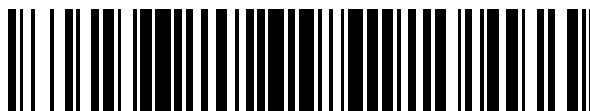


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 690 868**

51 Int. Cl.:

C07D 491/052 (2006.01)

A61K 31/4188 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.06.2015 PCT/US2015/034655**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.12.2015 WO15191437**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.06.2015 E 15747596 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.08.2018 EP 3154984**

54 Título: **Procesos para preparar compuestos antivíricos**

30 Prioridad:

11.06.2014 US 201462010813 P

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

22.11.2018

73 Titular/es:

**GILEAD PHARMASSET LLC (100.0%)
c/o Gilead Sciences, Inc., 333 Lakeside Drive
Foster City, CA 94404, US**

72 Inventor/es:

**ALLAN, KEVIN, M.;
FUJIMORI, SHINJI;
HEUMANN, LARS, V.;
HUYNH, GRACE, MAY;
KEATON, KATIE, ANN;
LEVINS, CHRISTOPHER, M.;
PAMULAPATI, GANAPATI, REDDY;
ROBERTS, BENJAMIN, JAMES;
SARMA, KESHAB;
TERESK, MARTIN, GERALD;
WANG, XIANG y
WOLCKENHAUER, SCOTT, ALAN**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 690 868 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

Procesos para preparar compuestos antivíricos

5 **Campo**

La presente invención se refiere generalmente al campo de la metodología de síntesis orgánica para la preparación de compuestos antivíricos e intermedios sintéticos preparados por medio de los mismos.

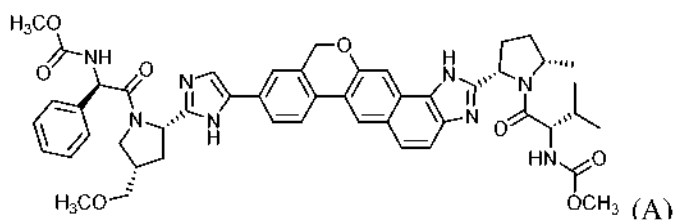
10 **Antecedentes**

Se reconoce la hepatitis C como una enfermedad vírica del hígado. Aunque los fármacos dirigidos al hígado se usan ampliamente y se ha demostrado su efectividad, la toxicidad y otros efectos secundarios han limitado su utilidad. Los inhibidores del virus de la hepatitis C (VHC) son útiles para limitar el establecimiento y la evolución de la infección por VHC así como en ensayos de diagnóstico para VHC.

Sumario

Se sabe que el compuesto de Fórmula (A) exhibe propiedades antivíricas (documento WO 2013/075029). Los procesos apropiados para su producción se divulgan en la presente memoria.

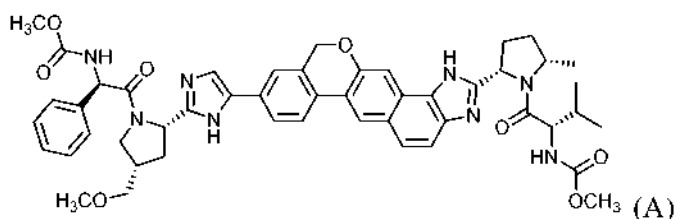
La presente divulgación proporciona procesos para preparar un compuesto de fórmula (A):



25

o una sal o solvato del mismo.

En una realización, se proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula (A):

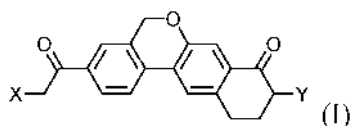


30

o una de sus sales o solvatos, que comprende las etapas de:

(a) poner en contacto un compuesto de fórmula (I), estereoisómero del mismo, o mezcla de estereoisómeros del mismo:

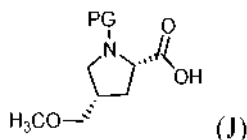
35



I

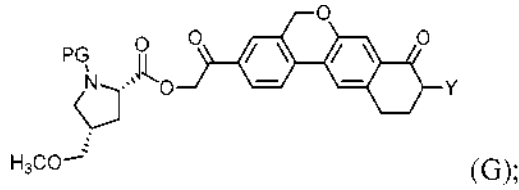
con un compuesto de fórmula (J) o sal del mismo:

40



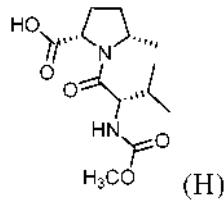
(J)

en condiciones suficientes para dar lugar a un compuesto de fórmula (G), estereoisómero del mismo, o mezcla de estereoisómeros del mismo:



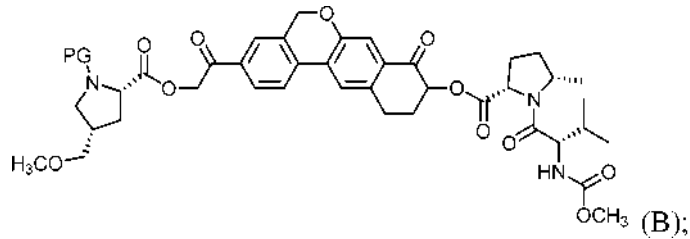
5

(b) poner en contacto el compuesto de fórmula (G) con un compuesto de fórmula (H) o sal del mismo:



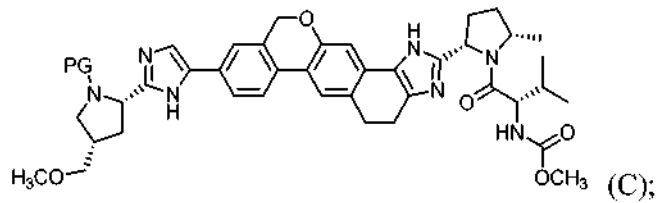
10

en condiciones suficientes para producir un compuesto de fórmula (B), estereoisómero del mismo, o mezcla de estereoisómeros del mismo:



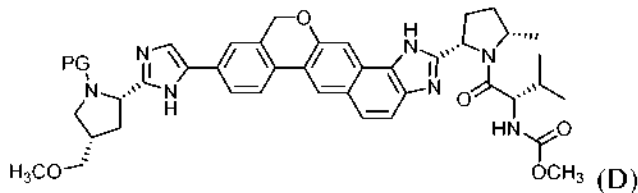
15

(c) ciclar un compuesto de fórmula (B) en condiciones suficientes para producir un compuesto de fórmula (C):



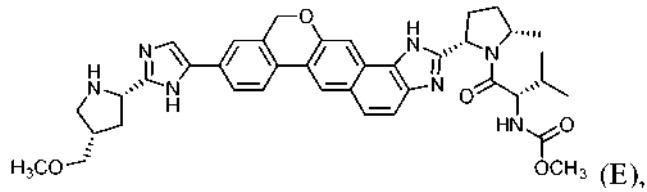
20

(d) deshidrogenar el compuesto de fórmula (C) en condiciones suficientes para dar lugar a un compuesto de fórmula (D):



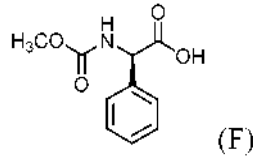
25

(e) desproteger el compuesto de fórmula (D) en condiciones suficientes para dar lugar a un compuesto de fórmula (E) o una de sus sales:



y
(f) poner en contacto el compuesto de fórmula (E) con un compuesto de fórmula (F):

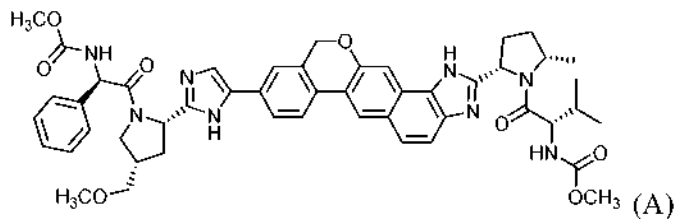
5



en condiciones suficientes para producir un compuesto de fórmula (A),
en el que PG es un grupo protector de amina, X e Y están seleccionados cada uno independientemente entre el
grupo que consiste en halo, -OSO₂R, -OP(O)OR y -OP(O)(OR)₂, y R es alquilo, haloalquilo, arilo, arilo sustituido,
heteroarilo o heteroarilo sustituido.

10

En otra realización, se proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula (A):

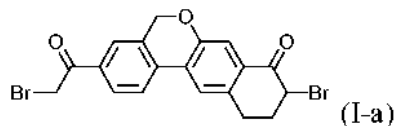


15

o una de sus sales o solvatos, que comprende las etapas de:

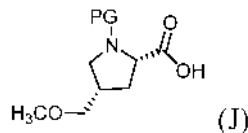
(a) poner en contacto un compuesto de fórmula (I-a), estereoisómero del mismo, o mezcla de estereoisómeros
del mismo:

20



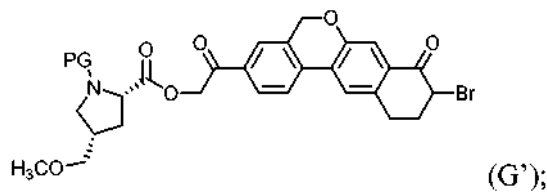
con un compuesto de fórmula (J) o sal del mismo:

25

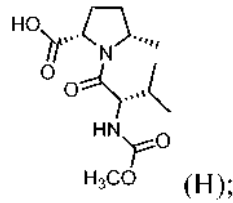


en condiciones suficientes para producir un compuesto de fórmula (G'), estereoisómero del mismo, o mezcla de
estereoisómeros del mismo:

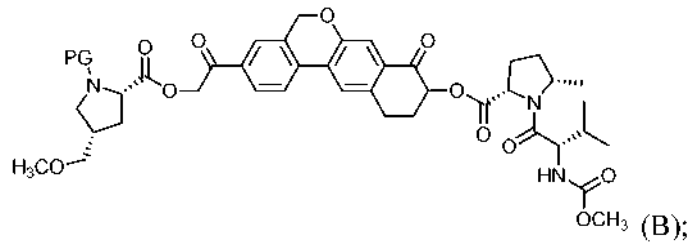
30



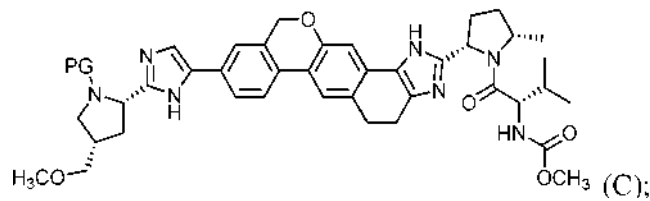
(b) poner en contacto el compuesto de fórmula (G') con un compuesto de fórmula (H) o una sal del mismo:



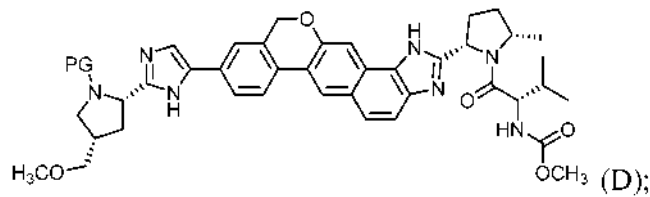
5 en condiciones suficientes para producir un compuesto de fórmula (B), estereoisómero del mismo, o mezcla de estereoisómeros del mismo:



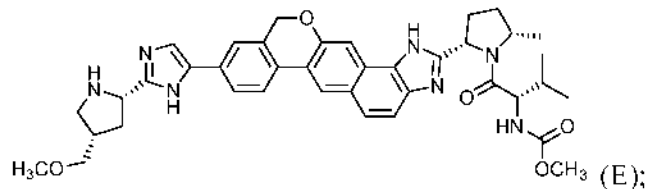
10 (c) ciclar un compuesto de fórmula (B) en condiciones suficientes para producir un compuesto de fórmula (C):



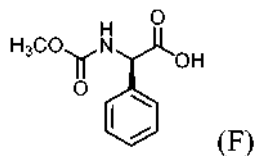
15 (d) deshidrogenar el compuesto de fórmula (C) en condiciones suficientes para dar lugar a un compuesto de fórmula (D):



20 (e) desproteger el compuesto de fórmula (D) en condiciones suficientes para dar lugar a un compuesto de fórmula (E) o una de sus sales:



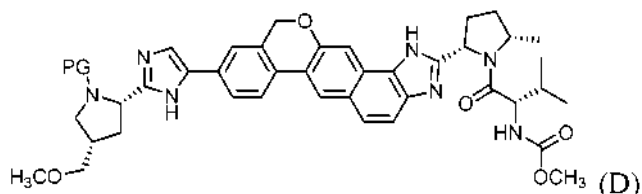
25 y
(f) poner en contacto el compuesto de fórmula (E) con un compuesto de fórmula (F):



en condiciones suficientes para producir un compuesto de fórmula (A), en el que PG es un grupo protector de amina.

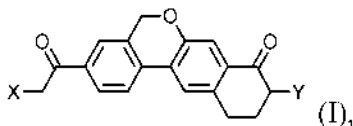
5

También se proporciona en la presente memoria un proceso de preparación de un compuesto de fórmula (D):



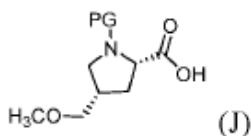
10 que comprende

(a) poner en contacto un compuesto de fórmula (1), un estereoisómero del mismo o una mezcla de estereoisómeros del mismo:



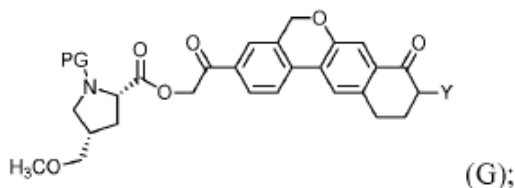
15

con un compuesto de fórmula (J) o sal del mismo:



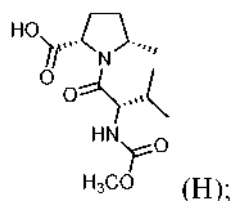
20

en condiciones suficientes para dar lugar a un compuesto de fórmula (G), estereoisómero del mismo, o mezcla de estereoisómeros del mismo:



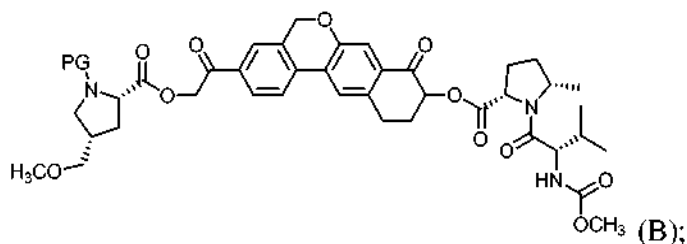
25

(b) poner en contacto el compuesto de fórmula (G) con un compuesto de fórmula (H) o sal del mismo:

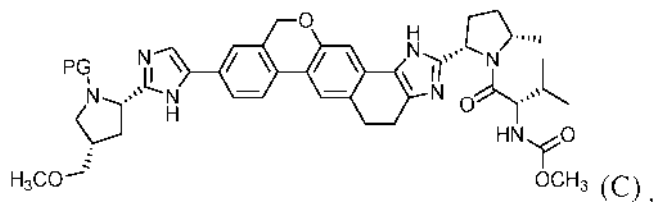


30

en condiciones suficientes para producir un compuesto de fórmula (B), estereoisómero del mismo, o mezcla de estereoisómeros del mismo:



(c) ciclar un compuesto de fórmula (B) en condiciones suficientes para producir un compuesto de fórmula (C):



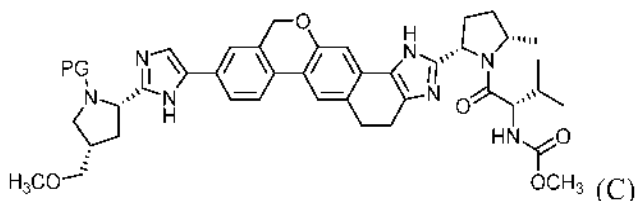
5

y
(d) deshidrogenar un compuesto de fórmula (C) en condiciones suficientes para producir un compuesto de fórmula (D),

10

en el que PG es un grupo protector de amina, X e Y están seleccionados cada uno independientemente entre el grupo que consiste en halo, $-\text{OSO}_2\text{R}$, $-\text{OP}(\text{O})\text{OR}$ y $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR})_2$, y R es alquilo, haloalquilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido.

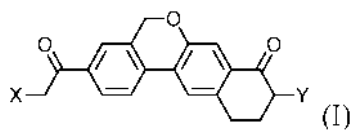
15 También se proporciona en la presente memoria un proceso de preparación de un compuesto de fórmula (C):



que comprende

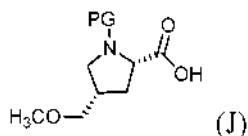
20

(a) poner en contacto un compuesto de fórmula (I), estereoisómero del mismo, o mezcla de estereoisómeros del mismo:



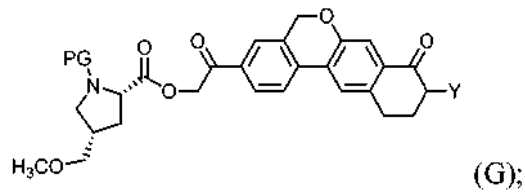
25

con un compuesto de fórmula (J) o sal del mismo:



30

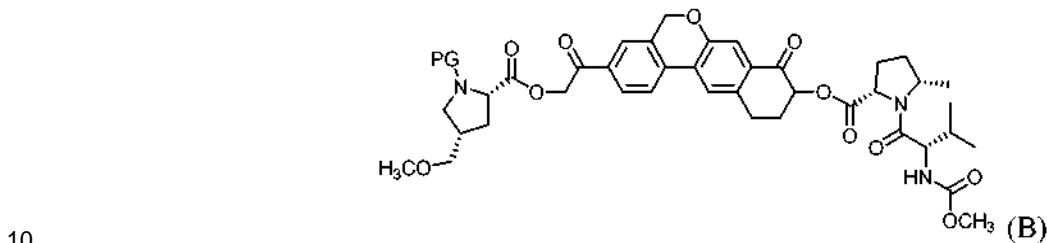
en condiciones suficientes para dar lugar a un compuesto de fórmula (G), estereoisómero del mismo, o mezcla de estereoisómeros del mismo:



(b) poner en contacto el compuesto de fórmula (G) con un compuesto de fórmula (H) o sal del mismo:



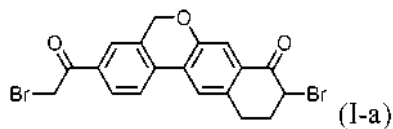
en condiciones suficientes para producir un compuesto de fórmula (B), estereoisómero del mismo, o mezcla de estereoisómeros del mismo:



y
(c) ciclar un compuesto de fórmula (B) en condiciones suficientes para producir un compuesto de fórmula (C),

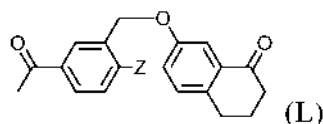
15 en el que PG es un grupo protector de amina, X e Y están seleccionados cada uno independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OSO₂R, -OP(O)OR y -OP(O)(OR)₂, y R es alquilo, haloalquilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido.

20 En otra realización, se proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I-a), estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo:

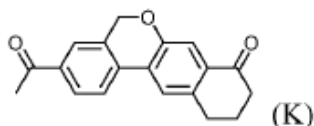


que comprende las etapas de:

25 (a) ciclar un compuesto de fórmula (L):



30 en condiciones suficientes para producir un compuesto de fórmula (K):

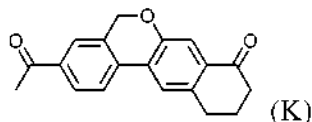


y

(b) bromar el compuesto de fórmula (K) en condiciones suficientes para producir un compuesto de fórmula (I-a),

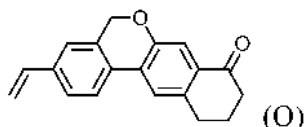
5 en la que Z es hidrógeno, halo, $-\text{OSO}_2\text{R}^1$, $-\text{BF}_3^-$, $-\text{B}(\text{OR}^2)_2$, $-\text{CO}_2\text{H}$, o $-\text{NR}^1_3$ donde R^1 es alquilo, haloalquilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, o heteroarilo sustituido y R^2 es alquilo.

También se proporcionan procesos para preparar un compuesto de fórmula (K):



10

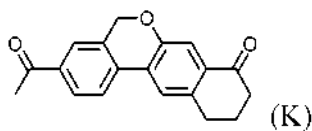
que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (O):



15

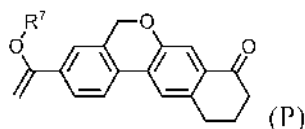
en condiciones suficientes para producir un compuesto de fórmula (K).

En otra realización, se proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula (K):



20

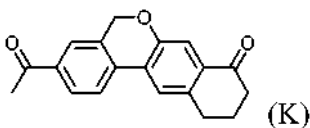
que comprende hidrolizar un compuesto de fórmula (P):



25

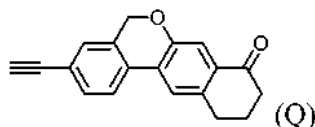
donde R^7 es alquilo, en condiciones suficientes para producir un compuesto de fórmula (K).

En otra realización, se proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula (K):



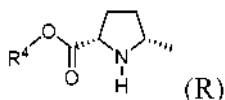
30

que comprende derivatizar un compuesto de fórmula (Q):

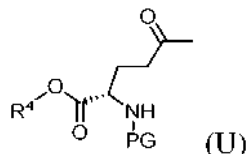


35

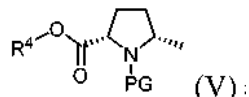
en condiciones suficientes para producir el compuesto de fórmula K. En una realización, se prepara un compuesto de fórmula (R):



por medio de (a) ciclado de un compuesto de fórmula (U):

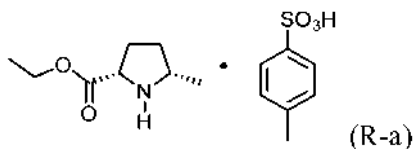


5 en condiciones suficientes para producir un compuesto de fórmula (V):



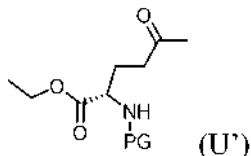
10 y (b) contacto del compuesto de fórmula (V) con un ácido en condiciones suficientes para producir el complejo de fórmula (R), en la que PG es un grupo protector de amina y R⁴ es un alquilo o arilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, se pueden sintetizar sales de (R) usando determinados ácidos tales como ácido para-toluensulfónico, ácido alcanfor sulfónico, ácido metanosulfónico, ácido benceno sulfónico o ácido p-bromobenceno sulfónico, entre otros. En realizaciones particulares R⁴ es alquilo y en realizaciones más particulares R⁴ es etilo.

15 En una realización específica, se proporciona un proceso para preparar una sal de (R) donde R⁴ es etilo que es un complejo de fórmula (R-a):

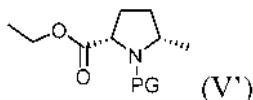


20 que comprende las etapas de:

(a) ciclar un compuesto de fórmula (U'):

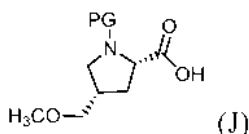


25 en condiciones suficientes para producir el compuesto de fórmula (V'):



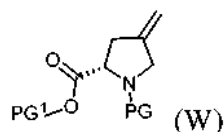
30 y
(b) poner en contacto el compuesto de fórmula (V') con ácido para-toluensulfónico, en el que PG es un grupo protector de amina, en condiciones suficientes para producir el complejo de fórmula (R-a).

35 También se proporciona en la presente memoria un proceso para preparar un compuesto de fórmula (J) o una de sus sales:



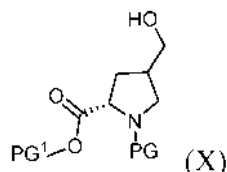
40 que comprende las etapas de:

(a) poner en contacto un compuesto de fórmula (W):



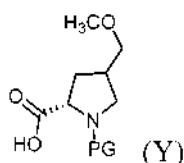
con un reactivo de hidrocarburo en condiciones suficientes para producir un compuesto de fórmula (X):

5



(b) someter a metilación el compuesto de fórmula (X) en condiciones suficientes para producir un compuesto de fórmula (Y):

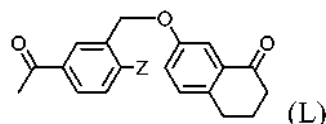
10



y
(c) resolver el compuesto de fórmula (Y) en condiciones suficientes para producir un compuesto de fórmula (J), en el que PG es un grupo protector de amina y PG¹ es un grupo protector de ácido carboxílico.

15

En otras realizaciones, la divulgación proporciona compuestos intermedios que son útiles en los procesos descritos en la presente memoria. Por tanto, por ejemplo, una realización es un compuesto de fórmula L:

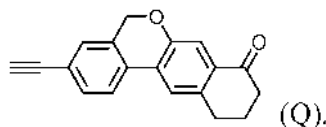


20

en la que Z es hidrógeno, halo, -OSO₂R¹, -BF₃⁻, -B(OR²)₂, -CO₂H, o -NR¹₃ donde R¹ es alquilo, haloalquilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido y R² es alquilo.

También se proporcionan en la presente memoria compuestos de fórmula (Q):

25



Las invenciones de la presente divulgación se describen por completo. Además, se divulgan realizaciones específicas en la presente memoria.

30

Descripción detallada

Definiciones y parámetros generales

35

Tal y como se usa en la presente memoria descriptiva, se pretende generalmente que las siguientes palabras y frases tengan los significados que se explican a continuación, exceptuando en el sentido de que el contexto en el que se usen indique lo contrario.

40

El término "alquilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo saturado no ramificado o ramificado de monoradical que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, o de 1 a 15 átomos de carbono, o de 1 a 10 átomos de carbono, o de 1 a 8 átomos de carbono, o de 1 a 6 átomos de carbono, o de 1 a 4 átomos de carbono. El presente término se ejemplifica por medio de grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, t-butilo, n-hexilo, n-decilo,

tetradecilo y similares.

La expresión "alquilo sustituido" se refiere a:

- 5 1) un grupo alquilo como se ha definido anteriormente, que tiene 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, (en algunas realizaciones, 1, 2 o 3 sustituyentes) seleccionados entre el grupo que consiste en alqueno, alquino, alcoxi, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalcoxi, cicloalqueno, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclitio, heterocicloxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -S(O)-alquilo, -S(O)-cicloalquilo, -S(O)-heterociclitio, -S(O)-arilo, -S(O)-heteroarilo, -S(O)₂-alquilo, -S(O)₂-cicloalquilo, -S(O)₂-heterociclitio, -S(O)₂-arilo y -S(O)₂-heteroarilo. A menos que quede restringido lo contrario por medio de la definición, todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente sustituidos por 1, 2 o 3 sustituyentes escogidos entre alquilo, alqueno, alquino, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, cicloalquilo, heterociclitio, arilo, heteroarilo y -S(O)_nR^a, en la que R^a es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 o 2; o
- 10 2) un grupo alquilo como se ha definido anteriormente que está interrumpido por 1-10 átomos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5 átomos) escogidos independientemente entre oxígeno, azufre y NR^a, donde R^a se escoge entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, arilo, heteroarilo y heterociclitio. Todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente sustituidos por alquilo, alqueno, alquino, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, cicloalquilo, heterociclitio, arilo, heteroarilo y -S(O)_nR^a, en la que R^a es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 o 2; o
- 15 3) un grupo alquilo como se ha definido anteriormente que tiene tanto 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes como se ha definido anteriormente y también está interrumpido por 1-10 átomos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5 átomos) como se ha definido con anterioridad.

25 El término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más grupos de halógeno. Por ejemplo, "haloalquilo C₁₋₃" hace referencia a un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono unidos covalentemente a de 1 a 7, o de 1 a 6, o de 1 a 3, halógeno(s), donde alquilo y halógeno se definen en la presente memoria. En algunas realizaciones, haloalquilo C₁₋₃ incluye, a modo de ejemplo, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2-fluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 3,3-difluoropropilo, 3-fluoropropilo.

30 La expresión "alquilo inferior" hace referencia a una cadena de hidrocarburo saturado no ramificado o ramificado de monoradical que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. El presente término se ejemplifica por medio de grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, t-butilo, n-hexilo, y similares.

35 La expresión "alquilo inferior sustituido" hace referencia a un alquilo inferior como se ha definido anteriormente que tiene de 1 a 5 sustituyentes (en algunas realizaciones, 1, 2 o 3 sustituyentes), como se define para un grupo alquilo inferior o alquilo sustituido como se ha definido anteriormente que está interrumpido por 1, 2, 3, 4 o 5 átomos como se define para un grupo alquilo sustituido o alquilo inferior como se ha definido anteriormente que tienen 1, 2, 3, 4 o

40 5 sustituyentes como se ha definido anteriormente y también está interrumpido por 1, 2, 3, 4 o 5 átomos como se ha definido con anterioridad.

45 El término "alquilenilo" se refiere a un diradical de cadena de hidrocarburo saturado ramificado o no ramificado, en algunas realizaciones, que tiene de 1 a 20 átomos de carbono (por ejemplo, 1-10 átomos de carbono o 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono). El presente término está ejemplificado por los grupos tales como isómeros de metileno (-CH₂-), etileno (-CH₂CH₂-), propileno (por ejemplo, -CH₂CH₂CH₂- y -CH(CH₃)CH₂-), y similares.

50 La expresión "alquilenilo inferior" hace referencia a un diradical de una cadena de hidrocarburo saturado ramificado o no ramificado, en algunas realizaciones, que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono.

La expresión "alquilenilo sustituido" se refiere a un grupo alquilenilo como se ha definido anteriormente que tiene de 1 a 5 sustituyentes (en algunas realizaciones, 1, 2 o 3 sustituyentes) como se ha definido para alquilo sustituido.

55 El término "alqueno" se refiere a un monoradical de un grupo hidrocarburo insaturado ramificado o no ramificado que tiene de 2 a 20 átomos de carbono (en algunas realizaciones, de 2 a 10 átomos de carbono, por ejemplo de 2 a 6 átomos de carbono) y que tiene de 1 a 6 dobles enlaces carbono-carbono, por ejemplo 1, 2 o 3 dobles enlaces carbono-carbono. En algunas realizaciones, los grupos alqueno incluyen etenilo (o vinilo, es decir -CH=CH₂), 1-propileno (o alilo, es decir -CH₂CH=CH₂), isopropileno (-C(CH₃)=CH₂) y similares.

60 La expresión "alqueno inferior" se refiere a alqueno como se ha definido anteriormente que tiene de 2 a 6 átomos de carbono.

La expresión "alqueno sustituido" se refiere a un grupo alqueno como se ha definido anteriormente que tiene de 1 a 5 sustituyentes (en algunas realizaciones, 1, 2 o 3 sustituyentes) como se ha definido para alquilo sustituido.

65 El término "alcoxi" se refiere al grupo R-O-, donde R es alquilo o -Y-Z, en la que Y es alquilenilo and Z es alqueno o

alquinilo, donde alquilo, alquenilo y alquinilo son como se definen en la presente memoria. En algunas realizaciones, los grupos alcoxi son alquil-O- e incluyen, a modo de ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, *terc*-butoxi, sec-butoxi, n-pentoxi, n-hexiloxi, 1,2-dimetilbutoxi y similares.

5 La expresión "alcoxi inferior" se refiere al grupo R-O- en que R es alquilo inferior opcionalmente sustituido. Este término viene ejemplificado por grupos tales como metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, iso-butoxi, t-butoxi, n-hexiloxi y similares.

10 La expresión "alcoxi sustituido" se refiere al grupo R-O-, donde R es alquilo sustituido o -Y-Z, en la que Y es alquilenilo sustituido y Z es alquenilo sustituido o alquinilo sustituido, donde el alquilo sustituido, alquenilo sustituido y alquinilo sustituido son como se define en la presente memoria.

15 El término "alquinilo" se refiere a monoradical de un hidrocarburo saturado, en algunas realizaciones, que tiene de 2 a 20 átomos de carbono (en algunas realizaciones, de 2 a 10 átomos de carbono, por ejemplo de 2 a 6 átomos de carbono) y que tiene de 1 a 6 enlaces triples carbono-carbono por ejemplo 1, 2 o 3 enlaces triples carbono-carbono. En algunas realizaciones, los grupos alquinilo incluyen etinilo (-C≡CH), propargilo (o propinilo, es decir -C≡CCH₃) y similares.

20 La expresión "alquinilo sustituido" se refiere a un grupo alquinilo como se ha definido anteriormente que tiene de 1 a 5 sustituyentes (en algunas realizaciones, 1, 2 o 3 sustituyentes) como se ha definido para alquilo sustituido.

25 El término "alquinileno" se refiere a un diradical de un hidrocarburo insaturado, en algunas realizaciones, que tiene de 2 a 20 átomos de carbono (en algunas realizaciones, de 2 a 10 átomos de carbono, por ejemplo de 2 a 6 átomos de carbono) y que tiene de 1 a 6 enlaces triples carbono-carbono por ejemplo 1, 2 o 3 enlaces triples carbono-carbono.

30 El término "cicloalquilo" se refiere grupos alquilo cíclicos de 3 a 20 átomos de carbono, o de 3 a 10 átomos de carbono, que tienen un anillo cíclico o múltiples anillos condensados. Dichos grupos cicloalquilo incluyen, a modo de ejemplo, estructuras de anillo individuales tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclooctilo y similares o estructuras de anillo múltiples tales como adamantilo y biciclo[2.2.1]heptanilo o grupos alquilo cíclicos a los cuales se condensa un grupo arilo, por ejemplo indanilo y similares, con la condición de que el punto de unión sea a través del grupo alquilo cíclico.

35 El término "cicloalquenilo" se refiere a grupos alquilo cíclicos de 3 a 20 átomos de carbono que tienen un anillo cíclico individual o anillos múltiples condensados y que tiene al menos un doble enlace y en algunas realizaciones, de 1 a 2 dobles enlaces.

40 Las expresiones "cicloalquilo sustituido" y "cicloalquenilo sustituido" hacen referencia a grupos cicloalquilo o cicloalquenilo que tienen 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes (en algunas realizaciones, 1, 2 o 3 sustituyentes) seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalcoxi, cicloalqueniloxi, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -S(O)-alquilo, -S(O)-cicloalquilo, -S(O)-heterociclilo, -S(O)-arilo, -S(O)-heteroarilo, -S(O)₂-alquilo, -S(O)₂-cicloalquilo, -S(O)₂-heterociclilo, -S(O)₂-arilo y -S(O)₂-heteroarilo. La expresión "cicloalquilo sustituido" también incluye grupos cicloalquilo en los que uno o más de los átomos de carbono anulares del grupo cicloalquilo tiene un grupo oxo ligado al mismo. Además, un sustituyente del cicloalquilo o cicloalquenilo puede estar ligado al mismo átomo de carbono que, o ser geminal frente a, la unión de del cicloalquilo o cicloalquenilo sustituido al sistema de anillo-6,7. A menos que quede restringido lo contrario por medio de la definición, todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente sustituidos por 1, 2 o 3 sustituyentes escogidos entre alquilo, alquenilo, alquinilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo y -S(O)_nR^a, en la que R^a es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 o 2.

55 El término "cicloalcoxi" se refiere al grupo cicloalquil-O-.

La expresión "cicloalcoxi sustituido" se refiere al grupo cicloalquil-O- sustituido.

El término "cicloalqueniloxi" se refiere al grupo cicloalquenil-O-.

60 La expresión "cicloalqueniloxi sustituido" se refiere al grupo cicloalquenil-O- sustituido.

El término "arilo" se refiere a un grupo carbocíclico aromático de 6 a 20 átomos de carbono que tiene un anillo individual (por ejemplo, fenilo) o anillos múltiples (por ejemplo, bifenilo) o anillos múltiples condensados (por ejemplo, naftilo, fluorenilo y antrilo). En algunas realizaciones, los arilos incluyen fenilo, fluorenilo, naftilo, antrilo y similares.

65 A menos que quede restringido lo contrario por medio de la definición del sustituyente arilo, dichos grupos arilo

pueden estar opcionalmente sustituidos por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes (en algunas realizaciones, 1, 2 o 3 sustituyentes) seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalcoxi, cicloalqueno, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -S(O)-alquilo, -S(O)-cicloalquilo, -S(O)-heterociclilo, -S(O)-arilo, -S(O)-heteroarilo, -S(O)₂-alquilo, -S(O)₂-cicloalquilo, -S(O)₂-heterociclilo, -S(O)₂-arilo y -S(O)₂-heteroarilo. A menos que quede restringido lo contrario por medio de la definición, todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente sustituidos por 1, 2 o 3 sustituyentes escogidos entre alquilo, alqueno, alquino, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo y -S(O)_nR^a, en la que R^a es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 o 2.

El término "ariloxi" hace referencia al grupo aril-O en el que el grupo arilo es como se ha definido anteriormente, e incluye grupos arilo opcionalmente sustituidos como también se ha definido con anterioridad. El término "ariltio" se refiere al grupo R-S-, donde R es como se ha definido para arilo.

El término "heterociclilo," "heterociclo," o "heterocíclico" se refiere a un grupo saturado de monoradical que tiene un anillo individual o anillos múltiples condensados, que tiene de 1 a 40 átomos de carbono y de 1 a 10 hetero átomos, y de 1 a 4 heteroátomos, seleccionados entre nitrógeno, azufre, fósforo y/o oxígeno dentro del anillo. En algunas realizaciones, el heterociclilo," "heterociclo," o grupo "heterocíclico" está ligado al resto de la molécula a través de uno de los heteroátomos dentro del anillo.

A menos que quede restringido lo contrario por medio de la definición de sustituyente heterocíclico, dichos grupos heterocíclicos pueden estar opcionalmente sustituidos por 1 a 5 sustituyentes (en algunas realizaciones, 1, 2 o 3 sustituyentes) seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalcoxi, cicloalqueno, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -S(O)-alquilo, -S(O)-cicloalquilo, -S(O)-heterociclilo, -S(O)-arilo, -S(O)-heteroarilo, -S(O)₂-alquilo, -S(O)₂-cicloalquilo, -S(O)₂-heterociclilo, -S(O)₂-arilo y -S(O)₂-heteroarilo. Además, un sustituyente del grupo heterocíclico puede estar ligado al mismo átomo de carbono, o ser geminal con respecto a, la unión del grupo heterocíclico sustituido en el sistema de 6,7-anillos. A menos que quede restringido lo contrario por medio de la definición, todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente sustituidos por 1, 2 o 3 sustituyentes escogidos entre alquilo, alqueno, alquino, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo y -S(O)_nR^a, en la que R^a es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 o 2. Los ejemplos de grupos heterocíclicos incluyen tetrahidrofuranilo, morfolino, piperidinilo y similares.

El término "heterociclooxi" se refiere al grupo -O-heterociclilo.

El término "heteroarilo" se refiere a un grupo que comprende anillos individuales o múltiples que comprenden de 1 a 15 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre dentro de al menos un anillo. El término "heteroarilo" es genérico con respecto a las expresiones "heteroarilo aromático" y "heteroarilo parcialmente saturado". La expresión "heteroarilo aromático" se refiere a un heteroarilo en el que al menos un anillo es aromático, independientemente del punto de unión. Los ejemplos de heteroarilos aromáticos incluyen pirrol, tiofeno, piridina, quinolina, pteridina.

La expresión "heteroarilo parcialmente saturado" se refiere a un heteroarilo que tiene una estructura equivalente a un heteroarilo aromático subyacente que ha tenido uno o más dobles enlaces en un anillo aromático del heteroarilo aromático saturado subyacente. Los ejemplos de heteroarilos parcialmente saturados incluyen dihidropirrol, dihidropiridina, cromano, 2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-ilo y similares.

A menos que quede restringido lo contrario por medio de la definición del sustituyente de heteroarilo, dichos grupos de heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos por 1 a 5 sustituyentes (en algunas realizaciones, 1, 2 o 3 sustituyentes) seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalcoxi, cicloalqueno, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -S(O)-alquilo, -S(O)-cicloalquilo, -S(O)-heterociclilo, -S(O)-arilo, -S(O)-heteroarilo, -S(O)₂-alquilo, -S(O)₂-cicloalquilo, -S(O)₂-heterociclilo, -S(O)₂-arilo y -S(O)₂-heteroarilo. A menos que quede restringido lo contrario por medio de la definición, todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente sustituidos por 1, 2 o 3 sustituyentes escogidos entre alquilo, alqueno, alquino, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo y -S(O)_nR^a, en la que R^a es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 o 2. Dichos grupos heteroarilo pueden tener un anillo individual (por ejemplo, piridilo o furilo) o anillos condensados múltiples (por ejemplo, indolizino, benzotiazol o benzotienilo).

Los ejemplos de heterociclos de nitrógeno y heteroarilos incluyen, pero sin limitación, pirrol, imidazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indolizina, isoindol, indol, indazol, purina, quinolizina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftilpiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, pteridina, carbazol, carbolina, fenantridina, acridina, fenantrolina, isotiazol, fenazina, isoxazol, fenoxazina, fenotiazina, imidazolidina, imidazolina, así como también compuestos de heteroarilo que contienen N-alcoxi-nitrógeno.

El término "heteroariloxi" se refiere al grupo heteroaril-O-.

El término "bencilo" se refiere al grupo $-\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$.

El término "amino" se refiere al grupo $-\text{NH}_2$.

El término "amina" se refiere a grupos amino sustituidos, alquil amina, dialquilamina o trialquil amina.

La expresión "amino sustituido" hace referencia al grupo -NRR en el que cada R está seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclo con la condición de que ambos grupos R no sean hidrógeno o un grupo -Y-Z, en el que Y es alquileo opcionalmente sustituido y Z es alquenido, cicloalquenido o alquinilo. A menos que quede restringido lo contrario por medio de la definición, todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente sustituidos por 1, 2 o 3 sustituyentes escogidos entre alquilo, alquenido, alquinilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF_3 , amino, amino sustituido, ciano, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo y $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a$, en la que R^a es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 o 2.

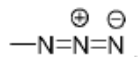
La expresión "alquil amina" se refiere a R-NH_2 en la que R es alquilo opcionalmente sustituido.

La expresión "dialquil amina" hace referencia a R-NHR en la que cada R es independientemente un alquilo opcionalmente sustituido.

La expresión "trialquil amina" se refiere a NR_3 en la que cada R es independientemente un alquilo opcionalmente sustituido.

El término "ciano" se refiere al grupo $-\text{CN}$.

El término "azido" se refiere a un grupo



El término "nitro" se refiere a un grupo $-\text{NO}_2$.

El término "ceto" u "oxo" se refiere a un grupo $=\text{O}$.

El término "carboxi" se refiere a un grupo $-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$.

El término "éster" o "carboxiéster" se refiere al grupo $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$, donde R es alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclo, que puede estar sustituido de forma opcional y adicional por alquilo, alcoxi, halógeno, CF_3 , amino, amino sustituido, ciano o $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a$, en la que R^a es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 o 2.

El término "acilo" representa el grupo $-\text{C}(\text{O})\text{R}$, en el que R es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo o heteroarilo. A menos que quede restringido lo contrario por medio de la definición, todos los sustituyentes pueden estar sustituidos de forma opcional y adicional por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquenido, alquinilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF_3 , amino, amino sustituido, ciano, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo y $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a$, en la que R^a es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 o 2.

La expresión "haluro de acilo" representa el grupo $-\text{C}(\text{O})\text{RX}$, en el que R es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo o heteroarilo. X es un grupo de haluro. El término ión de "haluro" se refiere a un átomo de halógeno que porta carga negativa. A menos que quede restringido lo contrario por medio de la definición, todos los sustituyentes pueden estar sustituidos de forma opcional y adicional por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquenido, alquinilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF_3 , amino, amino sustituido, ciano, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo y $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a$, en la que R^a es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 o 2.

El término "carboxialquilo" se refiere a los grupos $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alquilo o $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -cicloalquilo, donde alquilo y cicloalquilo son como se ha definido en la presente memoria, y pueden estar sustituidos de forma opcional y adicional por

alquilo, alqueno, alquino, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo y -S(O)_nR^a, en la que R^a es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 o 2.

- 5 El término "aminocarbonilo" se refiere al grupo -C(O)NRR donde cada R es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo o donde ambos grupos R están unidos para formar un grupo heterocíclico (por ejemplo, morfolino). A menos que quede restringido lo contrario por medio de la definición, todos los sustituyentes pueden estar sustituidos de forma opcional y adicional por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo y -S(O)_nR^a, en la que R^a es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 o 2.

- 15 El término "aciloxi" se refiere al grupo -OC(O)-R, en el que R es alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo. A menos que quede restringido lo contrario por medio de la definición, todos los sustituyentes pueden estar sustituidos de forma opcional y adicional por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo y -S(O)_nR^a, en la que R^a es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 o 2.

- 20 El término "acilamino" se refiere al grupo -NRC(O)R donde cada R es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo. A menos que quede restringido lo contrario por medio de la definición, todos los sustituyentes pueden estar sustituidos de forma opcional y adicional por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo y -S(O)_nR^a, en la que R^a es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 o 2.

- 30 El término "alcoxicarbonilamino" se refiere al grupo -N(R^d)C(O)OR en el que R es alquilo y R^d es hidrógeno o alquilo. A menos que quede restringido lo contrario por medio de la definición, cada alquilo puede estar sustituido de forma opcional y adicional por 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo y -S(O)_nR^a, en la que R^a es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 o 2.

- 35 El término "aminocarbonilamino" se refiere al grupo -NR^cC(O)NRR, donde R^c es hidrógeno o alquilo y cada R es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo.

- 40 A menos que quede restringido lo contrario por medio de la definición, todos los sustituyentes pueden estar sustituidos de forma opcional y adicional por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo y -S(O)_nR^a, en la que R^a es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 o 2.

El término "tiol" se refiere al grupo -SH.

- 45 El término "tiocarbonilo" se refiere a un grupo =S.

El término "alquiltio" se refiere al grupo -S-alquilo.

La expresión "alquiltio sustituido" se refiere al grupo -S-alquilo sustituido.

- 50 El término "heterocicliltio" se refiere al grupo -S-heterociclilo.

El término "ariltio" se refiere al grupo -S-arilo.

- 55 El término "heteroariltio" se refiere al grupo -S-heteroarilo donde el grupo heteroarilo es como se ha definido anteriormente e incluye grupos heteroarilo opcionalmente sustituidos como se ha definido con anterioridad.

El término "sulfóxido" se refiere a un grupo -S(O)R, en el que R es alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo. "Sulfóxido sustituido" se refiere a un grupo -S(O)R, en el que R es alquilo sustituido, cicloalquilo sustituido, heterociclilo sustituido, arilo sustituido o heteroarilo sustituido, como se define en la presente memoria.

- 60 El término "aminosulfonilo" se refiere al grupo -S(O)₂NRR, donde cada R es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo. A menos que quede restringido lo contrario por medio de la definición, todos los sustituyentes pueden estar sustituidos de forma opcional y adicional por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo y -S(O)_nR^a, en la que R^a es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 o 2.

El término "hidroxi" o "hidroxilo" se refiere al grupo -OH.

El término "hidroxiamino" se refiere al grupo -NHOH.

5 El término "alcoxi-amino" se refiere al grupo -NHOR en el que R es alquilo opcionalmente sustituido.

El término "halógeno" o "halo" se refiere a flúor, bromo, cloro y yodo.

10 La expresión "reactivo de hidrobioración" se refiere a un reactivo que contiene boro y puede usarse durante una reacción de hidrobioración. Los ejemplos no limitantes pueden ser BH₃-THF, 9-borabioriclo[3.3.1]nonano ("9-BBN"), catecolborano y disiamilborano.

15 El término "reactivo" se refiere a una sustancia o un compuesto que pueden añadirse para llevar a cabo una reacción química.

El término "oxidante" se refiere a un compuesto que tiene un carbono que puede ganar densidad electrónica a partir de otro compuesto en una reacción química.

20 La expresión "reactivo de amina" hace referencia a un compuesto que tiene nitrógeno.

El término "aditivo" puede hacer referencia a un compuesto que puede añadirse a una reacción química.

25 La expresión "reactivo de acoplamiento" o "agente de acoplamiento" hace referencia a un compuesto que coadyuva en la realización de una reacción para acoplar un compuesto a otro.

La expresión "base orgánica" es un compuesto orgánico que actúa como base.

La expresión "ácido orgánico" es un compuesto orgánico que actúa como ácido.

30 La expresión "reactivo de bromación" o "agente de bromación" hace referencia a un compuesto que se puede añadir para llevar a cabo una reacción de bromación.

35 La expresión "reactivo de borohidruo" hace referencia a un compuesto de borohidruo, tal como triacetoxiborohidruo sódico, borohidruo sódico o tripropionoxiborohidruo sódico.

El término "complejo" hace referencia a una formación que resulta de la interacción entre una molécula y una segunda molécula.

40 Un "grupo saliente" incluye un fragmento molecular que puede desviar un par de electrones de un enlace covalente hasta el átomo de carbono reactivo durante una reacción química.

"Opcional" u "opcionalmente" significa que la circunstancia o el episodio descrito a continuación puede o no suceder, y que la descripción incluye casos en los que la circunstancia o episodio suceden y casos en los que no.

45 Un grupo "sustituido" incluye realizaciones en las que el sustituyente de monoradical está ligado a un átomo individual del grupo sustituido (por ejemplo, formando una ramificación) y también incluye realizaciones en las que el sustituyente puede ser un grupo de unión de diradical ligado a dos átomos adyacentes del grupo sustituido, formando de este modo un anillo condensado sobre el grupo sustituido.

50 Cuando se describe un grupo concreto (resto) en la presente memoria como que se encuentra ligado a un segundo grupo y el sitio de unión no resulta explícito, el grupo concreto se puede unir a cualquier sitio disponible del grupo concreto en cualquier sitio disponible del segundo grupo. Por ejemplo, un "fenilo con sustitución de alquilo inferior", en el que los sitios de unión no son explícitos, puede tener cualquier sitio disponible del grupo de alquilo inferior ligado a cualquier sitio disponible del grupo fenilo. En este sentido, un "sitio disponible" es un sitio del grupo en el que se puede sustituir un hidrógeno del grupo por un sustituyente.

60 Se comprende que en todos los grupos sustituidos definidos anteriormente, no se pretende que los polímeros referidos mediante la definición de sustituyentes con sustituyentes adicionales a ellos mismos (por ejemplo, arilo sustituido que tiene un grupo arilo sustituido como sustituyente que está auto sustituido por un grupo arilo sustituido, etc.) queden incluidos en la presente memoria. Tampoco se incluyen los números infinitos de sustituyentes, ya sean sustituyentes iguales o diferentes. En tales casos, el número máximo de dichos sustituyentes es tres. Cada uno de las definiciones anteriores está, por tanto, restringida por una limitación en el sentido de que, por ejemplo, los grupos arilo sustituidos están limitados a arilo-sustituido-(arilo sustituido)-arilo sustituido.

65 Se pretende que un compuesto de una fórmula concreta englobe los compuestos de la divulgación, y las sales farmacéuticamente aceptables, ésteres farmacéuticamente aceptables, isómeros, tautómeros, solvatos, isótopos,

hidratos, polimorfos y profármacos de dichos compuestos. Además, los compuestos de la divulgación pueden poseer uno o más centros asimétricos y pueden producirse como una mezcla racémica o como enantiómeros o diaestereoisómeros individuales. El número de estereoisómeros presentes en cualquier compuesto dado de una fórmula dada depende del número de centros asimétricos presentes (hay 2^n estereoisómeros posibles donde n es el número de centros asimétricos). Los estereoisómeros individuales se pueden obtener resolviendo una mezcla racémica o no racémica de un intermedio en alguna etapa adecuada de la síntesis o mediante resolución del compuesto por medios convencionales. Los estereoisómeros individuales (incluyendo enantiómeros individuales y diaestereoisómeros) así como mezclas racémicas y no racémicas de estereoisómeros quedan englobados por el alcance de la presente divulgación, estando todos destinados a una representación mediante las estructuras de la presente memoria descriptiva a menos que se indique específicamente lo contrario.

Los "isómeros" son compuestos diferentes que tienen la misma fórmula molecular. Los isómeros incluyen estereoisómeros, enantiómeros y diastereómeros.

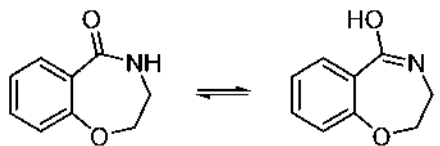
Los "estereoisómeros" son isómeros que se diferencian únicamente en la manera en la que los átomos están dispuestos en el espacio.

"Enantiómeros" son un par de estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles entre sí. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". El término "(±)" se usa para designar una mezcla racémica donde sea adecuado.

"Diaestereoisómeros" son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares entre sí.

La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema R S de Cahn Ingold Prelog. Cuando el compuesto es un enantiómero puro, la estereoquímica en cada carbono quiral puede especificarse por R o S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta es desconocida se designan (+) o (-) dependiendo la dirección (dextro- o levógiro) en la que rotan el plano de luz polarizada a la longitud de onda de la línea D sódico.

Algunos de los compuestos existen como "isómeros tautoméricos" o "tautómeros". Los isómeros tautoméricos están en equilibrio unos con otros. Por ejemplo, los compuestos que contienen amida pueden existir en equilibrio con tautómeros de ácido imídico. Independientemente de qué tautómero se muestre e independientemente de la naturaleza del equilibrio entre tautómeros, se entiende por parte del experto en la técnica que los compuestos comprenden tautómeros de amida y de ácido imídico. Por tanto, se entiende que los compuestos que contienen amida incluyen sus tautómeros de ácido imídico. De forma análoga, se entiende que los compuestos que contienen ácido imídico incluyen sus tautómeros de amida. Los ejemplos no limitantes de tautómeros que comprenden amida y ácido imídico se muestran a continuación:



El término "polimorfo" se refiere a estructuras cristalinas diferentes de un compuesto cristalino. Los diferentes polimorfos pueden ser el resultado de diferencias en el empaquetamiento del cristal (polimorfismo de empaquetamiento) o diferencias de empaquetamiento entre diferentes conformeros de la misma molécula (polimorfismo conformacional).

El término "solvato" hace referencia a un complejo formado por medio de la combinación de un compuesto y un disolvente.

El término "hidrato" se refiere al complejo formado mediante la combinación de un compuesto y agua.

El término "profármaco" se refiere a compuestos que incluyen grupos químicos que, *in vivo*, se pueden convertir y/o se pueden separar del resto de la molécula para proporcionar el fármaco activo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un metabolito biológicamente activo.

También se pretende que cualquier fórmula o estructura proporcionada en la presente memoria represente formas no marcadas así como también formas marcadas isotópicamente de los compuestos. Los compuestos marcados isotópicamente tienen estructuras representadas por las fórmulas dadas en el presente documento, excepto por que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número másico seleccionado. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en compuestos de la divulgación incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como, pero sin limitación ^2H (deuterio, D), ^3H (tritio), ^{11}C , ^{13}C ,

¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸F, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ³⁶Cl y ¹²⁵I. Diversos compuestos marcados isotópicamente de la presente divulgación, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como ³H, ¹³C y ¹⁴C. Dichos compuestos marcados isotópicamente pueden usarse en estudios metabólicos, estudios de cinética de reacción, técnicas de detección o formación de imágenes, tales como tomografía de emisión de positrones (PET) o tomografía computerizada de emisión de un solo fotón (SPECT) incluyendo ensayos de distribución en tejido de fármaco o sustrato o en tratamiento radioactivo de pacientes.

La divulgación también incluye compuestos en los que 1 a n hidrógeno ligados a un átomo de carbono está/están sustituido/sustituidos por deuterio, en el que n es el número de hidrógenos en la molécula. Dichos compuestos exhiben mayor resistencia frente al metabolismo y, por tanto, son útiles para aumentar la semi vida de cualquier compuesto de Fórmula I cuando se administra a un mamífero. Véanse, por ejemplo, Foster, "Deuterium Isotope Effects en Studies of Drug Metabolism", Trends Pharmacol. Sci. 5(12):524-527 (1984). Dichos compuestos se sintetizan por medios bien conocidos en la técnica, por ejemplo empleando materiales de partida en el que uno o más hidrógenos han sido reemplazados por deuterio.

Los compuestos terapéuticos marcados con deuterio o sustituidos de la divulgación pueden tener propiedades de DMPK mejoradas (farmacocinética y metabolismo de fármaco), con respecto a distribución, metabolismo y eliminación (ADME). La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo mayor semi vida *in vivo*, menores requisitos de dosificación y/o mejora en el índice terapéutico. Un compuesto marcado por ¹⁸F puede ser útil para estudios de PET o SPECT. Los compuestos marcados con isótopos de la presente divulgación y los profármacos de los mismos se puede preparar generalmente llevando a cabo los procedimientos divulgados en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones descritas a continuación, por medio de sustitución de un reactivo marcado no isotópicamente por un reactivo disponible marcado por vía isotópica. Se comprende que deuterio en el presente contexto hace referencia a un sustituyente del compuesto.

La concentración de dicho isótopo más pesado, específicamente deuterio, se puede definir mediante un factor de enriquecimiento isotópico. En los compuestos de la presente divulgación, cualquier átomo no designado específicamente como un isótopo particular está destinado a representar cualquier isótopo estable de ese átomo. A menos que se indique otra cosa, cuando una posición se designa específicamente como "H" o "hidrógeno", se entiende que la posición tiene hidrógeno en su composición isotópica de abundancia natural. Por consiguiente, en los compuestos de esta divulgación cualquier átomo designado específicamente como un deuterio (D) pretende representar deuterio.

En muchos casos, los compuestos de la presente divulgación son capaces de formar "sales" de ácido y/o base mediante la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a ellos. En algunos casos, la "sal" de un compuesto concreto es una sal farmacéuticamente aceptable. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" de un compuesto concreto hace referencia a sales que retienen la efectividad biológica y las propiedades del compuesto concreto, y que no resultan biológicamente indeseables.

Se pueden preparar sales de adición de base a partir de bases orgánicas o inorgánicas. Las sales obtenidas a partir de bases inorgánicas incluyen, solo a modo de ejemplo, sales sódico, potasio, litio, amonio, calcio y magnesio. Las sales obtenidas a partir de bases orgánicas incluyen, pero sin limitación, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, tales como alquil aminas, dialquil aminas, trialquil aminas, alquil aminas sustituidas, di(alquilo sustituido) aminas, tri(alquilo sustituido) aminas, alquenil aminas, dialquenil aminas, trialquenil aminas, alquenil aminas sustituidas, di(alquenilo sustituido) aminas, tri(alquenil sustituido) aminas, cicloalquil aminas, di(cicloalquil) aminas, tri(cicloalquil) aminas, cicloalquil aminas sustituidas, cicloalquil amina disustituida, cicloalquil aminas trisustituidas, cicloalquenil aminas, di(cicloalquenil) aminas, tri(cicloalquenil) aminas, cicloalquenil aminas sustituidas, cicloalquenil amina disustituida, cicloalquenil aminas trisustituidas, aril aminas, diaril aminas, triaril aminas, heteroaril aminas, diheteroaril aminas, triheteroaril aminas, aminas heterocíclicas, aminas diheterocíclicas, aminas triheterocíclicas, di- y tri-aminas mixtas en las que al menos dos de los sustituyentes sobre la amina son diferentes y están seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, heteroarilo, formas heterocíclicas y similares. También se incluyen aminas en las que dos o tres sustituyentes, junto con el nitrógeno de amino, forman un grupo heterocíclico o heterarilo. Las aminas son de estructura general N(R³⁰)(R³¹)(R³²), en la que las aminas mono-sustituidas tienen 2 de los tres sustituyentes sobre el nitrógeno (R³⁰, R³¹ y R³²) como hidrógeno, aminas di-sustituidas que tienen 1 de los tres sustituyentes sobre el nitrógeno (R³⁰, R³¹ y R³²) como hidrógeno, mientras que las aminas tri-sustituidas no tienen ninguno de los tres sustituyentes sobre el nitrógeno (R³⁰, R³¹ y R³²) como hidrógeno. R³⁰, R³¹ y R³² están seleccionados entre diversos sustituyentes tales como, alquilo opcionalmente sustituido, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo y similares. Las aminas anteriormente mencionadas hacen referencia a compuestos en los cuales uno, dos o tres sustituyentes del nitrógeno son como se lista en el nombre. Por ejemplo, la expresión "cicloalquenil amina" se refiere a cicloalquenil-NH₂, donde "cicloalquenilo" es como se define en la presente memoria. La expresión "diheteroarilamina" se refiere a NH(heteroaril)₂, donde "heteroarilo" es como se define en la presente memoria y así sucesivamente. Los ejemplos específicos de aminas apropiadas incluyen, solo a modo de ejemplo, isopropilamina, trimetil amina, dietilamina, tri(iso-propil) amina, tri(n-propil) amina, etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, trometamina, lisina, arginina, histidina,

cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, N-alquilglucaminas, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, morfolina, N-etilpiperidina, y similares.

Se pueden preparar sales de adición de ácido a partir de ácidos orgánicos o inorgánicos. Las sales procedentes de ácidos inorgánicos incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares. Las sales procedentes de ácidos orgánicos incluyen ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluen-sulfónico, ácido salicílico y similares.

Se pretende que la expresión "condiciones de reacción" haga referencia a condiciones físicas y/o ambientales bajo las cuales transcurre una reacción química. Ejemplos de condiciones de reacción incluyen, pero sin limitación, uno o más de los siguientes: la temperatura de reacción, disolvente, pH, presión, tiempo de reacción, relación en moles de reaccionantes, presencia de una base o ácido, o catalizador, radiación, etc. Las condiciones de reacción se pueden nombrar tras la reacción química particular en la cual se emplean las condiciones, tales como, condiciones de acoplamiento, condiciones de hidrogenación, condiciones de acilación, condiciones de reducción, etc. Las condiciones de reacción para la mayoría de las reacciones se conocen generalmente por parte de los expertos en la materia y se puede obtener fácilmente a partir de la bibliografía. Las condiciones de reacción a modo de ejemplo suficientes para llevar a cabo las transformaciones químicas proporcionadas en la presente memoria se pueden encontrar en muchos sitios, y en particular, los ejemplos siguientes. También se contempla que las condiciones de reacción pueden incluir reactivos además de los listados en la reacción específica.

La expresión "agente reductor" hace referencia a la adición de hidrógeno a una molécula. Los agentes reductores a modo de ejemplo incluyen reactivos de gas de hidrógeno (H₂) e hidruro tales como borohidruros, hidruro de litio y aluminio, hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H) y trietilborohidruro de litio.

La expresión "grupo protector" hace referencia a un resto de un compuesto que enmascara o altera las propiedades de un grupo funcional o las propiedades del compuesto en su conjunto. Los grupos protectores químicos y las estrategias para la protección/desprotección son bien conocidos en la técnica. Véase, *por ejemplo*, Protective Groups in Organic Chemistry, Theodora W. Greene, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1991. Los grupos protectores se utilizan a menudo para enmascarar la reactividad de ciertos grupos funcionales, para contribuir a la eficacia de las reacciones químicas deseadas, *por ejemplo*, la preparación y ruptura de enlaces químicos de una manera ordenada y planificada.

El término "desprotección" se refiere a retirada del grupo protector.

La expresión "grupo protector de amina" se refiere a un resto químico que se añade a, y posteriormente se retira de, una funcionalidad de amina para obtener quimioselectividad en una reacción química posterior. Los grupos protectores de nitrógeno apropiados incluyen carbobenciloxi (Cbz) (retirado por medio de hidrogenólisis), p-metoxibencil carbonilo (Moz o MeOZ) (retirado por medio de hidrogenólisis), *terc*-butiloxicarbonilo (Boc) (retirado por medio de ácidos fuertes concentrados, tales como HCl o ácido trifluoroacético, o mediante calentamiento), 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (FMOC) (retirado por una base, tal como piperidina), acetilo (Ac) (retirado por tratamiento con una base), benzoílo (Bz) (retirado por tratamiento con una base, lo más frecuente con amoníaco acuoso o gaseoso o metilamina), bencilo (Bn) (retirado por hidrogenólisis), carbamato (retirado por ácido y calentamiento suave), p-metoxibencilo (PMB) (retirado por hidrogenólisis), 3,4-dimetoxibencilo (DMPM) (retirado por hidrogenólisis), p-metoxifenilo (PMP) (retirado por nitrato de amonio y cerio (IV)), succinimida (es decir, una imida cíclica) (retirada por tratamiento con una base), tosilo (Ts) (retirado por un ácido concentrado y agentes reductores fuertes) y otras sulfonamidas (Nosilo y Nps) (retirado por yoduro de samario, hidruro de tributilestaño, etc.).

La expresión "grupo protector de ácido carboxílico" se refiere a un resto químico que se añade a, y posteriormente se retira de, una funcionalidad de ácido carboxílico para obtener quimioselectividad en una reacción química posterior. Los grupos protectores de ácido carboxílico apropiados incluyen ésteres metílicos (retirados por medio de un ácido una base), ésteres bencílicos (retirados por medio de hidrogenólisis), ésteres *terc*-butílicos (retirados por medio de un ácido, base y algunos reductores), ésteres silílicos (retirados por un ácido, base y reactivos organometálicos, ortoésteres (retirados por medio de un ácido acuoso suave para formar ésteres, que se pueden retirar de acuerdo con las propiedades del éster) y oxazolina (retirada a pH < 1 o pH >12 con calor).

El término "succinimida" se refiere a una imida cíclica, y puede ser monocíclica, bicíclica (por ejemplo, ftalimidias) o policíclica y puede estar sustituida opcionalmente de forma adicional. Los ejemplos no limitantes incluyen N-ftalimida, N-dicloroftalimida, N-tetracloroftalimida, N-4-nitroftalimida, N-ditiasuccinimida, N-2,3-difenilmaleimida y N-2,3-dimetilmaleimida.

El término "catalizador" se refiere a una sustancia química que permite el transcurso de una reacción química a una velocidad normalmente más rápida o en condiciones diferentes (tales como a una temperatura más baja) que otras posibles.

ES 2 690 868 T3

Además, las abreviaturas usadas en la presente memoria tienen los significados respectivos como se muestra a continuación:

2-MeTHF	2-metiltetrahidrofurano
9-BBN	9 -borabicyclo [3.3.1] nonano
Ac	Acetato
ac	Acuoso
Boc	<i>tert</i> -Butoxicarbonilo
BOP	Hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio
brs	singlete ancho
Bu	Butilo
CDI	Carbonildiimidazol
CDMT	2-cloro-4,6-bis [3-(perfluorohexil) propiloxi]-1,3,5-triazina
comp	Complicado
conc.	Concentrado
COMU	Hexafluorofosfato de (1-Ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenaminooxi)dimetilamino-morfolino-carbenio
d	Doblete
Dbac	Dibencilidenoacetona
DBU	1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno
DCM	Diclorometano
DCC	N,N'-Diciclohexilcarbodiimida
dd	Doblete de dobletes
DMAc	Dimetilacetamida
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
EDC/EDCI	1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
Equiv	Equivalentes
Et	Etilo
EtOAc	Acetato de etilo
EtOH	Etanol
g	Gramo
h	Hora
HATU	Hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio
HBTU	Hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(1H-benzotriazol-1-il)uronio
HOBt	Hidroxibenzotriazol
HPLC	Cromatografía de líquidos de alta presión
Hz	Hercio
iPr	Isopropilo
J	Constante de acoplamiento
LCMS	Cromatografía de líquidos-espectrometría de masas
m	Multiplete
M	Molar
m/z	Relación masa con respecto a carga
Me	Metilo
MeOH	Metanol
MEK	Metil etil cetona
mg	Miligramo
MHz	Mega herzio
MIBK	Metil isobutil cetona
ml	Mililitro
mmol	Milimol
MTBE	Éter metil- <i>tert</i> -butílico
NMM	N-Metilmorfolina
NMP	N-Metil-2-pirrolidona
RMN	Resonancia magnética nuclear
Oxima	2-Ciano-2-(hidroxiimino)acetato de etilo
Ph	Fenilo
Pr	Propilo
PSI/psi	Fuerza-libra por pulgada cuadrada
Py	Piridina

PyBOP	Hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio
PyClOP	Hexafluorofosfato de clortripirrolidinofosfonio
s	Singlete
t	Triplete
T3P	Anhídrido propilfosfónico
TBDMS	Terc-butildimetilsililo
TBS	Terc-butildimetilsililo
TBTU	Tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
t-Bu	terc-butilo
TEMPO	(2,2,6,6-Tetrametilpiperidin-1-il)oxi
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía de capa fina
Ts	Tosilo
vol	Volumen
Peso	Peso
Δ	Desplazamiento químico
μl	Microlitro

Procesos

5 Como se ha descrito de forma general anteriormente, la divulgación proporciona en algunas realizaciones procesos de preparación de un compuesto de fórmula (A).

10 Las realizaciones típicas de los compuestos de acuerdo con la presente divulgación se pueden sintetizar usando los esquemas de reacción generales descritos a continuación. Resulta evidente, dada la descripción de la presente memoria, que se pueden modificar los esquemas generales por medio de sustitución de los materiales de partida por otros materiales que tengan estructuras similares para dar lugar a productos que sean consiguientemente diferentes. Las descripciones de las síntesis pretenden proporcionar numerosos ejemplos del modo en el que los materiales de partida pueden variar para proporcionar los productos correspondientes. Dado un producto deseado para el cual se definen los grupos de sustituyentes, generalmente, los materiales de partida necesarios pueden venir determinados por medio de inspección. Los materiales de partida se obtienen normalmente a partir de fuentes comerciales o se sintetizan usando métodos publicados. Para sintetizar los compuestos que son realizaciones de la presente divulgación, la inspección de la estructura del compuesto objeto de síntesis proporciona la identidad de cada grupo sustituyente. La identidad del producto final generalmente hará evidente la identidad de los materiales de partida necesarios por medio de un proceso simple de inspección, proporcionado en los ejemplos de la presente memoria.

20 Los compuestos de la presente divulgación se pueden preparar a partir de materiales de partida fácilmente disponibles usando, por ejemplo, los siguientes procedimientos y métodos generales. Se apreciará que cuando se proporcionan condiciones de proceso típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares de reaccionantes, disolventes, presiones, etc.), también se pueden usar otras condiciones de proceso a menos que se afirme lo contrario. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reaccionantes particulares o disolvente usado, pero tales condiciones pueden determinarse por parte del experto en la técnica por medio de procedimientos de optimización rutinarios.

30 Además, como resultará evidente para los expertos en la materia, pueden resultar necesarios grupos de protección convencionales para evitar que determinados grupos funcionales experimenten reacciones no deseadas. Los grupos protectores apropiados para diversos grupos funcionales así como también las condiciones apropiadas para la protección y desprotección de los grupos funcionales particulares se conocen bien en la técnica. Por ejemplo, se describen numerosos grupos protectores en T. W. Greene y G. M. Wuts (1999) *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, Wiley, Nueva York y las referencias citadas en el documento.

35 Además, los compuestos de la presente divulgación pueden contener uno o más centros quirales. Por consiguiente, si se desea, dichos compuestos se pueden preparar o aislar en forma de estereoisómeros puros, es decir, en forma de enantiómeros o diastereómeros individuales o en forma de mezclas enriquecidas con estereoisómero. Todos los citados estereoisómeros (y mezclas de los mismos) están incluidos dentro del alcance de la invención, a menos que se indique lo contrario. Los estereoisómeros puros (o mezclas enriquecidas) se pueden preparar usando, por ejemplo, materiales de partida ópticamente activos o reactivos estereoselectivos bien conocidos en la técnica. Como alternativa, se pueden separar mezclas racémicas de dichos compuestos usando, por ejemplo, cromatografía en columna quiral, agentes de resolución quiral y similares.

45 Los materiales de partida para las reacciones siguientes son generalmente compuestos conocidos o se pueden preparar por medio de procedimientos conocidos o modificaciones obvias de los mismos. Por ejemplo, muchos de los materiales de partida se encuentran disponibles a partir de suministradores comerciales tales como Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, EE.UU.), Bachem (Torrance, California, EE.UU.), Emka-Chemie o Sigma (St.

Louis, Missouri, EE.UU.). Otros se pueden preparar por medio de procedimientos o modificaciones obvias de los mismos, descritos en los textos de referencia convencionales tales como Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volúmenes 1-15 (John Wiley and Sons, 1991), Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volúmenes 1-5 y Suplementos (Elsevier Science Publishers, 1989) Organic Reactions, Volúmenes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley and Sons, 5^a Edición, 2001), y Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989).

El término "disolvente," y las expresiones "disolvente orgánico inerte" o "disolvente inerte" hacen referencia a un disolvente inerte en las condiciones de reacción que se describen de manera conjunta con las mismas (incluyendo, por ejemplo, benceno, tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofurano ("THF"), dimetilformamida ("DMF"), cloroformo, cloruro de metileno (o diclorometano), éter dietílico, metanol, piridina y similares). A menos que se especifique lo contrario, los disolventes usados en las reacciones de la presente divulgación son disolventes orgánicos inertes y las reacciones se llevan a cabo en un gas inerte, preferiblemente nitrógeno.

En cada uno de los esquemas a modo de ejemplo puede ser ventajoso separar productos de reacción unos de otros y/o de los materiales de partida. Los productos deseados de cada etapa o serie de etapas se separan y/o purifican (en lo sucesivo se separan) al grado deseado de homogeneidad mediante las técnicas comunes en la materia. Normalmente, tales separaciones implican extracción multifase, cristalización en un disolvente o mezcla de disolventes, destilación, sublimación o cromatografía. La cromatografía puede implicar diversos métodos incluyendo, por ejemplo: métodos y aparatos de cromatografía de fase inversa y de fase normal; exclusión por tamaño; intercambio iónico; de líquidos de alta, media y baja presión; analítica a pequeña escala; lecho móvil simulado (SMB) y cromatografía de preparación de capa fina o gruesa, así como técnicas de cromatografía de capa fina y ultrarrápida a pequeña escala.

Otras clase de procedimientos de preparación implican el tratamiento de una mezcla con un reactivo seleccionado para unirse a, o producir de otro modo, un producto deseado separable, material de partida sin reaccionar, reacción por medio de producto o similares. Tales reactivos incluyen adsorbentes o absorbentes, tales como carbono activado, tamices moleculares, medios de intercambio iónico o similares. Como alternativa, los reactivos pueden ser ácidos en el caso de un material básico, bases en el caso de un material ácido, reactivos de unión, tales como anticuerpos, proteínas de unión, quelantes selectivos, tales como éteres de corona, reactivos de extracción iónica líquido/líquido (LIX) o similares.

La selección de los procedimientos de separación adecuados depende de la naturaleza de los materiales implicados. Por ejemplo, punto de ebullición y peso molecular en destilación y sublimación, presencia o ausencia de grupos funcionales polares en cromatografía, estabilidad de materiales en medios ácidos y básicos en extracción multifase y similares. El experto en la materia aplicará técnicas con más posibilidades de lograr la separación deseada.

Un estereoisómero individual, *por ejemplo*, un enantiómero, sustancialmente libre de su estereoisómero se puede obtener por medio de resolución de la mezcla racémica usando un método tal como formación de diastereómeros usando agentes de resolución ópticamente activos (Stereochemistry of Carbon Compounds, (1962) de E. L. Eliel, McGraw Hill; Lochmuller, C. H., (1975) *J. Chromatogr.*, 113, 3) 283-302). Se pueden separar mezclas racémicas de compuestos quirales de la divulgación y aislar por cualquier método adecuado, incluyendo: (1) formación de sales diastereoméricas iónicas con compuestos quirales y separación por medio de cristalización fraccionada u otros métodos, (2) formación de compuestos diastereoméricos con reactivos de derivatización quiral, separación de los diastereoisómeros y conversión en los estereoisómeros puros, y (3) separación de los estereoisómeros sustancialmente puros o enriquecidos directamente en condiciones quirales.

Con el método (1), se pueden formar sales diastereoméricas por medio de reacción de bases quirales enantioméricamente puras tales como brucina, quinina, efedrina, estricnina, α -metil- β - feniletilamina (anfetamina) y similares con compuestos asimétricos que portan funcionalidad de ácido, tales como ácido carboxílico y ácido sulfónico. Se puede inducir la separación de las sales diastereoméricas por cristalización fraccionada o cromatografía iónica. Para la separación de los isómeros ópticos de compuestos amino, la adición de ácidos carboxílicos o sulfónicos quirales, tales como ácido alcanforsulfónico, ácido tartárico, ácido mandélico o ácido láctico puede dar como resultado la formación de sales diastereoméricas.

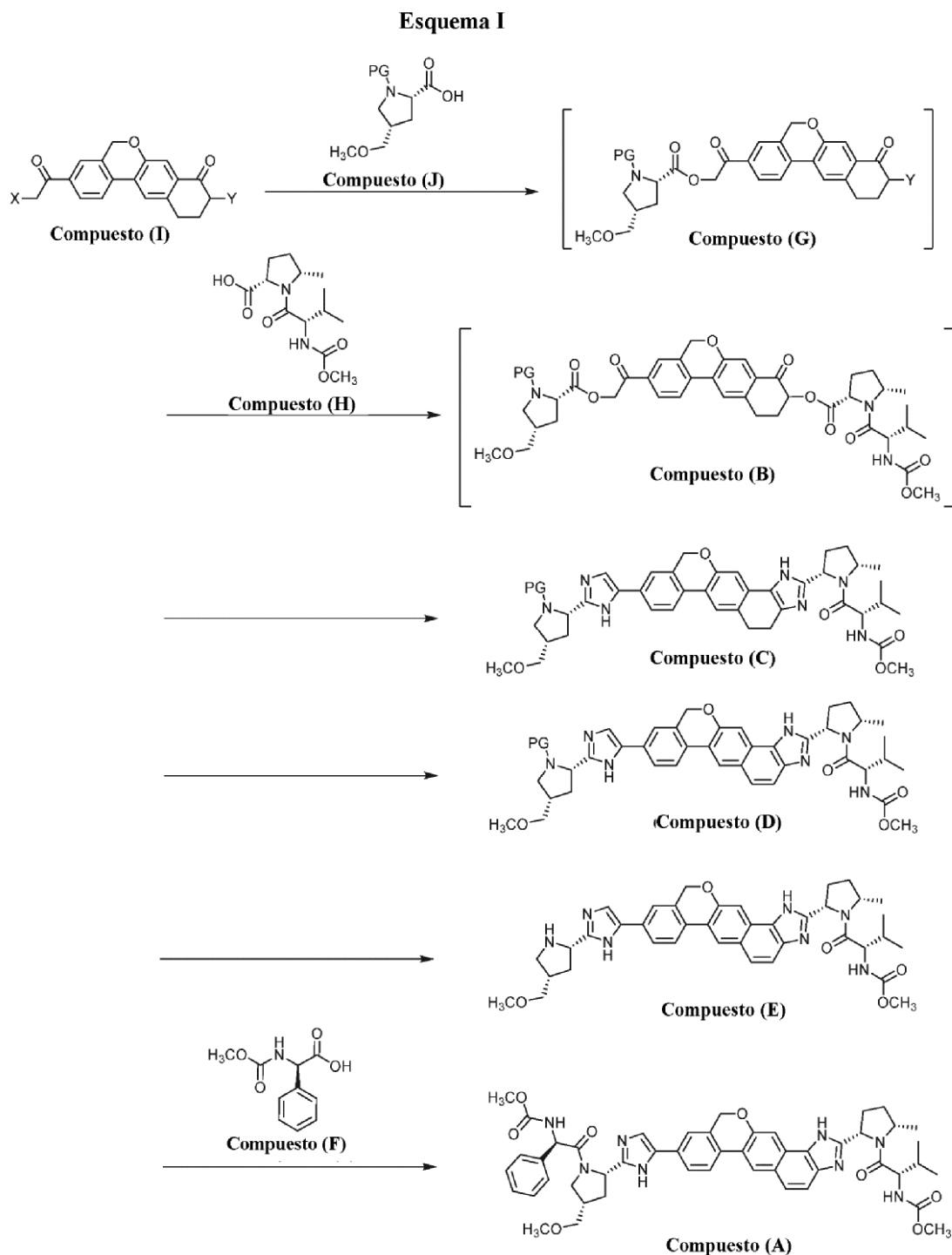
Como alternativa, por medio del método (2), el sustrato objeto de resolución se hace reaccionar con un enantiómero de un compuesto quiral para formar un par diastereomérico (Eliel, E. y Wilen, S. (1994) Stereochemistry of Organic Compounds, John Wiley & Sons, Inc., pág. 322). Se pueden formar compuestos diastereoméricos haciendo reaccionar compuestos asimétricos con reactivos derivatizantes enantioméricamente puros, tales como derivados de mentilo, seguido de separación de los diastereómeros e hidrólisis para dar lugar al sustrato, puro enantioméricamente enriquecido. Un método para determinar la pureza óptica implica hacer ésteres quirales, tal como éster mentílico, por ejemplo, (-) cloroformiato de mentilo en presencia de una base éster de Mosher, acetato de α - metoxi- α -(trifluorometil)fenilo (Jacob III. (1982) *J. Org. Chem.* 47:4165), de la mezcla racémica, y analizar el espectro de RMN para determinar la presencia de dos diastereómeros atropisoméricos. Los diastereómeros estables de compuestos atropisoméricos se pueden separar y aislar por medio de cromatografía en fase normal y reversa siguiendo los métodos de separación de naftil-isoquinolinas atropisomérica (Hoye, T., documento WO 96/15111).

Por medio del método (3), se puede separar una mezcla racémica de dos enantiómeros por cromatografía usando una fase estacionaria quiral (Chiral Liquid Chromatography (1989) W. J. Lough, Ed. Chapman y Hall, Nueva York; Okamoto, (1990) *J. of Chromatogr.* 513:375-378). Se pueden distinguir enantiómeros enriquecidos o purificados por métodos usados para distinguir otras moléculas quirales con átomos de carbono asimétricos, tales como rotación óptica y dicroísmo circular.

El Esquema 1 representa una síntesis a modo de ejemplo de un compuesto de fórmula (A) y se puede llevar a cabo de acuerdo con las realizaciones descritas en la presente memoria.

10

Esquema 1

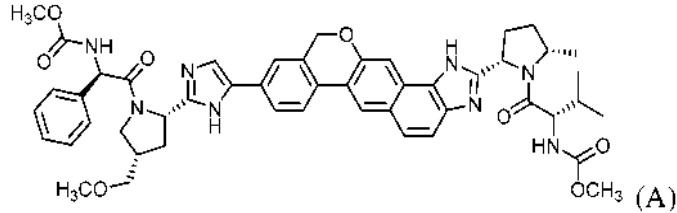


En algunas realizaciones, X e Y pueden ser diversos restos como se comenta a continuación. Las condiciones

particulares de reacción y los reactivos empleados en el Esquema 1 se comentan a continuación.

En una realización, la presente divulgación proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula (A):

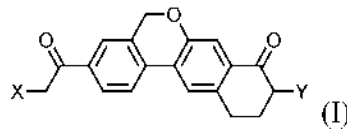
5



o una de sus sales o solvatos, que comprende las etapas de:

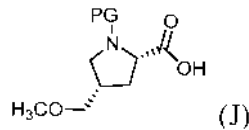
10

(a) poner en contacto un compuesto de fórmula (I), estereoisómero del mismo, o mezcla de estereoisómeros del mismo:



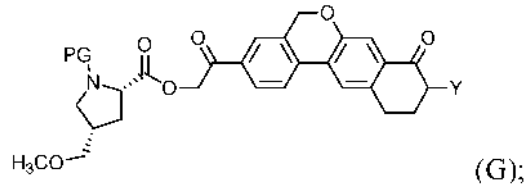
15

con un compuesto de fórmula (J) o sal del mismo:



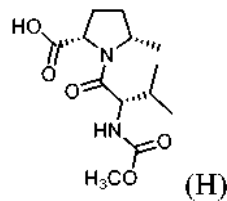
20

en condiciones suficientes para dar lugar a un compuesto de fórmula (G), estereoisómero del mismo, o mezcla de estereoisómeros del mismo:

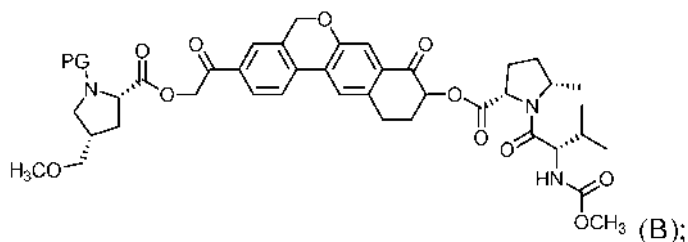


(b) poner en contacto el compuesto de fórmula (G) con un compuesto de fórmula (H) o sal del mismo:

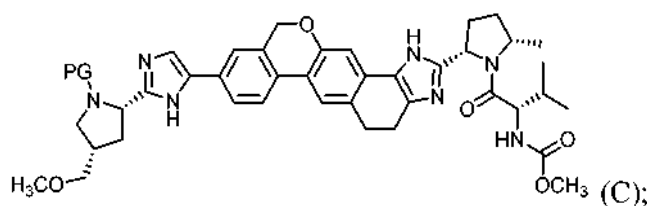
25



en condiciones suficientes para producir un compuesto de fórmula (B), estereoisómero del mismo, o mezcla de estereoisómeros del mismo:

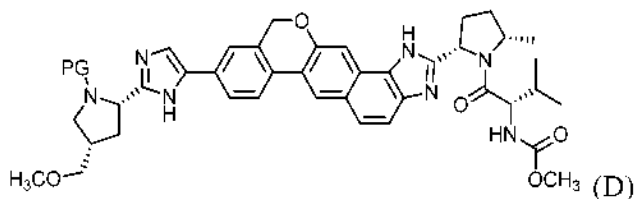


(c) ciclar un compuesto de fórmula (B) en condiciones suficientes para producir un compuesto de fórmula (C):



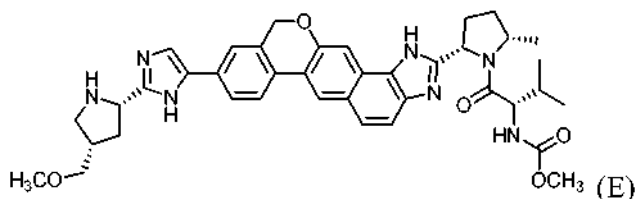
5

(d) deshidrogenar el compuesto de fórmula (C) en condiciones suficientes para dar lugar a un compuesto de fórmula (D):



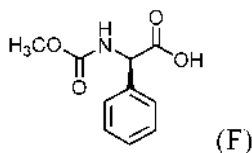
10

(e) desproteger el compuesto de fórmula (D) en condiciones suficientes para dar lugar a un compuesto de fórmula (E) o una de sus sales:



15

y
(f) poner en contacto el compuesto de fórmula (E) con un compuesto de fórmula (F):



20

en condiciones suficientes para producir un compuesto de fórmula (A),
 en el que PG es un grupo protector de amina, X e Y están seleccionados cada uno independientemente entre el
 grupo que consiste en halo, $-OSO_2R$, $-OP(O)OR$, and $-OP(O)(OR)_2$, donde R es alquilo, haloalquilo, arilo, arilo
 sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido.

25

En algunas realizaciones, el arilo sustituido puede ser un arilo que tenga uno o más sustituyentes, tales como
 alquilo, alcoxi, hidroxilo, nitro, halógeno y otros como se ha comentado anteriormente.

30 En una realización, X es bromo e Y es bromo.

En determinadas realizaciones, las condiciones de reacción de la etapa (a) comprenden un disolvente seleccionado
 entre el grupo que consiste en diclorometano, 2-metiltetrahidrofurano, tetrahidrofurano, acetato de isopropilo, acetato

de etilo, éter *terc*-butil metílico, éter ciclopentil metílico, dimetilformamida, acetona, metil etil cetona ("MEK") y metil isobutil cetona ("MIBK"). En algunas realizaciones, las condiciones de reacción de la etapa (a) comprenden una temperatura de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 60 °C o de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 30 °C.

5 En algunas realizaciones, las condiciones de reacción de la etapa (a) comprenden una sal de fosfato o una sal de carbonato. En determinadas realizaciones, la sal de fosfato incluye, pero sin limitación, KH_2PO_4 , K_3PO_4 , Na_2HPO_4 , y Na_3PO_4 . En algunas realizaciones, la sal de carbonato incluye, pero sin limitación, Na_2CO_3 , Cs_2CO_3 , y NaHCO_3 .

10 En determinadas realizaciones, el compuesto de fórmula (J) es una sal potásico, sodio o cesio.

En determinadas realizaciones, las condiciones de reacción de la etapa (b) comprenden un disolvente seleccionado entre el grupo que consiste en tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, diclorometano, tolueno, acetato de isopropilo, acetato de etilo, 1-metil-2-pirrolidinona, N,N-dimetilacetamida, acetona, MEK, MIBK y una mezcla de los mismos.

15 En determinadas realizaciones, las condiciones de reacción de la etapa (b) comprenden una temperatura de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 60 °C o de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 50 °C.

En algunas realizaciones, las condiciones de reacción de la etapa (b) comprenden una sal de fosfato o una sal de carbonato. En determinadas realizaciones, la sal de fosfato incluye, pero sin limitación, KH_2PO_4 , K_3PO_4 , Na_2HPO_4 , y Na_3PO_4 . En algunas realizaciones, la sal de carbonato incluye, pero sin limitación, Na_2CO_3 , Cs_2CO_3 , Li_2CO_3 , CsHCO_3 , K_2CO_3 , KHCO_3 y NaHCO_3 . En determinadas realizaciones, se pueden usar uno o más agentes de transferencia de fase para contribuir con la reacción.

20

En determinadas realizaciones, el compuesto de fórmula (H) es una sal potásico, sodio o cesio.

25 En algunas realizaciones, las condiciones de reacción de la etapa (c) comprenden un reactivo de amina, en el que el reactivo de amina comprende acetato de amonio, hexametildisilzano, amoniaco, formiato amónico, propionato de amonio, hexanoato de amonio u octanoato de amonio.

30 En determinadas realizaciones, las condiciones de reacción de la etapa (c) comprenden un disolvente seleccionado entre el grupo que consiste en tolueno, xileno, un alcohol y una mezcla de los mismos. En determinadas realizaciones, las condiciones de reacción de la etapa (c) comprenden una temperatura de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 110 °C, o de aproximadamente 85 °C a aproximadamente 95 °C. En algunas realizaciones, el alcohol pueden ser isopropanol, 1-propanol, 1-butanol, 2-butanol, 2-metoxietanol o un glicol, tal como etilenglicol o propilenglicol. En algunas realizaciones, la condición de reacción comprende una mezcla de tolueno y 2-butanol o isopropanol. En algunas realizaciones, se retira agua durante el proceso.

35

En determinadas realizaciones, las condiciones de reacción de la etapa (d) comprenden un oxidante. En algunas realizaciones, el oxidante es 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona.

40 En determinadas realizaciones, las condiciones de reacción de la etapa (d) comprenden un disolvente seleccionado entre el grupo que consiste en una base de carbonato (tal como carbonato potásico, bicarbonato potásico, carbonato sódico o bicarbonato sódico), amina (tal como trietilamina o diisopropilamina), ácido (ácidos orgánicos y ácidos inorgánicos) y sales de acetato (tales como acetato sódico o acetato potásico). En algunas realizaciones, el aditivo es ácido acético.

45

En determinadas realizaciones, las condiciones de reacción de la etapa (d) comprenden 2-metiltetrahidrofurano o una mezcla de tolueno y tetrahidrofurano. En determinadas realizaciones, las condiciones de reacción de la etapa (d) comprenden una temperatura de aproximadamente -15 °C a aproximadamente 80 °C, o de aproximadamente -15 °C a aproximadamente 10 °C. En algunas realizaciones, la temperatura es de aproximadamente 0 °C.

50

En determinadas realizaciones, las condiciones de reacción de la etapa (e) comprenden un reactivo de desprotección, en el que el reactivo de desprotección puede ser ácido clorhídrico (incluyendo cuando el ácido clorhídrico se genera a partir de cloruro de acetilo), ácido fosfórico, ácido trifluoroacético, ácido p-toluensulfónico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencensulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido 4-bromobencensulfónico, cloruro de tionilo y cloruro de trimetilsililo. Se puede emplear una amplia gama de disolventes, incluyendo, pero sin limitación, agua, metanol, etanol, acetonitrilo, acetona, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y tolueno. La desprotección puede transcurrir a temperaturas que varían de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 110 °C o de aproximadamente 55 °C a aproximadamente 65 °C.

55

60 En determinadas realizaciones, la etapa (e) comprende además neutralizar el compuesto de fórmula (E). En algunas realizaciones, la neutralización del compuesto de fórmula (E) puede ser en diversos disolventes orgánicos y disolventes acuosos y se puede llevar a cabo a una temperatura de aproximadamente -20 °C a aproximadamente 60 °C o de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 15 °C. El reactivo de neutralización puede ser una amplia gama de bases. En determinadas realizaciones, la base puede ser metóxido sódico. En algunas realizaciones, el disolvente de neutralización puede ser metanol.

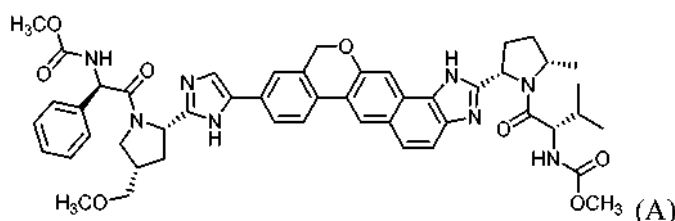
65

En determinadas realizaciones, la etapa (e) además comprende cristalizar el compuesto de fórmula (E). En algunas realizaciones, la recristalización del compuesto de fórmula (E) comprende agua, un alcohol (tal como 1-propanol, 2-propanol, metanol o etanol) o acetonitrilo. En algunas realizaciones, la temperatura puede variar de aproximadamente -20 °C a aproximadamente 100 °C. La temperatura puede ser de aproximadamente 60 °C y puede tener una rampa de enfriamiento hasta aproximadamente 20 °C. En algunas realizaciones, la recristalización del compuesto de fórmula (E) comprende un reactivo de cristalización. El reactivo de cristalización puede ser un ácido, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido etanosulfónico, ácido bencensulfónico, ácido 4-bromobencensulfónico, ácido oxálico, ácido glucurónico o ácido fosfórico. En algunas realizaciones, el reactivo de cristalización es ácido fosfórico.

En determinadas realizaciones, las condiciones de reacción de la etapa (f) comprenden un disolvente seleccionado entre el grupo que consiste en diclorometano, metanol, N,N-dimetilformamida y una mezcla de los mismos. En determinadas realizaciones, las condiciones de reacción de la etapa (f) comprenden una temperatura de aproximadamente -20 °C a aproximadamente 30 °C o de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 20 °C.

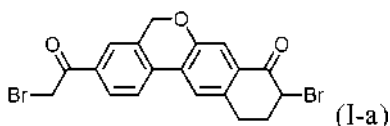
En algunas realizaciones, las condiciones de reacción de la etapa (f) comprenden un agente de acoplamiento y una base orgánica. El agente de acoplamiento puede ser aquellos conocidos normalmente en la técnica. En algunas realizaciones, el agente de acoplamiento es cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio. En algunas realizaciones, la base orgánica puede ser una amina. En determinadas realizaciones, la base orgánica es N-metilmorfolina.

En otra realización, se proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula (A):

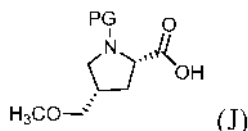


o una de sus sales o solvatos, que comprende las etapas de:

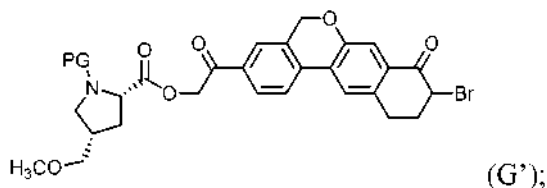
(a) poner en contacto un compuesto de fórmula (I-a), estereoisómero del mismo, o mezcla de estereoisómeros del mismo:



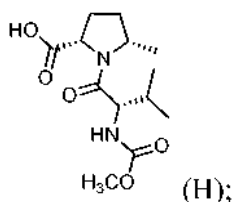
con un compuesto de fórmula (J) o sal del mismo:



en condiciones suficientes para producir un compuesto de fórmula (G'), estereoisómero del mismo, o mezcla de estereoisómeros del mismo:

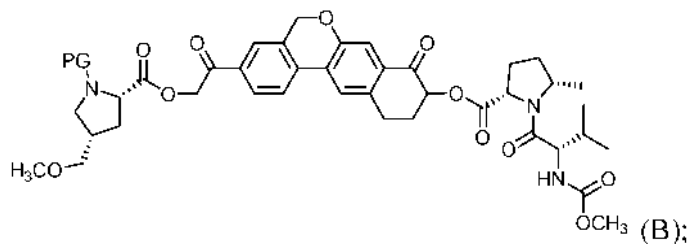


(b) poner en contacto el compuesto de fórmula (G') con un compuesto de fórmula (H) o una sal del mismo:



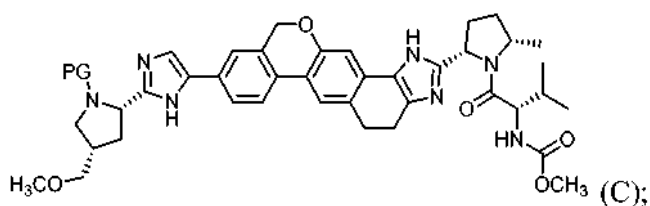
en condiciones suficientes para producir un compuesto de fórmula (B), estereoisómero del mismo, o mezcla de estereoisómeros del mismo:

5



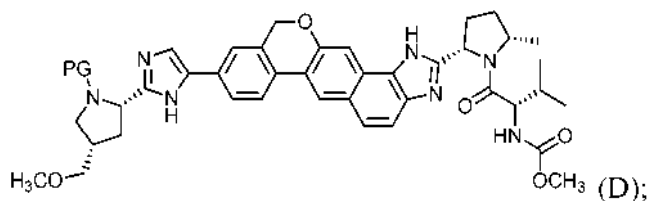
(c) ciclar un compuesto de fórmula (B) en condiciones suficientes para producir un compuesto de fórmula (C):

10



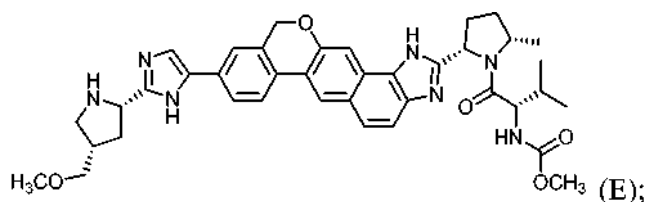
(d) oxidar el compuesto de fórmula (C) en condiciones suficientes para dar lugar a un compuesto de fórmula (D):

15

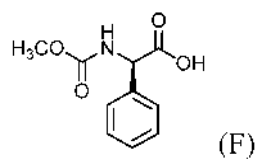


(e) desproteger el compuesto de fórmula (D) en condiciones suficientes para dar lugar a un compuesto de fórmula (E) o una de sus sales:

20



y
(f) poner en contacto el compuesto de fórmula (E) con un compuesto de fórmula (F):



25 en condiciones suficientes para producir un compuesto de fórmula (A), en el que PG es un grupo protector de amina.

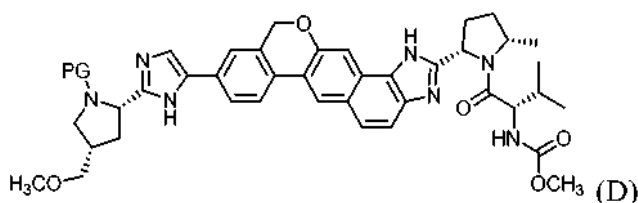
- 5 En determinadas realizaciones, las condiciones de reacción de la etapa (a) comprenden un disolvente seleccionado entre el grupo que consiste en diclorometano, 2-metiltetrahidrofurano, tetrahidrofurano, acetato de isopropilo, acetato de etilo, éter *tert*-butil metílico, éter ciclopentil metílico, dimetilformamida, acetona, MEK y MIBK. En determinadas realizaciones, las condiciones de reacción de la etapa (a) comprenden una temperatura de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 60 °C o de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 30 °C.
- 10 En algunas realizaciones, las condiciones de reacción de la etapa (a) comprenden una sal de fosfato o una sal de carbonato. En determinadas realizaciones, la sal de fosfato incluye, pero sin limitación, KH_2PO_4 , K_3PO_4 , Na_2HPO_4 , y Na_3PO_4 . En algunas realizaciones, la sal de carbonato incluye, pero sin limitación, Na_2CO_3 , Cs_2CO_3 , y NaHCO_3 .
- 15 En determinadas realizaciones, el compuesto de fórmula (J) es una sal potásico, sodio o cesio.
- 20 En determinadas realizaciones, las condiciones de reacción de la etapa (b) comprenden un disolvente seleccionado entre el grupo que consiste en tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, diclorometano, tolueno, acetato de isopropilo, acetato de etilo, 1-metil-2-pirrolidinona, N,N-dimetilacetamida, acetona, MEK, MIBK y una mezcla de los mismos. En determinadas realizaciones, las condiciones de reacción de la etapa (b) comprenden una temperatura de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 60 °C o de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 50 °C.
- 25 En algunas realizaciones, las condiciones de reacción de la etapa (b) comprenden una sal de fosfato o una sal de carbonato. En determinadas realizaciones, la sal de fosfato incluye, pero sin limitación, KH_2PO_4 , K_3PO_4 , Na_2HPO_4 , y Na_3PO_4 . En algunas realizaciones, la sal de carbonato incluye, pero sin limitación, Na_2CO_3 , Cs_2CO_3 , Li_2CO_3 , y NaHCO_3 .
- 30 En determinadas realizaciones, el compuesto de fórmula (H) es una sal potásico, sodio o cesio.
- 35 En algunas realizaciones, las condiciones de reacción de la etapa (c) comprenden un reactivo de amina, en el que el reactivo de amina comprende acetato de amonio, hexametildisilzano, amoniaco, formiato amónico, propionato de amonio, hexanoato de amonio u octanoato de amonio.
- 40 En determinadas realizaciones, las condiciones de reacción de la etapa (c) comprenden un disolvente seleccionado entre el grupo que consiste en tolueno, xileno, un alcohol y una mezcla de los mismos. En determinadas realizaciones, las condiciones de reacción de la etapa (c) comprenden una temperatura de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 110 °C, o de aproximadamente 85 °C a aproximadamente 95 °C. En algunas realizaciones, el alcohol pueden ser isopropanol, 1-propanol, 1-butanol, 2-butanol, 2-metoxietanol o un glicol, tal como etilenglicol o propilenglicol. En algunas realizaciones, la condición de reacción comprende una mezcla de tolueno e isopropanol.
- 45 En determinadas realizaciones, las condiciones de reacción de la etapa (d) comprenden un oxidante. En algunas realizaciones, el oxidante es 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona.
- 50 En determinadas realizaciones, las condiciones de reacción de la etapa (d) comprenden un disolvente seleccionado entre el grupo que consiste en una base de carbonato (tal como carbonato potásico, bicarbonato potásico, carbonato sódico o bicarbonato sódico), amina (tal como trietilamina o diisopropilamina), ácido (ácidos orgánicos y ácidos inorgánicos) y sales de acetato (tales como acetato sódico o acetato potásico). En algunas realizaciones, el aditivo es ácido acético.
- 55 En determinadas realizaciones, las condiciones de reacción de la etapa (d) comprenden 2-metiltetrahidrofurano o una mezcla de tolueno y tetrahidrofurano. En determinadas realizaciones, las condiciones de reacción de la etapa (d) comprenden una temperatura de aproximadamente -15 °C a aproximadamente 80 °C, o de aproximadamente -15 °C a aproximadamente 10 °C. En algunas realizaciones, la temperatura es de aproximadamente 0 °C.
- 60 En determinadas realizaciones, las condiciones de reacción de la etapa (e) comprenden un reactivo de desprotección, en el que el reactivo de desprotección puede ser ácido clorhídrico (incluyendo cuando el ácido clorhídrico se genera a partir de cloruro de acetilo), ácido fosfórico, ácido trifluoroacético, ácido p-toluensulfónico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencensulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido 4-bromobencensulfónico, cloruro de tionilo y cloruro de trimetilsililo. Se puede emplear una amplia gama de disolventes, incluyendo, pero sin limitación, agua, metanol, etanol, acetonitrilo, acetona, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y tolueno. La desprotección puede transcurrir a temperaturas que varían de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 110 °C o de aproximadamente 55 °C a aproximadamente 65 °C.
- 65 En determinadas realizaciones, la etapa (e) comprende además neutralizar el compuesto de fórmula (E). En algunas realizaciones, la neutralización del compuesto de fórmula (E) puede ser en diversos disolventes orgánicos y disolventes acuosos y se puede llevar a cabo a una temperatura de aproximadamente -20 °C a aproximadamente 60 °C o de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 15 °C. El reactivo de neutralización puede ser una amplia gama de bases. En determinadas realizaciones, la base puede ser metóxido sódico. En algunas realizaciones, el disolvente de neutralización puede ser metanol.

En determinadas realizaciones, la etapa (e) además comprende cristalizar el compuesto de fórmula (E). En algunas realizaciones, la recristalización del compuesto de fórmula (E) comprende agua, un alcohol (tal como 1-propanol, 2-propanol, metanol o etanol) o acetonitrilo. En algunas realizaciones, la temperatura puede variar de aproximadamente -20 °C a aproximadamente 100 °C. La temperatura puede ser de aproximadamente 60 °C y puede tener una rampa de enfriamiento hasta aproximadamente 20 °C. En algunas realizaciones, la recristalización del compuesto de fórmula (E) comprende un reactivo de cristalización. El reactivo de cristalización puede ser un ácido, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido etanosulfónico, ácido bencensulfónico, ácido 4-bromobencensulfónico, ácido oxálico, ácido glucurónico o ácido fosfórico. En algunas realizaciones, el reactivo de cristalización es ácido fosfórico.

En determinadas realizaciones, las condiciones de reacción de la etapa (f) comprenden un disolvente seleccionado entre el grupo que consiste en diclorometano, metanol, N,N-dimetilformamida y una mezcla de los mismos. En determinadas realizaciones, las condiciones de reacción de la etapa (f) comprenden una temperatura de aproximadamente -20 °C a aproximadamente 30 °C o de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 20 °C.

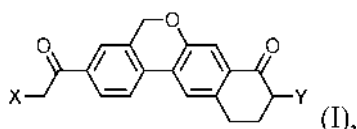
En algunas realizaciones, las condiciones de reacción de la etapa (f) comprenden un agente de acoplamiento y una base orgánica. El agente de acoplamiento puede ser aquellos conocidos normalmente en la técnica. En algunas realizaciones, el agente de acoplamiento es cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio. En algunas realizaciones, la base orgánica puede ser una amina. En determinadas realizaciones, la base orgánica es N-metilmorfolina.

En una realización, el compuesto de fórmula (D):

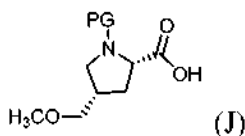


se prepara por medio de

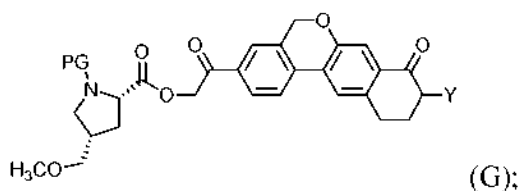
(a) poner en contacto un compuesto de fórmula (I), estereoisómero del mismo, o mezcla de estereoisómeros del mismo:



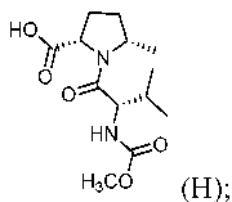
con un compuesto de fórmula (J) o sal del mismo:



en condiciones suficientes para dar lugar a un compuesto de fórmula (G), estereoisómero del mismo, o mezcla de estereoisómeros del mismo:

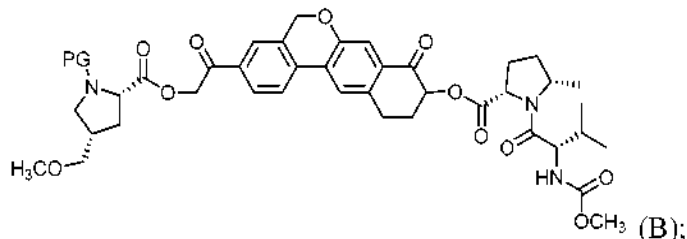


(b) poner en contacto el compuesto de fórmula (G) con un compuesto de fórmula (H) o sal del mismo:



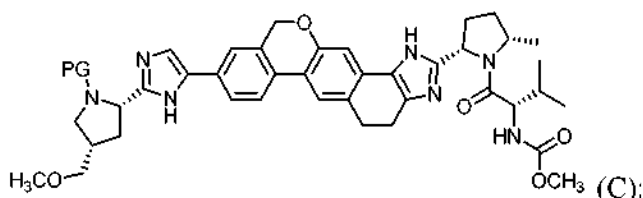
en condiciones suficientes para producir un compuesto de fórmula (B), estereoisómero del mismo, o mezcla de estereoisómeros del mismo:

5



(c) ciclar un compuesto de fórmula (B) en condiciones suficientes para producir un compuesto de fórmula (C):

10



y
(d) deshidrogenar un compuesto de fórmula (C) en condiciones suficientes para producir un compuesto de fórmula (D),

15

en el que PG es un grupo protector de amina, X e Y están seleccionados cada uno independientemente entre el grupo que consiste en halo, $-\text{OSO}_2\text{R}$, $-\text{OP}(\text{O})\text{OR}$, and $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR})_2$, donde R es alquilo, haloalquilo o arilo o arilo sustituido.

20 En algunas realizaciones, el arilo sustituido puede ser un arilo que tenga uno o más sustituyentes, tales como alquilo, alcoxi, hidroxilo, nitro, halógeno y otros como se ha comentado anteriormente.

En una realización, X es bromo e Y es bromo.

25 En determinadas realizaciones, las condiciones de reacción de la etapa (a) comprenden un disolvente seleccionado entre el grupo que consiste en diclorometano, 2-metiltetrahidrofurano, tetrahidrofurano, acetato de isopropilo, acetato de etilo, éter *tert*-butil metílico, éter ciclopentil metílico, dimetilformamida, acetona, MEK y MIBK. En determinadas realizaciones, las condiciones de reacción de la etapa (a) comprenden una temperatura de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 60 °C o de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 30 °C.

30

En algunas realizaciones, las condiciones de reacción de la etapa (a) comprenden una sal de fosfato o una sal de carbonato. En determinadas realizaciones, la sal de fosfato incluye, pero sin limitación, KH_2PO_4 , K_3PO_4 , Na_2HPO_4 , y Na_3PO_4 . En algunas realizaciones, la sal de carbonato incluye, pero sin limitación, Na_2CO_3 , Cs_2CO_3 , y NaHCO_3 .

35 En determinadas realizaciones, el compuesto de fórmula (J) es una sal potásico, sodio o cesio.

En determinadas realizaciones, las condiciones de reacción de la etapa (b) comprenden un disolvente seleccionado entre el grupo que consiste en tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, diclorometano, tolueno, acetato de isopropilo, acetato de etilo, 1-metil-2-pirrolidinona, N,N-dimetilacetamida, acetona, MEK, MIBK y una mezcla de los mismos. En determinadas realizaciones, las condiciones de reacción de la etapa (b) comprenden una temperatura de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 60 °C o de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 50 °C.

40

En algunas realizaciones, las condiciones de reacción de la etapa (b) comprenden una sal de fosfato o una sal de carbonato. En determinadas realizaciones, la sal de fosfato incluye, pero sin limitación, KH_2PO_4 , K_3PO_4 , Na_2HPO_4 , y Na_3PO_4 . En algunas realizaciones, la sal de carbonato incluye, pero sin limitación, Na_2CO_3 , Cs_2CO_3 , Li_2CO_3 , y

45

NaHCO₃.

En determinadas realizaciones, el compuesto de fórmula (H) es una sal potásico, sodio o cesio.

- 5 En algunas realizaciones, las condiciones de reacción de la etapa (c) comprenden un reactivo de amina, en el que el reactivo de amina comprende acetato de amonio, hexametildisilziano, amoniaco, formiato amónico, propionato de amonio, hexanoato de amonio u octanoato de amonio.

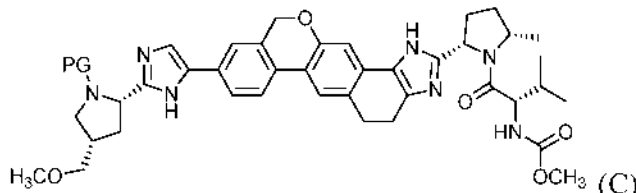
- 10 En determinadas realizaciones, las condiciones de reacción de la etapa (c) comprenden un disolvente seleccionado entre el grupo que consiste en tolueno, xileno, un alcohol y una mezcla de los mismos. En determinadas realizaciones, las condiciones de reacción de la etapa (c) comprenden una temperatura de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 110 °C, o de aproximadamente 85 °C a aproximadamente 95 °C. En algunas realizaciones, el alcohol pueden ser isopropanol, 1-propanol, 1-butanol, 2-butanol, 2-metoxietanol o un glicol, tal como etilenglicol o propilenglicol. En algunas realizaciones, la condición de reacción comprende una mezcla de tolueno e isopropanol.

- 15 En determinadas realizaciones, las condiciones de reacción de la etapa (d) comprenden un oxidante. En algunas realizaciones, el oxidante es 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona.

- 20 En determinadas realizaciones, las condiciones de reacción de la etapa (d) comprenden un disolvente seleccionado entre el grupo que consiste en una base de carbonato (tal como carbonato potásico, bicarbonato potásico, carbonato sódico o bicarbonato sódico), amina (tal como trietilamina o diisopropilamina), ácido (ácidos orgánicos y ácidos inorgánicos) y sales de acetato (tales como acetato sódico o acetato potásico). En algunas realizaciones, el aditivo es ácido acético.

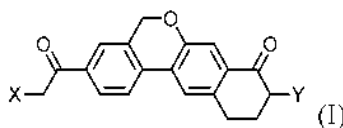
- 25 En determinadas realizaciones, las condiciones de reacción de la etapa (d) comprenden 2-metiltetrahidrofurano o una mezcla de tolueno y tetrahidrofurano. En determinadas realizaciones, las condiciones de reacción de la etapa (d) comprenden una temperatura de aproximadamente -15 °C a aproximadamente 80 °C, o de aproximadamente -15 °C a aproximadamente 10 °C. En algunas realizaciones, la temperatura es de aproximadamente 0 °C.

- 30 En una realización, se proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula (C):

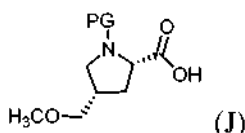


que comprende

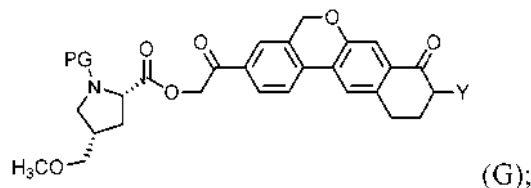
- 35 (a) poner en contacto un compuesto de fórmula (I), estereoisómero del mismo, o mezcla de estereoisómeros del mismo:



- 40 con un compuesto de fórmula (J) o sal del mismo:

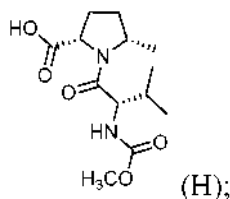


- 45 en condiciones suficientes para dar lugar a un compuesto de fórmula (G), estereoisómero del mismo, o mezcla de estereoisómeros del mismo:



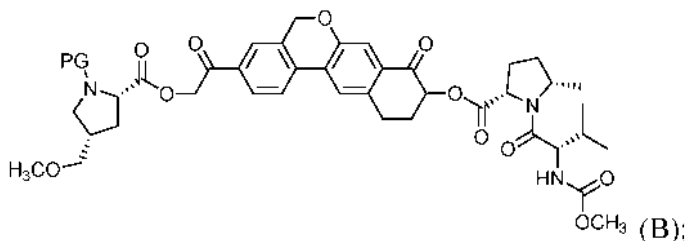
(b) poner en contacto el compuesto de fórmula (G) con un compuesto de fórmula (H) o sal del mismo:

5



en condiciones suficientes para producir un compuesto de fórmula (B), estereoisómero del mismo, o mezcla de estereoisómeros del mismo:

10



y

(c) ciclar un compuesto de fórmula (B) en condiciones suficientes para producir un compuesto de fórmula (C),

15 en el que PG es un grupo protector de amina, X e Y están seleccionados cada uno independientemente entre el grupo que consiste en halo, $-\text{OSO}_2\text{R}$, $-\text{OP}(\text{O})\text{OR}$, and $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR})_2$, donde R es alquilo, haloalquilo o arilo o arilo sustituido.

20 En algunas realizaciones, el arilo sustituido puede ser un arilo que tenga uno o más sustituyentes, tales como alquilo, alcoxi, hidroxilo, nitro, halógeno y otros como se ha comentado anteriormente.

En una realización, X es bromo e Y es bromo.

25 En determinadas realizaciones, las condiciones de reacción de la etapa (a) comprenden un disolvente seleccionado entre el grupo que consiste en diclorometano, 2-metiltetrahidrofurano, tetrahidrofurano, acetato de isopropilo, acetato de etilo, éter *tert*-butil metílico, éter ciclopentil metílico, dimetilformamida, acetona, MEK y MIBK. En determinadas realizaciones, las condiciones de reacción de la etapa (a) comprenden una temperatura de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 60 °C o de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 30 °C.

30 En algunas realizaciones, las condiciones de reacción de la etapa (a) comprenden una sal de fosfato o una sal de carbonato. En determinadas realizaciones, la sal de fosfato incluye, pero sin limitación, KH_2PO_4 , K_3PO_4 , Na_2HPO_4 , y Na_3PO_4 . En algunas realizaciones, la sal de carbonato incluye, pero sin limitación, Na_2CO_3 , Cs_2CO_3 , y NaHCO_3 .

35 En determinadas realizaciones, el compuesto de fórmula (J) es una sal potásico, sodio o cesio.

40 En determinadas realizaciones, las condiciones de reacción de la etapa (b) comprenden un disolvente seleccionado entre el grupo que consiste en tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, diclorometano, tolueno, acetato de isopropilo, acetato de etilo, 1-metil-2-pirrolidinona, N,N-dimetilacetamida, acetona, MEK, MIBK y una mezcla de los mismos. En determinadas realizaciones, las condiciones de reacción de la etapa (b) comprenden una temperatura de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 60 °C o de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 50 °C.

En algunas realizaciones, las condiciones de reacción de la etapa (b) comprenden una sal de fosfato o una sal de carbonato. En determinadas realizaciones, la sal de fosfato incluye, pero sin limitación, KH_2PO_4 , K_3PO_4 , Na_2HPO_4 , y Na_3PO_4 . En algunas realizaciones, la sal de carbonato incluye, pero sin limitación, Na_2CO_3 , Cs_2CO_3 , Li_2CO_3 y

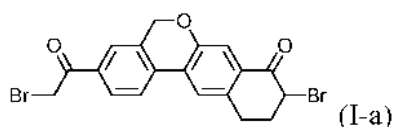
NaHCO₃.

En determinadas realizaciones, el compuesto de fórmula (H) es una sal potásico, sodio o cesio.

- 5 En algunas realizaciones, las condiciones de reacción de la etapa (c) comprenden un reactivo de amina, en el que el reactivo de amina comprende acetato de amonio, hexametildisilziano, amoniaco, formiato amónico, propionato de amonio, hexanoato de amonio u octanoato de amonio.

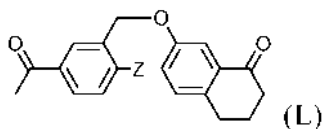
- 10 En determinadas realizaciones, las condiciones de reacción de la etapa (c) comprenden un disolvente seleccionado entre el grupo que consiste en tolueno, xileno, un alcohol y una mezcla de los mismos. En determinadas realizaciones, las condiciones de reacción de la etapa (c) comprenden una temperatura de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 110 °C, o de aproximadamente 85 °C a aproximadamente 95 °C. En algunas realizaciones, el alcohol pueden ser isopropanol, 1-propanol, 1-butanol, 2-butanol, 2-metoxietanol o un glicol, tal como etilenglicol o propilenglicol. En algunas realizaciones, la condición de reacción comprende una mezcla de tolueno e isopropanol.

- 15 En una realización, se proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I-a), estereoisómero del mismo, o mezcla de estereoisómeros del mismo:

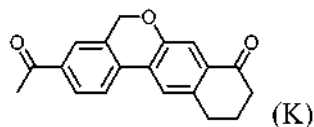


- 20 que comprende las etapas de:

(a) ciclar un compuesto de fórmula (L):



- 25 en condiciones suficientes para producir un compuesto de fórmula (K):



- 30 y
(b) bromar el compuesto de fórmula (K) en condiciones suficientes para producir un compuesto de fórmula (I-a),

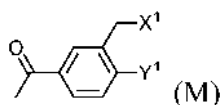
- 35 en la que Z es hidrógeno, halo, OSO₂R¹, -BF₃⁻, -B(OR²)₂, -CO₂H, o -NR¹₃ donde R¹ es alquilo, haloalquilo, arilo o arilo sustituido y R² es alquilo. En algunas realizaciones, el arilo sustituido puede ser un arilo que tenga uno o más sustituyentes, tales como alquilo, alcoxi, hidroxilo, nitro, halógeno y otros como se ha comentado anteriormente.

- 40 En determinadas realizaciones, las condiciones de reacción de la etapa (a) comprenden un disolvente seleccionado entre el grupo que consiste en N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilformamida y acetonitrilo. En determinadas realizaciones, las condiciones de reacción de la etapa (a) comprenden una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 80 °C. En algunas realizaciones, la temperatura es de aproximadamente 80 °C.

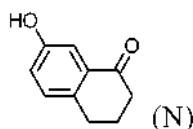
- 45 En determinadas realizaciones, las condiciones de reacción de la etapa (a) comprenden al menos un catalizador de paladio, sal de carbonato y reactivo de fosfina. En algunas realizaciones, el catalizador de paladio puede ser acetato de paladio (11). En algunas realizaciones, el reactivo de fosfina puede ser PPh₃. En algunas realizaciones, la sal de carbonato puede ser carbonato potásico. Las condiciones de reacción pueden además comprender bromuro de tetrabutilamonio. La reacción puede tener lugar de aproximadamente 5 horas a aproximadamente 7 horas.

- 50 En determinadas realizaciones, las condiciones de reacción de la etapa (b) comprenden un reactivo de bromación seleccionado entre el grupo que consiste en tribromuro de piridinio, bromo y N-bromosuccinimida. En determinadas realizaciones, las condiciones de reacción de la etapa (b) comprenden un disolvente seleccionado entre el grupo que consiste en diclorometano, metanol y una mezcla de los mismos. En determinadas realizaciones, las condiciones de reacción de la etapa (b) comprenden una temperatura de aproximadamente 20 °C. La reacción puede tener lugar durante aproximadamente 2 horas a aproximadamente 5 horas.

En una realización, se prepara un compuesto de fórmula (L) poniendo en contacto un compuesto de fórmula (M):



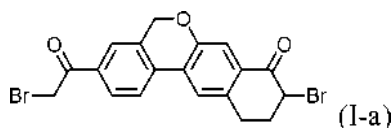
5 con un compuesto de fórmula (N):



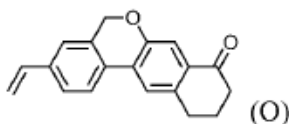
10 en condiciones suficientes para producir el compuesto de fórmula (L), en la que X¹ es un grupo saliente, Y¹ es hidrógeno, halo o trifluorometanosulfonato, y Z es hidrógeno, halo, -OSO₂R¹, -BF₃⁻, -B(OR²)₂, -CO₂H, o -NR¹₃ donde R¹ es alquilo, haloalquilo, arilo o arilo sustituido y R² es alquilo. En algunas realizaciones, X¹ es halo, -OH, o -S(O)₂R³, y R³ es alquilo, haloalquilo o arilo, y el arilo está opcionalmente sustituido con halo, alquilo, haloalquilo, nitro, hidroxilo o alcoxi.

15 En determinadas realizaciones, las condiciones de reacción comprenden un disolvente seleccionado entre el grupo que consiste en N,N-dimetilacetamida, tetrahydrofurano, 2-metiltetrahydrofurano, N,N-dimetilformamida y acetonitrilo. En determinadas realizaciones, las condiciones de reacción comprenden una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 70 °C. En algunas realizaciones, la temperatura es de aproximadamente 70 °C. En algunas realizaciones, las condiciones de reacción comprenden una base de carbonato, tal como carbonato potásico.
20 También se pueden usar sales sódico. La reacción puede tener lugar de aproximadamente 2 horas.

En una realización, se proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I-a):



25 que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (O):

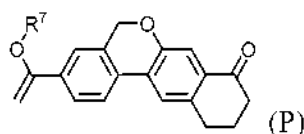


30 en condiciones suficientes para producir un compuesto de fórmula (I-a).

En determinadas realizaciones, las condiciones de reacción comprenden un agente oxidante y un catalizador de paladio. El catalizador de paladio puede ser dicloro[2-(4,5-dihidro-2-oxazolil)quinolin]paladio (II). El agente oxidante puede ser *tert*-butilhidroperóxido. Se puede usar un aditivo, tal como tetrafluoroborato de plata.

35 En algunas realizaciones, las condiciones de reacción comprenden un disolvente seleccionado entre el grupo que consiste en N,N-dimetilformamida, agua y una mezcla de los mismos. En algunas realizaciones, las condiciones de reacción comprenden una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 25 °C o de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 100 °C. La reacción puede tener lugar durante aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 12 horas o de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 48 horas.
40

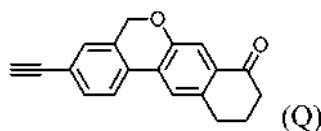
En una realización, se prepara un compuesto de fórmula (K) por medio de hidrólisis de un compuesto de fórmula (P):



45 donde R⁷ es alquilo, en condiciones suficientes para producir un compuesto de fórmula (K).

En determinadas realizaciones, las condiciones de reacción comprenden un ácido. En algunas realizaciones, las condiciones de reacción comprenden un disolvente seleccionado entre el grupo que consiste en dicloroetano, agua y una mezcla de los mismos. En algunas realizaciones, las condiciones de reacción de la etapa comprenden una temperatura de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 35 °C, o de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 100 °C. El ácido puede ser ácido trifluoroacético. La reacción puede tener lugar de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 2 horas o de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 48 horas.

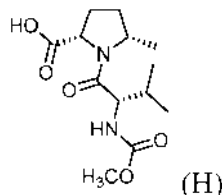
En una realización, se prepara un compuesto de fórmula (K) por medio de derivatización de un compuesto de fórmula (Q):



en condiciones suficientes para producir un compuesto de fórmula (K).

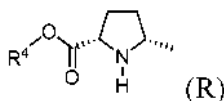
En determinadas realizaciones, las condiciones de reacción comprenden un ácido. En algunas realizaciones, las condiciones de reacción comprenden un disolvente seleccionado entre el grupo que consiste en un disolvente orgánico, un disolvente acuoso y una mezcla de los mismos. En determinadas realizaciones, las condiciones de reacción comprenden una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 100 °C, de 60 °C a aproximadamente 70 °C o aproximadamente 65 °C. La reacción puede tener lugar en aproximadamente 0,2 horas a aproximadamente 48 horas o durante aproximadamente 3 horas. En algunas realizaciones, el disolvente puede ser agua. En algunas realizaciones, el ácido puede ser ácido trifluoroacético.

En una realización, se proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula (H):

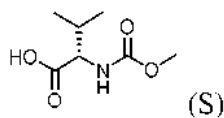


que comprende las etapas de:

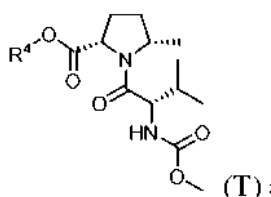
(a) poner en contacto una sal de un compuesto de fórmula (R):



con un compuesto de fórmula (S):



en condiciones suficientes para producir un compuesto de fórmula (T):



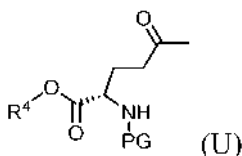
y

(b) hidrolizar el compuesto de fórmula (T) en condiciones suficientes para producir un compuesto de fórmula (H), donde R^4 es un alquilo opcionalmente sustituido o un arilo opcionalmente sustituido.

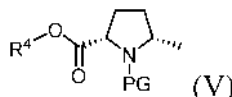
5 En algunas realizaciones, las condiciones de reacción de la etapa (a) comprenden un reactivo de acoplamiento. En determinadas realizaciones, las condiciones de reacción comprenden un disolvente seleccionado entre el grupo que consiste en N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona, diclorometano, tetrahidrofurano y 2-metiltetrahidrofurano. En determinadas realizaciones, las condiciones de reacción comprenden una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 25 °C. En algunas realizaciones, el reactivo de acoplamiento puede ser reactivos típicos de acoplamiento de péptido, tales como tetrafluoroborato de N,N,N',N'-tetrametil-O-benzotriazol-1-il)uronio. En algunas realizaciones, se puede usar una base, tal como diisopropiletilamina.

15 En determinadas realizaciones, las condiciones de reacción de la etapa (b) comprenden una base de hidróxido. En determinadas realizaciones, las condiciones de reacción de la etapa (b) comprenden un disolvente seleccionado entre el grupo que consiste en tetrahidrofurano, un alcohol (tal como metanol, etanol o isopropanol), agua, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona y una mezcla de los mismos. En determinadas realizaciones, las condiciones de reacción de la etapa (b) comprenden una temperatura de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 25 °C. En algunas realizaciones, la base de hidróxido puede ser hidróxido sódico, hidróxido potásico o hidróxido de litio. En algunas realizaciones, el disolvente puede ser una mezcla de tetrahidrofurano, metanol y agua.

20 En una realización, se prepara un compuesto de fórmula (R) por medio de ciclado de un compuesto de fórmula (U):



25 en condiciones suficientes para producir un compuesto de fórmula (V):



30 y

(b) poner en contacto el compuesto de fórmula (V) con un ácido en condiciones suficientes para producir el complejo de fórmula (R), en la que PG es un grupo protector de amina y R^4 es un alquilo o arilo opcionalmente sustituido.

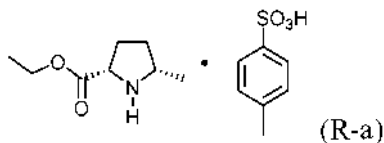
35 En determinadas realizaciones, las condiciones de reacción de la etapa (a) comprenden un reactivo de borohidruro y un ácido orgánico. En determinadas realizaciones, las condiciones de reacción de la etapa (a) comprenden un disolvente de acetato de alquilo. En determinadas realizaciones, las condiciones de reacción de la etapa (a) comprenden una temperatura de aproximadamente -10 °C a aproximadamente 0 °C, o de aproximadamente -10 °C a aproximadamente 20 °C. El disolvente de acetato de alquilo puede ser, por ejemplo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de propilo, acetato de butilo y similares. El reactivo de borohidruro puede ser triacetoxiborohidruro sódico, borohidruro sódico o tripropionoxiborohidruro sódico. El ácido puede ser ácido trifluoroacético, ácido acético o ácido propiónico. En algunas realizaciones, se puede usar triacetoxiborohidruro sódico y ácido trifluoroacético.

45 En algunas realizaciones, las condiciones de reacción de la etapa (b) comprenden un disolvente seleccionado entre el grupo que consiste en diclorometano, tolueno, acetato de etilo, acetato de isopropilo, metanol, etanol e isopropanol. En algunas realizaciones, las condiciones de reacción de la etapa (b) comprenden acetato de etilo. En algunas realizaciones, las condiciones de reacción de la etapa (b) comprenden una temperatura de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 110 °C o de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 80 °C.

50 En algunas realizaciones, el ácido está seleccionado entre el grupo que consiste en ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico, ácido metanosulfónico, ácido bencensulfónico y ácido naftalensulfónico. En algunas realizaciones, el complejo de fórmula (R) es una sal de trifluoroacetato, sal de clorhidrato, sal de mesilato, sal de besilato o sal de naftalensulfonato.

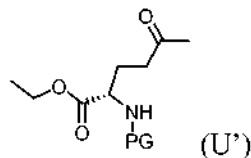
55 En algunas realizaciones, el ácido es ácido para-toluensulfónico, y la sal de fórmula (R) es una sal para-toluensulfónica. En dichas realizaciones, R^4 es un grupo etilo. En algunas realizaciones, el ácido es ácido clorhídrico y la sal de fórmula (R) es una sal clorhídrica. En dichas realizaciones, el R^4 puede ser un grupo bencilo.

En una realización, se proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula (R-a):



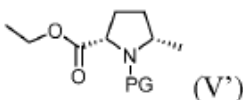
5 que comprende las etapas de:

(a) ciclar un compuesto de fórmula (U'):



10

en condiciones suficientes para producir el compuesto de fórmula (V'):



15

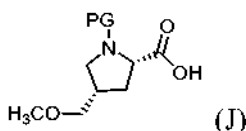
y
(b) poner en contacto el compuesto de fórmula (V') con ácido para-toluensulfónico, en el que PG es un grupo protector de amina, en condiciones suficientes para producir el complejo de fórmula (R-a).

20 En determinadas realizaciones, las condiciones de reacción de la etapa (a) comprenden un reactivo de borohidruro y un ácido orgánico. En determinadas realizaciones, las condiciones de reacción de la etapa (a) comprenden un disolvente de acetato de alquilo. En determinadas realizaciones, las condiciones de reacción de la etapa (a) comprenden una temperatura de aproximadamente -10 °C a aproximadamente 0 °C, o de aproximadamente -10 °C a aproximadamente 20 °C. El disolvente de acetato de alquilo puede ser, por ejemplo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de N-propilo, acetato de butilo y similares. El reactivo de borohidruro puede ser triacetoxiborohidruro sódico, borohidruro sódico o tripropionoxiborohidruro sódico. El disolvente orgánico puede ser ácido trifluoroacético, ácido acético o ácido propiónico. En algunas realizaciones, se puede usar triacetoxiborohidruro sódico y ácido trifluoroacético. En algunas realizaciones, la etapa (a) comprende ciclar y reducir un compuesto de fórmula (U').

30 En algunas realizaciones, las condiciones de reacción de la etapa (b) comprenden un disolvente seleccionado entre el grupo que consiste en diclorometano, tolueno, acetato de etilo, acetato de isopropilo, metanol, etanol e isopropanol. En algunas realizaciones, las condiciones de reacción de la etapa (b) comprenden acetato de etilo. En algunas realizaciones, las condiciones de reacción de la etapa (b) comprenden una temperatura de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 110 °C o de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 80 °C.

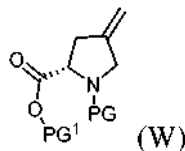
35

En una realización, se proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula (J) o una sal del mismo:

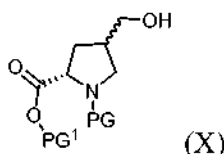


40 que comprende las etapas de:

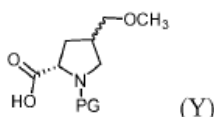
(a) poner en contacto un compuesto de fórmula (W):



con un reactivo de hidrocarburo en condiciones suficientes para producir un compuesto de fórmula (X):



- 5 (b) someter a metilación el compuesto de fórmula (X) en condiciones suficientes para producir un compuesto de fórmula (Y):



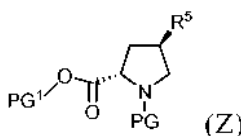
- 10 y
(c) resolver el compuesto de fórmula (Y) en condiciones suficientes para producir un compuesto de fórmula (J), en el que PG es un grupo protector de amina y PG¹ es un grupo protector de ácido carboxílico.

15 En algunas realizaciones, las condiciones de reacción de la etapa (a) comprenden un reactivo de hidrobioración, en el que el reactivo de hidrobioración es borano-dimetilsulfuro. En algunas realizaciones, las condiciones de reacción de la etapa (a) comprenden un disolvente seleccionado entre el grupo que consiste en tetrahidrofurano, éter metil *terc*-butílico, 2-metiltetrahidrofurano, acetato de isopropilo, acetato de isobutilo, éter dietílico, éter isopropílico, tolueno y N,N-dimetilformamida. En algunas realizaciones, las condiciones de reacción de la etapa (a) comprenden una temperatura de aproximadamente -30 °C a aproximadamente -20 °C o de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 100 °C.

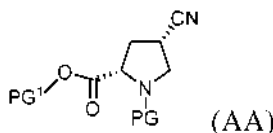
20 En algunas realizaciones, las condiciones de reacción de la etapa (b) pueden comprender un ácido y metanol. En algunas realizaciones, el ácido puede ser ácido clorhídrico. En algunas realizaciones, las condiciones de reacción de la etapa (a) comprenden una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 60 °C o aproximadamente 25 °C.

En una realización, se prepara un compuesto de fórmula (J) o sal del mismo por medio de:

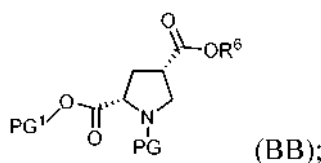
- 30 (a) poner en contacto un compuesto de fórmula (Z):



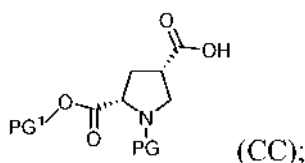
con HCN o una sal del mismo en condiciones suficientes para producir un compuesto de fórmula (AA):



- 35 (b) poner en contacto del compuesto de fórmula (AA) con un haluro de acilo o ácido y R⁶-OH en condiciones suficientes para producir un compuesto de fórmula (BB):

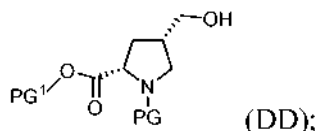


- 40 (c) hidrólisis selectiva del compuesto de fórmula (BB) en condiciones suficientes para formar un compuesto de fórmula (CC):



(d) poner en contacto el compuesto de fórmula (CC) con un reactivo de borano en condiciones suficientes para producir un compuesto de fórmula (DD):

5



y
(e) someter a metilación el compuesto de fórmula (DD) en condiciones suficientes para producir un compuesto de fórmula (J),

10

donde R^5 es un grupo saliente, R^6 es un alquilo opcionalmente sustituido, PG es un grupo protector de amina y PG^1 es un grupo protector de ácido carboxílico.

15 En algunas realizaciones, R^5 puede ser halo, -OH o -OSO₂R⁸, donde R⁸ es alquilo, haloalquilo, arilo o arilo sustituido. En algunas realizaciones, R^5 puede ser -OTs. En algunas realizaciones, las condiciones de reacción de la etapa (a) comprenden una sal sódica o potasio de HCN. En determinadas realizaciones, las condiciones de reacción de la etapa (a) comprenden un disolvente seleccionado entre el grupo que consiste en dimetilsulfóxido, dimetilformamida o dimetilacetamida.

20

En determinadas realizaciones, las condiciones de reacción de la etapa (b) comprenden un ácido. En determinadas realizaciones, las condiciones de reacción de la etapa (b) comprenden un disolvente seleccionado entre el grupo que consiste en metanol, dioxano, cloroformo, benceno y nitrobenceno. En determinadas realizaciones, las condiciones de reacción de la etapa (b) comprenden una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 60 °C. En algunas realizaciones, la temperatura puede ser de aproximadamente 55 °C. El ácido puede ser ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido bromhídrico, ácido alcanforsulfónico, ácido para-toluen sulfónico o ácido acético.

25

En determinadas realizaciones, las condiciones de reacción de la etapa (b) pueden comprender una etapa adicional para añadir grupo(s) protector(es) si fuese necesario (por ejemplo, si los grupos protectores se han escindido durante la reacción). Dichos métodos se conocen bien en la técnica y pueden variar basado en el grupo de protección usado como se describe en la presente memoria. Por ejemplo, en algunas realizaciones, se puede usar dicarbonato de di-*tert*-butilo junto con bicarbonato sódico y acetato de etilo a una temperatura de aproximadamente 20 °C.

30

35

En determinadas realizaciones, las condiciones de reacción de la etapa (c) comprenden una sal de hidróxido. En determinadas realizaciones, las condiciones de reacción de la etapa (c) comprenden un disolvente seleccionado entre el grupo que consiste en tetrahidrofurano, metanol y 2-metiltetrahidrofurano. En determinadas realizaciones, las condiciones de reacción de la etapa (c) comprenden una temperatura de aproximadamente -20 °C a aproximadamente 20 °C o aproximadamente 0 °C. La sal de hidróxido puede ser hidróxido sódico, hidróxido de litio, hidróxido potásico o hidróxido bórico.

40

En determinadas realizaciones, las condiciones de reacción de la etapa (d) comprenden un disolvente seleccionado entre el grupo que consiste en 2-metiltetrahidrofurano, metanol, etanol, tetrahidrofurano y agua. En determinadas realizaciones, las condiciones de reacción de la etapa (d) comprenden una temperatura de aproximadamente -20 °C a aproximadamente 40 °C o aproximadamente 20 °C.

45

En algunas realizaciones, el reactivo de borano comprende diborano o un complejo de borano, en el que el complejo de borano comprende un complejo de dimetil sulfuro de borano, complejo de borano-tetrahidrofurano o un complejo de borano-amina.

50

En algunas realizaciones, las condiciones de reacción de la etapa (d) comprenden yoduro de metilo y una base seleccionada entre el grupo que consiste en una sal de hidróxido, 2,6-lutidina, 2,6-di-*tert*-butil-metil piridina y *tert*-butóxido potásico. En algunas realizaciones, las condiciones de reacción de la etapa (e) comprenden un disolvente seleccionado entre el grupo que consiste en tetrahidrofurano, diclorometano, acetonitrilo, agua, metanol, sulfóxido de dimetilo y tolueno. En algunas realizaciones, las condiciones de reacción de la etapa (d) comprenden una

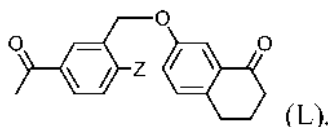
55

temperatura de aproximadamente $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ a aproximadamente $40\text{ }^{\circ}\text{C}$, o de aproximadamente $-4\text{ }^{\circ}\text{C}$ a aproximadamente $1\text{ }^{\circ}\text{C}$. En algunas realizaciones, la base es hidróxido sódico.

5 Los presentes procesos se pueden preparar usando métodos divulgados en la presente memoria y modificaciones rutinarias de los mismos, que resultarán evidentes dada la divulgación de la presente memoria y los métodos bien conocidos en la técnica. Se pueden usar métodos de síntesis convencionales y bien conocidos además de las consideraciones de la presente memoria. La síntesis de los compuestos típicos descritos en la presente memoria, por ejemplo, los compuestos que tienen estructuras descritas por una o más de las Fórmulas A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L, M, N, O, P, Q, R, S, T, U, V, W, X, Y, Z, AA, BB, CC, DD, EE, A-a, A-b, B-a, C-a, D-a, E-a, E-b, G-a, G', I-a, I-b, J-a, L-a, M-a, M-b, M-c, P-a, R-a, T-a, U-a, U', V-a, V', W-a, X-a, Y-a, AA-a, BB-a, BB-b, CC-a, DD-a, DD-b u
10 otras fórmulas o compuestos divulgados en la presente memoria (por ejemplo, los compuestos numerados 1-1, 1-2, etc.), se pueden lograr como se describe en los siguientes ejemplos. Si se encuentran disponibles, se pueden adquirir comercialmente los reactivos, por ejemplo a partir de Sigma Aldrich u otros suministradores comerciales.

15 **Compuestos**

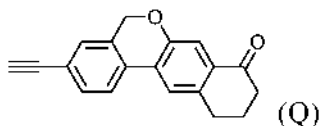
En otras realizaciones, la divulgación proporciona compuestos intermedios que son útiles en los procesos descritos en la presente memoria. Por tanto, por ejemplo, una realización es un compuesto de fórmula (L):



20 en la que Z es hidrógeno, halo, $-\text{OSO}_2\text{R}^1$, $-\text{BF}_3^-$, $-\text{B}(\text{OR}^2)_2$, $-\text{CO}_2\text{H}$, o $-\text{NR}^1_3$ donde R^1 es alquilo, haloalquilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido y R^2 es alquilo.

25 En una realización, Z es bromo. En algunas realizaciones, Z es cloro. En algunas realizaciones, el arilo sustituido puede ser un arilo que tenga uno o más sustituyentes, tales como alquilo, alcoxi, hidroxilo, nitro, halógeno y otros como se ha comentado anteriormente.

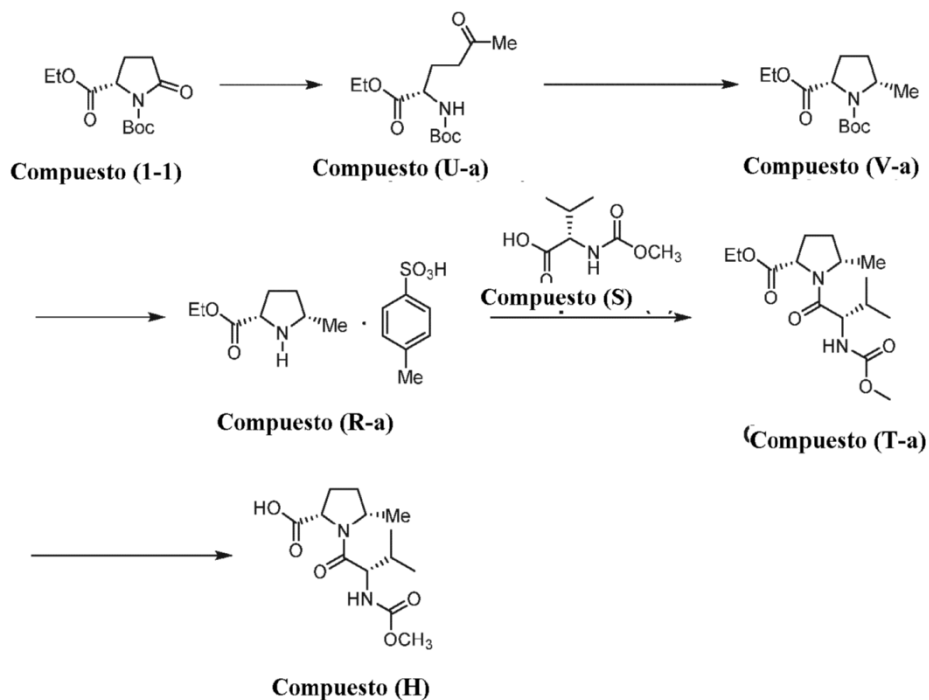
30 En otra realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (Q):



Ejemplos

35 Los compuestos de la divulgación se pueden preparar usando métodos divulgados en la presente memoria y modificaciones rutinarias de los mismos, que resultarán evidentes dada la divulgación de la presente memoria y los métodos bien conocidos en la técnica. Se pueden usar métodos de síntesis convencionales y bien conocidos además de las consideraciones de la presente memoria. La síntesis de los compuestos descritos en la presente memoria, se pueden lograr como se describe en los siguientes ejemplos. Si se encuentran disponibles, se pueden adquirir comercialmente los reactivos, por ejemplo a partir de Sigma Aldrich u otros suministradores comerciales. A
40 menos que se indique otra cosa, los materiales de partida de las siguientes reacciones se pueden obtener a partir de fuentes comerciales.

45 **Ejemplo 1: Síntesis de Compuesto (H)**



Adición de Grignard: Conversión del Compuesto (1-1) en Compuesto (U-a)

5 Se introdujo THF (30 ml) seguido de MeMgBr 3 M en THF (19,4 ml, 58,4 mmol, 1,5 equiv) en un recipiente de reacción. Se enfrió la disolución a aproximadamente $-12\text{ }^{\circ}\text{C}$ y posteriormente se añadió una disolución de éster etílico de ácido N-Boc-piroglutámico (10,0 g, 38,9 mmol, 1 equiv) (**Compuesto (1-1)**) en THF (20 ml) en los contenidos de reacción durante 30 minutos manteniendo la temperatura interna de aproximadamente menos de $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$.
 10 Tras completar la reacción, se añadió NH_4Cl ac. al 20 % (50 ml) y se separaron las fases de la mezcla. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (50 ml) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con NH_4Cl ac. 20 % 1:1 (v:v)/NaCl ac. 10 % (50 ml). Se filtró la fase orgánica a través de un lecho de celite y posteriormente se concentró por medio de evaporación rotatoria y se secó de forma adicional para permitir la obtención de **Compuesto (U-a)**:
 15 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 5,24-4,94 (s a, 1H), 4,37-3,95 (m, 3H), 2,70-2,36 (m, 2H), 2,30-1,97 (m, 4H), 1,96-1,76 (m, 1H), 1,61-1,38 (m, 9H), 1,36-1,05 (m, 3H).

También se pueden emplear reactivos y condiciones de reacción alternativos con respecto a los divulgados con anterioridad. Por ejemplo, en lugar de éster etílico de ácido N-Boc-piroglutámico, el material de partida alternativo puede ser éster bencílico de ácido N-Boc-piroglutámico, éster metílico de ácido N-Boc-piroglutámico, éster isopropílico de ácido N-Boc-piroglutámico, éster t-butílico de ácido N-Boc-piroglutámico. Además, el reactivo de Grignard puede ser cloruro de metilmagnesio en lugar de bromuro de metilmagnesio.

Se pueden usar disolventes alternativos en la reacción, tales como tetrahidrofurano, metiltetrahidrofurano, éter t-butilmetílico y éter ciclopentil metílico. La reacción puede tener lugar a temperaturas que varían de aproximadamente $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a aproximadamente $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ o de aproximadamente $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ a aproximadamente $0\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Ciclación Reductiva: Conversión del Compuesto (U-a) en Compuesto (V-a)

Se introdujeron triacetoxiborohidruro sódico (9,7 g, 46 mmol, 1,3 equiv.) y EtOAc (48 ml) en un matraz de reacción. La mezcla se enfrió a aproximadamente $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se añadió una disolución de **Compuesto (U-a)** (9,5 g, 35 mmol, 1 equiv.) en EtOAc (48 ml) seguido de ácido trifluoroacético (11,5 ml, 150 mmol, 4,3 equiv.) al tiempo que se mantenía la temperatura en menos de $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Tras completar la reacción, se añadió K_2HPO_4 ac. 20 % (25 ml) y se separaron las fases de la mezcla. La fase orgánica se lavó con K_2HPO_4 ac. 20 % (3x25 ml) seguido de H_2O (25 ml) y posteriormente se concentró y se secó de forma adicional para proporcionar **Compuesto (V-a)**. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 4,46-3,77 (m, 4H), 2,34-1,79 (m, 9H), 1,73-0,98 (m, 10H).

También se pueden emplear reactivos y condiciones de reacción alternativos con respecto a los divulgados con anterioridad. Por ejemplo, se puede usar trifluoroacetoxiborohidruro sódico o tripropioniloxiborohidruro sódico en lugar de triacetoxiborohidruro sódico. Además, en vez de ácido trifluoroacético, se puede usar ácido acético o ácido propiónico. Los disolventes alternativos pueden incluir acetato de isopropilo, acetato de propilo y acetato de butilo y

se pueden emplear temperaturas que varían de aproximadamente -10 a aproximadamente 0 °C o de aproximadamente -10 a aproximadamente 20 °C.

Desprotección y Formación de Sal: Conversión del Compuesto (V-a) en Compuesto (R-a)

5 Se introdujo ácido para-toluensulfónico monohidratado (6,6 g, 35 mmol, 1 equiv) y en matraz de reacción y posteriormente se filtró un disolución del **Compuesto (V-a)** (11,0 g, asumido 35 mmol, 1 equiv) en EtOAc (40 ml) a través de un lecho de celite en el interior del matraz por medio de un aclarado con EtOAc (10 ml). Se calentó la mezcla a aproximadamente 50 °C y se mantuvo durante aproximadamente 90 minutos. Tras completar la reacción,
10 se enfrió la suspensión a aproximadamente 20 °C y posteriormente se filtró, aclarando con EtOAc (2x10 ml). Los sólidos se secaron a vacío a aproximadamente 40 °C para proporcionar **Compuesto (R-a)**. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,70 (d, J= 4,6 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 4,54-4,40 (m, 1H), 4,40-4,18 (m, 2H), 3,88-3,64 (m, 1H), 2,53-2,33 (m, 5H), 2,32-2,08 (m, 2H), 1,80-1,56 (m, 1H), 1,43 (d, J=6,6 Hz, 3H), 1,30 (t, J= 7,1 Hz, 3H).

15 También se pueden emplear reactivos y condiciones de reacción alternativos con respecto a los divulgados con anterioridad. Por ejemplo, en lugar de ácido para-toluensulfónico, los reactivos alternativos pueden ser ácido trifluoroacético, HCl anhidro, ácido clorhídrico, ácido metanosulfónico, ácido bencensulfónico, ácido naftalenosulfónico. También se pueden usar diversos disolventes, tal como diclorometano, tolueno, acetato de isopropilo, metanol, etanol e isopropanol. La reacción se puede llevar a cabo a temperaturas de aproximadamente
20 15 °C a aproximadamente 110 °C. La sal resultante se puede aislar en forma de sal de trifluoroacetato, sal de clorhidrato, sal de mesilato, sal de besilato y sal de naftalensulfonato.

Acoplamiento de Péptido del Compuesto (R-a) para formar el Compuesto (T-a)

25 Se introdujeron el **Compuesto (R-a)** (30,0 g, 91,0 mmol, 1 equiv.) en un recipiente de reacción, ácido 2-(S)-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico (17,5 g, 100 mmol, 1,10 equiv) y HATU (38,0 g, 100 mmol, 1,10 equiv) seguido de diclorometano (450 ml) y diisopropiletilamina (49,6 ml, 300 mmol, 3,30 equiv). Después de aproximadamente 1 h, se concentró la mezcla por medio de evaporación rotatoria y se diluyó con acetato de etilo (200 ml). Se lavó la disolución con HCl 10 % (4 x 50 ml) seguido de Na₂CO₃ 5 % (4 x 50 ml) y NaCl 20 % (50 ml). Se filtró la fase
30 orgánica a través de celite, y posteriormente se evaporó a partir de diclorometano para producir el **Compuesto (T-a)** bruto que se usó sin purificación adicional.

También se pueden emplear reactivos y condiciones de reacción alternativos con respecto a los divulgados con anterioridad. Por ejemplo, los reactivos alternativos pueden ser T3P, cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-
35 metilmorfolinio, CDI, EDCI-HOBt, EDCI-HATU, cloroformiato de isobutilo / NMM. La reacción puede tener lugar en diversos disolventes, incluyendo DMAc, NMP, DCM, THF, 2-Me-THF y en temperaturas de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 25 °C.

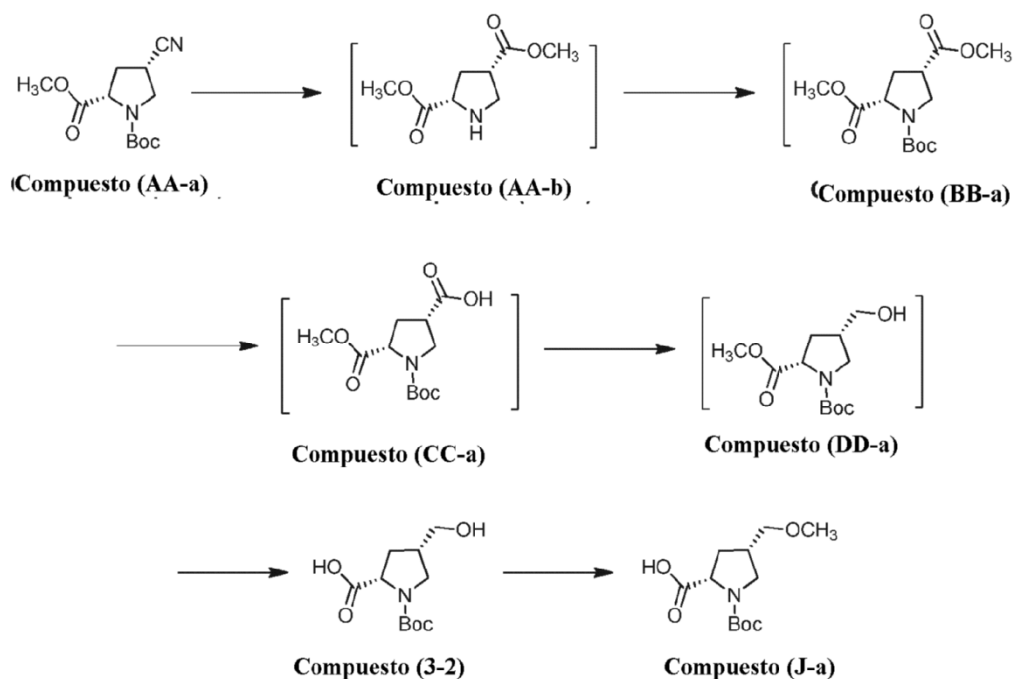
Hidrólisis de éster del Compuesto (T-a) para formar el Compuesto (H)

40 Se añadió el **Compuesto (T-a)** bruto con THF (200 ml) y MeOH (50 ml) para producir una disolución. A esta disolución se añadió una disolución de LiOH (10,9 g, 0,455 mol) en agua (100 ml). Después de aproximadamente 13 h, se concentró la reacción por medio de evaporación rotatoria y se lavó la disolución resultante con MTBE (3 x 50 ml). Se filtró la fase acuosa a través de celite y se acidificó hasta pH 2 con HCl 6N (100 ml). Se extrajo la mezcla con
45 diclorometano (3 x 50 ml) y se secaron las fases combinadas sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para producir el **Compuesto (H)**. RMN ¹H (400 MHz, d₆-acetona) δ 6,50 - -6,19 (m, 1H), 4,80-4,53 (m, 1H), 4,48-4,29 (m, 1H), 4,27-3,94 (m, 1H), 3,75-3,38 (m, 3H), 2,44-1,52 (m, 9H), 1,32 (d, 3H), 0,96 (m, 6H).

También se pueden emplear reactivos y condiciones de reacción alternativos con respecto a los divulgados con anterioridad. Por ejemplo, se pueden usar diversas bases, tales como hidróxido sódico e hidróxido potásico. Se
50 pueden usar diversos disolventes, tales como etanol, isopropanol, DMF, DMAc y NMP, y las temperaturas pueden variar de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 25 °C.

Ejemplo 2: Síntesis de Compuesto (J-a)

55



Hidrólisis y protección-Boc: Conversión del Compuesto (AA-a) en Compuesto (BB-a)

- 5 Se añadió cloruro de acetilo (9,88 kg, 126 mol) lentamente sobre metanol frío (6,73 kg). Se añadió la disolución resultante de hidrógeno cloruro metanólico durante aproximadamente 1 hora a una disolución del **Compuesto (AA-a)** (4,26 kg, 16,8 mol) en metanol (10,1 kg) al tiempo que se mantenía la temperatura de reacción por debajo de 25 °C. Se agitó la mezcla de reacción a aproximadamente 20 °C durante aproximadamente 1 hora, y posteriormente se calentó a reflujo hasta completar la reacción. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se enfrió hasta
- 10 aproximadamente 15 °C y se basificó con bicarbonato sódico (disolución acuosa al 8 % en peso, 34,9 l). Se añadieron acetato de etilo (19,2 kg) y una disolución de dicarbonato de di-*tert*-butilo (3,66 kg, 16,8 mol) en acetato de etilo (7,7 kg), se agitó la mezcla durante aproximadamente 1 hora y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (12,8 kg) y se concentraron las fases orgánicas combinadas a vacío para proporcionar el **Compuesto (BB-a)**. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 4,25 (dt, 1H), 3,84-3,52 (m comp, 8H), 3,01 (m, 1H), 2,45 (m, 1H),
- 15 2,28 (m, 1H), 1,38 (m, 9H).

También se pueden emplear reactivos y condiciones de reacción alternativos con respecto a los divulgados con anterioridad. Por ejemplo, se pueden emplear diversos ácidos para la hidrólisis, tal como ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido bromhídrico, ácido alcanfor sulfónico, ácido *para*-toluen sulfónico y ácido acético, y los

20 disolventes alternativos pueden incluir dioxano, cloroformo, benceno y nitrobenzono. Como alternativa, la hidrólisis se puede llevar a cabo con paladio en metanol. La reacción puede tener lugar a temperaturas de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 60 °C.

Se pueden usar otros reactivos con protección-boc, incluyendo pero sin limitarse a carbonato de fenil *tert*-butilo, carbonato de *tert*-butil N-succinimidilo, carbonato de *tert*-butil 4-formilfenilo y azida de carbonato de *tert*-butilo. Las bases alternativas para su uso durante la etapa de protección-boc pueden incluir bases de fosfato (tales como fosfato potásico monobásico, fosfato potásico dibásico, fosfato potásico tribásico, fosfato sódico monobásico, fosfato sódico dibásico y fosfato sódico tribásico), bases de carbonato (tales como carbonato potásico y carbonato de cesio), bases de hidróxido (tales como hidróxido potásico, hidróxido sódico, hidróxido de litio), hidruros (tales como hidruro sódico) y bases orgánicas (tales como aminas, incluyendo trietil aminas, diisopropil amina y diisopropil etil amina). Se pueden usar diversos disolventes, tales como éter metil *tert*-butílico, 2-metil tetrahydrofurano, tetrahydrofurano, acetato de isopropilo, acetato de isobutilo, acetato de metilo, éter dietílico, éter isopropílico, diclorometano, tolueno y N,N-dimetilformamida. Las temperaturas pueden también variar de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 100 °C.

Hidrólisis de éster selectiva para preparar el Compuesto (CC-a)

- Se añadió hidróxido sódico (disolución acuosa 1 N, 20,2 kg, 20,2 mol) durante aproximadamente 2 horas a una disolución del **Compuesto (BB-a)** (4,32 kg, 15,04 mol) en tetrahydrofurano (22 kg) al tiempo que mantenía la temperatura de reacción por debajo de -1 °C. Tras completar la conversión, se añadió ácido acético glacial (0,5 kg) y se calentó la mezcla a aproximadamente 20 °C. Se añadió éter metil *tert*-butílico (13,6 kg), se agitó la mezcla y se
- 40

separaron las fases. Se extrajo la fase orgánica dos veces con bicarbonato sódico (disolución acuosa al 5 %, 2 x 8,5 kg). Se combinaron las tres fases acuosas, se añadió éter metil *terc*-butílico (14,5 kg) y se acidificó la mezcla hasta pH 1 con ácido clorhídrico (disolución acuosa al 10 %, 14,7 kg) al tiempo que se mantenía la temperatura interna por debajo de 15 °C. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con éter metil *terc*-butílico (13,7 kg). Se lavaron dos veces las fases orgánicas combinadas con salmuera al 25 % (2 x 8,2 kg) y se concentró a vacío hasta un volumen mínimo agitable. Se introdujo 2-metiltetrahidrofurano (28 kg) en el residuo y se concentró la mezcla a vacío hasta un volumen mínimo agitable.

Se introdujo 2-metiltetrahidrofurano (19,6 kg) en el residuo para proporcionar el **Compuesto (CC-a)** en forma de disolución. RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ: 4,27 (t, 1H), 3,83-3,52 (m comp, 5H), 3,19 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 1,39 (m, 9H).

También se pueden emplear reactivos y condiciones de reacción alternativos con respecto a los divulgados con anterioridad. Por ejemplo, las bases alternativas pueden incluir hidróxido de litio, hidróxido potásico, hidróxido bórico y enzimas. Se pueden usar diversos disolventes, tales como metanol o Me-THF, y las temperaturas pueden variar de aproximadamente -20 °C a 20 °C.

Reducción del Compuesto (CC-a) para formar el Compuesto (DD-a)

Se añadió un complejo de borano-dimetilsulfuro (disolución 2 M en tetrahidrofurano, 9,2 kg, 1,5 equiv.) durante 90 minutos a una disolución del **Compuesto (CC-a)** (3,8 kg) en 2-metiltetrahidrofurano (16,5 kg), al tiempo que se mantenía la temperatura de reacción por debajo de 25 °C. Tras completar la conversión se añadió una disolución acuosa de acetato de amonio al 10 % (19,6 kg), se agitó la mezcla durante aproximadamente 1 hora y se separaron las fases. Se diluyó la fase orgánica con éter metil *terc*-butílico (7,2 kg) y se lavó con disolución acuosa de acetato de amonio al 10 % (11,4 kg). Se sometieron a retro-extracción las fases acuosas combinadas con éter metil *terc*-butílico (6,8 kg). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con disolución de salmuera al 20 % (12,7 kg) y se concentró a vacío para proporcionar el **Compuesto (DD-a)**. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 4,28 (dt, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,65 (m, 3H), 3,25 (dd, 1H), 2,42 (m, 2H), 1,79 (m, 1H), 1,63 (s, 1H), 1,44 (m, 9H).

También se pueden emplear reactivos y condiciones de reacción alternativos con respecto a los divulgados con anterioridad. Por ejemplo, se pueden usar otros reactivos de reducción. Los ejemplos no limitantes incluyen mezcla de eterato y trifluoruro de boro-borohidruro sódico, diborano, complejo de borano-tetrahidrofurano, y diversos complejos de borano-amina (tales como borano-trietilamina, borano-dietilanilina y similares). Como alternativa, también se pueden usar los reactivos de activación, y ejemplos no limitantes de dichos reactivos de activación incluyen cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, 1,1'-carbonildiimidazol, 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina, cloruro cianúrico, N,N'-diciclohexilcarbodiimida, cloroformiato de etilo, cloroformiato de isobutilo, N-hidroxisuccinimida y 2,2,2-trifluoroetanol; los reactivos de reducción pueden incluir posteriormente borohidruro sódico y borohidruro de litio. Se pueden usar diversos disolventes, tal como metanol, etanol, tetrahidrofurano y agua, y las temperaturas pueden variar de aproximadamente -20 °C a 40 °C.

Síntesis del Compuesto (3-2) a partir del Compuesto (DD-a)

Se añade una disolución acuosa de hidróxido sódico (30 % p/p, 103 g) a una disolución de **Compuesto (DD-a)** (80,3 g) en éter metil *terc*-butílico (320 ml) a aproximadamente 10 °C. Se calienta la mezcla a aproximadamente 20 °C y se agita durante aproximadamente 2 horas. Se añade agua (80 ml), se agita la mezcla y se separan las fases. Se introduce cloruro sódico (20,8 g) en la fase acuosa y se agita hasta disolver. Se enfría la disolución a aproximadamente 5 °C y posteriormente se añade una disolución acuosa de ácido clorhídrico al 15 % p/p (195 g) durante aproximadamente 2 horas. Se siembra el lote con **Compuesto (3-2)** (0,08 g) y se agitan los contenidos durante aproximadamente 1 hora. Se filtra la suspensión resultante y se lavan los sólidos aislados con una disolución acuosa de cloruro sódico al 10 % p/p (240 ml) seguido de agua (40 ml). Se secan los sólidos húmedos para proporcionar el **Compuesto (3-2)**.

Síntesis del Compuesto (J-a) a partir del Compuesto (3-2)

Se añade yoduro de metilo (18,3 ml) a una disolución del **Compuesto (3-2)** (48,0 g) en tetrahidrofurano (240 ml) y se enfría la mezcla hasta aproximadamente 10 °C. Se añade *terc*-butóxido sódico (45,0 g) durante aproximadamente 10 minutos y posteriormente se calienta la mezcla de reacción hasta aproximadamente 20 °C y se agita durante aproximadamente 3 horas adicionales. Posteriormente se añaden éter metil *terc*-butílico (125 ml) y agua (125 ml). Se agita la mezcla bifásica, se separan las fases y se extrae la fase orgánica con agua (125 ml). Se combinan las fases acuosas y se añade cloruro sódico (48,0 g). Se añade éter metil *terc*-butílico (192 ml) y se ajusta la temperatura a aproximadamente 10 °C. Se añade una disolución de ácido clorhídrico al 15 % p/p (60 g) durante aproximadamente 15 minutos. Se agita la mezcla y se separan las fases. Se lava secuencialmente la fase orgánica con una disolución de metabisulfito sódico al 20 % p/p/cloruro sódico al 10 % p/p (48 ml) seguido de cloruro sódico al 10 % p/p (48 ml), posteriormente se seca sobre sulfato de magnesio y se filtra. Se concentró un tercio del filtrado total orgánico para retirar el disolvente y posteriormente se añadió isopropanol (38 ml). Se concentró la disolución para retirar el disolvente y posteriormente se añadió isopropanol (7,5 ml). Se ajusta la disolución a aproximadamente 20 °C y se añade agua (12 ml). Se siembra la disolución con **Compuesto (J-a)** (0,04 g) y se agita durante aproximadamente 30

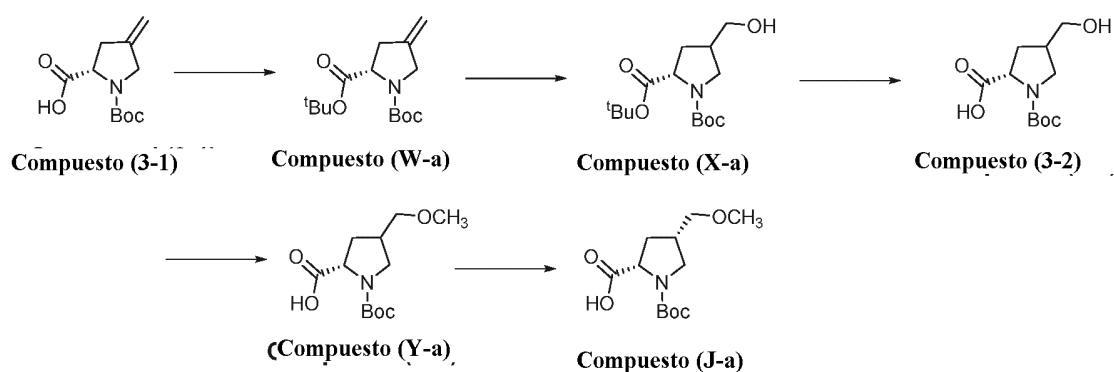
minutos. Se añade agua (3 ml) y la mezcla se agita durante aproximadamente 1 hora. Se añade agua (33 ml) durante aproximadamente 2 horas y posteriormente se calienta la mezcla hasta aproximadamente 35 °C durante aproximadamente 1,5 horas. Se agita la mezcla a aproximadamente 35 °C durante aproximadamente 2 horas y posteriormente se enfría hasta aproximadamente 0 °C durante aproximadamente 3,5 horas. Se filtra la suspensión resultante, se lava con una mezcla de agua:isopropanol 5:1 v:v (7,5 ml) y se seca para proporcionar el **Compuesto (J-a)**. RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ: 4,20 (dd, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,35 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,10 (m, 1H), 2,45 (m, 2H), 1,73 (m, 1H), 1,39 (m, 9H).

Síntesis alternativa del Compuesto (J-a) a partir del Compuesto (DD-a)

Se añadió yoduro de metilo (11,8 kg) a una disolución de **Compuesto (DD-a)** (3,0 kg, 11,5 mol) en tetrahidrofurano (20 kg). Se añadió hidróxido sódico (disolución acuosa al 20 % en peso, 9,3 kg) durante aproximadamente 1 hora al tiempo que se mantenía la temperatura de reacción por debajo de aproximadamente 15 °C y se diluyó la mezcla con éter metil *terc*-butílico (8,8 kg) y agua (3 kg). La mezcla se agitó, las capas se separaron y la capa orgánica se extrajo con agua (6,2 kg). Se acidificaron las fases acuosas combinadas hasta pH 1 con ácido clorhídrico (disolución acuosa al 10 % en peso, 34,0 kg) y se extrajo dos veces con éter metil *terc*-butílico (2 x 9,7 kg). Se lavaron las fases combinadas con bisulfito sódico (disolución acuosa al 10 % en peso, 6 kg) y salmuera al 10 % (6 kg) y se concentró a vacío. Se añadió tolueno (18,6 kg) y se concentró la disolución a vacío. Se disolvió el residuo en tolueno (5,4 kg), se añadió heptano (3,0 kg) y se sembró el lote con el **Compuesto (J-a)** (0,034 kg). Se añadió heptano (12,8 kg) durante 30 minutos, y se agitó la suspensión resultante a aproximadamente 20 °C durante aproximadamente 2 horas. Se filtró el producto precipitado, se lavó con heptano (4,2 kg) y se secó a vacío a aproximadamente 20 °C para proporcionar el **Compuesto (J-a)**.

También se pueden emplear reactivos y condiciones de reacción alternativos con respecto a los divulgados con anterioridad. Por ejemplo, otros reactivos y aditivos pueden incluir sulfato de dimetilo, *p*-toluensulfonato de metilo, triflato de metilo y carbonato de metilo. También se puede añadir una base. También se pueden emplear varias bases, tales como hidróxido potásico, 2,6-lutidina, 2,6-di-*terc*-butil-metil piridina y *terc*-butóxido potásico, *terc*-butóxido sódico, hidróxido de litio. Los disolventes alternativos incluyen, pero sin limitarse a, diclorometano, acetonitrilo, tetrahidrofurano, agua, metanol, sulfóxido de dimetilo y tolueno. La reacción puede también transcurrir a temperaturas que varían de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 60 °C o aproximadamente 15 °C. También se puede aislar el **Compuesto (J-a)** en varias formas, tal como sal de dicitclohexilamina en tolueno, acetato de isopropilo, éter metil *terc*-butílico y 2-metil-tetrahidrofurano; una sal de dicitclohexilamina en tolueno, acetato de isopropilo, éter metil *terc*-butílico y 2-metil-tetrahidrofurano; una sal sódico; sal potásico; o sal de litio.

Ejemplo 3: Síntesis alternativo de Compuesto (J-a)



Esterificación del Compuesto (3-1) para formar el Compuesto (W-a)

Se introducen el **Compuesto (3-1)** (100 g, 0,440 mol, 1,0 equiv), 4,4-dimetilamino-piridina (10,7 g, 0,088 mol, 0,2 equivalentes) y éter metil *terc*-butílico (600 ml) en un reactor. A esta disolución se añade dicarbonato de di-*terc*-butilo (105 g, 0,484 mol, 1,1 equiv) durante 2 horas. Se agita la mezcla resultante a una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 30 °C durante un tiempo de aproximadamente 2 a aproximadamente 3 horas, hasta que la reacción es completa y posteriormente se lava sucesivamente con ácido clorhídrico diluido (200 ml), disolución acuosa diluida de hidróxido sódico (200 ml) y salmuera (100 ml). Se seca la fase orgánica obtenida tras la separación de fases sobre sulfato sódico anhidro y se concentra por medio de destilación a vacío para obtener el **Compuesto (W-a)**, que se usa directamente en la siguiente etapa.

También se pueden emplear reactivos y condiciones de reacción alternativos con respecto a los divulgados con anterioridad. Por ejemplo, se pueden usar otros reactivos con protección-boc, incluyendo pero sin limitarse a carbonato de fenil *terc*-butilo, carbonato de *terc*-butil N-succinimidilo, carbonato de *terc*-butil 4-formilfenilo y azida de

carbonato de *terc*-butilo. Se pueden emplear diversos disolventes, tales como éter metil *terc*-butilico, 2-metiltetrahidrofurano, tetrahidrofurano, acetato de isopropilo, acetato de isobutilo, acetato de metilo, éter dietílico, éter isopropílico, diclorometano, tolueno y N,N-dimetilformamida. Las temperaturas pueden también variar de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 100 °C.

5

Síntesis del Compuesto (X-a) a partir del Compuesto (W-a)

Se añade (-)-Pino (28,0 g, 205,6 mmol, 3 equiv) lentamente a 100 ml de disolución de borano-dimetilsulfuro 1,0 M (100 mmol, 1,5 equiv) en tetrahidrofurano al tiempo que se mantiene la temperatura de reacción por debajo de aproximadamente -20 °C. Se calienta lentamente la mezcla resultante hasta aproximadamente 25 °C durante aproximadamente 2,5 horas y se agita durante 2 horas adicionales. Posteriormente, se enfría la mezcla hasta aproximadamente -30 °C y se añade lentamente una disolución de 18,8 g de **Compuesto (W-a)** bruto (66,4 mmol) en 18,8 ml de tetrahidrofurano al tiempo que se mantiene la temperatura de reacción por debajo de aproximadamente -20 °C.

10

15

A continuación, se calienta la mezcla de reacción a aproximadamente 0 °C durante 1 hora y se agita a esta temperatura durante aproximadamente 15 horas. Se añade agua lentamente hasta que disminuye el desprendimiento de gas, y posteriormente se diluye la mezcla de reacción con 40 ml de disolución de Na₂PO₄/NaOH (10 g de fosfato sódico dibásico y 1 g de hidróxido sódico disuelto en 40 ml de agua). Se añaden 35 ml de una disolución de agua oxigenada al 30 % al tiempo que se mantiene la temperatura de reacción por debajo de aproximadamente 5 °C. A continuación, se calienta la mezcla de reacción hasta aproximadamente 25 °C, y se agita a esta temperatura durante 1 hora adicional. Se separan las fase y la fase acuosa se extrae con éter metil *terc*-butilico (90 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavan sucesivamente con disolución acuosa de sulfito sódico al 20 % (100 ml) y salmuera (90 ml), se secan sobre sulfato sódico anhidro. Se concentra el filtrado a vacío para obtener el **Compuesto (X-a)** bruto, que se usa directamente en la siguiente etapa.

20

25

También se pueden emplear reactivos y condiciones de reacción alternativos con respecto a los divulgados con anterioridad. Por ejemplo, se pueden usar reactivos de hidrobromación adicionales, que incluyen, pero sin limitación, complejo borano-THF, complejo de borano-amina, disiamilborano, monoisopinoalcafenilborano, dietilborano, dimesitilborano y 9-BBN. Se pueden emplear diversos disolventes, tales como éter metil *terc*-butilico, 2-metiltetrahidrofurano, tetrahidrofurano, acetato de isopropilo, acetato de isobutilo, éter dietílico, éter isopropílico, tolueno y N,N-dimetilformamida. Las temperaturas pueden también variar de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 100 °C.

30

Desprotección del Compuesto (X-a) para formar el Compuesto (3-2)

Se mezcla el **Compuesto (X-a)** (48 g) con HCl metanólico al 20 % (90 ml) y se agita a aproximadamente 25 °C durante aproximadamente 15 horas. Después, la mezcla se concentra por medio de destilación a vacío, se mezcla con metanol (50 ml) y se concentra de nuevo. Se mezcla el residuo con agua (100 ml) y éter metil *terc*-butilico (50 ml). Se separan las fases y se extrae la fase orgánica con agua (50 ml). Se trata la fase acuosa combinada con hidróxido sódico acuoso al 15 % para ajustar el pH a aproximadamente 7-8. A esta mezcla, se añade dicarbonato de di-*terc*-butilo (21,7 g, 99,4 mmol, 1,5 equiv) seguido de hidróxido sódico acuoso al 15 % (35,0 g). Se agita la mezcla a aproximadamente 25 °C durante 3 horas, y posteriormente se introduce éter metil *terc*-butilico (30 ml). Se separan las fases y se introduce cloruro sódico (30 g) en la fase acuosa. Se trata la fase acuosa con ácido clorhídrico acuoso al 10 % para ajustar el pH a 2-3, y posteriormente se extrae dos veces con acetato de etilo (100 ml y 50 ml). Se combinan las fases orgánicas y se concentra hasta sequedad por medio de destilación a vacío. Se redisuelve el residuo en éter metil *terc*-butilico (30 ml) y a continuación se concentra de nuevo. Se repite esta operación para completar la sustitución del disolvente a partir de acetato de etilo hasta éter metil *terc*-butilico. La disolución final en aproximadamente 30 ml de éter metil *terc*-butilico se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora para obtener una suspensión. Los sólidos se aíslan mediante filtración y se secan para proporcionar, en forma bruta.

40

45

50

Compuesto (3-2).

Se disuelve el **Compuesto (3-2)** bruto (11 g) a aproximadamente 45 °C en una mezcla de éter metil *terc*-butilico (30 ml) y metanol (10 ml). Se concentra la disolución el disolvente se intercambia por éter metil *terc*-butilico para provocar la precipitación del producto. Se aísla el producto precipitado por medio de filtración para obtener **Compuesto (3-2)**, purificado.

55

También se pueden emplear reactivos y condiciones de reacción alternativos con respecto a los divulgados con anterioridad. Por ejemplo, se pueden emplear diversos ácidos para la hidrólisis, tal como ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido bromhídrico, ácido alcanforsulfónico, ácido *para*-toluen sulfónico y ácido acético, y los disolventes alternativos pueden incluir dioxano, cloroformo, benceno y nitrobenzono. Como alternativa, la hidrólisis se puede llevar a cabo con paladio en metanol. La reacción puede tener lugar a temperaturas de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 60 °C.

60

65

Se pueden usar también otros reactivos con protección-boc, incluyendo pero sin limitarse a carbonato de fenil *terc*-butilo, carbonato de *terc*-butil N-succinimidilo, carbonato de *terc*-butil 4-formilfenilo y azida de carbonato de *terc*-

butilo. Las bases alternativas para su uso durante la etapa de protección-boc pueden incluir bases de fosfato (tales como fosfato potásico monobásico, fosfato potásico dibásico, fosfato potásico tribásico, fosfato sódico monobásico, fosfato sódico dibásico y fosfato sódico tribásico), bases de carbonato (tales como carbonato potásico y carbonato de cesio), bases de hidróxido (tales como hidróxido potásico, hidróxido sódico, hidróxido de litio), hidruros (tales como hidruro sódico) y bases orgánicas (tales como aminas, incluyendo trietil aminas, diisopropil amina y diisopropil etil amina).

Se pueden emplear diversos disolventes, tales como éter metil *terc*-butilico, 2-metiltetrahydrofurano, tetrahydrofurano, acetato de isopropilo, acetato de isobutilo, acetato de metilo, éter dietílico, éter isopropílico, diclorometano, tolueno y N,N-dimetilformamida. Las temperaturas pueden también variar de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 100 °C.

Metilación del Compuesto (3-2) para formar el Compuesto (Y-a)

Se disuelve el **Compuesto (3-2)** (7,0 g, 28,5 mmol) en tetrahydrofurano (35 ml). Se mezcla la disolución resultante con hidróxido sódico acuoso al 50 % (13,7 g, 171,3 mmol, 6,0 equiv) y posteriormente con yoduro de metilo (12,2 g, 86,0 mmol, 3,0 equiv). Se agita la mezcla a aproximadamente 25 °C durante aproximadamente 15 horas y posteriormente se concentra mediante destilación a vacío para retirar la mayoría del disolvente orgánico. Se diluye el concentrado con éter metil *terc*-butilico (50 ml) y agua (50 ml) y se trata con ácido clorhídrico acuoso al 10 % para ajustar el pH a 2-3. Se separan las fases, se extrae la fase acuosa con éter metil *terc*-butilico (25 ml). Se combinan las fases orgánicas y posteriormente se lava con salmuera (25 ml) y se seca sobre sulfato sódico anhidro. Se concentra la disolución filtrada por medio de destilación a vacío para obtener el **Compuesto (Y-a)**, bruto.

A una disolución de 15,2 de **Compuesto (Y-a)** bruto (58,6 mmol, 1,0 equiv) en éter metil *terc*-butilico (120 ml) se añade diclorohexilamina (9,0 g, 46,9 mmol, 0,85 equiv). Se calienta la mezcla a aproximadamente 60 °C y se agita durante aproximadamente 3 horas. Se enfría lentamente la suspensión resultante a aproximadamente 20 °C durante 2 horas, y posteriormente se agita durante 2 horas adicionales. Se filtra la suspensión y se aclara la torta filtrante con éter metil *terc*-butilico (30 ml) para proporcionar el **Compuesto (Y-a)** en forma de sal de dicitohexilamina, que es un sólido blanco.

También se pueden emplear reactivos y condiciones de reacción alternativos con respecto a los divulgados con anterioridad. Por ejemplo, otros reactivos y aditivos pueden incluir sulfato de dimetilo, *p*-toluensulfonato de metilo, triflato de metilo y carbonato de metilo. También se puede añadir una base. También se pueden emplear varias bases, tales como hidróxido potásico, 2,6-lutidina, 2,6-di-*terc*-butil-metil piridina y *terc*-butóxido potásico, *terc*-butóxido sódico, hidróxido de litio. Los disolventes alternativos incluyen, pero sin limitarse a, diclorometano, acetónitrilo, tetrahydrofurano, agua, metanol, sulfóxido de dimetilo y tolueno. La reacción puede también transcurrir a temperaturas que varían de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 60 °C o aproximadamente 15 °C. También se puede aislar el **Compuesto (Y-a)** en varias formas, tal como una sal sódico, sal potásico o sal de litio.

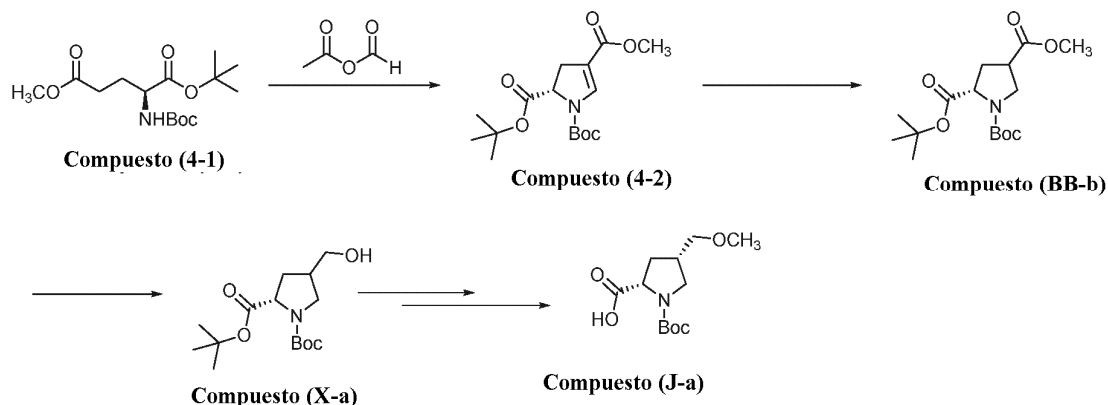
Síntesis del Compuesto (J-a) a partir del Compuesto (Y-a)

Se mezcla la sal de dicitohexilamina del **Compuesto (Y-a)** (14,6 g) con éter metil *terc*-butilico (75 ml) y agua (75 ml) y se ajusta el pH a 10-11 con hidróxido sódico acuoso al 15 %. Se separan las fases, y se descarta la fase orgánica. Se añade éter metil *terc*-butilico (75 ml) a la fase acuosa y posteriormente se ajusta el pH a 2-3 mediante adición de ácido clorhídrico al 10 % al tiempo que se mantiene la temperatura por debajo de 25 °C. Se separan las fases, y se extrae la fase acuosa con éter metil *terc*-butilico (37,5 ml). Se lava la fase orgánica combinada con salmuera (37,5 ml) y posteriormente se seca con sulfato sódico anhidro. Se filtra la mezcla y se concentra el filtrado hasta sequedad por medio de destilación a vacío. Se mezcla el residuo con hexano (30 ml) y se concentra la mezcla resultante a sequedad por medio de destilación a vacío. Se mezcla el residuo con hexano (75 ml) y diclorometano (3,75 ml). Se calienta la mezcla a aproximadamente 60 °C y se agita durante aproximadamente 1 hora. A continuación, se enfría lentamente la suspensión resultante a aproximadamente 20 °C durante aproximadamente 2 horas y se agita durante 1 hora adicional. El sólido precipitado se recoge por filtración, se aclara con hexano (30 ml) y se seca para obtener.

Compuesto (J-a).

También se pueden emplear reactivos y condiciones de reacción alternativos con respecto a los divulgados con anterioridad. Por ejemplo, las bases alternativas para su uso durante la ruptura de la sal pueden incluir otras bases de hidróxido (tales como hidróxido potásico e hidróxido de litio), bases de fosfato (tales como fosfato potásico tribásico, fosfato potásico dibásico, fosfato sódico dibásico y fosfato sódico tribásico) y bases de carbonato (tales como carbonato potásico, carbonato sódico y carbonato de cesio). Se pueden emplear diversos disolventes, tales como éter metil *terc*-butilico, 2-metiltetrahydrofurano, tetrahydrofurano, acetato de isopropilo, acetato de isobutilo, acetato de metilo, éter dietílico, éter isopropílico, diclorometano y tolueno.

Ejemplo 4: Síntesis alternativo de Compuesto (J-a)



Ciclación del Compuesto (4-1) para formar el Compuesto (4-2)

- 5 Se enfría una mezcla de tetrahidrofurano (152 kg, 171 l) y formiato sódico (29,8 kg, 425 mol, 3,8 equiv) hasta una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 5 °C y se agita durante aproximadamente 1 hora. Se añade lentamente cloruro de acetilo (26,7 kg, 340 mol, 3,0 equiv) a esta mezcla al tiempo que se mantiene la temperatura interna en un valor de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 5 °C. Se agita la mezcla durante aproximadamente 30 minutos, a continuación se calienta hasta aproximadamente 25 °C y se agita durante un período adicional de 14 a 16 horas hasta que la reacción es completa.

- 10 Se introduce tetrahidrofurano (323 kg, 363 l) y amida de litio (12,5 kg, 544 mol, 4,8 equiv.) en un segundo reactor. Se calienta la mezcla a una temperatura de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 60 °C y se añade hexametildisilazano (96,9 kg, 600 mol, 5,3 equiv.) durante un período de 3 a 4 horas. Se agita la mezcla durante un período adicional de 1 a 2 horas, se ajusta a una temperatura de aproximadamente 65 °C a aproximadamente 75 °C y se agita durante un período de 10 a 15 horas. Se enfría la disolución resultante de hexametildisilazida de litio a una temperatura de aproximadamente -75 °C a -70 °C. Se añade una disolución del **Compuesto (4-1)** (36 kg, 113 mol) en tetrahidrofurano (93 l) durante 1 a 2 horas al tiempo que se mantuvo la temperatura en un valor de aproximadamente -75 °C a -70 °C. Posteriormente, se añade la disolución de anhídrido acético y fórmico a la mezcla de reacción fría. Se calienta lentamente la mezcla de reacción resultante a una temperatura de aproximadamente -65 °C a aproximadamente -60 °C durante 1 a 2 horas, y a continuación se introduce una disolución de ácido acético (55 kg, 52 l, 916 mol, 8,1 equiv) en tetrahidrofurano (55 kg, 62 l) al tiempo que se mantiene la temperatura interna por debajo de aproximadamente -35 °C. Se ajusta la temperatura de la mezcla de reacción a un valor de aproximadamente -20 °C a aproximadamente -10 °C, y se introduce agua (183 l) al tiempo que se mantiene la temperatura interna por debajo de aproximadamente 10 °C. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con éter metil *tert*-butílico (183 kg, 247 l). Se combinan las fases orgánicas y se lavan con salmuera (209 kg, 175 l), seguido de agua (190 l). Se separan las fases y se seca la fase orgánica con sulfato sódico anhidro (30 kg) durante 1 hora. Se filtra la suspensión y se aclara el filtro con diclorometano (60 kg, 45 l). Se concentra el filtrado por medio de destilación a vacío a 40-50 °C. Se introduce diclorometano (100 kg, 75 l) en el reactor y se concentra la mezcla por medio de destilación a vacío a 40-50 °C. Se introduce una segunda parte de diclorometano (100 kg, 75 l) y se concentra la mezcla por medio de destilación a vacío a 40-50 °C. Se disuelve el residuo en diclorometano (256 kg, 192 l), se enfría hasta una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 5 °C y se añade ácido trifluoroacético (12,9 kg, 8,7 l, 113 mol, 1 equiv) a la mezcla al tiempo que se mantiene la temperatura interna por debajo de 5 °C. Se agita la mezcla durante aproximadamente 30 minutos, posteriormente se calienta hasta un valor de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 25 °C y se agita durante 6 a 10 horas adicionales. Se ajusta la temperatura interna a un valor de 10 °C a aproximadamente 20 °C y se introduce lentamente carbonato sódico acuoso al 10 % (150 kg, 142 mol, 1,3 equiv) para ajustar el pH a un valor de 6 a 7. Se ajusta la mezcla a una temperatura de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 40 °C y se destila a vacío para retirar aproximadamente 160 kg de diclorometano (120 l). Se ajusta posteriormente la mezcla a una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 35 °C y se extra con éter metil *tert*-butílico (180 kg, 243 l). Se separan las fases y la fase acuosa se extrae con una segunda parte de éter metil *tert*-butílico (180 kg, 243 l). Se combinan las fases orgánicas y se lavan con disolución acuosa de cloruro sódico al 10 % (120 kg, 112 l). Se separan las fases y se seca la fase orgánica con sulfato sódico anhidro (50 kg). Se hace pasar la suspensión a través de gel de sílice (15 kg), eluyendo con éter metil *tert*-butílico (60 kg, 81 l). Se concentra el eluyente hasta un aceite por medio de destilación a vacío a una temperatura de aproximadamente 35 °C a aproximadamente 45 °C, y se disuelve el residuo en metanol (40 kg, 51 l) y se usa directamente en la siguiente etapa.

- También se pueden emplear reactivos y condiciones de reacción alternativos con respecto a los divulgados con anterioridad. Por ejemplo, las bases alternativas pueden incluir, pero sin limitación, diisopropilamida de litio, bis(trimetilsilil)amida sódico, bis(trimetilsilil)amida potásico y similares. Los agentes de formilación alternativos, en vez

de anhídrido acético y fórmico, pueden ser formiato de fenilo, formiato de 2,2,2-trifluoroetilo y similares. Se pueden usar diversos disolventes, incluyendo, pero sin limitación, metiltetrahidrofurano, éter ciclopentil metílico y similares.

Hidrogenación del Compuesto (4-2) para formar el Compuesto (BB-b)

5 Se introduce la disolución del **Compuesto (4-2)** en metanol en un reactor de hidrogenación y se mezcla con paladio al 10 % sobre carbono (4,5 kg, 4,2 mol, 0,04 equiv), metanol (120 kg, 152 l) y ácido acético (0,9 kg, 15,0 mol, 0,1 equiv.). Se presuriza el reactor con gas de hidrógeno y se agita la mezcla a una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 30 °C hasta que se considera que la reacción es completa por medio de análisis de TLC (por ejemplo, durante aproximadamente 12 a 16 horas). A continuación, se filtra la mezcla para retirar los sólidos y se concentra el filtrado por medio de destilación a vacío a una temperatura de 30 °C a aproximadamente 40 °C para obtener el **Compuesto (BB-b)** bruto. Se disuelve el residuo en tetrahidrofurano (30 kg, 34 l) y se usa directamente en la siguiente etapa.

15 También se pueden emplear reactivos y condiciones de reacción alternativos con respecto a los divulgados con anterioridad. Por ejemplo, se pueden emplear otros catalizadores, tales como dióxido de platino, mezcla de carbón vegetal y acetato de paladio, dicloruro de bis(trifenilfosfino)rutenio (II) y similares. Los agentes reductores alternativos pueden ser formiato de amonio, ácido fórmico, trietilsilano y similares. Los disolventes alternativos, incluyen, pero sin limitación, etanol, acetato de etilo, acetato de isopropilo, metiltetrahidrofurano, tetrahidrofurano y agua. La reacción puede tener lugar a temperaturas que varían de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 60 °C.

Reducción del Compuesto (BB-b) para formar el Compuesto (X-a)

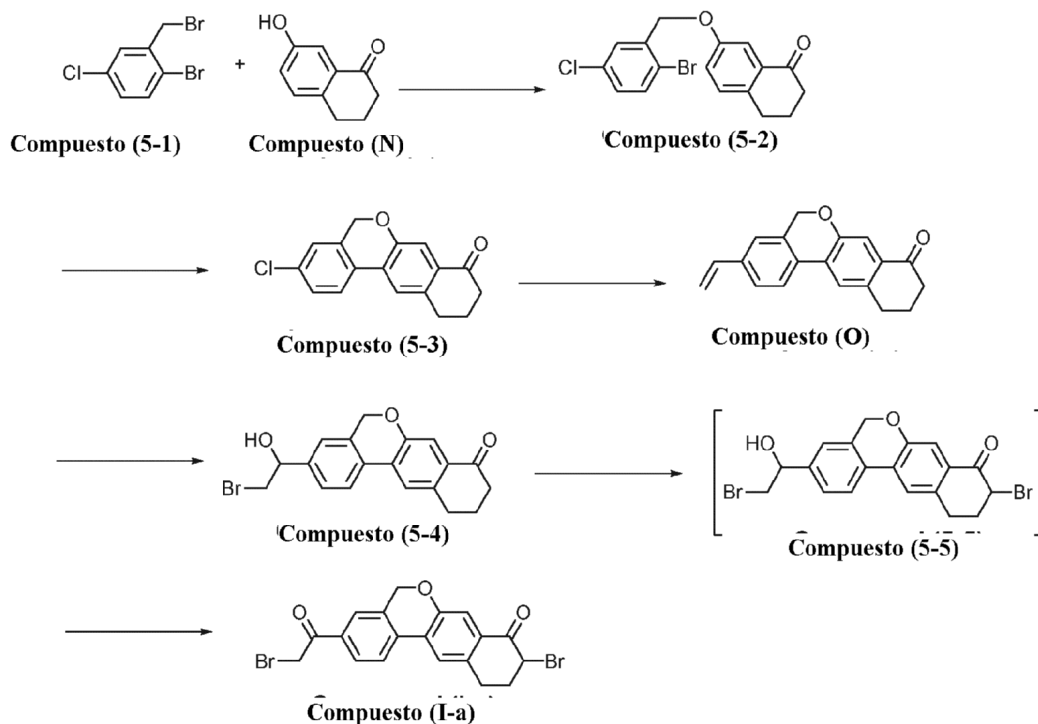
25 Se mezcla el **Compuesto (BB-b)** bruto con tetrahidrofurano (90 kg, 101 l) y agua (30 l). Se ajusta la temperatura de la mezcla en un valor de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 25 °C y se añade borohidruro sódico (14,4 kg, 381 mol, 4,0 equiv.). Se agita la mezcla resultante a una temperatura de aproximadamente 20 a aproximadamente 25 °C hasta que la reacción se considera completa por medio de análisis de TLC (por ejemplo, durante aproximadamente 2 a 4 horas). A continuación, se enfría la mezcla hasta un valor de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 10 °C, y se introduce ácido clorhídrico acuoso al 12 % (30 kg, 28 l) para ajustar el pH a 6-7. Se filtra la mezcla a través de celite (10 kg) y se aclara el filtro con éter metil *terc*-butílico (30 kg, 41 l). Se permite la sedimentación del filtrado para lograr la separación de fases. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa dos veces con éter metil *terc*-butílico (150 kg, 203 l). Se combinan las fases orgánicas y se lavan con salmuera (50 kg, 42 l) y se concentra por medio de destilación a vacío a un valor de aproximadamente 35 °C a aproximadamente 45 °C hasta un aceite. Se mezcla este residuo con metanol (60 kg, 76 l) y se concentra la disolución resultante por medio de destilación a vacío a aproximadamente 35-45 °C para obtener el **Compuesto (X-a)** que se usa directamente en la siguiente etapa.

40 También se pueden emplear reactivos y condiciones de reacción alternativos con respecto a los divulgados con anterioridad. Por ejemplo, se pueden usar otros reactivos de reducción. Los ejemplos no limitantes incluyen borohidruro de litio, anhídrido de litio y aluminio, diborano, 9-BBN, complejo de borano-tetrahidrofurano y similares. Se pueden emplear diversos disolventes, tal como metanol, etanol, metiltetrahidrofurano, monoglime, diglime y similares, se podrían usar. La reacción también puede tener lugar a temperaturas dentro del intervalo de aproximadamente -20 °C a aproximadamente 40 °C.

Síntesis de Compuesto (I-a)

50 La síntesis del **Compuesto (I-a)** a partir del **Compuesto (X-a)** se puede llevar a cabo como se describe en el Ejemplo 3.

Ejemplo 5: Síntesis de Compuesto (I-a)



Alquilación del Compuesto (5-1) con el Compuesto (N) hasta el Compuesto (5-2)

- 5 A una mezcla de 7-hidroxi-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (**Compuesto (N)**) (1,0 g) y 1-bromo-2-(bromometil)-4-clorobenceno (1,75 g) (**Compuesto (5-1)**) y N,N-dimetilacetamida (5 ml) a temperatura ambiente, se añadió carbonato potásico (1,28 g). Tras completar la conversión, la mezcla se diluyó con agua (10 ml) y se filtró. Se lavó la torta filtrante con agua y los sólidos aislados se secaron a presión reducida a 50 °C para permitir la obtención de 7-(2-bromo-5-clorobenciloxi)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (**Compuesto (5-2)**). HRMS (ESI⁺ MS/MS) Calculado para C₁₇H₁₅BrClO₂ m/z (M+H): 364,9944 y 366,9923. Observado: 364,9947 y 366,9948. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,62 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,50 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,24 - 7,11 (m, 3H), 5,10 (s, 2H), 2,98 - 2,86 (m, 2H), 2,70 - 2,60 (m, 2H), 2,21 - 2,06 (m, 2H).

15 También se pueden emplear reactivos y condiciones de reacción alternativos con respecto a los divulgados con anterioridad. Por ejemplo, los electrófilos alternativos incluyen 1-bromo-4-cloro-2-(clorometil)benzeno, 1-bromo-4-cloro-2-(fluorometil)benzeno, 1-bromo-4-cloro-2-(yodometil)benzeno, 4-metilbencenosulfonato de 2-bromo-5-clorobencilo, bencenosulfonato de 2-bromo-5-clorobencilo, (2-bromo-5-clorofenil)metanol, metanosulfonato de 2-bromo-5-clorobencilo, trifluorometanosulfonato de 2-bromo-5-clorobencilo y 4-nitrobencenosulfonato de 2-bromo-5-clorobencilo.

20 Además, se puede usar diversas bases, incluyendo carbonato de litio, carbonato sódico, carbonato de cesio, carbonato de berilio, carbonato de magnesio, carbonato cálcico, carbonato de estroncio, carbonato bórico, hidróxido de litio, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de cesio, hidróxido de berilio, hidróxido de magnesio, hidróxido cálcico, hidróxido de estroncio, hidróxido bórico, bicarbonato de litio, bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, bicarbonato de cesio, bicarbonato de berilio, bicarbonato de magnesio, bicarbonato cálcico, bicarbonato de estroncio, bicarbonato bórico, hidruro de litio, hidruro sódico, hidruro potásico, hidruro de magnesio, hidruro cálcico, *terc*-butóxido de litio, *terc*-butóxido sódico, *terc*-butóxido potásico, *terc*-butóxido de cesio, *terc*-butóxido de berilio, *terc*-butóxido de magnesio, *terc*-butóxido cálcico, *terc*-butóxido de estroncio, *terc*-butóxido bórico, *terc*-butóxido de aluminio, *terc*-butóxido de titanio, 2,2,6,6-tetrametilpiperidina, 2,6-di*terc*butilpiridina, 4-metil-2,6-di*terc*butilpiridina, fosfato de trilitio, fosfato de trisodio, fosfato de tripotasio, fosfato de tricesio, fosfato de berilio, fosfato de magnesio, fosfato cálcico, fosfato de estroncio, hidrogenofosfato de dilitio, hidrogenofosfato de disodio, hidrogenofosfato de dipotasio, hidrogenofosfato de dicesio, dihidrogenofosfato de litio, dihidrogenofosfato sódico, dihidrogenofosfato potásico y dihidrogenofosfato de cesio.

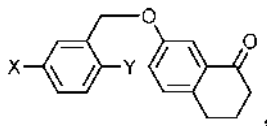
35 Se pueden diversos disolventes. Los ejemplos no limitantes pueden ser N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidina, 2-metiltetrahidrofurano, tetrahidrofurano, acetato de isopropilo, acetato de etilo, éter *terc*-butil metílico, éter ciclopentil metílico, dietiléter, acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona, éter diisopropílico, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, cloroformo, acetonitrilo, tolueno, diclorometano y nitrometano.

La reacción puede tener lugar a temperaturas que varían de aproximadamente 35 °C o aproximadamente 0 °C a aproximadamente 40 °C y duraciones de tiempo de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 48 horas o aproximadamente 24 horas.

5 **Ciclación del Compuesto (5-2) para formar el Compuesto (5-3)**

Se calentó una mezcla de 7-(2-bromo-5-clorobenciloxi)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (1,00 g) (**Compuesto (5-2)**), carbonato potásico (1,19 g), trifenilfosfina (38,3 mg), acetato de paladio (II) (32,4 mg), ácido pivalico (86,4 mg) y N,N-dimetilacetamida (5 ml) a una temperatura de aproximadamente 60 °C. Tras completar el consumo del material de partida, se añadió agua (20 ml). La mezcla se filtró y la torta filtrante se lavó con agua (2 x 20 ml) y posteriormente con hexano (2x5 ml). Se secó la torta filtrante a presión reducida a temperatura ambiente para proporcionar 3-cloro-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona (**Compuesto (5-3)**). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,65 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,35 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,02 - 2,86 (m, 2H), 2,73 - 2,53 (m, 2H), 2,26 - 2,00 (m, 2H).

También se pueden emplear reactivos y condiciones de reacción alternativos con respecto a los divulgados con anterioridad. Por ejemplo, el material de ciclación alternativo en vez de 7-(2-bromo-5-clorobenciloxi)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona puede incluir 7-(2,5-diclorobenciloxi)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona, 7-(5-cloro-2-yodobenciloxi)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona, trifluorometanosulfonato de 4-cloro-2-((8-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi)metil)fenilo, 7-(5-bromo-2-clorobenciloxi)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona, 7-(2,5-dibromobenciloxi)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona, 7-(5-bromo-2-yodobenciloxi)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona y trifluorometanosulfonato de 4-bromo-2-((8-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi)metil)fenilo. Otros materiales de partida pueden incluir **Compuesto (5-6)**:



en la que X puede ser -Cl, -Br, -I, -OH, R^bCO₂-, R^bSO₂- y HSO₂-. Y puede ser -Cl, -Br, -I, -OH, R^bCO₂-, R^bSO₂- y HSO₂-. R^b puede ser DO-, MeO-, EtO-, PrO-, iPrO-BuO-, PhO-, toluil-O-, 4-NO₂PhO-, CF₃CH₂O-, CF₃O-, CF₂HO-, CFHO-, alcoxi y Aril-O-.

El componente metálico del catalizador puede variar. Los ejemplos no limitantes incluyen trifluoroacetato de paladio (II), acetilacetato de paladio (II), dímero de cloruro de alilpaladio (II), acetato de paladio (II), pivalato de paladio (II), cloruro de paladio (II), bromuro de paladio (II), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio, bis(dibencilidenoacetona)paladio, bis(acetonitrilo)dicloropaladio (II), aducto de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0)-cloroformo, tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), diclorobis(triciclohexilfosfina)paladio (II), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), diclorobis(tri-*o*-tolilfosfina)paladio(II), bis(di-*tert*-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dicloropaladio(II), [1,1'-bis(difenilfosfina)ferrocen]dicloropaladio(II), complejo de [1,1'-bis(difenilfosfina)ferrocen]dicloropaladio(II) con diclorometano, [1,1'-bis(di-*tert*-butilfosfina)ferrocen]dicloropaladio(II), tetrafluoroborato de tetraquis(acetonitrilo)paladio(II), fenetilamina cloruro de (SPhos) paladio (II), fenetilamina cloruro de (XPhos) paladio (II), fenetilamina cloruro de (RuPhos) paladio (II), fenetilamina cloruro de (t-BuXPhos) paladio (II) y fenetilamina cloruro de (BrettPhos) paladio (II).

El componente de ligando del catalizador puede ser cualquier ligando conocido en la técnica. Por ejemplo, el componente de ligando puede ser tri-*tert*-butilfosfina, hidro tetrafluoroborato de tri-*tert*-butilfosfina, metil-di-*tert*-butilfosfina, hidro tetrafluoroborato de metil-di-*tert*-butilfosfina, 4,5-bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno, tri(*p*-tolil)fosfina, tri-(2-furil)fosfina, 4-(dimetilamino)fenildifenilfosfina, tri(4-fluorofenil)fosfina, tri(4-trifluorometilfenil)fosfina, tri(4-metoxifenil)fosfina, tri(3-metilfenil)fosfina, tri(2-metilfenil)fosfina, tri(ciclohexil)fosfina, tri(2-furanil)fosfina, 1,1'-bis(difenilfosfina) ferroceno, 1,1'-bis(diciclohexilfosfina) ferroceno, 1,1'-bis(ditertbutilfosfina) ferroceno, cloruro de 1,3-bis-(2,6-diisopropilfenil)imidazolinio, cloruro de 1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)imidazolinio, tetrafluoroborato de 1,3-diisopropilimidazolio, tetrafluoroborato de 1,3-bis(1-adamantil)imidazolio, 2-(diciclohexilfosfina)bifenilo, 2-diciclohexilfosfina-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo, 2-diciclohexilfosfina-2',4',6'-trisisopropilbifenilo, 2-diciclohexilfosfina-2',6'-dimetoxibifenilo, 2-diciclohexilfosfina-2'-metilbifenilo, 2-diciclohexilfosfina-2',6'-diisopropoxybifenilo, 2-(diciclohexilfosfina)3,6-dimetoxi-2',4',6'-trisisopropil-1,1'-bifenilo, 2'-diciclohexilfosfina-2,6-dimetoxi-1,1'-bifenil-3-sulfonato sódico hidratado, 2-difenilfosfina-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo, 2-di-*tert*-butilfosfina-2',4',6'-trisisopropilbifenilo, (2-bifenil)di-*tert*-butilfosfina, 2-di-*tert*-butilfosfina-3,4,5,6-tetrametil-2',4',6'-trisisopropil-1,1'-bifenilo, 2-di-*tert*-butilfosfina-2'-metilbifenilo, 2-(di-*tert*-butilfosfina)-2',4',6'-trisisopropil-3,6-dimetoxi-1,1'-bifenilo, 2-di-*tert*-butilfosfina-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo, 2-{Bis[3,5-bis(trifluorometil)fenil]fosfina}-3,6-dimetoxi -2',4',6'-trisisopropil-1,1'-bifenilo y similares.

Se pueden emplear ácidos y bases alternativos. Los ejemplos de ácidos pueden ser ácido propanoico, ácido butírico, ácido pentanoico, ácido isobutírico, ácido *tert*-butilcarboxílico, ácido adamantilcarboxílico y ácido trifluoroacético. Los ejemplos de bases pueden ser carbonato de litio, carbonato sódico, carbonato de cesio, carbonato de berilio,

carbonato de magnesio, carbonato cálcico, carbonato de estroncio, carbonato bórico, hidróxido de litio, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de cesio, hidróxido de berilio, hidróxido de magnesio, hidróxido cálcico, hidróxido de estroncio, hidróxido bórico, bicarbonato de litio, bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, bicarbonato de cesio, bicarbonato de berilio, bicarbonato de magnesio, bicarbonato cálcico, bicarbonato de estroncio, bicarbonato bórico, hidruro de litio, hidruro sódico, hidruro potásico, hidruro de magnesio, hidruro cálcico, *terc*-butóxido de litio, *terc*-butóxido sódico, *terc*-butóxido potásico, *terc*-butóxido de cesio, *terc*-butóxido de berilio, *terc*-butóxido de magnesio, *terc*-butóxido cálcico, *terc*-butóxido de estroncio, *terc*-butóxido bórico, *terc*-butóxido de aluminio, *terc*-butóxido de titanio, 2,2,6,6-tetrametilpiperidina, 2,6-ditercbutilpiridina, 4-metil-2,6-ditercbutilpiridina, fosfato de trilitio, fosfato de trisodio, fosfato de tripotasio, fosfato de tricesio, fosfato de berilio, fosfato de magnesio, fosfato cálcico, fosfato de estroncio, hidrogenofosfato de dilitio, hidrogenofosfato de disodio, hidrogenofosfato de dipotasio, hidrogenofosfato de dicesio, dihidrogenofosfato de litio, dihidrogenofosfato sódico, dihidrogenofosfato potásico, dihidrogenofosfato de cesio, *terc*-butilcarboxilato de litio, *terc*-butilcarboxilato sódico, *terc*-butilcarboxilato potásico, *terc*-butilcarboxilato de cesio, acetato de litio, acetato sódico, acetato potásico, acetato de cesio, propanoato de litio, propanoato sódico, propanoato potásico, propanoato de cesio, isobutirato de litio, isobutirato sódico, isobutirato potásico, isobutirato de cesio, adamantilcarboxilato de litio, adamantilcarboxilato sódico, adamantilcarboxilato potásico, adamantilcarboxilato de cesio, trifluoroacetato de litio, trifluoroacetato sódico, trifluoroacetato potásico y trifluoroacetato de cesio.

Los disolventes a modo de ejemplo pueden incluir N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidina, 2-metiltetrahidrofurano, tetrahidrofurano, acetato de isopropilo, acetato de etilo, éter *terc*-butil metílico, éter ciclopentil metílico, dietiléter, acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona, éter diisopropílico, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, cloroformo, acetonitrilo, tolueno, diclorometano, dimetilsulfóxido, y diisopropiléter.

Se pueden emplear agentes de neutralización de paladio alternativos, tales como N-acetil cisteína, carbón vegetal activado, carbón vegetal, ácido etilendiaminotetraacético, 1,2-etilendiamina, 1,2-diaminopropano, dietilentriamina, trietilentetramina y tris(2-aminoetil)amina.

La reacción puede tener lugar a temperaturas que varía de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 70 °C o de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 100 °C y la duración de tiempo de aproximadamente 5 horas a 6 horas de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 48 horas.

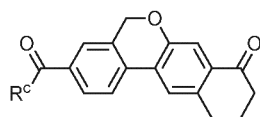
Reacción de Suzuki del Compuesto (5-3) al Compuesto (O)

Se combinó 3-cloro-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona (5,00 g) (**Compuesto (5-3)**) con acetato de paladio (II) (0,20 g), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (0,72 g) 2-metiltetrahidrofurano (50 ml). Se añadió una disolución de hidróxido potásico (3,94 g) y agua (29 ml) seguido de viniltrifluoroborato potásico (3,53 g). La mezcla se calentó a aproximadamente 70 °C. Después de completar la conversión, se ajustó la temperatura a un valor de aproximadamente 50 °C y se añadió N-acetil cisteína (0,72 g) seguido de celite (2,5 g). Después de 3h, la mezcla se filtró y la fase orgánica se lavó con una disolución acuosa de hidróxido potásico al 5 % (15 ml) y ácido clorhídrico acuoso 1M (1 x 75 ml y 1 x 50 ml). La fase orgánica se concentró a presión reducida y se ajustó la temperatura a aproximadamente 50 °C. Se añadió heptano (10 ml), se ajustó la temperatura a aproximadamente 23 °C y se filtró la mezcla. La torta filtrante se lavó con heptano (5 ml) y se secó a presión reducida a aproximadamente 40 °C para proporcionar 3-vinil-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona (**Compuesto (O)**). HRMS (ESI⁺ MS/MS) Calculado para C₁₉H₁₇O₂ m/z (M+H): 277,1229; Observado: 277,1238; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,72 (dd, J = 17,5, 10,9 Hz, 1H), 5,81 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 5,32 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 3,03-2,89 (m, 2H), 2,70 - 2,58 (m, 2H), 2,21 - 2,06 (m, 2H).

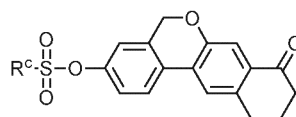
También se pueden emplear reactivos y condiciones de reacción alternativos con respecto a los divulgados con anterioridad. Por ejemplo, los materiales de partida alternativos pueden incluir 3-bromo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona, 3-yodo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona, trifluorometanosulfonato de 8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-ilo, bencenosulfonato de 8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-ilo, 4-metilbencenosulfonato de 8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-ilo, 4-fluorobencenosulfonato de 8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-ilo, 4-(trifluorometil)bencenosulfonato de 8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-ilo, ácido 8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromene-3-carboxílico, 8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromene-3-carboxilato de litio, 8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromene-3-carboxilato sódico, 8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromene-3-carboxilato potásico, 8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromene-3-carboxilato de cesio, 8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromene-3-carboxilato de metilo, 8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromene-3-carboxilato de etilo, 8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromene-3-carboxilato de propilo, 8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromene-3-carboxilato de isopropilo, 8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromene-3-carboxilato de butilo, 8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromene-3-carboxilato de isobutilo, 8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromene-3-carboxilato de 2,2,2-trifluoroetilo, 8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromene-3-carboxilato de fenilo, 8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromene-3-carboxilato de p-tolilo, 8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromene-3-carboxilato de 4-fluorofenilo, 8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromene-3-carboxilato de 4-nitrofenilo, 8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromene-3-carboxilato de 4-(trifluorometil)fenilo, 8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromene-3-

carboxilato de 4-metoxifenilo, 8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromene-3-carboxilato de trifluorometilo, 8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromene-3-carboxilato de difluorometilo y 8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromene-3-carboxilato de fluorometilo. El material de partida adicional puede incluir el **Compuesto (5-7)**, **Compuesto (5-8)**, **Compuesto (5-8)**, y el **Compuesto (5-10)**:

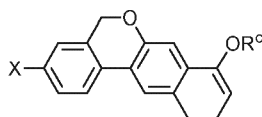
5



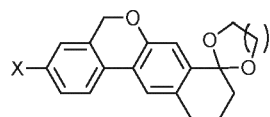
Compuesto (5-7)



Compuesto (5-8)



Compuesto (5-9)

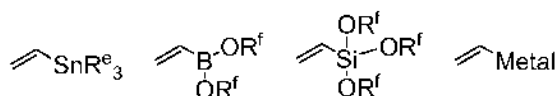


Compuesto (5-10)

donde R^c puede ser alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, y X puede ser halo, -OSO₂R^h, y donde R^h puede ser alquilo, haloalquilo, arilo o arilo sustituido. En algunas realizaciones, el arilo sustituido puede ser un arilo que tenga uno o más sustituyentes, tales como alquilo, alcoxi, hidroxilo, nitro, halógeno y otros como se ha comentado anteriormente.

10

También se pueden emplear los componentes de vinilo alternativos. Los ejemplos no limitantes de dichos componentes pueden incluir compuestos de las siguientes estructuras:



15

donde R^e puede incluir alquilo o etileno, R^f puede incluir alquilo o arilo, y el metal puede ser cinc (por ejemplo, cuando se usa junto con el **Compuesto (5-7)** o el **Compuesto (5-10)**), magnesio, litio o aluminio.

Los ejemplos adicionales de componentes vinílicos pueden ser ácido vinilborónico, vinilboronato de dimetilo, vinilboronato de dietilo, vinilboronato de dipropilo, vinilboronato de diisopropilo, vinilboronato de dibutilo, 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano, 4,4,6-trimetil-2-vinil-1,3,2-dioxaborinano, 6-metil-2-vinil-1,3,6,2-dioxazaborocan-4,8-diona, complejo de anhídrido vinilborónico y piridina, éster de piranodiol de ácido (+)-vinilborónico, 6-[(1R,2R,3S,5S)-2,6,6-trimetilbicyclo[3.1.1]hept-3-il]-2-vinil-1,3,6,2-dioxazaborocan-4,8-diona, viniltrimetilsilano, viniltrietilsilano, dimetildivinilsilano, tetravinilsilano, cloro(dimetil)vinilsilano, triclorovinilsilano, viniltrimetoxisilano, triisopropoxi(vinil)silano, trietoxivinilsilano, tris(trimetilsiloxi)(vinil)silano, triacetoxi(vinil)silano, tris(aliloxi)(vinil)silano, viniltrisopropenoxisilano, tris(2-metoxietoxi)(vinil)silano, 1,3,5,7,9,11,13,15-octavinilpentaciclo[9.5.1.1~3,9~.1~5,15~.1~7,13~]octasiloxano, trifenoxi(vinil)silano, 1,3,5,7,9,11,13-heptaisobutil-15-vinilpentaciclo[9.5.1.1~3,9~.1~5,15~.1~7,13~]octasiloxano, 1-vinil-2,8,9-trioxa-5-aza-1-silabicyclo[3.3.3]undecano, cloruro de vinilcinc, bromuro de vinilcinc, vinil litio, cloruro de vinil magnesio, bromuro de vinil magnesio y vinil aluminio.

30

También se puede emplear cualesquiera componente metálico y componente de ligando del catalizador, conocidos en la técnica. Los componentes metálicos pueden incluir trifluoroacetato de paladio (II), acetilacetato de paladio (II), dímero de cloruro de alilpaladio (II), acetato de paladio (II), pivalato de paladio (II), cloruro de paladio (II), bromuro de paladio (II), tris(dibencilidenacetona)dipaladio, bis(dibencilidenacetona)paladio, bis(acetonitrilo)dicloropaladio (II), aducto de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0)-cloroformo, tetraquis(trifenilfosfino)paladio (0), diclorobis(triciclohexilfosfino)paladio (II), dicloruro de bis(trifenilfosfino)paladio (II), diclorobis(tri-*o*-tolilfosfino)paladio(II), bis(di-*tert*-butil(4-dimetilaminofenil)fosfino)dicloropaladio(II), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II), complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio (II) con diclorometano, [1,1'-bis(di-*tert*-butilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II), tetrafluoroborato de tetraquis(acetonitrilo)paladio(II), fenetilamina cloruro de (SPhos) paladio (II), fenetilamina cloruro de (XPhos) paladio (II), fenetilamina cloruro de (RuPhos) paladio (II), fenetilamina cloruro de (t-BuXPhos) paladio (II) y fenetilamina cloruro de (BrettPhos) paladio (II).

45

Los ejemplos no limitantes de componentes de ligando pueden ser tri-(2-furil)fosfina, tri-*tert*-butilfosfina, hidro tetrafluoroborato de tri-*tert*-butilfosfina, metil-di-*tert*-butilfosfina, hidro tetrafluoroborato de metil-di-*tert*-butilfosfina, 4,5-bis(diciclohexilfosfino)-9,9-dimetilxanteno, tri(ciclohexil)fosfina, tri(2-furanil)fosfina, 1,1'-bis(difenilfosfino)

ferroceno, 1,1'-bis(diciclohexilfosfino) ferroceno, 1,1'-bis(ditercbutilfosfino) ferroceno, cloruro de 1,3-bis-(2,6-diisopropilfenil)imidazolinio, cloruro de 1,3-bis(2,4,6-trimetifenil)imidazolinio, tetrafluoroborato de 1,3-diisopropilimidazolio, tetrafluoroborato de 1,3-bis(1-adamantil)imidazolio, 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo, 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo, 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo, 2-diciclohexilfosfino-2'-metilbifenilo, 2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxybifenilo, 2-(diciclohexilfosfino)3,6-dimetoxi-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo, 2'-diciclohexilfosfino-2,6-dimetoxi-1,1'-bifenil-3-sulfonato sódico hidratado, 2-difenilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo, 2-di-*terc*-butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo, (2-bifenil)di-*terc*-butilfosfina, 2-di-*terc*-butilfosfino-3,4,5,6-tetrametil-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo, 2-di-*terc*-butilfosfino-2'-metilbifenilo, 2-(di-*terc*-butilfosfino)-2',4',6'-triisopropil-3,6-dimetoxi-1,1'-bifenilo, 2-di-*terc*-butilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo, 2-{bis[3,5-bis(trifluorometil)fenil]fosfino}-3,6-dimetoxi -2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo y similares.

También se pueden emplear diversas bases. Los ejemplos no limitantes pueden ser carbonato de litio, carbonato sódico, carbonato de cesio, carbonato de berilio, carbonato de magnesio, carbonato cálcico, carbonato de estroncio, carbonato bórico, hidróxido de litio, hidróxido sódico e hidróxido potásico, carbonato de cesio, hidróxido de berilio, hidróxido de magnesio, hidróxido cálcico, hidróxido de estroncio, hidróxido bórico, bicarbonato de litio, bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, bicarbonato de cesio, bicarbonato de berilio, bicarbonato de magnesio, bicarbonato cálcico, bicarbonato de estroncio, bicarbonato bórico, hidruro de litio, hidruro sódico, hidruro potásico, hidruro de magnesio, hidruro cálcico, *terc*-butóxido de litio, *terc*-butóxido sódico, *terc*-butóxido potásico, *terc*-butóxido de cesio, *terc*-butóxido de berilio, *terc*-butóxido de magnesio, *terc*-butóxido cálcico, *terc*-butóxido de estroncio, *terc*-butóxido bórico, *terc*-butóxido de aluminio, *terc*-butóxido de titanio, 2,2,6,6-tetrametilpiperidina, 2,6-ditercbutilpiperidina, 4-metil-2,6-ditercbutilpiperidina, fosfato de trilitio, fosfato de trisodio, fosfato de tripotasio, fosfato de tricesio, fosfato de berilio, fosfato de magnesio, fosfato cálcico, fosfato de estroncio, hidrogenofosfato de dilitio, hidrogenofosfato de disodio, hidrogenofosfato de dipotasio, hidrogenofosfato de dicesio, dihidrogenofosfato de litio, dihidrogenofosfato sódico, dihidrogenofosfato potásico, dihidrogenofosfato de cesio, *terc*-butilcarboxilato de litio, *terc*-butilcarboxilato sódico, *terc*-butilcarboxilato potásico, *terc*-butilcarboxilato de cesio, acetato de litio, acetato sódico, acetato potásico, acetato de cesio, propanoato de litio, propanoato sódico, propanoato potásico, propanoato de cesio, isobutirato de litio, isobutirato sódico, isobutirato potásico, isobutirato de cesio, adamantilcarboxilato de litio, adamantilcarboxilato sódico, adamantilcarboxilato potásico, adamantilcarboxilato de cesio, trifluoroacetato de litio, trifluoroacetato sódico, trifluoroacetato potásico, trifluoroacetato de cesio, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, diciclohexilmetilamina, metóxido de litio, etóxido de litio, isopropóxido de litio, propóxido de litio, butóxido de litio, fenóxido de litio, metóxido sódico, etóxido sódico, isopropóxido sódico, butóxido sódico, fenóxido sódico, metóxido potásico, etóxido potásico, isopropóxido potásico, propóxido potásico, butóxido potásico, fenóxido potásico, metóxido de cesio, etóxido de cesio, isopropóxido de cesio, propóxido de cesio, butóxido de cesio y fenóxido de cesio.

Los disolventes alternativos pueden ser N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidina, 2-metiltetrahidrofurano, tetrahidrofurano, acetato de isopropilo, acetato de etilo, éter *terc*-butil metílico, éter ciclopentil metílico, dietiléter, éter diisopropílico, acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona, éter diisopropílico, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, cloroforno, acetonitrilo, tolueno, diclorometano, 1,2-dicloroetano, dimetilsulfóxido, metanol, etanol, *n*-propanol, 2-propanol, butanol, *terc*-butanol, benceno y nitrometano.

Se puede emplear diversos aditivos, tales como hidroxitolueno butilado, ácido ascórbico, ascorbato sódico. Los agentes de neutralización de paladio alternativos pueden ser N-acetil cisteína, carbón vegetal activado, carbón vegetal, ácido etilendiaminotetraacético, 1,2-etilendiamina, 1,2-diaminopropano, dietilentriamina, trietilentetramina y tris(2-aminoetil)amina.

La reacción puede tener lugar a temperaturas que varían de aproximadamente 70 °C o aproximadamente 20 °C a aproximadamente 100 °C y la reacción puede durar de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 6 horas o de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 48 horas.

Reacción del Compuesto (O) al Compuesto (5-4)

Se combinó 3-vinil-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona (30 g) (**Compuesto (O)**) con diclorometano (60 ml), dimetilsulfóxido (150 ml) y agua (11 ml) y se enfrió a aproximadamente 15 °C. Se añadió *N*-bromosuccinimida (21,3 g) por partes. Tras completar la conversión, se añadió diclorometano (135 ml). La mezcla se lavó con una disolución acuosa de tiosulfato sódico al 13 % (135 ml) seguido de adición de diclorometano (225 ml). La fase orgánica se lavó con agua (120 ml) y posteriormente se concentró a presión reducida. Se añadió metilciclohexano. La mezcla se enfrió a aproximadamente 5 °C y se filtró. La torta filtrante se lavó con metilciclohexano (100 ml) y después se secó a presión reducida a aproximadamente 40 °C para proporcionar 3-(2-bromo-1-hidroxietil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona (**Compuesto (5-4)**). HRMS (ESI⁺ MS/MS) Calculado para C₁₉H₁₈BrO₃ m/z (M+H): 373,0439 y 375,0419; Observado: 373,0450 y 375,0432; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,74 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,41 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 5,11 (s, 2H), 5,03 - 4,85 (m, 1H), 3,74 - 3,62 (m, 1H), 3,60 - 3,46 (m, 1H), 3,05 - 2,86 (m, 2H), 2,75 (s, 1H), 2,68 - 2,56 (m, 2H), 2,23 - 2,06 (m, 2H).

También se pueden emplear reactivos y condiciones de reacción alternativos con respecto a los divulgados con anterioridad. Por ejemplo, se pueden emplear diversos agentes de bromación, tales como bromo, monocloruro de

bromo, 5,5-dimetil-1,3-dibromohidantoína, tribromuro de piridinio, 2,4,4,6-tetrabromo-2,5-ciclohexadienona, ácido dibromoisocianúrico, ácido tribromoisocianúrico, sal de monosodio de ácido N-bromoisocianúrico, N-bromo ftalimida, N-bromo acetamida, N,N'-dibromo-4-metilbencenosulfonamida, bromato sódico, bromato de litio, bromato potásico, tribromuro de tetra-*n*-butilamonio, tribromuro de trimetilfenilamonio, tribromuro de trimetilamonio, tribromuro de trietilamonio, bromo sobre un soporte polimérico, tribromuro de 4-(dimetilamino)piridina, polímero de tribromuro de piridinio ligado, bromotriclorometano, hipobromito sódico, hipobromito de litio, hipobromito potásico, hipobromito de berilio, hipobromito de magnesio, hipobromito cálcico, N,N-dibromobencenosulfonamida, bromito sódico, bromito de litio, bromito potásico, *N*-bromo glutarimida, 1,3-dibromo-2,4-imidazolidinadiona, 3-bromo-1-cloro-5,5-dimetilhidantoína, 1 -bromo-5 -etil-3,5 -dimetil-2,4-imidaolidinediona, 1,3 -dibromo-5 - etil-5-metilhidantoína, 1,3,-dibromo-5-isopropil-5-metilhidantoína, 3-bromo-5-metil-5-fenil-imidaolidin-2,4-diona, dibromo(trifenil)fosforano, tetrabromuro de carbono, bromoformo, dibromometano, hexabromoacetona, bromuro de litio, bromuro sódico, bromuro potásico, bromuro de cesio, bromuro de berilio, bromuro de magnesio, bromuro cálcico, bromuro de aluminio, bromuro de indio, bromuro de titanio, bromuro ferroso, bromuro férrico, bromuro de estaño y ácido bromhídrico.

Se pueden emplear agentes oxigenantes alternativos. Los ejemplos no limitantes pueden incluir carbonato de litio, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, carbonato de berilio, carbonato de magnesio, carbonato cálcico, carbonato de cerio, bicarbonato de litio, bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, bicarbonato de cesio, bicarbonato de berilio, bicarbonato de magnesio, bicarbonato cálcico, bicarbonato bórico, hidróxido de litio, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de cesio, hidróxido de berilio, hidróxido de magnesio, hidróxido cálcico, hidróxido de estroncio, hidróxido bórico, ácido fórmico, formiato de litio, formiato sódico, formiato potásico, formiato de cesio, formiato de berilio, formiato de magnesio, formiato cálcico, ácido *terc*-butilcarboxílico, *terc*-butilcarboxilato de litio, *terc*-butilcarboxilato sódico, *terc*-butilcarboxilato potásico, *terc*-butilcarboxilato de cesio, ácido acético, acetato de litio, acetato sódico, acetato potásico, acetato de cesio, ácido propanoico, propanoato de litio, propanoato sódico, propanoato potásico, propanoato de cesio, ácido butírico, butirato de litio, butirato sódico, butirato potásico, butirato de cesio, butirato de berilio, butirato de magnesio, butirato cálcico, butirato bórico, ácido isobutírico, isobutirato de litio, isobutirato sódico, isobutirato potásico, isobutirato de cesio, ácido adamantilcarboxílico, adamantilcarboxilato de litio, adamantilcarboxilato sódico, adamantilcarboxilato potásico, adamantilcarboxilato de cesio, trifluoroacetato de litio, trifluoroacetato sódico, trifluoroacetato potásico, trifluoroacetato de cesio, ácido benzoico, benzoato de litio, benzoato sódico, benzoato potásico, benzoato de cesio, benzoato de berilio, benzoato de magnesio, benzoato cálcico, ácido 4-nitrobenzoico, 4-nitrobenzoato de litio, 4-nitrobenzoato sódico, 4-nitrobenzoato potásico, 4-nitrobenzoato de cesio, 4-nitrobenzoato de berilio, 4-nitrobenzoato de magnesio, 4-nitrobenzoato cálcico, ácido 4-fluorobenzoico, 4-fluorobenzoato de litio, 4-fluorobenzoato sódico, 4-fluorobenzoato potásico, 4-fluorobenzoato de cesio, 4-fluorobenzoato de berilio, 4-fluorobenzoato de magnesio y 4-fluorobenzoato cálcico.

Los disolventes alternativos pueden ser dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, *N*-metilpirrolidina, 2-metiltetrahidrofurano, tetrahidrofurano, acetato de isopropilo, acetato de etilo, éter *terc*-butil metílico, éter ciclopentil metílico, dietiléter, éter diisopropílico, acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona, éter diisopropílico, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, cloroformo, acetonitrilo, tolueno, diclorometano, 1,2-dicloroetano, metanol, etanol, *n*-propanol, 2-propanol, butanol, *terc*-butanol, benceno y nitrometano.

Las temperaturas pueden variar de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 5 °C o de aproximadamente -10 °C a aproximadamente 100 °C, y los tiempos de reacción pueden variar de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 24 horas o de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 4 horas.

Reacción del Compuesto (5-4) hasta el Compuesto (5-5)

A 3-(2-bromo-1-hidroxi-etil)-10,11 -dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona (**Compuesto (5-4)**) (8,0 g) en diclorometano (181 ml) a aproximadamente 2 °C, se añadió una disolución de tribromuro de piridinio (7,7 g) en MeOH (8,1 ml). Tras completar la conversión, la mezcla de reacción se extrajo con agua (23 ml) y ácido clorhídrico acuoso (3,4 % en peso, 2 x 25 ml) para producir una disolución que contenía el producto, 9-bromo-3-(2-bromo-1-hidroxi-etil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona (**Compuesto (5-5)**). HRMS (ESI⁺ MS/MS) Calculado para C₁₉H₁₇Br₂O₃ m/z (M+H): 450,9544 y 452,9524; Observado: 450,9524 y 452,9534; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,75 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,42 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,99-4,96 (m, 1H), 4,73 (dd, J = 4,1, 4,1 Hz, 1H), 3,69-3,66 (m, 1H), 3,58-3,53 (m, 1H), 3,35-3,27 (m, 1H), 2,96-2,90 (m, 1H), 2,58-2,44 (m, 2H), C-OH no observado.

También se pueden emplear reactivos y condiciones de reacción alternativos con respecto a los divulgados con anterioridad. Por ejemplo, se pueden emplear diversos agentes de bromación, tales como bromo, monocloruro de bromo, *N*-bromosuccinimida, 5,5-dimetil-1,3-dibromohidantoína, 2,4,4,6-tetrabromo-2,5-ciclohexadienona, ácido dibromoisocianúrico, ácido tribromoisocianúrico, sal de monosodio de ácido N-bromoisocianúrico, N-bromo ftalimida, N-bromo acetamida, N,N'-dibromo-4-metilbencenosulfonamida, bromato sódico, bromato de litio, bromato potásico, tribromuro de tetra-*n*-butilamonio, tribromuro de trimetilfenilamonio, tribromuro de trimetilamonio, tribromuro de trietilamonio, bromo sobre un soporte polimérico, tribromuro de 4-(dimetilamino)piridina, polímero de tribromuro de piridinio ligado, bromotriclorometano, hipobromito sódico, hipobromito de litio, hipobromito potásico, hipobromito de berilio, hipobromito de magnesio, hipobromito cálcico, N,N-dibromobencenosulfonamida, bromito sódico, bromito de

litio, bromito potásico, *N*-bromo glutarimida, 1,3-dibromo-2,4-imidazolidinadiona, 3-bromo-1-cloro-5,5-dimetilhidantoína, 1-bromo-5-etil-3,5-dimetil-2,4-imidaolidinediona, 1,3-dibromo-5-etil-5-metilhidantoína, 1,3-dibromo-5-isopropil-5-metilhidantoína, 3-bromo-5-metil-5-fenil-imidaolidin-2,4-diona, dibromo(trifenil)fosforano, tetrabromuro de carbono, bromoformo, dibromometano, hexabromoacetona, bromuro de litio, bromuro sódico, bromuro potásico, bromuro de cesio, bromuro de berilio, bromuro de magnesio, bromuro cálcico, bromuro de aluminio, bromuro de indio, bromuro de titanio, bromuro ferroso, bromuro férrico, bromuro de estaño y ácido bromhídrico.

Los disolventes alternativos pueden incluir 2-metiltetrahidrofurano, tetrahidrofurano, acetato de isopropilo, acetato de etilo, éter *terc*-butil metílico, éter ciclopentil metílico, dietiléter, éter diisopropílico, acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona, éter diisopropílico, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, cloroformo, acetonitrilo, tolueno, diclorometano, 1,2-dicloroetano, etanol, *n*-propanol, 2-propanol, butanol, *terc*-butanol, benceno y nitrometano.

La reacción puede tener lugar a temperaturas que varían de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 5 °C o de aproximadamente -10 °C a aproximadamente 100 °C y con duraciones de tiempo de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 4 horas o de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 24 horas.

Reacción del Compuesto (5-5) hasta el Compuesto (I-a)

Se combinó una disolución de 9-bromo-3-(2-bromo-1-hidroxietil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[*c,g*]cromen-8(9H)-ona (aprox. 3,2 g) (**Compuesto (5-5)**) en diclorometano (60 ml) a aproximadamente 20 °C con bicarbonato sódico (0,8 g), bromuro sódico (0,8 g), TEMPO (56 mg) y agua (18 ml). La mezcla se combinó con una disolución acuosa de hipoclorito sódico (10,3 % en peso, 9,4 ml). Tras completarse la reacción, se añadió alcohol isopropílico (9,1 ml) seguido de una disolución acuosa de ácido clorhídrico (al 10 % en peso, 4,3 ml). La mezcla se filtró y la torta se lavó con agua (29 ml) y una mezcla 1:5 de alcohol isopropílico y diclorometano a aproximadamente 5 °C. Los sólidos se recogieron y se secaron a vacío para obtener 9-bromo-3-(2-bromoacetil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[*c,g*]cromen-8(9H)-ona (**Compuesto (I-a)**). HRMS (ESI⁺ MS/MS) Calculado para la Fórmula Química: C₁₉H₁₅Br₂O₃ *m/z* (M+H): 448,9388 y 450,9367; Observado: 448,9396 y 450,9380. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,03-8,01 (m, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,74 (dd, *J* = 4,1, 4,1 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,37-3,29 (m, 1H), 2,99-2,92 (m, 1H), 2,59-2,46 (m, 2H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 190,4, 189,6, 154,2, 136,6, 134,1, 133,9, 132,9, 131,8, 129,3, 127,2, 125,6, 124,2, 123,3, 117,0, 68,1, 49,9, 31,8, 30,4, 25,5.

También se pueden emplear reactivos y condiciones de reacción alternativos con respecto a los divulgados con anterioridad. Por ejemplo, se pueden emplear catalizadores alternativos, en lugar de TEMPO, y pueden incluir perrutenato de tetrapropilamonio, 2-azaadamantan-*N*-oxilo, 1 -metil-2-azaadamantan-*N*-oxilo, 1,3-dimetil-2-azaadamantan-*N*-oxilo y tetrafluoroborato de 4-acetamido-2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxoamonio.

Se pueden emplear diversos agentes oxidantes. Los ejemplos de agentes oxidantes pueden incluir diacetoxi yodobenceno, di(trifluoacetoxi) yodobenceno, dicloro yodobenceno, persulfato potásico, perborato sódico, bromato sódico, yodato sódico, peryodato sódico, hidrógeno peróxido de urea, *terc*-butilhidroperóxido, *N*-metilmorfolina-*N*-óxido, trimetilamonio-*N*-óxido, ácido dicloroisocianúrico sódico, yodosobenceno, *N*-bromo succinimida, *N*-bromoacetamida, *N*-bromoftalimida, bromito sódico, hipobromito sódico, ácido *m*-cloroperbenzoico, ácido 2-yodoxidibenzoico, tricloruro de rutenio, tris-(trifenilfosfina) cloruro de rodio (I), acetato de paladio (II), tetraisopropóxido de titanio, bromuro férrico, cloruro de cobre (I), cloruro de cobre (II), bromuro de cobre (I), bromuro de cobre (II), perrutenato de tetrapropilamonio, *N*-cloro succinimida, 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3(1H)-ona, trimetil aluminio, triisopropóxido de aluminio, dimetilsulfóxido, peroximonosulfato potásico, nitrato de cericamonio, oxígeno, ácido tricloroisocianúrico, cromina, yodo, cloro, bromo, monocloruro de bromo, 5,5-dimetil-1,3-dibromohidantoína, tribromuro de piridinio, 2,4,4,6-tetrabromo-2,5-ciclohexadienona, ácido dibromoisocianúrico, ácido tribromoisocianúrico, sal de monosodio de ácido *N*-bromoisocianúrico, *N*-bromo ftalimida, *N*-bromo acetamida, *N,N'*-dibromo-4-metilbencenosulfonamida, bromato sódico, bromato de litio, bromato potásico, tribromuro de tetra-*n*-butilamonio, tribromuro de trimetilfenilamonio, tribromuro de trimetilamonio, tribromuro de trietilamonio, bromo sobre un soporte polimérico, tribromuro de 4-(dimetilamino)piridina, polímero de tribromuro de piridinio ligado, bromotriclorometano, hipobromito sódico, hipobromito de litio, hipobromito potásico, hipobromito de berilio, hipobromito de magnesio, hipobromito cálcico, *N,N*-dibromobencenosulfonamida, bromito sódico, bromito de litio, bromito potásico, *N*-bromo glutarimida, 1,3-dibromo-2,4-imidazolidinadiona, 3-bromo-1-cloro-5,5-dimetilhidantoína, 1-bromo-5-etil-3,5-dimetil-2,4-imidaolidinediona, 1,3-dibromo-5-etil-5-metilhidantoína, 1,3-dibromo-5-isopropil-5-metilhidantoína y 3-bromo-5-metil-5-fenil-imidaolidin-2,4-diona, dibromo(trifenil)fosforano.

Los aditivos alternativos pueden incluir ácido bromhídrico, bromuro de litio, bromuro sódico, bromuro potásico, bromuro de cesio, bromuro de berilio, bromuro de magnesio, bromuro cálcico, bromuro de tetraetilamonio, bromuro de tetraetilamonio, bromuro de tetrametilo, bromuro de piridinio, bromuro de aluminio, bromuro de titanio, bromuro de indio, bromuro férrico, bromuro ferroso, bromuro de cobre (I), bromuro de cobre (II), ácido yodhídrico, yoduro de litio, yoduro sódico, yoduro potásico, yoduro de cesio, yoduro de berilio, yoduro de magnesio, yoduro cálcico, yoduro de tetraetilamonio, yoduro de tetraetilamonio, yoduro de tetrametilo, yoduro de piridinio, yoduro de aluminio, yoduro de titanio, yoduro de indio, yoduro férrico, yoduro ferroso, yoduro de cobre (I) y yoduro de cobre (II).

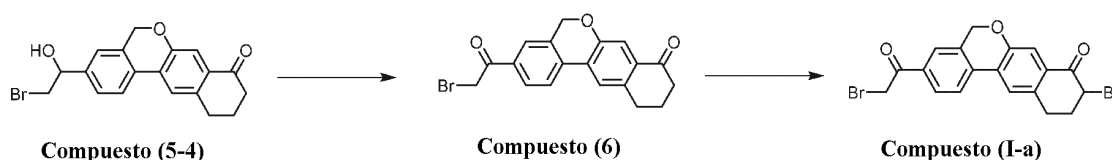
Se pueden emplear diversas bases, tales como carbonato de litio, carbonato sódico, carbonato de cesio, carbonato

de berilio, carbonato de magnesio, carbonato cálcico, carbonato de estroncio, carbonato bórico, hidróxido de litio, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de cesio, hidróxido de berilio, hidróxido de magnesio, hidróxido cálcico, hidróxido de estroncio, hidróxido bórico, bicarbonato de litio, bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, bicarbonato de cesio, bicarbonato de berilio, bicarbonato de magnesio, bicarbonato cálcico, bicarbonato de estroncio, bicarbonato bórico, *terc*-butóxido de litio, *terc*-butóxido sódico, *terc*-butóxido potásico, *terc*-butóxido de cesio, *terc*-butóxido de berilio, *terc*-butóxido de magnesio, *terc*-butóxido cálcico, *terc*-butóxido de estroncio, *terc*-butóxido bórico, fosfato de trilitio, fosfato de trisodio, fosfato de tripotasio, fosfato de tricesio, fosfato de berilio, fosfato de magnesio, fosfato cálcico, fosfato de estroncio, hidrogenofosfato de dilitio, hidrogenofosfato de disodio, hidrogenofosfato de dipotasio, hidrogenofosfato de dicesio, dihidrogenofosfato de litio, dihidrogenofosfato sódico, dihidrogenofosfato potásico y dihidrogenofosfato de cesio.

Los disolventes alternativos pueden incluir 2-metiltetrahidrofurano, tetrahidrofurano, acetato de isopropilo, acetato de etilo, éter *terc*-butil metílico, éter ciclopentil metílico, dietiléter, éter diisopropílico, acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona, éter diisopropílico, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, cloroformo, acetonitrilo, tolueno, diclorometano, 1,2-dicloroetano, *terc*-butanol, benceno y nitrometano.

La reacción puede tener lugar a temperaturas que varían de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 25 °C o de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 40 °C y con duraciones de tiempo de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 2 horas o de aproximadamente 0,2 horas a aproximadamente 24 horas.

Ejemplo 6: Síntesis alternativa del Compuesto (I-a)



25 **Reacción del Compuesto (5-4) hasta el Compuesto (6)**

Se introdujeron 3-(2-bromo-1-hidroxietil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona (25 g), (**Compuesto (5-4)**) diclorometano (370 ml) y TEMPO (0,2 g) en un reactor de 1 l. La mezcla se enfrió a aproximadamente 2 °C. Se introdujo una disolución de bicarbonato sódico (7,4 g), bromuro sódico (7,4 g) y agua (130 ml) y se agitó la mezcla. La mezcla se combinó con una disolución acuosa de hipoclorito sódico (11,9 % en peso, 80 ml). Tras completarse la reacción, se introdujo 2-propanol (40 ml) y se calentó la mezcla a aproximadamente 25 °C. Se retiró un volumen de aproximadamente dos tercios de diclorometano a presión reducida, se enfrió la mezcla a aproximadamente 5 °C y posteriormente se filtró a través de un embudo con fritas. La torta filtrante se lavó dos veces con agua (75 ml) y con diclorometano (30 ml) y después se secó a aproximadamente 40 °C a presión reducida para proporcionar 3-(2-bromoacetil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona (**Compuesto (6)**). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,01 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 8,01 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,84 (d, J=8,2Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,65 (s, 2H), 7,65 (s, 2H), 5,18 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 3,08 - 2,91 (m, 2H), 2,75 - 2,59 (m, 2H), 2,26 - 2,07 (m, 2H).

También se pueden emplear reactivos y condiciones de reacción alternativos con respecto a los divulgados con anterioridad. Por ejemplo, los catalizadores alternativos pueden incluir perrutenato de tetrapropilamonio, 2-azaadamantan-*N*-óxido, 1-metil-2-azaadamantan-*N*-óxido, 1,3-dimetil-2-azaadamantan-*N*-óxido y tetrafluoroborato de 4-acetamido-2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxoamonio.

Se pueden emplear diversos agentes oxidantes. Los ejemplos no limitantes incluyen diacetoxi yodobenceno, di(trifluoacetoxi) yodobenceno, dicloro yodobenceno, persulfato potásico, perborato sódico, bromato sódico, yodato sódico, peryodato sódico, hidrógeno peróxido de urea, *terc*-butilhidroperóxido, *N*-metilmorfolina-*N*-óxido, trimetiamonio-*N*-óxido, ácido dicloroisocianúrico sódico, yodosobenceno, *N*-bromo succinimida, *N*-bromoacetamida, *N*-bromofthalimida, bromito sódico, hipobromito sódico, ácido *m*-cloroperbenzoico, ácido 2-yodoxibenzoico, tricloruro de rutenio, tris-(trifenilfosfina) cloruro de rodio (I), acetato de paladio (II), tetraisopropóxido de titanio, bromuro férrico, cloruro de cobre (I), cloruro de cobre (II), bromuro de cobre (I), bromuro de cobre (II), perrutenato de tetrapropilamonio, *N*-cloro succinimida, 1,1,1 -triacetoxi-1,1 -dihidro-1,2-benziodoxol-3(1H)-ona, trimetil aluminio, trisopropóxido de aluminio, dimetilsulfóxido, peroximonosulfato potásico, nitrato de cericamonio, oxígeno, ácido tricloroisocianúrico, cromina, yodo, cloro, bromo, monocloruro de bromo, 5,5-dimetil-1,3-dibromohidantoína, tribromuro de piridinio, 2,4,4,6-tetrabromo-2,5-ciclohexadienona, ácido dibromoisocianúrico, ácido tribromoisocianúrico, sal de monosodio de ácido *N*-bromoisocianúrico, *N*-bromo ftalimida, *N*-bromo acetamida, *N,N'*-dibromo-4-metilbencenosulfonamida, bromato sódico, bromato de litio, bromato potásico, tribromuro de tetra-*n*-butilamonio, tribromuro de trimetilfenilamonio, tribromuro de trimetilamonio, tribromuro de trietilamonio, bromo sobre un soporte polimérico, tribromuro de 4-(dimetilamino)piridina, polímero de tribromuro de piridinio ligado, bromotriclorometano, hipobromito sódico, hipobromito de litio, hipobromito potásico, hipobromito de berilio,

hipobromito de magnesio, hipobromito cálcico, N,N-dibromobenzenosulfonamida, bromito sódico, bromito de litio, bromito potásico, N-bromo glutarimida, 1,3-dibromo-2,4-imidazolidinadiona, 3-bromo-1-cloro-5,5-dimetilhidantoína, 1-bromo-5-etil-3,5-dimetil-2,4-imidaolindinediona, 1,3-dibromo-5-etil-5-metilhidantoína, 1,3-dibromo-5-isopropil-5-metilhidantoína y 3-bromo-5-metil-5-fenil-imidaolidin-2,4-diona y dibromo(trifenil)fosforano.

5 Se pueden emplear aditivos alternativos, tales como ácido bromhídrico, bromuro de litio, bromuro sódico, bromuro potásico, bromuro de cesio, bromuro de berilio, bromuro de magnesio, bromuro cálcico, bromuro de tetrabutilamonio, bromuro de tetraetilamonio, bromuro de tetrametilo, bromuro de piridinio, bromuro de aluminio, bromuro de titanio, bromuro de indio, bromuro férrico, bromuro ferroso, bromuro de cobre (I), bromuro de cobre (II), ácido yodhídrico, yoduro de litio, yoduro sódico, yoduro potásico, yoduro de cesio, yoduro de berilio, yoduro de magnesio, yoduro cálcico, yoduro de tetrabutilamonio, yoduro de tetraetilamonio, yoduro de tetrametilo, yoduro de piridinio, yoduro de aluminio, yoduro de titanio, yoduro de indio, yoduro férrico, yoduro ferroso, yoduro de cobre (I) y yoduro de cobre (II).

15 Se pueden emplear diversas bases, tales como carbonato de litio, carbonato sódico, carbonato de cesio, carbonato de berilio, carbonato de magnesio, carbonato cálcico, carbonato de estroncio, carbonato bórico, hidróxido de litio, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de cesio, hidróxido de berilio, hidróxido de magnesio, hidróxido cálcico, hidróxido de estroncio, hidróxido bórico, bicarbonato de litio, bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, bicarbonato de cesio, bicarbonato de berilio, bicarbonato de magnesio, bicarbonato cálcico, bicarbonato de estroncio, bicarbonato bórico, *terc*-butóxido de litio, *terc*-butóxido sódico, *terc*-butóxido potásico, *terc*-butóxido de cesio, *terc*-butóxido de berilio, *terc*-butóxido de magnesio, *terc*-butóxido cálcico, *terc*-butóxido de estroncio, *terc*-butóxido bórico, fosfato de trilitio, fosfato de trisodio, fosfato de tripotasio, fosfato de tricesio, fosfato de berilio, fosfato de magnesio, fosfato cálcico, fosfato de estroncio, hidrogenofosfato de dilitio, hidrogenofosfato de disodio, hidrogenofosfato de dipotasio, hidrogenofosfato de dicesio, dihidrogenofosfato de litio, dihidrogenofosfato sódico, dihidrogenofosfato potásico y dihidrogenofosfato de cesio.

25 Se pueden emplear disolventes alternativos. Los ejemplos no limitantes pueden incluir 2-metiltetrahidrofurano, tetrahidrofurano, acetato de isopropilo, acetato de etilo, éter *terc*-butil metílico, éter ciclopentil metílico, dietiléter, éter diisopropílico, acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona, éter diisopropílico, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, cloroformo, acetonitrilo, tolueno, diclorometano, 1,2-dicloroetano, *terc*-butanol, benceno y nitrometano.

30 La reacción puede tener lugar a temperaturas que varían de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 25 °C o de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 40 °C y con duraciones de tiempo de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 2 horas o de aproximadamente 0,2 horas a aproximadamente 6 horas.

35 **Reacción del Compuesto (6) hasta el Compuesto (I-a)**

Se agitó una mezcla de 3-(2-bromoacetil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona (2,58 g) (**Compuesto (6)**), tribromuro de piridinio (2,56 g), diclorometano (22 ml) y metanol (2,5 ml) a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se filtró, la torta filtrante se lavó con diclorometano (10 ml) y después se secó a presión reducida a 40 °C para dar 9-bromo-3-(2-bromoacetil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona (**Compuesto (I-a)**). HRMS (ESI⁺ MS/MS) Calculado para la Fórmula Química: C₁₉H₁₅Br₂O₃ m/z (M+H): 448,9388 y 450,9367; Observado: 448,9396 y 450,9380. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,03-8,01 (m, 1H), 7,85 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,74 (dd, J = 4,1, 4,1 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,37-3,29 (m, 1H), 2,99-2,92 (m, 1H), 2,59-2,46 (m, 2H).

45 También se pueden emplear reactivos y condiciones de reacción alternativos con respecto a los divulgados con anterioridad. Por ejemplo, el material de partida adicional en lugar del **Compuesto (6)** puede ser 3-acetil-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona y 3-acetil-9-bromo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona.

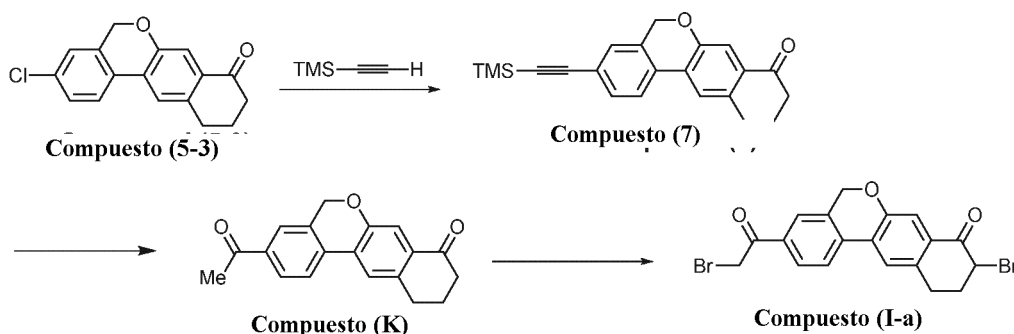
50 Se pueden emplear diversos agentes de bromación. Los ejemplos no limitantes pueden incluir bromo, monocloruro de bromo, N-bromosuccinimida, 5,5-dimetil-1,3-dibromohidantoína, 2,4,4,6-tetrabromo-2,5-ciclohexadienona, ácido dibromoisocianúrico, ácido tribromoisocianúrico, sal de monosodio de ácido N-bromoisocianúrico, N-bromo ftalimida, N-bromo acetamida, N,N'-dibromo-4-metilbenzenosulfonamida, bromato sódico, bromato de litio, bromato potásico, tribromuro de tetra-*n*-butilamonio, tribromuro de trimetilfenilamonio, tribromuro de trimetilamonio, tribromuro de trietilamonio, bromo sobre un soporte polimérico, tribromuro de 4-(dimetilamino)piridina, polímero de tribromuro de piridinio ligado, bromotriclorometano, hipobromito sódico, hipobromito de litio, hipobromito potásico, hipobromito de berilio, hipobromito de magnesio, hipobromito cálcico, N,N-dibromobenzenosulfonamida, bromito sódico, bromito de litio, bromito potásico, N-bromo glutarimida, 1,3-dibromo-2,4-imidazolidinadiona, 3-bromo-1-cloro-5,5-dimetilhidantoína, 1-bromo-5-etil-3,5-dimetil-2,4-imidaolindinediona, 1,3-dibromo-5-etil-5-metilhidantoína, 1,3-dibromo-5-isopropil-5-metilhidantoína, 3-bromo-5-metil-5-fenil-imidaolidin-2,4-diona, dibromo(trifenil)fosforano, tetrabromuro de carbono, bromoformo, dibromometano, hexabromoacetona, bromuro de litio, bromuro sódico, bromuro potásico, bromuro de cesio, bromuro de berilio, bromuro de magnesio, bromuro cálcico, bromuro de aluminio, bromuro de indio, bromuro de titanio, bromuro ferroso, bromuro férrico, bromuro de estaño y ácido bromhídrico.

65 Los disolventes alternativos pueden ser 2-metiltetrahidrofurano, tetrahidrofurano, acetato de isopropilo, acetato de etilo, éter *terc*-butil metílico, éter ciclopentil metílico, dietiléter, éter diisopropílico, acetona, metil etil cetona, metil

isobutil cetona, éter diisopropílico, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, cloroformo, acetonitrilo, tolueno, diclorometano, 1,2-dicloroetano, etanol, *n*-propanol, 2-propanol, butanol, *terc*-butanol, benceno y nitrometano.

La reacción puede tener lugar a temperaturas que varían de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 5°C o de aproximadamente -10°C a aproximadamente 100°C y con duraciones de tiempo de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 4 horas o de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 24 horas.

Ejemplo 7: Síntesis alternativa del Compuesto (I-a)



Reacción del Compuesto (5-3) hasta el Compuesto (7)

Se introdujeron 3-cloro-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona (10,10 g,) (**Compuesto (5-3)**), fosfato de tripotasio anhidro en forma de polvo (22,4 g), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo ("XPhos") (1,34 g) y PdCl₂(MeCN)₂ (364 mg) en un matraz de reacción a temperatura ambiente. Se añadió acetonitrilo (140 ml) seguido de trimetilsililacetileno (18 ml). Se calentó la mezcla a aproximadamente 65 °C. Después de aproximadamente 6 h, se consideró la reacción completa, y la mezcla se enfrió a aproximadamente 20 °C. La mezcla se drenó y filtró a través de un embudo con fritas, y se lavó la torta filtrante con MeCN. El filtrado se concentró a aproximadamente 150 ml a presión reducida y se extrajo con heptano (50 ml, después 3x100 ml). Se añadió *N*-acetil cisteína (15 g) a la fase de MeCN, y la mezcla se agitó durante aproximadamente 5 h a aproximadamente 45 °C. La mezcla se enfrió a aproximadamente 23 °C, se filtró a través de una embudo con fritas y se lavó la torta filtrante con MeCN.

Se concentró el filtrado a aproximadamente 120 ml a presión reducida. Se añadió agua (120 ml) se añadió y la mezcla se agitó durante aproximadamente 40 minutos a aproximadamente 45 °C y posteriormente se enfrió a temperatura ambiente. Después de aproximadamente 30 minutos la mezcla se filtró a través de un embudo con fritas para proporcionar 3-((trimetilsilil)etnil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona (**Compuesto (7)**). MS (ESI⁺ MS/MS) Calculado para la Fórmula Química: C₂₂H₂₃O₂Si m/z (M+H): 347,1467; Observado: 347,1486. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,65 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,47 (dd, J = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 5,06 (s, 2H), 2,95 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,67-2,59 (m, 2H), 2,18 - 2,08 (m, 2H), 0,26 (s, 9H).

También se pueden emplear reactivos y condiciones de reacción alternativos con respecto a los divulgados con anterioridad. Por ejemplo, el material de partida alternativo, en lugar de 3-cloro-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona, pueden ser compuestos de las siguientes estructuras:



donde R⁹ puede ser alcoxi, ariloxi, o heterociclooxi. Otro material de partida alternativo puede incluir 3-cloro-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona, 3-bromo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona, 3-yodo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona, trifluorometanosulfonato de 8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-ilo, bencenosulfonato de 8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-ilo, 4-metilbencenosulfonato de 8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-ilo, 4-fluorobencenosulfonato de 8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-ilo, 4-(trifluorometil)bencenosulfonato de 8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-ilo, ácido 8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromene-3-carboxílico, 8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromene-3-carboxilato de litio, 8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromene-3-carboxilato sódico, 8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromene-3-carboxilato potásico, 8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromene-3-carboxilato de cesio, 8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromene-3-carboxilato de metilo, 8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromene-3-carboxilato de

5 etilo, 8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromene-3-carboxilato de propilo, 8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromene-3-carboxilato de isopropilo, 8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromene-3-carboxilato de butilo, 8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromene-3-carboxilato de isobutilo, 8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromene-3-carboxilato de 2,2,2-trifluoroetilo, 8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromene-3-carboxilato de fenilo, 8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromene-3-carboxilato de p-tolilo, 8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromene-3-carboxilato de 4-nitrofenilo, 8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromene-3-carboxilato de 4-fluorofenilo, 8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromene-3-carboxilato de 4-(trifluorometil)fenilo, 8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromene-3-carboxilato de 4-metoxifenilo, 8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromene-3-carboxilato de trifluorometilo, 8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromene-3-carboxilato de difluorometilo y 8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromene-3-carboxilato de fluorometilo.

15 Se pueden emplear componentes metálicos y componentes de ligando alternativos del catalizador. Los ejemplos no limitantes de componentes metálicos pueden incluir trifluoroacetato de paladio (II), acetilacetato de paladio (II), dímero de cloruro de alilpaladio (II), acetato de paladio (II), pivalato de paladio (II), cloruro de paladio (II), bromuro de paladio (II), tris(dibencilidenacetona)dipaladio, bis(dibencilidenacetona)paladio, bis(acetonitrilo)dicloropaladio (II), aducto de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0)-cloroformo, tetraquis(trifenilfosfino)paladio (0), diclorobis(triciclohexilfosfino)paladio (II), dicloruro de bis(trifenilfosfino)paladio (II), diclorobis(tri-*o*-tolilfosfino)paladio(II), bis(di-*terc*-butil(4-dimetilaminofenil)fosfino)dicloropaladio(II), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II), complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio (II) con diclorometano, [1,1'-bis(di-*terc*-butilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II), tetrafluoroborato de tetraquis(acetonitrilo)paladio(II), fenetilamina cloruro de (SPhos) paladio (II), fenetilamina cloruro de (XPhos) paladio (II), fenetilamina cloruro de (RuPhos) paladio (II), fenetilamina cloruro de (t-BuXPhos) paladio (II) y fenetilamina cloruro de (BrettPhos) paladio (II).

25 Los componentes de ligando pueden ser fosfinas con al menos un sustituyente de alquilo. Los ejemplos no limitantes de componentes de ligando pueden ser tri-(2-furil)fosfina, tri-*terc*-butilfosfina, hidro tetrafluoroborato de tri-*terc*-butilfosfina, metil-di-*terc*-butilfosfina, hidro tetrafluoroborato de metil-di-*terc*-butilfosfina, 4,5-bis(diciclohexilfosfino)-9,9-dimetilxanteno, tri(ciclohexil)fosfina, tri(2-furanil)fosfina, 1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno, 1,1'-bis(diciclohexilfosfino) ferroceno, 1,1'-bis(diterc-butilfosfino) ferroceno, cloruro de 1,3-bis-(2,6-diisopropilfenil)imidazolinio, cloruro de 1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)imidazolinio, tetrafluoroborato de 1,3-diisopropilimidazolio, tetrafluoroborato de 1,3-bis(1-adamantil)imidazolio, 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo, 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo, 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo, 2-diciclohexilfosfino-2'-metilbifenilo, 2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxybifenilo, 2-(diciclohexilfosfino)3,6-dimetoxi-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo, 2'-diciclohexilfosfino-2,6-dimetoxi-1,1'-bifenil-3-sulfonato sódico hidratado, 2-difenilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo, 2-di-*terc*-butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo, (2-bifenil)di-*terc*-butilfosfina, 2-di-*terc*-butilfosfino-3,4,5,6-tetrametil-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo, 2-di-*terc*-butilfosfino-2'-metilbifenilo, 2-(di-*terc*-butilfosfino)-2',4',6'-triisopropil-3,6-dimetoxi-1,1'-bifenilo, 2-di-*terc*-butilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo, 2-{bis[3,5-bis(trifluorometil)fenil]fosfino}-3,6-dimetoxi -2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo, bis(difenilfosfino)metano, 1,2-bis(difenilfosfino)etano, 1,3-bis(difenilfosfino)propano, 1,4-bis(difenilfosfino)butano, 1,5-bis(difenilfosfino)pentano, 1,6-bis(difenilfosfino)hexano, bis(diciclohexilfosfino)metano, 1,2-bis(diciclohexilfosfino)etano, 1,3-bis(diciclohexilfosfino)propano, 1,3-bis(diciclohexilfosfino)propano, 1,5-bis(diciclohexilfosfino)pentano, 1,6-bis(diciclohexilfosfino)hexano, bis(diisopropilfosfino)metano, 1,2-bis(diisopropilfosfino)etano, 1,3-bis(diisopropilfosfino)propano, 1,3-bis(diciclohexilfosfino)propano, 1,5-bis(diisopropilfosfino)pentano, 1,6-bis(diisopropilfosfino)hexano, bis(di-*terc*-butilfosfino)metano, 1,2-bis(di-*terc*-butilfosfino)etano, 1,3-bis(di-*terc*-butilfosfino)propano, 1,3-bis(diciclohexilfosfino)propano, 1,5-bis(di-*terc*-butilfosfino)pentano, 1,6-bis(di-*terc*-butilfosfino)hexano, bis(diciclopentilfosfino)metano, 1,2-bis(diciclopentilfosfino)etano, 1,3-bis(diciclopentilfosfino)propano, 1,3-bis(diciclohexilfosfino)propano, 1,5-bis(diciclopentilfosfino)pentano, 1,6-bis(diciclopentilfosfino)hexano y similares.

50 Se pueden emplear también diversas bases, tales como carbonato de litio, carbonato sódico, carbonato de cesio, carbonato de berilio, carbonato de magnesio, carbonato cálcico, carbonato de estroncio, carbonato bórico, hidróxido de litio, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de cesio, hidróxido de berilio, hidróxido de magnesio, hidróxido cálcico, hidróxido de estroncio, hidróxido bórico, bicarbonato de litio, bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, bicarbonato de cesio, bicarbonato de berilio, bicarbonato de magnesio, bicarbonato cálcico, bicarbonato de estroncio, bicarbonato bórico, hidruro de litio, hidruro sódico, hidruro potásico, hidruro de cesio, hidruro de berilio, *terc*-butóxido de litio, *terc*-butóxido sódico, *terc*-butóxido potásico, *terc*-butóxido de cesio, *terc*-butóxido de berilio, *terc*-butóxido de magnesio, *terc*-butóxido cálcico, *terc*-butóxido de estroncio, *terc*-butóxido bórico, *terc*-butóxido de aluminio, *terc*-butóxido de titanio, 2,2,6,6-tetrametilpiperidina, 2,6-ditercbutilpiridina, 4-metil-2,6-ditercbutilpiridina, fosfato de trilitio, fosfato de trisodio, fosfato de tripotasio, fosfato de tricesio, fosfato de berilio, fosfato de magnesio, fosfato cálcico, fosfato de estroncio, hidrogenofosfato de dilitio, hidrogenofosfato de disodio, hidrogenofosfato de dipotasio, hidrogenofosfato de dicesio, dihidrogenofosfato de litio, dihidrogenofosfato sódico, dihidrogenofosfato potásico, dihidrogenofosfato de cesio, *terc*-butilcarboxilato de litio, *terc*-butilcarboxilato sódico, *terc*-butilcarboxilato potásico, *terc*-butilcarboxilato de cesio, acetato de litio, acetato sódico, acetato potásico, acetato de cesio, propanoato de litio, propanoato sódico, propanoato potásico, propanoato de cesio, isobutirato de litio, isobutirato sódico, isobutirato potásico, isobutirato de cesio, adamantilcarboxilato de litio, adamantilcarboxilato sódico,

- adamantilcarboxilato potásico, adamantilcarboxilato de cesio, trifluoroacetato de litio, trifluoroacetato sódico, trifluoroacetato potásico, trifluoroacetato de cesio, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, tributilamina, diisopropilamina, dicitlohexilmetilamina, metóxido de litio, etóxido de litio, isopropóxido de litio, propóxido de litio, butóxido de litio, fenóxido de litio, metóxido sódico, etóxido sódico, isopropóxido sódico, butóxido sódico, fenóxido sódico, metóxido potásico, etóxido potásico, isopropóxido potásico, propóxido potásico, butóxido potásico, fenóxido potásico, metóxido de cesio, etóxido de cesio, isopropóxido de cesio, propóxido de cesio, butóxido de cesio y fenóxido de cesio.
- Los disolventes alternativos pueden incluir N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidina, 2-metiltetrahidrofurano, tetrahidrofurano, acetato de isopropilo, acetato de etilo, éter *terc*-butil metílico, éter ciclopentil metílico, dietiléter, éter diisopropílico, acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona, éter diisopropílico, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, cloroformo, acetonitrilo, tolueno, diclorometano, dimetilsulfóxido de 1,2-dicloroetano, metanol, etanol, *n*-propanol, 2-propanol, butanol, *terc*-butanol, benceno y nitrometano.
- La reacción puede tener lugar a temperaturas que varían de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 100 °C y duraciones de tiempo de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 48 horas.

Reacción del Compuesto (7) hasta el Compuesto (K)

- Se combinó 3-((trimetilsilil)etil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona (850 mg) con ácido fórmico (9,8 ml) a aproximadamente 23 °C. La mezcla se calentó a aproximadamente 65 °C. Después de aproximadamente 3 h, la reacción se consideró finalizada. La mezcla se concentró a presión reducida; el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de disolvente de 5 % a 85 % de EtOAc/hexanos. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron para proporcionar 3-acetil-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona (**Compuesto (K)**): RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,00 - 7,94 (m, 1H), 7,81 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,64 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 2,98 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,69 - 2,64 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,21 - 2,09 (m, 2H).

- También se pueden emplear reactivos y condiciones de reacción alternativos con respecto a los divulgados con anterioridad. Por ejemplo, el material de partida alternativo, en vez de **Compuesto (K)**, puede ser 3-((triisopropilsilil)etil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona, 3-((triethylsilil)etil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona, 3-((*terc*-butildifenilsilil)etil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona, 3-((metildifenilsilil)etil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona, 3-(3-hidroxi-3-metilbut-1-yl)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona, 3-etil-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona, 3-(1-metoxivinil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona, 3-(1-etoxivinil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona, 3-(1-(2-hidroxietoxi)vinil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona, 3-(1-isopropoxivinil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona, 3-(1-propoxivinil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona, 3-(1-butoxivinil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona, 3-(1-bromovinil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona, 3-(1-clorovinil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona, 3-(2-metil-1,3-dioxolan-2-yl)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona, 3-(2-metil-1,3-dioxan-2-yl)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona, 3-(2-metil-1,3-dioxepan-2-yl)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona, and 3-(2-metil-1,3-dioxocan-2-yl)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona.

- Los ácidos alternativos pueden incluir ácido fórmico, ácido acético, ácido propanoico, ácido butírico, ácido isobutírico, ácido pentanoico, ácido pivalico, ácido trifluoroacético, ácido difluoroacético, ácido fluoroacético, ácido tricloroacético, ácido dicloroacético, ácido cloroacético, ácido benzoico, ácido 4-nitrobenzoico, ácido 4-fluorobenzoico, ácido 4-clorobenzoico, ácido 4-formobenzoico, ácido 4-yodobenzoico, ácido 4-metilbenzoico, ácido 4-trifluorometilbenzoico, fenol, 4-nitrofenol, 4-fluorofenol, 4-clorofenol, 4-bromofenol, 4-yodofenol, 4-trifluorometilfenol, 4-metilfenol, ácido metilsulfónico, ácido trifluorometilsulfónico, ácido bencensulfónico, ácido toluensulfónico, ácido 4-nitrobencensulfónico, ácido 4-fluorobencensulfónico, ácido 4-clorobencensulfónico, ácido 4-bromobencensulfónico, ácido 4-yodobencensulfónico, ácido 4-trifluorometilbencensulfónico, ácido tetrafluorobórico, ácido fluoroantimónico, ácido hidrofúrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido fosfórico y ácido sulfúrico.

- Se pueden diversos disolventes. Ejemplos no limitantes incluyen N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidina, 2-metiltetrahidrofurano, tetrahidrofurano, acetato de isopropilo, acetato de etilo, éter *terc*-butil metílico, éter ciclopentil metílico, dietiléter, éter diisopropílico, acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona, éter diisopropílico, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, cloroformo, acetonitrilo, tolueno, diclorometano, dimetilsulfóxido de 1,2-dicloroetano, metanol, etanol, *n*-propanol, 2-propanol, butanol, *terc*-butanol, benceno y nitrometano.

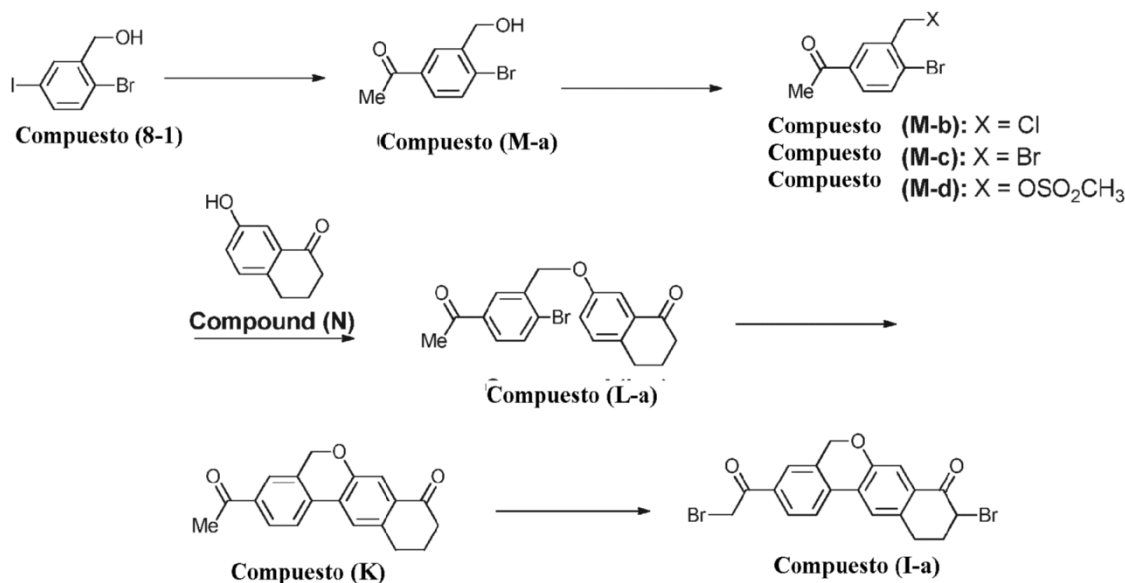
- La reacción puede tener lugar a temperaturas que varían de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 100 °C y duraciones de tiempo de aproximadamente 12 minutos a 48 horas.

Reacción del Compuesto (K) hasta el Compuesto (I-a)

- Se introdujeron 3-acetil-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona (100 mg) (**Compuesto (K)**), CH₂Cl₂/MeOH

- 9:1 (3,4 ml) y tribromuro de piridinio (246 mg) en un recipiente de reacción a temperatura ambiente. La disolución se calentó a aproximadamente 35 °C. Después de aproximadamente 30 minutos, la reacción se consideró finalizada. La mezcla se enfrió a aproximadamente 23 °C, se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó secuencialmente con Na₂S₂O₃ acuoso saturado (20 ml), NaHCO₃ acuoso al 2 % (20 ml), agua (20 ml) y salmuera (10 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida dando como resultado 9-bromo-3-(2-bromoacetil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[*c,g*]cromen-8(9H)-ona (**Compuesto (I-a)**): RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,03 - 8,01 (m, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,74 (dd, *J* = 4,1, 4,1 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,37-3,29 (m, 1H), 2,99 - 2,92 (m, 1H), 2,59 - 2,46 (m, 2H).
- 10 También se pueden emplear reactivos y condiciones de reacción alternativos con respecto a los divulgados con anterioridad. Por ejemplo, en vez de **Compuesto (K)**, el material de partida alternativo puede ser 3-(2-bromoacetil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[*c,g*]cromen-8(9H)-ona (**Compuesto (6)**) o 3-acetil-9-bromo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[*c,g*]cromen-8(9H)-ona.
- 15 Se pueden usar diversos agentes de bromación. Los ejemplos no limitantes pueden incluir bromo, monocloruro de bromo, *N*-bromosuccinimida, 5,5-dimetil-1,3-dibromohidantoína, 2,4,4,6-tetrabromo-2,5-ciclohexadienona, ácido dibromoisocianúrico, ácido tribromoisocianúrico, sal de monosodio de ácido *N*-bromoisocianúrico, *N*-bromo ftalimida, *N*-bromo acetamida, *N,N'*-dibromo-4-metilbencenosulfonamida, bromato sódico, bromato de litio, bromato potásico, tribromuro de tetra-*n*-butilamonio, tribromuro de trimetilfenilamonio, tribromuro de trimetilamonio, tribromuro de trietilamonio, bromo sobre un soporte polimérico, tribromuro de 4-(dimetilamino)piridina, polímero de tribromuro de piridinio ligado, bromotriclorometano, hipobromito sódico, hipobromito de litio, hipobromito potásico, hipobromito de berilio, hipobromito de magnesio, hipobromito cálcico, *N,N*-dibromobencenosulfonamida, bromito sódico, bromito de litio, bromito potásico, *N*-bromo glutarimida, 1,3-dibromo-2,4-imidazolidinadiona, 3-bromo-1-cloro-5,5-dimetilhidantoína, 1-bromo-5-etil-3,5-dimetil-2,4-imidaolidinediona, 1,3-dibromo-5-etil-5-metilhidantoína, 1,3,-dibromo-5-isopropil-5-metilhidantoína, 3-bromo-5-metil-5-fenil-imidaolidin-2,4-diona, dibromo(trifenil)fosforano, tetrabromuro de carbono, bromoformo, dibromometano, hexabromoacetona, bromuro de litio, bromuro sódico, bromuro potásico, bromuro de cesio, bromuro de berilio, bromuro de magnesio, bromuro cálcico, bromuro de aluminio, bromuro de indio, bromuro de titanio, bromuro ferroso, bromuro férrico, bromuro de estaño y ácido bromhídrico.
- 30 Se pueden emplear disolventes alternativos, tales como dimetilsulfóxido, *N,N*-dimetilformamida, *N*-metilpirrolidina, 2-metiltetrahidrofurano, tetrahidrofurano, acetato de isopropilo, acetato de etilo, éter *tert*-butil metílico, éter ciclopentil metílico, dietiléter, éter diisopropílico, acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona, éter diisopropílico, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, cloroformo, acetonitrilo, tolueno, diclorometano, 1,2-dicloroetano, etanol, *n*-propanol, 2-propanol, butanol, *tert*-butanol, benceno y nitrometano.
- 35 La reacción puede tener lugar a temperaturas que varían de aproximadamente 0 °C o aproximadamente 60 °C y duraciones de tiempo de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 5 horas o de aproximadamente 12 minutos a aproximadamente 24 horas.

40 Ejemplo 8: Síntesis alternativa del Compuesto (I-a)



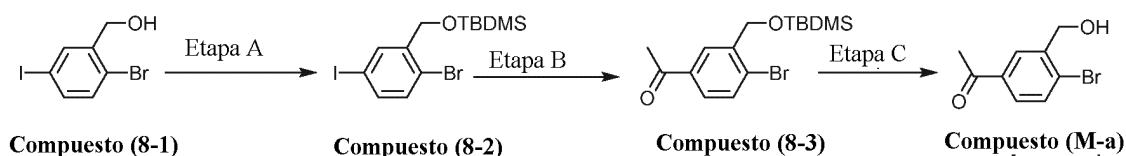
Preparación de Compuesto (M-a) a partir del Compuesto (8-1)

A una disolución agitada de alcohol 2-bromo-5-yodobencílico (5,0 g, 16,0 mmol) (**Compuesto (8-1)**) en THF seco (40 ml) se añadió una solución 2 M de cloruro de isopropilmagnesio en THF (17,6 ml, 35,2 mmol) al tiempo que se mantenía la temperatura interna por debajo de aproximadamente -10 °C. Se formó una suspensión blanca tras 5 min. La mezcla se agitó durante aproximadamente 1 h a una temperatura igual o menor de aproximadamente -10 °C y después se añadió N-metoxi-N-metilacetamida (3,73 ml, 35,2 mmol) gota a gota durante un periodo de aproximadamente 3 min. La mezcla de reacción se dejó calentar a aproximadamente 20 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a aproximadamente 0 °C, se inactivó con HCl 3N (25 ml), y se diluyó con éter *terc*-butilmetílico (50 ml). Se agitó la mezcla bifásica resultante y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con HCl 1 M (50 ml) seguido de agua (50 ml) y se concentró a presión reducida para proporcionar **Compuesto (M-a)** en forma de mezcla de producto bruto que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,07 (s, 1H), 7,72 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,79 (s, 2H), 2,59 (s, 3H).

También se pueden emplear reactivos y condiciones de reacción alternativos con respecto a los divulgados con anterioridad. Por ejemplo, los reactivos de metalación alternativos, en vez de cloruro de isopropilmagnesio, pueden ser metal de magnesio, alquil litio, o metal de litio, y los reactivos acilantes alternativos, en vez de N-metoxi-N-metilacetamida, pueden ser acetonitrilo, cloruro de acetilo o anhídrido acético. Se pueden emplear diversos aditivos, tales como hexametilfosforamida, N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina y clorotrimetilsilano. Se pueden emplear diversos disolventes, tales como tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, o mezclas de tolueno y tetrahidrofurano y la reacción puede transcurrir a temperaturas de aproximadamente -15 °C a aproximadamente 20 °C.

Preparación Alternativa del Compuesto (M-a) por medio de protección de éter *terc*-butildimetilsilílico

25



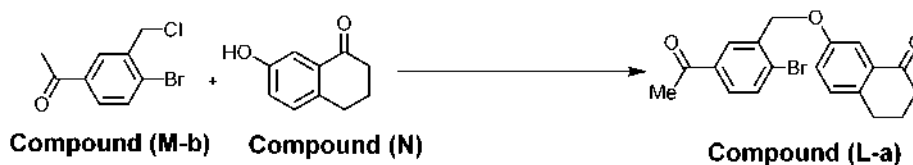
Etapa A: A una disolución agitada de alcohol 2-bromo-5-yodobencílico (10 g, 32 mmol) (**Compuesto (8-1)**) en diclorometano (200 ml) se añadió imidazol seguido de TBDMS-Cl a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 h y se separó entre diclorometano (100 ml adicionales) y agua (200 ml). Las fase orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar (2-bromo-5-yodobenciloxi)(*terc*-butil)dimetilsilano, **Compuesto (8-2)**, que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa B: A una disolución agitada del **Compuesto (8-2)** (12,5 g, 29,3 mmol) en THF seco (37,5 ml) se añadió una disolución de cloruro de isopropilmagnesio 2 M en THF (16,1 ml, 32,2 mmol) al tiempo que se mantenía la temperatura interna por debajo de -20 °C. La mezcla se agitó durante aproximadamente 45 min a una temperatura igual o menor de -20 °C y después se añadió N-metoxi-N-metilacetamida (3,73 ml, 35,2 mmol) gota a gota durante un periodo de aproximadamente 3 min. La mezcla resultante se dejó calentar a aproximadamente 20 °C durante aproximadamente 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a aproximadamente 0 °C, se inactivó con NH₄Cl saturado (10 ml), se diluyó con éter *terc*-butilmetílico (100 ml), y se lavó con agua (2x50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para dar 1-(4-bromo-3-((*terc*-butildimetilsililoxi)metil)fenil)etanona, **Compuesto (8-3)**. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa C: A una disolución agitada de **Compuesto (8-3)** (11,42 g, 33,3 mmol) en THF (55 l) se añadió una disolución de HCl 2 M en agua (33,3 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante aproximadamente 3 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y, secuencialmente, bicarbonato sódico saturado y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar **Compuesto (M-a)**.

También se pueden emplear reactivos y condiciones de reacción alternativos con respecto a los divulgados con anterioridad. Por ejemplo, en la Etapa B, los reactivos de metalación alternativos, en vez de cloruro de isopropilmagnesio, puede ser metal de magnesio, alquil litio, o metal de litio, y reactivos acilantes alternativos, en vez de N-metoxi-N-metilacetamida, pueden ser acetonitrilo, cloruro de acetilo o anhídrido acético. Se pueden emplear diversos aditivos, tales como hexametilfosforamida, N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina y clorotrimetilsilano. Se pueden emplear diversos disolventes, tales como tetrahidrofurano o 2-metiltetrahidrofurano, y la reacción puede transcurrir a temperaturas de aproximadamente -15 °C a aproximadamente 20 °C. La reacción puede transcurrir en duraciones de tiempo de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 5 horas.

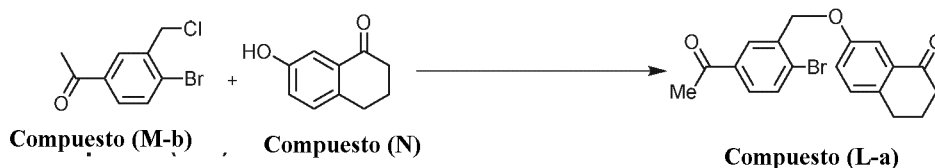
En la Etapa A, se pueden usar grupos protectores alternativos, tales como trimetilsililo, trietilsililo, *terc*-butildifenilsililo,

Preparación del Compuesto (L-a), 7-(5-acetil-2-bromobenciloxi)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona

- 5 Una mezcla de 1-(4-bromo-3-(clorometil)fenil)etanona (600 mg, 2,42 mmol), 7-hidroxitetralona (393 mg, 2,42 mmol), carbonato potásico (668 mg, 4,84 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (78 mg, 0,242 mmol) en DMAc (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 20 h. La mezcla de reacción se separó entre acetato de etilo (18 ml) y agua (2x6 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró hasta un volumen aproximado de 5 ml. Se filtró el precipitado de producto, se lavó con acetato de etilo (2 ml) y se secó a vacío para dar el **Compuesto (L-a)**. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,14 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,7 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 2,4Hz, 1H), 7,23-7,16 (m, 2H), 5,17 (s, 2H), 2,92 (t, J = 6,4Hz, 2H), 2,65 (dd, J = 13,2, 6,0Hz, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,16-2,10 (m, 2H).

15 También se pueden emplear reactivos y condiciones de reacción alternativos con respecto a los divulgados con anterioridad. Por ejemplo, un reactivo alternativo pueden ser yoduro sódico. Se pueden emplear diversos disolventes, tales como tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida y acetonitrilo. La reacción puede tener lugar a una temperatura de aproximadamente 20 °C o a temperaturas que varían de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 65 °C y puede tener lugar con duraciones de tiempo de aproximadamente 6 horas a aproximadamente 20 horas.

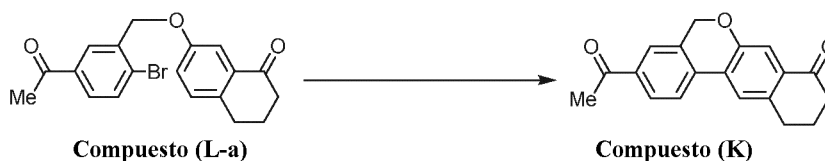
20

Preparación alternativa del Compuesto (L-a)

- 25 Una mezcla de 1-(4-bromo-3-(bromometil)fenil)etanona (500 mg, 1,71 mmol), 7-hidroxitetralona (291 mg, 1,79 mmol), carbonato potásico (472 mg, 3,42 mmol) y acetonitrilo (5 ml) se calentó a aproximadamente 70 °C durante aproximadamente 2 h. La mezcla se separó entre MTBE (20 ml) y agua (2x10 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el producto bruto. La cromatografía en columna de la mezcla en bruto sobre gel de sílice usando un gradiente de 15-50 % de acetato de etilo y hexanos seguido de recristalización en metanol (3,5 ml) proporcionó el **Compuesto (L-a)**.

30

35 También se pueden emplear reactivos y condiciones de reacción alternativos con respecto a los divulgados con anterioridad. Por ejemplo, un reactivo alternativo pueden ser yoduro sódico. Se pueden emplear diversos disolventes, tales como tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y acetonitrilo. La reacción también puede tener lugar a temperaturas dentro del intervalo de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 70 °C.

Preparación del Compuesto (K), 3-acetil-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona

40

- 45 Se introdujeron 7-(5-acetil-2-bromobenciloxi)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (2,5 g, 6,7 mmol) (**Compuesto (L-a)**), acetato de paladio (II) (150 mg, 0,67 mmol), trifetilfosfina (175,5 mg, 0,67 mmol), ácido pivalico (205 mg, 2,01 mmol), carbonato potásico (1,02 g, 7,37 mmol) y DMAc (50 ml) en un recipiente de reacción. El recipiente de reacción se evacuó y se relleno de nuevo con nitrógeno. Después, la mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 80 °C en una atmósfera de nitrógeno durante aproximadamente 5 h. Después de completar la

reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se introdujo acetato de etilo (50 ml) seguido de agua (75 ml). Se agitó la mezcla bifásica a temperatura ambiente durante aproximadamente 20 min y se filtró a través de una capa de celite y se separó. La fase orgánica se lavó con agua (25 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida hasta un volumen final aproximado de 10 ml. El producto precipitado se recogió por filtración, se lavó con acetato de etilo enfriado en hielo (5 ml) y se secó a vacío para dar el **Compuesto (K)**. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,05 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,0Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 2,95 (t, J = 5,6Hz, 1H), 2,61-2,56 (m, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,05-2,02 (m, 2H).

También se pueden emplear reactivos y condiciones de reacción alternativos con respecto a los divulgados con anterioridad. Por ejemplo, los reactivos alternativos pueden incluir bromuro de tetrabutil amonio, Pd(dba)₂, P(4-FPh)₃, KHCO₃ y DMF. Se pueden usar diversos disolventes, tales como DMF y acetonitrilo. Además, la reacción se pueden llevar a cabo en ausencia de trifenilfosfina. La reacción puede tener lugar a temperaturas que varían de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 80 °C y duraciones de tiempo de aproximadamente 5 horas a aproximadamente 7 horas.

Preparación del Compuesto (I-a)



A una disolución agitada del **Compuesto (K)** (100 mg, 0,342 mmol) en una mezcla 9:1 de diclorometano/metanol (2 ml) se añadió tribromuro de piridinio (250 mg, 90 % calidad técnica, 0,718 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante aproximadamente 5 h. Se filtró el producto precipitado, se lavó con metanol (1 ml) y se secó a vacío para dar el **Compuesto (I-a)**. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,17-8,01 (m, 3H), 8,01-7,92 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 5,24 (s, 2H), 5,05 (dd, J = 8,0 y 4,0 Hz, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,15-3,00 (m, 2H), 2,63-2,55 (m, 1H), 2,41-2,35 (m, 1H).

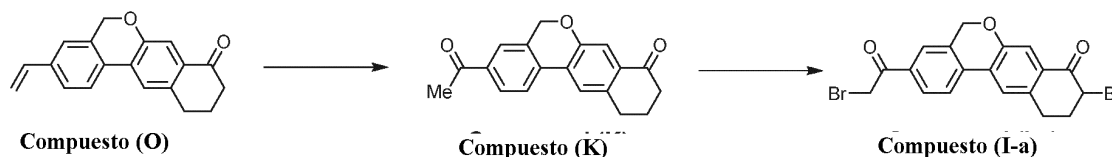
También se pueden emplear reactivos y condiciones alternativas como se describe en el Ejemplo 7. Se puede usar HBr catalítico para el inicio temprano de la reacción de bromación.

Ejemplo 9: Síntesis hasta el Compuesto (I-b)



Se introdujo el **Compuesto (I-a)** (10 g) y una disolución de tetrahidrofurano y agua (10 vol: 1 vol; 500 ml) en un recipiente de reacción. Se agitaron los contenidos del reactor y se añadió cloruro sódico (26 g). Se ajustó la temperatura interna a aproximadamente 40 °C. Después de la conversión completa, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se filtró el residuo. La torta filtrante se lavó con agua (200 ml) y se suspendió en diclorometano (120 ml) a aproximadamente 30 °C. Después de aproximadamente 12 h, la mezcla se enfrió a aproximadamente 2 °C y se filtró. La torta filtrante se lavó con agua (300 ml) y se secó a presión reducida a aproximadamente 40 °C hasta el **Compuesto (I-b)**. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,00 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,74 (m, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,40 - 3,27 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,60 - 2,44 (m, 2H).

También se pueden emplear reactivos y condiciones alternativos a los divulgados anteriormente. Por ejemplo, reactivos alternativos, en vez de cloruro sódico, pueden ser cloruro de litio, cloruro potásico, cloruro de cesio, cloruro de berilio, cloruro de magnesio, cloruro cálcico y cloruro bórico, se pueden emplear diversos disolventes, ejemplos no limitantes pueden incluir dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidina, 2-metiltetrahidrofurano, acetato de isopropilo, acetato de etilo, éter *tert*-butil metílico, éter ciclopentil metílico, dietiléter, éter diisopropílico, acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona, éter diisopropílico, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, cloroformo, acetonitrilo, tolueno, diclorometano, 1,2-dicloroetano, etanol, n-propanol, 2-propanol, butanol, *tert*-butanol, benceno y nitrometano. La reacción puede tener lugar a temperaturas que varían de aproximadamente 0 °C o aproximadamente 60 °C y duraciones de tiempo de aproximadamente 16 horas o de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 48 horas.

Ejemplo 10: Síntesis alternativa hasta el Compuesto (I-a)**5 Preparación de Compuesto (K) a partir del Compuesto (O)**

La conversión del **Compuesto (O)** en el **Compuesto (K)** se puede realizar en presencia de paladio (tal como dicloro[2-(4,5-dihidro-2-oxazolil)quinolin]paladio (II)) con *tert*-butilhidroperóxido como agente oxidante, tetrafluoroborato de plata como aditivo y una mezcla de DMF y agua como disolvente. La reacción puede tener lugar a una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 70 °C y duraciones de tiempo de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 24 horas.

Como alternativa, la conversión del **Compuesto (O)** en **Compuesto (K)** se puede realizar en presencia de catalizador de paladio (tal como bis(acetonitrilo)dicloropaladio (II) o cloruro de paladio (II)) con oxígeno como agente oxidante y una mezcla de DMAc y agua como disolvente. La reacción puede tener lugar a una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 80 °C y duraciones de tiempo de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 24 horas.

También se contemplan reactivos y condiciones de reacción alternativos con respecto a los divulgados con anterioridad. Los catalizadores de paladio alternativos pueden ser trifluoroacetato de paladio (II), acetilacetato de paladio (II), dímero de cloruro de alilpaladio (II), acetato de paladio (II), pivalato de paladio (II), cloruro de paladio (II), bromuro de paladio (II), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio, bis(dibencilidenoacetona)paladio, bis(acetonitrilo)dicloropaladio (II), aducto de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (O)-cloroformo, tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), diclorobis(triciclohexilfosfina)paladio (II), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), diclorobis(tri-*o*-tolilfosfina)paladio(II), bis(di-*tert*-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dicloropaladio(II), [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno] dicloropaladio (II), complejo de [1,1'-bis(difenilfosfina)ferrocen]dicloropaladio (II) con diclorometano, [1,1'-bis(di-*tert*-butilfosfina)ferrocen]dicloropaladio(II), tetrafluoroborato de tetraquis(acetonitrilo)paladio(II), cloruro de cobre (I), cloruro de cobre (II), bromuro de cobre (I), bromuro de cobre (II), yoduro de cobre (I), yoduro de cobre (II), triflato de cobre (I), triflato de cobre (II), óxido de cobre (I), óxido de cobre (II), tetrafluoroborato de cobre (I), tetrafluoroborato de cobre (II), hexafluoroantimonato de cobre (I) y hexafluoroantimonato de cobre (II).

Se pueden emplear diversos ligandos, incluyendo pero sin limitarse a (*S*)-2-(4,5-dihidro-4-isopropil-2-oxazolil)quinolina, 2-(4,4-dimetil-4,5-dihidro-2-oxazolil)quinolina, cloruro de 1,3-bis-(2,6-diisopropilfenil)imidazolínio, cloruro de 1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)imidazolínio, tetrafluoroborato de 1,3-diisopropilimidazolío, tetrafluoroborato de 1,3-bis(1-adamantil)imidazolío, cloruro de 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazolío, esparteina, etilendiamina, tetrametilendiamina y base de Tröger.

Agentes oxidantes alternativos pueden incluir oxígeno, hidrogenoperóxido, hidrógeno peróxido de urea, reactivos de paladio (II), yoduro de cobre (I), yoduro de cobre (II), triflato de cobre (I), triflato de cobre (II), óxido de cobre (I), óxido de cobre (II), tetrafluoroborato de cobre (I), tetrafluoroborato de cobre (II), hexafluoroantimonato de cobre (I), hexafluoroantimonato de cobre (II), diacetoxi yodobenceno, di(trifluoroacetoxi) yodobenceno, dicloro yodobenceno, persulfato potásico, perborato sódico, bromato sódico, yodato sódico, peryodato sódico, hidrógeno peróxido de urea, *tert*-butilhidroperóxido, *N*-metilmorfolina-*N*-óxido, trimetiamonio-*N*-óxido, ácido dicloroisocianúrico sódico, yodosobenceno, *N*-bromo succinimida, *N*-bromoacetamida, *N*-bromofalimida, bromito sódico, hipobromito sódico, ácido *m*-cloroperbenzoico, ácido 2-yodoxibenzoico, tricloruro de rutenio, tris-(trifenilfosfina) cloruro de rodio (I), acetato de paladio (II), tetraisopropóxido de titanio, bromuro férrico, cloruro de cobre (I), cloruro de cobre (II), bromuro de cobre (I), bromuro de cobre (II), perrutenato de tetrapropilamonio, *N*-cloro succinimida, 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3(1H)-ona, trimetil aluminio, triisopropóxido de aluminio, dimetilsulfóxido, peroximonosulfato potásico, nitrato de cericamonio, oxígeno, ácido tricloroisocianúrico, cromina, yodo, cloro, bromo, monocloruro de bromo, 5,5-dimetil-1,3-dibromohidantoína, tribromuro de piridinio, 2,4,4,6-tetrabromo-2,5-ciclohexadienona, ácido dibromoisocianúrico, ácido tribromoisocianúrico, sal de monosodio de ácido *N*-bromoisocianúrico, *N*-bromo ftalimida, *N*-bromo acetamida, *N,N'*-dibromo-4-metilbencenosulfonamida, bromato sódico, bromato de litio, bromato potásico, tribromuro de tetra-*n*-butilamonio, tribromuro de trimetilfenilamonio, tribromuro de trimetilamonio, tribromuro de trietilamonio, bromo sobre un soporte polimérico, tribromuro de 4-(dimetilamino)piridina, polímero de tribromuro de piridinio ligado, bromotriclorometano, hipobromito sódico, hipobromito de litio, hipobromito potásico, hipobromito de berilio, hipobromito de magnesio, hipobromito cálcico, *N,N*-dibromobencenosulfonamida, bromito sódico, bromito de litio, bromito potásico, *N*-bromo glutarimida, 1,3-dibromo-2,4-imidazolidinadiona, 3-bromo-1-cloro-5,5-dimetilhidantoína, 1-bromo-5-etil-3,5-dimetil-2,4-imidaolidinadiona, 1,3-dibromo-5-etil-5-metilhidantoína, 1,3-dibromo-5-isopropil-5-metilhidantoína, 3-bromo-5-metil-5-fenil-imidaolidin-2,4-

diona y dibromo(trifenil)fosforano.

Se pueden emplear aditivos alternativos. Los ejemplos no limitantes pueden ser nitrato de plata, hexafluoroantimoniato de plata, triflato de cobre (I), triflato de cobre (II), óxido de cobre (I), óxido de cobre (II), tetrafluoroborato de cobre (I), tetrafluoroborato de cobre (II), hexafluoroantimonato de cobre (I) y hexafluoroantimonato de cobre (II).

La reacción puede tener lugar en diversos disolventes, tales como dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidina, 2-metiltetrahidrofurano, tetrahidrofurano, acetato de isopropilo, acetato de etilo, éter *terc*-butil metílico, éter ciclopentil metílico, dietiléter, éter diisopropílico, acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona, éter diisopropílico, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, cloroformo, acetonitrilo, tolueno, diclorometano, 1,2-dicloroetano, metanol, etanol, n-propanol, 2-propanol, butanol, *terc*-butanol, benceno, nitrometano y agua.

La reacción puede tener lugar a temperaturas que varían de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 100 °C y duraciones de tiempo de aproximadamente 30 minutos a 48 horas.

Preparación de Compuesto (I-a) a partir del Compuesto (K)

Se introdujeron 3-acetil-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona (100 mg), CH₂Cl₂/MeOH 9:1 (3,4 ml) y tribromuro de piridinio (246 mg) en un recipiente de reacción a temperatura ambiente. La disolución se calentó a aproximadamente 35 °C. Después de aproximadamente 30 minutos, la reacción se consideró finalizada. La mezcla se enfrió a aproximadamente 23 °C, se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó secuencialmente con Na₂S₂O₃ acuoso saturado (20 ml), NaHCO₃ acuoso al 2 % (20 ml), agua (20 ml) y salmuera (10 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 9-bromo-3-(2-bromoacetil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona (**Compuesto (I-a)**). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,03 - 8,01 (m, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,74 (dd, *J*=4,1, 4,1 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,37-3,29 (m, 1H), 2,99 - 2,92 (m, 1H), 2,59 - 2,46 (m, 2H).

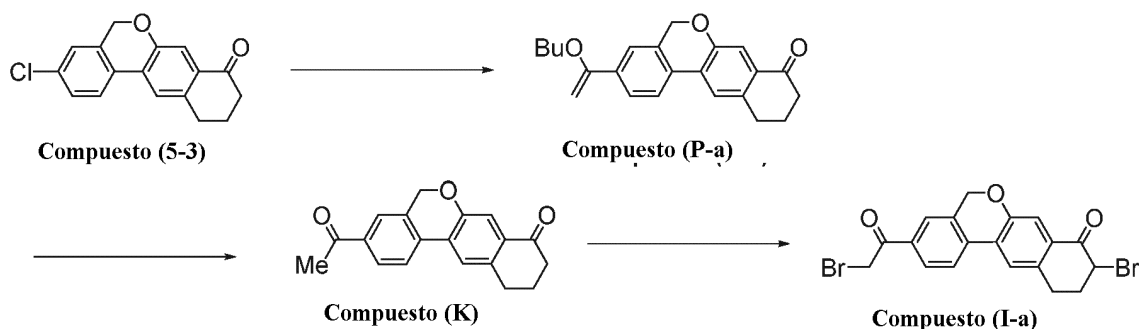
También se pueden emplear reactivos y condiciones de reacción alternativos con respecto a los divulgados con anterioridad. Por ejemplo, el material alternativo puede ser 3-(2-bromoacetil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona o 3-acetil-9-bromo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona.

Se pueden usar diversos agentes de bromación. Los ejemplos no limitantes pueden incluir bromo, monocloruro de bromo, *N*-bromosuccinimida, 5,5-dimetil-1,3-dibromohidantoína, 2,4,4,6-tetrabromo-2,5-ciclohexadienona, ácido dibromoisocianúrico, ácido tribromoisocianúrico, sal de monosodio de ácido *N*-bromoisocianúrico, *N*-bromo ftalimida, *N*-bromo acetamida, *N,N'*-dibromo-4-metilbencenosulfonamida, bromato sódico, bromato potásico, tribromuro de tetra-*N*-butilamonio, tribromuro de trimetilfenilamonio, tribromuro de trimetilamonio, tribromuro de trietilamonio, bromo sobre un soporte polimérico, tribromuro de 4-(dimetilamino)piridina, polímero de tribromuro de piridinio ligado, bromotriclorometano, hipobromito sódico, hipobromito de litio, hipobromito potásico, hipobromito de berilio, hipobromito de magnesio, hipobromito cálcico, *N,N*-dibromobencenosulfonamida, bromito sódico, bromito de litio, bromito potásico, *n*-bromo glutarimida, 1,3-dibromo-2,4-imidazolidinadiona, 3-bromo-1-cloro-5,5-dimetilhidantoína, 1-bromo-5-etil-3,5-dimetil-2,4-imidaolidinediona, 1,3-dibromo-5-etil-5-metilhidantoína, 1,3,-dibromo-5-isopropil-5-metilhidantoína, 3-bromo-5-metil-5-fenil-imidaolidin-2,4-diona, dibromo(trifenil)fosforano, tetrabromuro de carbono, bromoformo, dibromometano, hexabromoacetona, bromuro de litio, bromuro sódico, bromuro potásico, bromuro de cesio, bromuro de berilio, bromuro de magnesio, bromuro cálcico, bromuro de aluminio, bromuro de indio, bromuro de titanio, bromuro ferroso, bromuro férrico, bromuro de estaño y ácido bromhídrico.

Se pueden emplear diversos disolventes, tales como dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidina, 2-metiltetrahidrofurano, tetrahidrofurano, acetato de isopropilo, acetato de etilo, éter *terc*-butil metílico, éter ciclopentil metílico, dietiléter, éter diisopropílico, acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona, éter diisopropílico, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, cloroformo, acetonitrilo, tolueno, diclorometano, 1,2-dicloroetano, etanol, n-propanol, 2-propanol, butanol, *terc*-butanol, benceno y nitrometano.

La reacción puede tener lugar a temperaturas que varían de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 60 °C y duraciones de tiempo de aproximadamente 12 minutos a 24 horas.

Ejemplo 11: Síntesis alternativa hasta el Compuesto (I-a)



Preparación de Compuesto (P-a) a partir del Compuesto (5-3)

- 5 Para sintetizar el **Compuesto (P-a)** a partir del **Compuesto (5-3)**, se puede hacer reaccionar el **Compuesto (5-3)** en presencia de un catalizador, tal como Pd(OAc)₂, un ligando tal como 1,3-diisopropilfosfinopropano y una base tal como trietilamina. El disolvente para la reacción puede ser N,N-dimetilacetamida. La temperatura de reacción puede ser de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 80 °C y la duración de tiempo de aproximadamente 20 minutos a aproximadamente 2 horas. La reacción se puede llevar a cabo en presencia de un estabilizador tal como 3,5-di-*tert*-butil-4-hidroxitolueno.

También se contemplan reactivos y condiciones de reacción alternativos con respecto a los divulgados con anterioridad. Por ejemplo, los catalizadores alternativos pueden incluir trifluoroacetato de paladio (II), acetilacetato de paladio (II), dímero de cloruro de alilpaladio (II), acetato de paladio (II), pivalato de paladio (II), cloruro de paladio (II), bromuro de paladio (II), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio, bis(dibencilidenoacetona)paladio, bis(acetonitrilo)dicloropaladio (II), aducto de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0)-cloroformo, tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), diclorobis(triciclohexilfosfina)paladio (II), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), diclorobis(tri-*o*-tolilfosfina)paladio (II), bis(di-*tert*-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dicloropaladio(II), [1,1'-bis(difenilfosfina)ferrocen]dicloropaladio(II) con diclorometano, [1,1'-bis(di-*tert*-butilfosfina)ferrocen]dicloropaladio(II), tetrafluoroborato de tetraquis(acetonitrilo)paladio(II), fenetilamina cloruro de (SPhos) paladio (II), fenetilamina cloruro de (XPhos) paladio (II), fenetilamina cloruro de (RuPhos) paladio (II), fenetilamina cloruro de (t-BuXPhos) paladio (II) y fenetilamina cloruro de (BrettPhos) paladio (II).

Ligandos alternativos, en vez de 1,3-diisopropilfosfinopropano, puede ser cualquier ligando conocido en la técnica. Ejemplos no limitantes pueden ser trifenilfosfina, tri-(2-furil)fosfina, tri-*tert*-butilfosfina, hidro tetrafluoroborato de tri-*tert*-butilfosfina, metil-di-*tert*-butilfosfina, hidro tetrafluoroborato de metil-di-*tert*-butilfosfina, 4,5-bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno, tri(*p*-tolil)fosfina, 4-(metoxi)fenildifenilfosfina, 4-(dimetilamino)fenildifenilfosfina, tri(4-fluorofenil)fosfina, tri(4-trifluorometilfenil)fosfina, tri(4-metoxifenil)fosfina, tri(3-metilfenil)fosfina, tri(2-metilfenil)fosfina, tri(ciclohexil)fosfina, tri(2-furanil)fosfina, 1,1'-bis(difenilfosfina) ferroceno, 1,1'-bis(diciclohexilfosfina) ferroceno, 1,1'-bis(ditertbutilfosfina) ferroceno, cloruro de 1,3-bis-(2,6-diisopropilfenil)imidazolinio, cloruro de 1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)imidazolinio, tetrafluoroborato de 1,3-diisopropilimidazolinio, tetrafluoroborato de 1,3-bis(1-adamantil)imidazolinio, 2-(diciclohexilfosfina)bifenilo, 2-diciclohexilfosfina-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo, 2-diciclohexilfosfina-2',4',6'-trisisopropilbifenilo, 2-diciclohexilfosfina-2'-metilbifenilo, 2-diciclohexilfosfina-2',6'-diisopropoxybifenilo, 2-(diciclohexilfosfina)3,6-dimetoxi-2',4',6'-trisisopropil-1,1'-bifenilo, 2'-diciclohexilfosfina-2,6-dimetoxi-1,1'-bifenil-3-sulfonato sódico hidratado, 2-difenilfosfina-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo, 2-di-*tert*-butilfosfina-2',4',6'-trisisopropilbifenilo, (2-bifenil)di-*tert*-butilfosfina, 2-di-*tert*-butilfosfina-3,4,5,6-tetrametil-2',4',6'-trisisopropil-1,1'-bifenilo, 2-di-*tert*-butilfosfina-2'-metilbifenilo, 2-(di-*tert*-butilfosfina)-2',4',6'-trisisopropil-3,6-dimetoxi-1,1'-bifenilo, 2-di-*tert*-butilfosfina-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo, 2-{bis[3,5-bis(trifluorometil)fenil]fosfina}-3,6-dimetoxi-2',4',6'-trisisopropil-1,1'-bifenilo, bis(difenilfosfina)metano, 1,2-bis(difenilfosfina)etano, 1,3-bis(difenilfosfina)propano, 1,4-bis(difenilfosfina)butano, 1,5-bis(difenilfosfina)pentano, 1,6-bis(difenilfosfina)hexano, bis(diciclohexilfosfina)metano, 1,2-bis(diciclohexilfosfina)etano, 1,3-bis(diciclohexilfosfina)propano, 1,3-bis(diciclohexilfosfina)propano, 1,5-bis(diciclohexilfosfina)pentano, 1,6-bis(diciclohexilfosfina)hexano, bis(diisopropilfosfina)metano, 1,2-bis(diisopropilfosfina)etano, 1,3-bis(diisopropilfosfina)propano, 1,3-bis(diciclohexilfosfina)propano, 1,5-bis(diisopropilfosfina)pentano, 1,6-bis(diisopropilfosfina)hexano, bis(di-*tert*-butilfosfina)metano, 1,2-bis(di-*tert*-butilfosfina)etano, 1,3-bis(di-*tert*-butilfosfina)propano, 1,3-bis(diciclohexilfosfina)propano, 1,5-bis(di-*tert*-butilfosfina)pentano, 1,6-bis(di-*tert*-butilfosfina)hexano, bis(diciclohexilfosfina)metano, 1,2-bis(diciclohexilfosfina)etano, 1,3-bis(diciclohexilfosfina)propano, 1,3-bis(diciclohexilfosfina)propano, 1,5-bis(diciclohexilfosfina)pentano, 1,6-bis(diciclohexilfosfina)hexano y similares.

Alquenos alternativos pueden ser 1-(viniloxi)metano, 1-(viniloxi)etano, 1-(viniloxi)propano, 1-(viniloxi)-2-propano, éter *tert*-butil vinílico, éter etilenglicol vinílico, éter isobutil vinílico, acetato de vinilo, éter tri(etilenglicol) divinílico, éter 1,4-butanodiol vinílico, éter di(etilenglicol) vinílico, éter di(etilenglicol) divinílico, éter isoocetil vinílico, éter 2-etilhexil

vinílico, N,N-dimetil-2-(viniloxi)etanamina, propionato de vinilo, pivalato de vinilo, éter ciclohexil vinílico, éter 2,2,2-trifluoroetil vinílico, butirato de vinilo y trifluoroacetato de vinilo.

Se pueden emplear diversas bases. Los ejemplos no limitantes pueden incluir carbonato de litio, carbonato sódico, 5 carbonato de cesio, carbonato de berilio, carbonato de magnesio, carbonato cálcico, carbonato de estroncio, carbonato bórico, hidróxido de litio, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de cesio, hidróxido de berilio, hidróxido de magnesio, hidróxido cálcico, hidróxido de estroncio, hidróxido bórico, bicarbonato de litio, bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, bicarbonato de cesio, bicarbonato de berilio, bicarbonato de magnesio, bicarbonato cálcico, bicarbonato de estroncio, bicarbonato bórico, hidruro de litio, hidruro sódico, hidruro potásico, hidruro de 10 magnesio, hidruro cálcico, *terc*-butóxido de litio, *terc*-butóxido sódico, *terc*-butóxido potásico, *terc*-butóxido de cesio, *terc*-butóxido de berilio, *terc*-butóxido de magnesio, *terc*-butóxido cálcico, *terc*-butóxido de estroncio, *terc*-butóxido bórico, *terc*-butóxido de aluminio, *terc*-butóxido de titanio, 2,2,6,6-tetrametilpiperidina, 2,6-ditercbutilpiperidina, 4-metil-2,6-ditercbutilpiperidina, fosfato de trilitio, fosfato de trisodio, fosfato de tripotasio, fosfato de tricesio, fosfato de berilio, fosfato de magnesio, fosfato cálcico, fosfato de estroncio, hidrogenofosfato de dilitio, hidrogenofosfato de disodio, 15 hidrogenofosfato de dipotasio, hidrogenofosfato de dicesio, dihidrogenofosfato de litio, dihidrogenofosfato sódico, dihidrogenofosfato potásico, dihidrogenofosfato de cesio, *terc*-butilcarboxilato de litio, *terc*-butilcarboxilato sódico, *terc*-butilcarboxilato potásico, *terc*-butilcarboxilato de cesio, acetato de litio, acetato sódico, acetato potásico, acetato de cesio, propanoato de litio, propanoato sódico, propanoato potásico, propanoato de cesio, isobutirato de litio, isobutirato sódico, isobutirato potásico, isobutirato de cesio, adamantilcarboxilato de litio, adamantilcarboxilato sódico, adamantilcarboxilato potásico, adamantilcarboxilato de cesio, trifluoroaceato de litio, trifluoroaceato sódico, trifluoroaceato potásico, trifluoroaceato de cesio, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, tributilamina, diisopropilamina, dicitclohexilmetilamina, metóxido de litio, etóxido de litio, isopropóxido de litio, propóxido de litio, 20 butóxido de litio, fenóxido de litio, metóxido sódico, etóxido sódico, isopropóxido sódico, butóxido sódico, fenóxido sódico, metóxido potásico, etóxido potásico, isopropóxido potásico, propóxido potásico, butóxido potásico, fenóxido potásico, metóxido de cesio, etóxido de cesio, isopropóxido de cesio, propóxido de cesio, butóxido de cesio y fenóxido de cesio.

Se pueden emplear diversos disolventes, tal como N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidina, 2-metiltetrahidrofurano, tetrahidrofurano, acetato de isopropilo, acetato de etilo, éter *terc*-butil metílico, éter ciclopentil metílico, dietiléter, éter 30 diisopropílico, acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona, éter diisopropílico, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, cloroformo, acetonitrilo, tolueno, diclorometano, 1,2-dicloroetano, dimetilsulfóxido, metanol, etanol, n-propanol, 2-propanol, butanol, *terc*-butanol, benceno y nitrometano.

La temperatura de reacción puede ser de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 100 °C y la duración de 35 tiempo de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 48 horas.

Preparación del Compuesto (K) a partir del Compuesto (P-a)

Para sintetizar el **Compuesto (K)** a partir del **Compuesto (P-a)**, se puede hacer reaccionar el **Compuesto (P-a)** con 40 ácido trifluoroacético en un disolvente de una mezcla de diclorometano y agua. La reacción puede tener lugar a aproximadamente 5 °C a aproximadamente 40 °C, y el tiempo de reacción puede variar de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 12 horas.

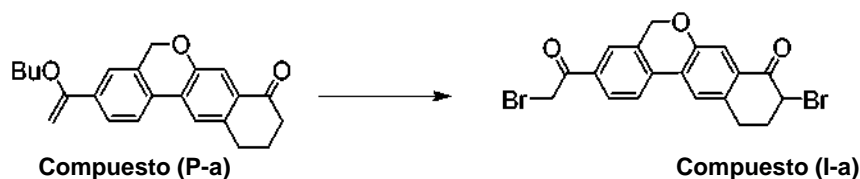
También se pueden emplear reactivos y condiciones de reacción alternativos con respecto a los divulgados con 45 anterioridad. Por ejemplo, se pueden emplear ácidos alternativos. Los ejemplos no limitantes pueden incluir ácido fórmico, ácido acético, ácido propanoico, ácido butanoico, ácido pivalico, ácido pentanoico, ácido benzoico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido hidrofúrico, ácido sulfúrico, ácido sulfuroso, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido nítrico, ácido oxálico y similares, se pueden emplear diversos disolventes, incluyendo pero sin limitación N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidina, 2-metiltetrahidrofurano, tetrahidrofurano, acetato de isopropilo, acetato de etilo, éter *terc*-butil metílico, éter ciclopentil metílico, dietiléter, éter diisopropílico, acetona, metil etil 50 cetona, metil isobutil cetona, éter diisopropílico, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, cloroformo, acetonitrilo, tolueno, diclorometano, dimetilsulfóxido de 1,2-dicloroetano, metanol, etanol, n-propanol, 2-propanol, butanol, *terc*-butanol, benceno, nitrometano y agua.

La temperatura de reacción puede variar de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 100 °C y la duración de 55 tiempo de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 48 horas.

Preparación de Compuesto (I-a) a partir del Compuesto (K)

Se puede sintetizar el **Compuesto (I-a)** a partir del **Compuesto (K)** como se describe en los Ejemplos 7 y 8. 60

Ejemplo 12: Síntesis alternativa hasta el Compuesto (I-a)



Preparación del Compuesto (I-a) a partir del Compuesto (P-a)

5 Se puede sintetizar el **Compuesto (I-a)** a partir del **Compuesto (P-a)** en presencia de un agente de bromación, tal como tribromuro de piridinio y en un disolvente, tal como una mezcla de diclorometano y metanol. La reacción puede tener lugar de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 40 °C, y el tiempo de reacción puede ser de aproximadamente 20 minutos a aproximadamente 2 horas.

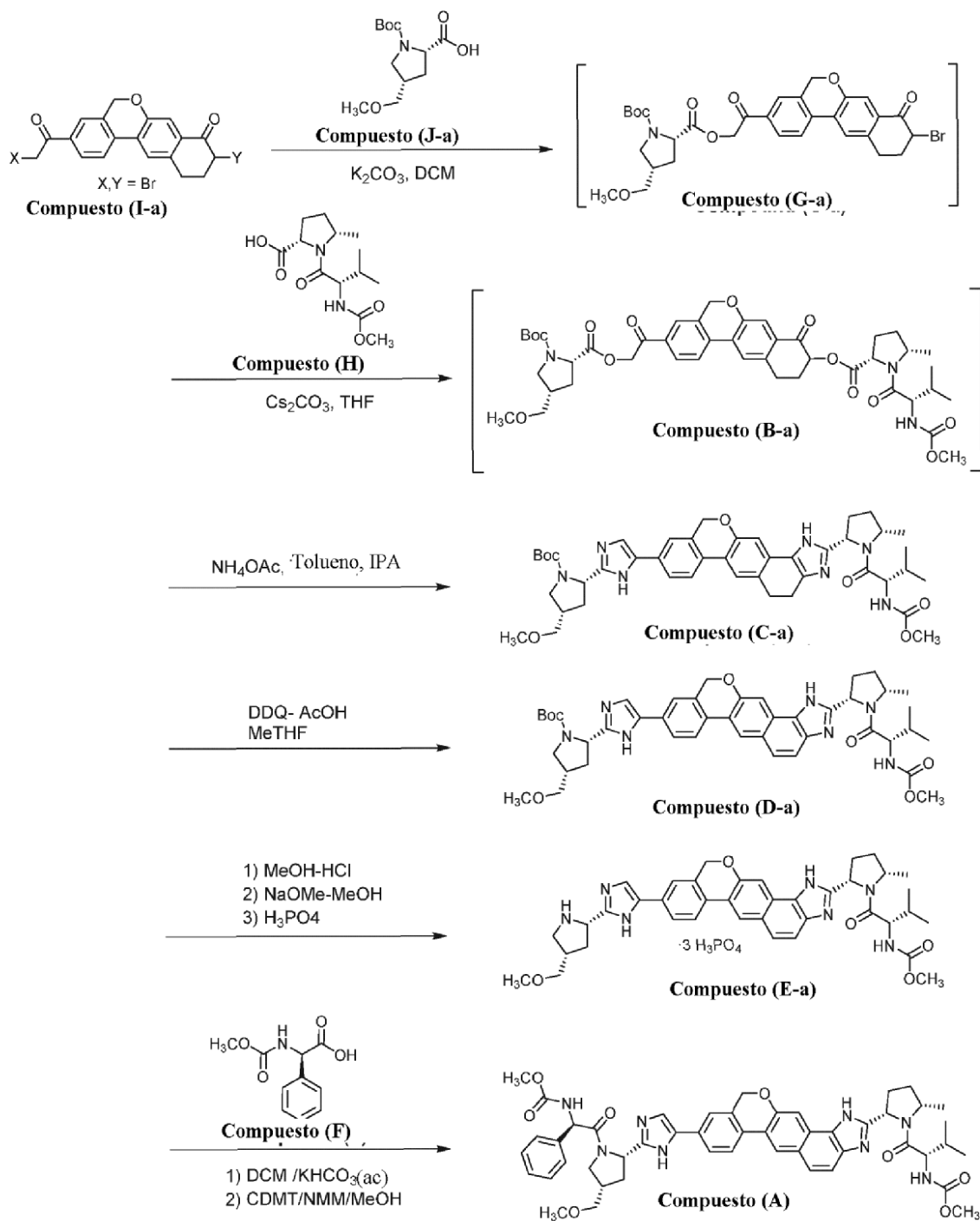
10 También se pueden emplear reactivos y condiciones de reacción alternativos con respecto a los divulgados con anterioridad. Por ejemplo, el material alternativo puede ser el **Compuesto (6)** o 3-acetil-9-bromo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona.

15 Se pueden emplear diversos agentes de bromación. Los ejemplos no limitantes pueden incluir bromo, monocloruro de bromo, N-bromosuccinimida, 5,5-dimetil-1,3-dibromohidantoína, 2,4,4,6-tetrabromo-2,5-ciclohexadienona, ácido dibromoisocianúrico, ácido tribromoisocianúrico, sal de monosodio de ácido N-bromoisocianúrico, N-bromo ftalimida, N-bromo acetamida, N,N-dibromo-4-metilbencenosulfonamida, bromato sódico, bromato de litio, bromato potásico, tribromuro de tetra-n-butilamonio, tribromuro de trimetilfenilamonio, tribromuro de trimetilamonio, tribromuro de trietilamonio, bromo sobre un soporte polimérico, tribromuro de 4-(dimetilamino)piridina, polímero de tribromuro de piridinio ligado, bromotriclorometano, hipobromito sódico, hipobromito de litio, hipobromito potásico, hipobromito de berilio, hipobromito de magnesio, hipobromito cálcico, N,N-dibromobencenosulfonamida, bromito sódico, bromito de litio, bromito potásico, N-bromo glutarimida, 1,3-dibromo-2,4-imidazolidinadiona, 3-bromo-1-cloro-5,5-dimetilhidantoína, 1 -bromo-5 -etil-3,5 -dimetil-2,4-imidaolidinediona, 1,3-dibromo-5-etil-5-metilhidantoína, 1,3,-dibromo-5-isopropil-5-metilhidantoína, 3-bromo-5-metil-5-fenil-imidaolidin-2,4-diona, dibromo(trifenil)fosforano, tetrabromuro de carbono, bromoformo, dibromometano, hexabromoacetona, bromuro de litio, bromuro sódico, bromuro potásico, bromuro de cesio, bromuro de berilio, bromuro de magnesio, bromuro cálcico, bromuro de aluminio, bromuro de indio, bromuro de titanio, bromuro ferroso, bromuro férrico, bromuro de estaño y ácido bromhídrico.

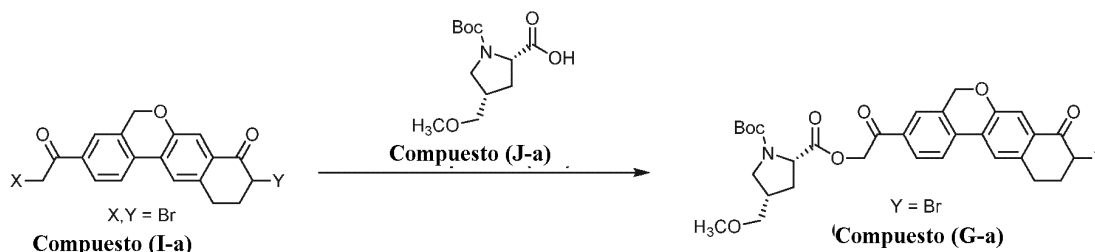
30 Los disolventes alternativos pueden ser dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidina, 2-metiltetrahidrofurano, tetrahidrofurano, acetato de isopropilo, acetato de etilo, éter *terc*-butil metílico, éter ciclopentil metílico, dietiléter, éter diisopropílico, acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona, éter diisopropílico, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, cloroformo, acetonitrilo, tolueno, diclorometano, 1,2-dicloroetano, etanol, n-propanol, 2-propanol, butanol, *terc*-butanol, benceno y nitrometano.

35 La temperatura de reacción puede variar de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 60 °C y la duración de tiempo de aproximadamente 12 minutos a aproximadamente 24 horas.

Ejemplo 13: Síntesis del Compuesto (A)



1ª alquilación: Conversión del Compuesto (I-a) en el Compuesto (G-a)



Se agitaron el **Compuesto (I-a)** (45 g, 1,0 equiv.), el **Compuesto (J-a)** (26,7 g, 1,03 equiv.) y carbonato potásico (20,7 g, 1,5 equiv.) en diclorometano (450 ml) a aproximadamente 20 °C durante aproximadamente 3-4 horas. Tras completar la reacción, se introdujo agua (450 ml) en el reactor y se agitó la mezcla. Se separaron las fases, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución de NaH₂PO₄ 2 % en peso/NaCl al 10 % en peso (450 ml). La fase orgánica se concentró a continuación y el disolvente se intercambió de diclorometano a tetrahidrofurano. Una muestra purificada del **Compuesto (G-a)** tiene el siguiente espectro: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,90-7,94 (m, 1H), 7,81-7,85 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 5,19-5,56 (2dd, 2H), 5,17 (s, 2H), 4,73 (t, 1H), 4,39-4,48 (m, 1H), 3,70-3,77 (m, 1H), 3,37-3,45 (m, 2H), 3,33-3,35 (d, 3H), 3,28-3,32 (m, 1H), 3,20-3,25 (dd, 1H), 2,92-2,96 (dt, 1H), 2,44-2,59 (m, 4H), 1,97-2,09 (m, 1H), 1,44 (d, 9H).

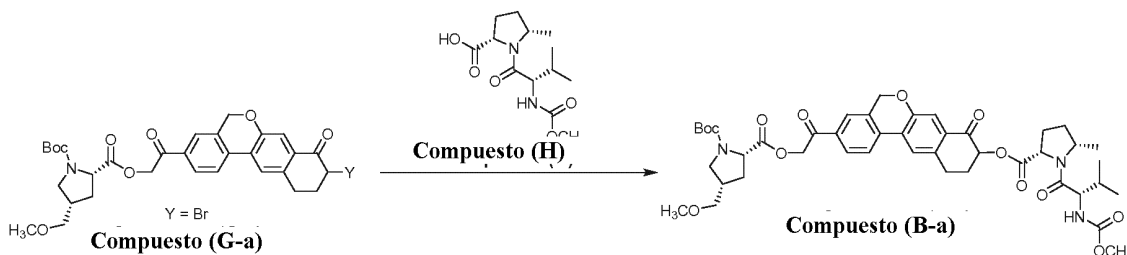
También se pueden emplear reactivos y condiciones de reacción alternativos con respecto a los divulgados con anterioridad. Por ejemplo, los materiales de partida alternativos pueden ser el **Compuesto (I)** en el que X puede ser -Cl, -Br, -OTs, -OSO₂Ph, -OSO₂Me, -OSO₂CF₃, -OSO₂R y -OP(O)(OR)₂ e Y puede ser -Cl, -Br, -OTs, -OSO₂Ph, -OSO₂Me, -OSO₂CF₃, -OSO₂R y -OP(O)(OR)₂. R puede ser alquilo, haloalquilo o un arilo opcionalmente sustituido.

Se pueden emplear también diversas bases, tales como sales de fosfato (incluyendo pero sin limitación KH₂PO₄, K₃PO₄, Na₂HPO₄, y Na₃PO₄) y sales de carbonato (incluyendo pero sin limitación Na₂CO₃, Cs₂CO₃, y NaHCO₃). Cuando el material de partida es el **Compuesto (J)**, también se pueden usar KHCO₃ o sales preformadas potásico, sodio y and cesio del **Compuesto (J)**.

Los disolventes alternativos pueden incluir 2-metiltetrahidrofurano, tetrahidrofurano, acetato de isopropilo, acetato de etilo, éter *terc*-butil metílico, éter ciclopentil metílico, dimetilformamida, acetona, MEK y MIBK.

La temperatura de reacción puede variar de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 60 °C.

2^a alquilación: Conversión del Compuesto (G-a) en el Compuesto (B-a):



Se mezcló una disolución del **Compuesto (G-a)** (preparada como se describe anteriormente partiendo de 45 g del **Compuesto (I-a)**) con el **Compuesto (H)** (42,9 g, 1,5 equiv.), y carbonato de cesio (26, 1 g, 0,8 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 40-45 °C hasta que la reacción fue completa y posteriormente se enfrió a aproximadamente 20 °C. Se añadió agua (450 ml) y acetato de etilo (225 ml) y la mezcla se agitó. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (150 ml). Se concentró la fase orgánica combinada y se intercambió el disolvente por tolueno. Una muestra purificada del **Compuesto (B-a)** tiene el siguiente espectro: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,90-7,93 (m, 1H), 7,81-7,83 (m, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,63-7,64 (d, 1H), 7,59-7,60 (d, 1H), 5,52-5,63 (m, 1H), 5,30-5,43 (c, 1H), 5,13-5,23 (s+m, 3H), 4,56-4,64 (m, 2H), 4,39-4,48 (m, 1H), 4,20-4,27 (m, 1H), 3,62-3,79 (m, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,36-3,45 (m, 2H), 3,34-3,35 (d, 3H), 3,07-3,25 (m, 3H), 2,59-2,37 (m, 5H), 1,97-2,16 (m, 3H), 1,60 (s, 3H), 1,38-1,45 (m, 12H), 0,91-1,03 (m, 6H).

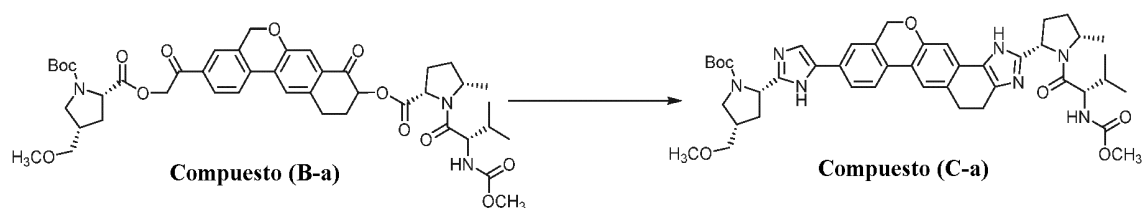
También se pueden emplear reactivos y condiciones de reacción alternativos con respecto a los divulgados con anterioridad. Por ejemplo, los materiales de partida alternativos pueden incluir el **Compuesto (G)** en el que Y puede ser -Cl, -Br, -OTs, -OSO₂Ph, -OSO₂Me, -OSO₂CF₃, -OSO₂R, o -OP(O)(OR)₂, donde R es alquilo, arilo o arilo sustituido. En algunas realizaciones, el arilo sustituido puede ser un arilo que tenga uno o más sustituyentes, tales

como alquilo, alcoxi, hidroxilo, nitro, halógeno y otros como se ha comentado anteriormente.

Se pueden emplear diversas bases. Los ejemplos no limitantes pueden incluir sales de fosfato (incluyendo pero sin limitación KH_2PO_4 , K_3PO_4 , Na_2HPO_4 , y Na_3PO_4) y sales de carbonato (incluyendo pero sin limitación K_2CO_3 o Na_2CO_3). Si el **Compuesto (H)** se usa como material de partida, se pueden emplear Li_2CO_3 o sales preformadas potásico, sodio y cesio del **Compuesto (H)**.

Los disolventes alternativos pueden incluir 2-metiltetrahidrofurano, diclorometano, tolueno, mezclas de THF/Tolueno, acetato de isopropilo, acetato de etilo, 1-metil-2-pirrolidiona, N,N-dimetilacetamida, acetona, MEK y MIBK. Un aditivo alternativo puede ser yoduro potásico y la temperatura de reacción puede variar de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 60 °C o de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 50 °C.

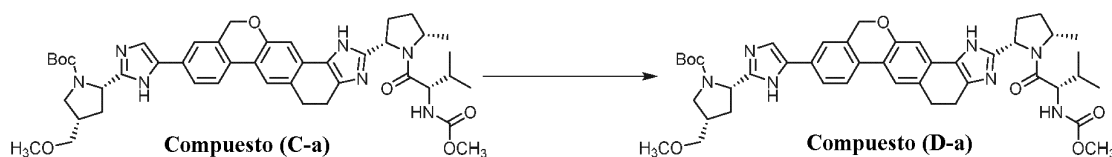
Ciclación: Conversión del Compuesto (B-a) en el Compuesto (C-a)



Se introdujo una disolución en tolueno del **Compuesto (B-a)** (604 g disolución a partir de 45 g del **Compuesto (I-a)**) en un recipiente de reacción que contenía acetato amónico (185,2 g) e isopropanol (91,0 g). Se agitaron los contenidos del reactor a aproximadamente 90 °C hasta que la reacción fue completa (de aproximadamente 16 a 24 horas). Se enfrió la mezcla de reacción a aproximadamente 45 °C y posteriormente se permitió la sedimentación para la separación de fases. Se añadió agua (226 g) a la fase orgánica, y se separó la mezcla resultante a aproximadamente 30 °C. Se añadieron metanol (274 g), celite (26,9 g) y una disolución acuosa de hidróxido sódico (67,5 g, 50 %) y cloruro sódico (54,0 g) en agua (608 g) a la fase orgánica y se agitó la mezcla resultante durante un mínimo de 30 minutos. Después, la mezcla se filtró a través de celite y se aclaró con una mezcla de tolueno (250 g) e isopropanol (11 g). Se separó el filtrado bifásico y se añadió agua (223 g) a la fase orgánica y se agitó la mezcla resultante a aproximadamente 30 °C durante al menos 15 minutos. La mezcla se filtró a través de celite y se aclaró con tolueno (91 g). La fase orgánica se concentró por medio de destilación a vacío para dar 355 g y se añadió durante 30 minutos a otro reactor que contenía *n*-heptano (578 g). Se filtra la suspensión resultante, se lava la torta húmeda con *n*-heptano (450 ml) y se seca en un horno a vacío para proporcionar el **Compuesto (C-a)**. Una muestra purificada del **Compuesto (C-a)** tiene el siguiente espectro: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 12,27-11,60 (m, 1 H), 11,18-10,69 (m, 1 H), 7,83 - 7,44 (m, 4 H), 7,36 (d, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 7,28 - 7,05 (m, 1 H), 5,65 - 5,25 (m, 1H), 5,25 - 4,83 (m, 4 H), 4,34 - 4,03 (m, 2 H), 3,93 - 3,63 (m, 4 H), 3,52 (s, 1 H), 3,35 (d, $J = 2,4$ Hz, 4 H), 3,19 - 2,94 (m, 4 H), 2,88 (dd, $J = 12,0, 7,9$ Hz, 3 H), 2,66 - 1,85 (m, 5 H), 1,79 (s, 5 H), 1,37 - 1,12 (m, 6H), 1,04-0,98 (m, 6 H), 0,82 (t, $J = 7,7$ Hz, 2 H).

También se pueden emplear reactivos y condiciones de reacción alternativos con respecto a los divulgados con anterioridad. Por ejemplo, reactivos alternativos, en vez de acetato amónico, pueden incluir hexametildisilazano, amoniaco, formiato amónico, propionato de amonio, hexanoato de amonio y octanoato de amonio. Se pueden emplear diversos disolventes, tales como tolueno, xileno, un alcohol (incluyendo pero sin limitación isopropanol, 1-propanol, 1-butanol, 2-butanol, 2-metoxietanol y se pueden emplear glicoles, tales como etilenglicol y propilenglicol). Los catalizadores/aditivos alternativos pueden incluir estearato de magnesio, ácido acético, ácido propiónico y anhídrido acético. La temperatura de reacción puede variar de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 110 °C o de aproximadamente 85 °C a aproximadamente 95 °C.

Dehidrogenación: Conversión del Compuesto (C-a) en el Compuesto (D-a):



Preparación del **Compuesto (D-a)** usando DDQ como oxidante:

Una disolución del **Compuesto (C-a)** (255,84 g) en 2-metiltetrahidrofurano (1535 ml) se enfrió a aproximadamente 0 °C y se añadió ácido acético (0,92 ml). A esta mezcla se añadió una disolución de DDQ (76,98 g) en 2-

metiltetrahidrofurano (385 ml) durante aproximadamente 30 minutos. Tras completar la reacción, se añadió una disolución acuosa de hidróxido potásico al 10 % en peso (1275 ml) durante 30 minutos y se calentó la mezcla a aproximadamente 20 °C. Se añadió celite (101,5 g) y se filtró la suspensión a través del celite (50,0 g) y se aclaró la torta filtrante con 2-metiltetrahidrofurano (765 ml). Las fases del filtrado se separaron. La fase orgánica se lavó sucesivamente con disolución acuosa de hidróxido potásico (1020 ml, 10 % en peso), disolución acuosa de bisulfito sódico (1020 ml, 10 % en peso), disolución acuosa de bicarbonato sódico (1020 ml, 5 % en peso) y disolución acuosa de cloruro sódico (1020 ml, 5 % en peso). A continuación, se concentró la fase orgánica hasta un volumen de aproximadamente 650 ml. Se añadió éter ciclopentil metílico (1530 ml) y se concentró la disolución resultante hasta un volumen de aproximadamente 710 ml. La temperatura se ajustó a aproximadamente 40 °C y se añadió el **Compuesto (D-a)** (1,0 g). La mezcla se agitó hasta formar una suspensión, a continuación se añadió éter metil *terc*-butílico (2300 ml) durante aproximadamente 3 horas. La suspensión se enfrió a aproximadamente 20 °C durante aproximadamente 2 horas y se filtró. La torta filtrante se aclaró con éter metil *terc*-butílico (1275 ml) y se secó en un horno de vacío a aproximadamente 40 °C para proporcionar el **Compuesto (D-a)**. Una muestra purificada del **Compuesto (D-a)** tiene el siguiente espectro: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 13,05-10,50 (comp m, 2H), 8,65-6,95 (m comp, 8H), 5,50-5,35 (m, 2H), 5,25-4,60 (m comp, 3H), 4,35-4,20 (m, 1H), 4,00-3,65 (m comp, 4H), 3,60-3,45 (m, 1H), 3,45-3,25 (m comp, 4H), 3,25-3,00 (m comp, 2H), 2,95-1,65 (m comp, 6H), 1,47 (s a, 9H), 1,40-1,25 (m comp, 2H), 1,20-0,70 (comp m, 9H).

Preparación alternativa del **Compuesto (D-a)** usando MnO₂ como oxidante:
 Se agita una mezcla del **Compuesto (C-a)** (50,0 g), óxido de manganeso (IV) (152,8 g) y diclorometano (500 ml) a aproximadamente 20 °C. Tras completar la reacción, se añadió celite (15 g). La suspensión resultante se filtró a través de celite (20 g) y la torta filtrante se aclaró con diclorometano (500 ml). El filtrado se concentró se intercambió el disolvente por éter ciclopentil metílico (250 ml). Se calentó la disolución resultante a aproximadamente 60 °C y se trató con una disolución acuosa de hidróxido potásico (250 ml, 10 % en peso). Se agita la mezcla bifásica a aproximadamente 45 °C durante aproximadamente 12 horas. Posteriormente, se separan las fases y la fase orgánica se concentra hasta un volumen de aproximadamente 150 ml. El concentrado se filtra, se añade el **Compuesto (D-a)** y se agita a aproximadamente 40 °C para obtener una suspensión. Se añadió éter metil *terc*-butílico (450 ml) se añadió a la suspensión durante 30 minutos y se enfrió la mezcla resultante a aproximadamente 20 °C. Se filtró el sólido precipitado, se aclaró con éter metil *terc*-butílico (250 ml) y se secó en un horno de vacío a aproximadamente 40 °C para obtener el **Compuesto (D-a)**.

Preparación alternativa del **Compuesto (D-a)** a través de deshidrogenación catalítica.

Se agitó una mezcla del **Compuesto (C-a)** (2,5 g, 2,7 mmol, 1 equiv.), Pd al 5 %/Al₂O₃ (2,5 g) y 1-propanol (25 ml, desgasificado) a la temperatura de reflujo en un entorno inerte durante aproximadamente 5,5 horas. Posteriormente, se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se filtró a través de celite, y el residuo se aclaró con 1-propanol (2x5 ml) para obtener una disolución del **Compuesto (D-a)**.

También se pueden emplear reactivos y condiciones de reacción alternativos con respecto a los divulgados con anterioridad. Por ejemplo, en un esquema de reacción que emplea oxidantes estequiométricos, los oxidantes alternativos pueden incluir óxido de manganeso (IV), acetato de cobre (II), trifluoroacetato de cobre (II), cloruro de cobre (II), bromuro de cobre (II), bromo (Br₂), yodo (I₂), *N*-clorosuccinimida, *N*-bromosuccinimida, *N*-yodosuccinimida, 1,4-benzoquinona, tetracloro-1,4-benzoquinona (cloranilo), nitrato amónico cérico, agua oxigenada, *terc*-butil hidroperóxido, di-*terc*-butil peróxido, peróxido de benzoílo, oxígeno (O₂), hipoclorito sódico, hipobromito sódico, hipoclorito de *terc*-butilo, Oxona, diacetoxiyodobenceno y bis(trifluoroacetoxi)yodobenceno. Se pueden emplear diversos aditivos, y los ejemplos no limitantes pueden ser bases de carbonato (por ejemplo, carbonato potásico, bicarbonato potásico, carbonato sódico, bicarbonato sódico y similares), aminas (por ejemplo, trietilamina, diisopropilamina y similares) y ácidos (por ejemplo, ácido trifluoroacético, ácido tricloroacético, ácido benzoico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido *para*-toluensulfónico, ácido metanosulfónico, acetato sódico, acetato potásico y similares). La temperatura de reacción puede variar de aproximadamente -10 °C a 80 °C. La reacción puede tener lugar en disolventes, tales como disolventes halogenados (por ejemplo, diclorometano, 1,2-dicloroetano, etc.), disolventes aromáticos (por ejemplo, tolueno, xilenos, etc.), disolventes de éter (tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter ciclopentil metílico, 1,2-dimetoxietano, diglime, triglime, etc.), disolventes alcohólicos (por ejemplo, metanol, etanol, *n*-propanol, isopropanol, *n*-butanol, *terc*-butanol, alcohol *terc*-amílico, etilenglicol, propilenglicol, etc.), disolventes de éster (por ejemplo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de *terc*-butilo, etc.), disolventes de cetona (por ejemplo, acetona, 2-butanona, 4-metil-2-pentanona, etc.), disolventes apróticos polares (por ejemplo, acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, *N*-metil-2-pirrolidinona, piridina, dimetilsulfóxido, etc.), disolventes de amina (por ejemplo, trietilamina, morfina, etc.), ácido acético y agua.

En los esquemas de reacción que emplean oxidantes catalíticos, los catalizadores alternativos pueden incluir catalizadores de paladio (por ejemplo, acetato de paladio (II), trifluoroacetato paladio (II), cloruro de paladio (II), bromuro de paladio (II), yoduro de paladio (II), benzoato de paladio (II), sulfato de paladio (II), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), bis(tri-*terc*-butilfosfina)paladio (0), bis(trifenilfosfina)cloruro de paladio (II), bis(acetonitrilo)cloruro de paladio (II), bis(benzonitrilo)cloruro de paladio (II), paladio sobre carbono, paladio sobre alúmina, paladio sobre hidroxapatita, paladio sobre carbonato cálcico, paladio sobre sulfato bórico, hidróxido de paladio (II) sobre carbono), catalizadores de platino (por ejemplo, platino sobre

carbono, óxido de platino (IV), ácido cloroplátinico, cloroplatinato potásico), catalizadores de rodio (por ejemplo, rodio sobre carbono, rodio sobre alúmina, bis(estireno)bis(trifenilfosfina)rodio(0)), catalizadores de rutenio (por ejemplo, rutenio(II) salen, dímero dicloro(*para*-cimen)rutenio(II)), catalizadores de iridio (por ejemplo, cloruro de iridio (III), dicloruro de (1,5-ciclooctadiene)diiridio (I), tetrafluoroborato de bis(1,5-ciclooctadiene)iridio(I), cloruro de bis(trifenilfosfina)(1,5-ciclooctadien)iridio(I) carbonilo, tetrafluoroborato de bis(trifenilfosfina)(1,5-ciclooctadien)iridio(I)), catalizadores de cobre (por ejemplo, cloruro de cobre (I), cloruro de cobre (II), bromuro de cobre (I), bromuro de cobre (II), yoduro de cobre (I), yoduro de cobre (II), acetato de cobre (II), trifluoroacetato de cobre (II), trifluorometanosulfonato de cobre (I), trifluorometanosulfonato de cobre (II), sulfato de cobre (II)), catalizadores de hierro (por ejemplo, sulfato de hierro (II), cloruro de hierro (II), cloruro de hierro (III)), catalizadores de vanadio (por ejemplo, dicloro(etoxi)oxovanadio, dicloro(isopropoxi)oxovanadio), catalizadores de manganeso (por ejemplo, óxido de manganeso (IV), cloruro de manganeso(III) (salen)), catalizadores de cobalto (por ejemplo, acetato de cobalto(II), cloruro de cobalto(II), cobalto(II) salen), cloruro de indio(III), óxido de plata(I), tungstato sódico, catalizadores de quinona (por ejemplo, 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona, 1,4-benzoquinona y tetracloro-1,4-benzoquinona (cloranilo)).

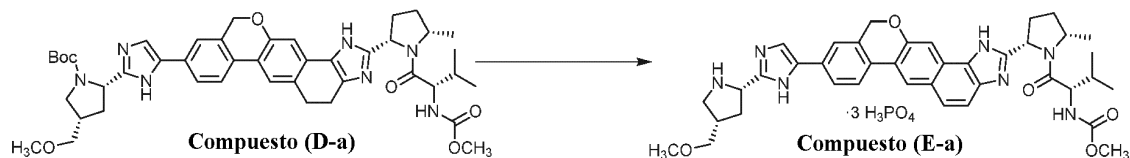
Los co-oxidantes alternativos pueden incluir, pero sin limitación, nitrito sódico, acetato de cobre (II), persulfato sódico, persulfato potásico, persulfato de amonio, perborato sódico, nitrobenzenosulfonato, 2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxilo (TEMPO), piridina-*N*-óxido, agua oxigenada, *tert*-butil hidroperóxido, di-*tert*-butil peróxido, peróxido de benzoilo, oxígeno (O₂), hipoclorito sódico, hipobromito sódico, hipoclorito de *tert*-butilo, oxona, diacetoxiyodobenceno y bis(trifluoroacetoxi)yodobenceno.

Se pueden emplear diversos aceptores de hidrógeno. Los ejemplos no limitantes pueden incluir hidrocarburos insaturados (por ejemplo, *tert*-butiletileno, *tert*-butil acetileno, 2-hexina, ciclohexeno y similares), ésteres de acrilato (por ejemplo, acrilato de metilo, acrilato de etilo, acrilato de isopropilo, acrilato de *tert*-butilo y similares), ésteres de maleato (por ejemplo, maleato de dimetilo, maleato de dietilo, maleato de diisopropilo, maleato de dibutilo y similares), ésteres de fumarato (por ejemplo, fumarato de dimetilo, fumarato de dietilo, fumarato de diisopropilo, fumarato de dibutilo y similares) y quinonas (por ejemplo, cloranilo, 1,4-benzoquinona, etc.).

Se pueden emplear aditivos alternativos, tales como bases de carbonato (por ejemplo, carbonato potásico, bicarbonato potásico, carbonato sódico, bicarbonato sódico, etc.), bases de amina (por ejemplo, trietilamina, diisopropilamina, etc.), fosfinas (por ejemplo, trifenilfosfina, tri(*orto*-tolil)fosfina, triciclohexilfosfina, tri-*n*-butilfosfina, tri-*tert*-butilfosfina, etc.), ácidos (por ejemplo, ácido trifluoroacético, ácido tricloroacético, ácido benzoico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido *para*-toluensulfónico, ácido metanosulfónico, etc.), acetato sódico, *N*-hidroxiftalimida, salen, 2,2'-bipiridina, 9,10-fenantrolina y quinina.

La reacción puede transcurrir a temperaturas que varían de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 120 °C. Se pueden emplear diversos disolventes, incluyendo, pero sin limitación, disolventes halogenados (por ejemplo, diclorometano, 1,2-dicloroetano y similares), disolventes aromáticos (por ejemplo, tolueno, xilenos y similares), disolventes de éter (tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter ciclopentil metílico, 1,2-dimetoxietano, diglime, triglime y similares), disolventes alcohólicos (por ejemplo, metanol, etanol, *n*-propanol, isopropanol, *n*-butanol, *tert*-butanol, alcohol *tert*-amílico, etilenglicol, propilen glicol y similares), disolventes de éster (por ejemplo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de *tert*-butilo y similares), disolventes de cetona (por ejemplo, acetona, 2-butanona, 4-metil-2-pentanona y similares), disolventes apróticos polares (por ejemplo, acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, *N*-metil-2-pirrolidinona, piridina, dimetilsulfóxido y similares), disolventes de amina (por ejemplo, trietilamina, morfolina y similares), ácido acético y agua.

Desprotección: Conversión del Compuesto (D-a) en el Compuesto (E-a):



Se añadió lentamente cloruro de acetilo (135 ml, 5 equiv.) a metanol (750 ml) bajo enfriamiento externo manteniendo la temperatura de la reacción por debajo de 30 °C. Se enfrió la disolución de ácido clorhídrico metanólico resultante a aproximadamente 20 °C, se añadió lentamente durante aproximadamente 1 hora a una disolución del **Compuesto (D-a)** (300 g, 1 equiv.) en metanol (750 ml) mantenida a aproximadamente 60 °C y se aclara con metanol (300 ml). La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 60 °C hasta que la reacción fue completa (aproximadamente 1 hora) y posteriormente se enfrió a aproximadamente 5 °C. Se ajustó la mezcla de reacción hasta pH 7-8 mediante la adición de metóxido sódico (disolución en metanol al 25 % en peso, 370 ml) durante aproximadamente 20 minutos al tiempo que se mantenía la temperatura de reacción por debajo de aproximadamente 20 °C. Se añadieron ácido

fosfórico (85 % en peso, 26 ml, 1 equiv.) y celite (120 g) a la mezcla de reacción, que posteriormente se ajustó a aproximadamente 20 °C, se filtró y se aclaró la torta filtrante con metanol (1050 ml). Se filtró el filtrado combinado y se trató con ácido fosfórico (85 % en peso, 104 ml, 4 equiv.). Se ajustó la mezcla a aproximadamente 60 °C, se introdujeron cristales seminales del **Compuesto (E-a)** (1,5 g), se sometió a curado a 60 °C durante 4 horas y se enfrió lentamente hasta aproximadamente 20 °C durante aproximadamente 7,5 horas. El producto precipitado se filtró, se lavó con metanol (2 x 600 ml) y se secó en un horno de vacío a aproximadamente 45 °C para proporcionar el **Compuesto (E-a)**. RMN ¹H (400 MHz, D₂O) δ 7,53-6,77 (comp m, 8H), 5,24-4,80 (m comp, 3H), 4,59-4,38 (m comp, 2H), 4,15-3,90 (m, 1H), 3,65-3,38 (m comp, 5H), 3,36-3,14 (m comp, 4H), 2,75 (s, 1H), 2,87-2,66 (m, 1H), 2,29-1,60 (m comp, 6H), 1,27 (d, 3H), 0,76 (m, 6H).

También se pueden emplear reactivos y condiciones de reacción alternativos con respecto a los divulgados con anterioridad. Se conocen bien diversos agentes de desprotección por parte de los expertos en la técnica e incluyen los divulgados en T.W. Greene & P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis (4^a edición) J. Wiley & Sons. Por ejemplo, se puede usar una amplia gama de ácidos, incluyendo pero sin limitación ácido fosfórico, ácido trifluoroacético, ácido p-toluensulfónico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencensulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido 4-bromobencensulfónico, cloruro de tionil y cloruro de trimetilsililo. Se puede emplear una amplia gama de disolventes, incluyendo, pero sin limitación, agua, etanol, acetonitrilo, acetona, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y tolueno. La desprotección puede transcurrir a temperaturas que varían de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 110 °C o de aproximadamente 55 °C a aproximadamente 65 °C.

Se puede emplear una amplia gama de bases como agente de neutralización. Los ejemplos no limitantes pueden incluir fosfato sódico dibásico, fosfato potásico dibásico, bicarbonato potásico, hidróxido de litio, hidróxido sódico, hidróxido potásico, trietilamina, N, N-diisopropiletilamina y 4-metilmorfolina. Se pueden usar diversos disolventes para la neutralización, tales como agua, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-butanol, acetona, acetonitrilo, 2-butanona, 4-metil-2-pentanona, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, 1,4-dioxano, acetato de etilo, acetato de isopropilo, diclorometano y dicloroetano. La neutralización puede transcurrir a temperaturas que varían de aproximadamente -20 °C a aproximadamente 60 °C o de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 15 °C.

Se pueden emplear diversos reactivos de cristalización. Los ejemplos no limitantes pueden ser ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido etanosulfónico, ácido bencensulfónico, ácido 4-bromobencensulfónico, ácido oxálico y ácido glucurónico. Los disolventes para la cristalización pueden incluir, pero sin limitación, agua, etanol, 1-propanol, 2-propanol y acetonitrilo. La cristalización puede transcurrir a temperaturas que varían de aproximadamente -20 °C a aproximadamente 100 °C.

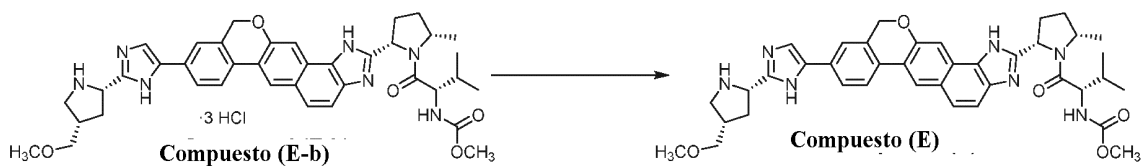
Basificación libre del **Compuesto (E-a)** para preparar el **Compuesto (E)**



Se disolvió el **Compuesto (E-a)** (10,0 g, 10,1 mmol) en agua (100 g) y posteriormente se añadieron secuencialmente diclorometano (132 g) e hidróxido de amonio al 28 % (7,2 g). Se agitó la mezcla bifásica durante 45 minutos. Se añadió celite (2,2 g), se filtró la mezcla a través de un lecho de celite adicional (5,1 g) y a continuación se separaron las fases. Se lavó la fase orgánica inferior con agua (50 g) y a continuación se concentró por medio de evaporación rotatoria para producir el **Compuesto (E)**. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,35-7,17 (m, 8H), 5,6-4,68 (m, 3H), 4,41-3,96 (m, 2H), 3,96-3,72 (s a, 1H), 3,74-3,48 (m, 2H), 3,42 (d, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,28 (s, 1H), 3,19-3,01 (m, 1H), 3,00-2,79 (m, 1H), 2,69-1,82 (m, 6H), 1,80-1,45 (m, 3H), 1,21-0,73 (m, 8H).

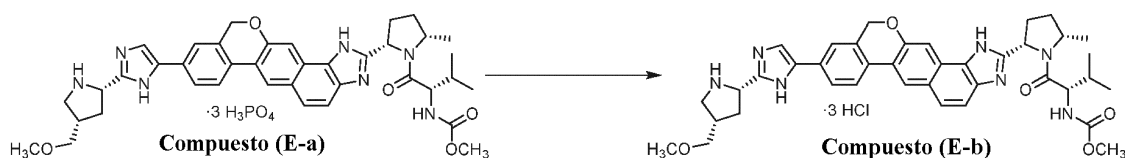
También se pueden emplear reactivos y condiciones de reacción alternativos con respecto a los divulgados con anterioridad. Por ejemplo, se pueden usar sales de tris-hidrocloruro del **Compuesto (E)**. Se pueden emplear diversas bases, tales como carbonato sódico, carbonato potásico, hidróxido sódico e hidróxido potásico. Se pueden emplear diversos disolventes, tales como 2-metiltetrahidrofurano y acetato de etilo. La temperatura puede variar de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 25 °C.

Basificación libre alternativa del **Compuesto (E-b)** para preparar el **Compuesto (E)**



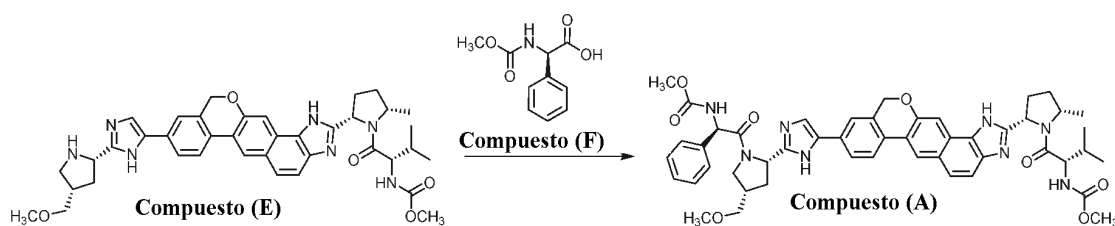
Se disolvió el **Compuesto (E-b)** (15,2 g) en agua (100 g) y posteriormente se añadieron secuencialmente diclorometano (132 g) e hidróxido de amonio al 28 % (7,4 g). Se agitó la mezcla bifásica durante aproximadamente 45 minutos. Se añadió celite (2,1 g), se filtró la mezcla a través de un lecho de celite adicional (5,2 g) y a continuación se separaron las fases. Se lavó la fase orgánica inferior con agua (50 g) y a continuación se concentró por medio de evaporación rotatoria para producir el **Compuesto (E)**. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,92-6,73 (m, 8H), 5,51-4,90 (m, 2H), 4,63-4,30 (m, 3H), 4,21-3,78 (m, 1H), 3,73-3,46 (m, 5H), 3,40-3,19 (m, 4H), 3,07-2,49 (m, 3H), 2,41-1,61 (m, 6H), 1,44-1,14 (m, 2H), 1,04-0,55 (m, 7H).

Conversión de sal del **Compuesto (E-a)** en el **Compuesto (E-b)**



Se calentó una disolución del **Compuesto (E-a)** (10,0 g, 10,1 mmol), una disolución de HCl al 37 % (10 g) en agua (20 g) y acetonitrilo (30 g) a aproximadamente 50 °C y se agitó durante aproximadamente 1 hora. La disolución se enfrió a aproximadamente 20 °C y se introdujo acetonitrilo (58 g) en el reactor durante el tiempo que se formó una suspensión. La suspensión se agitó durante aproximadamente 21 h y a continuación se añadió acetonitrilo adicional (39 g). La suspensión se enfrió a aproximadamente 0 °C, se mantuvo durante aproximadamente 60 minutos y se aislaron posteriormente los sólidos mediante filtración, se aclaró con agua en acetonitrilo al 7 % (p/p) (22 g) previamente enfriada a aproximadamente 5 °C. Se eliminó el líquido parcialmente de la torta filtrante para permitir la obtención del **Compuesto (E-b)**. RMN ¹H (400 MHz, D₂O) δ 7,92-6,73 (m, 8H), 5,51-4,90 (m, 2H), 4,63-4,30 (m, 3H), 4,21-3,78 (m, 1H), 3,73-3,46 (m, 5H), 3,40-3,19 (m, 4H), 3,07-2,49 (m, 3H), 2,41-1,61 (m, 6H), 1,44-1,14 (m, 2H), 1,04-0,55 (m, 7H).

Reacción de acoplamiento del Compuesto (E) y el Compuesto (F) para preparar el Compuesto (A)



Se introdujeron 2-cloro-4,6-bis[3-(perfluorohexil)propiloxi]-1,3,5-triazina ("CDMT") (2,2 giv) y metanol (8,9 g) en un matraz y se enfrió la suspensión a aproximadamente 0 °C. A la mezcla se le añadió NMM (1,3 g) durante aproximadamente 5 minutos, manteniendo una temperatura interna de menos de 20 °C. La disolución se agitó durante aproximadamente 20 minutos para producir una disolución de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolino en metanol.

A una disolución del **Compuesto (E)** (7,1 g) en diclorometano (170 g) se añadió el **Compuesto (F)** (2,8 g). La disolución de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolino en metanol se añadió durante 2 minutos seguido de un aclarado de metanol (1,1 g). Después de aproximadamente 2,5 h, se lavó secuencialmente la disolución de reacción completa con disolución acuosa de bicarbonato potásico al 10 % (40 ml), ácido clorhídrico al 3 % (40 ml) y disolución acuosa de bicarbonato potásico al 10 % (40 ml). Se lavó la fase orgánica inferior con agua (40 ml), se filtró y a continuación se concentró por medio de evaporación rotatoria para producir el **Compuesto (A)**. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,56-6,67 (m, 13H), 5,76-4,94 (m, 4H), 4,86-4,67 (m, 1H), 4,47-3,98 (m, 1H), 3,98-2,72 (m, 15H), 2,74-1,77 (m, 7H), 1,77-1,40 (m, 2H), 1,39-0,53 (m, 8H).

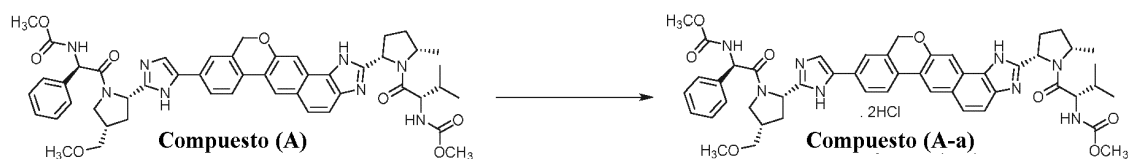
También se pueden emplear reactivos y condiciones de reacción alternativos con respecto a los divulgados con

anterioridad. Por ejemplo, se pueden usar sales de tris-fosfato o sales de tris-clorhidrato del **Compuesto (G)** como material de partida alternativo. La reacción también puede tener lugar en un intervalo de temperaturas de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 20 °C. Los agentes de acoplamiento alternativos incluyen, pero sin limitación, EDC/HOBt, HATU, HBTU, TBTU, BOP, PyClOP, PyBOP, DCC/HOBt, COMU, EDCI/Oxyma, T3P y tetrafluoroborato de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio. Bases alternativas que se pueden emplear pueden ser diisopropiltilamina. La reacción puede tener lugar en DMF y a temperaturas que varían de aproximadamente -20 °C a aproximadamente 30 °C.

Formación de sal y cristalización del Compuesto (A)

10

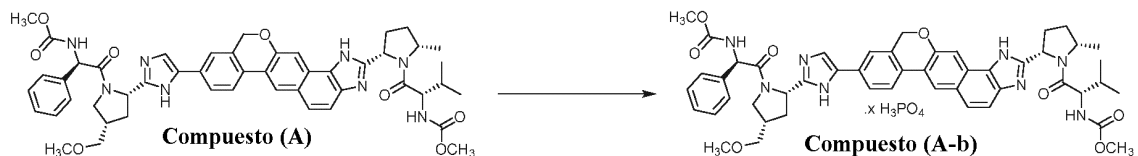
Cristalización del Compuesto (A-a)



- 15 Se introdujeron el **Compuesto (A)** (10 g) y etanol (125 ml) en un matraz y se calentó posteriormente a aproximadamente 45 °C. Se añadió ácido clorhídrico concentrado (2,3 ml) seguido de cristales seminales del **Compuesto (A-a)** (5 mg). La mezcla se enfrió a aproximadamente 20 °C durante aproximadamente 5 h y se mantuvo durante aproximadamente 11 h adicionales. Los sólidos se aislaron por filtración, se lavó con etanol (2 x 20 ml) y se eliminó el líquido para producir el **Compuesto (A-a)**. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,94-7,22 (m, 14H), 5,78-5,11 (m, 5H), 4,53-4,04 (m, 1H), 3,99-3,57 (m, 10H), 3,57-3,41 (m, 2H), 2,99-2,24 (m, 5H), 2,24-1,85 (m, 3H), 1,80-1,50 (m, 2H), 1,39-0,73 (m, 8H).

20

Cristalización alternativa del Compuesto (A-b)



25

Se introdujo el **Compuesto (A)** (25,0 g) seguido de etanol (125 ml) y 10% H₃PO₄ (250 ml) en un recipiente de reacción. Se introdujo el **Compuesto (A-b)** (100 mg) en la disolución y se agitó durante aproximadamente 17,5 h. Los sólidos se aislaron por filtración, se lavó con etanol (2 x 5 ml), se eliminó el líquido, y se secó en un horno de vacío para producir el **Compuesto (A-b)**. RMN ¹H (400 MHz, D₂O) δ 7,76-6,48 (m, 13H), 5,53-4,90 (m, 3H), 4,60-4,32 (m, 2H), 4,29-3,76 (m, 1H), 3,70-2,75 (m, 14H), 2,66-1,51 (m, 8H), 1,51-1,09 (m, 3H), 1,05-0,45 (m, 7H).

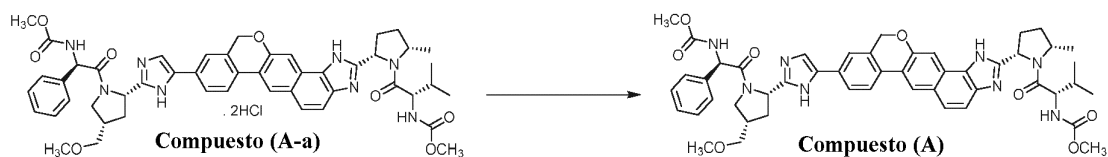
30

También se pueden emplear reactivos y condiciones de reacción alternativos con respecto a los divulgados con anterioridad. Por ejemplo, los ácidos alternativos pueden ser ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido L-tartárico. Se pueden emplear diversos disolventes, tal como metanol, etanol, agua e isopropanol. La reacción puede tener lugar a temperaturas que varían de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 60 °C.

35

Basificación libre del Compuesto (A)

- 40 Basificación libre del **Compuesto (A-a)** para preparar el **Compuesto (A)**

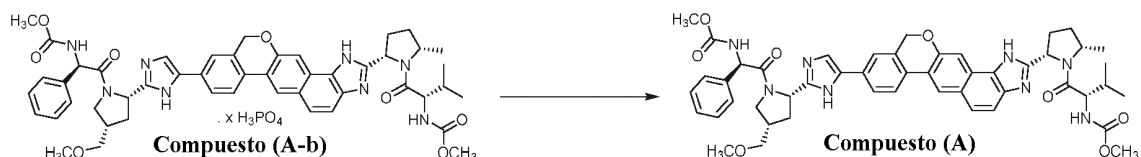


45

Se introdujeron el **Compuesto (A-a)** (18,2 g) seguido de acetato de etilo (188 g) y bicarbonato potásico al 10 % (188 g) en un recipiente de reacción y se agitó la mezcla durante aproximadamente 25 minutos. Las fases se separaron y se lavó la fase orgánica superior posteriormente con agua (188 ml). Se concentró la disolución orgánica resultante,

se añadió etanol (188 g) y la disolución se evaporó para producir un concentrado (75 g). Se añadió el concentrado resultante en agua (376 g) para producir una suspensión. Los sólidos se aislaron por filtración, se lavó con agua (38 g), se eliminó el líquido y se secó en un horno de vacío a aproximadamente 50 °C para producir el **Compuesto (A)**.

5 Basificación libre alternativa del **Compuesto (A-b)** para preparar el **Compuesto (A)**



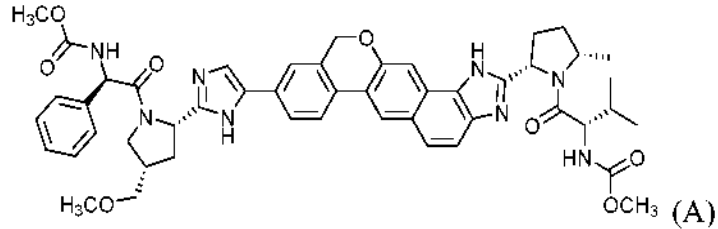
10 Se introdujeron el **Compuesto (A-b)** (3,0 g) seguido de EtOAc (15 ml) y KHCO_3 al 10 % (15 ml) en un recipiente de reacción y se comenzó la agitación. Después de aproximadamente 5 h, las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua (15 ml) y posteriormente se concentró por medio de evaporación rotatoria a vacío. El residuo se recogió en EtOH (4,5 ml) y a continuación se añadió agua (30 ml) para producir una suspensión. Después de aproximadamente 15 min, los sólidos se aislaron por filtración aclarando con agua (3x3 ml). Los sólidos se secaron a una temperatura de aproximadamente 50 a 60 °C en un horno de vacío durante aproximadamente 15 h para producir el **Compuesto (A)**.

15 También se pueden emplear reactivos y condiciones de reacción alternativos con respecto a los divulgados con anterioridad. Por ejemplo, una base alternativa puede ser hidróxido de amonio o fosfato potásico dibásico. Se pueden emplear diversos disolventes, tales como etanol y agua. La reacción puede transcurrir a temperaturas que varían de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 25 °C.

20

REIVINDICACIONES

1. Un método de preparación de un compuesto de fórmula (A):

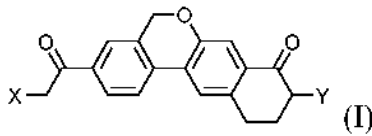


5

o una de sus sales o sus solvatos, que comprende las etapas de:

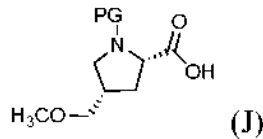
(a) poner en contacto un compuesto de fórmula (I):

10

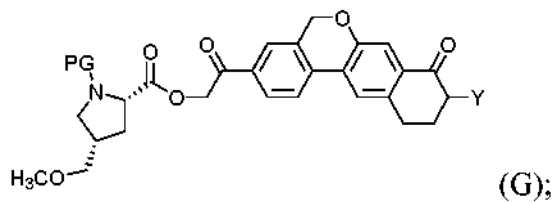


o un estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros del mismo, con un compuesto de fórmula (J) o una sal del mismo:

15



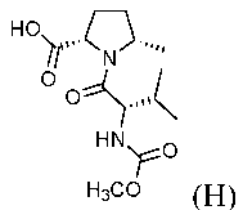
en condiciones suficientes para producir un compuesto de fórmula (G):



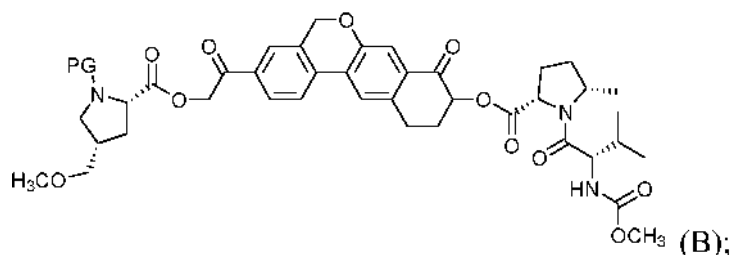
20

o un estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros del mismo,
(b) poner en contacto el compuesto de fórmula (G) con un compuesto de fórmula (H) o una sal del mismo:

25

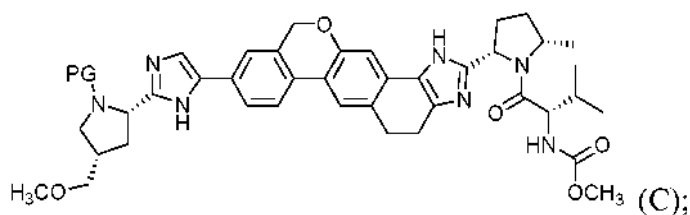


en condiciones suficientes para producir un compuesto de fórmula (B):



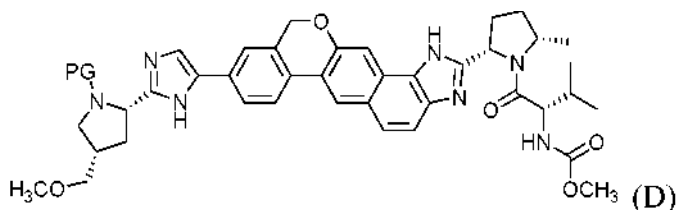
o un estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros del mismo,
 (c) ciclar un compuesto de fórmula (B) en condiciones suficientes para producir un compuesto de fórmula (C):

5



(d) deshidrogenar el compuesto de fórmula (C) en condiciones suficientes para dar lugar a un compuesto de fórmula (D):

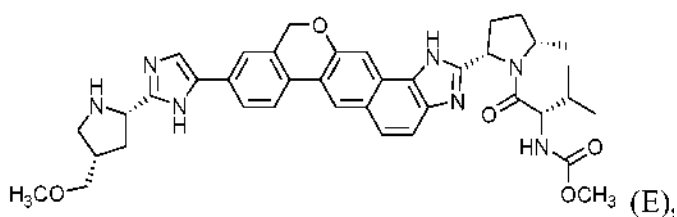
10



en el que las condiciones de reacción de la etapa (d) comprenden un aditivo seleccionado entre el grupo que consiste en una base de carbonato, una amina, un ácido y una sal de acetato, por ejemplo el aditivo es ácido acético,

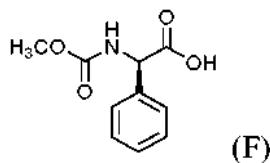
15

(e) desproteger el compuesto de fórmula (D) en condiciones suficientes para dar lugar a un compuesto de fórmula (E) o una de sus sales:



20

y
 (f) poner en contacto el compuesto de fórmula (E) con un compuesto de fórmula (F):



25

en condiciones suficientes para producir un compuesto de fórmula (A), o un estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros del mismo,

en el que PG es un grupo protector de amina, X e Y están seleccionados cada uno independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OSO₂R, -OP(O)OR y -OP(O)(OR)₂, donde R es alquilo, haloalquilo, arilo o arilo sustituido.

30

2. El método de la reivindicación 1, en el que X es bromo e Y es bromo.
3. El método de la reivindicación 1, en el que las condiciones de reacción de la etapa (a) comprenden un disolvente seleccionado entre el grupo que consiste en diclorometano, 2-metiltetrahidrofurano, tetrahidrofurano, acetato de isopropilo, acetato de etilo, éter *terc*-butil metílico, éter ciclopentil metílico, dimetilformamida, acetona, etil metil cetona e isobutil metil cetona.
4. El método de la reivindicación 1, en el que las condiciones de reacción de la etapa (a) comprenden una temperatura de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 60 °C o de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 30 °C.
5. El método de la reivindicación 1, en el que las condiciones de reacción de las etapas (a) o (b) comprenden una sal de fosfato o una sal de carbonato.
6. El método de la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula (J) o de fórmula (H) es potasio, sodio o cesio.
7. El método de la reivindicación 1, en el que las condiciones de reacción de la etapa (b) comprenden un disolvente seleccionado entre el grupo que consiste en tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, diclorometano, tolueno, acetato de isopropilo, acetato de etilo, 1-metil-2-pirrolidinona, N,N-dimetilacetamida, acetona, etil metil cetona, isobutil metil cetona y una mezcla de los mismos.
8. El método de la reivindicación 1, en el que las condiciones de reacción de la etapa (b) comprenden una temperatura de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 60 °C o de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 50 °C.
9. El método de la reivindicación 1, en el que las condiciones de reacción de la etapa (c) comprenden un reactivo de amina, en donde el reactivo de amina comprende acetato de amonio, hexametildisilzано, amoniaco, formiato amónico, propionato de amonio, hexanoato de amonio u octanoato de amonio.
10. El método de la reivindicación 1, en el que las condiciones de reacción de la etapa (c) comprenden un disolvente seleccionado entre el grupo que consiste en tolueno, xileno, un alcohol y una mezcla de los mismos.
11. El método de la reivindicación 1, en el que las condiciones de reacción de la etapa (c) comprenden una temperatura de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 110 °C o de aproximadamente 85 °C a aproximadamente 95 °C.
12. El método de la reivindicación 1, en el que las condiciones de reacción de la etapa (d) comprenden un oxidante, por ejemplo el oxidante es 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona.
13. El método de la reivindicación 1, en el que las condiciones de reacción de la etapa (d) comprenden 2-metiltetrahidrofurano o una mezcla de tolueno y tetrahidrofurano.
14. El método de la reivindicación 1, en el que las condiciones de reacción de la etapa (d) comprenden una temperatura de aproximadamente -10 °C a aproximadamente 80 °C o de aproximadamente -15 °C a aproximadamente 10 °C.
15. El método de la reivindicación 1, en el que la etapa (e) además comprende neutralizar el compuesto de fórmula (E).