fórmula **21**



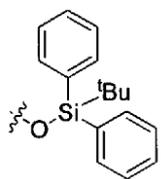
30 en la que R^1 es alquilo C_{1-6} y cada R^3 es independientemente alquilo C_{1-6} o fenilo.

Como se describe en el presente documento, R^1 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *sec*-butilo o *terc*-butilo.

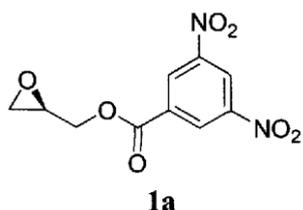
35 Como se describe en el presente documento, el grupo $-OSi(R^3)_3$ se selecciona de



40 Como se describe en el presente documento, R^1 es metilo y el grupo $-OSi(R^3)_3$ es

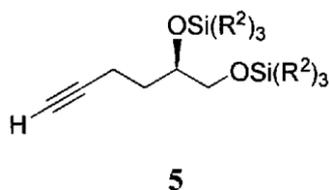


También se describe en el presente documento un compuesto de Fórmula 1a



5

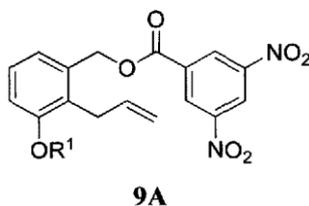
Se describe además en el presente documento un compuesto de Fórmula 5



10

en el que cada R² se selecciona independientemente de un alquilo C₁₋₆ o fenilo.

Se describe en el presente documento también un compuesto de Fórmula 9a

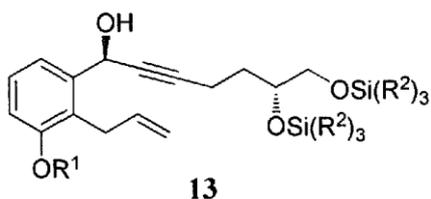


15

en el que R¹ es alquilo C₁₋₆.

Se describe además en el presente documento un compuesto de Fórmula 13

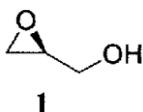
20



en el que R¹ es alquilo C₁₋₆ y cada R² se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆ o fenilo.

25

También se describe en el presente documento un método para purificar un compuesto de Fórmula 1



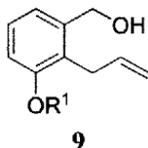
30

que comprende las etapas de: **xxx**) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 1 con un reactivo derivatizante para generar un precipitado que es sustancialmente insoluble en diclorometano o una mezcla de este (por ejemplo, una mezcla que comprende diclorometano y un alcano (por ejemplo, heptano) (por ejemplo, una mezcla que comprende diclorometano y un porcentaje mayor o igual a aproximadamente un 50 % en volumen de heptano)); **xxxi**) recoger el precipitado y calentar a reflujo el precipitado en un disolvente que comprende un alcohol para generar el compuesto

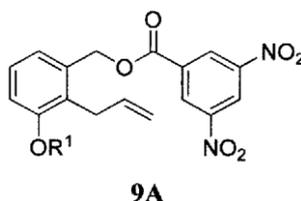
de Fórmula 1 con una pureza química mayor o igual a aproximadamente un 98 % (por ejemplo, mayor o igual a aproximadamente un 98,5 %, mayor o igual a aproximadamente un 99 %, o mayor o igual a aproximadamente un 99,5 %) y un e.e. mayor o igual a aproximadamente un 98 % (por ejemplo, mayor o igual a aproximadamente un 98,5 %, mayor o igual a aproximadamente un 99 %, o mayor o igual a aproximadamente un 99,5 %); en el que el método excluye el uso de cualquier cromatografía en columna (por ejemplo, HPLC).

En algunas implementaciones, el reactivo derivatizante comprende cloruro de 3,5-dinitrobenzoilo y el alcohol comprende metanol.

Otro aspecto descrito en el presente documento proporciona un método para purificar un compuesto de Fórmula 9



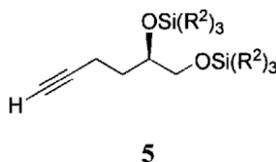
que comprende las etapas de: **xi)** hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 9, en el que R¹ es alquilo C₁₋₆, con cloruro de 3,5-dinitrobenzoilo para generar un precipitado que comprende un compuesto de Fórmula 9A; y



xlii) recoger el precipitado y tratar el precipitado con una base en presencia de un alcohol para generar el compuesto de Fórmula 9 con una pureza química mayor o igual a aproximadamente un 95 % (por ejemplo, mayor o igual a aproximadamente un 98 %, mayor o igual a aproximadamente un 99 %, o mayor o igual a aproximadamente un 99,5 %); donde el método excluye el uso de cualquier cromatografía en columna (por ejemplo, HPLC).

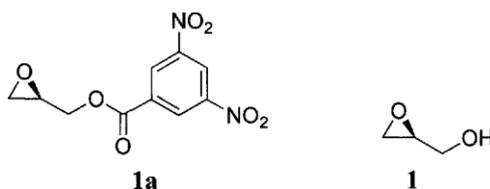
Algunos métodos comprenden además la etapa de: **xliii)** recristalizar el precipitado de la etapa **xlii)**.

Otro aspecto descrito en el presente documento proporciona un método para generar un compuesto de Fórmula 5

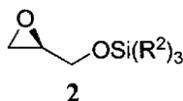


en el que cada R² se selecciona independientemente de un alquilo C₁₋₆ o fenilo, que comprende las etapas de:

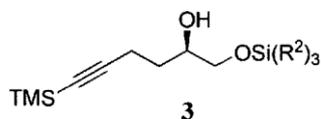
iv) calentar a reflujo el compuesto de Fórmula 1a en presencia de metanol para generar un compuesto de Fórmula 1 con un e.e. mayor de aproximadamente un 98 %;



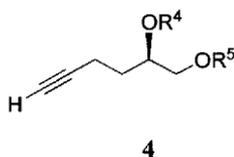
v) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula 1 con SiCl(R²)₃, en el que cada R² es independientemente alquilo C₁₋₆ o fenilo, en condiciones básicas para generar el compuesto de Fórmula 2;



vi) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula 2 con 1-TMS-1-propino para generar el compuesto de Fórmula 3;



5 I) desproteger el compuesto de Fórmula 3 en condiciones básicas para generar un compuesto de Fórmula 4, en el que cada R^4 y R^5 son H o $-\text{OSi}(\text{R}^2)_3$; y

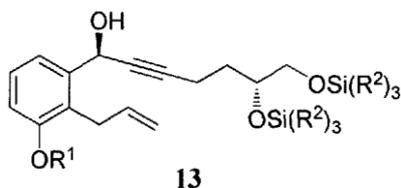


10 li) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula 4 con $\text{SiCl}(\text{R}^2)_3$ en condiciones básicas para generar el compuesto de Fórmula 5, donde el compuesto de Fórmula 5 tiene una pureza química mayor o igual a aproximadamente un 98 % (por ejemplo, mayor o igual a aproximadamente un 98,5 %, mayor o igual a aproximadamente un 99 %, o mayor o igual a aproximadamente un 99,5 %) y un e.e. mayor o igual a aproximadamente un 98 % (por ejemplo, mayor o igual a aproximadamente un 98,5 %, mayor o igual a aproximadamente un 99 %, o mayor o igual a aproximadamente un 99,5 %).

Las etapas iv)-vi) se han descrito anteriormente.

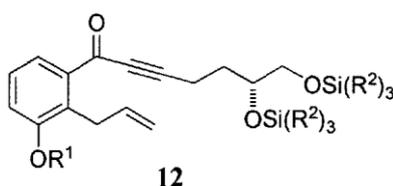
Se describe en el presente documento también un método para generar un compuesto de Fórmula 13

20



en el que R^1 es alquilo C_{1-6} y cada R^2 se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6} o fenilo, que comprende la etapa de: x) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 12 con (*R*)-1-metil-3,3-difenilhexahidropirrol[1,2-c][1,3,2]oxazaborol en presencia de un disolvente orgánico que comprende THF y tolueno para generar un compuesto de Fórmula 13

25



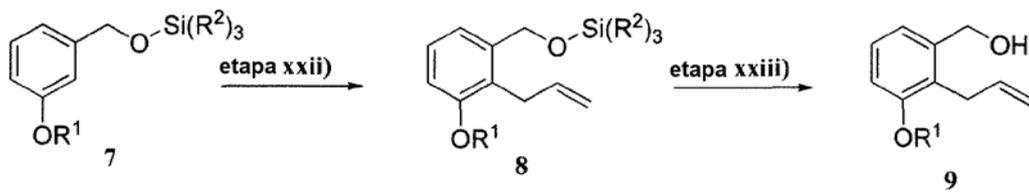
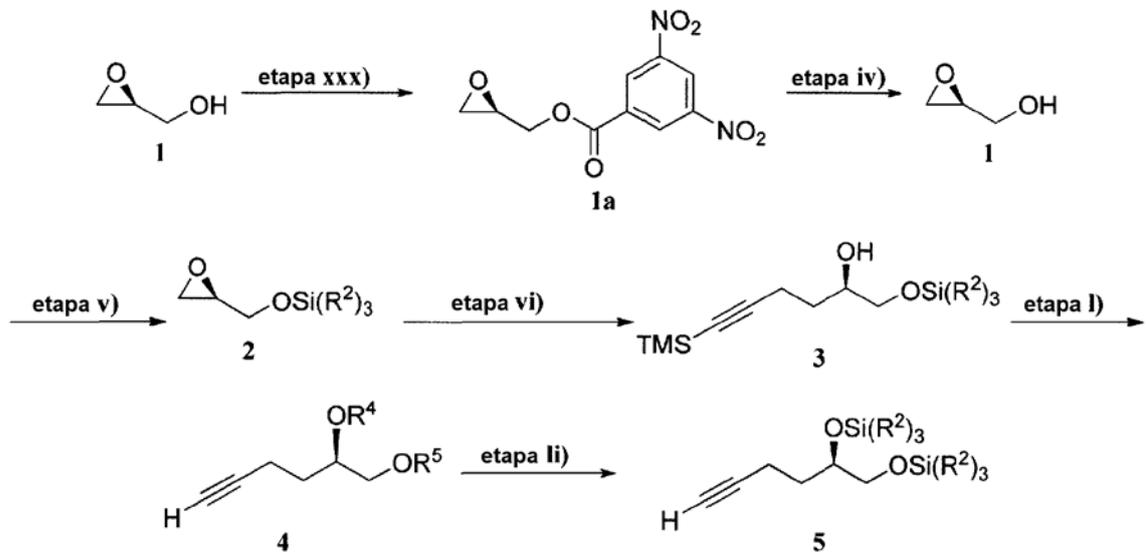
30 en el que el compuesto de Fórmula 13 tiene una pureza química mayor o igual a aproximadamente un 97 % (por ejemplo, mayor o igual a aproximadamente un 97,5 %, mayor o igual a aproximadamente un 98 %) y un e.d. mayor o igual a aproximadamente un 97 % (por ejemplo, mayor o igual a aproximadamente un 97,5 %, mayor o igual a aproximadamente un 98 %, o mayor o igual a aproximadamente un 98,5 %).

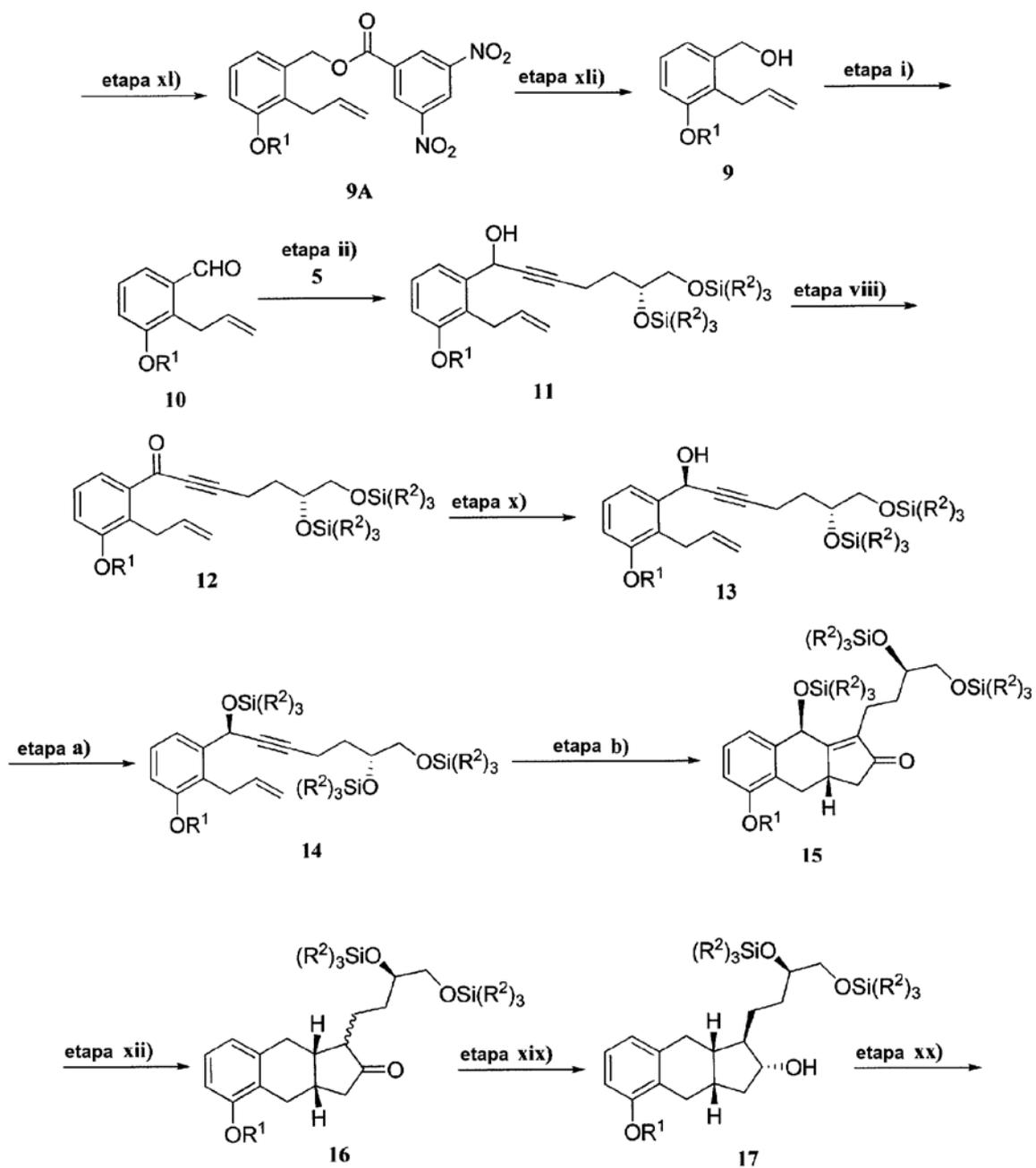
35 La etapa x) se describe en detalle anteriormente.

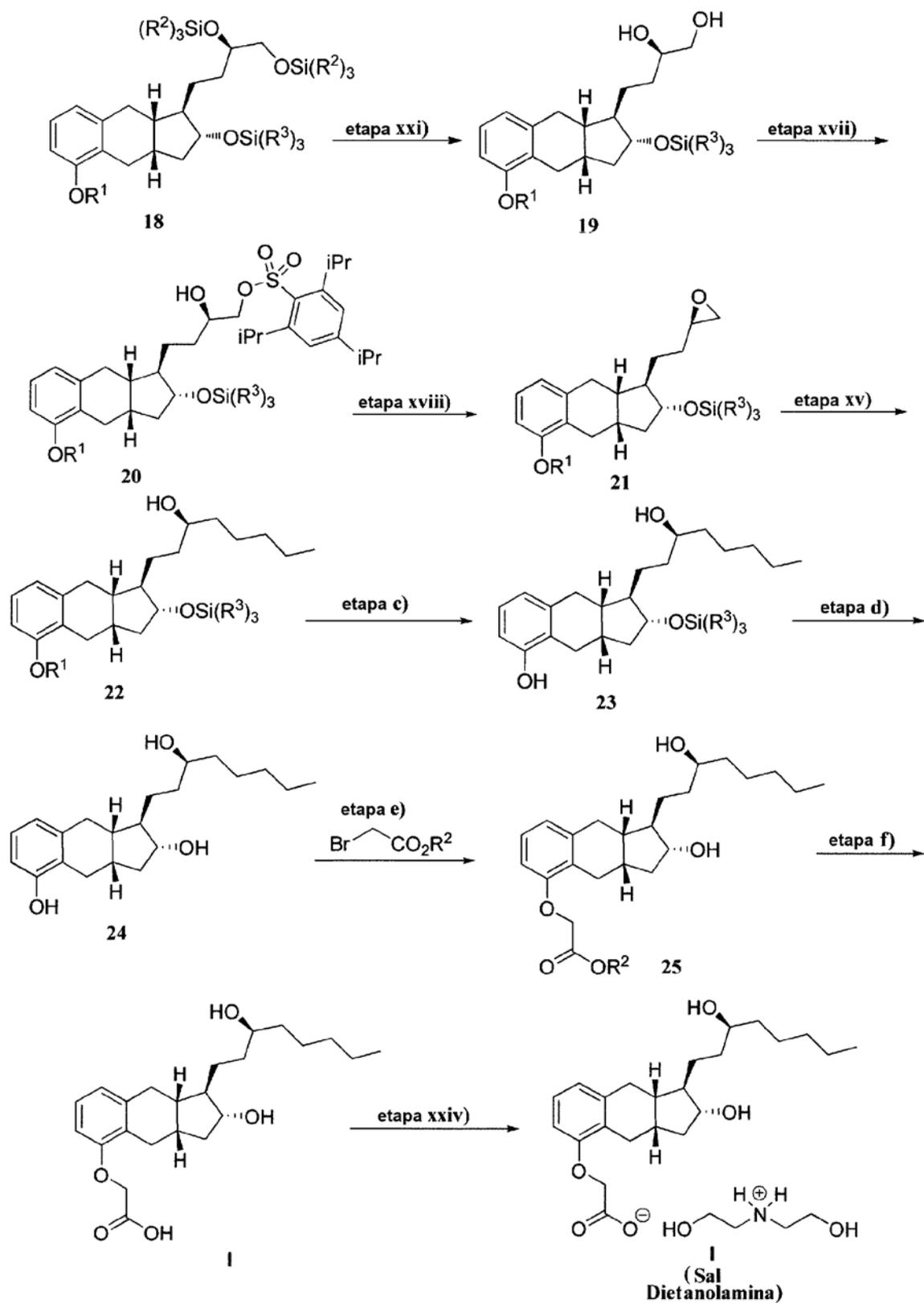
IV. ESQUEMA SINTÉTICO GENERAL

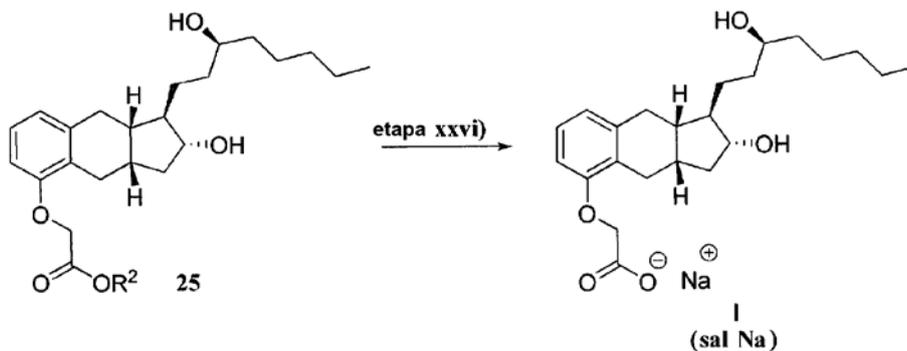
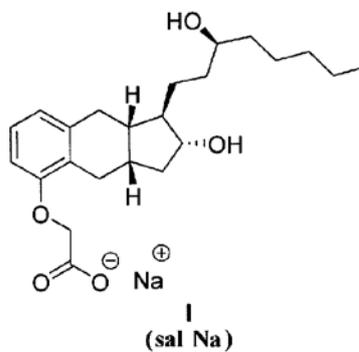
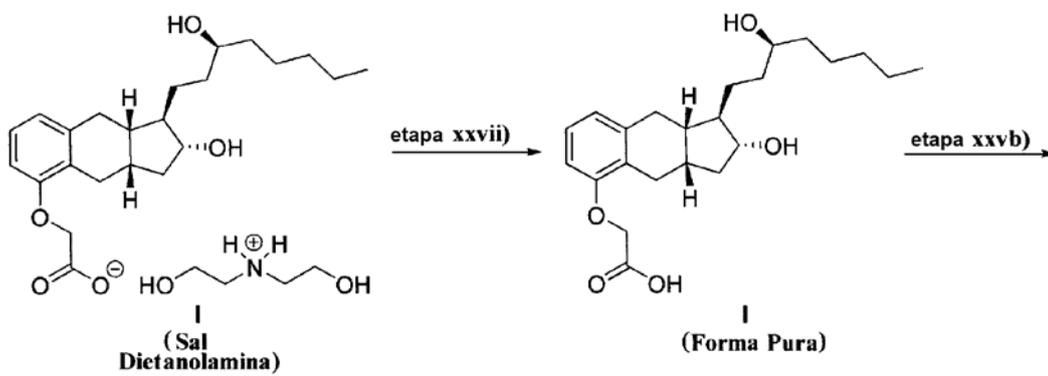
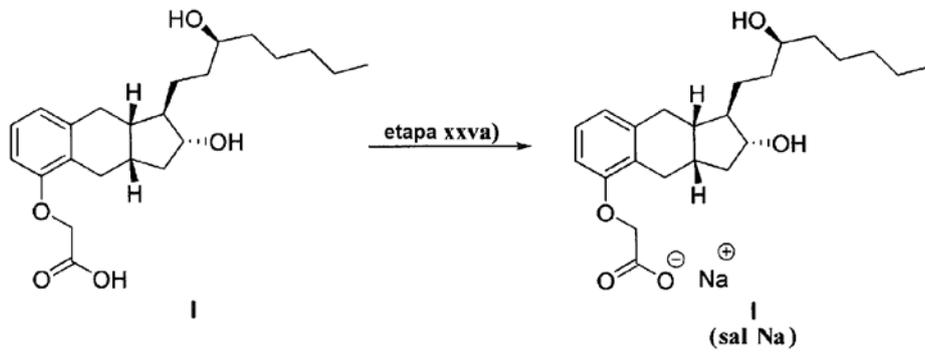
A continuación se proporcionan esquemas generales para generar compuestos de Fórmula I y sales de los mismos.

40









En los esquemas de reacción generales anteriores, R¹, R² y R³ son como se han definido anteriormente.

5 Algunos métodos de la presente invención comprenden una o más de las siguientes condiciones de reacción:

Etapa **xxx**): 1. cloruro de 3,5-dinitrobenzoílo, DMAP, NEt₃, CH₂Cl₂, de 0 °C a TA

2. recristalización

5 Etapa **iv**): MeOH, reflujo

Etapa **v**): TBSCl, imidazol, DMF, 0 °C

Etapa **vi**): 1-TMS-1-propino, *sec*-BuLi, Cul, MTBE, -78 °C

Etapa **l**): KOH, EtOH

Etapa **li**): TBSCl, imidazol, DMF, 0 °C

10 Etapa **xxii**): 3-bromoprop-1-eno, *sec*-BuLi, Heptanos, 0 °C

Etapa **xxiii**): HCl ac. 1 N, MeOH

Etapa **xl**): 1. cloruro de 3,5-dinitrobenzoílo, DMAP, NEt₃, CH₂Cl₂, de 0 °C a TA

2. recristalización

15

Etapa **xli**): KOH, MeOH

Etapa **ij**): MnO₂, CH₂Cl₂

Etapa **ii**): compuesto de Fórmula 5, *sec*-BuLi, THF, de -78 °C a TA

Etapa **viii**): MnO₂, CH₂Cl₂

20 Etapa **x**): (*R*)-1-metil-3,3-difenilhexahidropirrolol[1,2-*c*][1,3,2]oxazaborol, BH₃, DMS, tolueno/THF

Etapa **a**): TBSCl, imidazol, DMF, 0 °C

Etapa **b**): 1. Co₂(CO)₈, CH₂Cl₂, TA

2. CH₃CN, reflujo

25

Etapa **xii**): H₂, 10 % Pd/C, K₂CO₃, MeOH o THF

Etapa **xix**): NaBH₄ ac. NaOH, EtOH, -10 °C

Etapa **xx**): TBDPSCI, imidazol, DMF, 50 °C

Etapa **xxi**): HCl ac., THF/MeOH o TBAF, THF, 0 °C

30 Etapa **xvii**): cloruro de triisopropilbencenosulfonilo, Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂, de 0 °C a TA

Etapa **xviii**): K₂CO₃, MeOH

Etapa **xv**): *n*BuLi, Cul, THF, de -78 °C a TA

Etapa **c**): Ph₂PH, *n*BuLi, THF, de -20 °C a reflujo

Etapa **d**): TBAF, THF, 50 °C

35 Etapa **e**): 2-bromoacetato sustituido con R², K₂CO₃, KI, acetona

Etapa **f**): KOH, MeOH

Etapa **xxiv**): dietanolamina, EtOAc, EtOH, de reflujo a TA

Etapa **xxva**): NaOH, EtOH

Etapa **xxvb**): NaOH, EtOH

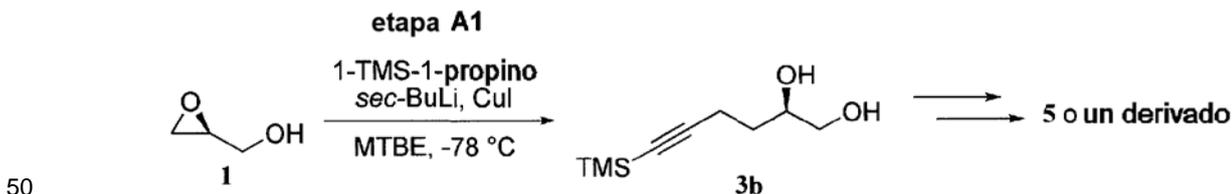
40 Etapa **xxvi**): NaOH, H₂O, MeOH

Etapa **xxvii**): HCl ac. 3 N, H₂O

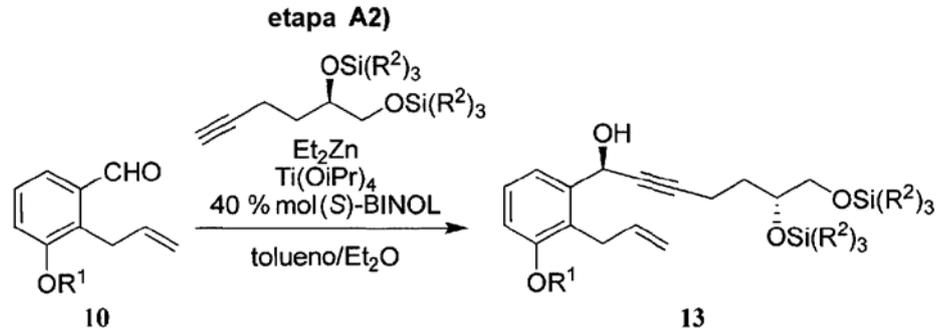
VI. ETAPAS ALTERNATIVAS

45 La presente invención también proporciona las siguientes etapas sintéticas, en la que una o más de las etapas de se pueden sustituir opcionalmente por una o más de las etapas descritas anteriormente.

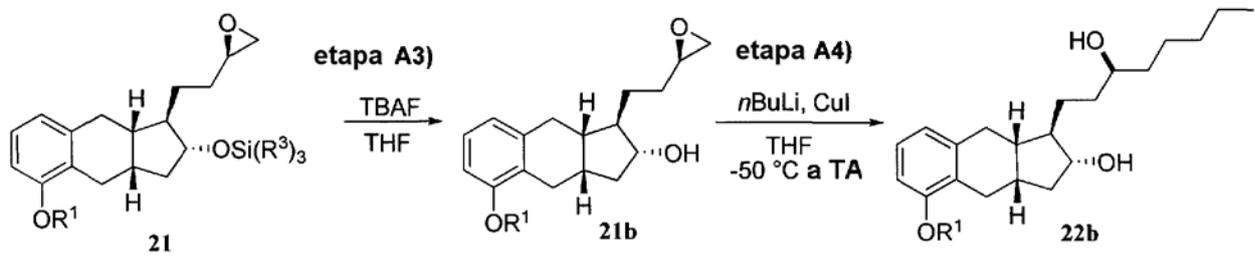
Etapa **A1**):



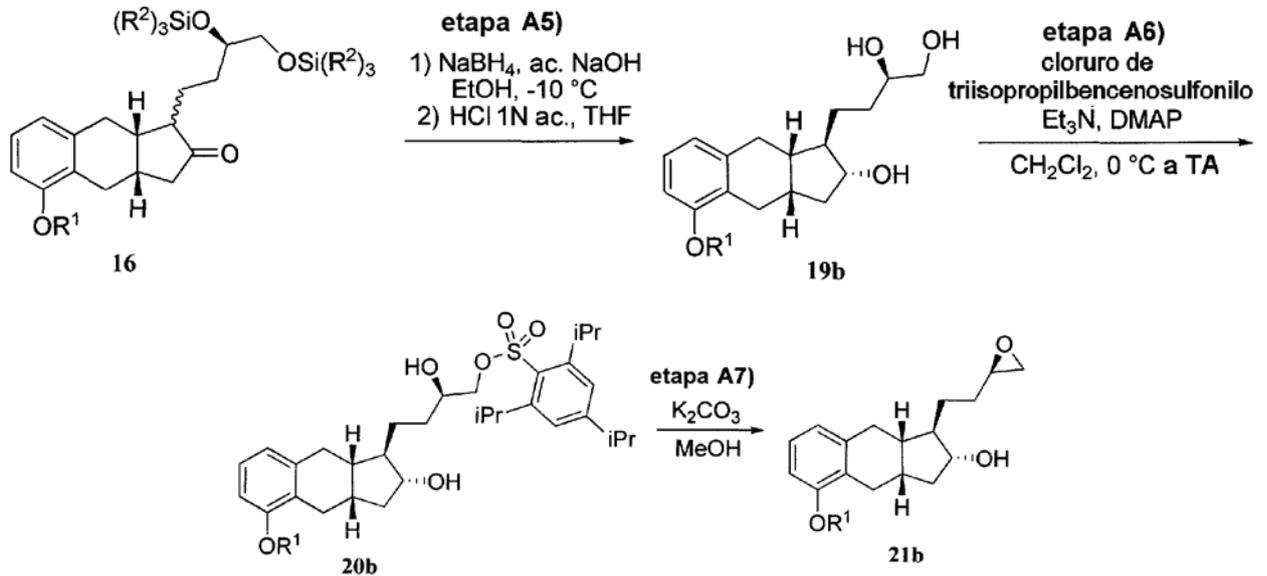
Etapas A2):



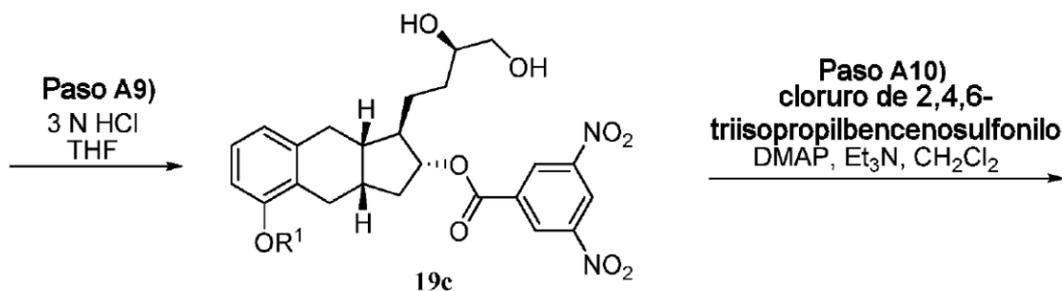
Etapas A3) y A4):

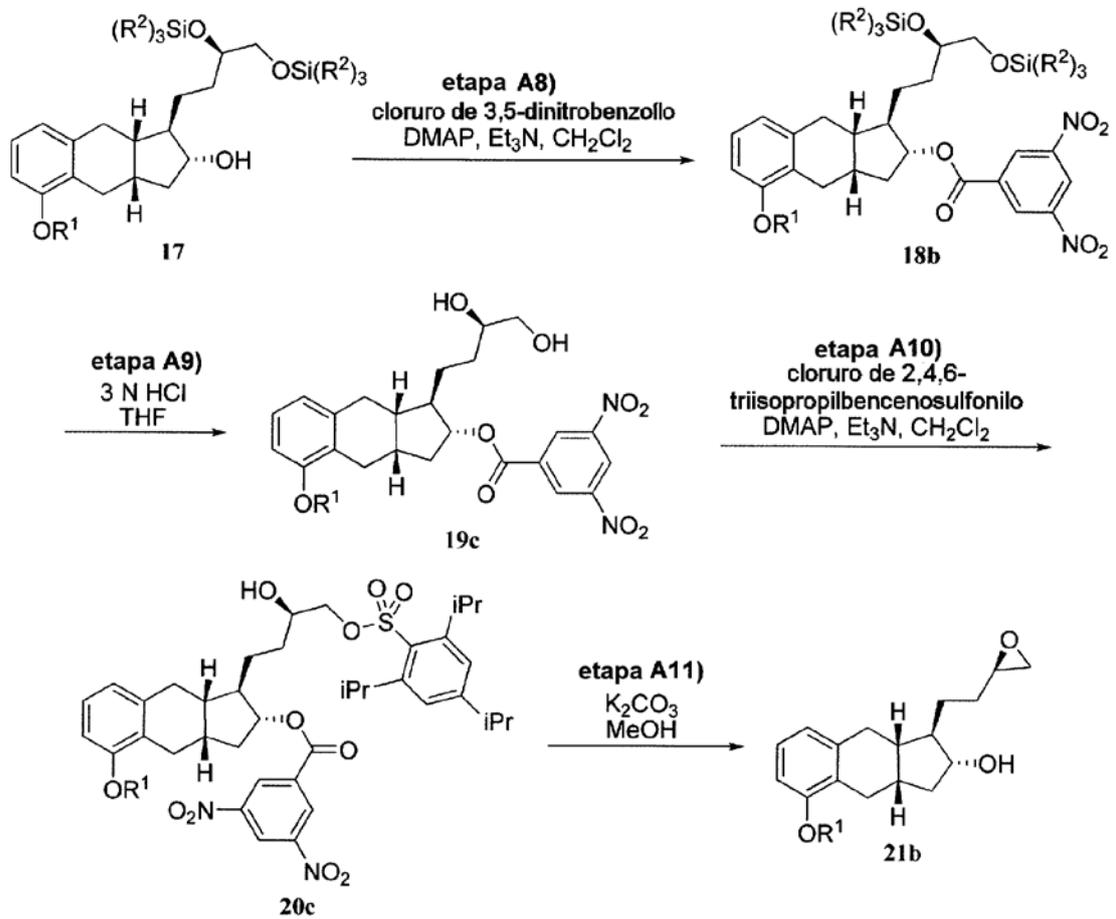


Etapas A5)-A7):

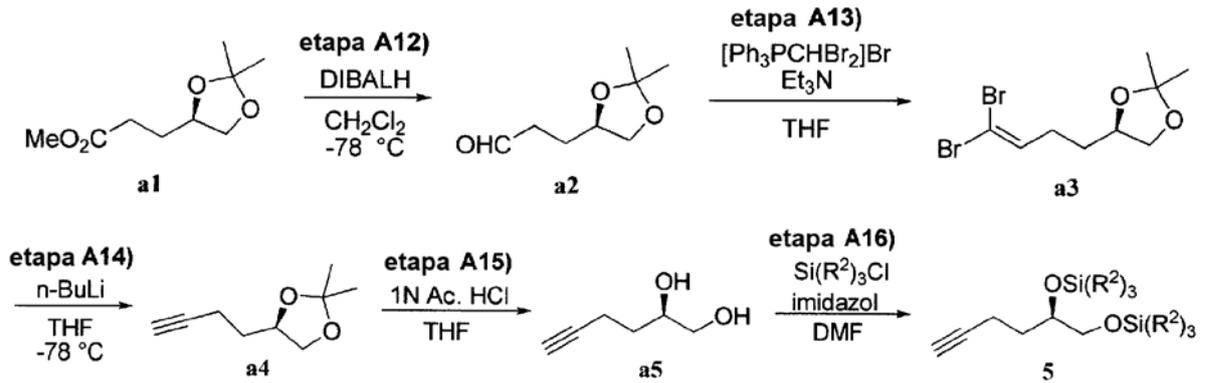


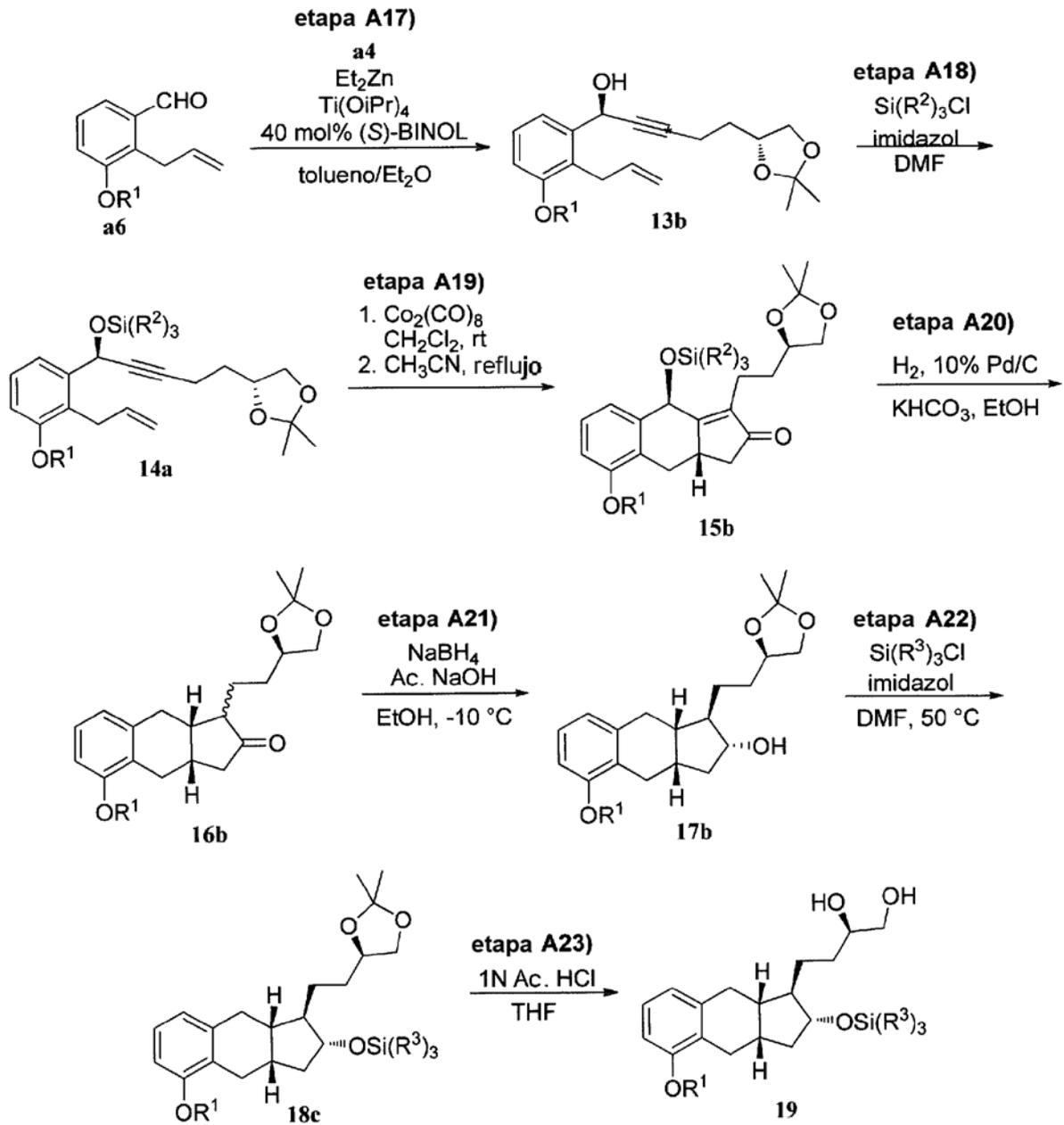
Etapas A8)-A11):



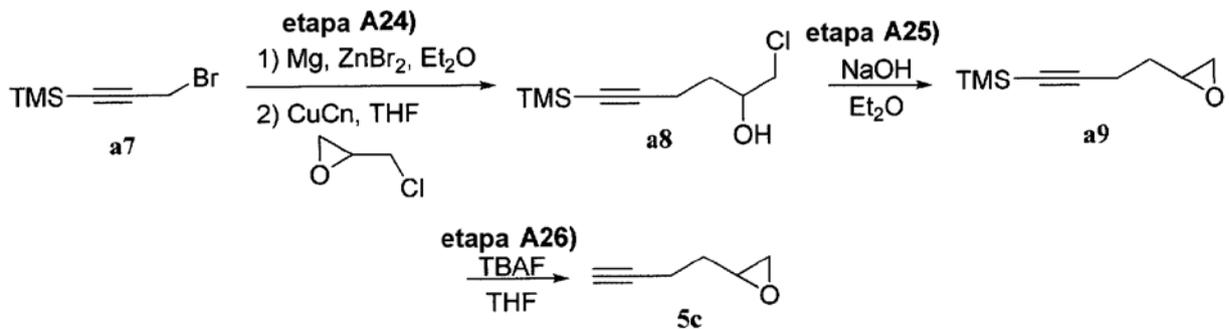


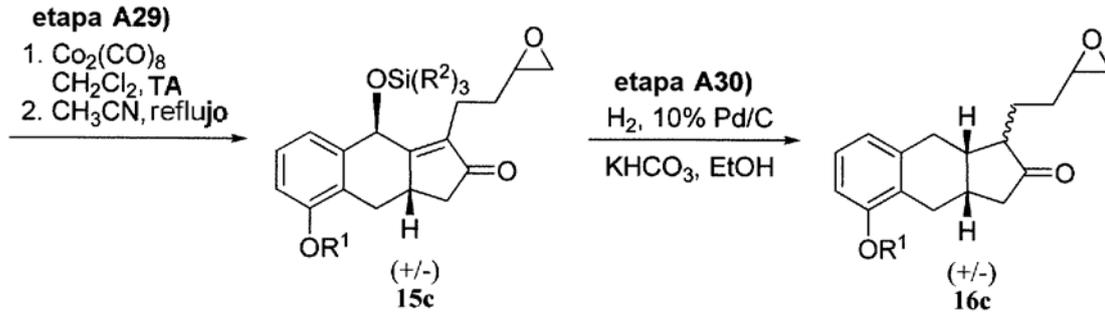
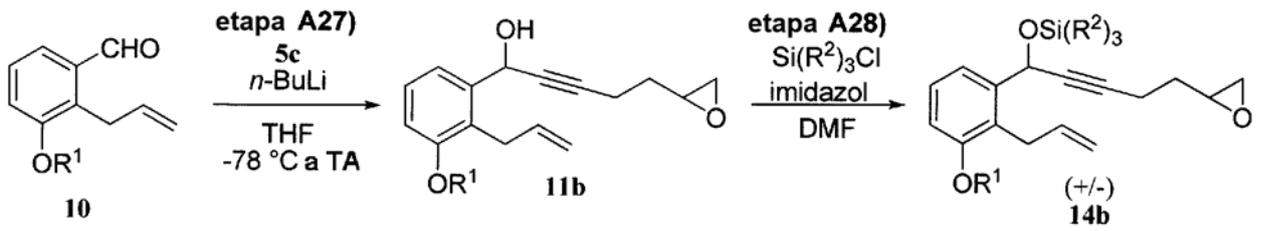
Etapas A12)-A23):



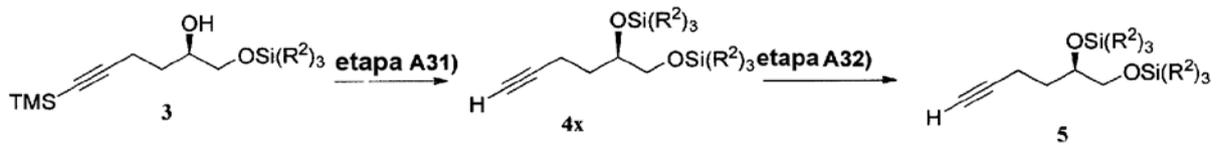


Etapas A24)-A30):

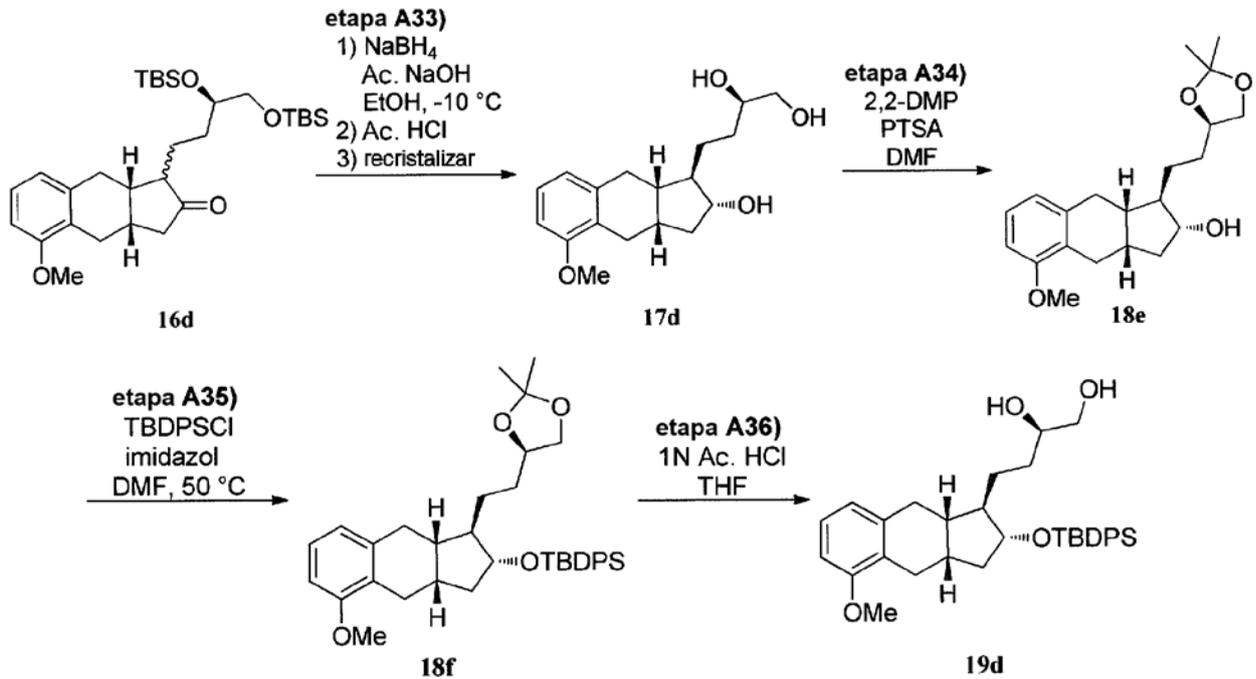




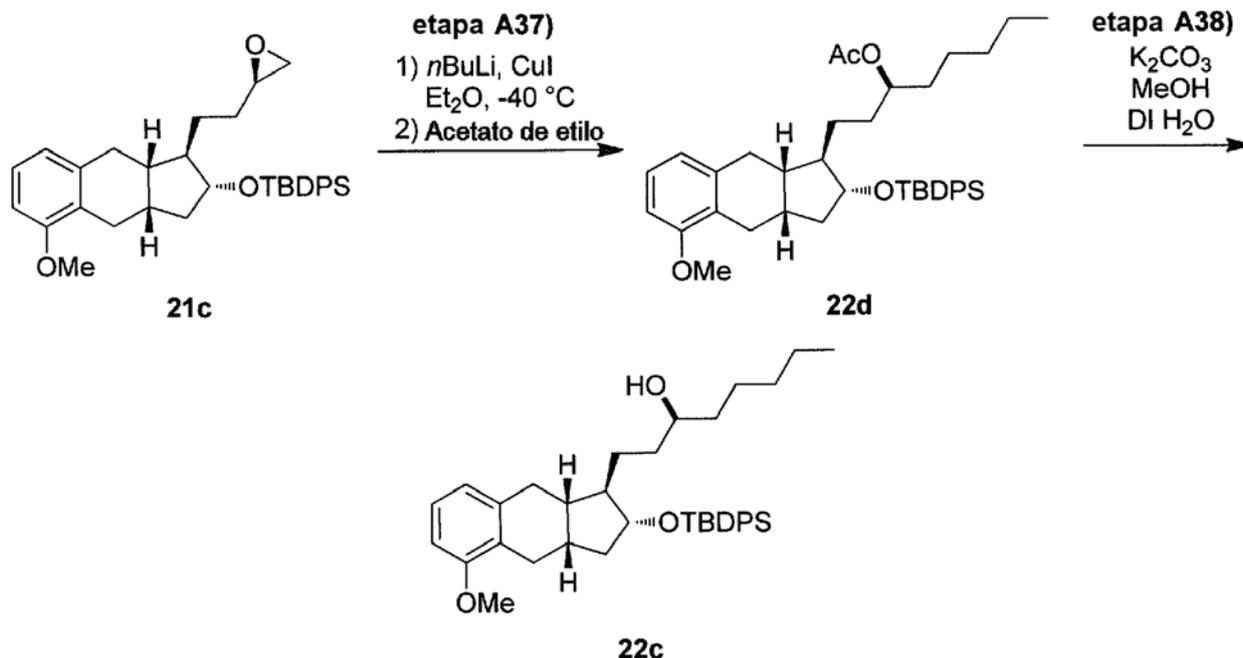
Etapas A31) y A32):



Etapas A33)-A36):



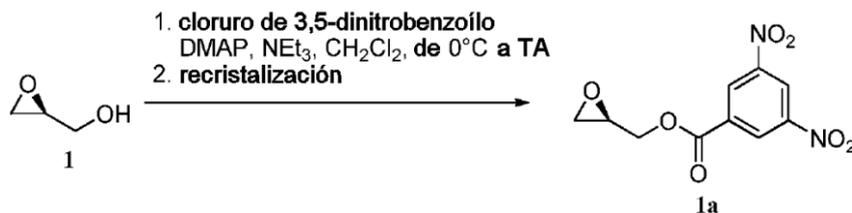
Etapas A37) y A38):

5 **Vii. Ejemplos**

No se pretende que los siguientes ejemplos limiten el alcance de la presente invención.

Ejemplo 1: (R)-3,5-dinitrobenzoato de oxiran-2-ilmetilo (1a).

10



15

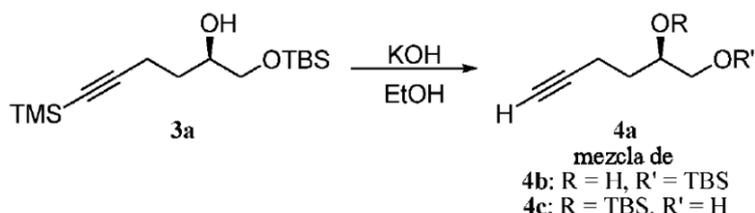
20

25

Se añadieron trietilamina (8,52 g ml, 84,2 mmol, 1,25 equiv.) y 4-dimetilaminopiridina (100 mg, 0,818 mmol, 0,01 equiv.) a una solución del (S)-(-)-glicidol **1** (5,00 g, 67,5 mmol, 1,0 equiv., e.e. de un 99,5 %) en cloruro de metileno anhidro (100 ml) con agitación en atmósfera de nitrógeno. A continuación, la reacción se calentó hasta $30\text{ }^\circ\text{C}$ y se añadió cloruro de 3,5-dinitrobenzoilo (16,3 g, 70,9 mmol, 1,05 equiv.) gota a gota en 20 minutos como una solución en cloruro de metileno anhidro (50 ml). Tras agitar a esta temperatura durante 30 minutos, la reacción se desactivó mediante la adición de bicarbonato de potasio acuoso al 10 % (50 ml) y se enfrió hasta temperatura ambiente con agitación durante 30 minutos más. Se separaron las dos fases y la fase orgánica se lavó con ácido cítrico acuoso al 10 % (50 ml). A continuación, la fase orgánica se purificó mediante filtración a través de un lecho de gel de sílice para obtener 14,69 g de un sólido blanco que se demostró que tenía un e.e. de un 99,4 % mediante HPLC quiral. Tras recristalizar (180 ml de una mezcla 3:2 de heptano-diclorometano v/v) se obtuvieron 11,5 g (64 %) del compuesto del título como un sólido blanco. Datos para **1a**: $R_f = 0,43$ (100 % de cloruro de metileno); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,25-9,28 (m, 1H), 9,21 (d, $J=2,20$ Hz, 2H), 4,82 (dd, $J=2,93, 12,45$ Hz, 1H), 4,20-4,33 (m, 1H), 3,42 (tdd, $J=2,61, 4,07, 6,82$ Hz, 1H), 2,92-3,04 (m, 1H), 2,77 (dd, $J=2,75, 4,58$ Hz, 1H); MS (ESI+) m/z 291,0 ($\text{M}+\text{Na}^+$). HPLC, columna IA de ChiralPak (4,6 x 250 mm²), 5 mm; caudal = 1,0 ml/min; 210 nm; fase móvil = heptano (80 %): etanol (20 %); tiempo de retención = 27,0 min, pureza = 100,0 %.

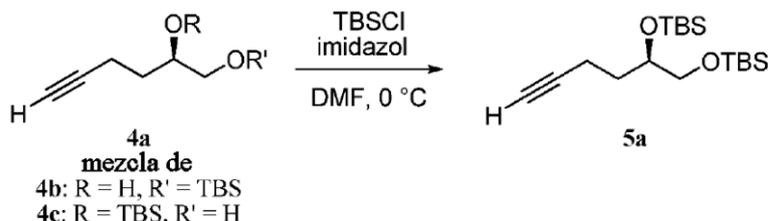
0,55 (20 % de EtOAc/heptano); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 3,72-3,82 (m, 1H), 3,65 (dd, $J=3,81, 9,96$ Hz, 1H), 3,45 (dd, $J=7,03, 9,96$ Hz, 1H), 2,47 (d, $J=3,81$ Hz, 1H), 2,34-2,42 (m, 2H), 1,63 (c, $J=7,13$ Hz, 2H), 0,91 (s, 9H), 0,14 (s, 9H), 0,08 (s, 6H); MS (ESI+) m/z 324,4 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

5 **Ejemplo 5: (*R*)-1-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)hex-5-in-2-ol (4a).**



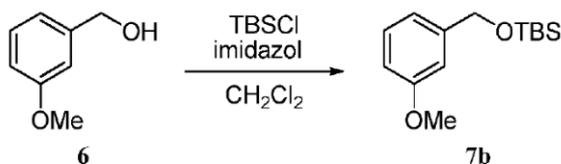
10 En un matraz de 3 bocas equipado con un agitador mecánico y un termopar se introdujo (*R*)-1-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-6-(trimetilsilil)hex-5-in-2-ol **3a** (147 g, 489 mmol, 1 equiv.) disuelto en etanol (1200 ml) en atmósfera de nitrógeno. Se añadió hidróxido de potasio sólido en pelotillas (55 g, 980 mmol, 2,0 equiv.) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Una vez que se determinó que la reacción había finalizado por TLC, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo bruto se trató con heptano (1000 ml) y solución de ácido cítrico al 10 % (1700 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 5 minutos. Las capas se separaron y la capa acuosa inferior se extrajo con heptano (700 ml). Las fases orgánicas combinadas se filtraron a través de un lecho de Celite (120 g) y se concentró a presión reducida para obtener 85 g (77 %) del compuesto del título como un aceite de color pardo claro. Este material era una mezcla no cuantificada de regioisómeros, debido a la migración del grupo protector sililo, la cual se utilizó en la etapa de sin purificación adicional. Tras purificar una pequeña cantidad del bruto **4a** mediante cromatografía (gradiente de 0 % a 25 % de acetato de etilo/heptano) se obtuvieron muestras analíticamente puras de **4b** y **4c**. Datos para **4b**: $R_f = 0,50$ (20 % de EtOAc/heptano); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 3,73-3,84 (m, 1H), 3,60-3,68 (m, 1H), 3,44 (dd, $J=7,14, 10,07$ Hz, 1H), 2,45 (s, 1H), 2,35 (dt, $J=2,56, 7,14$ Hz, 2H), 1,95 (t, $J=2,56$ Hz, 1H), 1,59-1,67 (m, 2H), 0,90 (s, 9H), 0,07 (s, 6H); MS (ESI+) m/z 229,2 ($\text{M}+\text{H}^+$). Datos para **4c**: $R_f = 0,40$ (20 % de EtOAc/heptano); RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 3,84-3,97 (m, 1H), 3,56-3,66 (m, 1H), 3,43-3,54 (m, 1H), 2,25 (dt, $J=2,56, 7,14$ Hz, 2H), 1,96 (t, $J=2,75$ Hz, 1H), 1,89 (s, 1H), 1,65-1,81 (m, 2H), 0,78-0,98 (m, 9H), 0,12 (s, 3H), 0,10 (s, 3H); MS (ESI+) m/z 229,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 6: (*R*)-5-(but-3-in-1-il)-2,2,3,3,8,8,9,9-octametil-4,7-dioxa-3,8-disiladecano (5a).

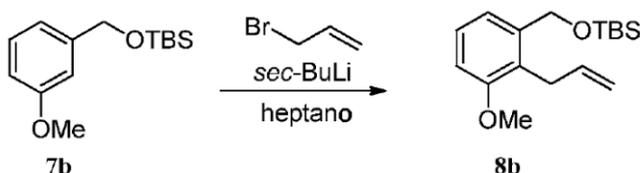


30 En un matraz de 3 bocas equipado con un agitador mecánico, un termopar y un embudo de adición se introdujeron cloruro de *tert*-butildimetilsililo (59,0 g, 391 mmol, 1,05 equiv.) e imidazol (40,5 g, 595 mmol, 1,6 equiv.) en dimetilformamida (1100 ml). La solución se enfrió hasta 0 ± 5 °C con agitación. A continuación, se añadió lentamente una solución de (*R*)-1-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)hex-5-in-2-ol **4a** (85 g, 372 mmol, 1,0 equiv.) disuelta en dimetilformamida (200 ml) a la reacción mientras se mantenía la temperatura por debajo de 5 °C. Una vez finalizada la adición, la mezcla resultante se agitó a 0 ± 5 °C en atmósfera de nitrógeno durante tres horas, y después se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó en atmósfera de nitrógeno durante al menos 15 h. La mezcla de reacción se diluyó posteriormente con éter *tert*-butil metílico (1500 ml) y se desactivó con ácido cítrico acuoso al 5 % (1500 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa inferior se extrajo con éter *tert*-butil metílico (3 x 1000 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso al 14 % y se concentraron a presión reducida para obtener un aceite naranja. La cromatografía (gradiente de 1 % a 10 % de acetato de etilo/heptano) proporcionó 114 g (90 %) del compuesto del título como un aceite amarillo. Datos para **5a**: $R_f = 0,89$ (20 % de EtOAc/heptano); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 3,72-3,84 (m, 1H), 3,56 (dd, $J=5,13, 10,25$ Hz, 1H), 3,41 (dd, $J=6,59, 9,89$ Hz, 1H), 2,19-2,35 (m, 2H), 1,90-1,95 (m, 1H), 1,75-1,89 (m, 1H), 1,54-1,66 (m, 1H), 0,90 (s, 9H), 0,89 (s, 9H), 0,09 (s, 3H), 0,08 (s, 3H), 0,06 (s, 6H); MS (ESI+) m/z 343,2 ($\text{M}+\text{H}^+$). Chiral GC, columna bDEXm de Restek (30 m x 0,32 mm), 65 °C durante 40 min, 10 °C/min hasta 130 °C, 20 °C/min hasta 200 °C, inyección = 1 ml; tiempo de retención = 43,49 min (~100 % de **5a**); Chemical Purity GC, columna Stabilwax de Restek (30 m x 0,32 mm), 60 °C durante 2 min, 10 °C/min hasta 230 °C, inyección = 1 ml; tiempo de retención = 10,82 min (90,0 % de **5a**).

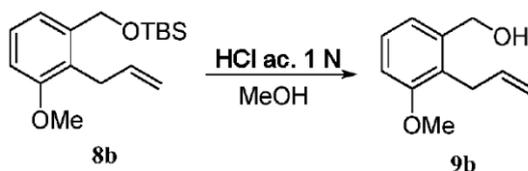
50

Ejemplo 7: *tert*-butil((3-metoxibenzil)oxi)dimetilsilano (7b).

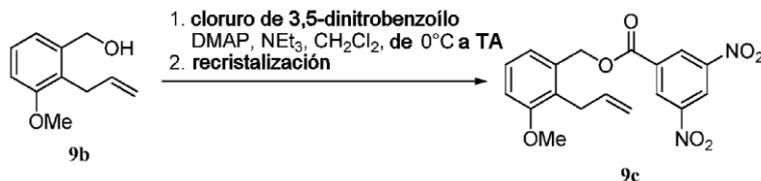
5 A una solución del alcohol 3-metoxibencílico **6** (2500 g, 18,09 mol, 1,0 equiv.) en diclorometano (20 l, 8 volúmenes) se añadió imidazol (1466 g, 21,53 mol, 1,19 equiv.) y la solución se enfrió hasta 15 °C con agitación en atmósfera de nitrógeno. Un vez enfriada, se añadió *tert*-butil(cloro)dimetilsilano (3164 g, 20,99 mol, 1,16 equiv.) a la solución durante los siguientes 9 minutos, periodo durante el cual se observó una exoterma de 42,9 °C. A continuación, la
 10 reacción se enfrió hasta temperatura ambiente con agitación durante 17 horas. Posteriormente, la reacción se desactivó con ácido cítrico acuoso al 5 % (20 l, 8 volúmenes) y la fase orgánica inferior se concentró para obtener 4958 g de un aceite de color amarillo pálido. Tras realizar una destilación al vacío en dos tandas (intervalos de p.eb. = 115-120 °C, 132-135 °C a 5 torr) se obtuvieron 2336 g y 1964 g de un aceite incoloro, que sumaron 4300 g (94 %) del compuesto del título. Datos para **7b**: $R_f = 0,27$ (1 % de EtOAc/heptano); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,25 (t, $J=8,1$ Hz, 1H), 6,91 (m, 1H), 6,79 (dd, $J=2,4, 8,2$ Hz, 2H), 4,74 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 0,96 (s, 9H), 0,11 (s, 6H); MS (ESI+) m/z 275,2 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

Ejemplo 8: ((2-alil-3-metoxibencil)oxi)(*tert*-butil)dimetilsilano (8b).

20 Una solución del silano **7b** (2660 g, 10,54 mol, 1,0 equiv.) en heptano (13,30 l, 5 volúmenes) se trató gota a gota con *sec*-butil-litio (15,81 l, 22,13 mol, 2,1 equiv., 1,4 M en ciclohexano) durante un periodo de 2 horas. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas más antes de enfriarla hasta 0 °C. Una vez enfriada, la reacción se trató gota a gota con bromuro de alilo (2805 g, 23,18 mol, 2,2 equiv.) durante los siguientes 70 minutos. Se observó
 25 una exoterma de 17,6 °C y la reacción se calentó hasta temperatura ambiente durante los siguientes 38 minutos. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas y después se desactivó con cloruro de amonio acuoso al 20 % (13,30 l, 5 volúmenes). La fase orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso al 14 % (5,32 l, 2 volúmenes) y se concentró para obtener 3274 g de un aceite amarillo. Este material se consideró que era suficientemente puro para la etapa de. Datos para **8b**: $R_f = 0,64$ (5 % de EtOAc/heptano); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,22 (t, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 6,82 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 5,92 (m, 1H), 4,93 (m, 2H), 4,74 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,41 (dt, $J=1,6, 6,0$ Hz, 2H), 0,95 (s, 9H), 0,10 (s, 6H); MS (ESI+) m/z 315,2 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

Ejemplo 9: (2-alil-3-metoxifenil)metanol (9b).

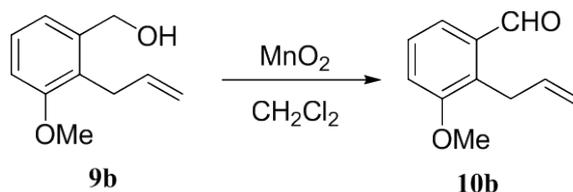
35 A una solución del silano **8b** (3082 g, 10,54 mol, 1,0 equiv., peso teórico) en metanol (30,82 l, 10 volúmenes) se añadió ácido clorhídrico acuoso 6 N (8,43 l, 8,431 mol, 0,8 equiv.) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se desactivó mediante la adición gota a gota de bicarbonato de potasio acuoso al 10 %
 40 (15,41 l, 5 volúmenes) y después se evaporó hasta eliminar aproximadamente 10 volúmenes de metanol. La solución acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo (15,41 l, 10 volúmenes). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio al 7 % (15,41 l, 5 volúmenes) y se concentraron para obtener 2582 g de un aceite pardo. Tras una destilación al vacío (intervalo de p.eb. = 132-135 °C a 5 torr) se obtuvieron 1558 g (83 %, 2 pasos) del compuesto del título como un aceite amarillo. Este material se consideró que era suficientemente puro para la
 45 etapa de. Datos para **9b**: $R_f = 0,36$ (30 % de EtOAc/heptano); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,24 (t, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 6,87 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 6,01 (m, 1H), 4,97 (dc, $J=1,8, 10,0$ Hz, 1H), 4,92 (dc, $J=1,9, 17,1$ Hz, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,52 (dt, $J=1,7, 5,9$ Hz, 2H); MS (ESI+) m/z 201,1 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

Ejemplo 10: 3,5-dinitrobenzoato de 2-alil-3-metoxibencilo (9c).

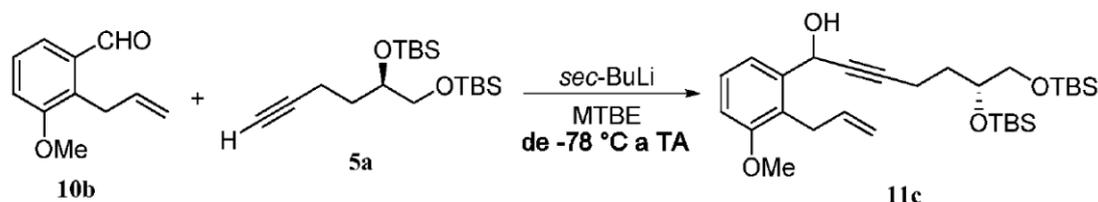
5 A una solución a 0 °C del alcohol **9b** (1558 g, 11,28 mol, 1,0 equiv.) en diclorometano (7,789 l, 5 volúmenes) se añadieron cloruro de 3,5-dinitrobenzoilo (2860 g, 12,40 mol, 1,1 equiv.) y 4-dimetilaminopiridina (206,6 g, 1,690 mol, 0,15 equiv.), lo cual generó una exoterma de 12,6 °C. La reacción se volvió a enfriar hasta 0 °C y se añadió trietilamina (1,729 l, 12,40 mol, 1,1 equiv.) gota a gota durante los siguientes 57 minutos, periodo durante el cual se observó una exoterma de 17,6 °C. Una vez finalizada la adición de la trietilamina, la reacción se desactivó con bicarbonato de potasio acuoso al 10 % (7,789 l, 5 volúmenes), lo cual generó una exoterma de 19,8 °C. La fase orgánica inferior se lavó con ácido cítrico acuoso al 10 % (7,789 l, 5 volúmenes) y se concentró para obtener 4118 g de un sólido amorfo de color pardo claro. El sólido bruto se suspendió en metanol (41,18 l, 10 volúmenes basados en la cantidad de bruto) y se calentó hasta 65 °C en 94 minutos para disolver el sólido por completo. A continuación, la solución se volvió a enfriar hasta temperatura ambiente y el precipitado sólido se aisló por filtración. El sólido se secó al vacío a 40 °C durante 20 horas para obtener 2131 g (65 %) del compuesto del título como un sólido de color amarillo claro. Este material se consideró que era suficientemente puro para la etapa de. Datos para **9c**: R_f = 0,45 (30 % de EtOAc/heptano); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,22 (t, J=2,2 Hz, 1H), 9,16 (d, J=2,2 Hz, 2H), 7,28 (t, J=8,1 Hz, 1H), 7,08 (dd, J=0,9, 7,5 Hz, 1H), 6,97 (d, J=8,1 Hz, 1H), 5,99 (ddt, J=5,8, 10,1, 17,2 Hz, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,98 (dc, J=1,8, 17,2 Hz, 1H), 4,89 (dc, J=1,7, 10,1 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,57 (dt, J=1,8, 5,9 Hz, 2H); MS (ESI+) m/z 395,1 (M+Na⁺).

Ejemplo 11: (2-alil-3-metoxifenil)metanol (9b).

25 A una suspensión densa del dinitrobenzoato **9c** (3463 g, 9,302 mol, 1,0 equiv.) en metanol (17,32 l, 5 volumen) se añadieron hidróxido de potasio (719,9 g, 11,16 mol, 1,2 equiv.) y agua (3,463 l, 1 volumen), lo cual generó una exoterma de 37,7 °C. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente con agitación en 1 hora y después se concentró hasta eliminar 5 volúmenes de metanol. La suspensión densa resultante se disolvió en ácido cítrico acuoso al 10 % (17,32 l, 5 volúmenes) y se extrajo con diclorometano (17,32 l, 5 volúmenes). El ácido dinitrobenzoico sólido obtenido como subproducto se eliminó por filtración, y el filtrado se lavó con carbonato de potasio acuoso al 10 % (9,02 l, 5 volúmenes) y se concentró para obtener 1464 g (88 %) del compuesto del título como un aceite de color verde oscuro. Este material se consideró que era suficientemente puro para la etapa de. Datos para **9b**: R_f = 0,36 (30 % de EtOAc/heptano); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,24 (t, J=8,1 Hz, 1H), 7,03 (d, J=7,3 Hz, 1H), 6,87 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,01 (m, 1H), 4,96 (m, 2H), 4,70 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,52 (dt, J=1,6, 6,0 Hz, 2H); MS (ESI+) m/z 201,1 (M+Na⁺).

Ejemplo 12: 2-Alil-3-metoxibenzaldehído (10b).

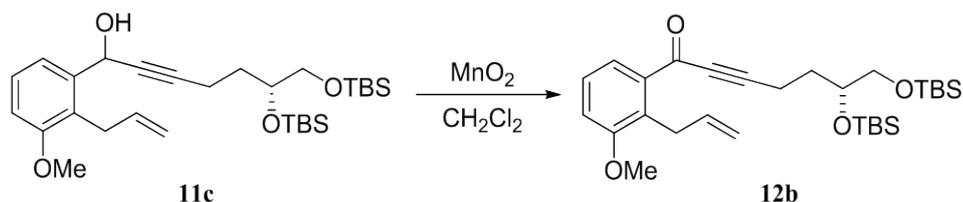
40 Se añadió óxido de manganeso (IV) (85,00 g, 977,6 mmol, 10,0 equiv.) a una solución del alcohol **9b** (17,424 g, 97,761 mmol, 1,0 equiv.) en cloruro de metileno anhidro (5 ml) y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. A continuación, la reacción se filtró a través de Celite, los sólidos se lavaron con heptano y el filtrado se concentró para obtener 534 (99 %) del compuesto del título como un aceite pálido. Datos para **10b**: R_f = 0,64 (30 % de EtOAc/heptano); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,28 (s, 1H), 7,49 (dd, J=1,1, 7,7 Hz, 1H), 7,36 (t, J=8,1 Hz, 1H), 7,13 (dd, J=0,9, 8,2 Hz, 1H), 6,02 (ddt, J=5,9, 10,0, 17,1 Hz, 1H), 5,02 (dc, J=1,6, 10,1, 5,0 Hz, 1H), 4,93 (dc, J=1,7, 17,2, 4,9 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,86 (dt, J=1,8, 5,9 Hz, 2H); MS (ESI+) m/z 199,1 (M+Na⁺).

Ejemplo 13: (6*R*)-1-(2-alil-3-metoxifenil)-6,7-bis((*tert*-butildimetilsilil)oxi)hept-2-in-1-ol (11c).

5 Una solución del alquino **5a** (1,070 g, 3,121 mmol, 1,1 equiv.) en MTBE anhidro (11 ml) que se había enfriado hasta -78 °C se trató gota a gota con *sec*-butil-litio (2,20 ml, 3,12 mmol, 1,1 equiv., solución 1,4 M en ciclohexano) y la mezcla resultante se agitó a esta temperatura en atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. Posteriormente, se añadió el aldehído **10b** (500 mg, 2,83 mmol, 1,0 equiv.) gota a gota como una solución en MTBE (4 ml) y se dejó que la reacción se calentara lentamente hasta temperatura ambiente. Tras agitar durante 17 horas, la reacción se desactivó mediante la adición de ácido cítrico acuoso al 10 % (30 ml) y se extrajo con heptano (3 × 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron posteriormente con salmuera y se concentraron para obtener 1,6 g de un aceite amarillo. La cromatografía (gradiente de 0 % a 15 % de acetato de etilo/heptano) proporcionó 1,340 g (91 %) del compuesto del título como un aceite de color amarillo pálido. Datos para **11c**: $R_f = 0,60$ (20 % de EtOAc/heptano); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,35 (d, $J=7,91$ Hz, 1H), 7,19-7,29 (m, 1H), 6,87 (dd, $J=0,88, 8,20$ Hz, 1H), 5,93-6,08 (m, 1H), 5,64 (s, 1H), 4,90-5,03 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,71-3,80 (m, 1H), 3,60-3,70 (m, 1H), 3,50-3,60 (m, 2H), 3,40 (dd, $J=6,74, 9,96$ Hz, 1H), 2,25-2,44 (m, 2H), 2,04 (s a, 1H), 1,76-1,90 (m, 1H), 1,60 (dtd, $J=6,30, 7,67, 13,81$ Hz, 1H), 0,90 (s, 9H), 0,88 (s, 9H), 0,05 (s, 12H); MS (ESI+) m/z 541,4 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

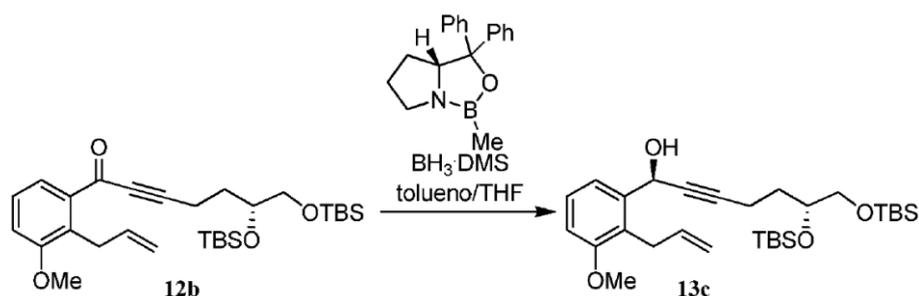
Ejemplo 14: (R)-1-(2-alil-3-metoxifenil)-6,7-bis((*tert*-butildimetilsilil)oxi)hept-2-in-1-ona(12b).

20



25 Se añadió óxido de manganeso (IV) (869 mg, 10,0 mmol, 10,0 equiv.) a una solución del alcohol **11c** (540 mg, 1,04 mmol, 1,0 equiv.) en cloruro de metileno anhidro (5 ml) y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. A continuación, la reacción se filtró a través de Celite, los sólidos se lavaron con heptano y el filtrado se concentró para obtener 534 (99 %) del compuesto del título como un aceite pálido. Datos para **12b**: $R_f = 0,62$ (fase normal, 20 % de EtOAc/heptano); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,74 (dd, $J=1,17, 7,81$ Hz, 1H), 7,24-7,35 (m, 1H), 7,07 (dd, $J=0,78, 8,20$ Hz, 1H), 5,90-6,06 (m, 1H), 4,86-5,09 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,75-3,84 (m, 3H), 3,58 (dd, $J=5,27, 9,96$ Hz, 1H), 3,41 (dd, $J=6,84, 9,96$ Hz, 1H), 2,44-2,66 (m, 2H), 1,87-2,01 (m, 1H), 1,72 (dtd, $J=5,86, 7,81, 13,67$ Hz, 1H), 0,90 (s, 9H), 0,89 (s, 9H), 0,08 (s, 6H), 0,06 (s, 6H); MS (ESI+) m/z 517,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

30

Ejemplo 15: (1*S*,6*R*)-1-(2-alil-3-metoxifenil)-6,7-bis((*tert*-butildimetilsilil)oxi)hept-2-in-1-ol (13c).

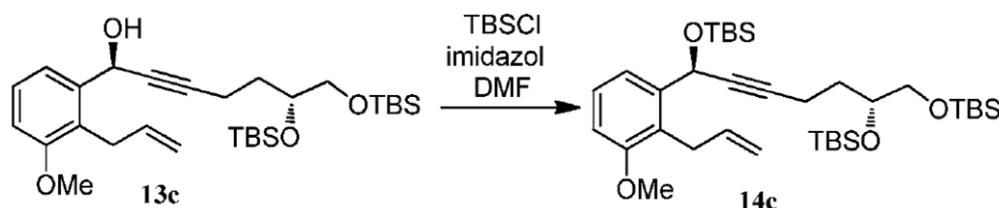
35

35 Se disolvió la cetona arílica **12b** (95,7 g, 185 mmol, 1,0 equiv.) en THF (1900 ml) en atmósfera de nitrógeno. Se añadió (*R*)-(+)-2-metil-CBS-oxazaborolidina (222 ml, 222 mmol, 1,2 equiv., solución 1 M en tolueno) y la mezcla resultante se enfrió hasta -50 °C \pm 5 °C. A continuación, se añadió el complejo de borano-sulfóxido de dimetilo (370 ml, 370 mmol, 4,0 equiv., solución 2,0 M en THF) gota a gota en 20 minutos. Tras agitar a -50 °C durante 75 minutos, la mezcla se desactivó cuidadosamente mediante la adición gota a gota de metanol (600 ml) y subsecuentemente se calentó hasta temperatura ambiente con agitación durante toda la noche. La mezcla desactivada se enfrió hasta 0 °C, se diluyó con acetato de etilo (2000 ml) y se trató con ácido cítrico acuoso al 5 %

40

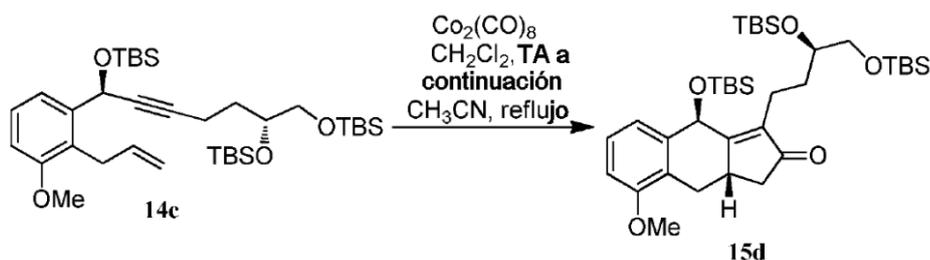
(1500 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (2 x 1500 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución de cloruro de sodio al 14 % (1500 ml) y se concentraron a presión reducida. El aceite bruto se aclaró con heptano (2 x 500 ml) para obtener 96,35 g de un aceite pálido. Este material se consideró que era suficientemente puro para utilizarlo bruto en la etapa de. Datos para **13c**: R_f = 0,58 (20 % de EtOAc/heptano); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,35 (dd, J=1,03, 7,76 Hz, 1H), 7,20-7,29 (m, 1H), 6,87 (dd, J=0,88, 8,20 Hz, 1H), 6,00 (td, J=5,64, 10,18, 17,21 Hz, 1H), 5,63 (s, 1H), 4,87-5,06 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,75 (dddd, J=4,25, 5,27, 6,66, 7,84 Hz, 1H), 3,61-3,69 (m, 1H), 3,51-3,61 (m, 2H), 3,40 (dd, J=6,74, 9,96 Hz, 1H), 2,26-2,42 (m, 2H), 2,06 (s, 1H), 1,78-1,90 (m, 1H), 1,60 (dtd, J=5,86, 7,95, 13,70 Hz, 1H), 0,90 (s, 9H), 0,88 (s, 9H), 0,05 (s, 12H); MS (ESI+) m/z 541,2 (M+Na⁺); HPLC, columna IA de ChiralPak (4,6 x 250 mm²), 5 mm; caudal = 1,0 ml/min; 210 nm; fase móvil = heptano (99 %): 2-propanol (1 %): ácido trifluoroacético (0,1 %); tiempo de retención = 8,66 min (1,2 %, (1*R*,6*R*)-1-(2-*alil*-3-metoxifenil)-6,7-bis((*terc*-butildimetilsilil)oxi)hept-2-in-1-ol), tiempo de retención = 9,48 min (98,8 %, **13c**).

Ejemplo 16: (5*S*,10*R*)-5-(2-*alil*-3-metoxifenil)-10-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-2,2,3,3,13,13,14,14-octametil-4,12-dioxa-3,13-disilapentadec-6-ino (14c**).**



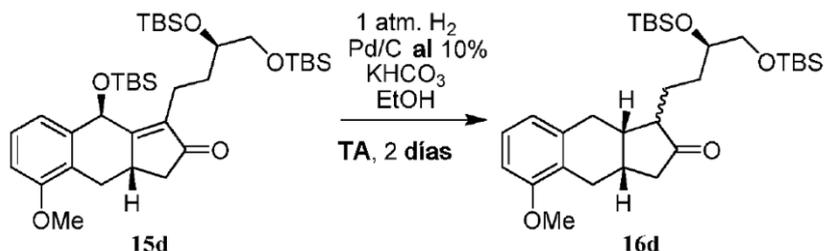
Se añadieron imidazol (1,732 g, 25,44 mmol, 1,2 equiv.) y *terc*-butil(cloro)dimetilsilano (3,545 g, 23,32 mmol, 1,1 equiv.) a una solución a 0 °C agitada del alquino **13c** (11,002 g, 21,20 mmol, 1,0 equiv.) en DMF anhidro en atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se calentó posteriormente hasta temperatura ambiente. A continuación, la reacción se desactivó mediante la adición de cloruro de amonio acuoso saturado (100 ml) y agua (100 ml). La mezcla resultante se extrajo con heptano (3 x 200 ml), y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron para obtener 13,351 g (99 %) del compuesto del título como un aceite de color amarillo pálido. Este material se consideró que era suficientemente puro para la etapa de. Datos para **14c**: R_f = 0,82 (20 % de EtOAc/heptano); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,25-7,32 (m, 1H), 7,18-7,25 (m, 1H), 6,82 (d, J=8,20 Hz, 1H), 5,88-6,04 (m, 1H), 5,58 (s, 1H), 4,88-5,03 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,67-3,76 (m, 1H), 3,57-3,66 (m, 1H), 3,46-3,57 (m, 2H), 3,37 (dd, J=6,45, 9,96 Hz, 1H), 2,16-2,34 (m, 2H), 1,70-1,85 (m, 1H), 1,47-1,60 (m, 1H), 0,91 (s, 9H), 0,89 (s, 9H), 0,87 (s, 9H), 0,12 (s, 3H), 0,09 (s, 3H), 0,04 (s, 12H); MS (ESI+) m/z 655,5 (M+Na⁺).

Ejemplo 17: (4*R*,9*aS*)-3-((*R*)-3,4-bis((*terc*-butildimetilsilil)oxi)butil)-4-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-8-metoxi-9,9*a*-dihidro-1*H*-ciclopenta[*b*]naftalen-2(4*H*)-ona (15d**).**



Se añadió carbonilo de cobalto (7,197 g, 21,05 mmol, 1,0 equiv.) a una solución del compuesto **14c** (13,326 g, 21,05 mmol, 1,0 equiv.) en cloruro de metileno anhidro y la reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 2 horas para permitir que se formara el complejo de cobalto-alquino. A continuación, la reacción se concentró mediante evaporación rotatoria, el residuo se disolvió en acetonitrilo anhidro y la mezcla se calentó a reflujo con agitación durante 18 horas. La reacción se enfrió posteriormente hasta temperatura ambiente, se filtró a través de Celite y el precipitado se lavó con varias porciones de acetona. El filtrado se concentró para obtener 14,9 g de un aceite de color ámbar. La cromatografía (gradiente de 0 % a 20 % de acetato de etilo/heptano) proporcionó 13,803 g (99 %) del compuesto del título como un aceite incoloro. Datos para **15d**: R_f = 0,57 (20 % de EtOAc/heptano); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,24 (t, J=7,91 Hz, 1H), 6,91 (d, J=7,62 Hz, 1H), 6,79 (d, J=7,91 Hz, 1H), 5,51 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,61-3,71 (m, 1H), 3,30-3,59 (m, 4H), 2,70 (dd, J=6,45, 18,75 Hz, 1H), 2,35-2,48 (m, 1H), 2,10-2,32 (m, 3H), 1,57 (td, J=7,58, 15,01 Hz, 2H), 0,91 (s, 9H), 0,88 (s, 9H), 0,82 (s, 9H), 0,00-0,14 (m, 18H); MS (ESI+) m/z 683,4 (M+Na⁺).

Ejemplo 18a: (3a*S*,9a*S*)-1-((*R*)-3,4-bis((*tert*-butildimetilsilil)oxi)butil)-5-metoxi-3a,4,9,9a-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]naftalen-2(3*H*)-ona (**16d**).



5

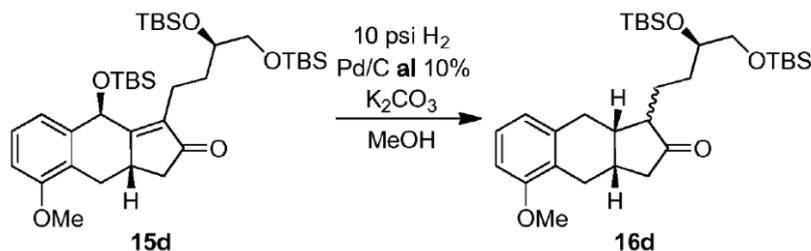
A una solución de la enona tricíclica **15d** (14,86 g, 22,48 mmol, 1,0 equiv.) en metanol absoluto (225 ml) se añadieron bicarbonato de potasio anhidro (743 mg, 5 % p/p) y Pd/C al 10 % (3,715 g, 50 % húmedo, 25 % p/p), y la mezcla se hidrogenó con un globo de hidrógeno gaseoso con agitación a temperatura ambiente durante 64 horas. La mezcla de reacción se filtró a continuación a través de Celite, el residuo se lavó con varias porciones de etanol y el filtrado se concentró para obtener un aceite amarillo. La purificación por tratamiento con heptano provocó la formación de una pequeña cantidad de precipitado que se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró para obtener 12,5 g de un aceite amarillo viscoso. La cromatografía (gradiente de 0 % a 10 % de acetato de etilo/heptano) proporcionó 10,998 g (92 %) del compuesto del título como un aceite pálido. Datos para **16d**: $R_f = 0,47$ (20 % de EtOAc/heptano); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,11 (t, $J=7,81$ Hz, 1H), 6,71 (d, $J=8,20$ Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,62-3,76 (m, 1H), 3,52-3,61 (m, 1H), 3,43 (dd, $J=6,84, 9,96$ Hz, 1H), 2,10-3,08 (m, 8H), 1,19-2,04 (m, 5H), 0,91 (d, $J=8,98$ Hz, 18H), 0,01-0,18 (m, 12H); MS (ESI+) m/z 533,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

10

15

Ejemplo 18b: (3a*S*,9a*S*)-1-((*R*)-3,4-bis((*tert*-butildimetilsilil)oxi)butil)-5-metoxi-3a,4,9,9a-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]naftalen-2(3*H*)-ona (**16d**).

20



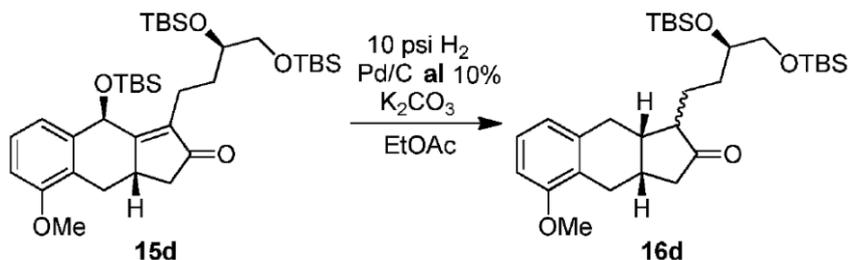
A una solución de la enona tricíclica **15d** (1,0 g, mmol, 1,0 equiv.) en metanol (10 ml) se añadieron carbonato de potasio anhidro (53 mg, 5 % p/p) y Pd/C al 10 % (100 mg, 50 % húmedo, 10 % p/p), y la mezcla se hidrogenó a 68,94 kPa (10 psi) de hidrógeno gaseoso con agitación a temperatura ambiente durante aproximadamente 18 horas. La mezcla de reacción se filtró a continuación a través de Celite, el residuo se lavó con varias porciones de MTBE y el filtrado se concentró para obtener un aceite amarillo. La purificación por tratamiento con MTBE provocó la formación de una pequeña cantidad de precipitado que se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró para obtener 0,98 g de un aceite amarillo viscoso. Se consideró que este material era suficientemente puro para la etapa de, pero se purificó para su caracterización analítica. La cromatografía (de 0 % a 2,5 % de acetato de etilo/heptano) proporcionó 0,711 g (88 %) del compuesto del título como un aceite incoloro viscoso. Datos para **16d**: $R_f = 0,64$ (20 % de EtOAc/heptano); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,11 (t, $J=7,81$ Hz, 1H), 6,71 (d, $J=8,20$ Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,62-3,76 (m, 1H), 3,52-3,61 (m, 1H), 3,43 (dd, $J=6,84, 9,96$ Hz, 1H), 2,10-3,08 (m, 8H), 1,19-2,04 (m, 5H), 0,91 (d, $J=8,98$ Hz, 18H), 0,01-0,18 (m, 12H); MS (ESI+) m/z 533,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

25

30

35

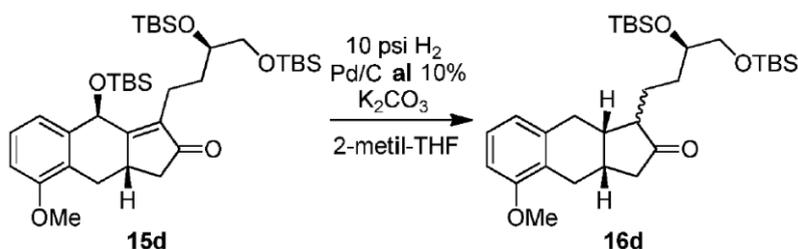
Ejemplo 18c: (3a*S*,9a*S*)-1-((*R*)-3,4-bis((*tert*-butildimetilsilil)oxi)butil)-5-metoxi-3a,4,9,9a-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]naftalen-2(3*H*)-ona (**16d**).



40

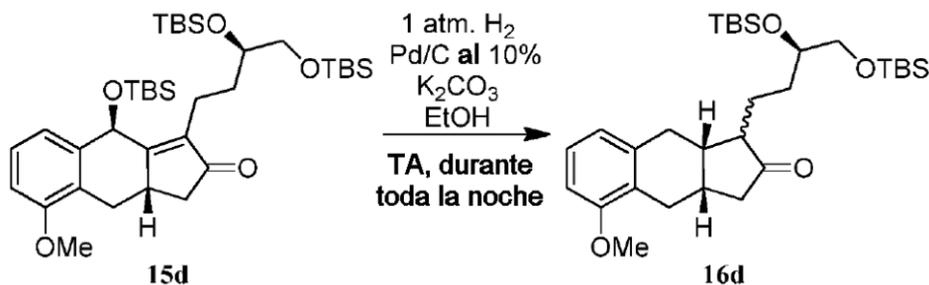
A una solución de la enona tricíclica **15d** (500 mg, 0,756 mmol, 1,0 equiv.) en acetato de etilo (7,5 ml) se añadieron carbonato de potasio anhidro (25 mg, 5 % p/p) y Pd/C al 10 % (75 mg, 50 % húmedo, 15 % p/p). La mezcla se hidrogenó a 68,94 kPa (10 psi) de hidrógeno gaseoso con agitación en un matraz Parr a temperatura ambiente durante 24 horas. A continuación, se añadió a la reacción más Pd/C al 10 % (75 mg, 50 % húmedo, 15 % p/p), y se hidrogenó a 68,94 kPa (10 psi) de hidrógeno gaseoso con agitación en un matraz Parr a temperatura ambiente durante 24 horas más. En este momento, se demostró que la reacción había finalizado por TLC y se filtró a través de Celite, el residuo se lavó con varias porciones de acetato de etilo y el filtrado se concentró para obtener 404 mg de un aceite amarillo claro. La cromatografía (gradiente de 0 % a 5 % de acetato de etilo/heptano) proporcionó 290 mg (72 %) del compuesto del título como un aceite incoloro viscoso. Datos para **16d**: $R_f = 0,47$ (20 % de EtOAc/heptano); RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 7,11 (t, $J=7,81$ Hz, 1H), 6,71 (d, $J=8,20$ Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,62-3,76 (m, 1H), 3,52-3,61 (m, 1H), 3,43 (dd, $J=6,84, 9,96$ Hz, 1H), 2,10-3,08 (m, 8H), 1,19-2,04 (m, 5H), 0,91 (d, $J=8,98$ Hz, 18H), 0,01-0,18 (m, 12H); MS (ESI+) m/z 533,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 18d: (3aS,9aS)-1-((R)-3,4-bis((*tert*-butildimetilsilil)oxi)butil)-5-metoxi-3a,4,9,9a-tetrahidro-1H-ciclopenta[*b*]naftalen-2(3H)-ona (16d).



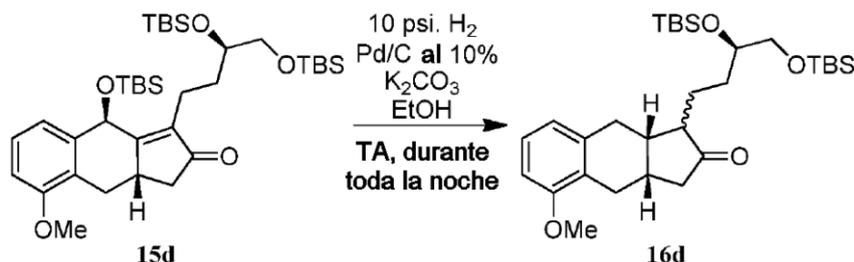
A una solución de la enona tricíclica **15d** (1,000 g, 1,513 mmol, 1,0 equiv.) en 2-metiltetrahydrofurano (15 ml) se añadieron carbonato de potasio anhidro (50 mg, 5 % p/p) y Pd/C al 10 % (150 mg, 50 % húmedo, 10 % p/p), y la mezcla se hidrogenó a 68,94 kPa (10 psi) de hidrógeno gaseoso con agitación a temperatura ambiente durante aproximadamente 18 horas. A continuación, se añadió a la reacción más Pd/C al 10 % (150 mg, 50 % húmedo, 15 % p/p), y se hidrogenó a 68,94 kPa (10 psi) de hidrógeno gaseoso con agitación a temperatura ambiente durante aproximadamente 23 horas. En este momento, se demostró que la reacción había finalizado por TLC y se filtró a través de Celite, el residuo se lavó con varias porciones de acetato de etilo y el filtrado se concentró para obtener 984 mg de un aceite amarillo claro. La cromatografía (gradiente de 0 % a 5 % de acetato de etilo/heptano) proporcionó 507 mg (63 %) del compuesto del título como un aceite incoloro viscoso. Datos para **16d**: $R_f = 0,47$ (20 % de EtOAc/heptano); RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 7,11 (t, $J=7,81$ Hz, 1H), 6,71 (d, $J=8,20$ Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,62-3,76 (m, 1H), 3,52-3,61 (m, 1H), 3,43 (dd, $J=6,84, 9,96$ Hz, 1H), 2,10-3,08 (m, 8H), 1,19-2,04 (m, 5H), 0,91 (d, $J=8,98$ Hz, 18H), 0,01-0,18 (m, 12H); MS (ESI+) m/z 533,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 18e: (3aS,9aS)-1-((R)-3,4-bis((*tert*-butildimetilsilil)oxi)butil)-5-metoxi-3a,4,9,9a-tetrahidro-1H-ciclopenta[*b*]naftalen-2(3H)-ona (16d).



A una solución de la enona tricíclica **15d** (1,465 g, 2,216 mmol, 1,0 equiv.) en etanol absoluto (225 ml) se añadieron carbonato de potasio anhidro (126 mg, 8,5 % p/p) y Pd/C al 10 % (225 g, 50 % húmedo, 15 % p/p), y la mezcla se hidrogenó a presión atmosférica de hidrógeno gaseoso con agitación a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se filtró a continuación a través de Celite, el residuo se lavó con varias porciones de etanol y el filtrado se concentró para obtener un aceite amarillo. La purificación por tratamiento con heptano provocó la formación de una pequeña cantidad de precipitado que se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró para obtener un aceite amarillo viscoso. El aceite bruto se disolvió en etanol (15 ml) y se añadió agua DI (7 ml) lentamente a la solución agitada. El sólido blanco se filtró y se lavó con una mezcla 1:1 de etanol y agua DI. El sólido se secó al vacío durante toda la noche para obtener 985 mg (83 %) del compuesto del título como un sólido blanco. Datos para **16d**: $R_f = 0,47$ (20 % de EtOAc/heptano); RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 7,11 (t, $J=7,81$ Hz, 1H), 6,71 (d, $J=8,20$ Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,62-3,76 (m, 1H), 3,52-3,61 (m, 1H), 3,43 (dd, $J=6,84, 9,96$ Hz, 1H), 2,10-3,08 (m, 8H), 1,19-2,04 (m, 5H), 0,91 (d, $J=8,98$ Hz, 18H), 0,01-0,18 (m, 12H); MS (ESI+) m/z 533,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 18f: (3a*S*,9a*S*)-1-((*R*)-3,4-bis((*tert*-butildimetilsilil)oxi)butil)-5-metoxi-3a,4,9,9a-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]naftalen-2(3*H*)-ona (**16d**).



5

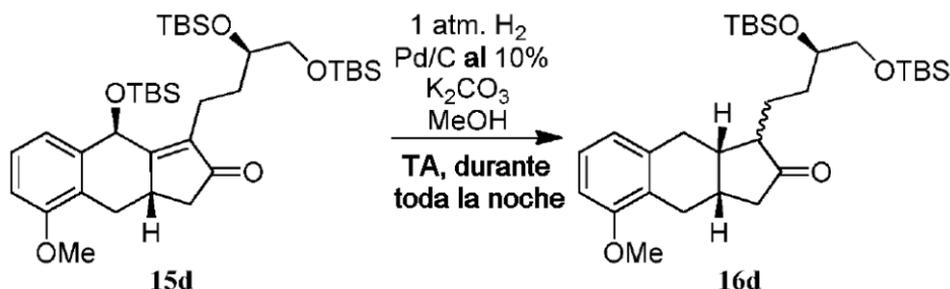
A una solución de la enona tricíclica **15d** (1,425 g, 2,155 mmol, 1,0 equiv.) en etanol absoluto (225 ml) se añadieron carbonato de potasio anhidro (116 mg, 8 % p/p) y Pd/C al 10 % (220 mg, 50 % húmedo, 15 % p/p), y la mezcla se hidrogenó a 68,94 kPa (10 psi) de hidrógeno gaseoso con agitación a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se filtró a continuación a través de Celite, el residuo se lavó con varias porciones de etanol y el filtrado se concentró para obtener un aceite amarillo. La purificación por tratamiento con heptano provocó la formación de una pequeña cantidad de precipitado que se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró para obtener un aceite amarillo viscoso. El aceite bruto se disolvió en etanol (15 ml) y se añadió agua DI (7 ml) lentamente a la solución agitada. El sólido blanco se filtró y se lavó con una mezcla 1:1 de etanol y agua DI. El sólido se secó al vacío durante toda la noche para obtener 1,51 g (91 %) del compuesto del título como un sólido blanco. Datos para **16d**: $R_f = 0,47$ (20 % de EtOAc/heptano); RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 7,11 (t, $J=7,81$ Hz, 1H), 6,71 (d, $J=8,20$ Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,62-3,76 (m, 1H), 3,52-3,61 (m, 1H), 3,43 (dd, $J=6,84, 9,96$ Hz, 1H), 2,10-3,08 (m, 8H), 1,19-2,04 (m, 5H), 0,91 (d, $J=8,98$ Hz, 18H), 0,01-0,18 (m, 12H); MS (ESI+) m/z 533,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

10

15

20

Ejemplo 18g: (3a*S*,9a*S*)-1-((*R*)-3,4-bis((*tert*-butildimetilsilil)oxi)butil)-5-metoxi-3a,4,9,9a-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]naftalen-2(3*H*)-ona (**16d**).

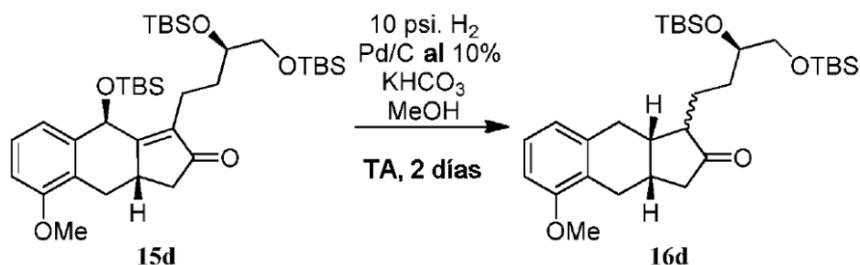


25

A una solución de la enona tricíclica **15d** (2,0 g, 3,0 mmol, 1,0 equiv.) en metanol (15 ml) se añadieron carbonato de potasio anhidro (141 mg, 7 % p/p) y Pd/C al 10 % (294 g, 50 % húmedo, 15 % p/p), y la mezcla se hidrogenó a presión atmosférica de hidrógeno gaseoso con agitación a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se filtró a continuación a través de Celite, el residuo se lavó con varias porciones de metanol y el filtrado se concentró para obtener un aceite amarillo. La purificación por tratamiento con heptano provocó la formación de una pequeña cantidad de precipitado que se eliminó por filtración. El filtrado se concentró para obtener un aceite amarillo viscoso. La cromatografía (gradiente de 0 % a 3 % de acetato de etilo/heptano) proporcionó 1,51 g (94 %) del compuesto del título como un sólido blanco. Datos para **16d**: $R_f = 0,47$ (20 % de EtOAc/heptano); RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 7,11 (t, $J=7,81$ Hz, 1H), 6,71 (d, $J=8,20$ Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,62-3,76 (m, 1H), 3,52-3,61 (m, 1H), 3,43 (dd, $J=6,84, 9,96$ Hz, 1H), 2,10-3,08 (m, 8H), 1,19-2,04 (m, 5H), 0,91 (d, $J=8,98$ Hz, 18H), 0,01-0,18 (m, 12H); MS (ESI+) m/z 533,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

35

Ejemplo 18h: (3a*S*,9a*S*)-1-((*R*)-3,4-bis((*tert*-butildimetilsilil)oxi)butil)-5-metoxi-3a,4,9,9a-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]naftalen-2(3*H*)-ona (**16d**).



5

A una solución de la enona tricíclica **15d** (1,42 g, 2,15 mmol, 1,0 equiv.) en metanol (15 ml) se añadieron bicarbonato de potasio anhidro (110 mg, 8 % p/p) y Pd/C al 10 % (220 mg, 50 % húmedo, 15 % p/p), y la mezcla se hidrogenó a 68,94 kPa (10 psi) de hidrógeno gaseoso con agitación a temperatura ambiente durante 24 horas. A continuación, se añadió a la reacción más bicarbonato de potasio anhidro (110 mg, 8 % p/p) y Pd/C al 10 % (220 mg, 50 % húmedo, 15 % p/p), y se hidrogenó a 68,94 kPa (10 psi) de hidrógeno gaseoso con agitación a temperatura ambiente durante aproximadamente 24 horas. La reacción se filtró a continuación a través de Celite, el residuo se lavó con varias porciones de metanol y el filtrado se concentró para obtener un aceite amarillo. La purificación por tratamiento con heptano provocó la formación de una pequeña cantidad de precipitado que se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró para obtener 12,5 g de un aceite amarillo viscoso. La cromatografía (gradiente de 0 % a 10 % de acetato de etilo/heptano) proporcionó 722 mg (63 %) del compuesto del título como un aceite pálido. Datos para **16d**: $R_f = 0,47$ (20 % de EtOAc/heptano); RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 7,11 (t, $J=7,81$ Hz, 1H), 6,71 (d, $J=8,20$ Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,62-3,76 (m, 1H), 3,52-3,61 (m, 1H), 3,43 (dd, $J=6,84, 9,96$ Hz, 1H), 2,10-3,08 (m, 8H), 1,19-2,04 (m, 5H), 0,91 (d, $J=8,98$ Hz, 18H), 0,01-0,18 (m, 12H); MS (ESI+) m/z 533,2 ($M+H^+$).

20

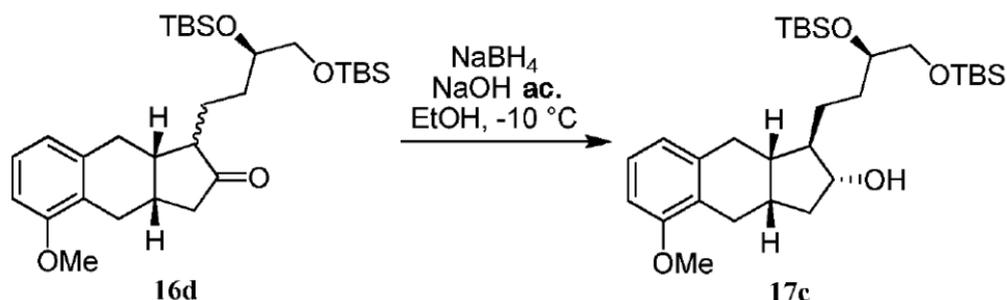
Ejemplos 18i-18s: (3a*S*,9a*S*)-1-((*R*)-3,4-bis((*tert*-butildimetilsilil)oxi)butil)-5-metoxi-3a,4,9,9a-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]naftalen-2(3*H*)-ona (**16d**)

La hidrogenación de la enona tricíclica **15d** para generar la cetona **16d** se llevó a cabo utilizando un catalizador de Pd/C al 10 % (50 % húmedo) y otras condiciones de reacción proporcionadas en la Tabla 1:

Tabla 1: Condiciones de reacción para la hidrogenación de la enona tricíclica **15d**.

| n.º de Ej. | Catalizador | Base (% p) | Disolvente | Presión de H ₂ | % de rendimiento para 16d |
|------------|-------------|------------------------------------|------------|---------------------------|----------------------------------|
| i | 15 % p | K ₂ CO ₃ (5) | MeOH | 68,94 kPa (10 psi) | 76 |
| j | 15 % p (x2) | K ₂ CO ₃ (5) | EtOAc | 68,94 kPa (10 psi) | 72 |
| k | 15 % p (x2) | K ₂ CO ₃ (5) | THF | 68,94 kPa (10 psi) | 102 |
| l | 15 % p (x2) | K ₂ CO ₃ (5) | THF | 68,94 kPa (10 psi) | 100 |
| m | 15 % p | KHCO ₃ (2 x 7.7) | MeOH | 68,94 kPa (10 psi) | 63 |
| n | 15 % p | KHCO ₃ (2 x 7.7) | MeOH | Atm (101,32 kPa) | 79 |
| o | 15 % p | KHCO ₃ (8.2) | EtOH | 68,94 kPa (10 psi) | 83 |
| p | 15 % p | KHCO ₃ (7.4) | EtOH | Atm (101,32 kPa) | 54 |
| q | 15 % p (x2) | K ₂ CO ₃ (5) | 2-Me-THF | 68,94 kPa (10 psi) | 63 |
| r | 15 % p | K ₂ CO ₃ (5) | EtOH | 68,94 kPa (10 psi) | 64 |
| s | 15 % p (x2) | KHCO ₃ (5) | EtOH | 68,94 kPa (10 psi) | 87 |

Ejemplo 19a: (1*R*,2*R*,3*aS*,9*aS*)-1-((*R*)-3,4-bis((*tert*-butildimetilsilil)oxi)butil)-5-metoxi-2,3,3*a*,4,9,9*a*-hexahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]naftalen-2-ol (17*c*).

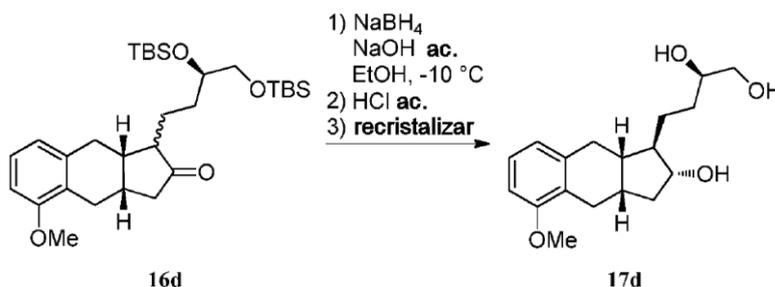


5

Se añadió hidróxido sódico (5,492 g en 28 ml de agua, solución al 20 % en agua, 10 equiv.) a una solución a -10 °C de la cetona **16d** (7,318 g, 13,73 mmol, 1,0 equiv.) en etanol absoluto y la reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. A continuación, se añadió borohidruro sódico (545 mg, 14,42 mmol, 1,05 equiv.) en una porción y la reacción se mantuvo a -10 °C durante 1 hora con agitación. En este momento, se añadió una porción adicional de borohidruro sódico (545 mg, 14,42 mmol, 1,05 equiv.) y la reacción se agitó a -10 °C durante 17 horas. Posteriormente, la reacción se desactivó cuidadosamente mediante la adición de ácido acético glacial (10 ml), lo cual resultó en un pH de 6. Esta solución se diluyó con salmuera (200 ml) y se calentó hasta temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con heptano (3 x 200 ml), y las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron para obtener un aceite amarillo. La cromatografía (gradiente de 0 % a 15 % de acetato de etilo/heptano) proporcionó 5,359 g (73 %) del compuesto del título como un aceite incoloro viscoso. Datos para **17c**: R_f = 0,53 (20 % de EtOAc/heptano); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,11 (t, J=7,91 Hz, 1H), 6,76 (dd, J=2,78, 7,76 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,62-3,78 (m, 2H), 3,51-3,60 (m, 1H), 3,39-3,49 (m, 1H), 2,70-2,87 (m, 2H), 2,48 (ddd, J=6,59, 11,35, 14,57 Hz, 2H), 2,12-2,31 (m, 2H), 1,84-1,97 (m, 1H), 1,44-1,80 (m, 5H), 1,22-1,32 (m, 1H), 1,10-1,22 (m, 1H), 0,91 (s, 18H), 0,01-0,16 (m, 12H); MS (ESI+) *m/z* 557,5 (M+Na⁺).

20

Ejemplo 19b: (*R*)-4-((1*R*,2*R*,3*aS*,9*aS*)-2-hidroxi-5-metoxi-2,3,3*a*,4,9,9*a*-hexahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]naftalen-1-il)butano-1,2-diol (17*d*).

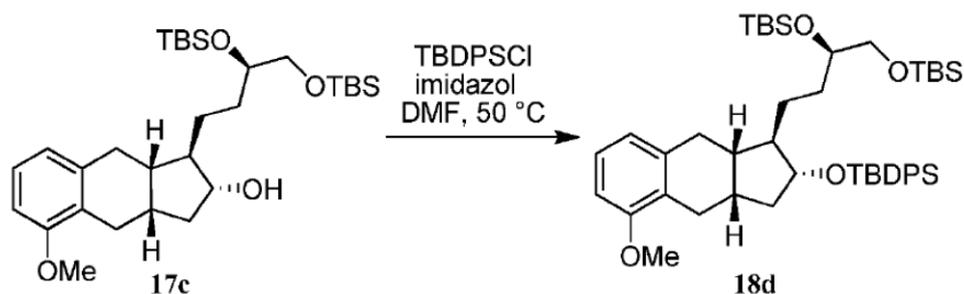


25

Se añadió hidróxido sódico (648 mg en 3,2 ml de agua, solución al 20 % en agua, 16,2 mmol, 10 equiv.) a una solución a -10 °C de la cetona **16d** (864 mg, 1,62 mmol, 1,0 equiv.) en etanol absoluto y la reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. A continuación, se añadió borohidruro sódico (68 mg, 1,80 mmol, 1,1 equiv.) en una porción y la reacción se mantuvo a -10 °C durante 1 hora con agitación. En este momento, se añadió una porción adicional de borohidruro sódico (68 mg, 1,80 mmol, 1,1 equiv.) y la reacción se agitó a -10 °C durante 17 horas. A continuación, la reacción se desactivó cuidadosamente mediante la adición de HCl acuoso 3 N (10 ml) hasta que el pH alcanzó un valor de aproximadamente 1, la reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó 2 horas hasta que fue homogénea. Esta solución se concentró mediante evaporación rotatoria para eliminar el etanol, se diluyó con salmuera (10 ml) y la suspensión densa resultante se extrajo con una solución de un 10 % de etanol/acetato de isopropilo (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para obtener 530 mg de un sólido blanquecino. El producto bruto se recrystalizó disolviéndolo en acetato de etilo (10 ml) a reflujo y volviéndolo a enfriar hasta temperatura ambiente para obtener 432 mg (87 %) del compuesto del título como un sólido blanco. Datos para **17d**: R_f = 0,18 (100 % de EtOAc); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,07 (t, J=7,87 Hz, 1H), 6,80 (d, J=8,42 Hz, 1H), 6,74 (d, J=7,32 Hz, 1H), 4,48 (d, J=5,49 Hz, 1H), 4,44 (t, J=5,31 Hz, 1H), 4,37 (d, J=4,39 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,40-3,53 (m, 1H), 3,36-3,40 (m, 1H), 3,22-3,32 (m, 2H), 2,64 (ddd, J=6,59, 8,51, 14,56 Hz, 2H), 2,32-2,47 (m, 2H), 2,03-2,19 (m, 1H), 1,87-2,00 (m, 1H), 1,71-1,84 (m, 1H), 1,60-1,71 (m, 1H), 1,46-1,60 (m, 1H), 1,22-1,40 (m, 2H), 1,01-1,14 (m, 1H), 0,84-1,01 (m, 1H); MS (ESI+) *m/z* 329,2 (M+Na⁺).

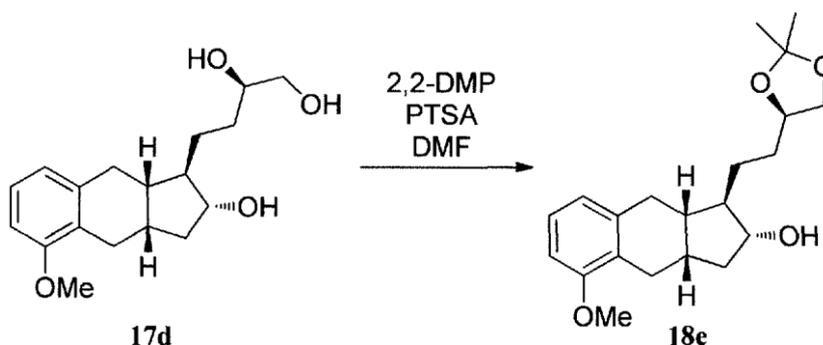
40

Ejemplo 20a: (*R*)-5-(2-((1*R*,2*R*,3*aS*,9*aS*)-2-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-5-metoxi-2,3,3*a*,4,9,9*a*-hexahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]naftalen-1-il)etil)-2,2,3,3,8,8,9,9-octametil-4,7-dioxa-3,8-disiladecano (**18d**).



5 Se añadieron imidazol (1,017 g, 14,94 mmol, 1,5 equiv.) y *tert*-butil(cloro)difenilsilano (3,557 g, 12,94 mmol, 1,3 equiv.) a una solución agitada del alcohol **17c** (5,326 g, 9,957 mmol, 1,0 equiv.) en DMF anhidro en atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se calentó posteriormente hasta 50 °C durante 40 horas. A continuación, la reacción se desactivó mediante la adición de cloruro de amonio acuoso saturado (100 ml) y se extrajo con heptano (3 x 100 ml).
 10 Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera y se concentraron para obtener un aceite de color amarillo pálido. La cromatografía (gradiente de 0 % a 10 % de acetato de etilo/heptano) proporcionó 7,186 g (93 %) del compuesto del título como un aceite incoloro viscoso. Datos para **18d**: $R_f = 0,74$ (20 % de EtOAc/heptano); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,67 (dd, $J=6,77, 14,46$ Hz, 4H), 7,30-7,49 (m, 6H), 7,11 (t, $J=7,69$ Hz, 1H), 6,69-6,83 (m, 2H), 3,73-3,88 (m, 4H, contiene s, 3H, 3,79), 3,53-3,65 (m, 1H), 3,43-3,52 (m, 1H), 3,32-3,43 (m, 1H), 2,92 (dd, $J=6,23, 14,65$ Hz, 1H), 2,77 (dd, $J=5,86, 14,28$ Hz, 1H), 2,52 (dd, $J=8,79, 14,28$ Hz, 1H), 2,28 (dd, $J=8,42, 14,65$ Hz, 1H), 1,96 (sxt, $J=8,06$ Hz, 1H), 1,48-1,83 (m, 5H), 1,14-1,45 (m, 3H), 1,03 (s, 9H), 0,90 (d, $J=4,03$ Hz, 18H), 0,06 (t, $J=3,30$ Hz, 12H).

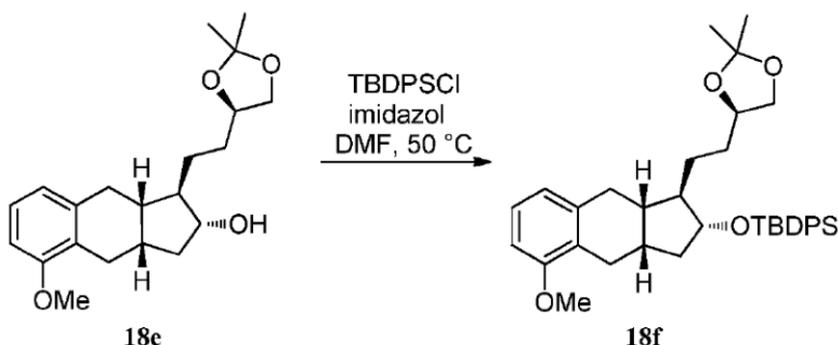
Ejemplo 20b: (1*R*,2*R*,3*aS*,9*aS*)-1-(2-((*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etil)-5-metoxi-2,3,3*a*,4,9,9*a*-hexahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]naftalen-2-ol (**18e**).



25 Se añadió PTSA•H₂O (15 mg, 0,082 mmol, 0,05 equiv.) a una solución de **17d** (500 mg, 1,53 mmol, 1,0 equiv.) y 2,2-dimetoxipropano (0,40 ml, 3,2 mmol, 2,0 equiv.) en DMF anhidro (5 ml) en atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas. A continuación, la reacción se desactivó mediante la adición de bicarbonato de sodio acuoso saturado (5 ml), se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4) y se concentraron para obtener 997 mg de un aceite de color pardo claro. La cromatografía (gradiente de 25 % a 60 % de acetato de etilo/heptano) proporcionó 529 mg (94 %) del compuesto del título como un aceite incoloro. Datos para **18a**: $R_f = 0,32$ (50 % de EtOAc/heptano); RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,10 (t, $J=7,87$ Hz, 1H), 6,76 (t, $J=8,24$ Hz, 2H), 3,96-4,17 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,64-3,75 (m, 1H), 3,53 (t, $J=7,51$ Hz, 1H), 2,76 (ddd, $J=6,23, 12,27, 14,46$ Hz, 2H), 2,41-2,59 (m, 2H), 2,19-2,33 (m, 1H), 2,09-2,19 (m, 1H), 2,05 (s, 1H), 1,56-1,95 (m, 4H), 1,44-1,55 (m, 1H), 1,42 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,21-1,32 (m, 1H), 1,06-1,19 (m, 1H); MS (ESI+) m/z 369,1 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

35

Ejemplo 20c: *tert*-butil(((1*R*,2*R*,3*aS*,9*aS*)-1-(2-((*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etil)-5-metoxi-2,3,3*a*,4,9,9*a*-hexahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]naftalen-2-il)oxi)difenilsilano (**18f**).



5

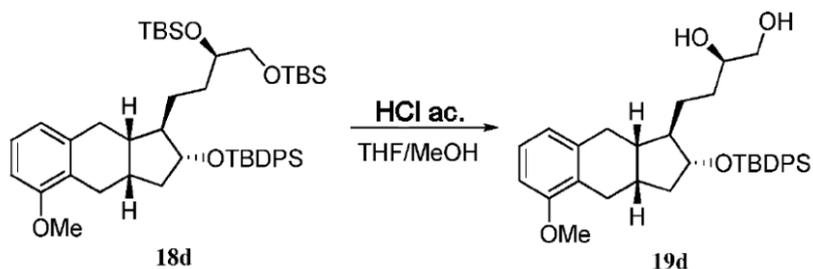
Se añadieron imidazol (145 mg, 2,13 mmol, 1,4 equiv.) y *tert*-butil(cloro)difenilsilano (501 mg, 1,82 mmol, 1,2 equiv.) a una solución agitada del alcohol **18e** (526 mg, 1,52 mmol, 1,0 equiv.) en DMF anhidro (7,5 ml) en atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se calentó posteriormente hasta 50 °C durante 19 horas. A continuación, la reacción se desactivó con agua (10 ml) y se extrajo con heptano (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso al 14 % y se concentraron para obtener 989 mg de un aceite de color amarillo pálido. La cromatografía (gradiente de 0 % a 10 % de acetato de etilo/heptano) proporcionó 882 mg (99 %) del compuesto del título como un aceite incoloro. Datos para **18f**: $R_f = 0,55$ (20 % de EtOAc/heptano); RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 7,69 (dt, $J=6,59, 17,21$ Hz, 4H), 7,32-7,49 (m, 6H), 7,12 (t, $J=7,69$ Hz, 1H), 6,77 (t, $J=8,06$ Hz, 2H), 3,89-3,99 (m, 2H), 3,72-3,84 (m, 4H), 3,25-3,43 (m, 1H), 2,89 (dd, $J=6,23, 14,65$ Hz, 1H), 2,75 (dd, $J=6,23, 14,28$ Hz, 1H), 2,51 (dd, $J=8,24, 14,10$ Hz, 1H), 2,34 (dd, $J=8,06, 14,65$ Hz, 1H), 1,48-2,08 (m, 7H), 1,24-1,46 (m, 7H), 1,18 (td, $J=4,94, 9,89$ Hz, 1H), 1,04 (s, 9H).

10

15

Ejemplo 21a: (*R*)-4-((1*R*,2*R*,3*aS*,9*aS*)-2-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-5-metoxi-2,3,3*a*,4,9,9*a*-hexahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]naftalen-1-il)butano-1,2-diol (**19d**).

20

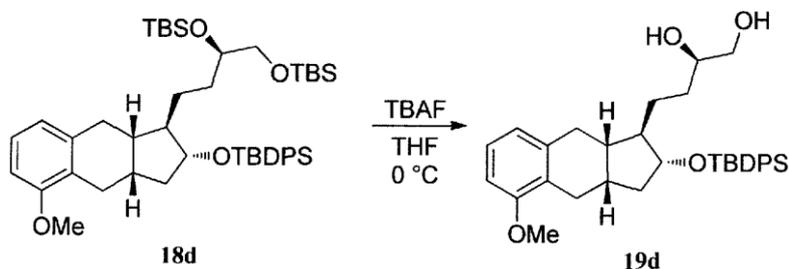


25

Se añadió ácido clorhídrico acuoso 3 N (10 ml) a una solución del éter de TBDMS **18d** (4,411 g, 5,704 mmol, 1,0 equiv.) en THF (30 ml) y MeOH (10 ml), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 27 horas. A continuación, la reacción se concentró para eliminar los disolventes orgánicos, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato de sodio acuoso saturado, salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para obtener un aceite espumoso. La cromatografía (gradiente de 20 % a 80 % de acetato de etilo/heptano) proporcionó 1,982 g (64 %) del compuesto del título como un sólido blanco esponjoso. Datos para **19d**: $R_f = 0,26$ (40 % de EtOAc/heptano); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,60-7,76 (m, 4H), 7,32-7,49 (m, 6H), 7,12 (t, $J=7,78$ Hz, 1H), 6,77 (t, $J=7,78$ Hz, 2H), 3,72-3,85 (m, 4H, contiene s, 3H, 3,80), 3,48-3,59 (m, 2H), 3,27-3,39 (m, 1H), 2,90 (dd, $J=6,13, 14,74$ Hz, 1H), 2,74 (dd, $J=6,04, 14,10$ Hz, 1H), 2,50 (dd, $J=8,24, 14,10$ Hz, 1H), 2,34 (dd, $J=7,78, 14,74$ Hz, 1H), 1,84-2,08 (m, 2H), 1,80 (s, 2H), 1,72 (td, $J=8,03, 16,34$ Hz, 1H), 1,48-1,62 (m, 2H), 1,15-1,46 (m, 4H), 1,04 (s, 9H); MS (ESI+) m/z 567,5 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

30

Ejemplo 21b: (R)-4-((1R,2R,3aS,9aS)-2-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-5-metoxi-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-ciclopenta[*b*]naftalen-1-il)butano-1,2-diol (19d).



5

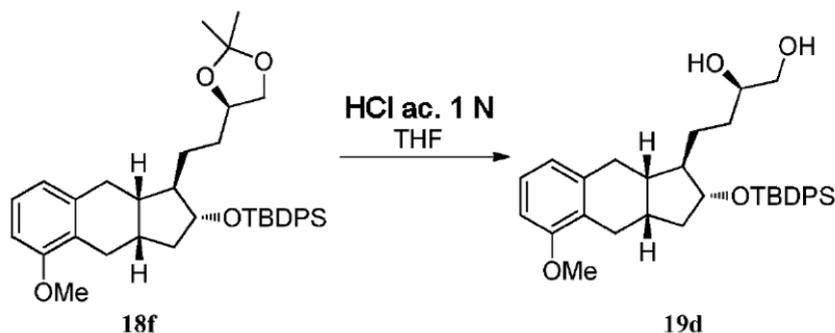
Se añadió fluoruro de tetra-*n*-butilamonio (2,75 ml, 2,75 mmol, 2,0 equiv., solución 1,0 M en THF) a una solución helada del éter de TBDMS **18d** (1,053 g, 1,362 mmol, 1,0 equiv.) en THF (10 ml) y la reacción se agitó a 0 °C durante 3 horas. A continuación, la reacción se desactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (10 ml), se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para obtener 1,03 g de un aceite amarillo. La cromatografía (gradiente de 30 % a 100 % de acetato de etilo/heptano) proporcionó 616 mg (83 %) del compuesto del título como un sólido blanco espumoso. Datos para **19d**: R_f = 0,26 (40 % de EtOAc/heptano); RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 7,60-7,76 (m, 4H), 7,32-7,49 (m, 6H), 7,12 (t, *J*=7,78 Hz, 1H), 6,77 (t, *J*=7,78 Hz, 2H), 3,72-3,85 (m, 4H, contiene s, 3H, 3,80), 3,48-3,59 (m, 2H), 3,27-3,39 (m, 1H), 2,90 (dd, *J*=6,13, 14,74 Hz, 1H), 2,74 (dd, *J*=6,04, 14,10 Hz, 1H), 2,50 (dd, *J*=8,24, 14,10 Hz, 1H), 2,34 (dd, *J*=7,78, 14,74 Hz, 1H), 1,84-2,08 (m, 2H), 1,80 (s, 2H), 1,72 (td, *J*=8,03, 16,34 Hz, 1H), 1,48-1,62 (m, 2H), 1,15-1,46 (m, 4H), 1,04 (s, 9H); MS (ESI+) *m/z* 567,3 (M+Na⁺).

10

15

Ejemplo 21c: (R)-4-((1R,2R,3aS,9aS)-2-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-5-metoxi-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-ciclopenta[*b*]naftalen-1-il)butano-1,2-diol (19d).

20

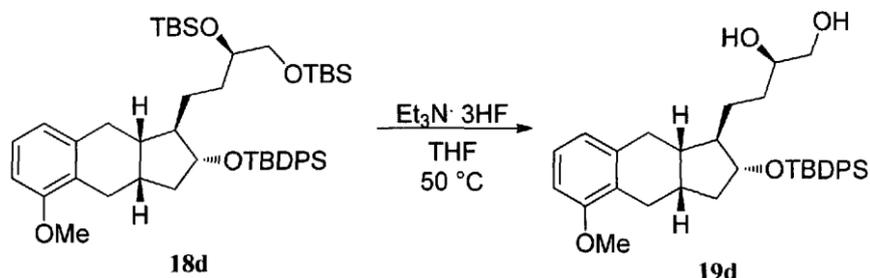


Se añadió ácido clorhídrico acuoso (10 ml, solución 1 N) a una solución del acetónido **18f** (1,015 g, 1,735 mmol, 1,0 equiv.) en THF (10 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 46 horas. A continuación, se diluyó con cloruro de sodio acuoso al 14 % (20 ml) y se extrajo con acetato de isopropilo (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato de sodio acuoso saturado (40 ml), cloruro de sodio acuoso al 14 % (40 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para obtener 1,066 g de un aceite incoloro. La cromatografía (gradiente de 40 % a 100 % de acetato de etilo/heptano) proporcionó 670 mg (71 %) del compuesto del título como un sólido blanco espumoso. Datos para **19d**: R_f = 0,31 (50 % de EtOAc/heptano); RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 7,58-7,81 (m, 4H), 7,31-7,51 (m, 6H), 7,11 (t, *J*=7,91 Hz, 1H), 6,77 (t, *J*=7,62 Hz, 2H), 3,73-3,85 (m, 4H, contiene s, 3H, 3,80), 3,47-3,62 (m, 2H), 3,27-3,40 (m, 1H), 2,90 (dd, *J*=6,15, 14,65 Hz, 1H), 2,74 (dd, *J*=6,15, 14,06 Hz, 1H), 2,50 (dd, *J*=8,20, 14,06 Hz, 1H), 2,34 (dd, *J*=7,91, 14,65 Hz, 1H), 1,83-2,09 (m, 2H), 1,64-1,82 (m, 3H), 1,48-1,62 (m, 2H), 1,14-1,46 (m, 4H), 0,96-1,11 (m, 9H); MS (ESI+) *m/z* 567,2 (M+Na⁺).

25

30

Ejemplo 21d: (R)-4-((1R,2R,3aS,9aS)-2-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-5-metoxi-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-ciclopenta[*b*]naftalen-1-il)butano-1,2-diol (19d).



5

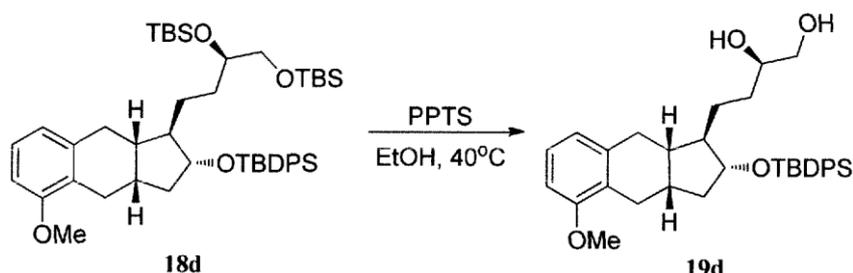
Se añadió trifluorhidrato de trietilamina (0,16 ml, 0,98 mmol, 3,0 equiv.) a una solución helada del éter TBDMS **18d** (253 mg, 0,327 mmol, 1,0 equiv.) en THF (2 ml) con agitación en atmósfera de nitrógeno. A continuación, la reacción se calentó hasta 50 °C durante 18 horas, momento en el que se comprobó que se había finalizado por TLC. La reacción se desactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (2 ml), se diluyó con agua (2 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 4 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para obtener 172 mg (58 %) del compuesto del título como un sólido blanco espumoso. Datos para **19d**: $R_f = 0,26$ (40 % de EtOAc/heptano); RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 7,60-7,76 (m, 4H), 7,32-7,49 (m, 6H), 7,12 (t, $J=7,78$ Hz, 1H), 6,77 (t, $J=7,78$ Hz, 2H), 3,72-3,85 (m, 4H, contiene s, 3H, 3,80), 3,48-3,59 (m, 2H), 3,27-3,39 (m, 1H), 2,90 (dd, $J=6,13, 14,74$ Hz, 1H), 2,74 (dd, $J=6,04, 14,10$ Hz, 1H), 2,50 (dd, $J=8,24, 14,10$ Hz, 1H), 2,34 (dd, $J=7,78, 14,74$ Hz, 1H), 1,84-2,08 (m, 2H), 1,80 (s, 2H), 1,72 (td, $J=8,03, 16,34$ Hz, 1H), 1,48-1,62 (m, 2H), 1,15-1,46 (m, 4H), 1,04 (s, 9H).

10

15

Ejemplo 21e: (R)-4-((1R,2R,3aS,9aS)-2-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-5-metoxi-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-ciclopenta[*b*]naftalen-1-il)butano-1,2-diol (19d).

20



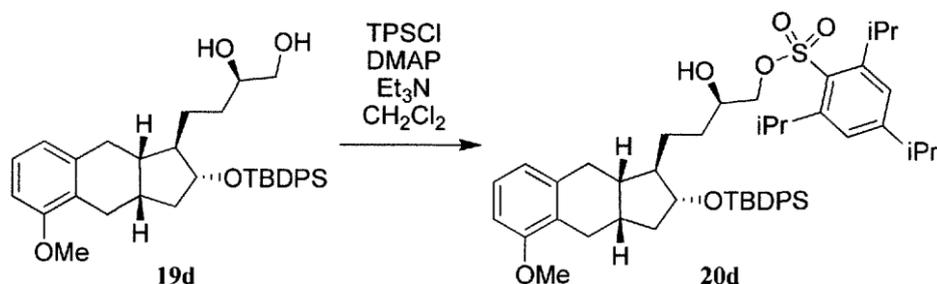
Se añadió *p*-toluensulfonato de piridinio (5,52 g, 220 mmol) a una solución del éter de TBDMS **18d** (17 g, 221 mmol, 1,0 equiv.) en etanol (170 ml) y la reacción se agitó a 40 °C durante 56 horas. A continuación, la reacción se desactivó con 2 ml de piridina y la mezcla resultante se concentró para eliminar los disolventes orgánicos. La cromatografía (gradiente de 15 % a 40 % de acetato de etilo/heptano) proporcionó 9,48 g (78 %) del compuesto del título como un sólido blanco esponjoso. Datos para **19d**: $R_f = 0,26$ (40 % de EtOAc/heptano); RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,60-7,76 (m, 4H), 7,32-7,49 (m, 6H), 7,12 (t, $J=7,78$ Hz, 1H), 6,77 (t, $J=7,78$ Hz, 2H), 3,72-3,85 (m, 4H, contiene s, 3H, 3,80), 3,48-3,59 (m, 2H), 3,27-3,39 (m, 1H), 2,90 (dd, $J=6,13, 14,74$ Hz, 1H), 2,74 (dd, $J=6,04, 14,10$ Hz, 1H), 2,50 (dd, $J=8,24, 14,10$ Hz, 1H), 2,34 (dd, $J=7,78, 14,74$ Hz, 1H), 1,84-2,08 (m, 2H), 1,80 (s, 2H), 1,72 (td, $J=8,03, 16,34$ Hz, 1H), 1,48-1,62 (m, 2H), 1,15-1,46 (m, 4H), 1,04 (s, 9H); MS (ESI+) m/z 567,3 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

25

30

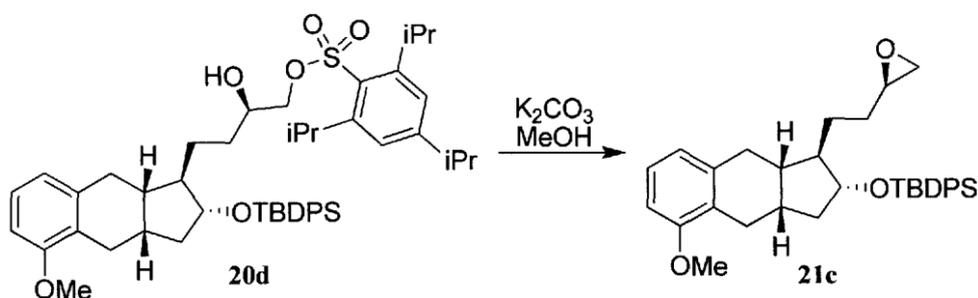
Ejemplo 22: 2,4,6-triisopropilbencenosulfonato de (R)-4-((1R,2R,3aS,9aS)-2-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-5-metoxi-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-ciclopenta[*b*]naftalen-1-il)-2-hidroxi-butilo (20d).

35



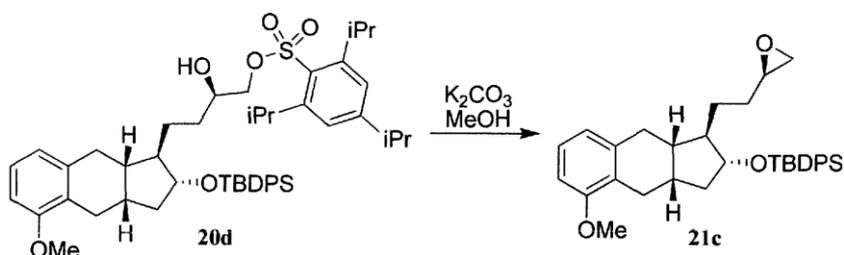
Se añadieron trietilamina (3,80 ml, 27,5 mmol, 4,0 equiv.) y 4-dimetilaminopiridina (168 mg, 1,374 mmol, 0,2 equiv.) a una solución del diol **19d** (3,744 g, 6,872 mmol, 1,0 equiv.) en cloruro de metileno anhidro (30 ml) con agitación en atmósfera de nitrógeno. A continuación, la reacción se enfrió hasta 0 °C y se añadió cloruro de 2,4,6-triisopropilbencenosulfonilo (2,498 g, 8,247 mmol, 1,2 equiv.) gota a gota como una solución en cloruro de metileno anhidro (10 ml). Tras agitar a esta temperatura durante 15 horas, la reacción se desactivó mediante la adición de cloruro de amonio acuoso saturado (50 ml) y se calentó hasta temperatura ambiente. Las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron para obtener un aceite de color amarillo oscuro. La cromatografía (gradiente de 0 % a 20 % de acetato de etilo/heptano) proporcionó 4,797 g (86 %) del compuesto del título como un sólido blanco espumoso. Datos para **20d**: R_f = 0,46 (20 % de EtOAc/heptano); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,55-7,73 (m, 4H), 7,29-7,46 (m, 6H), 7,22 (s, 2H), 7,11 (t, J=7,87 Hz, 1H), 6,75 (d, J=8,42 Hz, 2H), 4,15 (quin, J=6,68 Hz, 2H), 3,92 (dd, J=2,56, 9,89 Hz, 1H), 3,58-3,84 (m, 6H, contiene s, 3H, 3,80), 2,81-3,03 (m, 2H), 2,71 (dd, J=6,23, 14,28 Hz, 1H), 2,46 (dd, J=8,06, 14,28 Hz, 1H), 2,26-2,40 (m, 1H), 1,81-2,09 (m, 3H), 1,69 (td, J=8,06, 16,11 Hz, 1H), 1,46-1,61 (m, 2H), 1,28 (m, 22H), 1,01 (s, 9H); MS (ESI+) m/z 828,8 (M+NH₄⁺).

Ejemplo 23a: *tert*-butil(((1*R*,2*R*,3*aS*,9*aS*)-5-metoxi-1-(2-((*R*)-oxiran-2-il)etil)-2,3,3*a*,4,9,9*a*-hexahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]naftalen-2-il)oxi)difenilsilano (**21c**).



Se añadió carbonato de potasio anhidro (1,592 g, 11,52 mmol, 2,0 equiv.) a una solución del alcohol **20d** (4,674 g, 5,762 mmol, 1,0 equiv.) en metanol anhidro (30 ml) y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. A continuación, la reacción se concentró, el residuo se purificó por tratamiento con cloruro de metileno y se filtró para eliminar el precipitado. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por tratamiento con heptano, se filtró para eliminar el precipitado y el filtrado se concentró para obtener 3,032 g (99 %) del compuesto del título como un aceite incoloro. Este material se consideró que era suficientemente puro para la etapa de. Datos para **21c**: R_f = 0,50 (20 % de EtOAc/heptano); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,59-7,77 (m, 4H), 7,32-7,49 (m, 6H), 7,11 (t, J=7,69 Hz, 1H), 6,76 (t, J=8,24 Hz, 2H), 3,72-3,86 (m, 4H, contiene s, 3H, 3,80), 2,89 (dd, J=6,23, 14,65 Hz, 1H), 2,66-2,84 (m, 3H), 2,50 (dd, J=8,06, 14,28 Hz, 1H), 2,35-2,44 (m, 1H), 2,32 (dd, J=8,06, 15,01 Hz, 1H), 1,92-2,05 (m, 1H), 1,79-1,90 (m, 1H), 1,22-1,77 (m, 7H), 1,04 (s, 9H); MS (ESI+) m/z 549,5 (M+Na⁺).

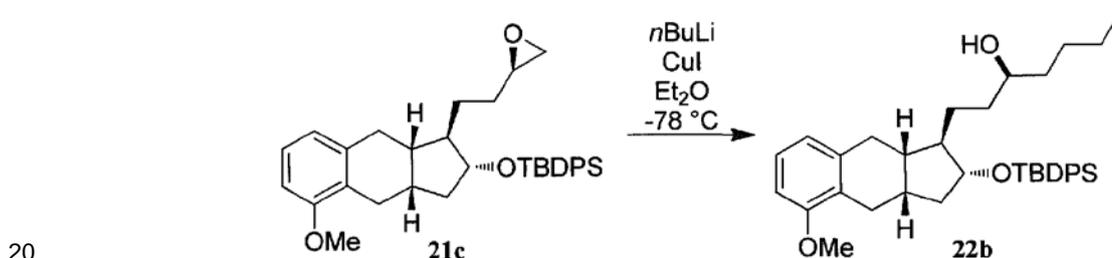
Ejemplo 23b: *tert*-butil(((1*R*,2*R*,3*aS*,9*aS*)-5-metoxi-1-(2-((*R*)-oxiran-2-il)etil)-2,3,3*a*,4,9,9*a*-hexahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]naftalen-2-il)oxi)difenilsilano (**21c**).



Se añadió carbonato de potasio anhidro (14,14 g, 102,3 mmol, 2,0 equiv.) a una solución del alcohol **20d** (41,5 g, 51,2 mmol, 1,0 equiv.) en metanol anhidro (415 ml) y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 24 horas. A continuación, la reacción se desactivó con solución de cloruro de sodio acuoso al 14 % (800 ml) y se extrajo con heptano (3 x 800 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución de cloruro de sodio acuoso al 14 % (800 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron para obtener 26,3 g de un sólido blanco ceroso. La cromatografía (gradiente de 0 % a 10 % de acetato de etilo/heptano) proporcionó 24,1 g (89 %) del compuesto del título (**21c**) como un sólido blanco ceroso. Los 24,1 g de **21c** obtenidos anteriormente se calentaron a reflujo suave en heptano (240 ml, 10 volúmenes) hasta que se disolvieron, y se enfriaron primero hasta temperatura ambiente y luego hasta -20 °C. Tras reposar a temperatura esta durante toda la noche, se formaron cristales blancos que se filtraron y se secaron al alto vacío para obtener 22,003 g de **21c** (recuperación del 91 %). El análisis por HPLC mostró que el material en forma de sólido blanco ceroso **21c** tenía una pureza de un 91,07 %, mientras que el material **21c** recristalizado tenía una pureza de un 96,59 %. El proceso de recristalización se repitió de nuevo con

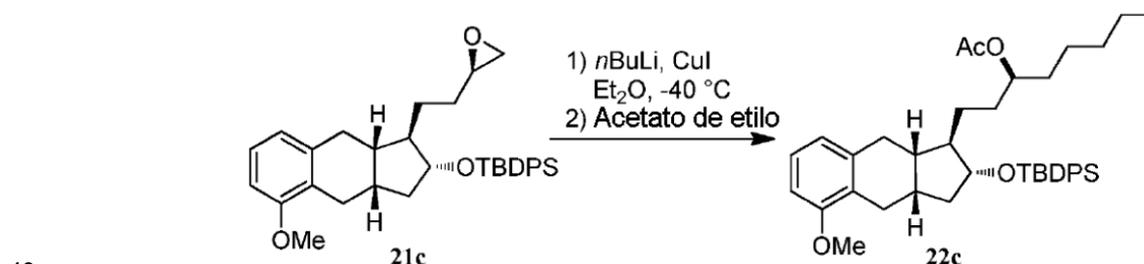
220 ml de heptano para obtener 20,240 g (recuperación del 92 %) de **21c** como un producto blanco cristalino. El análisis por HPLC mostró que se había enriquecido aún más hasta alcanzar una pureza de un 97,46 %. Los 20,240 g de **21c** obtenidos anteriormente se calentaron a reflujo suave en heptano (200 ml, 10 volúmenes) hasta que se disolvieron, y se enfriaron primero hasta temperatura ambiente y luego hasta -20 °C. Tras reposar a esta temperatura durante toda la noche, se formaron cristales blancos que se filtraron y se secaron a 40 °C al alto vacío para obtener 19,308 g de **21c** (recuperación del 95 %). El análisis por HPLC mostró que se había enriquecido aún más hasta alcanzar una pureza de un 98,19 %. Datos para **21c**: $R_f = 0,50$ (20 % de EtOAc/heptano); $pf = 78,5-79,5$ °C; RMN 1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 7,59-7,77 (m, 4H), 7,32-7,49 (m, 6H), 7,11 (t, $J=7,69$ Hz, 1H), 6,76 (t, $J=8,24$ Hz, 2H), 3,72-3,86 (m, 4H, contiene s, 3H, 3,80), 2,89 (dd, $J=6,23, 14,65$ Hz, 1H), 2,66-2,84 (m, 3H), 2,50 (dd, $J=8,06, 14,28$ Hz, 1H), 2,35-2,44 (m, 1H), 2,32 (dd, $J=8,06, 15,01$ Hz, 1H), 1,92-2,05 (m, 1H), 1,79-1,90 (m, 1H), 1,22-1,77 (m, 7H), 1,04 (s, 9H); IR (pelotilla de KBr) 3427,7 (s), 3071,0 (m), 3049,8 (m), 2959,6 (s), 2928,6 (s), 2858,7 (m), 1797,0 (a), 1584,5 (s), 1473,4 (s), 1454,6 (m), 1428,1 (m), 1264,4 (s), 1109,4 (s), 1022,0 (m), 822,6 (w), 783,1 (a), 743,9 (a), 703,8 (s), 613,5 (a) cm^{-1} ; MS (ESI+) m/z 549,5 (M+Na $^+$); HPLC, columna (S,S) Whelk-01 de Regis (4,6 x 250 mm^2), 5 μm ; caudal = 1,0 ml/min; 210 nm; fase móvil = 90:10 de heptano/MTBE, tiempo de retención de **21c**: 20,14 min.

Ejemplo 24a: (S)-1-((1R,2R,3aS,9aS)-2-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-5-metoxi-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-ciclopenta[*b*]naftalen-1-il)heptan-3-ol (**22b**).



Un suspensión densa del epóxido **21c** (56 mg, 0,11 mmol, 1,0 equiv.) y yoduro de cobre (I) (4,0 mg, 0,021 mmol, 0,2 equiv.) en éter anhidro (1,0 ml) que se había enfriado hasta -78 °C se trató gota a gota con *n*-butil-litio (0,28 ml, 0,70 mmol, 6,6 equiv., 2,5 M en hexanos), y la mezcla resultante se calentó lentamente hasta -40 °C en 30 minutos con agitación en atmósfera de nitrógeno. La mezcla amarilla turbia adquirió un color prácticamente negro durante este periodo y se demostró que la reacción había finalizado por TLC. La reacción se desactivó posteriormente mediante la adición de cloruro de amonio acuoso saturado (5 ml) y se calentó hasta temperatura ambiente. La capa acuosa de color azul oscuro se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron para obtener 60 mg (84 %) del compuesto del título como un aceite incoloro. Datos para **22b**: $R_f = 0,42$ (20 % de EtOAc/heptano); RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,59-7,77 (m, 4H), 7,31-7,51 (m, 6H), 7,11 (t, $J=7,81$ Hz, 1H), 6,71-6,81 (m, 2H), 3,73-3,85 (m, 4H, contiene s, 3H, 3,80), 3,44 (s, 1H), 2,91 (dd, $J=6,25, 14,45$ Hz, 1H), 2,75 (dd, $J=6,25, 14,45$ Hz, 1H), 2,50 (dd, $J=8,20, 14,06$ Hz, 1H), 2,32 (dd, $J=8,01, 14,65$ Hz, 1H), 1,82-2,05 (m, 2H), 1,65-1,77 (m, 1H), 1,50-1,62 (m, 2H), 1,15-1,47 (m, 13H), 1,04 (s, 9H), 0,92 (t, $J=7,03$ Hz, 3H); MS (ESI+) m/z 607,2 (M+Na $^+$).

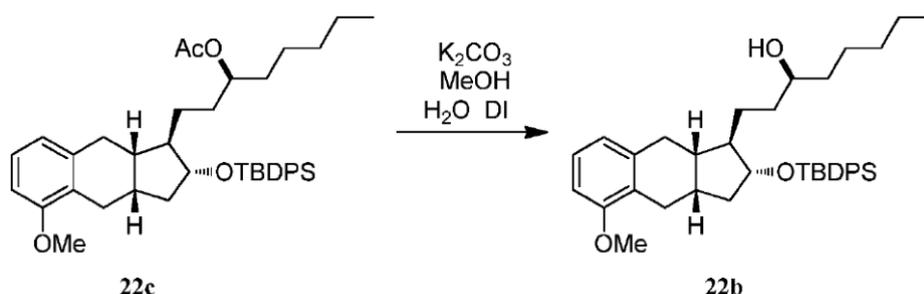
Ejemplo 24b: acetato de (S)-1-((1R,2R,3aS,9aS)-2-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-5-metoxi-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-ciclopenta[*b*]naftalen-1-il)hexan-3-ilo (**22c**).



Un suspensión densa del epóxido **21c** (3,3 g, 6,3 mmol, 1,0 equiv.) y yoduro de cobre (I) (148 mg, 0,78 mmol, 0,013 equiv.) en éter *tert*-butil metílico (35,0 ml) que se había enfriado hasta -40 °C se trató gota a gota con *n*-butil-litio (11,4 ml, 17,1 mmol, 2,74 equiv., solución 1,5 M en hexanos), y la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno. La mezcla amarilla turbia adquirió un color prácticamente negro durante este periodo y se demostró que la reacción había finalizado por TLC. Esta reacción se trató posteriormente mediante la adición de acetato de etilo y se calentó hasta temperatura ambiente, y a continuación se desactivó con cloruro de amonio acuoso (75 ml). La capa acuosa de color azul oscuro se extrajo con acetato de etilo (2 x 75 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron para obtener un aceite incoloro. La cromatografía (gradiente de 0 % a 2 % de acetato de etilo/heptano)

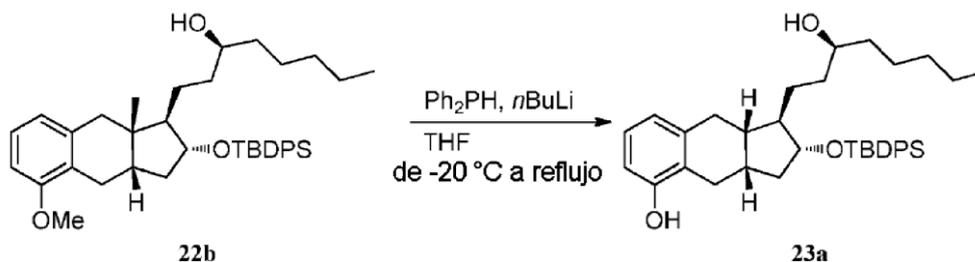
proporcionó 3,3 g (88 %) del compuesto del título como un aceite incoloro. Datos para **22c**: $R_f = 0,64$ (20 % de EtOAc/heptano); RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 7,60-7,73 (m, 4H), 7,31-7,48 (m, 6H), 7,11 (t, $J=7,69$ Hz, 1H), 6,77 (dd, $J=7,87$, 16,30 Hz, 2H), 4,80 (d, $J=5,86$ Hz, 1H), 3,68-3,83 (m, 4H), 2,87 (dd, $J=6,23$, 14,65 Hz, 1H), 2,73 (dd, $J=6,23$, 13,92 Hz, 1H), 2,48 (dd, $J=8,24$, 14,10 Hz, 1H), 2,30 (dd, $J=8,06$, 15,01 Hz, 1H), 1,89-2,06 (m, 4H), 1,74-1,87 (m, 1H), 1,61-1,74 (m, 1H), 1,13-1,60 (m, 14H), 1,03 (s, 9H), 0,84-0,94 (m, 3H); MS (ESI+) m/z 649,4 ($M+\text{Na}^+$).

Ejemplo 24c: (S)-1-((1R,2R,3aS,9aS)-2-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-5-metoxi-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-ciclopenta[*b*]naftalen-1-il)heptan-3-ol (**22b**).



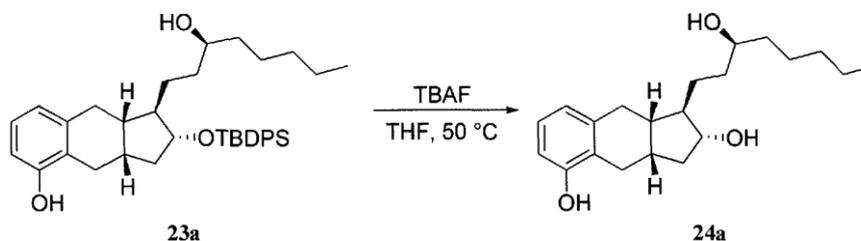
A una solución del acetato **22c** (3,3 g, 5,3 mmol, 1equiv.) en metanol (90 ml) se añadieron carbonato de potasio anhidro (3,5 g, 25,4 mmol, 4,8 equiv.) y agua DI (10 ml). La reacción se agitó a 60 °C durante tres horas y después se enfrió hasta temperatura ambiente durante toda la noche. En este momento se consideró que la reacción había finalizado por TLC y se retiró el disolvente a presión reducida. El residuo bruto se extrajo con diclorometano (100 ml), la capa orgánica se hizo pasar a través de un papel de filtro para eliminar el sólido blanco resultante y el filtrado se concentró para obtener 3,12 g de un sólido de color amarillo pálido (cuantitativo). Datos para **22c**: $R_f = 0,42$ (20 % de EtOAc/heptano); RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 7,59-7,77 (m, 4H), 7,31-7,51 (m, 6H), 7,11 (t, $J=7,81$ Hz, 1H), 6,71-6,81 (m, 2H), 3,73-3,85 (m, 4H, contiene s, 3H, 3,80), 3,44 (s a, 1H), 2,91 (dd, $J=6,25$, 14,45 Hz, 1H), 2,75 (dd, $J=6,25$, 14,45 Hz, 1H), 2,50 (dd, $J=8,20$, 14,06 Hz, 1H), 2,32 (dd, $J=8,01$, 14,65 Hz, 1H), 1,82-2,05 (m, 2H), 1,65-1,77 (m, 1H), 1,50-1,62 (m, 2H), 1,15-1,47 (m, 13H), 1,04 (s, 9H), 0,92 (t, $J=7,03$ Hz, 3H).

Ejemplo 25: (1R,2R,3aS,9aS)-2-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-1-((S)-3-hidroxiocetil)-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-ciclopenta[*b*]naftalen-5-ol (**23a**).



Se añadió una solución de *n*-butil-litio (6,80 ml, 17,0 mmol, 8,2 equiv., 2,5 M en hexanos) gota a gota a una solución a -20 °C de difenilfosfina (2,714 g, 14,58 mmol, 7,0 equiv.) en THF (25 ml) en atmósfera de nitrógeno y se agitó a esta temperatura durante 30 minutos. A continuación, aproximadamente 2/3 de esta solución se canalizaron a una solución del éter metílico **22b** en THF (5 ml) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 horas con agitación en atmósfera de nitrógeno. La reacción se enfrió posteriormente hasta temperatura ambiente, el resto de la solución de *n*-butil-litio/difenilfosfina se canalizó a la reacción y se calentó de nuevo a reflujo durante 17 horas. En este momento, la reacción se enfrió en un baño de hielo y se desactivó cuidadosamente mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso 3 M hasta pH ácido. La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para obtener 4,3 g de un aceite incoloro. La cromatografía (gradiente de 0 % a 40 % de acetato de etilo/heptano) proporcionó 1,101 g (93 %) del compuesto del título como un sólido blanco espumoso. Datos para **23a**: $R_f = 0,29$ (20 % de EtOAc/heptano); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,70 (dd, $J=7,32$, 17,94 Hz, 4H), 7,32-7,51 (m, 6H), 6,96-7,06 (m, 1H), 6,75 (d, $J=7,32$ Hz, 1H), 6,67 (d, $J=8,06$ Hz, 1H), 3,82 (c, $J=6,84$ Hz, 1H), 3,49 (s a, 1H), 2,84 (dd, $J=6,23$, 14,65 Hz, 1H), 2,75 (dd, $J=5,86$, 14,28 Hz, 1H), 2,51 (dd, $J=8,24$, 14,10 Hz, 1H), 2,34 (dd, $J=7,87$, 14,46 Hz, 1H), 2,02 (dd, $J=7,87$, 15,93 Hz, 1H), 1,91 (td, $J=6,36$, 12,54 Hz, 1H), 1,73 (quin, $J=8,06$ Hz, 1H), 1,50-1,65 (m, 2H), 1,15-1,49 (m, 13H), 1,07 (s, 9H), 0,87-0,97 (m, 3H); MS (ESI+) m/z 593,3 ($M+\text{H}^+$).

Ejemplo 26a: (1R,2R,3aS,9aS)-1-((S)-3-hidroxiocetil)-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-ciclopenta[b]naftaleno-2,5-diol (24a).



5

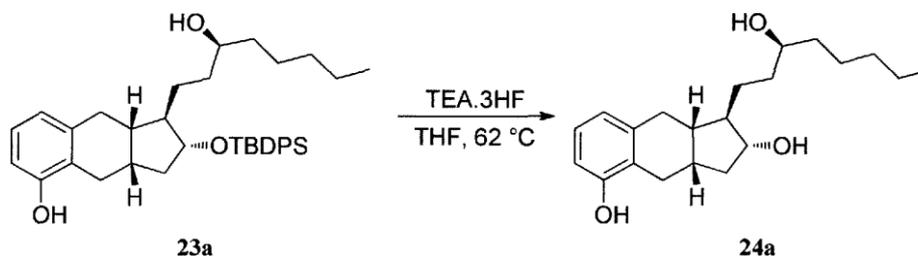
Se añadió fluoruro de tetra-*n*-butilamonio (2,90 ml, 2,90 mmol, 1,5 equiv., solución 1,0 M en THF) a una solución del éter de TBDPS **23a** (1,083 g, 1,897 mmol, 1,0 equiv.) en THF anhidro, en atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas. El análisis por TLC indicó que la reacción no había finalizado, de modo que se acopló a un condensador refrigerado con agua y se calentó hasta 50 °C durante 3,5 horas. A continuación, la reacción se desactivó con cloruro de sodio acuoso al 14 % (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para obtener 1,375 g de un aceite de color ámbar. La cromatografía (gradiente de 12 % a 100 % de acetato de etilo/heptano) proporcionó 484 mg (77 %) del compuesto del título como una espuma blanca. Datos para **24a**: R_f = 0,12 (50 % de EtOAc/heptano); RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 6,95 (t, J=7,51 Hz, 1H), 6,66 (dd, J=7,69, 13,55 Hz, 2H), 6,59 (s a, 1H), 3,61-3,77 (m, 1H), 3,57 (s a, 1H), 3,02 (s a, 1H), 2,58-2,76 (m, 2H), 2,34-2,56 (m, 3H), 2,17-2,30 (m, 1H), 2,03-2,14 (m, 1H), 1,79-1,93 (m, 1H), 1,64 (d, J=7,32 Hz, 2H), 1,38-1,56 (m, 4H), 1,16-1,37 (m, 7H), 1,10 (c, J=10,62 Hz, 1H), 0,85-0,96 (m, 3H); MS (ESI+) *m/z* 355,2 (M+Na⁺).

10

15

Ejemplo 26b: (1R,2R,3aS,9aS)-1-((S)-3-hidroxiocetil)-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-ciclopenta[b]naftaleno-2,5-diol (24a).

20



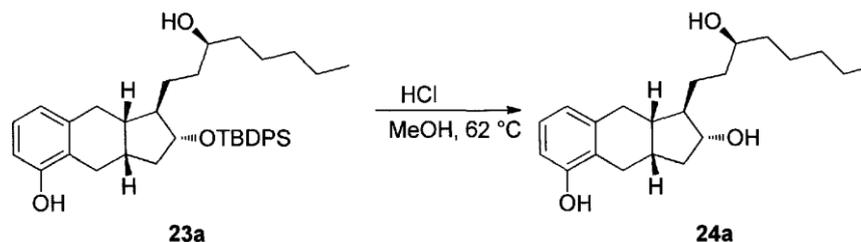
25

Se añadió trifluorohidrato de trietilamina (4,57 g, 28,3 mmol, 3,7 equiv.) en porciones a una solución del éter de TBDPS **23a** (4,4 g, 7,7 mmol, 1,0 equiv.) en THF anhidro (45 ml), en atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a 62 °C durante 5 días. El análisis por TLC indicó que la reacción había finalizado. A continuación, la reacción se desactivó con bicarbonato de potasio acuoso al 10 % (35 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 35 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron para obtener 5,37 g de un aceite. La cromatografía (gradiente de 25 % a 100 % de acetato de etilo/heptano) proporcionó 1,84 g (72 %) del compuesto del título como una espuma blanca. Datos para **24a**: R_f = 0,12 (50 % de EtOAc/heptano); RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 6,95 (t, J=7,51 Hz, 1H), 6,66 (dd, J=7,69, 13,55 Hz, 2H), 6,59 (s a, 1H), 3,61-3,77 (m, 1H), 3,57 (s a, 1H), 3,02 (s a, 1H), 2,58-2,76 (m, 2H), 2,34-2,56 (m, 3H), 2,17-2,30 (m, 1H), 2,03-2,14 (m, 1H), 1,79-1,93 (m, 1H), 1,64 (d, J=7,32 Hz, 2H), 1,38-1,56 (m, 4H), 1,16-1,37 (m, 7H), 1,10 (c, J=10,62 Hz, 1H), 0,85-0,96 (m, 3H); MS (ESI+) *m/z* 355,2 (M+Na⁺).

30

35

Ejemplo 26c: (1R,2R,3aS,9aS)-1-((S)-3-hidroxiocetil)-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-ciclopenta[b]naftaleno-2,5-diol (24a).

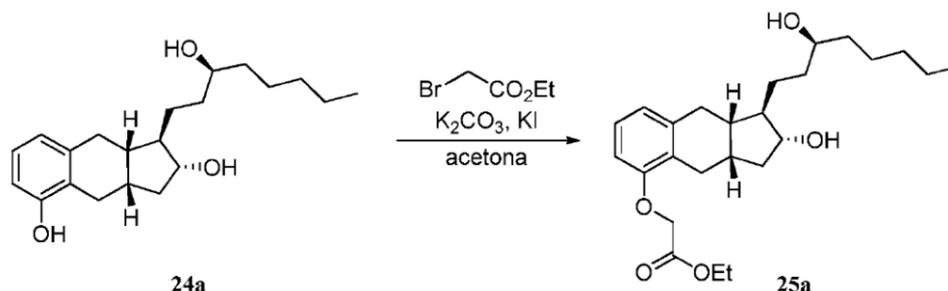


40

Se añadió ácido clorhídrico (12 ml, 3 N) a una solución del éter de TBDPS **23a** (4,4 g, 7,7 mmol) en metanol (40 ml) y la mezcla se agitó a 62 °C durante 22 h. El análisis por TLC indicó que la reacción había finalizado. La reacción se concentró para obtener 4,95 g de un aceite incoloro. La cromatografía (gradiente de 5 % a 40 % de acetato de

etilo/heptano) proporcionó 1,48 g (58 %) del compuesto del título como una espuma blanca. Datos para **24a**: $R_f = 0,12$ (50 % de EtOAc/heptano); RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 6,91 - 6,99 (m, 1 H), 6,66 - 6,72 (m, 1 H), 6,61 - 6,66 (m, 1 H), 3,63 - 3,73 (m, 1 H), 3,53 - 3,63 (m, 1 H), 2,57 - 2,75 (m, 2 H), 2,33 - 2,51 (m, 2 H), 2,16 - 2,30 (m, 1 H), 2,05 - 2,15 (m, 1 H), 1,79 - 1,92 (m, 1 H), 1,18 - 1,71 (m, 13 H), 1,04 - 1,15 (m, 1 H), 0,83 - 0,93 (m, 3 H); MS (ESI+) m/z 355,2 ($M+\text{Na}^+$).

Ejemplo 27: 2-(((1*R*,2*R*,3*aS*,9*aS*)-2-hidroxi-1-((*S*)-3-hidroxiocetil)-2,3,3*a*,4,9,9*a*-hexahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]naftalen-5-il)oxi)acetato de etilo (**25a**)



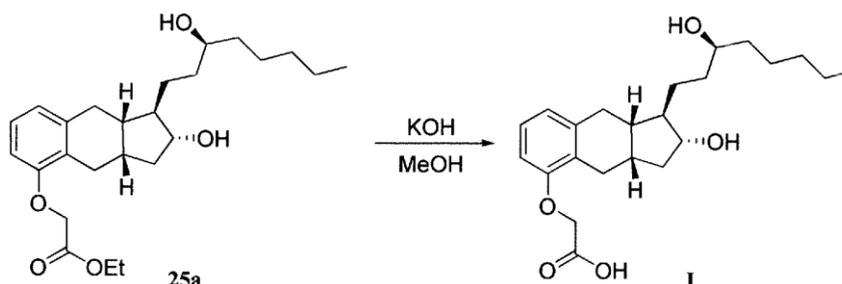
10

Se añadió bromoacetato de etilo gota a gota a una suspensión densa del benzindenotriol **24a** (500 mg, 1,504 mmol, 1,0 equiv.), carbonato de potasio anhidro (312 mg, 2,26 mmol, 1,5 equiv.) y yoduro de potasio anhidro (25 mg, 0,15 mmol, 0,1 equiv.) en acetona (20 ml), y la reacción se calentó a reflujo con agitación, en atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. La reacción se enfrió posteriormente hasta temperatura ambiente, se diluyó con heptano (10 ml) y se filtró a través de Celite. Se lavó el Celite con acetato de etilo (3 x 30 ml) y el filtrado se concentró para obtener un aceite pálido. La cromatografía (gradiente de 10 % a 80 % de acetato de etilo/heptano) proporcionó 610 mg (96 %) del compuesto del título como un aceite incoloro. Datos para **25a**: $R_f = 0,15$ (50 % de EtOAc/heptano); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,07 (t, $J=7,87$ Hz, 1H), 6,81 (d, $J=7,32$ Hz, 1H), 6,64 (d, $J=7,69$ Hz, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,27 (c, $J=7,32$ Hz, 2H), 3,76 (dt, $J=6,04, 9,61$ Hz, 1H), 3,55-3,70 (m, $J=4,40$ Hz, 1H), 2,89 (dd, $J=5,86, 14,65$ Hz, 1H), 2,76 (dd, $J=6,23, 14,28$ Hz, 1H), 2,56 (dd, $J=6,59, 15,01$ Hz, 1H), 2,46 (dd, $J=6,59, 14,28$ Hz, 1H), 2,11-2,34 (m, 4H), 1,89 (tt, $J=6,50, 9,98$ Hz, 1H), 1,24-1,75 (m, 16H), 1,12-1,23 (m, 1H), 0,84-0,99 (m, 3H); MS (ESI+) m/z 419,3 ($M+\text{H}^+$).

15

20

Ejemplo 28: ácido 2-(((1*R*,2*R*,3*aS*,9*aS*)-2-hidroxi-1-((*S*)-3-hidroxiocetil)-2,3,3*a*,4,9,9*a*-hexahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]naftalen-5-il)oxi)acético (**I**).

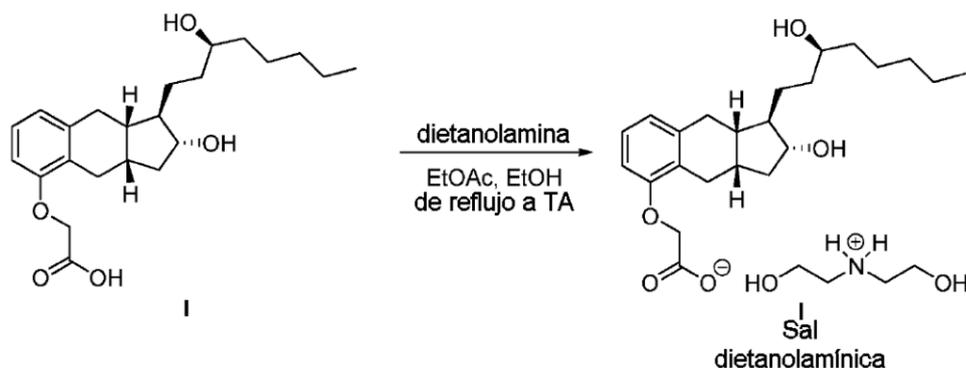


Se añadió hidróxido de potasio (5,623 g en 19 ml de agua, solución al 30 % en agua, 100,2 mmol, 5,0 equiv.) a una solución del éster etílico **25a** (8,390g, 20,04 mmol, 1,0 equiv.) en etanol (100 ml) y se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 90 minutos. A continuación, la reacción se concentró a presión reducida para eliminar el etanol, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml) para eliminar las impurezas orgánicas. La capa acuosa se acidificó hasta pH 2-3 mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso 3 N y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se trataron con carbón activo (800 mg) y se calentaron a reflujo durante 1 hora, se enfriaron hasta temperatura ambiente, se filtraron a través de Celite y se concentraron para obtener 8,2 g del compuesto del título como un sólido blanquecino. Este material se empleó bruto en la etapa de y no se caracterizó en detalle. Datos para **I**: $R_f = 0,27$ (90:10:1 de cloruro de metileno/metanol/ácido acético).

35

40

Ejemplo 29: sal dietanolamínica del ácido 2-(((1*R*,2*R*,3*aS*,9*aS*)-2-hidroxi-1-((*S*)-3-hidroxiocetil)-2,3,3*a*,4,9,9*a*-hexahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]naftalen-5-il)oxi)acético (I, sal dietanolamínica).

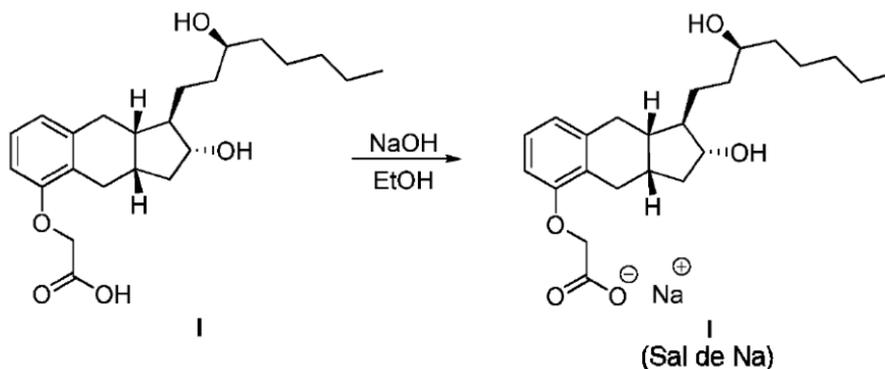


5 Se trató una solución de treprostnil I (7,83 g, 20,1 mmol, 1,0 equiv.) en acetato de etilo (250 ml) con una solución de dietanolamina (2,11 g, 20,1 mmol, 1,0 equiv.) en etanol anhidro (32 ml) y la suspensión densa resultante se calentó a reflujo durante 15 minutos, momento en el cual todos los sólidos se habían disueltos. Esta solución se dejó enfriar lentamente hasta temperatura ambiente en 18 horas, lo cual resultó en la formación de un sólido blanco cristalino. El sólido se filtró, se lavó con acetato de etilo (2 x 100 ml) y se secó durante 24 horas a 50 °C al vacío para obtener 7,552 g (76 %) del compuesto del título como un polvo blanco.

Ejemplo 30: ácido 2-(((1*R*,2*R*,3*aS*,9*aS*)-2-hidroxi-1-((*S*)-3-hidroxiocetil)-2,3,3*a*,4,9,9*a*-hexahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]naftalen-5-il)oxi)acético (I).

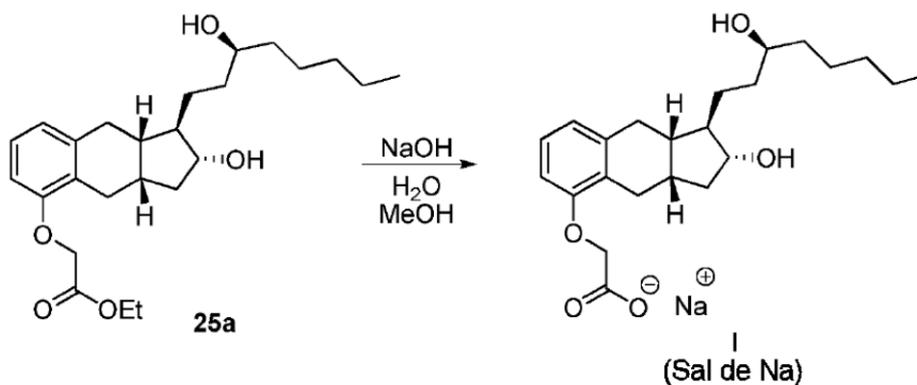
15 Se trató una solución de la sal dietanolamínica de Fórmula I (5,775 g, 11,65 mmol, 1,0 equiv.) en agua (60 ml) con ácido clorhídrico acuoso (2,11 g, 20,1 mmol, 1,0 equiv.) en etanol anhidro (32 ml) y la suspensión densa resultante se calentó a reflujo durante 15 minutos, momento en el cual todos los sólidos se habían disueltos. Esta solución se dejó enfriar lentamente hasta temperatura ambiente en 18 horas, lo cual resultó en la formación de un sólido blanco cristalino. El sólido se filtró, se lavó con acetato de etilo (2 x 100 ml) y se secó durante 24 horas a 50 °C al vacío para obtener 7,552 g (76 %) del compuesto del título como un polvo blanco. Datos para I: RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 7,07 (t, J=7,88 Hz, 1H), 6,82 (d, J=7,69 Hz, 1H), 6,68 (d, J=8,43 Hz, 1H), 4,58-4,72 (m, 2H), 4,40 (s a, 3H), 3,73 (dt, J=6,23, 9,34 Hz, 1H), 3,64 (d, J=3,66 Hz, 1H), 2,76 (ddd, J=6,23, 14,20, 19,87 Hz, 2H), 2,61 (dd, J=6,04, 14,84 Hz, 1H), 2,48 (dd, J=6,23, 14,29 Hz, 1H), 2,20-2,36 (m, 1H), 2,10-2,20 (m, 1H), 1,82-1,98 (m, 1H), 1,52-1,76 (m, 4H), 1,40-1,52 (m, 3H), 1,21-1,40 (m, 6H), 1,08-1,21 (m, 1H), 0,92 (t, J=6,60 Hz, 3H); MS (ESI+) m/z 413,2 (M+Na+); HPLC, columna Synergi Hydro RP (4,6 x 250 mm²), 5 mm; caudal = 2,0 ml/min; 277 nm; fase móvil = agua (60 %):acetonitrilo (40 %):ácido trifluoroacético (0,1 %); tiempo de retención = 39,12 min (98,0 %, I), tiempo de retención = 41,05 min (1,2 %, ácido 2-(((1*R*,2*R*,3*aS*,9*aS*)-2-hidroxi-1-((*R*)-3-hidroxiocetil)-2,3,3*a*,4,9,9*a*-hexahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]naftalen-5-il)oxi)acético).

Ejemplo 31a: sal sódica del ácido 2-(((1*R*,2*R*,3*aS*,9*aS*)-2-hidroxi-1-((*S*)-3-hidroxiocetil)-2,3,3*a*,4,9,9*a*-hexahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]naftalen-5-il)oxi)acético (I, sal sódica).



35 Se disolverá una solución del compuesto de Fórmula I (1 equiv.) en etanol destilado a 30-50 °C y después se enfriará hasta 15-25° C. La solución se neutralizará posteriormente con una solución de hidróxido de sodio (solución 1 molar en etanol) utilizando un electrodo de vidrio para detectar el punto de equivalencia (hasta un valor de pH = 9,8-10,2). La solución se filtrará y el filtrado se concentrará para obtener la sal sódica bruta del compuesto de Fórmula I. Esta se puede recrystalizar opcionalmente en acetona/agua u otro sistema de disolventes adecuado para obtener una forma pura del compuesto del título.

Ejemplo 31b: sal sódica del ácido 2-(((1*R*,2*R*,3*aS*,9*aS*)-2-hidroxi-1-((*S*)-3-hidroxiocetil)-2,3,3*a*,4,9,9*a*-hexahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]naftalen-5-il)oxi)acético (I, sal sódica).



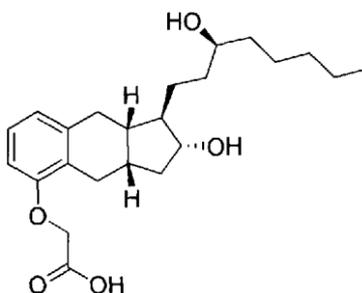
5

Se disolverá una solución del éster etílico **25a** (1 equiv.) en metanol destilado, se añadirá NaOH ac. (1 equiv., solución 1 molar) y se agitará a una temperatura adecuada hasta que finalice la formación de la sal. La reacción se concentrará posteriormente para obtener la sal sódica bruta del compuesto de Fórmula I. Esta se puede recrystalizar opcionalmente en acetona/agua u otro sistema de disolventes adecuado para obtener una forma pura del compuesto del título.

10

REIVINDICACIONES

1. Un método para generar un compuesto de Fórmula I

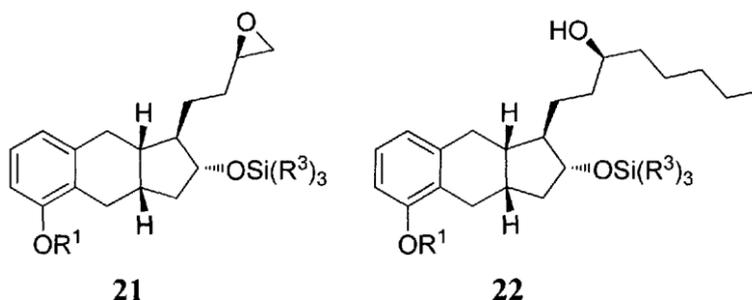


5

I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende las etapas de:

10 **xv)** hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 21 con *n*-butil-litio en presencia de un disolvente orgánico y un catalizador de un metal de transición para generar un compuesto de Fórmula 22



21

22

15 en la que R³ es alquilo C₁₋₆ o fenilo; y

xvi) convertir el compuesto de Fórmula 22 en el compuesto de Fórmula I.

2. El método de la reivindicación 1, en el que el catalizador de un metal de transición de la etapa **xv)** comprende un compuesto o complejo que en ambos casos comprende Cu con un estado de oxidación +1.

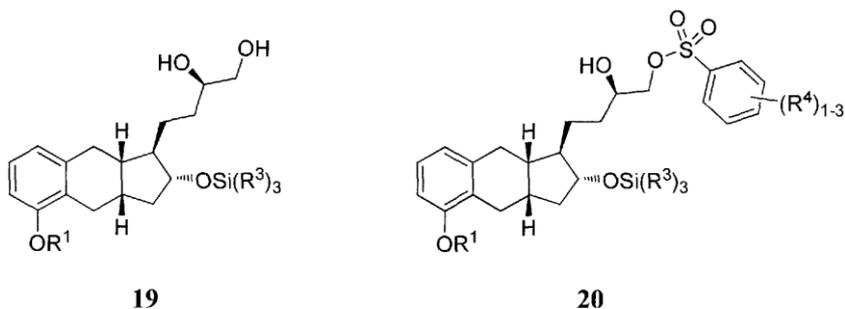
20 3. El método de la reivindicación 2, en el que el catalizador de un metal de transición de la etapa **xv)** comprende CuX, en el que X se selecciona de halógeno, acetato, benzoato, cianuro, hidróxido, nitrato o cualquier combinación de los mismos.

4. El método de la reivindicación 3, en el que el catalizador de un metal de transición de la etapa **xv)** comprende CuI.

25

5. El método de la reivindicación 1, que comprende además las etapas de:

30 **xvii)** hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 19 con cloruro de bencensulfonilo sustituido con R⁴ en condiciones básicas para generar un compuesto de Fórmula 20, en el que cada R⁴ se selecciona independientemente de -H o alquilo C₁₋₃; y



19

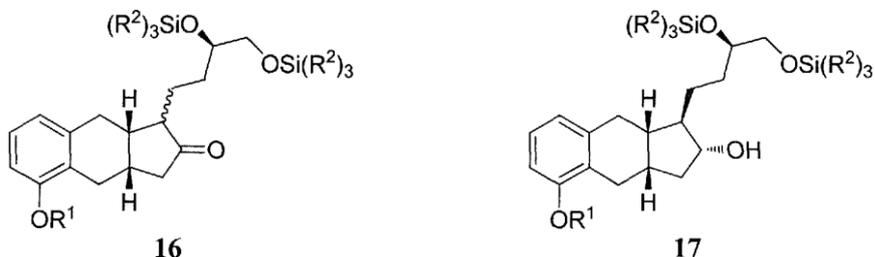
20

35 **xviii)** hacer reaccionar el compuesto de Fórmula 20 con metanol en condiciones básicas para generar el compuesto de Fórmula 21.

6. El método de la reivindicación 5, que comprende además las etapas de:

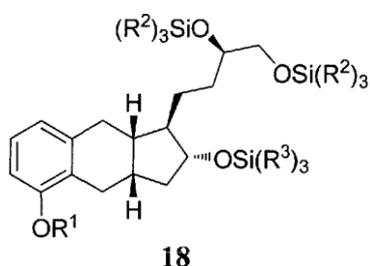
xix) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula **16** con un agente reductor para generar un compuesto de Fórmula **17**;

5



xx) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula **17** con $\text{Si}(\text{R}^3)_3\text{Cl}$ en condiciones básicas para generar el compuesto de Fórmula **18**; y

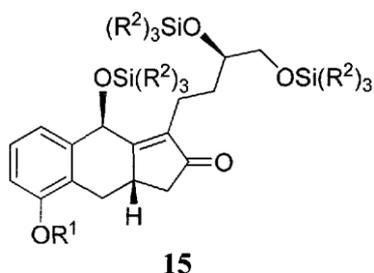
10



xxi) desproteger selectivamente el compuesto de Fórmula **18** para generar el compuesto de Fórmula **19**.

15 7. El método de la reivindicación 6, que comprende además las etapas de:

xii) hidrogenar un compuesto de Fórmula **15**

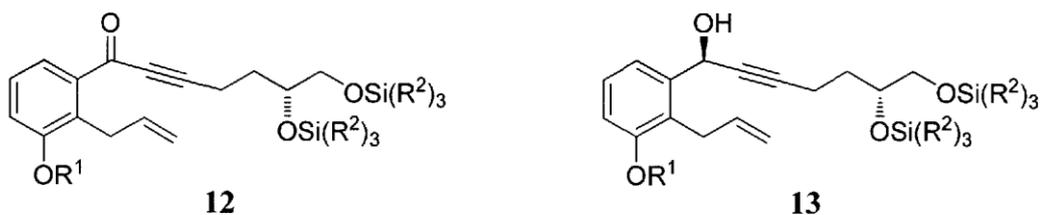


20

en presencia de un alcohol o THF opcionalmente sustituido para generar el compuesto de Fórmula **16**.

8. El método de la reivindicación 7, que comprende además las etapas de:

25 **x)** hacer reaccionar un compuesto de Fórmula **12** con un agente reductor para generar un compuesto de Fórmula **13**; y



30

xiv) convertir el compuesto de Fórmula **13** en el compuesto de Fórmula **15**.

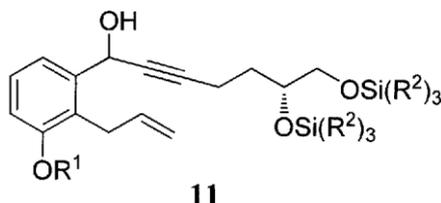
9. El método de la reivindicación 8, en el que el agente reductor de la etapa **x)** comprende un compuesto borano quiral.

10. El método de la reivindicación 9, en el que el compuesto borano quiral se selecciona de (*R*)-1-metil-3,3-difenilhexahidropirrol[1,2-*c*][1,3,2]oxazaborol, (*R*)-3,3-difenilhexahidropirrol[1,2-*c*][1,3,2]oxazaborol, (*R*)-1-butil-3,3-difenilhexahidropirrol[1,2-*c*][1,3,2]oxazaborol, (*R*)-tetrahydro-1,3,3-trifenil-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*][1,3,2]oxaborol, (4*S*)-2-metil-4,5,5-trifenil-1,3,2-oxazaborolidina o cualquier combinación de los mismos.

5

11. El método de la reivindicación 8, que comprende además la etapa de:

viii) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 11



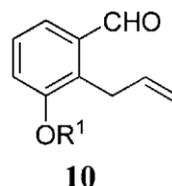
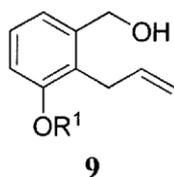
10

con un agente oxidante para generar el compuesto de Fórmula 12, donde el agente oxidante comprende MnO₂.

12. El método de la reivindicación 11, que comprende además las etapas de:

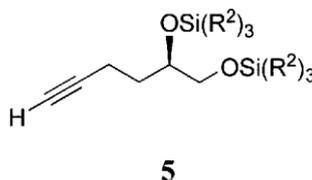
15

i) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 9 con un agente oxidante para generar un compuesto de Fórmula 10; y



20

ii) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula 10 con un compuesto de Fórmula 5 en presencia de una base y un disolvente orgánico para generar un compuesto de Fórmula 11



25

13. El método de la reivindicación 12, en el que el agente oxidante de la etapa i) comprende MnO₂ o peryodinano de Dess-Martin.

14. El método de la reivindicación 12, en el que la base de la etapa ii) comprende un reactivo alquil-lítico.