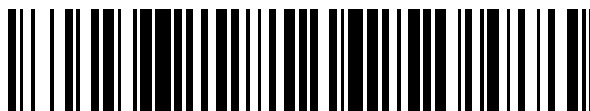


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 714 314**

51 Int. Cl.:

C07D 491/20 (2006.01)

A61K 31/407 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.03.2013 PCT/US2013/030219**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.10.2013 WO13154712**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.03.2013 E 13710961 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.12.2018 EP 2838902**

54 Título: **Síntesis asimétrica para compuestos de espiro-oxindol útiles como agentes terapéuticos**

30 Prioridad:

12.04.2012 US 201261623336 P

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

28.05.2019

73 Titular/es:

**XENON PHARMACEUTICALS INC. (100.0%)
3650 Gilmore Way
Burnaby, BC V5G 4W8, CA**

72 Inventor/es:

**SUN, SHAOYI;
FU, JIANMIN;
CHOWDHURY, SULTAN;
HEMEON, IVAN, WILLIAM;
GRIMWOOD, MICHAEL, EDWARD y
MANSOUR, TAREK, SUHAYL**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 714 314 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

Síntesis asimétrica para compuestos de espiro-oxindol útiles como agentes terapéuticos

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a métodos mejorados para preparar determinados compuestos de espiro-oxindol así como diversos intermedios implicados en los anteriores. En particular, la presente invención se dirige a la síntesis asimétrica de determinados compuestos de espiro-oxindol, y sus sales farmacéuticamente aceptables, que son útiles en el tratamiento de enfermedades o dolencias mediadas por el canal de sodio, tales como el dolor, así como otras enfermedades y dolencias asociadas con la mediación de los canales de sodio.

Antecedentes de la invención

Loa canales de sodio juegan un conjunto diverso de papeles en el mantenimiento normal y los estados patológicos, incluyendo el papel largamente reconocido que los canales de sodio controlados por voltaje juegan en la generación de la actividad neuronal anómala y en el dolor neuropático o patológico. El daño en los nervios periféricos tras trauma o enfermedad puede dar como resultado cambios en la actividad del canal de sodio y en el desarrollo de la actividad aferente anómala incluyendo descargas ectópicas de aferentes axotomizados y actividad espontánea de los nociceptores intactos sensibilizados. Estos cambios pueden producir una hipersensibilidad anómala duradera a los estímulos normalmente inocuos, o alodinia. Los ejemplos de dolor neuropático incluyen, aunque no de forma limitativa, neuralgia post-herpética, neuralgia del trigémino, neuropatía diabética, dolor lumbar crónico, dolor del miembro fantasma, y dolor resultante de cáncer y quimioterapia, dolor pélvico crónico, síndrome de dolor regional complejo y neuralgias relacionadas.

Existen algunos avances en el tratamiento de los síntomas del dolor neuropático utilizando medicaciones, tales como gabapentina, y más recientemente pregabalina, a corto plazo, tratamientos de primera línea. Sin embargo, la farmacoterapia para el dolor neuropático ha tenido generalmente éxito limitado con poca respuesta a los fármacos reductores del dolor comúnmente utilizados, tales como AINE y opioideos. Por consiguiente, existe todavía una considerable necesidad de explorar novedosas modalidades de tratamiento.

Sigue existiendo un número limitado de potentes bloqueantes del canal de sodio eficaces con un mínimo de eventos adversos en la clínica. Existe también una necesidad médica sin cumplir para tratar el dolor neuropático y otros estados patológicos asociados al canal de sodio eficazmente y sin efectos secundarios adversos.

La Solicitud de patente publicada de la PCT n.º WO 2006/110917, La Solicitud de patente publicada de la PCT n.º WO 2010/045251, La Solicitud de patente publicada de la PCT n.º WO 2010/045197, Solicitud de patente publicada de la PCT n.º WO 2011/047174 y la Solicitud de patente publicada de la PCT n.º WO 2011/002708 divulgan determinados compuestos de espiro-oxindol. Estos compuestos se divulgan en el anterior como siendo útiles para el tratamiento de las enfermedades mediadas por el canal de sodio, preferentemente, enfermedades relacionadas con el dolor, dolencias nerviosas centrales tales como epilepsia, ansiedad, depresión y enfermedad bipolar; dolencias cardiovasculares tales como arritmias, fibrilación auricular y fibrilación ventricular; dolencias neuromusculares tales como el síndrome de piernas inquietas; neuroprotección contra ictus, trauma neural y esclerosis múltiple; y canalopatías tales como eritromelalgia y síndrome de dolor rectal familiar.

Los métodos para preparar estos compuestos y composiciones farmacéuticas que los contienen se divulgan también en la Solicitud de patente publicada de la PCT n.º WO 2006/110917, La Solicitud de patente publicada de la PCT n.º WO 2010/045251, La Solicitud de patente publicada de la PCT n.º WO 2010/045197, Solicitud de patente publicada de la PCT n.º WO 2011/047174 y Solicitud de patente publicada de la PCT n.º WO 2011/002708.

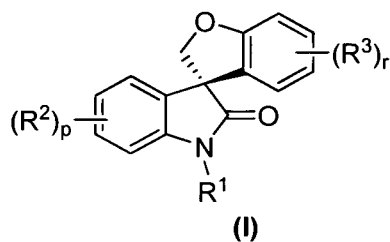
Takashi Ooi y Keiji Maruoka, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007, 46, 4222 a 4266 describe sales de amonio cuaternario derivadas de cinconina.

Existe, por lo tanto, una necesidad de métodos adicionales para preparar determinados compuestos de espiro-oxindol.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a la síntesis asimétrica de determinados compuestos de espiro-oxindol como enantiómeros, o como sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Estos compuestos, que se divulgan en la Solicitud de patente publicada de la PCT n.º WO 2006/110917, La Solicitud de patente publicada de la PCT n.º WO 2010/045251, La Solicitud de patente publicada de la PCT n.º WO 2011/047174, La Solicitud de patente publicada de la PCT n.º WO 2011/002708, la Solicitud de patente publicada de la PCT n.º WO 2011/047173, y/o la Solicitud de patente publicada de la PCT n.º WO 2011/106729, son útiles en el tratamiento de las enfermedades y dolencias mediadas por el canal de sodio, tales como el dolor.

Por consiguiente, en un aspecto, la presente invención se dirige a métodos para preparar un compuesto de fórmula (I):



5 como un enantiómero (S) aislado, o una mezcla de enantiómeros no racémica que tiene un exceso enantiomérico del enantiómero (S) mayor del 80%, preferentemente mayor del 90%, más preferentemente mayor del 95%, lo más preferente mayor del 99%, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; donde:

10 p y r son cada uno independientemente 1, 2, 3 o 4;
 R¹ es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heterociclilo, -R⁸-C(O)R⁵, -R⁸-C(O)OR⁵, -R⁸-C(O)N(R⁴)R⁵, -S(O)₂-R⁵, -R⁹-S(O)_m-R⁵ (donde m es 0, 1 o 2), -R⁸-OR⁵, -R⁸-CN, -R⁹-P(O)(OR⁵)₂, o -R⁹-O-R⁹-OR⁵;
 o R¹ es aralquilo sustituido por -C(O)N(R⁶)R⁷ donde:

15 R⁶ es hidrógeno, alquilo, arilo o aralquilo; y
 R⁷ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, -R⁹-CN, -R⁹-OR⁵, -R⁹-N(R⁴)R⁵, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;
 o R⁶ y R⁷, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un N-heterociclilo o un N-heteroarilo; y donde
 20 cada grupo arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para R⁶ y R⁷ pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, halo, haloalquilo, -R⁸-CN, -R⁸-OR⁵, heterociclilo y heteroarilo;

25 o R¹ es aralquilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en -R⁸-OR⁵, -C(O)OR⁵, halo, haloalquilo, alquilo, nitro, ciano, arilo, aralquilo, heterociclilo y heteroarilo;
 o R¹ es -R⁹-N(R¹⁰)R¹¹, -R⁹-N(R¹²)C(O)R¹¹ o -R⁹-N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)R¹¹ donde:

30 cada R¹⁰ es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo o heteroarilo;
 cada R¹¹ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -R⁹-OC(O)R⁵, -R⁹-C(O)OR⁵, -R⁹-C(O)N(R⁴)R⁵, -R⁹-C(O)R⁵, -R⁹-N(R⁴)R⁵, -R⁹-OR⁵, o -R⁹-CN; y
 R¹² es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo o -C(O)R⁵;
 y donde cada grupo arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para R¹⁰ y R¹¹ pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes
 35 seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, halo, haloalquilo, nitro, -R⁸-CN, -R⁸-OR⁵, -R⁸-C(O)R⁵, heterociclilo y heteroarilo;

40 o R¹ es heterocicilalquilo o heteroarilalquilo cuando el grupo heterocicilalquilo o el grupo heteroarilalquilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en oxo, alquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -R⁸-OR⁵, -R⁸-C(O)OR⁵, -R⁸-N(R⁴)R⁵, -R⁸-C(O)N(R⁴)R⁵, -R⁸-N(R⁵)C(O)R⁴, -R⁸-S(O)_mR⁴ (donde m es 0, 1 o 2), -R⁸-CN, o -R⁸-NO₂;

45 cada R² se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralquenilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -R⁸-CN, -R⁸-NO₂, -R⁸-OR⁵, -R⁸-N(R⁴)R⁵, -N=C(R⁴)R⁵, -S(O)_mR⁴, -OS(O)₂CF₃, -R⁸-C(O)R⁴, -C(S)R⁴, -C(R⁴)₂C(O)R⁵, -R⁸-C(O)OR⁴, -C(S)OR⁴, -R⁸-C(O)N(R⁴)R⁵, -C(S)N(R⁴)R⁵, -N(R⁵)C(O)R⁴, -N(R⁵)C(S)R⁴, -N(R⁵)C(O)OR⁴, -N(R⁵)C(S)OR⁴, -N(R⁵)C(O)N(R⁴)R⁵, -N(R⁵)C(S)N(R⁴)R⁵, -N(R⁵)S(O)_nR⁴, -N(R⁵)S(O)_n(R⁴)R⁵, -R⁸-S(O)_n(R⁴)R⁵, -N(R⁵)C(=NR⁵)N(R⁴)R⁵, y -N(R⁵)C(=N-CN)N(R⁴)R⁵, donde cada m es independientemente 0, 1 o 2 y cada n es independientemente 1 o 2;

50 y donde cada uno de los grupo cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralquenilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para R² puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralquenilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -R⁸-CN, -R⁸-NO₂, -R⁸-OR⁵, -R⁸-N(R⁴)R⁵, -S(O)_mR⁴, -R⁸-S(O)_n(R⁴)R⁵, -R⁸-C(O)R⁴, -R⁸-C(O)OR⁴, -R⁸-C(O)N(R⁴)R⁵, -N(R⁵)C(O)R⁴, y -N(R⁵)S(O)_nR⁴, donde cada m es independientemente 0, 1 o 2 y cada n es independientemente 1 o 2;

o cualesquiera de dos R²adyacentes, junto con los átomos de carbono en el anillo adyacentes a los cuales se

unen directamente, pueden formar un anillo fusionado seleccionado entre cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo, y los otros R², si están presentes, son como se han definido anteriormente;

cada R³ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalqueno, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralqueno, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -R⁸-CN, -R⁸-NO₂, -R⁸-OR⁵, -R⁸-N(R⁴)R⁵, -N=C(R⁴)R⁵, -S(O)_mR⁴, -OS(O)₂CF₃, -R⁸-C(O)R⁴, -C(S)R⁴, -C(R⁴)₂C(O)R⁵, -R⁸-C(O)OR⁴, -C(S)OR⁴, -R⁸-C(O)N(R⁴)R⁵, -C(S)N(R⁴)R⁵, -N(R⁵)C(O)R⁴, -N(R⁵)C(S)R⁴, -N(R⁵)C(O)OR⁴, -N(R⁵)C(S)OR⁴, -N(R⁵)C(O)N(R⁴)R⁵, -N(R⁵)C(S)N(R⁴)R⁵, -N(R⁵)S(O)_nR⁴, -N(R⁵)S(O)_nN(R⁴)R⁵, -R⁸-S(O)_nN(R⁴)R⁵, -N(R⁵)C(=NR⁵)N(R⁴)R⁵, y -N(R⁵)C(N=C(R⁴)R⁵)N(R⁴)R⁵, donde cada m es independientemente 0, 1 o 2 y cada n es independientemente 1 o 2;

o cualesquiera de dos R³adyacentes, junto con los átomos de carbono en el anillo adyacentes a los cuales se unen directamente, pueden formar un anillo fusionado seleccionado entre cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, y los otros R³, si están presentes, son como se han definido anteriormente;

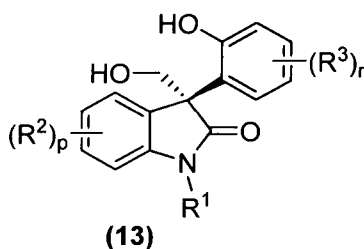
cada R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo; o cuando R⁴ y R⁵ se unen cada uno al mismo átomo de nitrógeno, entonces R⁴ y R⁵, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un N-heterociclilo o un N-heteroarilo;

cada R⁸ es un enlace directo o una cadena de alquileo lineal o ramificada, una cadena de alquenileo lineal o ramificada o una cadena de alquinileo lineal o ramificada; y

cada R⁹ es una cadena de alquileo lineal o ramificada, una cadena de alquenileo lineal o ramificada o una cadena de alquinileo lineal o ramificada;

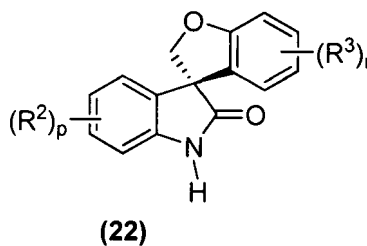
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Un método para preparar el compuesto de fórmula (I), como se ha descrito anteriormente, como un enantiómero (S) aislado, o una mezcla de enantiómeros no racémica que tiene un exceso enantiomérico del enantiómero (S) mayor del 80%, preferentemente mayor del 90%, más preferentemente mayor del 95%, lo más preferente mayor del 99%, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; donde el método comprende introducir quiralidad usando un catalizador de transferencia de fase seleccionado entre una sal de amonio cuaternario de quinidina o cinconina y donde el método comprende tratar un compuesto de fórmula (13):

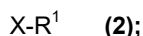


donde p, r, R¹, R² y R³ son como se han definido anteriormente para el compuesto de fórmula (I), como un (S)-enantiómero aislado, o como una mezcla de enantiómeros no racémica que tiene un exceso enantiomérico del (S)-enantiómero de más del 80%, preferentemente mayor del 90%, más preferentemente mayor del 95%, lo más preferente más del 99%, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, bajo condiciones de reacción de Mitsunobu adecuadas para proporcionar el compuesto de fórmula (I), tal como se describió anteriormente.

Otro método para preparar el compuesto de fórmula (I), como se ha descrito anteriormente, como un enantiómero (S) aislado, o una mezcla de enantiómeros no racémica que tiene un exceso enantiomérico del enantiómero (S) mayor del 80%, preferentemente mayor del 90%, más preferentemente mayor del 95%, lo más preferente mayor del 99%, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; comprende tratar un compuesto de fórmula (22):



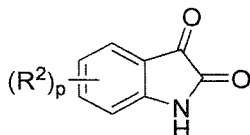
donde p, r, R² y R³ son como se han descrito anteriormente para el compuesto de fórmula (I), como un (S)-enantiómero aislado, o una mezcla de enantiómeros no racémica que tiene un exceso enantiomérico del (S)-enantiómero de más del 80%, preferentemente mayor del 90%, más preferentemente mayor del 95%, lo más preferente más del 99%, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un compuesto de fórmula (2):



donde X es halo, normalmente yodo, bromo o cloro, preferentemente bromo o cloro, y R^1 es como se ha descrito anteriormente para el compuesto de fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en condiciones de *N*-alquilación adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (1), tal como se describió anteriormente.

Otro método para preparar el compuesto de fórmula (1), como se ha descrito anteriormente, como un enantiómero (*S*) aislado, o una mezcla de enantiómeros no racémica que tiene un exceso enantiomérico del enantiómero (*S*) mayor del 80%, preferentemente mayor del 90%, más preferentemente mayor del 95%, lo más preferente mayor del 99%, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; comprende las siguientes etapas:

(a) tratar un compuesto de fórmula (1):

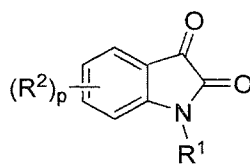


(1) ;

donde p y R^2 son como se han descrito anteriormente para el compuesto de fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un compuesto de fórmula (2):



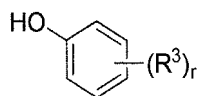
donde R^1 es como se ha definido anteriormente para el compuesto de fórmula (1) y X es halo, normalmente yodo, bromo o cloro, preferentemente bromo o cloro, bajo condiciones de *N*-alquilación adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (3):



(3) ;

donde p, R^1 y R^2 son como se han descrito anteriormente para el compuesto de fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(b) tratar un compuesto de fórmula (3) bajo condiciones de reacción de Grignard condiciones adecuadas con un producto intermedio formado a partir del tratamiento de un compuesto de fórmula (4):

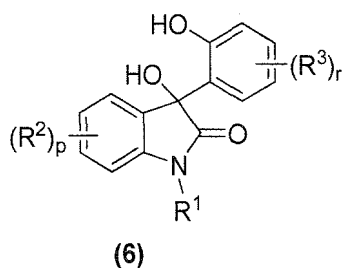


(4) ;

donde r y R^3 son como se han definido anteriormente para el compuesto de fórmula (1), con un reactivo de Grignard de fórmula (5):

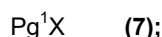


donde R es alquilo y X es yodo, bromo o cloro, en condiciones adecuadas para formar un compuesto de fórmula (6):

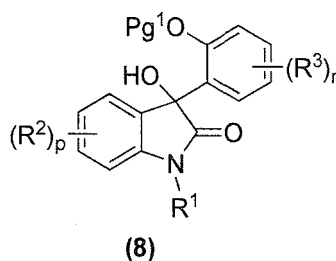


donde p, r, R¹, R² y R³ son como se han definido anteriormente para el compuesto de fórmula (I), como una mezcla racémica de enantiómeros o como una mezcla no racémica de enantiómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(c) tratar un compuesto de fórmula (6) con un compuesto de fórmula (7):

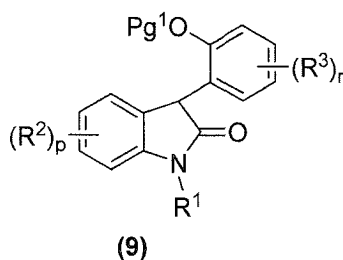


donde X es halo, normalmente yodo, bromo o cloro, preferentemente bromo o cloro, y Pg¹ es un grupo protector de oxígeno bajo condiciones de protección adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (8):



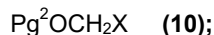
donde p, r, R¹, R² y R³ son como se han definido anteriormente para el compuesto de fórmula (I) y Pg¹ es un grupo protector de oxígeno, como una mezcla racémica de enantiómeros o como una mezcla no racémica de enantiómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(d) tratar un compuesto de fórmula (8) bajo condiciones de deshidroxilación adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (9):

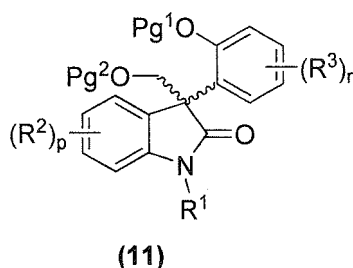


donde p, r, R¹, R² y R³ son como se han definido anteriormente para el compuesto de fórmula (I) y Pg¹ es un grupo protector de oxígeno, como una mezcla racémica de enantiómeros o como una mezcla no racémica de enantiómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(e) tratar un compuesto de fórmula (9) con un compuesto de fórmula (10):

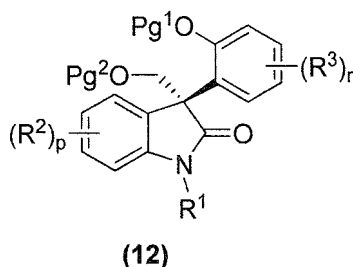


donde Pg² es un grupo protector de oxígeno y X es halo, normalmente yodo, bromo o cloro, preferentemente bromo o cloro, en condiciones de C-alkilación adecuadas que comprenden la presencia de un catalizador de transferencia de fase para proporcionar un compuesto de fórmula (11):



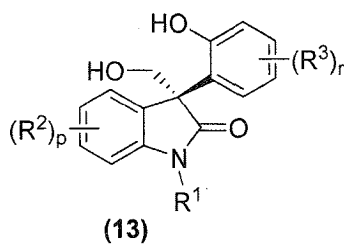
5 donde p , r , R^1 , R^2 y R^3 son cada uno como se ha definido anteriormente para el compuesto de fórmula (I) y Pg^1 y Pg^2 son cada uno independientemente un grupo protector de oxígeno, como una mezcla racémica de enantiómeros o como una mezcla no racémica de enantiómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(f) tratar un compuesto de fórmula (11) bajo condiciones de recristalización adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (12):



10 donde p , r , R^1 , R^2 y R^3 son como se han definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I) y Pg^1 y Pg^2 son cada uno de forma independiente un grupo protector de oxígeno, como un (*S*)-enantiómero aislado o una mezcla no racémica de enantiómeros que tiene un exceso enantiomérico del (*S*)-enantiómero de más del 80%, preferentemente mayor del 90%, más preferentemente mayor del 95%, lo más preferente mayor del 99%, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

15 (g) tratar un compuesto de fórmula (12) bajo condiciones de desprotección adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (13):

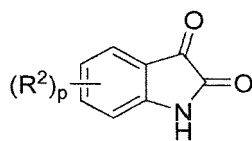


20 donde p , r , R^1 , R^2 y R^3 son como se han definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I), como un (*S*)-enantiómero aislado o una mezcla no racémica de enantiómeros que tiene un exceso enantiomérico del (*S*)-enantiómero de más del 80%, preferentemente mayor del 90%, más preferentemente mayor del 95%, lo más preferente mayor del 99%, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

25 (h) tratar un compuesto de fórmula (13) bajo condiciones de reacción de Mitsunobu adecuadas para proporcionar el compuesto de fórmula (I), como se ha descrito anteriormente, como un (*S*)-enantiómero aislado o una mezcla no racémica de enantiómeros que tiene un exceso enantiomérico del (*S*)-enantiómero de más del 80%, preferentemente mayor del 90%, más preferentemente mayor del 95%, lo más preferente más del 99%, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 Otro método para preparar el compuesto de fórmula (I), como se ha descrito anteriormente, como un enantiómero (*S*) aislado, o una mezcla de enantiómeros no racémica que tiene un exceso enantiomérico del enantiómero (*S*) mayor del 80%, preferentemente mayor del 90%, más preferentemente mayor del 95%, lo más preferente mayor del 99%, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; comprende las siguientes etapas:

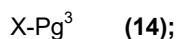
(a) tratar un compuesto de fórmula (1):



(1) ;

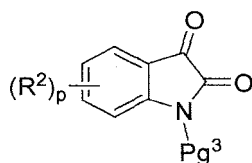
5

donde p y R^2 son cada uno como se ha definido anteriormente para el compuesto de fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un compuesto de fórmula (14):



10

donde halo, normalmente yodo, bromo o cloro, preferentemente bromo o cloro, y Pg^3 es un grupo protector de nitrógeno, bajo condiciones de protección de nitrógeno adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (15):



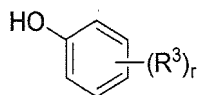
(15) ;

15

donde p y R^2 son cada uno como se ha descrito anteriormente para el compuesto de fórmula (1), y Pg^3 es un grupo protector de nitrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(b) tratar un compuesto de fórmula (15) bajo condiciones de reacción de Grignard adecuadas con un producto intermedio formado a partir del tratamiento de un compuesto de fórmula (4):

20



(4) ;

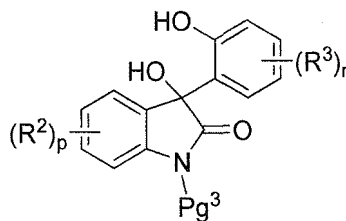
25

donde r y R^3 son cada uno como se ha definido anteriormente para el compuesto de fórmula (1), con un reactivo de Grignard de fórmula (5):



30

donde R es alquilo y X es yodo, bromo o cloro, preferentemente bromo o cloro, bajo condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (16):

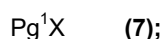


(16) ;

35

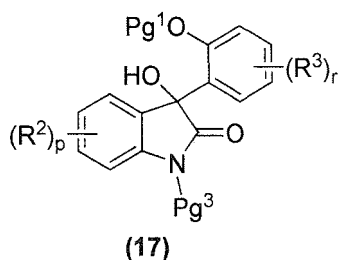
donde p, r, R^2 y R^3 son cada uno como se ha descrito anteriormente para el compuesto de fórmula (1) y Pg^3 es un grupo protector de nitrógeno, como una mezcla racémica de enantiómeros o como una mezcla no racémica de enantiómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(c) tratar un compuesto de fórmula (16) con un compuesto de fórmula (7):



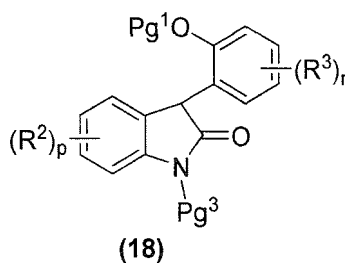
40

donde X es halo, normalmente yodo, bromo o cloro, preferentemente bromo o cloro, y Pg¹ es un grupo protector de oxígeno bajo condiciones de protección adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (17):



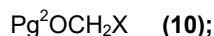
5 donde p, r, R² y R³ son cada uno como se ha descrito anteriormente para el compuesto de fórmula (I), Pg¹ es grupo protector de oxígeno y Pg³ es un grupo protector de nitrógeno, como una mezcla racémica de enantiómeros o como una mezcla no racémica de enantiómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

10 (d) tratar un compuesto de fórmula (17) bajo condiciones de deshidroxilación adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (18):

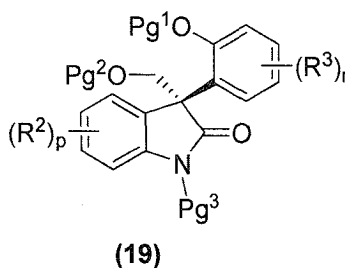


15 donde p, r, R² y R³ son cada uno como se ha descrito anteriormente para el compuesto de fórmula (I), Pg¹ es grupo protector de oxígeno y Pg³ es un grupo protector de nitrógeno, como una mezcla racémica de enantiómeros o como una mezcla no racémica de enantiómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

20 (e) tratar un compuesto de fórmula (18) con un compuesto de fórmula (10):

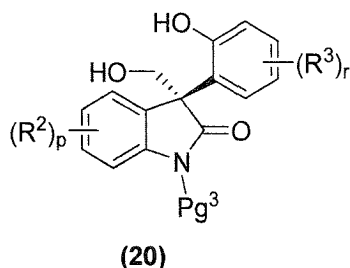


25 donde Pg² es un grupo protector de oxígeno y X es halo, normalmente yodo, bromo o cloro, preferentemente bromo o cloro, en condiciones de C-alkilación adecuadas que comprenden la presencia de un catalizador de transferencia de fase para proporcionar un compuesto de fórmula (19):



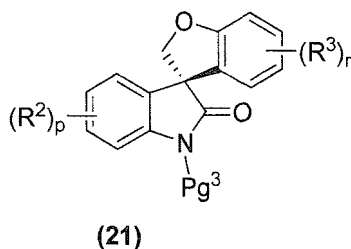
30 donde p, r, R² y R³ son cada uno como se ha descrito anteriormente para el compuesto de fórmula (I), Pg¹ y Pg² son cada uno independientemente un grupo protector de oxígeno y Pg³ es un grupo protector de nitrógeno, como un enantiómero (S) aislado, o una mezcla de enantiómeros no racémica que tiene un exceso enantiomérico del enantiómero (S) mayor del 80%, preferentemente mayor del 90%, más preferentemente mayor del 95%, lo más preferente mayor del 99%, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

35 (f) tratar un compuesto de fórmula (19) bajo condiciones de desprotección adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (20):



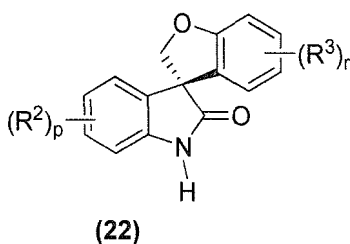
donde p, r, R² y R³ son cada uno como se ha descrito anteriormente para el compuesto de fórmula (I), y Pg³ es un grupo protector de nitrógeno, como un enantiómero (S) aislado, o una mezcla de enantiómeros no racémica que tiene un exceso enantiomérico del enantiómero (S) mayor del 80%, preferentemente mayor del 90%, más preferentemente mayor del 95%, lo más preferente mayor del 99%, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(g) tratar un compuesto de fórmula (20) bajo condiciones de reacción de Mitsunobu adecuadas para proporcionar el compuesto de fórmula (21):



donde p, r, R² y R³ son cada uno como se ha descrito anteriormente para el compuesto de fórmula (I), y Pg³ es un grupo protector de nitrógeno, como un enantiómero (S) aislado, o una mezcla de enantiómeros no racémica que tiene un exceso enantiomérico del enantiómero (S) mayor del 80%, preferentemente mayor del 90%, más preferentemente mayor del 95%, lo más preferente mayor del 99%, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(h) tratar un compuesto de fórmula (21) bajo condiciones de desprotección de nitrógeno adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (22):



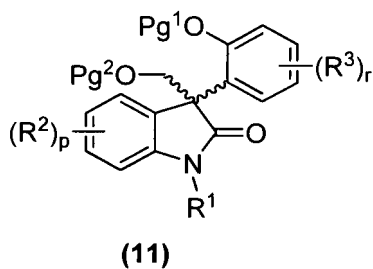
donde p, r, R² y R³ son cada uno como se ha descrito anteriormente para el compuesto de fórmula (I), como un enantiómero (S) aislado, o una mezcla de enantiómeros no racémica que tiene un exceso enantiomérico del enantiómero (S) mayor del 80%, preferentemente mayor del 90%, más preferentemente mayor del 95%, lo más preferente mayor del 99%, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

(i) tratar un compuesto de fórmula (22) con un compuesto de fórmula (2):



donde X es halo, normalmente yodo, bromo o cloro, preferentemente bromo o cloro, y R¹ es como se ha descrito anteriormente para el compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en condiciones de N-alquilación adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (I), como se ha descrito anteriormente, como un enantiómero (S) aislado, o una mezcla de enantiómeros no racémica que tiene un exceso enantiomérico del enantiómero (S) mayor del 80%, preferentemente mayor del 90%, más preferentemente mayor del 95%, lo más preferente más del 99%, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

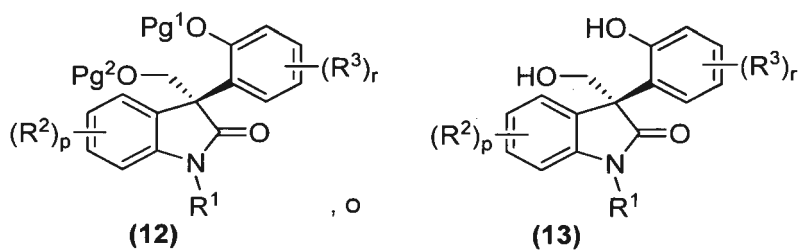
Otro aspecto de esta invención es un compuesto de fórmula (11):



5 donde p, r, R¹, R² y R³ son cada uno como se ha descrito anteriormente para los compuestos de fórmula (I) y Pg¹ y Pg² son cada uno independientemente un grupo protector de oxígeno; Como una mezcla racémica de enantiómeros o como una mezcla no racémica de enantiómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de esta invención es un compuesto de fórmula (12) o un compuesto de fórmula (13):

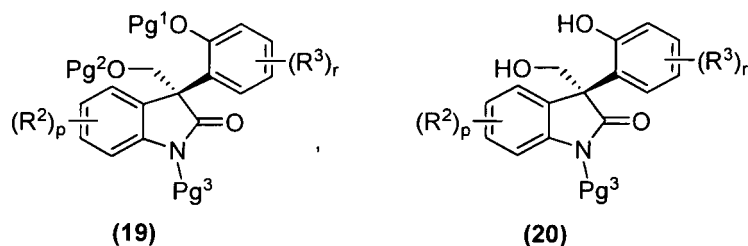
10



15 donde cada p, r, R¹, R² y R³ es como se ha descrito anteriormente para los compuestos de fórmula (I) y Pg¹ y Pg² son cada uno independientemente un grupo protector de oxígeno; como un enantiómero (S) aislado, o una mezcla de enantiómeros no racémica que tiene un exceso enantiomérico del enantiómero (S) mayor del 80%, preferentemente mayor del 90%, más preferentemente mayor del 95%, lo más preferente más del 99%, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de esta invención es un compuesto de fórmula (19) o un compuesto de fórmula (20):

20



25 donde cada p, r, R¹, R² y R³ is como se ha descrito anteriormente para los compuestos de fórmula (I), cada Pg¹ y cada Pg² es independientemente un grupo protector de oxígeno, y cada Pg³ es un grupo protector de nitrógeno; como un enantiómero (S) aislado, o una mezcla de enantiómeros no racémica que tiene un exceso enantiomérico del enantiómero (S) mayor del 80%, preferentemente mayor del 90%, más preferentemente mayor del 95%, lo más preferente más del 99%, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Estos aspectos de la invención, y otros, se describen más detalladamente a continuación.

30

Descripción detallada de la invención

Definiciones

35 Como se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, salvo que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen los significados indicados:

"Alquilo" se refiere un radical de una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que no contienen insaturación, que tienen de uno a doce átomos de carbono, preferentemente de uno a ocho átomos de carbono, más preferentemente uno a seis átomos de carbono, y que se

unen el resto de la molécula mediante un enlace simple, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, 1-metiletilo (*iso*-propilo), *n*-butilo, *n*-pentilo, 1,1-dimetiletil (*t*-butilo), 3-metilhexilo, 2-metilhexilo. Cuando se indica específicamente en la memoria descriptiva, un grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido por uno de los siguientes grupos: alquilo, alqueno, halo, haloalqueno, ciano, nitro, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, oxo, trimetilsilano, -OR²⁰, -OC(O)-R²⁰, -N(R²⁰)₂, -C(O)R²⁰, -C(O)OR²⁰, -C(O)N(R²⁰)₂, -N(R²⁰)C(O)OR²², -N(R²⁰)C(O)R²², -N(R²⁰)S(O)_tR²² (donde t es de 1 a 2), -S(O)_tOR²² (donde t es de 1 a 2), -S(O)_pR²² (donde p es de 0 a 2), y -S(O)_tN(R²⁰)₂ (donde t es de 1 a 2) donde cada R²⁰ es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y cada R²² es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

"Alqueno" se refiere a un grupo radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un doble enlace, que tiene de dos a doce átomos de carbono, preferentemente de dos a ocho átomos de carbono y que está unido al resto de la molécula por un enlace simple, por ejemplo, etenilo, prop-1-enilo, but-1-enilo, pent-1-enilo, penta-1,4-dienilo. Cuando se indica específicamente en la memoria descriptiva, un grupo alqueno puede estar opcionalmente sustituido por uno de los siguientes grupos: alquilo, alqueno, halo, haloalqueno, ciano, nitro, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, oxo, trimetilsilano, -OR²⁰, -OC(O)-R²⁰, -N(R²⁰)₂, -C(O)R²⁰, -C(O)OR²⁰, -C(O)N(R²⁰)₂, -N(R²⁰)C(O)OR²², -N(R²⁰)C(O)R²², -N(R²⁰)S(O)_tR²² (donde t es de 1 a 2), -S(O)_tOR²² (donde t es de 1 a 2), -S(O)_pR²² (donde p es de 0 a 2), y -S(O)_tN(R²⁰)₂ (donde t es de 1 a 2) donde cada R²⁰ es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y cada R²² es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

"Alquino" se refiere a un grupo radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un triple enlace, que tiene de dos a doce átomos de carbono, preferentemente de uno a ocho átomos de carbono y que está unido al resto de la molécula por un enlace simple, por ejemplo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo. Cuando se indica específicamente en la memoria descriptiva, un grupo alquino puede estar opcionalmente sustituido por uno o más de los siguientes grupos: alquilo, alqueno, halo, haloalqueno, ciano, nitro, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, oxo, trimetilsilano, -OR²⁰, -OC(O)-R²⁰, -N(R²⁰)₂, -C(O)R²⁰, -C(O)OR²⁰, -C(O)N(R²⁰)₂, -N(R²⁰)C(O)OR²², -N(R²⁰)C(O)R²², -N(R²⁰)S(O)_tR²² (donde t es de 1 a 2), -S(O)_tOR²² (donde t es de 1 a 2), -S(O)_pR²² (donde p es de 0 a 2), o -S(O)_tN(R²⁰)₂ (donde t es de 1 a 2), donde cada R²⁰ es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y cada R²² es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

"Alqueno" o "cadena de alqueno" se refiere a una cadena de hidrocarburo divalente lineal o ramificada que une el resto de la molécula a un grupo radical, que consiste únicamente en carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación y que tiene de uno a doce átomos de carbono, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, *n*-butileno. La cadena de alqueno está unida al resto de la molécula a través de un enlace simple y al grupo radical a través de un enlace simple. Los puntos de unión de la cadena de alqueno al resto de la molécula y al grupo radical pueden ser a través de un carbono o cualquiera de dos carbonos en el interior de la cadena. Cuando se indica específicamente en la memoria descriptiva, una cadena de alqueno puede estar opcionalmente sustituida por uno de los siguientes grupos: alquilo, alqueno, halo, haloalqueno, ciano, nitro, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, oxo, trimetilsilano, -OR²⁰, -OC(O)-R²⁰, -N(R²⁰)₂, -C(O)R²⁰, -C(O)OR²⁰, -C(O)N(R²⁰)₂, -N(R²⁰)C(O)OR²², -N(R²⁰)C(O)R²², -N(R²⁰)S(O)_tR²² (donde t es de 1 a 2), -S(O)_tOR²² (donde t es de 1 a 2), -S(O)_pR²² (donde p es de 0 a 2), y -S(O)_tN(R²⁰)₂ (donde t es de 1 a 2) donde cada R²⁰ es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y cada R²² es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

"Alqueno" o "cadena de alqueno" se refiere a una cadena de hidrocarburo divalente lineal o ramificada que une el resto de la molécula a un grupo radical, que consiste únicamente en carbono e hidrógeno, que contiene al menos un doble enlace y que tiene de dos a doce átomos de carbono, por ejemplo, etenileno, propenileno, *n*-butenileno. La cadena de alqueno está unida al resto de la molécula a través de un enlace simple y al grupo radical a través de un enlace simple. Los puntos de unión de la cadena de alqueno al resto de la molécula y al grupo radical pueden ser a través de un carbono o cualquiera de dos carbonos en la cadena. Cuando se indica específicamente en la memoria descriptiva, una cadena de alqueno puede estar opcionalmente sustituida por uno de los siguientes grupos: alquilo, alqueno, halo, haloalqueno, ciano, nitro, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, oxo, trimetilsilano, -OR²⁰, -OC(O)-R²⁰, -N(R²⁰)₂, -C(O)R²⁰, -C(O)OR²⁰, -C(O)N(R²⁰)₂, -N(R²⁰)C(O)OR²², -N(R²⁰)C(O)R²², -N(R²⁰)S(O)_tR²² (donde t es de 1 a 2), -S(O)_tOR²² (donde t es de 1 a 2), -S(O)_pR²² (donde p es de 0 a 2), y -S(O)_tN(R²⁰)₂ (donde t es de 1 a 2) donde cada R²⁰ es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y cada R²² es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

"Alquino" o "cadena de alquino" se refiere a una cadena de hidrocarburo divalente lineal o ramificada que une

el resto de la molécula a un grupo radical, que consiste únicamente en carbono e hidrógeno, que contiene al menos un triple enlace y que tiene de dos a doce átomos de carbono, por ejemplo, propinileno, *n*-butinileno. La cadena de alquinileno está unida al resto de la molécula a través de un enlace simple y al grupo radical a través de un enlace simple. Los puntos de unión de la cadena de alquinileno al resto de la molécula y al grupo radical pueden ser a través de un carbono o cualquiera de dos carbonos en la cadena. Cuando se indica específicamente en la memoria descriptiva, una cadena de alquinileno puede estar opcionalmente sustituida por uno de los siguientes grupos: alquilo, alquenilo, halo, haloalquenilo, ciano, nitro, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, oxo, trimetilsilanilo, -OR²⁰, -OC(O)-R²⁰, -N(R²⁰)₂, -C(O)R²⁰, -C(O)OR²⁰, -C(O)N(R²⁰)₂, -N(R²⁰)C(O)OR²², -N(R²⁰)C(O)R²², -N(R²⁰)S(O)_tR²² (donde t es de 1 a 2), -S(O)_tOR²² (donde t es de 1 a 2), -S(O)_pR²² (donde p es de 0 a 2), y -S(O)_tN(R²⁰)₂ (donde t es de 1 a 2) donde cada R²⁰ es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y cada R²² es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

"Arilo" se refiere a un radical de un sistema de anillo de hidrocarburo que comprende hidrógeno, de 6 a 18 átomos de carbono y al menos un anillo aromático. Para los fines de la presente invención, el radical arilo puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillos condensados o con puente. Los radicales arilo incluyen radicales arilo derivados de aceantrileno, acenaftileno, acefenantrileno, antraceno, azuleno, benceno, criseno, fluoranteno, fluoreno, as-indaceno, s-indaceno, indano, indeno, naftaleno, fenaleno, fenantreno, pleiadenos, pireno, y trifenileno. Cuando se indica específicamente en la memoria descriptiva, un grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, ciano, nitro, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -R²¹-OR²⁰, -R²¹-OC(O)-R²⁰, -R²¹-N(R²⁰)₂, -R²¹-C(O)R²⁰, -R²¹-C(O)OR²⁰, -R²¹-C(O)N(R²⁰)₂, -R²¹-N(R²⁰)C(O)OR²², -R²¹-N(R²⁰)C(O)R²², -R²¹-N(R²⁰)S(O)_tR²² (donde t es de 1 a 2), -R²¹-N=C(OR²⁰)R²⁰, -R²¹-S(O)_tOR²² (donde t es de 1 a 2), -R²¹-S(O)_pR²² (donde p es de 0 a 2), y -R²¹-S(O)_tN(R²⁰)₂ (donde t es de 1 a 2) donde cada R²⁰ es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; cada R²¹ es independientemente un enlace directo o una cadena de alquilenos o alquenileno lineal o ramificada; y cada R²² es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

"Aralquilo" se refiere a un radical de la fórmula -R_b-R_c donde R_b es una cadena de alquilenos como se ha definido anteriormente y R_c es uno o más radicales arilo como se ha definido anteriormente, por ejemplo, bencilo, difenilmetilo. Cuando se indica específicamente en la memoria descriptiva, la parte de la cadena de alquilenos del radical aralquilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha descrito anteriormente por una cadena de alquilenos opcionalmente sustituida. Cuando se indica específicamente en la memoria descriptiva, la parte de arilo del radical aralquilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha descrito anteriormente por un grupo arilo opcionalmente sustituido.

"Cicloalquilo" se refiere a un radical hidrocarburo monocíclico o policíclico estable que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que puede incluir sistemas de anillos condensados o con puente, que tienen de tres a quince átomos de carbono, que tiene preferentemente de tres a diez átomos de carbono, y que está saturado o insaturado y unido al resto de la molécula por un enlace simple. Los radicales monocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y ciclooctilo. Los radicales policíclicos incluyen, por ejemplo, adamantilo, norbornilo, decalinilo. Cuando se indica específicamente en la memoria descriptiva, un grupo cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, ciano, nitro, oxo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -R²¹-OR²⁰, -R²¹-OC(O)-R²⁰, -R²¹-N(R²⁰)₂, -R²¹-C(O)R²⁰, -R²¹-C(O)OR²⁰, -R²¹-C(O)N(R²⁰)₂, -R²¹-N(R²⁰)C(O)OR²², -R²¹-N(R²⁰)C(O)R²², -R²¹-N(R²⁰)S(O)_tR²² (donde t es de 1 a 2), -R²¹-N=C(OR²⁰)R²⁰, -R²¹-S(O)_tOR²² (donde t es de 1 a 2), -R²¹-S(O)_pR²² (donde p es de 0 a 2), y -R²¹-S(O)_tN(R²⁰)₂ (donde t es de 1 a 2) donde cada R²⁰ es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; cada R²¹ es independientemente un enlace directo o una cadena de alquilenos o alquenileno lineal o ramificada; y cada R²² es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

"Cicloalquilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula -R_bR_g donde R_b es una cadena de alquilenos como se ha definido anteriormente y R_g es un radical cicloalquilo como se ha definido anteriormente. Cuando se indica específicamente en la memoria descriptiva, la cadena de alquilenos y/o el radical cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido como se ha definido anteriormente para la cadena de alquilenos opcionalmente sustituida y el cicloalquilo opcionalmente sustituido.

"Halo" se refiere a bromo, cloro, flúor o yodo.

"Haloalquilo" se refiere a un radical alquilo, como se ha definido anteriormente, que está sustituido por uno o más radicales halo, como se ha definido anteriormente, por ejemplo, trifluorometilo, difluorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1-fluorometil-2-fluoroetilo, 3-bromo-2-fluoropropilo, 1-bromometil-2-bromoetilo. La parte alquilo del

radical haloalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para un grupo alquilo.

"Heterociclilo" se refiere a un radical de un anillo no aromático de 3 a 18 miembros estable que consiste en dos a doce átomos de carbono y de uno a seis heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. Salvo que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, el radical heterociclilo puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillos condensados o con puente; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre del radical heterociclilo pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado; y el radical heterociclilo puede estar parcial o completamente saturado. Los ejemplos de dichos radicales heterociclilo incluyen, dioxolanilo, dioxinilo, tienil[1,3]ditanilo, decahidroisoquinolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, quinuclidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrofurilo, trioxanilo, tritanilo, triazinanilo, tetrahidropiranilo, tiomorfolinilo, tiamorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo, y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. Cuando se indica específicamente en la memoria descriptiva, un grupo heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, ciano, oxo, tioxo, nitro, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^{21}-OR^{20}$, $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})_2$, $-R^{21}-C(O)R^{20}$, $-R^{21}-C(O)OR^{20}$, $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{22}$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{22}$, $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_tR^{22}$ (donde t es de 1 a 2), $-R^{21}-N=C(OR^{20})R^{20}$, $-R^{21}-S(O)_tOR^{22}$ (donde t es de 1 a 2), $-R^{21}-S(O)_pR^{22}$ (donde p de 0 a 2), y $-R^{21}-S(O)_tN(R^{20})_2$ (donde t es de 1 a 2) donde cada R^{20} es independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; cada R^{21} es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileo o alquenileno lineal o ramificada; y cada R^{22} es alquilo, alquenilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

"N-heterociclilo" se refiere a un radical heterociclilo como se ha definido anteriormente que contiene al menos un nitrógeno y donde el punto de unión del radical heterociclilo con el resto de la molécula es a través de un átomo de nitrógeno en el radical heterociclilo. Cuando se indica específicamente en la memoria descriptiva, un radical N-heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente por radicales heterociclilo opcionalmente sustituidos.

"Heterociclilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_bR_h$ donde R_b es una cadena de alquileo como se ha definido anteriormente y R_h radical heterociclilo como se ha definido anteriormente, y si el heterociclilo es un heterociclilo que contiene nitrógeno, el heterociclilo puede estar unido al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. Cuando se indica específicamente en la memoria descriptiva, la cadena de alquileo del radical heterociclilalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente por una cadena de alquileo opcionalmente sustituida. Cuando se indica específicamente en la memoria descriptiva, la parte de heterociclilo del radical heterociclilalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente por un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido.

"Heteroarilo" se refiere a un radical de un sistema de anillo de 5 a 14 miembros que comprende átomos de hidrógeno, de uno a diez átomos de carbono, de uno a seis heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y al menos un anillo aromático. Para los fines de la presente invención, el radical heteroarilo puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillos condensados o con puente; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre del radical heteroarilo pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. Los ejemplos incluyen azepinilo, acridinilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, benzindolilo, benzodioxolilo, benzofuranilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo[b][1,4]dioxepinilo, 1,4-benzodioxanilo, benzonaftofuranilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzopiranilo, benzopiranonilo, benzofuranilo, benzofuranonilo, benzotienilo (benzotiofenilo), benzotriazolilo, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]piridinilo, benzoxazolinonilo, benzimidazolotienilo, carbazolilo, cinnolinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, furanilo, furanonilo, isotiazolilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, isoquinolilo, indolizínilo, isoxazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, oxiranilo, 1-oxidopiridinilo, 1-oxidopirimidinilo, 1-oxidopirazinilo, 1-oxidopiridazinilo, 1-fenil-1H-pirrolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, pteridinonilo, purinilo, pirrolilo, pirazolilo, piridinilo, piridinonilo, pirazinilo, pirimidinilo, piririmidinonilo, piridazinilo, pirrolilo, pirido[2,3-d]pirimidinonilo, quinazolinilo, quinazolinonilo, quinoxalinilo, quinoxalinonilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tieno[3,2-d]pirimidin-4-onilo, tieno[2,3-d]pirimidin-4-onilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo, y tiofenilo (es decir tienilo). Cuando se indica específicamente en la memoria descriptiva, un grupo heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, ciano, oxo, tioxo, nitro, tioxo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^{21}-OR^{20}$, $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})_2$, $-R^{21}-C(O)R^{20}$, $-R^{21}-C(O)OR^{20}$, $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{22}$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{22}$, $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_tR^{22}$ (donde t es de 1 a 2), $-R^{21}-N=C(OR^{20})R^{20}$, $-R^{21}-S(O)_tOR^{22}$ (donde t es de 1 a 2), $-R^{21}-S(O)_pR^{22}$ (donde p de 0 a 2), y $-R^{21}-S(O)_tN(R^{20})_2$ (donde t es de 1 a 2) donde cada R^{20} es independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; cada R^{21} es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileo o alquenileno lineal o

ramificada; y cada R²² es alquilo, alqueno, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

5 "N-heteroarilo" se refiere a un radical heteroarilo radical como se ha definido anteriormente que contiene al menos un nitrógeno y donde el punto de unión del radical heteroarilo al resto de la molécula es a través de un átomo de nitrógeno en el radical heteroarilo. Cuando se indica específicamente en la memoria descriptiva, un radical N-heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente por radicales heteroarilo opcionalmente sustituidos.

10 "Heteroarilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula -R_bR_i donde R_b es una cadena de alqueno como se ha definido anteriormente y R_i es un radical heteroarilo como se ha definido anteriormente. Cuando se indica específicamente en la memoria descriptiva, la parte de heteroarilo del radical heteroarilalquilo radical puede estar opcionalmente sustituido como se ha definido anteriormente por un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido. Cuando se indica específicamente en la memoria descriptiva, la parte de la cadena de alqueno del radical heteroarilalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente por una cadena de alqueno opcionalmente sustituida.

"Sal farmacéuticamente aceptable" incluye sales de adición de ácido y sales de adición de base.

20 "Sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables" se refiere a aquellas sales que retienen la eficacia y las propiedades biológicas de las bases libres, que no son biológicamente o de otra forma indeseables, y que se forman con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido benenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido alcanfórico, ácido alcanfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido carbónico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido glutámico, ácido glutárico, ácido 2-oxo-glutárico, ácido glicerofosfórico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido isobutírico, ácido láctico, ácido lactobiónico, ácido láurico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido múcico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido propiónico, ácido piroglutámico, ácido pirúvico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido tiocianico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido undecilénico.

35 "Sales de adición de base farmacéuticamente aceptables" se refiere a aquellas sales que retienen la eficacia y las propiedades biológicas de los ácidos libres, que no son biológica o de otra forma indeseables. Estas sales se preparan a partir de la adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen las sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, cinc, cobre, manganeso, aluminio. Las sales inorgánicas preferidas son las sales de amonio, sodio, potasio, calcio, y magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen sales de amins primarias, secundarias, y terciarias, amins sustituidas, incluyendo amins sustituidas que se producen naturalmente, amins cíclicas y resinas básicas de intercambio de iones, tales como amoniaco, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, dietanolamina, etanolamina, deanol, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, dicitclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, benetamina, benzatina, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromo, trietanolamina, trometamina, purinas, piperazina, piperidina, N-etilpiperidina, poliamina. Son bases orgánicas particularmente preferidas isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, dicitclohexilamina, colina y cafeína.

50 Por "compuesto estable" y "estructura estable" se entiende un compuesto que es suficientemente robusto como para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción y a su formulación en un agente terapéutico eficaz.

55 Los compuestos preparados en el presente documento pueden contener uno o más centros asimétricos y pueden por tanto dar lugar a enantiómeros que pueden definirse, en términos de estequiometría absoluta, como (R)- o (S)- o, como (D)- o (L)- para los aminoácidos. Se entiende que la presente invención todos los posibles enantiómeros mencionados, así como sus formas racémicas y ópticamente puras. Los isómeros (+) y (-), (R)- y (S)-, o (D)- y (L)- ópticamente activos, pueden prepararse usando sintones quirales o reactivos quirales o resolverse usando técnicas convencionales, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionada, o mediante las técnicas divulgadas en el presente documento. Técnicas convencionales para el precursor ópticamente puro o la resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía líquida quiral a alta presión (HPLC).

65 Un "estereoisómero" se refiere a un compuesto constituido por los mismos átomos unidos por los mismos enlaces pero que tienen estructuras tridimensionales diferentes, que no son indistintos. La presente invención contempla varios estereoisómeros y las mezclas de los mismos e incluye "enantiómeros", que se refieren a dos estereoisómeros cuyas moléculas son imágenes especulares no superponibles entre sí.

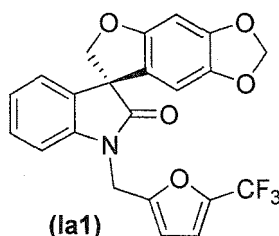
Las designaciones "R" y "S" se usan para denotar la disposición tridimensional de átomos (o la configuración) del centro estereogénico de un enantiómero. Las designaciones pueden aparecer como un prefijo o como un sufijo en el presente documento; pueden estar separados o no del nombre del enantiómero por un guión; pueden estar o no separados por guión; y pueden estar rodeadas o no por un paréntesis. Las designaciones o prefijos "(+)" y "(-)" pueden emplearse en el presente documento para designar el signo de rotación de la luz polarizada en el plano por el compuesto, donde (-) significa que el compuesto es levorrotatorio (rota a la izquierda). Un compuesto prefijado con (+) es dextrorrotatorio (rota a la derecha).

"Resolución" o "que resuelve" cuando se usa en referencia a un compuesto o mezcla racémica se refiere a la separación de un racemato en sus dos formas enantioméricas (es decir, (+) y (-); formas (R) y (S)).

"Exceso enantiomérico" o "ee" se refiere a un producto donde un enantiómero está presente en exceso del otro, y se define como la diferencia absoluta en la fracción molar de cada enantiómero. El exceso enantiomérico se expresa normalmente como un porcentaje de un enantiómero presente en una mezcla con respecto al otro enantiómero. Para los fines de la presente invención, un compuesto preparado mediante los métodos divulgados en el presente documento puede existir en forma de (S)-enantiómero aislado o una mezcla no racémica donde el (S)-enantiómero está presente en un exceso enantiomérico mayor del 80%, preferentemente mayor del 90%, más preferentemente mayor del 95% y lo más preferente mayor del 99% del (R)-enantiómero.

El protocolo de denominación química y los diagramas estructurales usados en el presente documento son una forma modificada del sistema de nomenclatura de la I.U.P.A.C., usando el programa informático ACD/Name Versión 9.07. Para los nombres químicos complejos empleados en el presente documento, un grupo sustituyente se nombra antes del grupo al que este se une. Por ejemplo, ciclopropiletilo comprende una estructura principal de etilo con un sustituyente ciclopropilo. En los diagramas de estructuras químicas del presente documento se identifican todos los enlaces, excepto para algunos átomos de carbono, que se supone que están unidos a suficientes átomos de hidrógeno para completar la valencia. La estereoquímica se designa en el presente documento a través del uso de enlaces en forma de cuña sólida convencionales y de enlaces en forma de cuña discontinua, es decir, un enlace en forma de cuña sólida indica que el enlace está por encima del plano del papel y un enlace en forma de cuña discontinua indica que el enlace está por debajo del plano del papel. Se pretende que los enlaces ondulados indiquen que los enlaces están tanto por encima del plano del papel como por debajo del plano del papel. Se pretende que los enlaces lineales incluyan todas las posibles configuraciones estereoquímicas.

Por lo tanto, por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) del presente documento, es decir, el compuesto de fórmula (Ia1):

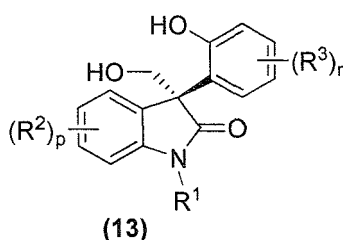


se denomina en el presente documento como (S)-1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona.

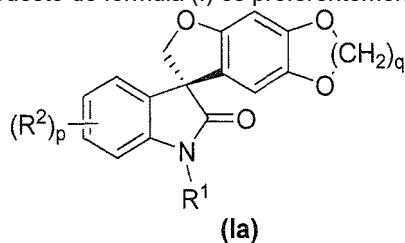
40 REALIZACIONES DE LA INVENCION

Entre los diversos aspectos de la invención divulgada anteriormente en el Sumario de la Invención, se prefieren determinadas realizaciones.

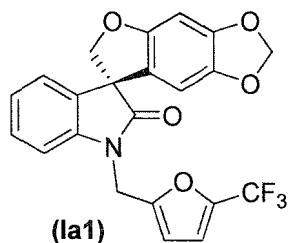
45 Un aspecto de la invención descrito en el presente documento es un método para preparar un compuesto de fórmula (I), como se ha descrito anteriormente en el Sumario de la Invención; como un enantiómero (S) aislado, o una mezcla de enantiómeros no racémica que tiene un exceso enantiomérico del enantiómero (S) mayor del 80%, preferentemente mayor del 90%, más preferentemente mayor del 95%, lo más preferente más del 99%, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el método comprende tratar un compuesto de fórmula (13):



5 donde p , r , R^1 , R^2 y R^3 son como se han descrito anteriormente en el Sumario de la Invención para el compuesto de fórmula (I), como un (*S*)-enantiómero aislado o una mezcla no racémica de enantiómeros que tiene un exceso enantiomérico del (*S*)-enantiómero de más del 80%, preferentemente mayor del 90%, más preferentemente mayor del 95%, lo más preferente más del 99%, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, bajo condiciones de reacción de Mitsunobu adecuadas para proporcionar el compuesto de fórmula (I), como se ha descrito anteriormente en el Sumario de la Invención. El compuesto de fórmula (I) es preferentemente un compuesto de fórmula (Ia):

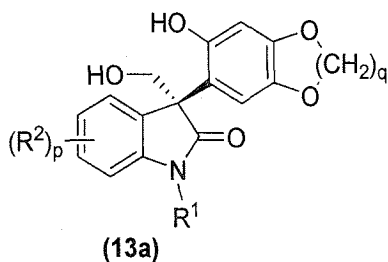


10 donde q es 1 o 2 y p , R^1 y R^2 son cada uno como se ha descrito anteriormente en el Sumario de la Invención para el compuesto de fórmula (I), como un (*S*)-enantiómero aislado o una mezcla no racémica de enantiómeros que tiene un exceso enantiomérico del (*S*)-enantiómero de más del 80%, preferentemente mayor del 90%, más preferentemente mayor del 95%, lo más preferente más del 99%, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Más preferentemente el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ia1):



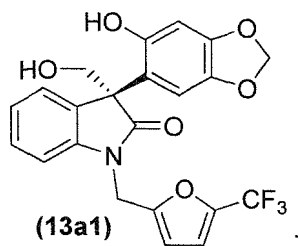
15 como un (*S*)-enantiómero aislado o una mezcla no racémica de enantiómeros que tiene un exceso enantiomérico del (*S*)-enantiómero de más del 80%, preferentemente mayor del 90%, más preferentemente mayor del 95%, lo más preferente más del 99%, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 El compuesto de fórmula (13) es preferentemente un compuesto de fórmula (13a):



25 donde q es 1 o 2 y p , R^1 y R^2 son cada uno como se ha descrito anteriormente en el Sumario de la Invención para los compuestos de fórmula (I), como un (*S*)-enantiómero aislado o una mezcla no racémica de enantiómeros que tiene un exceso enantiomérico del (*S*)-enantiómero de más del 80%, preferentemente mayor del 90%, más preferentemente mayor del 95%, lo más preferente más del 99%, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Más preferentemente, el compuesto de fórmula (13a) es un compuesto de fórmula (13a1):

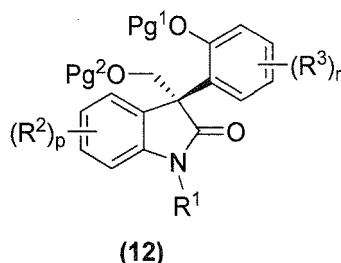
30



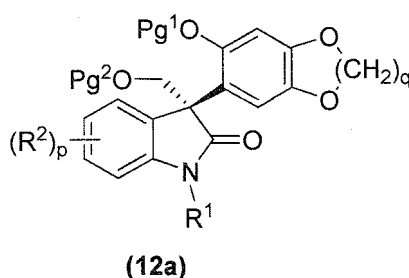
como un (*S*)-enantiómero aislado o una mezcla no racémica de enantiómeros que tiene un exceso enantiomérico del

(S)-enantiómero de más del 80%, preferentemente mayor del 90%, más preferentemente mayor del 95%, lo más preferente más del 99%, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

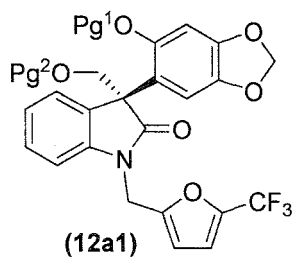
- 5 El método descrito anteriormente para tratar el compuesto de fórmula (13) en condiciones de reacción de Mitsunobu convencionales para formar el compuesto de fórmula (I) puede comprender además una etapa de desprotección antes de tratar el compuesto de fórmula (13), donde la etapa de desprotección comprende tratar un compuesto de fórmula (12):



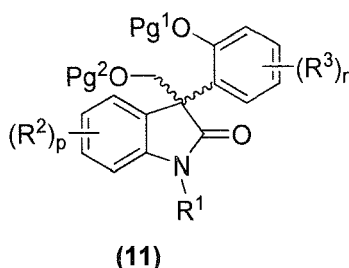
- 10 donde p, r, R¹, R² y R³ son cada uno como se ha descrito anteriormente en el Sumario de la Invención para los compuestos de fórmula (I) y Pg¹ y Pg² son cada uno independientemente un grupo protector de oxígeno, como un (S)-enantiómero aislado o una mezcla no racémica de enantiómeros que tiene un exceso enantiomérico del (S)-enantiómero de más del 80%, preferentemente mayor del 90%, más preferentemente mayor del 95%, lo más preferente más del 99%, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en condiciones de desprotección adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (13), como se ha descrito anteriormente. Preferentemente, el compuesto de fórmula (12) es un compuesto de fórmula (12a):



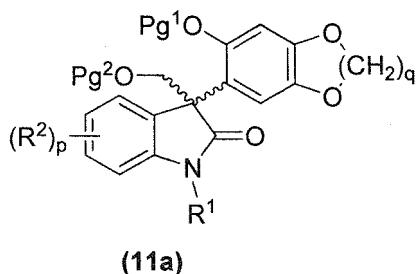
- 20 donde q es 1 o 2, Pg¹ y Pg² son cada uno independientemente un grupo protector de oxígeno y p, R¹ y R² son cada uno como se ha descrito anteriormente en el Sumario de la Invención para los compuestos de fórmula (I), como un (S)-enantiómero aislado o una mezcla no racémica de enantiómeros que tiene un exceso enantiomérico del (S)-enantiómero de más del 80%, preferentemente mayor del 90%, más preferentemente mayor del 95%, lo más preferente más del 99%, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Más preferentemente, el compuesto de fórmula (12a) es un compuesto de fórmula (12a1):



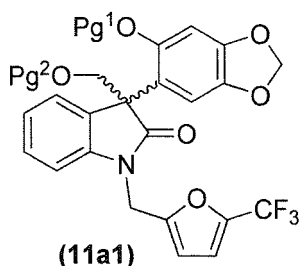
- 30 donde Pg¹ y Pg² son cada uno independientemente un grupo protector de oxígeno, como un (S)-enantiómero aislado o una mezcla no racémica de enantiómeros que tiene un exceso enantiomérico del (S)-enantiómero de más del 80%, preferentemente mayor del 90%, más preferentemente mayor del 95%, lo más preferente más del 99%, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 35 El método descrito anteriormente para tratar un compuesto de fórmula (12) en condiciones de desprotección adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (13) puede comprender además una etapa de recristalización antes de tratar el compuesto de fórmula (12), donde la etapa de recristalización comprende tratar un compuesto de fórmula (11):



5 donde p, r, R¹, R² y R³ son cada uno como se ha descrito anteriormente en el Sumario de la Invención para los compuestos de fórmula (I) y Pg¹ y Pg² son cada uno independientemente un grupo protector de oxígeno, en forma de una mezcla racémica de enantiómeros o en forma de una mezcla no racémica de enantiómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en condiciones de recristalización adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (12), como se ha descrito anteriormente. Preferentemente, el compuesto de fórmula (11) es un compuesto de fórmula (11a):

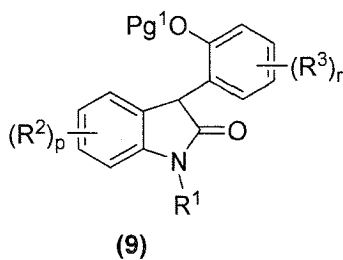


10 donde q es 1 o 2, p, R¹ y R² son cada uno como se ha descrito anteriormente en el Sumario de la Invención para los compuestos de fórmula (I) y Pg¹ y Pg² son cada uno independientemente un grupo protector de oxígeno, Como una mezcla racémica de enantiómeros o como una mezcla no racémica de enantiómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Más preferentemente, el compuesto de fórmula (11a) es un compuesto de fórmula (11a1):



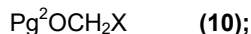
20 donde Pg¹ y Pg² son cada uno independientemente un grupo protector de oxígeno, Como una mezcla racémica de enantiómeros o como una mezcla no racémica de enantiómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 El método descrito anteriormente para tratar un compuesto de fórmula (11) en condiciones de recristalización adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (12) puede comprender una etapa de C-alkilación antes de tratar el compuesto de fórmula (11), donde la etapa de C-alkilación comprende tratar un compuesto de fórmula (9):

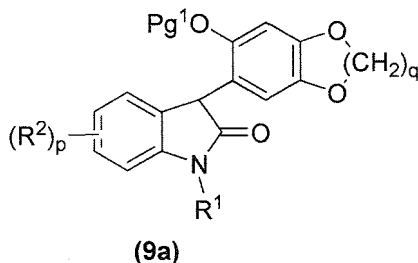


30 donde p, r, R¹, R² y R³ son cada uno como se ha descrito anteriormente en el Sumario de la Invención para los compuestos de fórmula (I) y Pg¹ es un grupo protector de oxígeno, en forma de una mezcla racémica de enantiómeros o en forma de una mezcla no racémica de enantiómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable del

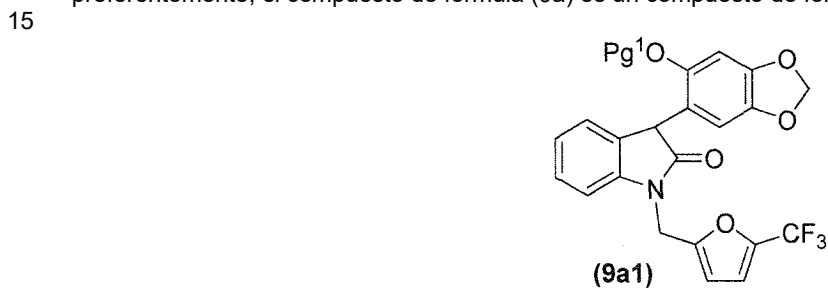
mismo, con un compuesto de fórmula (10):



- 5 en condiciones de C-alkilación adecuadas que comprenden la presencia de un catalizador de transferencia de fase para proporcionar un compuesto de fórmula (11), como se ha descrito anteriormente. Preferentemente, el compuesto de fórmula (9) es un compuesto de fórmula (9a):



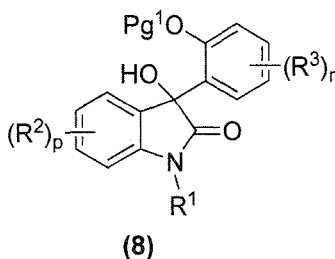
- 10 donde q es 1 o 2, p, R¹ y R² son cada uno como se ha descrito anteriormente en el Sumario de la Invención para los compuestos de fórmula (I) y Pg¹ es un grupo protector de oxígeno, Como una mezcla racémica de enantiómeros o como una mezcla no racémica de enantiómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Más preferentemente, el compuesto de fórmula (9a) es un compuesto de fórmula (9a1):



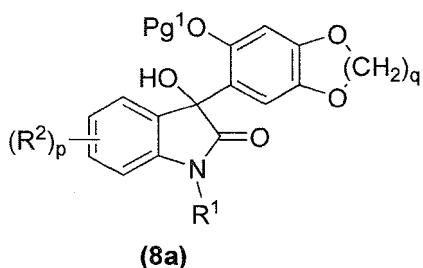
- 15 donde Pg¹ es un grupo protector de oxígeno, Como una mezcla racémica de enantiómeros o como una mezcla no racémica de enantiómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 20 Preferentemente, el catalizador de transferencia de fase utilizado en la etapa de C-alkilación descrita anteriormente es una sal de amonio cuaternario de quinidina o una sal de amonio cuaternario de cinconina.

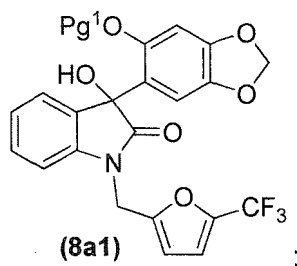
- 25 El método descrito anteriormente para tratar un compuesto de fórmula (9) con un compuesto de fórmula (10) en condiciones de C-alkilación adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (II) puede comprender además una etapa de deshidroxilación antes de tratar el compuesto de fórmula (9), donde la etapa de deshidroxilación comprende tratar un compuesto de fórmula (8):



- 30 donde p, r, R¹, R² y R³ son cada uno como se ha descrito anteriormente en el Sumario de la Invención para los compuestos de fórmula (I) y Pg¹ es un grupo protector de oxígeno, en forma de una mezcla racémica de enantiómeros o en forma de una mezcla no racémica de enantiómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en condiciones de deshidroxilación adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (9), como se ha descrito anteriormente. Preferentemente, el compuesto de fórmula (8) es un compuesto de fórmula (8a):
- 35

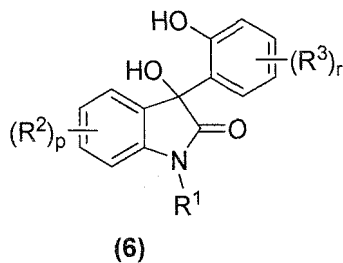


5 donde q es 1 o 2, p, R¹ y R² son cada uno como se ha descrito anteriormente en el Sumario de la Invención para los compuestos de fórmula (I) y Pg¹ es un grupo protector de oxígeno, Como una mezcla racémica de enantiómeros o como una mezcla no racémica de enantiómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Más preferentemente, el compuesto de fórmula (8a) es un compuesto de fórmula (8a1):



10 donde Pg¹ es un grupo protector de oxígeno, Como una mezcla racémica de enantiómeros o como una mezcla no racémica de enantiómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

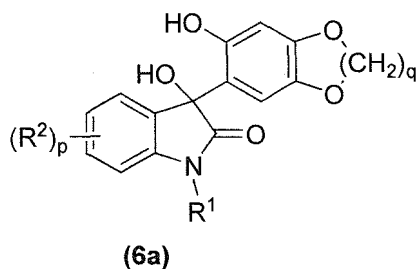
15 El método descrito anteriormente para tratar un compuesto de fórmula (8) en condiciones de deshidroxilación adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (9) puede comprender además una etapa de protección antes de tratar el compuesto de fórmula (8), donde la etapa de protección comprende tratar un compuesto de fórmula (6):



20 donde p, r, R¹, R² y R³ son cada uno como se ha descrito anteriormente en el Sumario de la Invención para los compuestos de fórmula (I), en forma de una mezcla racémica de enantiómeros o en forma de una mezcla no racémica de enantiómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un compuesto de fórmula (7):



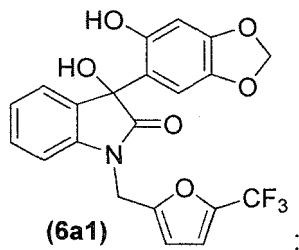
25 donde X es halo, normalmente yodo, bromo o cloro, preferentemente bromo o cloro, y Pg¹ es un grupo protector de oxígeno en condiciones de protección adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (8), como se ha descrito anteriormente. Preferentemente, el compuesto de fórmula (6) es un compuesto de fórmula (6a):



30

donde q es 1 o 2 y p, R¹ y R² son cada uno como se ha descrito anteriormente en el Sumario de la Invención para los compuestos de fórmula (I), Como una mezcla racémica de enantiómeros o como una mezcla no racémica de enantiómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Más preferentemente, el compuesto de fórmula (6a) es un compuesto de fórmula (6a1):

5

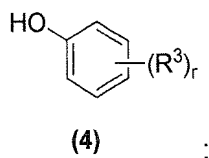


Como una mezcla racémica de enantiómeros o como una mezcla no racémica de enantiómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10

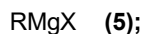
El método descrito anteriormente para tratar un compuesto de fórmula (6) con un compuesto de fórmula (7) en condiciones de protección adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (8) puede comprender además una etapa de adición de Grignard, donde la etapa de adición de Grignard comprende en primer lugar tratar un compuesto de fórmula (4):

15



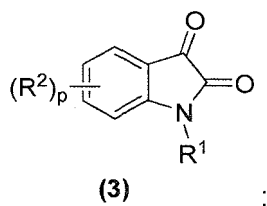
donde r y R³ son como se han descrito anteriormente para el compuesto de fórmula (I), con un reactivo de Grignard de fórmula (5):

20



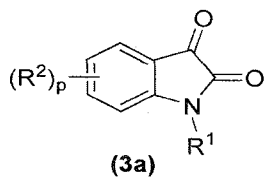
donde X es yodo, bromo o cloro, preferentemente bromo o cloro, y R es alquilo, en condiciones adecuadas para formar un producto intermedio de adición de Grignard; y a continuación tratar un compuesto de fórmula (3):

25



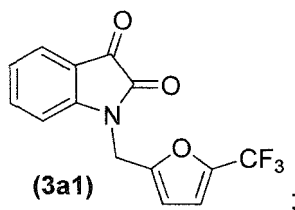
donde p, R¹ y R² son cada uno como se ha descrito anteriormente en el Sumario de la Invención para los compuestos de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, con el producto intermedio de adición de Grignard formado anteriormente en condiciones de reacción de Grignard adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (6), como se ha descrito anteriormente. Preferentemente, el compuesto de fórmula (3) es un compuesto de fórmula (3a):

30



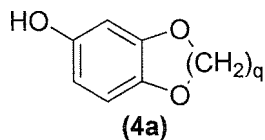
35

donde p, R¹ y R² son cada uno como se ha descrito anteriormente en el Sumario de la Invención para los compuestos de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Más preferentemente el compuesto de fórmula (3a) es un compuesto de fórmula (3a1):

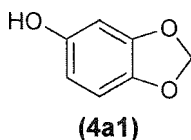


o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Preferentemente, el compuesto de fórmula (4) es un compuesto de fórmula (4a):

5



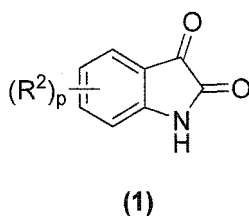
donde q es 1 o 2. Más preferentemente, el compuesto de fórmula (4a) es un compuesto de fórmula (4a1):



10

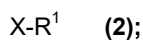
El método descrito anteriormente para tratar en primer lugar un compuesto de fórmula (4) con un reactivo de Grignard de fórmula (5) para formar un producto intermedio de adición de Grignard y a continuación tratar un compuesto de fórmula (3) con el producto intermedio de adición de Grignard para proporcionar un compuesto de fórmula (6), como se ha descrito anteriormente, puede comprender además una etapa de *N*-alquilación antes de tratar el compuesto de fórmula (3) o el compuesto de fórmula (4), donde la etapa de *N*-alquilación comprende tratar un compuesto de fórmula (1):

15



20

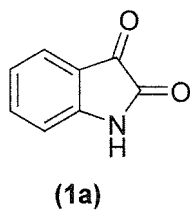
donde p y R² son cada uno como se ha descrito anteriormente en el Sumario de la Invención para los compuestos de fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, con un compuesto de fórmula (2):



25

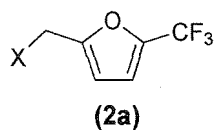
donde X es halo, normalmente yodo, bromo o cloro, preferentemente bromo o cloro, y R¹ es como se ha descrito anteriormente en el Sumario de la Invención para los compuestos de fórmula (1), en condiciones de *N*-alquilación adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (3), como se ha descrito anteriormente. Preferentemente, el compuesto de fórmula (1) es un compuesto de fórmula (1a):

30



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Preferentemente, el compuesto de fórmula (2) es un compuesto de fórmula (2a):

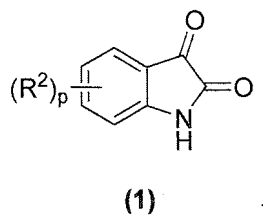
35



donde X es halo, normalmente yodo, bromo o cloro, preferentemente bromo o cloro.

5 Otro aspecto de la invención descrito en el presente documento es un método para preparar un compuesto de fórmula (I), como se ha descrito anteriormente en el Sumario de la Invención; donde el método comprende las etapas siguientes:

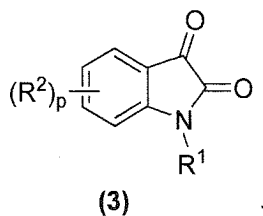
10 (a) tratar un compuesto de fórmula (1):



15 donde p y R² son cada uno como se ha descrito anteriormente en el Sumario de la Invención para el compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un compuesto de fórmula (2):

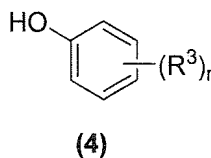


20 donde R¹ es como se ha descrito anteriormente en el Sumario de la Invención para el compuesto de fórmula (I) y X es halo, normalmente yodo, bromo o cloro, preferentemente bromo o cloro, bajo condiciones de N-alquilación adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (3):



25 donde p, R¹ y R² son cada uno como se ha descrito anteriormente en el Sumario de la Invención para el compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

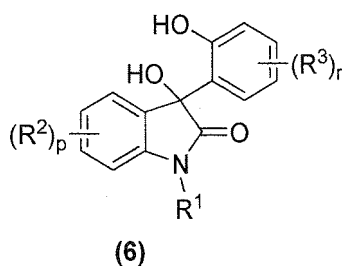
(b) tratar un compuesto de fórmula (3) en condiciones de reacción de Grignard adecuadas con un producto intermedio de adición de Grignard formado a partir del tratamiento de un compuesto de fórmula (4):



30 donde r y R³ son cada uno como se ha descrito anteriormente en el Sumario de la Invención para el compuesto de fórmula (I), con un reactivo de Grignard de fórmula (5):



35 donde R es alquilo y X es yodo, bromo o cloro, preferentemente bromo o cloro, en condiciones adecuadas para formar un compuesto de fórmula (6):

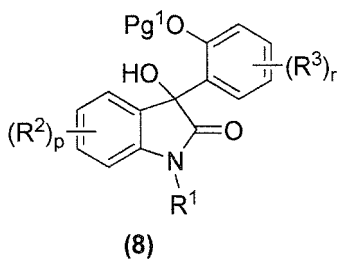


5 donde p, r, R¹, R² y R³ son cada uno como se ha descrito anteriormente en el Sumario de la Invención para el compuesto de fórmula (I), como una mezcla racémica de enantiómeros o como una mezcla no racémica de enantiómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(c) tratar un compuesto de fórmula (6) con un compuesto de fórmula (7):



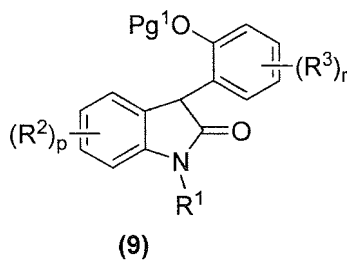
10 donde X es halo, normalmente yodo, bromo o cloro, preferentemente bromo o cloro, y Pg¹ es un grupo protector de oxígeno bajo condiciones de protección adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (8):



15 donde p, r, R¹, R² y R³ son cada uno como se ha descrito anteriormente en el Sumario de la Invención para el compuesto de fórmula (I) y Pg¹ es un grupo protector de oxígeno, como una mezcla racémica de enantiómeros o como una mezcla no racémica de enantiómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

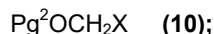
(d) tratar un compuesto de fórmula (8) bajo condiciones de deshidroxilación adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (9):

20

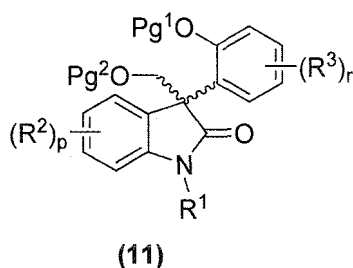


25 donde p, r, R¹, R² y R³ son cada uno como se ha descrito anteriormente en el Sumario de la Invención para el compuesto de fórmula (I) y Pg¹ es un grupo protector de oxígeno, como una mezcla racémica de enantiómeros o como una mezcla no racémica de enantiómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(e) tratar un compuesto de fórmula (9) con un compuesto de fórmula (10):

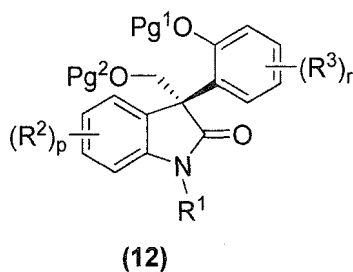


30 donde Pg² es un grupo protector de oxígeno y X es halo, normalmente yodo, bromo o cloro, preferentemente bromo o cloro, en condiciones de C-alkilación adecuadas que comprenden la presencia de un catalizador de transferencia de fase para proporcionar un compuesto de fórmula (11):



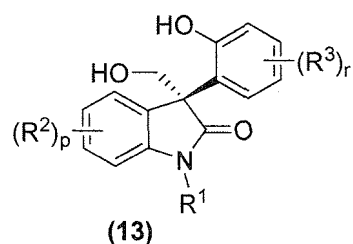
5 donde p, r, R¹, R² y R³ son cada uno como se ha descrito anteriormente en el Sumario de la Invención para el compuesto de fórmula (I) y Pg¹ y Pg² son cada uno independientemente un grupo protector de oxígeno, como una mezcla racémica de enantiómeros o como una mezcla no racémica de enantiómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(f) tratar un compuesto de fórmula (11) bajo condiciones de recristalización adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (12):



10 donde p, r, R¹, R² y R³ son cada uno como se ha descrito anteriormente en el Sumario de la Invención para el compuesto de fórmula (I) y Pg¹ y Pg² son cada uno independientemente un grupo protector de oxígeno, como un (S)-enantiómero aislado o una mezcla de enantiómeros no racémica que tiene un exceso enantiomérico del (S)-enantiómero mayor del 80%, preferentemente mayor del 90%, más preferentemente mayor del 95%, lo más preferente mayor del 99%, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

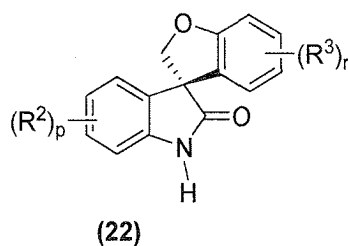
15 (g) tratar un compuesto de fórmula (12) bajo condiciones de desprotección adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (13):



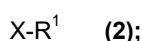
20 donde p, r, R¹, R² y R³ son cada uno como se ha descrito anteriormente en el Sumario de la Invención para el compuesto de fórmula (I), como un (S)-enantiómero aislado o una mezcla no racémica de enantiómeros que tiene un exceso enantiomérico del (S)-enantiómero de más del 80%, preferentemente mayor del 90%, más preferentemente mayor del 95%, lo más preferente mayor del 99%, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

25 (h) tratar un compuesto de fórmula (13) bajo condiciones de reacción de Mitsunobu adecuadas para proporcionar el compuesto de fórmula (I), como se ha definido anteriormente, como un (S)-enantiómero aislado o una mezcla no racémica de enantiómeros que tiene un exceso enantiomérico del (S)-enantiómero de más del 80%, preferentemente mayor del 90%, más preferentemente mayor del 95%, lo más preferente más del 99%, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

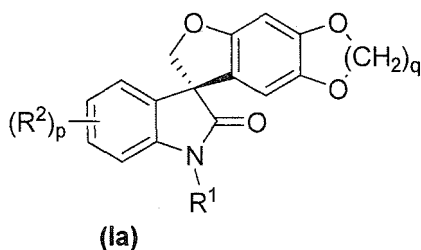
35 Un método preferido para preparar un compuesto de fórmula (I), como se ha descrito anteriormente en el Sumario de la Invención, es el método donde el método comprende tratar un compuesto de fórmula (22):



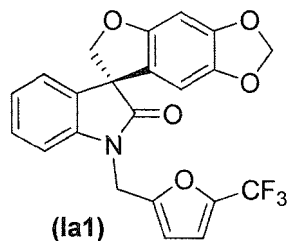
5 donde p, r, R² y R³ son cada uno como se ha descrito anteriormente en el Sumario de la Invención para el compuesto de fórmula (I), como un enantiómero (S) aislado, o una mezcla de enantiómeros no racémica que tiene un exceso enantiomérico del enantiómero (S) mayor del 80%, preferentemente mayor del 90%, más preferentemente mayor del 95%, lo más preferente más del 99%, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un compuesto de fórmula (2):



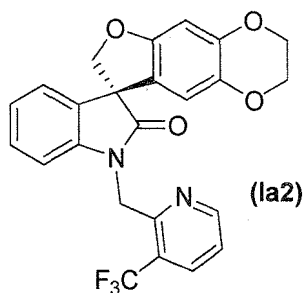
10 donde X es halo, normalmente yodo, bromo o cloro, preferentemente bromo o cloro, y R¹ es como se ha descrito anteriormente en el Sumario de la Invención para el compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en condiciones de N-alquilación adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (I), tal como se describió anteriormente. Preferentemente, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ia):



20 donde q es 1 o 2 y p, R¹ y R² son cada uno como se ha descrito anteriormente en el Sumario de la Invención para el compuesto de fórmula (I), como un (S)-enantiómero aislado o una mezcla no racémica de enantiómeros que tiene un exceso enantiomérico del (S)-enantiómero de más del 80%, preferentemente mayor del 90%, más preferentemente mayor del 95%, lo más preferente más del 99%, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Más preferentemente, el compuesto de fórmula (Ia) es un compuesto de fórmula (Ia1):

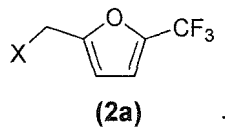


25 como un (S)-enantiómero aislado o una mezcla no racémica de enantiómeros que tiene un exceso enantiomérico del (S)-enantiómero de más del 80%, preferentemente mayor del 90%, más preferentemente mayor del 95%, lo más preferente mayor del 99%, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o el compuesto de fórmula (Ia) es un compuesto de fórmula (Ia2):



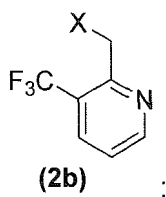
como un (S)-enantiómero aislado o una mezcla no racémica de enantiómeros que tiene un exceso enantiomérico del (S)-enantiómero de más del 80%, preferentemente mayor del 90%, más preferentemente mayor del 95%, lo más preferente más del 99%, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Preferentemente, el compuesto de fórmula (2) es un compuesto de fórmula (2a):

5



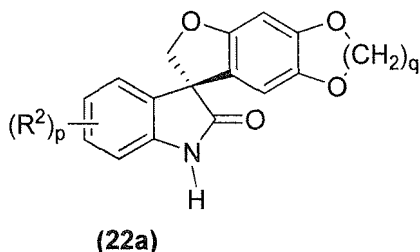
donde X es halo, normalmente yodo, bromo o cloro, preferentemente bromo o cloro, o el compuesto de fórmula (2) es un compuesto de fórmula (2b):

10



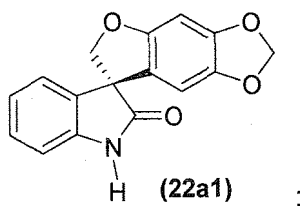
donde X es halo, normalmente yodo, bromo o cloro, preferentemente bromo o cloro. Preferentemente, el compuesto de fórmula (22) es un compuesto de fórmula (22a):

15



donde q es 1 o 2 y p y R² son cada uno como se ha descrito anteriormente en el Sumario de la Invención para el compuesto de fórmula (I), como un (S)-enantiómero aislado o una mezcla no racémica de enantiómeros que tiene un exceso enantiomérico del (S)-enantiómero de más del 80%, preferentemente mayor del 90%, más preferentemente mayor del 95%, lo más preferente más del 99%, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Más preferentemente, el compuesto de fórmula (22a) es un compuesto de fórmula (22a1):

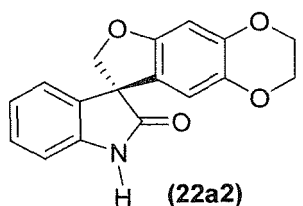
20



25

como un (S)-enantiómero aislado o una mezcla no racémica de enantiómeros que tiene un exceso enantiomérico del (S)-enantiómero de más del 80%, preferentemente mayor del 90%, más preferentemente mayor del 95%, lo más preferentemente mayor del 99%, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un compuesto de fórmula (22a2):

30

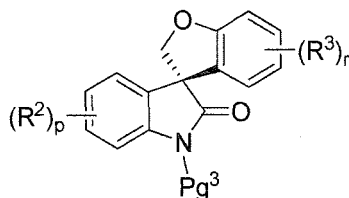


como un (S)-enantiómero aislado o una mezcla no racémica de enantiómeros que tiene un exceso enantiomérico del (S)-enantiómero de más del 80%, preferentemente mayor del 90%, más preferentemente mayor del 95%, lo más preferente más del 99%, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35

El método descrito anteriormente para tratar un compuesto de fórmula (22) con un compuesto de fórmula (2) en condiciones de *N*-alquilación adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (1), como se ha descrito anteriormente, puede comprender además una etapa de desprotección antes de tratar el compuesto de fórmula (22), donde la etapa de desprotección comprende tratar un compuesto de fórmula (21):

5

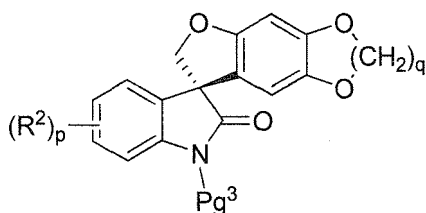


(21)

donde *p*, *r*, R^2 y R^3 son cada uno como se ha descrito anteriormente en el Sumario de la Invención para el compuesto de fórmula (1), y Pg^3 es un grupo protector de nitrógeno, como un enantiómero (*S*) aislado, o una mezcla de enantiómeros no racémica que tiene un exceso enantiomérico del enantiómero (*S*) mayor del 80%, preferentemente mayor del 90%, más preferentemente mayor del 95%, lo más preferente más del 99%, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en condiciones de desprotección de nitrógeno adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (22), como se ha descrito anteriormente. Preferentemente, el compuesto de fórmula (21) es un compuesto de fórmula (21a):

10

15

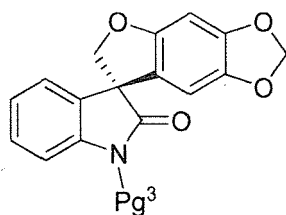


(21a)

donde *q* es 1 o 2, *p* y R^2 son cada uno como se ha descrito anteriormente en el Sumario de la Invención para el compuesto de fórmula (1) y Pg^3 es un grupo protector de nitrógeno, como un enantiómero (*S*) aislado, o una mezcla de enantiómeros no racémica que tiene un exceso enantiomérico del enantiómero (*S*) mayor del 80%, preferentemente mayor del 90%, más preferentemente mayor del 95%, lo más preferente más del 99%, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Más preferentemente, el compuesto de fórmula (21a) es un compuesto de fórmula (21a1):

20

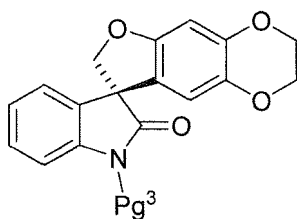
25



(21a1)

donde Pg^3 es un grupo protector de nitrógeno, como un enantiómero (*S*) aislado, o una mezcla de enantiómeros no racémica que tiene un exceso enantiomérico del enantiómero (*S*) mayor del 80%, preferentemente mayor del 90%, más preferentemente mayor del 95%, lo más preferentemente mayor del 99%, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o el compuesto de fórmula (21a) es un compuesto de fórmula (21a2):

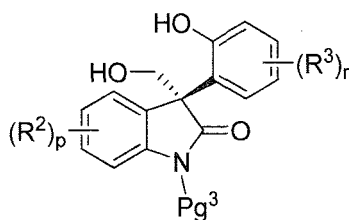
30



(21a2)

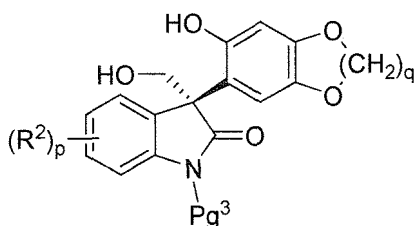
5 donde Pg^3 es un grupo protector de nitrógeno, como un enantiómero (S) aislado, o una mezcla de enantiómeros no racémica que tiene un exceso enantiomérico del enantiómero (S) mayor del 80%, preferentemente mayor del 90%, más preferentemente mayor del 95%, lo más preferente más del 99%, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 El método descrito anteriormente para tratar un compuesto de fórmula (21) en condiciones de desprotección de nitrógeno adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (22), puede comprender además una etapa de ciclación intramolecular antes de tratar el compuesto de fórmula (21), como se ha descrito anteriormente, donde la etapa de ciclación intramolecular comprende tratar un compuesto de fórmula (20):



(20)

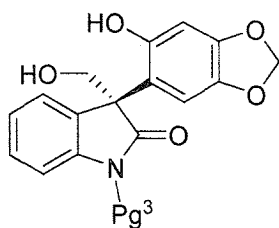
15 donde p , r , R^2 y R^3 son cada uno como se ha descrito anteriormente en el Sumario de la Invención para el compuesto de fórmula (I), y Pg^3 es un grupo protector de nitrógeno, como un enantiómero (S) aislado, o una mezcla de enantiómeros no racémica que tiene un exceso enantiomérico del enantiómero (S) mayor del 80%, preferentemente mayor del 90%, más preferentemente mayor del 95%, lo más preferente más del 99%, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en condiciones de reacción de Mitsunobu adecuadas, para proporcionar el compuesto de fórmula (21), como se ha descrito anteriormente. Preferentemente, el compuesto de fórmula (20) es un compuesto de fórmula (20a):



(20a)

25 donde q es 1 o 2, p y R^2 son cada uno como se ha descrito anteriormente en el Sumario de la Invención para el compuesto de fórmula (I) y Pg^3 es un grupo protector de nitrógeno, como un enantiómero (S) aislado, o una mezcla de enantiómeros no racémica que tiene un exceso enantiomérico del enantiómero (S) mayor del 80%, preferentemente mayor del 90%, más preferentemente mayor del 95%, lo más preferente más del 99%, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Más preferentemente, el compuesto de fórmula (20a) es un compuesto de fórmula (20a1):

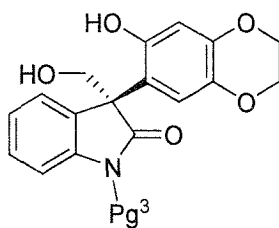
30



(20a1)

;

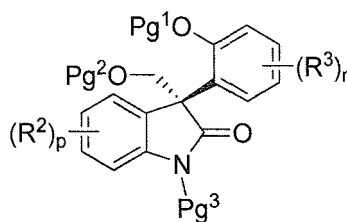
- 5 donde Pg^3 es un grupo protector de nitrógeno, como un enantiómero (S) aislado, o una mezcla de enantiómeros no racémica que tiene un exceso enantiomérico del enantiómero (S) mayor del 80%, preferentemente mayor del 90%, más preferentemente mayor del 95%, lo más preferentemente mayor del 99%, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o el compuesto de fórmula (20a) es un compuesto de fórmula (20a2):



(20a2)

;

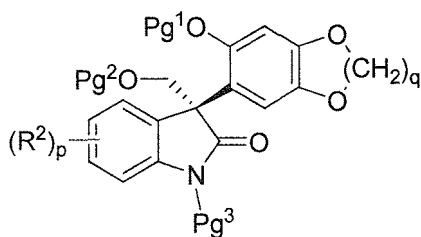
- 10 donde Pg^3 es un grupo protector de nitrógeno, como un enantiómero (S) aislado, o una mezcla de enantiómeros no racémica que tiene un exceso enantiomérico del enantiómero (S) mayor del 80%, preferentemente mayor del 90%, más preferentemente mayor del 95%, lo más preferente más del 99%, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 15 El método descrito anteriormente para tratar un compuesto de fórmula (20) en condiciones de reacción de Mitsunobu convencionales para proporcionar un compuesto de fórmula (21), como se ha descrito anteriormente, puede comprender además una etapa de desprotección antes de tratar el compuesto de fórmula (20), como se ha descrito anteriormente, donde la etapa de desprotección comprende tratar un compuesto de fórmula (19):



(19)

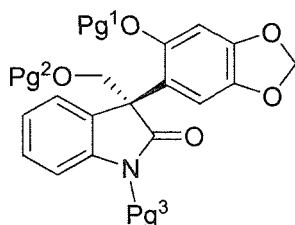
;

- 20 donde p , r , R^2 y R^3 son cada uno como se ha descrito anteriormente en el Sumario de la Invención para el compuesto de fórmula (I), Pg^1 y Pg^2 son cada uno independientemente un grupo protector de oxígeno y Pg^3 es un grupo protector de nitrógeno, como un enantiómero (S) aislado, o una mezcla de enantiómeros no racémica que tiene un exceso enantiomérico del enantiómero (S) mayor del 80%, preferentemente mayor del 90%, más preferentemente mayor del 95%, lo más preferente más del 99%, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en condiciones de desprotección adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (20), como se ha descrito anteriormente. Preferentemente, el compuesto de fórmula (19) es un compuesto de fórmula (19a):
- 25



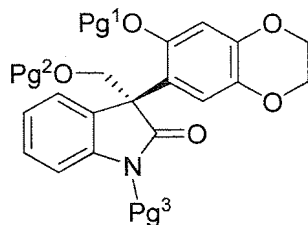
(19a)

- 5 donde q es 1 o 2, p y R^2 son cada uno como se ha descrito anteriormente en el Sumario de la Invención para el compuesto de fórmula (I), Pg^1 y Pg^2 son cada uno independientemente un grupo protector de oxígeno y Pg^3 es un grupo protector de nitrógeno, como un enantiómero (*S*) aislado, o una mezcla de enantiómeros no racémica que tiene un exceso enantiomérico del enantiómero (*S*) mayor del 80%, preferentemente mayor del 90%, más preferentemente mayor del 95%, lo más preferente más del 99%, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Más preferentemente, el compuesto de fórmula (19a) es un compuesto de fórmula (19a1):



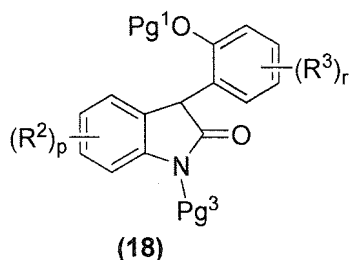
(19a1)

- 10 donde Pg^1 y Pg^2 son cada uno independientemente un grupo protector de oxígeno y Pg^3 es un grupo protector de nitrógeno, como un enantiómero (*S*) aislado, o una mezcla de enantiómeros no racémica que tiene un exceso enantiomérico del enantiómero (*S*) mayor del 80%, preferentemente mayor del 90%, más preferentemente mayor del 95%, lo más preferentemente mayor del 99%, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o el compuesto de fórmula (19a) es un compuesto de fórmula (19a2):

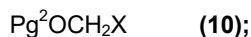


(19a2)

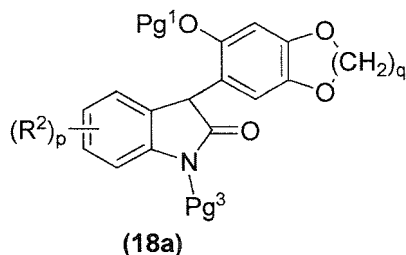
- 20 donde Pg^1 y Pg^2 son cada uno independientemente un grupo protector de oxígeno y Pg^3 es un grupo protector de nitrógeno, como un enantiómero (*S*) aislado, o una mezcla de enantiómeros no racémica que tiene un exceso enantiomérico del enantiómero (*S*) mayor del 80%, preferentemente mayor del 90%, más preferentemente mayor del 95%, lo más preferente más del 99%, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 25 El método descrito anteriormente para tratar un compuesto de fórmula (19) en condiciones de desprotección adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (20), como se ha descrito anteriormente, puede comprender además una etapa de C-alquilación antes de tratar el compuesto de fórmula (19), donde la etapa de C-alquilación comprende tratar un compuesto de fórmula (18):



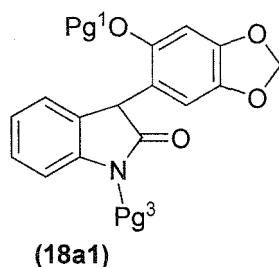
5 donde p, r, R² y R³ son cada uno como se ha descrito anteriormente en el Sumario de la Invención para el compuesto de fórmula (I), Pg¹ es grupo protector de oxígeno y Pg³ es un grupo protector de nitrógeno, en forma de una mezcla racémica de enantiómeros o en forma de una mezcla no racémica de enantiómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un compuesto de fórmula (10):



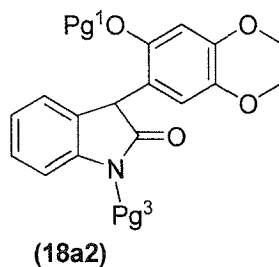
10 donde X es halo, normalmente yodo, bromo o cloro, preferentemente bromo o cloro, y Pg² es un grupo protector de oxígeno, en condiciones de C-alkilación adecuadas que comprenden la presencia de un catalizador de transferencia de fase para proporcionar un compuesto de fórmula (19), como se ha descrito anteriormente. Preferentemente, el compuesto de fórmula (18) es un compuesto de fórmula (18a):



15 donde q es 1 o 2, p y R² son cada uno como se ha descrito anteriormente en el Sumario de la Invención para el compuesto de fórmula (I), Pg¹ es grupo protector de oxígeno y Pg³ es un grupo protector de nitrógeno, Como una mezcla racémica de enantiómeros o como una mezcla no racémica de enantiómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Más preferentemente, el compuesto de fórmula (18a) es un compuesto de fórmula (18a1):



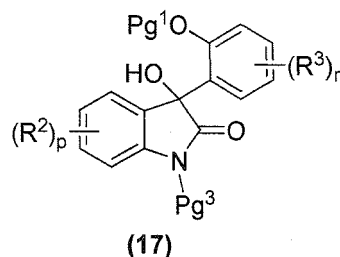
25 donde Pg¹ es un grupo protector de oxígeno y Pg³ es un grupo protector de nitrógeno, en forma de una mezcla racémica de enantiómeros o en forma de una mezcla no racémica de enantiómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o el compuesto de fórmula (18a) es un compuesto de fórmula (18a2):



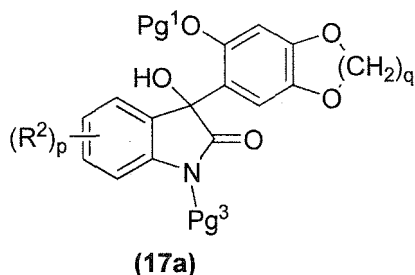
30 donde Pg¹ es un grupo protector de oxígeno y Pg³ es un grupo protector de nitrógeno, Como una mezcla racémica de enantiómeros o como una mezcla no racémica de enantiómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable del

mismo. Preferentemente, el catalizador de transferencia de fase utilizado en esta etapa es una sal de amonio cuaternario de quinidina o una sal de amonio cuaternario de cinconina.

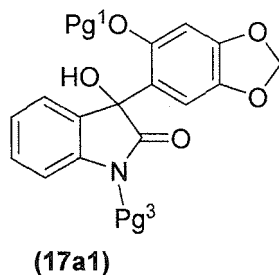
5 El método descrito anteriormente para tratar un compuesto de fórmula (18) con un compuesto de fórmula (10) en condiciones de C-alkilación adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (19), como se ha descrito anteriormente, puede comprender además una etapa de deshidroxilación antes de tratar el compuesto de fórmula (18), como se ha descrito anteriormente, donde la etapa de deshidroxilación comprende tratar un compuesto de fórmula (17):



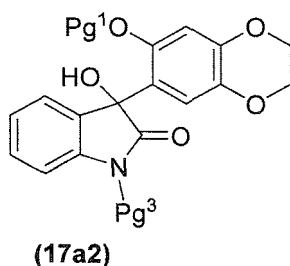
10 donde p, r, R² y R³ son cada uno como se ha descrito anteriormente en el Sumario de la Invención para el compuesto de fórmula (I), Pg¹ es grupo protector de oxígeno y Pg³ es un grupo protector de nitrógeno, en forma de una mezcla racémica de enantiómeros o en forma de una mezcla no racémica de enantiómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en condiciones de deshidroxilación adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (18), como se ha descrito anteriormente. Preferentemente, el compuesto de fórmula (17) es un compuesto de fórmula (17a):



20 donde q es 1 o 2, p y R² son cada uno como se ha descrito anteriormente en el Sumario de la Invención para el compuesto de fórmula (I), Pg¹ es grupo protector de oxígeno y Pg³ es un grupo protector de nitrógeno, Como una mezcla racémica de enantiómeros o como una mezcla no racémica de enantiómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Más preferentemente, el compuesto de fórmula (17a) es un compuesto de fórmula (17a1):

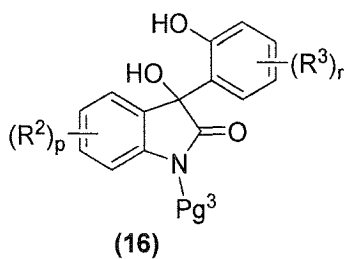


30 donde Pg¹ es un grupo protector de oxígeno y Pg³ es un grupo protector de nitrógeno, en forma de una mezcla racémica de enantiómeros o en forma de una mezcla no racémica de enantiómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o el compuesto de fórmula (17a) es un compuesto de fórmula (17a2):



5 donde Pg^1 es un grupo protector de oxígeno y Pg^3 es un grupo protector de nitrógeno, Como una mezcla racémica de enantiómeros o como una mezcla no racémica de enantiómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

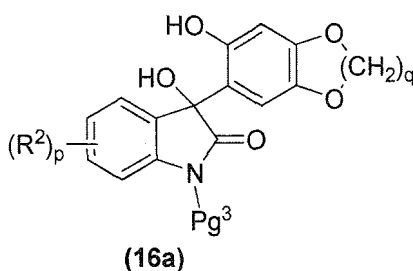
10 El método descrito anteriormente para tratar un compuesto de fórmula (17) en condiciones de deshidroxilación adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (18), como se ha descrito anteriormente, puede comprender además una etapa de protección antes de tratar el compuesto de fórmula (17), como se ha descrito anteriormente, donde la etapa de protección comprende tratar un compuesto de fórmula (16):



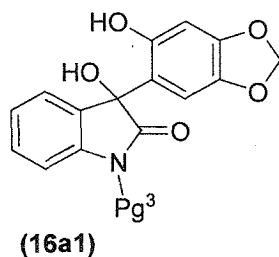
15 donde p , r , R^2 y R^3 son cada uno como se ha descrito anteriormente en el Sumario de la Invención para el compuesto de fórmula (I) y Pg^3 es un grupo protector de nitrógeno, en forma de una mezcla racémica de enantiómeros o en forma de una mezcla no racémica de enantiómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un compuesto de fórmula (7):



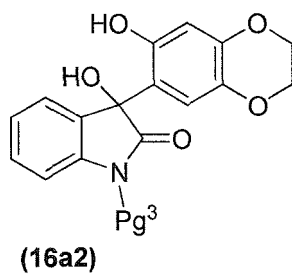
20 donde X es halo, normalmente yodo, bromo o cloro, preferentemente bromo o cloro, y Pg^1 es un grupo protector de oxígeno en condiciones de protección adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (17), como se ha descrito anteriormente. Preferentemente, el compuesto de fórmula (16) es un compuesto de fórmula (16a):



25 donde q es 1 o 2, p y R^2 son cada uno como se ha descrito anteriormente en el Sumario de la Invención para el compuesto de fórmula (I) y Pg^3 es un grupo protector de nitrógeno, Como una mezcla racémica de enantiómeros o como una mezcla no racémica de enantiómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Más
30 preferentemente, el compuesto de fórmula (16a) es un compuesto de fórmula (16a1):

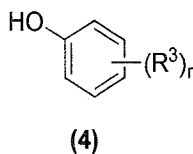


5 donde Pg³ es un grupo protector de nitrógeno, en forma de una mezcla racémica de enantiómeros o en forma de una mezcla no racémica de enantiómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o el compuesto de fórmula (16a) es un compuesto de fórmula (16a2):

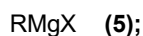


10 donde Pg³ es un grupo protector de nitrógeno, Como una mezcla racémica de enantiómeros o como una mezcla no racémica de enantiómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

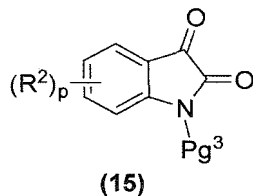
15 El método descrito anteriormente para tratar un compuesto de fórmula (16) con un compuesto de fórmula (7) en condiciones de protección adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (17), como se ha descrito anteriormente, puede comprender además una etapa de adición del Grignard antes de tratar el compuesto de fórmula (16), como se ha descrito anteriormente, donde la etapa de adición de Grignard comprende en primer lugar tratar un compuesto de fórmula (4):



20 donde r y R³ son cada uno como se ha descrito anteriormente en el Sumario de la Invención para el compuesto de fórmula (1), con un reactivo de Grignard de fórmula (5):

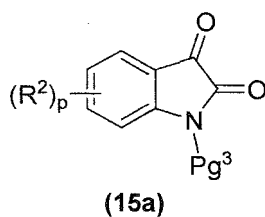


25 donde X es yodo, bromo o cloro, preferentemente bromo o cloro, y R es alquilo, en condiciones adecuadas para formar un producto intermedio de adición de Grignard; y a continuación tratar un compuesto de fórmula (15):

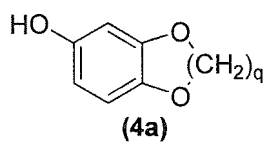


30 donde p y R² son cada uno como se ha descrito anteriormente en el Sumario de la Invención para el compuesto de fórmula (1), y Pg³ es un grupo protector de nitrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con el producto intermedio de adición de Grignard producido en la subetapa a) anterior en condiciones de reacción de Grignard adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (16), como se ha descrito anteriormente. Preferentemente, el compuesto de fórmula (15) es un compuesto de fórmula (15a):

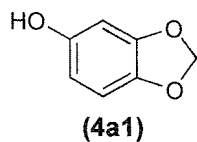
35



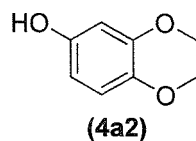
5 donde p y R² son cada uno como se ha descrito anteriormente en el Sumario de la Invención para el compuesto de fórmula (I) y Pg³ es un grupo protector de nitrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Preferentemente, el compuesto de fórmula (4) es un compuesto de fórmula (4a):



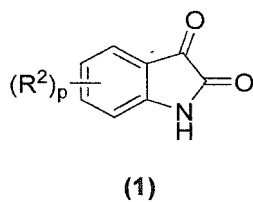
10 donde q es 1 o 2. Más preferentemente, el compuesto de fórmula (4a) es un compuesto de fórmula (4a1):



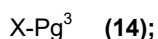
o el compuesto de fórmula (4a) es un compuesto de fórmula (4a2):



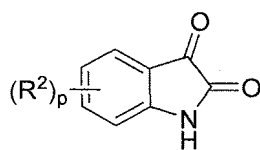
15 El método descrito anteriormente para tratar en primer lugar un compuesto de fórmula (4) con un reactivo de Grignard de fórmula (5) para formar un producto intermedio de adición de Grignard y a continuación tratar un compuesto de fórmula (15) con el producto intermedio de adición de Grignard para proporcionar un compuesto de fórmula (16), como se ha descrito anteriormente, puede comprender además una etapa de protección antes de tratar el compuesto de fórmula (4) o el compuesto de fórmula (15), como se ha descrito anteriormente, donde la etapa de protección comprende tratar un compuesto de fórmula (1):



25 donde p y R² son cada uno como se ha descrito anteriormente en el Sumario de la Invención para el compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un compuesto de fórmula (14):



30 donde X es halo, normalmente yodo, bromo o cloro, preferentemente bromo o cloro, y Pg³ es un grupo protector de nitrógeno, en condiciones de protección de nitrógeno adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (15), como se ha descrito anteriormente. Preferentemente, el compuesto de fórmula (1) es un compuesto de fórmula (1a):

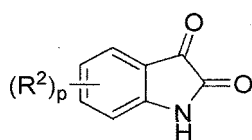


(1a) ;

donde p y R² son cada uno como se ha descrito anteriormente en el Sumario de la Invención para el compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro método preferido para preparar un compuesto de fórmula (I), como se ha descrito anteriormente en el Sumario de la Invención, comprende las siguientes etapas:

(a) tratar un compuesto de fórmula (1):

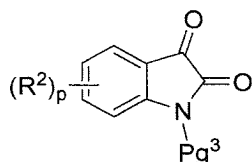


(1) ;

donde p y R² son cada uno como se ha definido anteriormente para el compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un compuesto de fórmula (14):



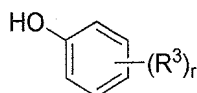
donde X es halo, normalmente yodo, bromo o cloro, preferentemente bromo o cloro, y Pg³ es un grupo protector de nitrógeno, bajo condiciones de protección de nitrógeno adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (15):



(15) ;

donde p y R² son cada uno como se ha descrito anteriormente para el compuesto de fórmula (I), y Pg³ es un grupo protector de nitrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

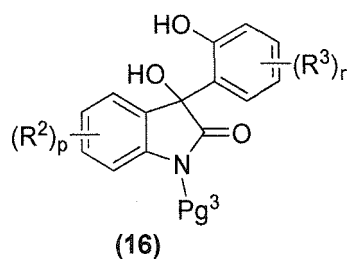
(b) tratar un compuesto de fórmula (15) en condiciones de reacción de Grignard adecuadas con un producto intermedio de adición de Grignard formado a partir del tratamiento de un compuesto de fórmula (4):



(4) ;

donde r y R³ son cada uno como se ha definido anteriormente para el compuesto de fórmula (I), con un reactivo de Grignard de fórmula (5): RMgX (5);

donde R es alquilo y X es yodo, bromo o cloro, preferentemente bromo o cloro, bajo condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (16):

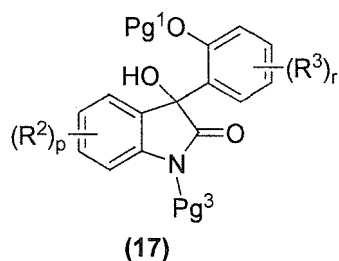


donde p, r, R² y R³ son cada uno como se ha descrito anteriormente para el compuesto de fórmula (I) y Pg³ es un grupo protector de nitrógeno, como una mezcla racémica de enantiómeros o como una mezcla no racémica de enantiómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(c) tratar un compuesto de fórmula (16) con un compuesto de fórmula (7): :

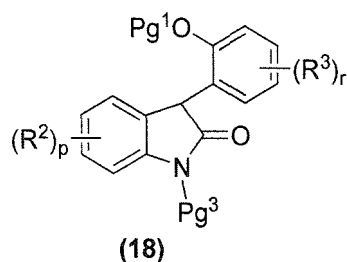


donde X es halo, normalmente yodo, bromo o cloro, preferentemente bromo o cloro, y Pg¹ es un grupo protector de oxígeno bajo condiciones de protección adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (17):



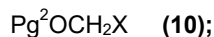
donde p, r, R² y R³ son cada uno como se ha descrito anteriormente para el compuesto de fórmula (I), Pg¹ es grupo protector de oxígeno y Pg³ es un grupo protector de nitrógeno, como una mezcla racémica de enantiómeros o como una mezcla no racémica de enantiómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(d) tratar un compuesto de fórmula (17) bajo condiciones de deshidroxilación adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (18):

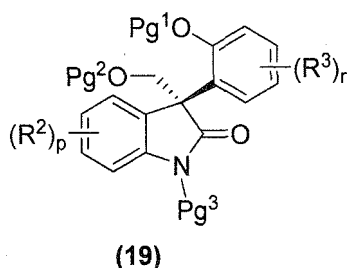


donde p, r, R² y R³ son cada uno como se ha descrito anteriormente para el compuesto de fórmula (I), Pg¹ es grupo protector de oxígeno y Pg³ es un grupo protector de nitrógeno, como una mezcla racémica de enantiómeros o como una mezcla no racémica de enantiómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(e) tratar un compuesto de fórmula (18) con un compuesto de fórmula (10):

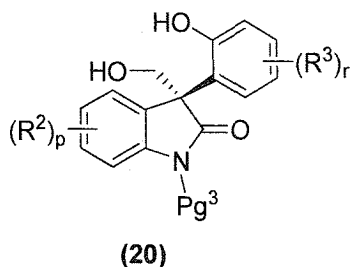


donde Pg² es un grupo protector de oxígeno y X es halo, normalmente yodo, bromo o cloro, preferentemente bromo o cloro, en condiciones de C-alkilación adecuadas que comprenden la presencia de un catalizador de transferencia de fase para proporcionar un compuesto de fórmula (19):



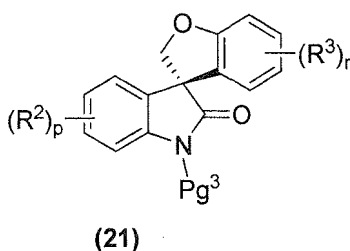
donde p, r, R² y R³ son cada uno como se ha descrito anteriormente para el compuesto de fórmula (I), Pg¹ y Pg² son cada uno independientemente un grupo protector de oxígeno y Pg³ es un grupo protector de nitrógeno, como un enantiómero (S) aislado, o una mezcla de enantiómeros no racémica que tiene un exceso enantiomérico del enantiómero (S) mayor del 80%, preferentemente mayor del 90%, más preferentemente mayor del 95%, lo más preferente mayor del 99%, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(f) tratar un compuesto de fórmula (19) bajo condiciones de desprotección adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (20):



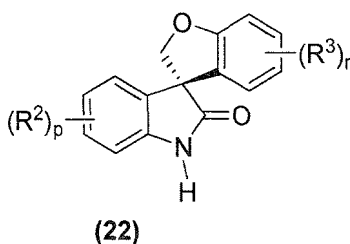
donde p, r, R² y R³ son cada uno como se ha descrito anteriormente para el compuesto de fórmula (I), y Pg³ es un grupo protector de nitrógeno, como un enantiómero (S) aislado, o una mezcla de enantiómeros no racémica que tiene un exceso enantiomérico del enantiómero (S) mayor del 80%, preferentemente mayor del 90%, más preferentemente mayor del 95%, lo más preferente mayor del 99%, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(g) tratar un compuesto de fórmula (20) bajo condiciones de reacción de Mitsunobu adecuadas para proporcionar el compuesto de fórmula (21):



donde p, r, R² y R³ son cada uno como se ha descrito anteriormente para el compuesto de fórmula (I), y Pg³ es un grupo protector de nitrógeno, como un enantiómero (S) aislado, o una mezcla de enantiómeros no racémica que tiene un exceso enantiomérico del enantiómero (S) mayor del 80%, preferentemente mayor del 90%, más preferentemente mayor del 95%, lo más preferente mayor del 99%, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(h) tratar un compuesto de fórmula (21) bajo condiciones de desprotección de nitrógeno adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (22):



donde p, r, R² y R³ son cada uno como se ha descrito anteriormente para el compuesto de fórmula (I), como un enantiómero (S) aislado, o una mezcla de enantiómeros no racémica que tiene un exceso enantiomérico del enantiómero (S) mayor del 80%, preferentemente mayor del 90%, más preferentemente mayor del 95%, lo más preferente mayor del 99%, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

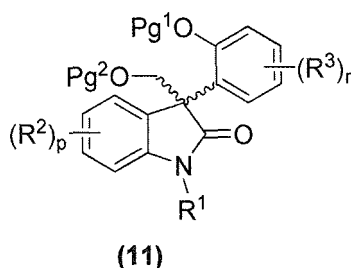
5 (i) tratar un compuesto de fórmula (22) con un compuesto de fórmula (2):



10 donde X es halo, normalmente yodo, bromo o cloro, preferentemente bromo o cloro, y R¹ es como se ha descrito anteriormente para el compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en condiciones de N-alquilación adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (I), como un enantiómero (S) aislado, o una mezcla de enantiómeros no racémica que tiene un exceso enantiomérico del enantiómero (S) mayor del 80%, preferentemente mayor del 90%, más preferentemente mayor del 95%, lo más preferente más del 99%, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

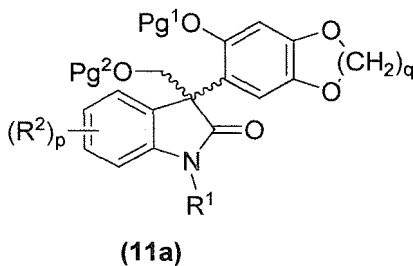
15 Otro aspecto de la invención, como se ha descrito anteriormente en el Sumario de la Invención, proporciona intermedios útiles en los métodos descritos en el presente documento.

20 Un intermedio es un compuesto de fórmula (11):

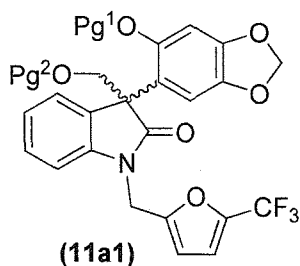


25 donde Pg¹ y Pg² son cada uno independientemente un grupo protector de oxígeno y p, r, R¹, R² y R³ son cada uno como se ha descrito anteriormente en el Sumario de la Invención para los compuestos de fórmula (I).

Preferentemente, el compuesto de fórmula (11) es un compuesto de fórmula (11a):

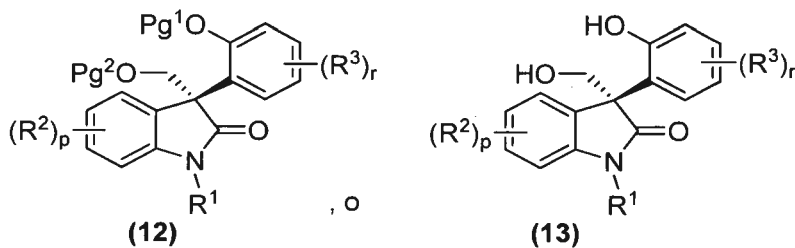


30 donde q es 1 o 2, p, R¹ y R² son cada uno como se ha definido anteriormente para los compuestos de fórmula (11) y Pg¹ y Pg² son cada uno independientemente un grupo protector de oxígeno, Como una mezcla racémica de enantiómeros o como una mezcla no racémica de enantiómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Preferentemente, el compuesto de fórmula (11a) es un compuesto de fórmula (11a1):

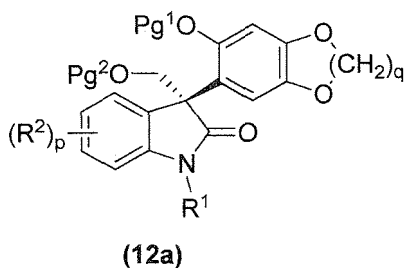


35 donde Pg¹ y Pg² son cada uno independientemente un grupo protector de oxígeno, Como una mezcla racémica de enantiómeros o como una mezcla no racémica de enantiómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

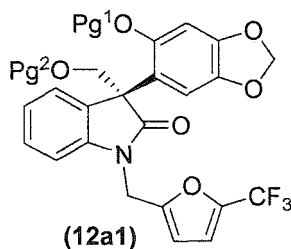
Otros intermedios son un compuesto de fórmula (12) o un compuesto de fórmula (13):



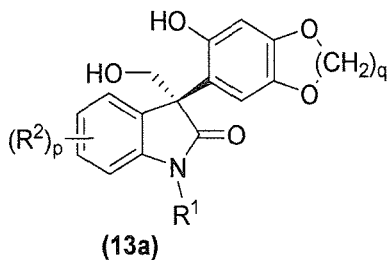
5 donde cada Pg¹ y Pg² es independientemente un grupo protector de oxígeno, y cada p, r, R¹, R² y R³ son como se han definido anteriormente en el Sumario de la Invención para compuestos de fórmula (I), como un (S)-enantiómero aislado o una mezcla no racémica de enantiómeros que tiene un exceso enantiomérico del (S)-enantiómero de más del 80%, preferentemente mayor del 90%, más preferentemente mayor del 95%, lo más preferente más del 99%, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Preferentemente, el compuesto de fórmula (12) es un compuesto de fórmula (12a):



10 donde q es 1 o 2, Pg¹ y Pg² son cada uno independientemente un grupo protector de oxígeno y p, R¹ y R² son cada uno como se ha definido anteriormente para compuestos de fórmula (12), en forma de un (S)-enantiómero aislado o una mezcla no racémica de enantiómeros que tengan un exceso enantiomérico del (S)-enantiómero mayor del 80%, preferentemente mayor del 90%, más preferentemente mayor del 95%, lo más preferente más del 99%, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Más preferentemente, el compuesto de fórmula (12a) es un compuesto de fórmula (12a1):

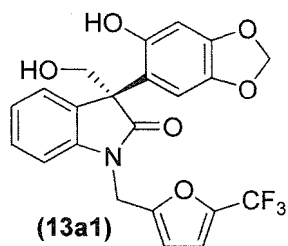


20 donde Pg¹ y Pg² son cada uno independientemente un grupo protector de oxígeno, como un (S)-enantiómero aislado o una mezcla no racémica de enantiómeros que tiene un exceso enantiomérico del (S)-enantiómero de más del 80%, preferentemente mayor del 90%, más preferentemente mayor del 95%, lo más preferente más del 99%, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Preferentemente, el compuesto de fórmula (13) es un compuesto de fórmula (13a):



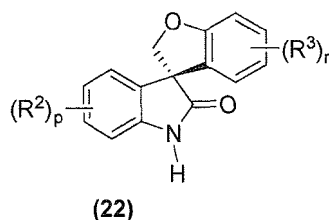
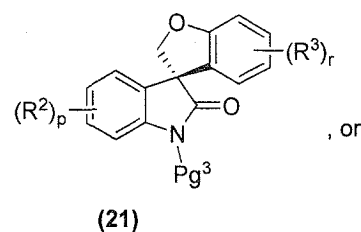
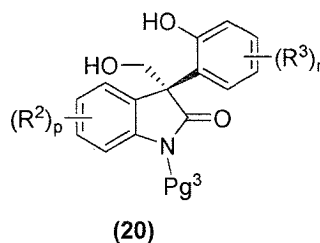
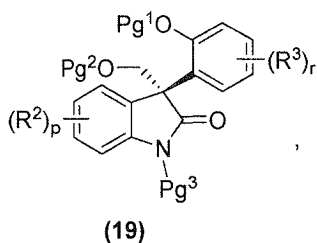
30 donde q es 1 o 2 y p, R¹ y R² son cada uno como se ha definido anteriormente para compuestos de fórmula (13), en forma de un (S)-enantiómero aislado o una mezcla no racémica de enantiómeros que tengan un exceso enantiomérico del (S)-enantiómero mayor del 80%, preferentemente mayor del 90%, más preferentemente mayor del

95%, lo más preferente más del 99%, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Más preferentemente, el compuesto de fórmula (13a) es un compuesto de fórmula (13a1):

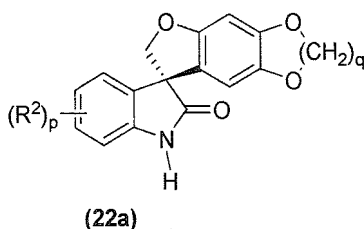
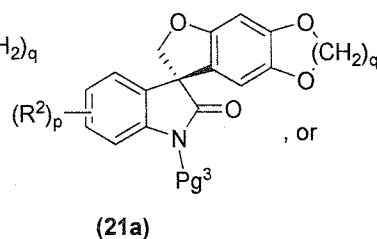
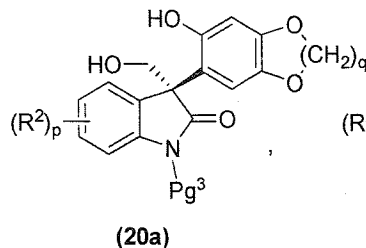
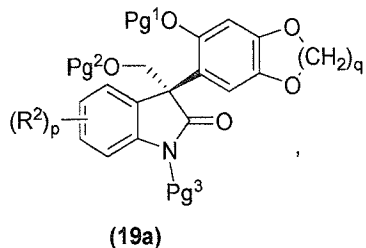


5 como un (S)-enantiómero aislado o una mezcla no racémica de enantiómeros que tiene un exceso enantiomérico del (S)-enantiómero de más del 80%, preferentemente mayor del 90%, más preferentemente mayor del 95%, lo más preferente más del 99%, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 Otros intermedios útiles en el método de la invención son un compuesto de fórmula (19), un compuesto de fórmula (20), un compuesto de fórmula (21) o un compuesto de fórmula (22):



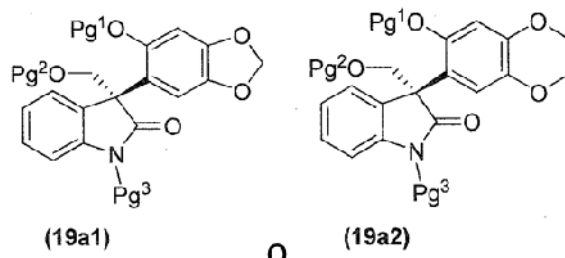
15 donde cada Pg¹ y Pg² es independientemente un grupo protector de oxígeno, cada Pg³ es un grupo protector de nitrógeno, y cada p, r, R² y R³ es como se ha descrito anteriormente en el Sumario de la Invención para compuestos de fórmula (I), como un (S)-enantiómero aislado o una mezcla no racémica de enantiómeros que tiene un exceso enantiomérico del (S)-enantiómero de más del 80%, preferentemente mayor del 90%, más preferentemente mayor del 95%, lo más preferente más del 99%, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Preferentemente, el compuesto de fórmula (19), el compuesto de fórmula (20), el compuesto de fórmula (21) y el compuesto de fórmula (22) son compuestos de fórmula (19a), fórmula (20a), fórmula (21a) y fórmula (22a), respectivamente:



25

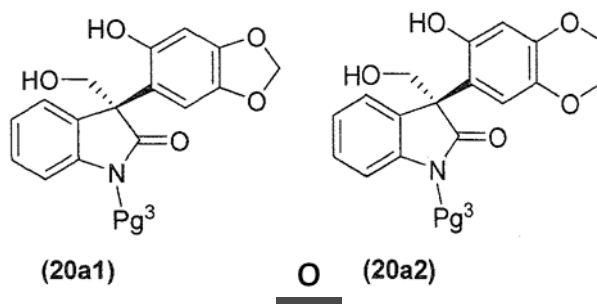
5 donde cada q es independientemente 1 o 2, cada Pg¹ y cada Pg² es independientemente un grupo protector de oxígeno, cada Pg³ es un grupo protector de nitrógeno, y cada p, cada R² y cada R³ es como se ha definido anteriormente en la Reivindicación 80, como un (S)-enantiómero aislado o una mezcla no racémica de enantiómeros que tiene un exceso enantiomérico del (S)-enantiómero de más del 80%, preferentemente mayor del 90%, más preferentemente mayor del 95%, lo más preferente más del 99%, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Preferentemente, el compuesto de fórmula (19a) es un compuesto de fórmula (19a1) o de fórmula (19a2):



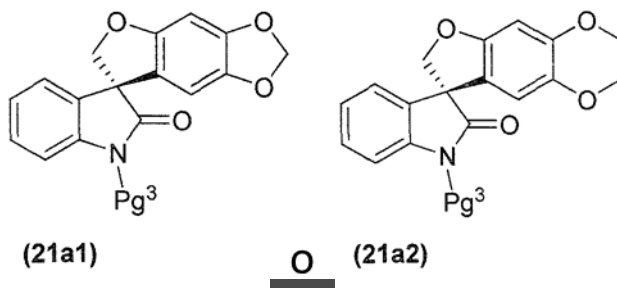
10 donde cada Pg¹ y cada Pg² es independientemente un grupo protector de nitrógeno y cada Pg³ es un grupo protector de nitrógeno, como un (S)-enantiómero aislado o una mezcla no racémica de enantiómeros que tiene un exceso enantiomérico del (S)-enantiómero de más del 80%, preferentemente mayor del 90%, más preferentemente mayor del 95%, lo más preferente más del 99%, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 Preferentemente, el compuesto de fórmula (20a) es un compuesto de fórmula (20a1) o formula (20a2):



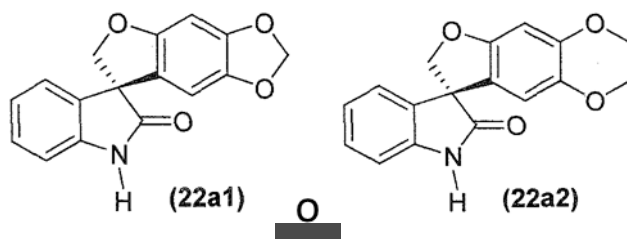
20 donde cada Pg³ es independientemente un grupo protector de nitrógeno, como un (S)-enantiómero aislado o una mezcla no racémica de enantiómeros que tiene un exceso enantiomérico del (S)-enantiómero de más del 80%, preferentemente mayor del 90%, más preferentemente mayor del 95%, lo más preferente más del 99%, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 Preferentemente, el compuesto de fórmula (21a) es un compuesto de fórmula (21a1) o de fórmula (21a2):



30 donde cada Pg³ es independientemente un grupo protector de nitrógeno, como un (S)-enantiómero aislado o una mezcla no racémica de enantiómeros que tiene un exceso enantiomérico del (S)-enantiómero de más del 80%, preferentemente mayor del 90%, más preferentemente mayor del 95%, lo más preferente más del 99%, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 Preferentemente, el compuesto de fórmula (22a) es un compuesto de fórmula (22a1) o de fórmula (22a2):



5 como un (*S*)-enantiómero aislado o una mezcla no racémica de enantiómeros que tiene un exceso enantiomérico del (*S*)-enantiómero de más del 80%, preferentemente mayor del 90%, más preferentemente mayor del 95%, lo más preferentemente mayor del 99%, o un exceso enantiomérico del (*S*)-enantiómero mayor del 80%, preferentemente mayor del 90%, más preferentemente mayor del 95%, lo más preferente más del 99%, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 Las realizaciones específicas de los métodos de la invención, incluidas las condiciones adecuadas de cada una de las anteriores etapas descritas, se describen más detalladamente en los Métodos de la invención.

MÉTODOS DE LA INVENCION

15 Los métodos de la invención se dirigen a la síntesis asimétrica de un compuesto de fórmula (I), como se ha definido anteriormente en el Sumario de la Invención, como un enantiómero (*S*) aislado, o una mezcla no racémica del enantiómero (*S*) y del enantiómero (*R*) que tenga un exceso enantiomérico del enantiómero (*S*) mayor del 80%, preferentemente mayor del 90%, más preferentemente mayor del 95 % y lo más preferido, mayor del aproximadamente 99 %.

20 Se entiende que el experto en la técnica será capaz de preparar de una forma similar a la que se describe a continuación otros compuestos de la invención no específicamente ilustrados a continuación mediante el uso de los componentes de partida adecuados, y modificando los parámetros de la síntesis según necesidad. En general, los compuestos de partida se pueden obtener de fuentes tales como Sigma Aldrich, Lancaster Synthesis, Inc., Maybridge, Matrix Scientific, TCI, y Fluorochem USA, etc. o bien sintetizarse de acuerdo con fuentes conocidas de los expertos en la materia (véanse, por ejemplo, Smith, M.B. y J. March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5ª edición (Wiley, diciembre de 2000)) o prepararse como se describe en el presente documento o en la solicitud de patente publicada de la PCT N.º WO 2006/110917, La Solicitud de patente publicada de la PCT n.º WO 2010/45251, La Solicitud de patente publicada de la PCT n.º WO 2010/045197, Solicitud de patente publicada de la PCT n.º WO 2011/047174 y Solicitud de patente publicada de la PCT n.º WO 2011/002708.

30 También se entiende que, en la siguiente descripción, solo se permiten las combinaciones de sustituyentes y/o variables de las fórmulas representadas si dichas contribuciones dan como resultado compuestos estables.

35 "Condiciones de reacción de Mitsunobu adecuadas" tal como se usa en el presente documento, se refiere de forma general a condiciones de reacción que permiten la formación de un enlace C-O mediante la condensación de un componente ácido con un alcohol (tanto primario o secundario como un alcohol bencilico) en presencia de trifenilfosfina u otra fosfina adecuada y un derivado de ácido azodicarboxílico, tal como azodicarboxilato de dietilo (DEAD), azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) o azodicarboxilato de dibencilo (DBAD). Las "condiciones de reacción de Mitsunobu adecuadas" se describen más detalladamente en el presente documento en la descripción del Esquema de Reacción 1 y del Esquema de reacción 2, y se describen adicionalmente en Hughes, D.L., *Org. Prep.* (1996), 28, 127-164 y Kumara Swamy, K.C., et al., "Mitsunobu y Related Reactions: Advances and Applications", *Chem. Rev.* (2009), 109, 2551-2651.

45 "Condiciones de desprotección adecuadas" tal como se usa en el presente documento, se refiere de forma general a condiciones de reacción que permiten la escisión sencilla de los grupos protectores. Por ejemplo, la escisión de un grupo protector de bencilo se lleva a cabo normalmente por hidrogenación catalítica y se puede llevar a cabo con buena selectividad en condiciones suaves usando un catalizador heterogéneo de paladio sobre carbono (Pd/C) en presencia de gas hidrógeno o un agente de transferencia de hidrógeno (por ejemplo, formiato amónico o isopropanol). La eliminación eficaz de los grupos protectores depende de la selección del catalizador más activo y selectivo y de un conjunto optimizado de condiciones de reacción. Las "condiciones de desprotección adecuadas" se describen más detalladamente en el presente documento en la descripción del Esquema de Reacción 1 y del Esquema de reacción 2, y se describen detalladamente en Hughes, T.W. y Wuts, P.G.M. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis* (2006), 4ª Ed. Wiley.

55 "Condiciones de recristalización adecuadas" tal como se usa en el presente documento, se refiere de manera general a condiciones de reacción que permiten el proceso de cristalización para formar un sólido (es decir, un cristal) enantiómero a partir de una solución. Las "condiciones de recristalización adecuadas" también se refieren a las condiciones de reacción que permiten la separación de un producto químico sólido-líquido por el cual se produce

una transferencia de masa de un soluto desde la solución líquida a una fase cristalina sólida pura. Los cristales adecuados se obtienen a través de una variación en las condiciones de solubilidad del soluto en el disolvente, incluidos etanol, acetato de etilo, tetrahidrofurano o éter dietílico. También se pueden usar mezclas de disolventes donde el soluto se disuelve en un disolvente que es de alta solubilidad seguido de la adición de un antidisolvente donde el soluto es menos soluble, pero donde las impurezas son solubles, lo que lleva a la formación de una fase sólida cristalina pura. La cristalización también se puede inducir mediante la adición de cristales semilla de material previamente cristalizado a una solución que contiene el mismo soluto. Estos cristales semilla sirven como sitios de nucleación sobre los que se produce la cristalización adicional, acelerando el proceso de formación de una fase sólida cristalina pura. Las "condiciones de recristalización adecuadas" se describen detalladamente en el presente documento en la descripción del Esquema de Reacción 1 y del Esquema de Reacción 2 y se describen con más detalle en Mersmann, A., *Crystallization Technology Handbook* (2001), CRC; 2ª ed.

"Condiciones de C-alkilación adecuadas" tal como se usa en el presente documento, se refiere de forma general a condiciones de reacción que permiten la transferencia de un alquilo opcionalmente sustituido desde una molécula a otra para formar un enlace carbono-carbono. Por ejemplo, un intermedio de los Esquemas de reacción ilustrados a continuación se puede tratar con un agente alquilante, tal como haluro de bencilo, en presencia de una base, tal como metóxido de sodio, para producir un producto donde se ha formado un doble enlace carbono-carbono. Las reacciones de C-alkilación se pueden llevar a cabo en condiciones de transferencia de fase donde uno o más sustratos se disuelven en un disolvente en que la base no es soluble, típicamente un disolvente orgánico tal como tolueno, acetato de etilo, dioxano, o éter dietílico se usa con una base inorgánica tal como hidróxido de litio, hidróxido sódico, hidróxido de potasio, fosfato de potasio, bicarbonato de sodio, carbonato de cesio, o carbonato potásico. La base se puede usar en forma de un sólido o se puede disolver en agua para formar una solución acuosa insoluble. Se usa un catalizador de transferencia de fase para transferir la base desde la fase insoluble a la fase orgánica soluble donde puede reaccionar con el sustrato y realizar una C-alkilación. Los catalizadores de transferencia de fase son frecuentemente cationes orgánicos grandes que tienen solubilidad parcial en disolventes orgánicos y acuosos, tales como haluros de tetraalquilamonio y haluros de tetraalquifosfonio. Las "condiciones de C-alkilación adecuadas" se describen más detalladamente en el presente documento en la descripción del Esquema de Reacción 1 y del Esquema de Reacción 2, y se describen detalladamente en Smith, M.B. y J. March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5ª edición (Wiley, diciembre de 2000).

"Condiciones de deshidroxilación adecuadas" tal como se usa en el presente documento se refiere de forma general a condiciones de reacción que permiten la deshidratación de un alcohol en presencia de un ácido fuerte, tal como ácido trifluoroacético o ácido sulfúrico. Las "condiciones de deshidroxilación adecuadas" se describen más detalladamente en el presente documento en la descripción del Esquema de Reacción 1 y del Esquema de Reacción 2, y se describen detalladamente en Smith, M.B. y J. March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5ª edición (Wiley, diciembre de 2000).

"Condiciones de N-alkilación adecuadas" tal como se usa en el presente documento, se refiere de forma general a condiciones de reacción que permiten la alquilación del átomo de nitrógeno pertinente y suele ser una aminación reductora en presencia de un agente reductor, tal como borohidruro sódico, y un aldehído o alquilación usando a base, tal como carbonato de potasio, y un agente alquilante, tal como haluro de bencilo. Las "condiciones de N-alkilación adecuadas" se describen más detalladamente en el presente documento en la descripción del Esquema de Reacción 1 y del Esquema de Reacción 2, y se describen detalladamente en Greene, T.W. y P.G.M. Wuts, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis* (2006), 4ª ed., Wiley.

"Condiciones de adición de Grignard adecuadas" tal como se usa en el presente documento, se refiere de forma general a condiciones de reacción que permiten la adición de un haluro de organomagnesio (es decir, un reactivo de Grignard) a una cetona o aldehído para formar un alcohol terciario o secundario, respectivamente. Las "condiciones de adición de Grignard" se describen más detalladamente en el presente documento en la descripción del Esquema de Reacción 1 y del Esquema de Reacción 2 y se describen con detalle en Smith, M.B. y J. March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5ª edición (Wiley, diciembre de 2000); Garst, J. F. and Ungvary, F., "Mechanism of Grignard reagent formation"; y *Grignard Reagents*; Richey, R.S., Ed.; John Wiley & Sons: Nueva York, 2000; pp 185-275.

Los expertos en la técnica apreciarán que, en los procesos descritos anteriormente, los grupos funcionales de los compuestos intermedios pueden necesitar bloquearse mediante grupos protectores adecuados. Dichos grupos funcionales incluyen hidroxilo, amino, mercapto y ácido carboxílico. Los grupos protectores adecuados para un átomo de oxígeno ("grupos protectores de oxígeno incluyen trialkilsililo o dialkylalkilsililo (por ejemplo, *t*-butildimetilsililo, *t*-butildifenilsililo o trimetilsililo), tetrahidropirano, bencilo. Los grupos protectores adecuados para un átomo de nitrógeno ("grupos protectores de nitrógeno") incluyen benzohidrido (difenilmetilo), *t*-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo. Los grupos protectores adecuados para un átomo de azufre ("grupos protectores de azufre") incluyen -C(O)-R (donde R es alquilo, arilo o aralquilo), *p*-metoxibencilo, tritilo. Los grupos protectores de ácido carboxílico incluyen ésteres de alquilo, arilo o arilalquilo.

Los grupos protectores se pueden añadir o eliminar de acuerdo con técnicas convencionales, que son conocidas de los expertos en la materia y se describen en el presente documento.

5 "Grupos protectores de oxígeno", "grupos protectores de nitrógeno", "condiciones de protección adecuadas" y "condiciones de desprotección adecuadas" tal como se usan en el presente documento se describen más detalladamente en el presente documento en la descripción del Esquema de Reacción 1 y del Esquema de Reacción 2 y se describen con más detalle en Greene, T.W. y P.G.M. Wuts, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis* (2006), 4ª ed., Wiley.

10 Las ventajas de la síntesis asimétrica de los compuestos de fórmula (I) como se describe en el presente documento, comparación con las síntesis divulgadas en la solicitud de patente publicada de la PCT N.º US 2006/110917, La Solicitud de patente publicada de la PCT n.º WO 2010/045251, La Solicitud de patente publicada de la PCT n.º WO 2010/045197, solicitud de patente publicada de la PCT N.º WO 2011/047174 y solicitud de patente publicada de la PCT N.º WO 2011/002708 son las siguientes:

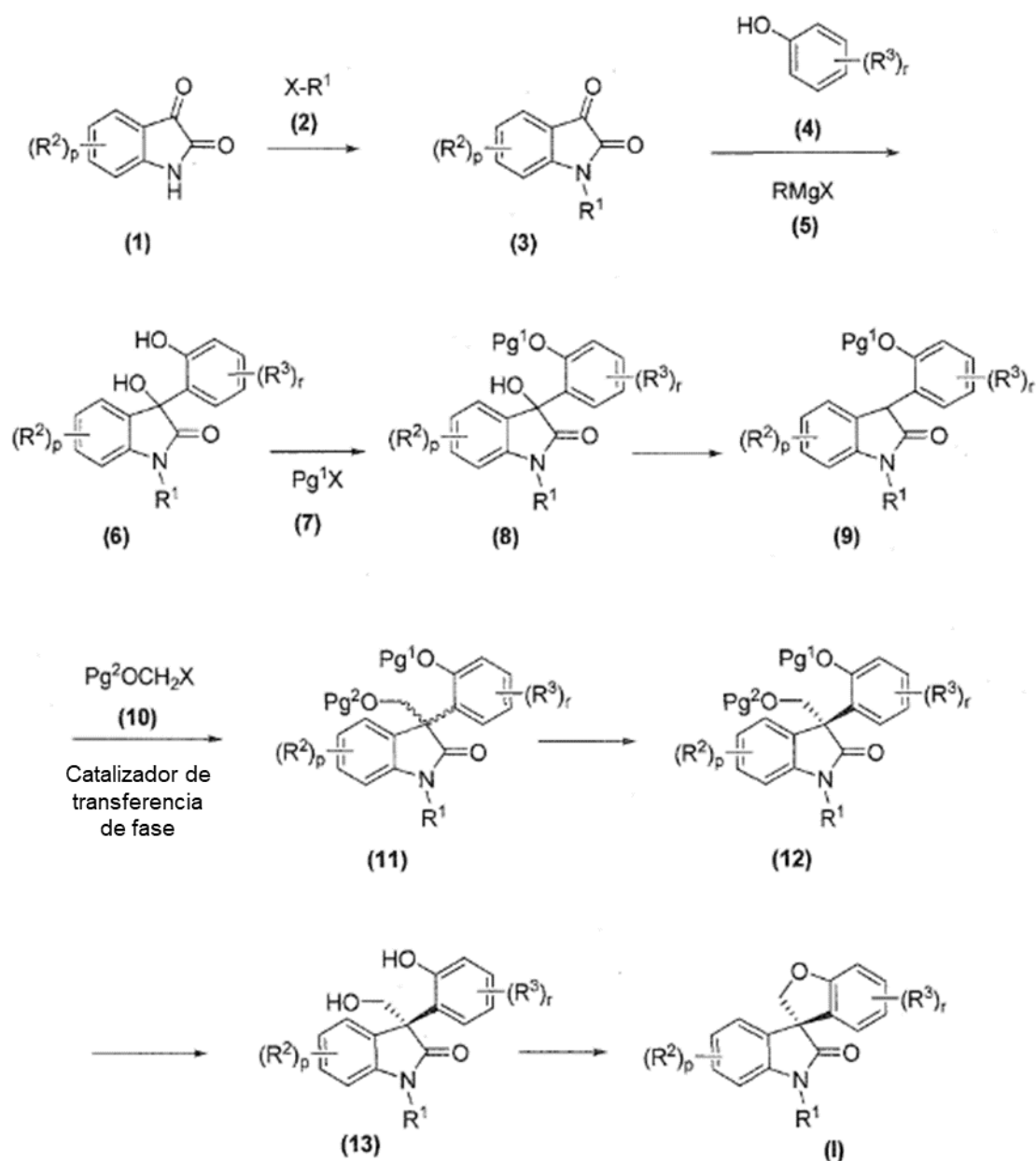
- 15 1. Las síntesis asimétricas divulgadas en el presente documento no requieren la eliminación simulada en una etapa costosa.
2. La quiralidad se introduce en el compuesto en una etapa anterior, eliminando de esta forma intermedios y productos finales no deseables.
3. El rendimiento global del compuesto de fórmula (I) es mayor en la síntesis asimétrica que en los procesos publicados.
- 20 4. El coste global de la síntesis del compuesto de fórmula (I) es menor que para los procesos publicados debido a la reducción de la cantidad de disolventes necesaria.

A. Síntesis asimétrica de Compuestos de Fórmula (I), Fórmula (Ia), y Fórmula (Ia1) por el Método A

25 Los compuestos de fórmula (I), como se ha descrito anteriormente en el Sumario de la Invención, se pueden preparar según el "Método A", como se describe a continuación en el Esquema de Reacción 1 donde p, r, R¹, cada R² y cada R³ son como se han descrito anteriormente en el Sumario de la Invención para los compuestos de fórmula (I), R es alquilo, cada X es independientemente halo, normalmente yodo, bromo o cloro, preferentemente bromo o cloro, salvo por el reactivo de Grignard de fórmula (5) donde X es yodo, bromo o cloro, preferentemente bromo o cloro, y Pg¹ y Pg² son cada uno independientemente un grupo protector de oxígeno, tal como bencilo, alquilo, *tert*-butildifenilsililo o trifenilsililo:

30

ESQUEMA DE REACCIÓN I



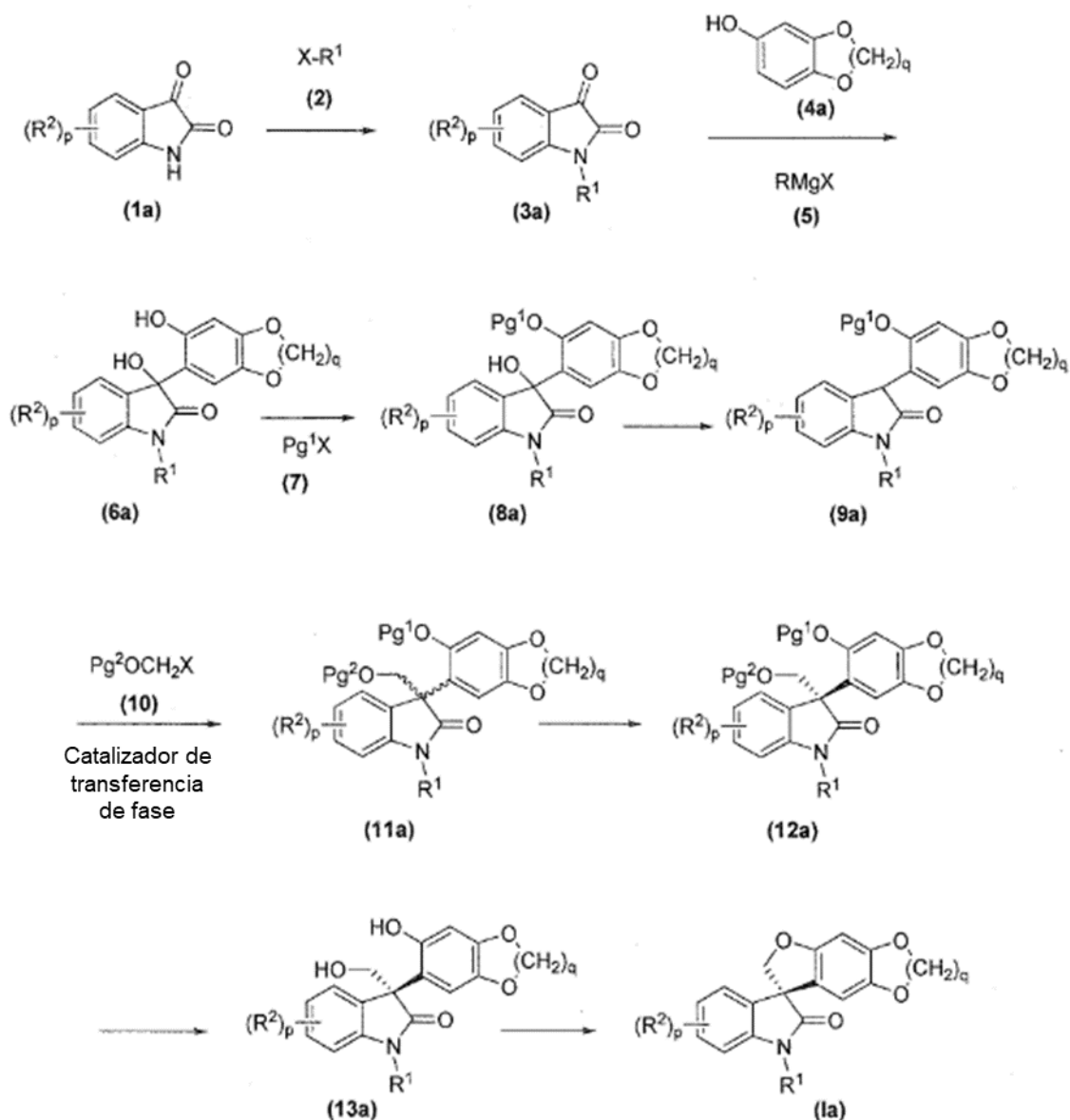
Los compuestos de fórmula (1), (2), (4), (5), (7) y (10) están disponibles en el mercado, o puede prepararse de acuerdo con métodos conocidos por un experto en la técnica o según los métodos divulgados en la solicitud de patente publicada de la PCT N.º WO 2006/110917, La Solicitud de patente publicada de la PCT n.º WO 2010/45251, La Solicitud de patente publicada de la PCT n.º WO 2010/045197, Solicitud de patente publicada de la PCT n.º WO 2011/047174 y Solicitud de patente publicada de la PCT n.º WO 2011/002708.

En general, los compuestos de fórmula (I) se preparan de acuerdo con el Método A, como se ha descrito anteriormente en el Esquema de Reacción 1, tratando en primer lugar un compuesto de fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con una cantidad en exceso molar de un compuesto de fórmula (2) en condiciones de *N*-alquilación adecuadas, por ejemplo, en un disolvente polar aprótico, tal como acetonitrilo, dimetilformamida, tetrahidrofurano, dioxano o dimetoxietano, en presencia de una base, tal como carbonato de cesio, carbonato de potasio anhidro, hidruro de sodio, o hidruro de calcio, a una temperatura de entre aproximadamente 15 °C y aproximadamente 30 °C y con agitación durante un periodo de tiempo entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 16 horas. El compuesto de fórmula (3) resultante se aísla de la mezcla de reacción por técnicas de aislamiento convencionales, tales como filtración.

- El compuesto de fórmula (3) así formado se trata a continuación con una pequeña cantidad en exceso molar de un producto de adición de Grignard intermedio preparado por tratamiento de un compuesto de fórmula (4) en un disolvente polar aprótico, tales como tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, éter dietílico, *tert*-butil metil éter, o diclorometano, con una pequeña cantidad en exceso molar de un reactivo de Grignard de fórmula (5) en un disolvente polar aprótico, tales como tetrahidrofurano, éter dietílico, o dioxano en condiciones de reacción de Grignard adecuadas, tal como una temperatura entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 25 °C, para proporcionar un compuesto de fórmula (6), que se aísla de la mezcla de reacción por técnicas de aislamiento convencionales, tales como extracción, filtrado y concentración.
- El compuesto de fórmula (6) en un disolvente polar aprótico, tal como dimetilformamida, acetonitrilo, o tetrahidrofurano en presencia de una base, tal como carbonato de cesio o carbonato potásico, se trata a continuación con un pequeña cantidad en exceso molar de un compuesto de fórmula (7) donde Pg¹ es un grupo protector de oxígeno, preferentemente bencilo, en condiciones de protección de oxígeno adecuadas (es decir, la etapa de protección), tal como a una temperatura entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 5 °C durante un periodo de time entre aproximadamente 15 minutos y aproximadamente 1 hora, seguido de calentamiento a temperatura ambiente y agitación durante un periodo de tiempo de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 24 horas. El compuesto de fórmula (8) resultante se aísla de la mezcla de reacción por técnicas convencionales, tales como precipitación y filtración.
- La eliminación del grupo hidroxilo en la posición C3 del anillo de oxindol (es decir, la etapa de deshidroxilación) del compuesto de fórmula (8) se consigue por tratamiento del compuesto de fórmula (8) en un disolvente polar aprótico, tal como diclorometano, o sin ningún disolvente en las condiciones adecuadas, tales como tratamiento con un reactivo de silano, tal como trietilsilano o trifeniilsilano en presencia de un ácido, tal como, pero sin limitación, ácido trifluoroacético, para producir el compuesto de fórmula (9), que se aísla de la mezcla de reacción por técnicas de aislamiento convencionales, tales como concentración y extracción.
- El compuesto de fórmula (11) se prepara por alquilación de C asimétrica catalizada por transferencia de fase donde una mezcla de menos de una cantidad equimolar, preferentemente menor del 20 %, de un catalizador de transferencia de fase, tal como una sal de amonio cuaternario de quinidina o cinconina, preferentemente a sal de amonio cuaternario de cinconina, y un exceso de base, tal como hidróxido potásico, hidróxido sódico, hidróxido de litio o hidróxido de cesio, preferentemente hidróxido de potasio, en un disolvente no polar, tal como tolueno, se enfría a una temperatura entre aproximadamente -20 °C y aproximadamente 25 °C. A esta mezcla se añade una solución de un compuesto de fórmula (9) y una cantidad en exceso molar de un compuesto de fórmula (10) donde Pg² es un grupo protector de oxígeno, preferentemente bencilo, durante un periodo de tiempo de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 2 horas con agitación. El compuesto de fórmula (11) se aísla de la mezcla de reacción por técnicas de aislamiento convencionales, tales como extracción, seguido de lavado ácido, concentración, y filtración como un enantiómero (S) aislado, o una mezcla no racémica de enantiómeros que tengan un exceso enantiomérico del enantiómero (S) mayor del 80%, preferentemente mayor del 90%, más preferentemente mayor del 95%, lo más preferentemente mayor del 99%.
- Una sal de amonio cuaternario de cinconina se puede preparar calentando a temperatura de reflujo una suspensión de cinconina y un haluro de alquilo adecuado, tal como 9-clorometilantraceno o 1-bromometilnaftaleno, en un disolvente adecuado, tal como tolueno anhidro, tetrahidrofurano. El producto se aísla por medio de cristalización usando un disolvente adecuado, tales como éter de dietilo o metanol (E.J. Corey y M.C. Noe, *Org. Synth.* 2003; 80:38-45).
- El compuesto de fórmula (11) se disuelve a continuación en un disolvente prótico, tal como etanol, a temperatura de reflujo, y se deja enfriar a temperatura ambiente. A continuación se añade una semilla del cristal del compuesto de fórmula (11) racémico a la solución enfriada. La cristalización de la solución da como resultado el compuesto de fórmula (12) como un enantiómero (S) aislado, o una mezcla no racémica de enantiómeros que tengan un exceso enantiomérico del enantiómero (S) mayor del 80%, preferentemente mayor del 90%, más preferentemente mayor del 95%, lo más preferentemente mayor del 99%.
- El compuesto de fórmula (12) se desprotege a continuación en condiciones de desprotección (reducción) adecuadas, tal como mediante el tratamiento de una mezcla del compuesto de fórmula (12), paladio al 10 % sobre carbono y un ácido débil, tal como ácido acético, ácido fórmico o ácido trifluoroacético en una mezcla de disolventes prótico/polar aprótico, tal como una mezcla de un alcohol inferior en tetrahidrofurano, acetato de etilo, o dioxano, preferentemente una mezcla 1:1 de etanol y tetrahidrofurano, en presencia de un reactivo de silano, tal como trietilsilano, en un disolvente polar aprótico, tal como tetrahidrofurano o etanol, a temperatura ambiente. El compuesto de fórmula (13) resultante como un enantiómero (S) aislado, o una mezcla no racémica de enantiómeros que tengan un exceso enantiomérico del enantiómero (S) mayor del 80%, preferentemente mayor del 90%, más preferentemente mayor del 95%, lo más preferentemente mayor del 99%, se aísla de la mezcla de reacción por técnicas de aislamiento convencionales, tales como filtración y concentración.
- La ciclación intramolecular de un compuesto de fórmula (13) para proporcionar un compuesto de fórmula (I) se consigue mediante el tratamiento de un compuesto de fórmula (13) en condiciones de reacción de Mitsunobu

- adecuadas, tales como el uso de un reactivo de fosfina, preferentemente trifenilfosfina, tributilfosfina, 2-(difenilfosfino)piridina, 4-(difenilfosfino)dimetilanilina y 4-(*N,N*-dimetilamino)fenildifenilfosfina, y un éster de azodicarboxilato, tales como dietilazodicarboxilato, diisopropilazodicarboxilato, di-*tert*-butilazodicarboxilato o tetrametildiazenodicarboxamida, en un disolvente polar aprótico, preferentemente tetrahidrofurano, diclorometano o acetato de etilo. El compuesto de fórmula (I) resultante se aísla de la mezcla de reacción por técnicas de aislamiento convencionales, tales como extracción, filtración y concentración, como un enantiómero (*S*) aislado, o una mezcla no racémica de enantiómeros que tengan un exceso enantiomérico del enantiómero (*S*) mayor del 80%, preferentemente mayor del 90 %, más preferentemente mayor del 95%, lo más preferentemente mayor del 99%.
- 5
- 10 El Método A anteriormente descrito es especialmente eficaz en lo que respecta a producir un exceso enantiomérico del producto deseado cuando el grupo R^1 no participa en reacciones secundarias en competición, tal como reducción cuando el compuesto de fórmula (12) se desprotege para formar el compuesto de fórmula (13).
- 15 Un método específico para preparar los compuestos de fórmula (I) como se define anteriormente en el Esquema de Reacción 1 se ilustra a continuación en el Esquema de Reacción 1A para la preparación de compuestos de fórmula (Ia), donde p, R^1 y R^2 son como se han definido anteriormente en el Sumario de la Invención para los compuestos de fórmula (I), q es 1 o 2, cada X es independientemente halo, normalmente yodo, bromo o cloro, preferentemente bromo o cloro, salvo por el reactivo de Grignard de fórmula (5) donde X es yodo, bromo o cloro, preferentemente bromo o cloro, y Pg^1 y Pg^2 son cada uno independientemente un grupo protector de oxígeno, tales como hidrógeno, bencilo, alquilo, metoximetilo (MOM), benciloximetilo (BOM), *tert*-butildimetilsililo, *tert*-butildifenilsililo, trimetilsililo o trifenilsililo.
- 20

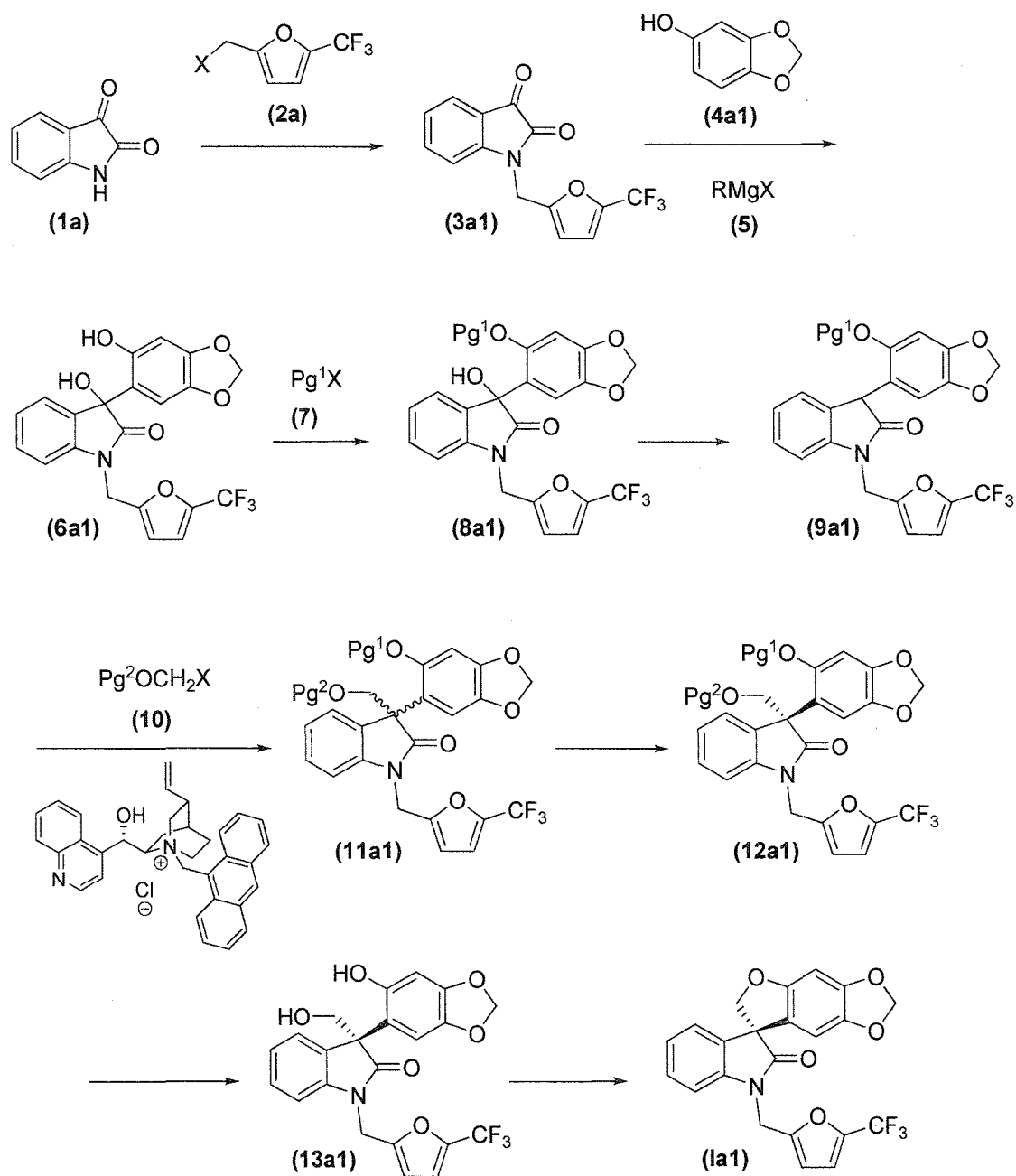
ESQUEMA DE REACCIÓN 1A



Los compuestos de las fórmulas (1a) y (4a) están disponibles en el mercado, o pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos por un experto en la técnica o según los métodos divulgados en la solicitud de patente publicada de la PCT N.º US 2006/110917, La Solicitud de patente publicada de la PCT n.º WO 2010/45251, La Solicitud de patente publicada de la PCT n.º WO 2010/045197, Solicitud de patente publicada de la PCT n.º WO 2011/047174 y Solicitud de patente publicada de la PCT n.º WO 2011/002708.

Un método más específico para preparar los compuestos de fórmula (I) como se define anteriormente en el Esquema de Reacción 1A se ilustra a continuación en el Esquema de Reacción 1A1 para la preparación de compuestos de fórmula (1a1), donde cada X es independientemente halo, normalmente yodo, bromo o cloro, preferentemente bromo o cloro, salvo por el reactivo de Grignard de fórmula (5) donde X es yodo, bromo o cloro, preferentemente bromo o cloro, R es alquilo, y Pg^1 y Pg^2 son cada uno independientemente un grupo protector de oxígeno, preferentemente bencilo:

ESQUEMA DE REACCIÓN 1A1



5 Los compuestos de las fórmulas (2a) y (4a1) están disponibles en el mercado, o pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos por un experto en la técnica o según los métodos divulgados en la solicitud de patente publicada de la PCT N.º US 2006/110917, La Solicitud de patente publicada de la PCT n.º WO 2010/45251, La Solicitud de patente publicada de la PCT n.º WO 2010/045197, Solicitud de patente publicada de la PCT n.º WO 2011/047174 y Solicitud de patente publicada de la PCT n.º WO 2011/002708. El catalizador de transferencia de fase de cinconio puede prepararse de acuerdo con métodos conocidos por un experto en la técnica o según los métodos divulgados en el presente documento.

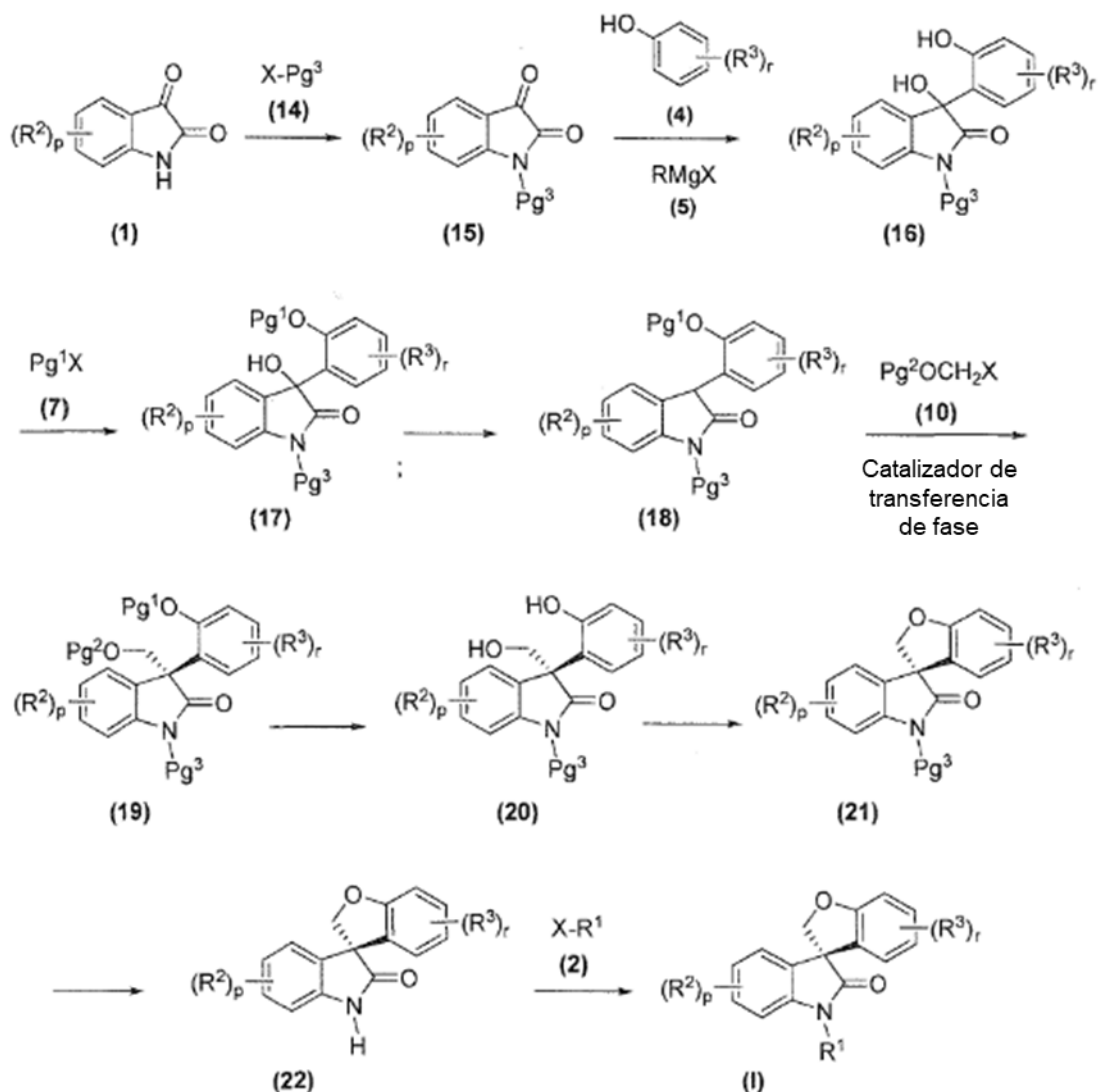
15 Las condiciones experimentales específicas y los parámetros del Esquema de reacción 1A1 anterior se describen más detalladamente a continuación en los Ejemplos.

B. Síntesis asimétrica de Compuestos de Fórmula (I), Fórmula (1a), y Fórmula (1a2) por el Método B

Los compuestos de fórmula (I), como se ha descrito anteriormente en el Sumario de la Invención, se pueden preparar por el Método B como se describe a continuación en el Esquema de Reacción 1 donde p, r, R¹, cada R² y

- 5 cada R^3 son como se han descrito anteriormente en el Sumario de la Invención para los compuestos de fórmula (I), R es alquilo, cada X es independientemente halo, normalmente yodo, bromo o cloro, preferentemente bromo o cloro, salvo por el reactivo de Grignard de fórmula (5) donde X es yodo, bromo o cloro, preferentemente bromo o cloro, y Pg^1 y Pg^2 son cada uno independientemente un grupo protector de oxígeno, tales como hidrógeno, bencilo, alquilo, MOM, BOM, *tert*-butildimetilsililo, *tert*-butildifenilsililo, trimetilsililo o trifenilsililo, y Pg^3 es un grupo protector de nitrógeno, tal como benzohidrido (difenilmétilo) o bencilo, *tert*-butoxicarbonilo, para-metoxibencilo, 2,4-dimetoxibencilo:

ESQUEMA DE REACCIÓN 2



- 10 Los compuestos de fórmulas (1), (14), (4), (5), (7), (10) y (2) están disponibles en el mercado, o puede prepararse de acuerdo con métodos conocidos por un experto en la técnica o según los métodos divulgados en la solicitud de patente publicada de la PCT N.º WO 2006/110917, La Solicitud de patente publicada de la PCT n.º WO 2010/45251, La Solicitud de patente publicada de la PCT n.º WO 2010/045197, Solicitud de patente publicada de la PCT n.º WO 2011/047174 y Solicitud de patente publicada de la PCT n.º WO 2011/002708.

- 15 En general, los compuestos de fórmula (I) se preparan de acuerdo con el Método B, como se ha descrito anteriormente en el Esquema de Reacción 2, tratando en primer lugar un compuesto de fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en un disolvente polar aprótico, tal como, dimetilformamida, en presencia de una base, tal como hidróxido sódico, a una temperatura entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 50 °C, preferentemente entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 5 °C o preferentemente entre aproximadamente 15 °C y 35 °C, con una cantidad en exceso molar de un compuesto de fórmula (14) en un disolvente polar aprótico, tal como dimetil formamida, a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calienta a una temperatura entre aproximadamente temperatura ambiente y aproximadamente 60 °C durante un periodo de tiempo entre aproximadamente 2 horas y 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfría a una temperatura entre
- 20

aproximadamente 0 °C y 5 °C y se inactiva con la adición de agua. Como alternativa, la mezcla de reacción enfriada se usa en la siguiente etapa sin inactivar la reacción con agua. A continuación, el compuesto de fórmula (15) resultante se aísla de la mezcla de reacción por técnicas de aislamiento convencionales, como la precipitación, filtración, lavado con agua y evaporación del disolvente.

5 El compuesto de fórmula (15) así formado se trata a continuación con una pequeña cantidad en exceso molar de un producto de adición de Grignard intermedio preparado por tratamiento de un compuesto de fórmula (4) en un disolvente polar aprótico, tal como tetrahidrofurano o dioxano y dimetoxietano, con un reactivo de Grignard de fórmula (5), tal como cloruro de isopropilmagnesio, en un disolvente polar aprótico, tales como tetrahidrofurano, 10 dioxano, o éter, en condiciones de reacción de Grignard adecuadas, tal como una temperatura entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 25 °C, para proporcionar un compuesto de fórmula (16), que se aísla de la mezcla de reacción por técnicas de aislamiento convencionales, tales como extracción, filtrado y concentración.

15 El compuesto de fórmula (16) en un disolvente polar aprótico, tal como dimetilformamida o acetonitrilo, en presencia de una base, tal como carbonato de cesio o carbonato potásico, se trata a continuación con una pequeña cantidad en exceso molar de un compuesto de fórmula (7) donde Pg¹ es un grupo protector de oxígeno, preferentemente bencilo, en condiciones de protección de oxígeno adecuadas (es decir, la etapa de protección), tal como temperatura ambiente durante un periodo de tiempo entre aproximadamente 2 horas y aproximadamente 16 horas o durante un periodo de tiempo de aproximadamente 90 horas. El compuesto de fórmula (17) resultante se aísla de la mezcla de 20 reacción por técnicas convencionales, tales como precipitación y filtración.

La eliminación del grupo hidroxilo en la posición C3 del anillo de oxindol (es decir, la etapa de deshidroxilación) del compuesto de fórmula (17) se consigue por tratamiento del compuesto de fórmula (17) en un disolvente polar aprótico, tal como diclorometano, dicloroetano, o sin ningún disolvente en las condiciones adecuadas, tales como 25 tratamiento con un reactivo de silano, tal como trietilsilano o trifenilsilano en presencia de un ácido, tal como ácido trifluoroacético o ácido acético, para producir el compuesto de fórmula (18), que se aísla de la mezcla de reacción por técnicas de aislamiento convencionales, tales como concentración y extracción.

30 El compuesto de fórmula (19) se prepara por alquilación de C asimétrica catalizada por transferencia de fase donde una mezcla de un catalizador de transferencia de fase en menos de una cantidad equimolar, preferentemente menor del 20 %, tal como una sal de amonio cuaternario de quinidina o cinconina, preferentemente a sal de amonio cuaternario de cinconina, y un exceso de una solución acuosa de una base, tal como hidróxido potásico, hidróxido sódico, hidróxido de litio o hidróxido de cesio, preferentemente hidróxido de potasio y un disolvente no polar, tal como tolueno, se enfría a una temperatura entre aproximadamente -25 °C y aproximadamente 25 °C. A esta mezcla se añade una solución de un compuesto de fórmula (18) y una cantidad en exceso molar de un compuesto de 35 fórmula (10), preferentemente donde Pg² es un grupo protector de oxígeno, preferentemente bencilo, en una mezcla de disolventes no polar/polar aprótico, preferentemente 1:1, tal como tolueno/tetrahidrofurano, durante un periodo de tiempo de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 2 horas con agitación. El compuesto de fórmula (19) se aísla de la mezcla de reacción por técnicas de aislamiento convencionales, tal como extracción con un disolvente orgánico, tal como acetato de etilo, seguido de lavado ácido, concentración, y filtración como un enantiómero (S) aislado, o una mezcla no racémica de enantiómeros que tengan un exceso enantiomérico del enantiómero (S) mayor del 80%, preferentemente mayor del 90%, más preferentemente mayor del 95%, lo más preferentemente mayor del 99%.

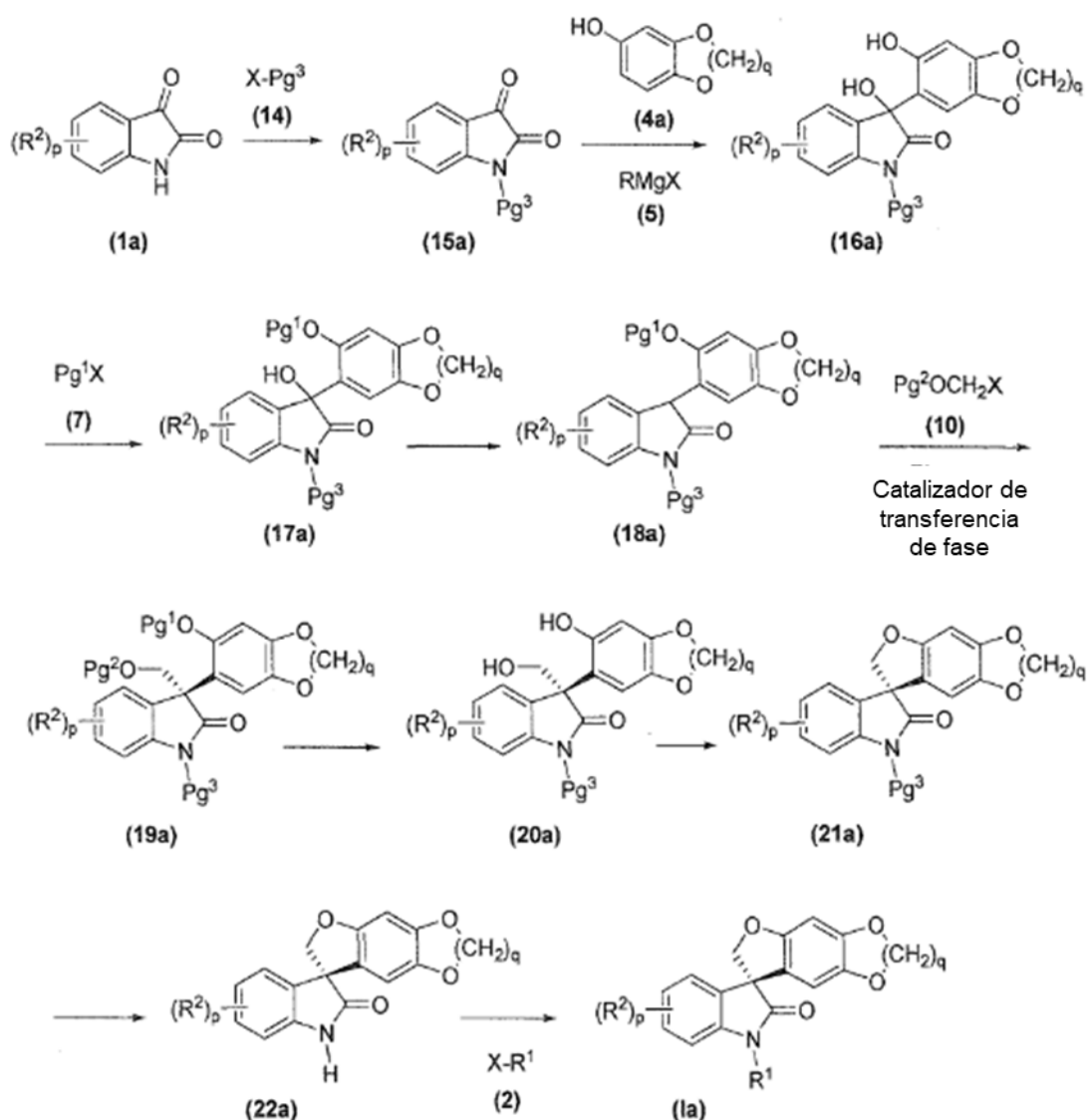
45 Una sal de amonio cuaternario de cinconina se puede preparar calentando a temperatura de reflujo una suspensión de cinconina y un haluro de alquilo adecuado tal como 9-clorometilantraceno o 1-bromometilnaftaleno, en un disolvente adecuado, tal como tolueno o tetrahidrofurano anhidro. El producto se aísla por filtración o por medio de cristalización usando un disolvente adecuado tal como éter dietílico o metanol (E.J. Corey y M.C. Noe, Org. Synth. 2003; 80:38-45).

50 El compuesto de fórmula (19) se desprotege a continuación en condiciones de desprotección (reducción) adecuadas, tal como mediante el tratamiento de una mezcla del compuesto de fórmula (19), un catalizador metálico adecuado tal como paladio al 10 % sobre carbono o hidróxido de paladio(II) y un ácido débil, tal como ácido acético, ácido fórmico, o ácido trifluoroacético, en una mezcla de disolventes prótico/polar aprótico, tal como una mezcla de 55 un alcohol inferior, tales como etanol o metanol, en tetrahidrofurano o acetato de etilo, preferentemente una mezcla 1:1 de etanol y tetrahidrofurano, con un reactivo de silano, tal como trietilsilano o trifenilsilano, en un disolvente prótico/polar aprótico, tales como tetrahidrofurano, acetato de etilo, etanol, metanol, a temperatura ambiente, o con gas hidrógeno a presión atmosférica o a 15 psi (103,4 kPa). El compuesto de fórmula (20) resultante se aísla de la mezcla de reacción por técnicas de aislamiento convencionales, tales como filtración y concentración como un enantiómero (S) aislado, o una mezcla no racémica de enantiómeros que tengan un exceso enantiomérico del enantiómero (S) mayor del 80%, preferentemente mayor del 90%, más preferentemente mayor del 95%, lo más preferentemente mayor del 99%.

65 La ciclación intramolecular de un compuesto de fórmula (20) para proporcionar un compuesto de fórmula (21) se consigue mediante el tratamiento de un compuesto de fórmula (20) en condiciones de reacción de Mitsunobu adecuadas, tales como el uso de un reactivo de fosfina, preferentemente, trifenilfosfina, tributilfosfina, 2-

- (difenilfosfino)piridina, 4-(difenilfosfino)dimetilanilina y 4-(*N,N*-dimetilamino)fenildifenilfosfina, y un éster de azodicarboxilato, tales como dietilazodicarboxilato, diisopropilazodicarboxilato, di-*terc*-butilazodicarboxilato, di-*n*-butilazodicarboxilato o tetrametildiazenodicarboxamida, en un disolvente polar aprótico, preferentemente tetrahidrofurano, diclorometano o acetato de etilo. El compuesto de fórmula (21) resultante se aísla de la mezcla de reacción por técnicas de aislamiento convencionales, tales como extracción, lavado ácido, filtración y concentración como un enantiómero (*S*) aislado, o una mezcla no racémica de enantiómeros que tengan un exceso enantiomérico del enantiómero (*S*) mayor del 80%, preferentemente mayor del 90%, más preferentemente mayor del 95%, lo más preferentemente mayor del 99%.
- 5
- 10 El compuesto de fórmula (21) se desprotege a continuación en condiciones de desprotección adecuadas, tal como tratamiento del compuesto de fórmula (21) con un reactivo de silano, tal como trietilsilano, en presencia de un ácido, tal como ácido trifluoroacético, y calentar la mezcla de reacción a reflujo durante un periodo de tiempo entre aproximadamente 30 minutos y 3 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. A continuación, el compuesto de fórmula (22) se aisló de la mezcla de reacción a partir del
- 15 concentrado por técnicas de aislamiento convencionales, tales como extracción y concentración como un enantiómero (*S*) aislado, o una mezcla no racémica de enantiómeros que tengan un exceso enantiomérico del enantiómero (*S*) mayor del 80%, preferentemente mayor del 90%, más preferentemente mayor del 95%, lo más preferentemente mayor del 99%.
- 20 El compuesto de fórmula (22) en un disolvente aprótico polar, tal como dimetilformamida, en presencia de una base, tal como carbonato de cesio, se trata con una cantidad en exceso molar de un compuesto de fórmula (2), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La mezcla de reacción resultante se calienta a una temperatura entre aproximadamente 50 °C y 100 °C, preferentemente a aproximadamente 80 °C, durante un periodo de tiempo entre
- 25 aproximadamente 30 minutos y aproximadamente 3 horas. Al continuación, la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y el compuesto de fórmula (I) se aísla a continuación de la mezcla de reacción por técnicas de aislamiento convencionales, tales como filtración, extracción, concentración y purificación mediante cromatografía en columna como un enantiómero (*S*) aislado, o una mezcla no racémica de enantiómeros que tengan un exceso enantiomérico del enantiómero (*S*) mayor del 80%, preferentemente mayor del 90%, más preferentemente mayor del 95%, lo más preferentemente mayor del 99%.
- 30
- 35 Un método específico para preparar los compuestos de fórmula (I) como se define anteriormente en el Esquema de Reacción 2 se ilustra a continuación en el Esquema de Reacción 2A para la preparación de compuestos de fórmula (Ia), donde p, R¹ y R² son como se han definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I), como se describe en el Sumario de la Invención, q es 1 o 2, cada X es independientemente halo, normalmente yodo, bromo o cloro, preferentemente bromo o cloro, salvo por el reactivo de Grignard de fórmula (5) donde X es yodo, bromo o cloro, preferentemente bromo o cloro, R es alquilo, y Pg¹ y Pg² son cada uno independientemente un grupo protector de oxígeno, tales como hidrógeno, bencilo, alquilo, *terc*-butildifenilsililo o trifenilsililo, y Pg³ es un grupo protector de nitrógeno, tal como benzohidrilo (difenilmetilo):

ESQUEMA DE REACCIÓN 2A

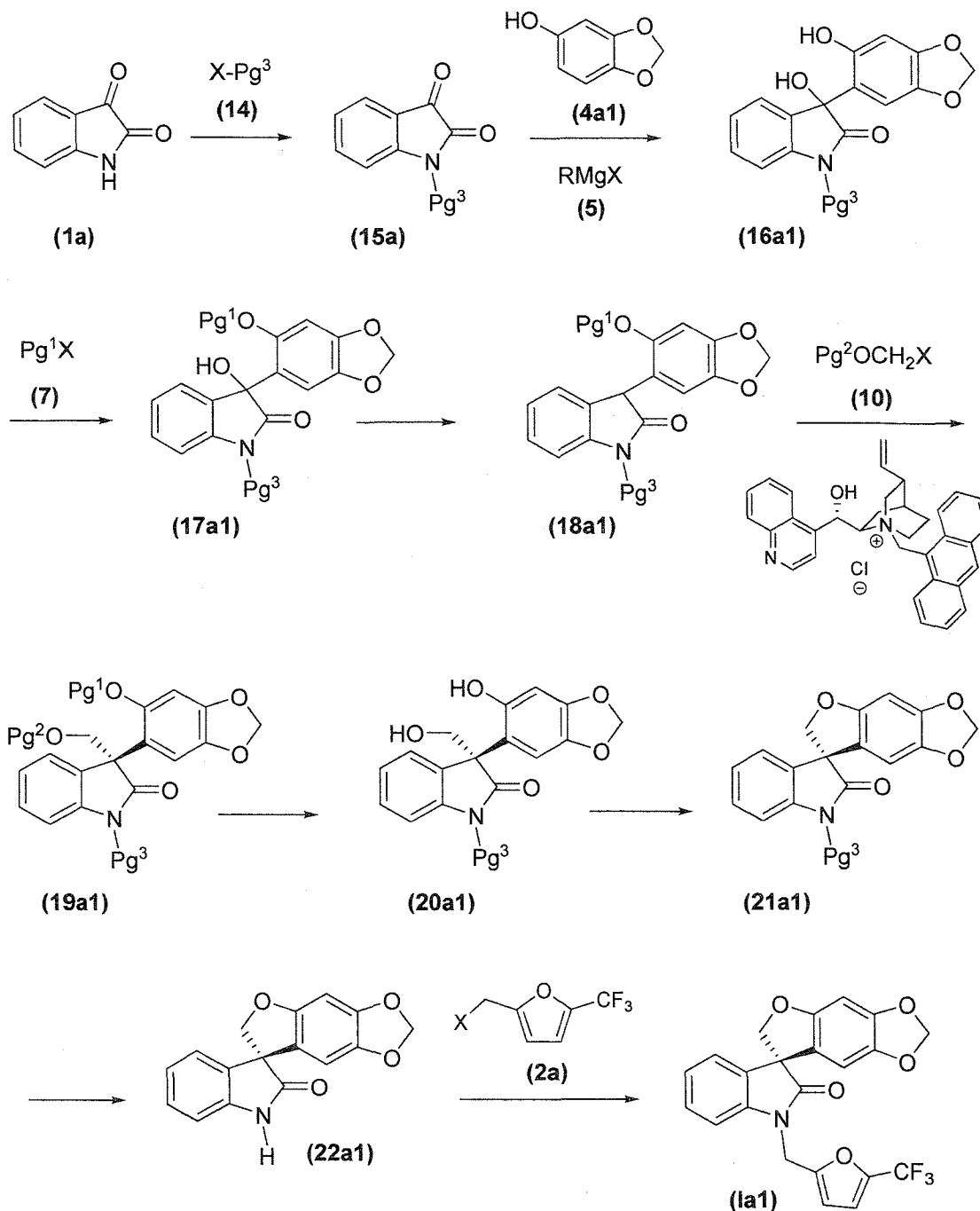


5 Los compuestos de las fórmulas (1a) y (4a) están disponibles en el mercado, o pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos por un experto en la técnica o según los métodos divulgados en la solicitud de patente publicada de la PCT N.º US 2006/110917, La Solicitud de patente publicada de la PCT n.º WO 2010/45251, La Solicitud de patente publicada de la PCT n.º WO 2010/045197, Solicitud de patente publicada de la PCT n.º WO 2011/047174 y Solicitud de patente publicada de la PCT n.º WO 2011/002708.

10 Un método más específico para preparar los compuestos de fórmula (I) como se define anteriormente en el Esquema de Reacción 2A se ilustra a continuación en el Esquema de Reacción 2A1 para la preparación de compuestos de fórmula (1a1), donde cada X es independientemente halo, normalmente yodo, bromo o cloro, preferentemente bromo o cloro, salvo por el reactivo de Grignard de fórmula (5) donde X es yodo, bromo o cloro, preferentemente bromo o cloro, R es alquilo, y Pg^1 y Pg^2 son cada uno independientemente un grupo protector de oxígeno, preferentemente bencilo y Pg^3 es un grupo protector de nitrógeno, preferentemente benzohidrido (difenilmetilo):

15

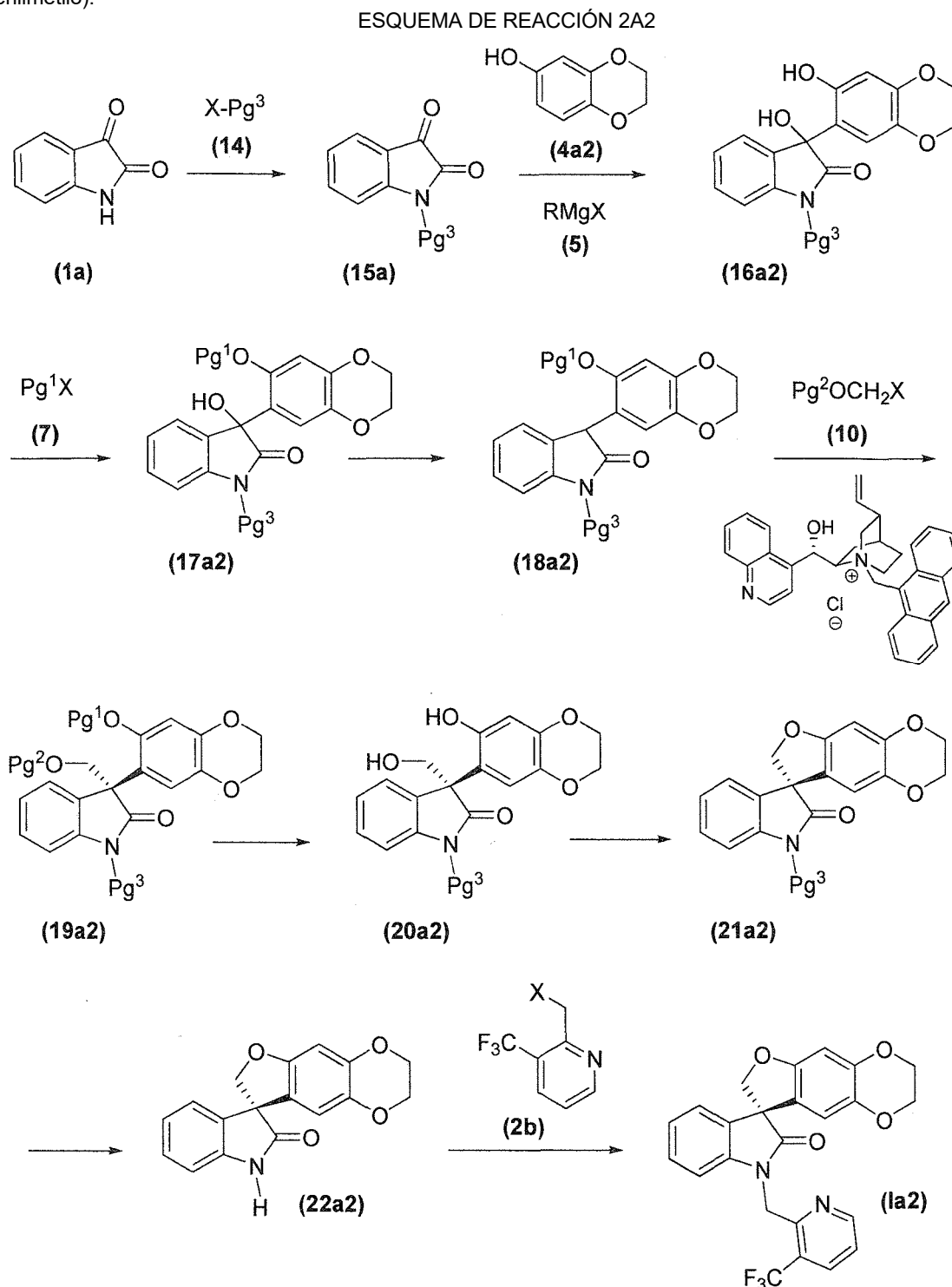
ESQUEMA DE REACCIÓN 2A1



5 Los compuestos de las fórmulas (2a) y (4a1) están disponibles en el mercado, o pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos por un experto en la técnica o según los métodos divulgados en la solicitud de patente publicada de la PCT N.º US 2006/110917, La Solicitud de patente publicada de la PCT n.º WO 2010/45251, La Solicitud de patente publicada de la PCT n.º WO 2010/045197, Solicitud de patente publicada de la PCT n.º WO 2011/047174 y Solicitud de patente publicada de la PCT n.º WO 2011/002708. El catalizador de transferencia de fase de cinconio puede prepararse de acuerdo con métodos conocidos por un experto en la técnica o según métodos divulgados en el presente documento.

15 Otro método más específico para preparar los compuestos de fórmula (I) como se define anteriormente en el Esquema de Reacción 2A se ilustra a continuación en el Esquema de Reacción 2A2 para la preparación de compuestos de fórmula (1a2), donde cada X es independientemente halo, normalmente yodo, bromo o cloro, preferentemente bromo o cloro, salvo por el reactivo de Grignard de fórmula (5) donde X es yodo, bromo o cloro, preferentemente bromo o cloro, R es alquilo, y Pg¹ y Pg² son cada uno independientemente un grupo protector de oxígeno, preferentemente bencilo y Pg³ es un grupo protector de nitrógeno, preferentemente benzohidrido

(difenilmetilo):



5 Los compuestos de las fórmulas (2b) y (4a2) están disponibles en el mercado, o pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos por un experto en la técnica o según los métodos divulgados en la solicitud de patente publicada de la PCT N.º US 2006/110917, La Solicitud de patente publicada de la PCT n.º WO 2010/45251, La Solicitud de patente publicada de la PCT n.º WO 2010/045197, Solicitud de patente publicada de la PCT n.º WO 2011/047174 y Solicitud de patente publicada de la PCT n.º WO 2011/002708.

10

Varias de las etapas divulgadas en los anteriores Esquemas de Reacción se pueden combinar. Por ejemplo, las etapas desde el compuesto de fórmula (15a) hasta la formación del compuesto de fórmula (18a) y/o las etapas desde el compuesto de fórmula (16a) hasta la formación del compuesto de fórmula (19a) se pueden combinar. Adicionalmente, las etapas desde el compuesto de fórmula (18a) hasta la formación del compuesto de fórmula (1a1)

se pueden combinar; sin embargo, dicha combinación requiere cromatografía en columna ultrarrápida para la purificación del producto.

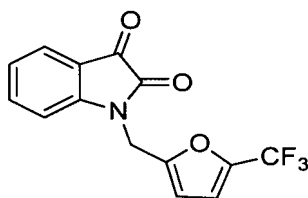
5 Todos los compuestos anteriormente descritos y descritos a continuación, tal como se preparan, que pueden existir en forma de base libre o de ácido libre pueden convertirse en sus sales farmacéuticamente aceptables por tratamiento con la base o el ácido inorgánico u orgánico adecuados por métodos conocidos del experto en la técnica. Las sales de los compuestos preparados a continuación se pueden convertir en su forma de base o ácido libre por técnicas convencionales. Se entiende que todas las sales de los compuestos de la invención están previstas para su inclusión dentro del alcance de la invención. Adicionalmente, todos los compuestos de la invención que contienen un grupo ácido o un grupo éster se pueden convertir en el correspondiente éster o ácido, respectivamente, por métodos conocidos por un experto en la técnica o por los métodos descritos en el presente documento.

10 Los siguientes Ejemplos, que se dirigen a la preparación de los intermedios, materiales de partida y/o compuestos de la invención se proporcionan como una guía para ayudar en la práctica de la invención.

15

Ejemplo 1

Síntesis de 1-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-1*H*-indolo-2,3-diona, Compuesto de fórmula (3a1)



20

A. Un reactor de 10 l purgado con nitrógeno se cargó con carbonato de cesio (1330 g, 4080 mmol) y acetonitrilo (4500 ml). A esta mezcla agitada se añadió isatina (500 g, 3400 mmol) seguido de 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furano (983 ml, 4080 mmol). La mezcla agitada se calentó a 28 °C durante 16 h y se filtraron y se concentraron al vacío. El material resultante se disolvió en *N,N*-dimetilformamida a la que se añadió agua. La suspensión se filtró para proporcionar 1-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-1*H*-indolo-2,3-diona (953 g) en forma de un sólido de color naranja con rendimiento cuantitativo.

25

B. Como alternativa, a una solución de isatina (5,0 g, 34 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (100 ml) se añadió 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furano (5,2 ml, 38 mmol) y carbonato de potasio anhidro (11,7 g, 85 mmol) con agitación en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Después de 1,5 horas, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se vertió en agua (1350 ml) con agitación vigorosa. El sólido se filtró y se lavó con agua para obtener 1-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-1*H*-indolo-2,3-diona (10,0 g) en forma de un sólido de color naranja con rendimiento cuantitativo: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,66-7,59 (m, 2H), 7,19-7,14 (m, 1H), 7,05 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,76-6,75 (m, 1H), 6,46 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 4,94 (s, 2H); EM (ES+) *m/z* 295,9 (*M* + 1).

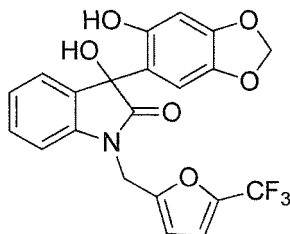
30

35

Ejemplo 2

Síntesis de 3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona, Compuesto de fórmula (6a1)

40



45

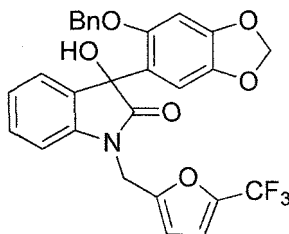
A una solución enfriada (0 °C) de sesamol (87,7 g, 635 mmol) en tetrahidrofurano (750 ml) se añadió gota a gota una solución de cloruro de isopropilmagnesio 2,0 M en tetrahidrofurano (265 ml, 530 mmol). La mezcla se agitó durante 30 minutos a 0 °C y se añadió una solución de 1-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-1*H*-indolo-2,3-diona (125 g, 423 mmol) en tetrahidrofurano (450 ml) mediante un embudo de adición. La mezcla se agitó a 0 °C durante 40 minutos, se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó durante 16 h y se diluyó con acetato de etilo (300 ml). La mezcla se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado (3 x 300 ml) y salmuera (3 x 300 ml), se secó con sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío a sequedad y el residuo se trituró en éter dietílico para proporcionar 3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (162 g) en forma de un sólido incoloro con un rendimiento del 88 %: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,91 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,43-7,38 (m, 1H), 7,24-7,19 (m, 1H), 7,01 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,71-6,70 (m, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,33-6,32

50

(m, 1H), 6,26 (s, 1H), 5,88-5,86 (m, 2H), 4,90 (c, $J = 16,3$ Hz, 2H), 4,43 (s, 1H); EM (ES-) m/z 431,8 (M - 1).

Ejemplo 3

- 5 Síntesis de 3-[6-(benciloxi)-1,3-benzodioxol-5-il]-3-hidroxi-1-[[5-(trifluorometil)furano-2-il]metil]-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona, Compuesto de fórmula (8a1)



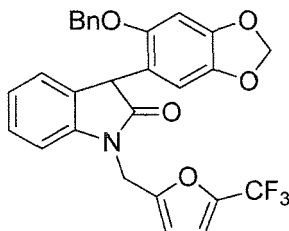
- 10 A una mezcla enfriada (0 °C) de 3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-[[5-(trifluorometil)furano-2-il]metil]-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (105 g, 242 mmol) y carbonato potásico (67,4 g, 488 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidras (500 ml) se añadió bromuro de bencilo (35 ml, 290 mmol) gota a gota durante 30 minutos. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó durante 22 h, y se vertió en agua enfriada con hielo (2500 ml) con agitación vigorosa. La suspensión resultante se filtró y el sólido incoloro se lavó con agua (3000 ml) y hexanos (1000 ml), se resuspendió en agua (2000 ml) y se agitó durante 3 días. La suspensión se filtró y se lavó con agua (1500 ml) para proporcionar 3-[6-(benciloxi)-1,3-benzodioxol-5-il]-3-hidroxi-1-[[5-(trifluorometil)furano-2-il]metil]-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (125 g) en forma de un sólido incoloro con un rendimiento del 99 %: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,40 (s, 1H), 7,32-7,23 (m, 4H), 7,08-6,93 (m, 4H), 6,65 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,57-6,56 (m, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,18-6,16 (m, 1H), 5,93 (s, 2H), 4,64-4,53 (m, 3H), 3,65-3,60 (m, 2H); EM (ES+) m/z 505,8 (M - 18).

20

Ejemplo 4

Síntesis de 3-[6-(benciloxi)-1,3-benzodioxol-5-il]-1-[[5-(trifluorometil)furano-2-il]metil]-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona, Compuesto de fórmula (9a1)

25



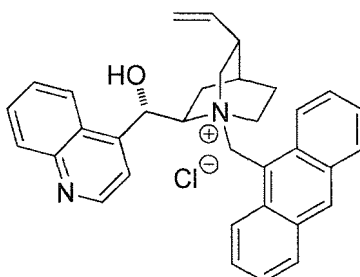
- 30 A una solución enfriada (0 °C) de 3-[6-(benciloxi)-1,3-benzodioxol-5-il]-3-hidroxi-1-[[5-(trifluorometil)furano-2-il]metil]-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (58,0 g, 111 mmol) en diclorometano (350 ml) se añadió trietilsilano (150 ml) y ácido trifluoroacético (300 ml). La solución se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó durante 17 h y se concentró al vacío. El residuo se trituró en éter dietílico (100 ml) para proporcionar 3-[6-(benciloxi)-1,3-benzodioxol-5-il]-1-[[5-(trifluorometil)furano-2-il]metil]-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (33,4 g) en forma de un sólido incoloro con un rendimiento del 59 %: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,29-7,20 (m, 4H), 7,04-6,97 (m, 4H), 6,75 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,62-6,61 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,21-6,20 (m, 1H), 5,91-5,90 (m, 2H), 4,84-4,65 (m, 4H), 4,21-4,13 (m, 1H); EM (ES+) m/z 507,8 (M + 1).

35

Ejemplo 5

Síntesis de cloruro de (9*S*)-1-(antracén-9-ilmetil)cinconan-1-ino-9-ol (Catalizador de transferencia de fase)

40

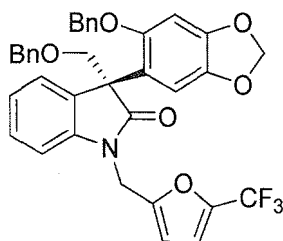


A. Una suspensión de cinchonina (31,3 g, 106 mmol) y 9-clorometilantraceno (25,3 g, 112 mmol) en tolueno anhidro (320 ml) en un matraz envuelto en una lámina de aluminio se calentó a reflujo durante 3,5 h. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se añadió éter dietílico (400 ml). La suspensión se enfrió a 10 °C y el precipitado resultante se filtró y se lavó con éter dietílico/tolueno (1:1 v/v, 200 ml), seguido de éter dietílico (200 ml). El sólido se calentó a reflujo en etanol (400 ml) junto con carbón activo para decoloración (46 g) durante 1 h. La solución caliente se filtró a través de una capa de tierra de diatomeas y la capa se enjuagó con etanol (150 ml). Cristalizó un sólido tras el enfriamiento a temperatura ambiente. El sólido se recogió por filtración para proporcionar cloruro de (9S)-1-(antracen-9-ilmetil)cinconan-1-nio-9-ol (27,2 g) en forma de un sólido de color amarillo pálido con un rendimiento del 49 %. El filtrado se concentró hasta un volumen de 70 ml, lo que indujo la formación de una cosecha de cristales adicional, que se filtró para proporcionar una cosecha adicional de cloruro de (9S)-1-(antracen-9-ilmetil)cinconan-1-nio-9-ol (5,6 g) con un rendimiento del 10 %: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,29 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,93 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,87-8,86 (m, 1H), 8,42 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,06 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,60-7,54 (m, 2H), 7,46 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,33-6,91 (m, 7H), 6,49 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 5,64-5,53 (m, 1H), 5,03 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,87 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,76-4,68 (m, 1H), 4,46-4,40 (m, 1H), 4,28-4,20 (m, 1H), 2,51-2,44 (m, 1H), 2,37-2,27 (m, 1H), 1,99-1,65 (m, 4H), 1,52 (s a, 1H), 1,41-1,33 (m, 1H), 0,67-0,60 (m, 1H); EM (ES+) *m/z* 484,9 (M - 35).

B. Como alternativa, una mezcla de cinchonina (130 g, 442 mmol), 9-clorometilantraceno (157 g, 663 mmol) y tolueno anhidro (1,4 l) se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 18 h y se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadió metil *terc*-butil éter (1,9 l), y la mezcla se agitó a 15-25 °C durante 0,5 h, tiempo durante el que se depositó un sólido. El sólido se recogió por filtración, se lavó con tolueno (100 ml) y secó el al vacío por debajo de 60 °C durante 12 h para proporcionar cloruro de (9S)-1-(antracen-9-ilmetil)cinconan-1-io-9-ol (156 g) en forma de un sólido incoloro con un rendimiento del 67 %: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,29 (d, 1H), 8,93 (d, 1H), 8,86 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,57 (t, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,33-6,91 (m, 7H), 6,49 (d, 1H), 5,58 (ddd, 1H), 5,03 (d, 1H), 4,87 (d, 1H), 4,76-4,68 (m, 1H), 4,43 (t, 1H), 4,24 (t, 1H), 2,48 (t, 1H), 2,37-2,27 (m, 1H), 1,99-1,65 (m, 4H), 1,52 (s a, 1H), 1,41-1,33 (m, 1H), 0,67-0,60 (m, 1H); EM (ES+) *m/z* 484,9 (M - 35).

Ejemplo 6

- 30 Síntesis de (3S)-3-[6-(benciloxi)-1,3-benzodioxol-5-il]-3-[(benciloxi)metil]-1-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona, Compuesto de fórmula (12a1)



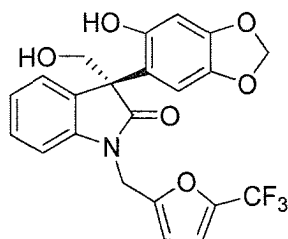
- 35 A. Una mezcla de hidróxido potásico acuoso al 50% p/p (73 ml, 650 mmol), tolueno (250 ml) y cloruro de (9S)-1-(antracen-9-ilmetil)cinconan-1-nio-9-ol (1,04 g, 2,00 mmol) se desgasificó con nitrógeno y se enfrió en un baño de hielo/sal a una temperatura interna de -10 °C. A esta mezcla se añadió una solución de 3-[6-(benciloxi)-1,3-benzodioxol-5-il]-1-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (10,1 g, 19,9 mmol) y bencil clorometil éter (3,6 ml, 26 mmol) en tolueno desgasificado (110 ml) gota a gota con una bomba de jeringa durante 1,5 h. La mezcla se agitó durante 0,5 h más, se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 N (3 x 150 ml) y salmuera (2 x 150 ml), se secó con sulfato sódico y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar un material gomoso que después se filtró a través de una capa de gel de sílice. La capa se lavó con hexanos/acetato de etilo (1:1 v/v, 300 ml). El filtrado se concentró al vacío y el residuo se trituroó en una mezcla de éter dietílico y hexanos para proporcionar 3-[6-(benciloxi)-1,3-benzodioxol-5-il]-3-[(benciloxi)metil]-1-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona en forma de un sólido incoloro. Se obtuvo una segunda cosecha de 3-[6-(benciloxi)-1,3-benzodioxol-5-il]-3-[(benciloxi)metil]-1-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona se obtuvo a partir del filtrado por concentración al vacío a sequedad y trituración del residuo en una mezcla de éter dietílico y hexanos para proporcionar 3-[6-(benciloxi)-1,3-benzodioxol-5-il]-3-[(benciloxi)metil]-1-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona en forma de un sólido incoloro. Los sólidos combinados se disolvieron en etanol (120 ml), se calentó a reflujo y la solución resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente. A esta solución se le añadió un cristal semilla de 3-[6-(benciloxi)-1,3-benzodioxol-5-il]-3-[(benciloxi)metil]-1-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona racémica y la mezcla se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 24 h. Los cristales se retiraron por filtración y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar (3S)-3-[6-(benciloxi)-1,3-benzodioxol-5-il]-3-[(benciloxi)metil]-1-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (9,50 g, >99,5% ee) en forma de un sólido incoloro con un rendimiento del 66 %. El sólido se recrystalizó una segunda vez según el procedimiento anterior para proporcionar una segunda cosecha de (3S)-3-[6-(benciloxi)-1,3-benzodioxol-5-il]-3-[(benciloxi)metil]-1-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (1,70 g,

>99,5% ee) en forma de un sólido incoloro con un rendimiento del 14 %.

B. Como alternativa, una mezcla de hidróxido potásico acuoso al 50% p/p (146 ml, 1300 mmol), tolueno (500 ml) y cloruro de (9S)-1-(antracen-9-ilmetil)cinconan-1-ino-9-ol (0,51 g, 0,98 mmol) se desgasificó con nitrógeno y se enfrió en un baño de hielo/sal a una temperatura interna de -18 °C. A esta mezcla se añadió una solución de 3-[6-(benciloxi)-1,3-benzodioxol-5-il]-1-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (20,0 g, 39,4 mmol) y bencil clorometil éter (6,0 ml, 43 mmol) en tolueno desgasificado (220 ml) gota a gota con una bomba de jeringa durante 2 h. La mezcla se agitó durante 15 h más, se diluyó con acetato de etilo (250 ml) y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 N (3 x 200 ml) y salmuera (3 x 250 ml), se secó con sulfato sódico y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en etanol (285 ml), se añadió carbón activo para decoloración (21 g) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla se filtró mientras estaba caliente a través de una capa de tierra de diatomeas. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se disolvió en etanol (300 ml). La mezcla se calentó a reflujo y se dejó enfriar a temperatura ambiente. A esta solución se le añadió un cristal semilla de 3-[6-(benciloxi)-1,3-benzodioxol-5-il]-3-[(benciloxi)metil]-1-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona racémica y la mezcla se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 24 h. Los cristales se retiraron por filtración y el filtrado se concentró al vacío a sequedad. El residuo se trituró en éter dietílico para proporcionar (3S)-3-[6-(benciloxi)-1,3-benzodioxol-5-il]-3-[(benciloxi)metil]-1-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (17,0 g) en forma de un sólido incoloro con un rendimiento del 69 %: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,36-7,26 (m, 4H), 7,21-7,15 (m, 4H), 7,01-6,97 (m, 4H), 6,89-6,86 (m, 2H), 6,46-6,43 (m, 2H), 6,35-6,34 (m, 1H), 5,93-5,88 (m, 3H), 4,77 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,38 (c, J = 12,1 Hz, 2H), 4,06 (dd, J = 8,4, 19,7 Hz, 2H), 3,34 (d, J = 16,9 Hz, 1H); EM (ES+) m/z 627,8 (M + 1); ee (exceso enantiomérico) >99,5% (HPLC, Chiralpak IA, acetonitrilo al 2,5 % en metil *tert*-butil éter).

Ejemplo 7

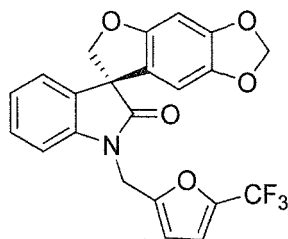
Síntesis de (3S)-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, Compuesto de fórmula (13a1)



A una mezcla de (3S)-3-[6-(benciloxi)-1,3-benzodioxol-5-il]-3-[(benciloxi)metil]-1-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (10,3 g, 16,4 mmol), paladio al 10 % sobre carbono, polvo humedecido al 50 % (4,0 g, 1,9 mmol) y ácido acético (4,7 ml, 82 mmol) en una mezcla de etanol/tetrahidrofurano 1:1 v/v desgasificada (170 ml) se añadió una solución de trietilsilano (5,9 ml, 37 mmol) en tetrahidrofurano desgasificado (50 ml) a temperatura ambiente gota a gota con una bomba de jeringa durante 75 minutos. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2,5 h más, se añadió más trietilsilano (0,26 ml, 1,6 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) durante 15 minutos. La mezcla se agitó durante 3,5 h más a temperatura ambiente y la mezcla se filtró a través de una capa de tierra de diatomeas y la capa se enjuagó con acetato de etilo (100 ml) y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar (3S)-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona en forma de un sólido incoloro que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,79 (s, 1H), 7,44-7,37 (m, 2H), 7,30-7,24 (m, 1H), 7,02 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,69-6,68 (m, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,30-6,29 (m, 1H), 5,88-5,84 (m, 2H), 4,96 (c, J = 16,5 Hz, 2H), 4,76 (dd, J = 8,8, 10,8 Hz, 1H), 4,15-4,08 (m, 1H), 1,83-1,79 (m, 1H); EM (ES+) m/z 447,8 (M + 1).

Ejemplo 8

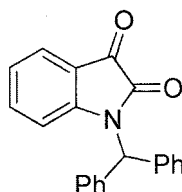
Síntesis de (7S)-1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona, Compuesto de fórmula (1a1)



A una solución enfriada (0 °C) de (3*S*)-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona preparada de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 7 (16,4 mmol) y 2-(difenilfosfino)piridina (5,2 g, 20 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (170 ml) se añadió di-*terc*-butilazodicarboxilato (4,5 g, 20 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h a 0 °C, a continuación la reacción se diluyó con acetato de etilo (170 ml), se lavó con ácido clorhídrico 3 N (7 x 50 ml) y salmuera (2 x 100 ml), se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en etanol (80 ml), se añadió carbón activo para decoloración (15 g) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla se filtró mientras estaba caliente a través de una capa de tierra de diatomeas. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se trituró en una mezcla de éter dietílico/hexanos para proporcionar (7*S*)-1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]espiro-[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (1,30 g) en forma de un sólido incoloro con un rendimiento del 18 %. Las aguas madre de la trituración se concentraron al vacío, se añadió ácido trifluoroacético (20 ml) y la mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado (100 ml), ácido clorhídrico 3 N (4 x 60 ml) y salmuera (2 x 100 ml), se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en hexanos para proporcionar más (7*S*)-1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]espiro-[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (2,6 g) en forma de un sólido incoloro (rendimiento del 37 %, rendimiento global del 55 % para las 2 etapas): RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,29-6,96 (m, 4H), 6,73 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,85 (s a, 2H), 5,06 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 4,93-4,84 (m, 2H), 4,68-4,65 (m, 1H); EM (ES⁺) *m/z* 429,8 (*M* + 1); ee (exceso enantiomérico) >99,5% (HPLC, Chiralpak IA, acetonitrilo al 2,5 % en metil *terc*-butil éter).

Ejemplo 9

Síntesis de 1-(difenilmetil)-1*H*-indolo-2,3-diona, Compuesto de fórmula (15a)



A. A una suspensión de hidruro sódico lavada con hexanos (34,0 g, 849 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (400 ml) a 0 °C se añadió una solución de isatina (99,8 g, 678 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (400 ml) gota a gota durante 30 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0 °C y una solución de bromuro de benzohidrilo (185 g, 745 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (100 ml) se añadió gota a gota durante 15 minutos. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó durante 16 h y se calentó a 60 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió agua (500 ml). La mezcla se vertió en agua (2 l), produciendo el depósito de un precipitado. El sólido se recogió por filtración por succión y se lavó con agua (2000 ml) para proporcionar 1-(difenilmetil)-1*H*-indolo-2,3-diona (164 g) en forma de un sólido de color naranja con un rendimiento del 77 %.

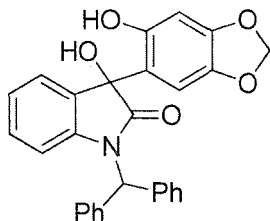
B. Como alternativa, a una mezcla de isatina (40,0 g, 272 mmol), carbonato de cesio (177 g, 543 mmol) y *N,N*-dimetil-formamida (270 ml) a 80 °C se añadió gota a gota una solución de bromuro de benzohidrilo (149 g, 544 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (200 ml) durante 30 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 3 h, se deja enfriar a temperatura ambiente y se filtró a través de una capa de tierra de diatomeas. La capa se enjuagó con acetato de etilo (1000 ml). El filtrado se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado (4 x 200 ml), ácido clorhídrico 1 N (200 ml) y salmuera (4 x 200 ml), se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se trituró con éter dietílico para proporcionar 1-(difenilmetil)-1*H*-indolo-2,3-diona (59,1 g) en forma de un sólido de color naranja con un rendimiento del 69 %. Las aguas madre de la trituración se concentraron al vacío y el residuo se trituró en éter dietílico para proporcionar una porción adicional del 1-(difenilmetil)-1*H*-indolo-2,3-diona (8,2 g) con un rendimiento del 10 %: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,60 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,34-7,24 (m, 11H), 7,05-6,97 (m, 2H), 6,48 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); EM (ES⁺) *m/z* 313,9 (*M* + 1).

C. Como alternativa, una mezcla de isatina (500 g, 3,4 mol) y anhidra *N,N*-dimetilformamida (3,5 l) se agitó a 15-35 °C durante 0,5 h. Se añadió carbonato de cesio (2,2 kg, 6,8 mol) y la mezcla se agitó a 55-60 °C durante 1 h. Se añadió una solución de bromuro de benzohidrilo (1,26 kg, 5,1 mol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (1,5 l) y la mezcla resultante se agitó a 80-85 °C durante 1 h, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró. La torta de filtro se lavó con acetato de etilo (12,5 l). A la combinación de filtrado y lavados se añadió ácido clorhídrico 1 N (5 l). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2,5 l). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con ácido clorhídrico 1 N (2 x 2,5 l) y salmuera (3 x 2,5 l) y se concentraron al vacío hasta un volumen de aproximadamente 750 ml. Se añadió metil *terc*-butil éter (2 l) y la mezcla se enfrió a 5-15 °C, produciendo la deposición de un sólido. El sólido se recogió por filtración, se lavó con metil *terc*-butil éter (250 ml) y se secó al vacío a 50-55 °C durante 16 h para proporcionar 1-(difenilmetil)-1*H*-indolo-2,3-diona (715 g) en forma de un sólido de color naranja con un rendimiento del 67 %: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,60 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,34-7,24 (m, 11H), 7,05-6,97 (m, 2H), 6,48 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); EM (ES⁺) *m/z* 313,9 (*M* + 1).

Ejemplo 10

Síntesis de 1-(difenilmetil)-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona, Compuesto de fórmula (16a1)

5

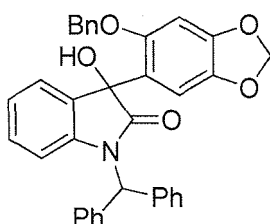


A. A una solución de sesamol (33,1 g, 239 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (500 ml) a 0 °C se añadió gota a gota una solución de cloruro de isopropilmagnesio 2 M cloruro en tetrahidrofurano (104 ml, 208 mmol), seguido de 1-(difenilmetil)-1*H*-indolo-2,3-diona (50,0 g, 160 mmol) y tetrahidrofurano (100 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h, se diluyó con acetato de etilo (1500 ml), se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado (400 ml) y salmuera (2 x 400 ml), se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se trituró con una mezcla de éter dietílico y hexanos para proporcionar 1-(difenilmetil)-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (70,7 g) en forma de un sólido incoloro con un rendimiento del 98 %: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,12 (s a, 1H), 7,45-7,43 (m, 1H), 7,30-7,22 (m, 10H), 7,09-7,07 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,56-6,55 (m, 1H), 6,47-6,46 (m, 1H), 6,29-6,28 (m, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,52 (s a, 1H); EM (ES+) *m/z* 433,7 (M - 17).

B. Como alternativa, una mezcla de sesamol (0,99 kg, 7,2 mol) y tetrahidrofurano anhidro (18 l) se agitó a 15-35 °C durante 0,5 h y se enfrió a -5-0 °C. Se añadió cloruro de isopropilmagnesio (solución 2,0 M en tetrahidrofurano, 3,1 l, 6,2 mol), seguido de 1-(difenilmetil)-1*H*-indolo-2,3-diona (1,50 kg, 4,8 mol) y más tetrahidrofurano anhidro (3 l). La mezcla se agitó a 15-25 °C durante 5 h. Se añadieron acetato de etilo (45 l) y cloruro de amonio acuoso saturado (15 l). La mezcla se agitó a 15-25 °C durante 0,5 h y se dejó sedimentar durante 0,5 h. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera (2,3 l) y se concentró al vacío hasta un volumen de aproximadamente 4 l. Se añadió metil *tert*-butil éter (9 l) y la mezcla se concentró al vacío hasta un volumen de aproximadamente 4 l. Se añadió heptano (6 l) y la mezcla se agitó a 15-25 °C durante 2 h, produciendo la deposición de un sólido. El sólido se recogió por filtración, se lavó con metil *tert*-butil éter (0,3 l) y se secó al vacío a 50-55 °C durante 7 h para proporcionar 1-(difenilmetil)-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (2,12 kg) en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 98 %: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,12 (s a, 1H), 7,45-7,43 (m, 1H), 7,30-7,22 (m, 10H), 7,09-7,07 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,56-6,55 (m, 1H), 6,47-6,46 (m, 1H), 6,29-6,28 (m, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,52 (s a, 1H); EM (ES+) *m/z* 433,7 (M - 17).

Ejemplo 11

Síntesis de 3-[6-(benciloxi)-1,3-benzodioxol-5-il]-1-(difenilmetil)-3-hidroxi-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona, Compuesto de fórmula (17a1)



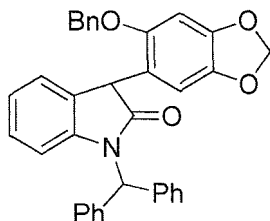
A. Una mezcla de 1-(difenilmetil)-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (30,0 g, 66,5 mmol), bromuro de bencilo (8,3 ml, 70 mmol) y carbonato potásico (18,4 g, 133 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con *N,N*-dimetilformamida (100 ml). El filtrado se vertió en agua (1000 ml) y el precipitado resultante se recogió por filtración por succión y se lavó con agua para proporcionar 3-[6-(benciloxi)-1,3-benzodioxol-5-il]-1-(difenilmetil)-3-hidroxi-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (32,0 g) en forma de un sólido de color beige con un rendimiento del 83 %: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,42-7,28 (m, 9H), 7,22-7,14 (m, 6H), 7,10-6,93 (m, 3H), 6,89-6,87 (m, 2H), 6,53 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,29 (s a, 1H), 5,88 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,66 (d, *J* = 14,2 Hz, 1H), 4,51 (d, *J* = 14,1 Hz, 1H), 3,95 (s, 1H); EM (ES+) *m/z* 542,0 (M + 1), 523,9 (M - 17).

B. Como alternativa, a una solución de 1-(difenilmetil)-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (2,1 kg, 4,6 mol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (8,4 l) a 20-30 °C se añadió carbonato potásico (1,3 kg, 9,2 mol), seguido de bromuro de bencilo (0,58 l, 4,8 mol). La mezcla se agitó a 20-30 °C durante 80 h y se filtró. La torta de filtro se lavó con *N,N*-dimetilformamida (0,4 l) y el filtrado se vertió en agua (75 l),

produciendo la deposición de un sólido. La mezcla se agitó a 15-25 °C durante 7 h. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua (2 l) y se secó al vacío a 50-60 °C durante 48 h para proporcionar 3-[6-(benciloxi)-1,3-benzodioxol-5-il]-1-(difenilmetil)-3-hidroxi-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (2,11 kg) en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 84 %: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,42-7,28 (m, 9H), 7,22-7,14 (m, 6H), 7,10-6,93 (m, 3H), 6,89-6,87 (m, 2H), 6,53 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,29 (s a, 1H), 5,88 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,66 (d, *J* = 14,2 Hz, 1H), 4,51 (d, *J* = 14,1 Hz, 1H), 3,95 (s, 1H); EM (ES+) *m/z* 542,0 (M + 1).

Ejemplo 12

- 10 Síntesis de 3-[6-(benciloxi)-1,3-benzodioxol-5-il]-1-(difenilmetil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona, Compuesto de fórmula (18a1)

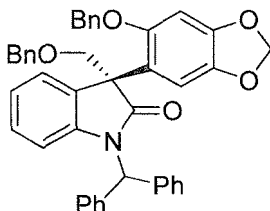


- 15 A. A una solución de 3-[6-(benciloxi)-1,3-benzodioxol-5-il]-1-(difenilmetil)-3-hidroxi-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (32,0 g, 57,7 mmol) en diclorometano (100 ml) se añadió ácido trifluoroacético (50 ml) seguido de trietilsilano (50 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (250 ml), se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado (3 x 100 ml) y salmuera (3 x 100 ml), se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se trituró con éter dietílico para proporcionar 3-[6-(benciloxi)-1,3-benzodioxol-5-il]-1-(difenilmetil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (19,0 g) en forma de un sólido incoloro con un rendimiento del 61 %: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,31-7,23 (m, 15H), 7,10-6,88 (m, 4H), 6,50-6,45 (m, 3H), 5,86 (s, 2H), 4,97-4,86 (m, 3H); EM (ES+) *m/z* 525,9 (M + 1).

- 20 B. Como alternativa, a una solución de 3-[6-(benciloxi)-1,3-benzodioxol-5-il]-1-(difenilmetil)-3-hidroxi-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (2,0 kg, 3,7 mol) en diclorometano (7 l) a 20-30 °C se añadió ácido trifluoroacético (2,5 l), seguido de trietilsilano (3,1 l). La mezcla se agitó a 15-35 °C durante 4 h y se concentró al vacío a sequedad. Al residuo se añadió acetato de etilo (16 l) y la mezcla se agitó a 15-35 °C durante 0,5 h, se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado (3 x 7 l) y salmuera (3 x 7 l) y se concentró al vacío hasta un volumen de aproximadamente 7 l. Se añadió metil *tert*-butil éter (9 l) y la mezcla se concentró al vacío hasta un volumen de aproximadamente 9 l y se agitó a 10-20 °C durante 2,5 h, tiempo durante el que se depositó un sólido. El sólido se recogió por filtración, se lavó con metil *tert*-butil éter (0,4 l) and se secó al vacío a 50-55 °C durante 7 h para proporcionar 3-[6-(benciloxi)-1,3-benzodioxol-5-il]-1-(difenilmetil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (1,26 kg) en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 65 %: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,31-7,23 (m, 15H), 7,10-6,88 (m, 4H), 6,50-6,45 (m, 3H), 5,86 (s, 2H), 4,97-4,86 (m, 3H); EM (ES+) *m/z* 525,9 (M + 1).

35 Ejemplo 13

Síntesis de (3*S*)-3-[6-(benciloxi)-1,3-benzodioxol-5-il]-3-[(benciloxi)metil]-1-(difenilmetil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona, Compuesto de fórmula (19a1)



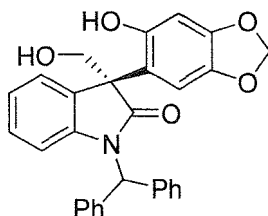
- 40 A. A una mezcla desgasificada con nitrógeno de hidróxido de potasio acuoso al 50% p/p (69,6 ml, 619 mmol), tolueno (100 ml), y cloruro de (9*S*)-1-(antracen-9-ilmetil)cinconan-1-ol (0,50 g, 0,95 mmol) enfriada en un baño de hielo/sal a una temperatura interna de -18 °C se añadió una solución desgasificada con nitrógeno de 3-[6-(benciloxi)-1,3-benzodioxol-5-il]-1-(difenilmetil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (10,0 g, 19,0 mmol) y bencil clorometil éter (2,9 ml, 21 mmol) en tolueno/tetrahidrofurano (1:1 v/v, 80 ml) gota a gota durante 1 h. La mezcla de reacción se agitó durante 3,5 h y se diluyó con acetato de etilo (80 ml). La fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 N (3 x 150 ml) y salmuera (2 x 100 ml), se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar (3*S*)-3-[6-(benciloxi)-1,3-benzodioxol-5-il]-3-[(benciloxi)metil]-1-(difenilmetil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (12,6 g) en forma de un sólido incoloro con rendimiento cuantitativo: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,42 (d, 2H), 7,24-6,91 (m, 21H), 6,69-6,67 (m, 2H), 6,46 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,83-5,81 (m, 2H), 4,53-4,31 (m, 3H), 4,17-4,09 (m, 3H); EM (ES+) *m/z* 646,0 (M + 1); ee (exceso enantiomérico) 90% (HPLC,

Chiralpak IA, acetonitrilo al 2,5 % en metil *tert*-butil éter).

B. Como alternativa, una mezcla de hidróxido de potasio acuoso al 50% p/v (4,2 kg), tolueno (12 l) y cloruro de (9*S*)-1-(antracen-9-ilmetil)cinconan-1-*nio*-9-ol (0,06 kg, 0,1 mol) se desgasificó con nitrógeno seco y se enfrió de -18 a -22 °C. A esta mezcla se añadió una solución desgasificada con nitrógeno fría (-18 a -22 °C), de 3-[6-(benciloxi)-1,3-benzodioxol-5-il]-1-(difenilmetil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (1,2 kg, 2,3 mol) y bencil clorometil éter (0,43 kg, 2,8 mol) en tolueno (10 l) y tetrahidrofurano (10 l) de -18 a 22 °C durante 3 h. La mezcla se agitó de -18 a -22 °C durante 5 h, se dejó calentar a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (10 l). Las fases se separaron y la capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 N (3 x 18 l) y salmuera (2 x 12 l) y se concentró al vacío a sequedad para proporcionar (3*S*)-3-[6-(benciloxi)-1,3-benzodioxol-5-il]-3-[(benciloxi)metil]-1-(difenilmetil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (1,5 kg) en forma de un sólido incoloro con rendimiento cuantitativo: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,42 (d, 2H), 7,24-6,91 (m, 21H), 6,69-6,67 (m, 2H), 6,46 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,83-5,81 (m, 2H), 4,53-4,31 (m, 3H), 4,17-4,09 (m, 3H); EM (ES+) *m/z* 646,0 (*M* + 1); ee (exceso enantiomérico) 90% (HPLC, ChiralPak IA).

15 Ejemplo 14

Síntesis de (3*S*)-1-(difenilmetil)-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona, Compuesto de fórmula (20a1)

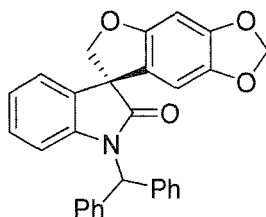


A. Una mezcla de (3*S*)-3-[6-(benciloxi)-1,3-benzodioxol-5-il]-3-[(benciloxi)metil]-1-(difenilmetil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (8,8 g, 14 mmol), 10% p/p paladio sobre carbono (50% polvo húmedo, 3,5 g, 1,6 mmol) y ácido acético (3,9 ml, 68 mmol) en una mezcla de etanol/tetrahidrofurano desgasificada con nitrógeno (1:1 v/v, 140 ml) se agitó bajo atmósfera de hidrógeno gaseoso (1 atm) a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de tierra de diatomeas y la capa se enjuagó con acetato de etilo (100 ml). El filtrado se concentró al vacío para proporcionar (3*S*)-1-(difenilmetil)-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona en forma de un sólido incoloro que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,81 (s a, 1H), 7,35-7,24 (m, 11H), 7,15-7,01 (m, 3H), 6,62 (s, 1H), 6,54-6,47 (m, 2H), 5,86-5,84 (m, 2H), 4,76 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 4,13-4,04 (m, 1H), 2,02 (s, 1H); EM (ES+) *m/z* 465,9 (*M* + 1); ee (exceso enantiomérico) 93 % (HPLC, Chiralpak IA, acetonitrilo al 2,5 % en metil *tert*-butil éter).

B. Como alternativa, un reactor de hidrogenación revestido de vidrio se cargó con (3*S*)-3-[6-(benciloxi)-1,3-benzodioxol-5-il]-3-[(benciloxi)metil]-1-(difenilmetil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (0,1 kg, 0,15 mol), tetrahidrofurano (0,8 l), etanol (0,4 l), ácido acético (0,02 l) e hidróxido de paladio(II) al 20% p/p sobre carbono (0,04 kg). El reactor se purgó tres veces con nitrógeno. El reactor se purgó después tres veces con hidrógeno y a continuación se presurizó a 50-55 lb/in² (345-379 kPa) con hidrógeno. La mezcla se agitó a 20-30 °C durante 5 h con una atmósfera de 50-55 lb/in² (345-379 kPa) de hidrógeno. El reactor se purgó y la mezcla se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta un volumen de aproximadamente 0,2 l y se añadió metil *tert*-butil éter (0,4 l). La mezcla se concentró al vacío hasta un volumen de aproximadamente 0,2 l y se añadió metil *tert*-butil éter (0,2 l), seguido de heptano (0,25 l). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, tiempo durante el que se depositó un sólido. El sólido se recogió por filtración, se lavó con heptano (0,05 l) y se secó al vacío a una temperatura por debajo de 50 °C durante 8 h para proporcionar (3*S*)-1-(difenilmetil)-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (0,09 kg) en forma de un sólido incoloro con un rendimiento del 95 %: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,81 (s a, 1H), 7,35-7,24 (m, 11H), 7,15-7,01 (m, 3H), 6,62 (s, 1H), 6,54-6,47 (m, 2H), 5,86-5,84 (m, 2H), 4,76 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 4,13-4,04 (m, 1H), 2,02 (s, 1H); EM (ES+) *m/z* 465,9 (*M* + 1); ee (exceso enantiomérico) 91 % (HPLC, ChiralPak IA).

Ejemplo 15

Síntesis de (7*S*)-1'-(difenilmetil)espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona, Compuesto de fórmula (21a1)

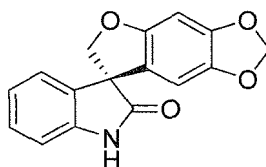


5 A. A una solución enfriada (0 °C) de (3S)-1-(difenilmetil)-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona preparada de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 14 (13,6 mmol) y 2-(difenilfosfino)piridina (4,3 g, 16 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (140 ml) se añadió di-*tert*-butilazodicarboxilato (3,8 g, 17 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 3 h, se diluyó con acetato de etilo (140 ml), se lavó con ácido clorhídrico 3 N (6 x 50 ml) y salmuera (2 x 100 ml), se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se trituró con una mezcla de éter dietílico y hexanos para proporcionar (7S)-1'-(difenilmetil)espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxo]e-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (4,55 g) en forma de un sólido incoloro con un rendimiento del 75 % en 2 etapas: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,34-7,24 (m, 10H), 7,15-7,13 (m, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,99-6,95 (m, 2H), 6,50-6,48 (m, 2H), 6,06 (s, 1H), 5,85-5,83 (m, 2H), 4,96 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4,69 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H); EM (ES+) *m/z* 447,9 (*M* + 1); ee (exceso enantiomérico) 93 % (HPLC, Chiralpak IA, acetonitrilo al 2,5 % en metil *tert*-butil éter).

15 B. Como alternativa, a una solución enfriada (0-5 °C) de (3S)-1-(difenilmetil)-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (1,0 kg, 2,1 mol) y 2-(difenilfosfino)piridina (0,66 kg, 2,5 mol) en tetrahidrofurano anhidro (20 l) se añadió durante 2 h una solución de di-*tert*-butilazodicarboxilato (0,62 kg, 2,7 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (5 l). La mezcla se agitó durante 4 h a 0-5 °C y se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (20 l), se lavó con ácido clorhídrico 3 N (6 x 8 l) y salmuera (2 x 12 l) y se concentró al vacío hasta un volumen de aproximadamente 1,5 l. Se añadió metil *tert*-butil éter (4 l) y la mezcla se concentró al vacío hasta un volumen de aproximadamente 1,5 l. Se añadieron metil *tert*-butil éter (2 l) y heptano (2 l) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, tiempo durante el que se depositó un sólido. El sólido se recogió por filtración, se lavó con heptano (0,5 l) y se secó al vacío por debajo de 50 °C durante 8 h para proporcionar (7S)-1'-(difenilmetil)espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (0,76 kg) en forma de un sólido incoloro con un rendimiento del 79 %: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,34-7,24 (m, 10H), 7,15-7,13 (m, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,99-6,95 (m, 2H), 6,50-6,48 (m, 2H), 6,06 (s, 1H), 5,85-5,83 (m, 2H), 4,96 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4,69 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H); EM (ES+) *m/z* 447,9 (*M* + 1); ee (exceso enantiomérico) 92 % (HPLC, ChiralPak IA).

Ejemplo 16

30 Síntesis de (7S)-espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona, Compuesto de fórmula (22a1)

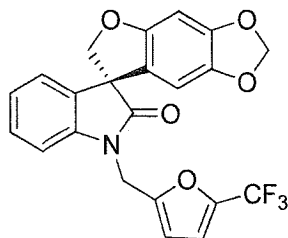


35 A. A una solución de (7S)-1'-(difenilmetil)espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (4,55 g, 10,2 mmol) en ácido trifluoroacético (80 ml) se añadió trietilsilano (7 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2,5 h, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se trituró con una mezcla de éter dietílico y hexanos para proporcionar (7S)-espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (2,30 g) en forma de un sólido incoloro con un rendimiento del 80 %: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,27 (s a, 1H), 7,31-7,26 (m, 1H), 7,17-7,15 (m, 1H), 7,07-7,02 (m, 1H), 6,96-6,94 (m, 1H), 6,53-6,52 (m, 1H), 6,24-6,23 (m, 1H), 5,88-5,87 (m, 2H), 4,95 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,68 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H); EM (ES+) *m/z* 281,9 (*M* + 1); ee (exceso enantiomérico) 99 % (HPLC, Chiralpak IA, acetonitrilo al 2,5 % en metil *tert*-butil éter).

40 B. Como alternativa, una mezcla de (7S)-1'-(difenilmetil)espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (0,70 kg, 1,6 mol), ácido trifluoroacético (12 l) y trietilsilano (1,1 l) se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 3 h, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró al vacío a sequedad. Al residuo se añadió acetato de etilo (0,3 l), metil *tert*-butil éter (1 l) y heptano (3,5 l), produciendo la deposición de un sólido. El sólido se recogió por filtración, se capturó en diclorometano (3 l), se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se filtró. El filtrado se concentró al vacío a sequedad. El residuo se recogió en acetato de etilo (0,3 l), metil *tert*-butil éter (1 l) and heptano (3,5 l), produciendo la deposición de un sólido. El sólido se recogió por filtración y se secó al vacío por debajo de 50 °C durante 8 h para proporcionar (7S)-espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (0,40 kg) en forma de un sólido incoloro con un rendimiento del 91 %: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,27 (s a, 1H), 7,31-7,26 (m, 1H), 7,17-7,15 (m, 1H), 7,07-7,02 (m, 1H), 6,96-6,94 (m, 1H), 6,53-6,52 (m, 1H), 6,24-6,23 (m, 1H), 5,88-5,87 (m, 2H), 4,95 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,68 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H); EM (ES+) *m/z* 281,9 (*M* + 1); ee (exceso enantiomérico) 98,6 % (HPLC, ChiralPak IA).

Ejemplo 17

5 Síntesis de (7S)-1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona, Compuesto de fórmula (1a1)

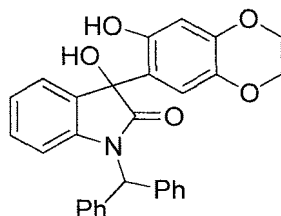


10 A. A una mezcla de (7S)-6H-espiro[[1,3]dioxolo[4,5-f]benzofuran-7,3'-indolin]-2'-ona (1,80 g, 6,41 mmol) y 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furano (1,47 g, 6,41 mmol) en acetona (200 ml) se añadió carbonato de cesio (3,13 g, 9,61 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h y se filtró mientras estaba caliente a través de una capa de tierra de diatomeas. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar (7S)-1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona (2,71 g) en forma de un sólido incoloro con rendimiento cuantitativo (97% de pureza según HPLC). El producto se cristalizó en una
15 mezcla de metanol y hexanos para proporcionar (7S)-1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona (1,46 g) en forma de agujas incoloras con un rendimiento del 53 %. El licor madre se concentró al vacío y se sometió a una segunda cristalización en metanol y hexanos para proporcionar más (7S)-1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,469 g) en forma de un sólido incoloro con un rendimiento del 17 % (rendimiento total del 70%): RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,29-6,96 (m, 4H), 6,73 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,85 (s a, 2H), 5,06 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,93-4,84 (m, 2H), 4,68-4,65 (m, 1H); EM (ES+) m/z 429,8 (M + 1); ee (exceso enantiomérico) >99,5% (HPLC, Chiralpak IA, acetonitrilo al 2,5 % en metil *tert*-butil éter).

20 B. Como alternativa, a una solución de (7S)-espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,40 kg, 1,4 mol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (5 l) se añadió carbonato de cesio (1,2 kg, 3,4 mol), seguido de 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furano (0,24 l, 1,7 mol). La mezcla se calentó a 80-85 °C durante 3 h, se deja enfriar a temperatura ambiente y se filtró a través de una capa de tierra de diatomeas. La capa se lavó con acetato de etilo (8 l). La combinación de filtrado y lavados se lavó con agua (4 l), cloruro de amonio acuoso saturado (2 x 4 l) y salmuera (2 x 4 l) y se concentró al vacío a sequedad. El residuo se purificó por recristalización en *tert*-butil metil éter (0,4 l) y heptano (0,8 l), seguido de secado del sólido resultante al vacío a 40-50 °C durante 8 h para proporcionar
30 (7S)-1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,37 kg) en forma de un sólido incoloro con un rendimiento del 61 %: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,29-6,96 (m, 4H), 6,73 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,85 (s a, 2H), 5,06 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,93-4,84 (m, 2H), 4,68-4,65 (m, 1H); EM (ES+) m/z 429,8 (M + 1); ee (exceso enantiomérico) > 99 % (HPLC, ChiralPak IA).

35 Ejemplo 18

Síntesis de 1-(difenilmetil)-3-hidroxi-3-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, Compuesto de fórmula (16a2)



40 A una solución enfriada (0 °C) de 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ol (54,0 g, 355 mmol) en tetrahidrofurano (600 ml) se añadió gota a gota una solución de isopropilmagnesio cloruro 2 M en tetrahidrofurano (178 ml, 356 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante a 0 °C durante 45 min y se añadió 1-(difenilmetil)-1H-indolo-2,3-diona (85,8 g, 274 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 3 h, se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h más. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió una mezcla de 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ol (54,0 g, 355 mmol), isopropilmagnesio cloruro (solución 2 M en tetrahidrofurano, 178 ml, 356 mmol) y tetrahidrofurano (600 ml). La reacción se agitó a 0 °C durante 2,5 h, se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 20 h más. Se añadió agua (250 ml) y la mezcla se diluyó con acetato de etilo (1000 ml), se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado (3 x 500 ml) y salmuera (3 x 500 ml), se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se trituró con éter dietílico para proporcionar 1-(difenilmetil)-3-hidroxi-3-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-

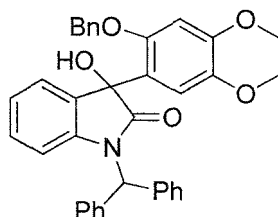
benzodioxin-6-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (117 g) en forma de un sólido incoloro con un rendimiento del 92 %: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,94 (s a, 1H), 7,47-7,44 (m, 1H), 7,31-7,19 (m, 10H), 7,10-7,07 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,60-6,59 (m, 1H), 6,47-6,44 (m, 1H), 6,38-6,37 (m, 1H), 4,35 (s, 1H), 4,20-4,19 (m, 2H), 4,14-4,13 (m, 2H); EM (ES+) *m/z* 447,8 (M - 17).

5

Ejemplo 19

Síntesis de 3-[7-(benciloxi)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il]-1-(difenilmetil)-3-hidroxi-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona, Compuesto de fórmula (17a2)

10



A una mezcla de 1-(difenilmetil)-3-hidroxi-3-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (70 g, 150 mmol) y carbonato potásico (41,6 g, 301 mmol) en anhidra *N,N*-dimetilformamida (420 ml) se añadió cloruro de bencilo (26 ml, 230 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 4,5 h, se deja enfriar a temperatura ambiente y se vertió sobre hielo-agua (2,5 l), produciendo la deposición de un precipitado. El sólido se recogió por filtración por succión, se lavó con agua (2 l) y se trituró con una mezcla de éter dietílico y hexanos para proporcionar 3-[7-(benciloxi)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il]-1-(difenilmetil)-3-hidroxi-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (73,2 g) en forma de un sólido incoloro con un rendimiento del 87 %: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,35-7,13 (m, 16H), 7,06-6,88 (m, 4H), 6,46 (d, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,69 (d, *J* = 13,9 Hz, 1H), 4,55 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 4,16 (s, 4H), 3,58 (s, 1H); EM (ES+) *m/z* 537,8 (M - 17).

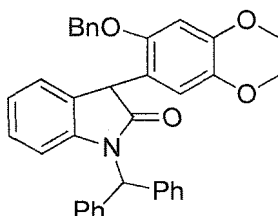
15

20

Ejemplo 20

Síntesis de 3-[7-(benciloxi)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il]-1-(difenilmetil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona, Compuesto de fórmula (18a2)

25



30

35

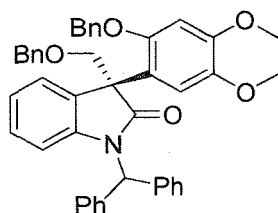
40

A una solución enfriada (0 °C) de 3-[7-(benciloxi)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il]-1-(difenilmetil)-3-hidroxi-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (72,8 g, 130 mmol) en diclorometano (100 ml) se añadió ácido trifluoroacético (100 ml) y trietilsilano (104 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó durante 16 h y se concentró al vacío. El residuo se recogió en una mezcla bifásica de acetato de etilo (500 ml) y cloruro de amonio acuoso saturado (200 ml), produciendo la deposición de un precipitado. El sólido se recogió por filtración por succión y se lavó con acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml) para proporcionar 3-[7-(benciloxi)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il]-1-(difenilmetil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (38,4 g) en forma de un sólido incoloro con un rendimiento del 55 %. Los filtrados se combinaron y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado (200 ml) y salmuera (2 x 200 ml), se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se trituró con dietil éter para proporcionar una cantidad adicional de 3-[7-(benciloxi)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il]-1-(difenilmetil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (14,7 g) en forma de un sólido incoloro con un rendimiento del 21 %: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,34-7,19 (m, 15H), 7,09-7,03 (m, 1H), 6,94-6,90 (m, 4H), 6,52-6,49 (m, 2H), 4,97-4,79 (m, 3H), 4,17 (s, 4H); EM (ES+) *m/z* 539,9 (M + 1).

Ejemplo 21

45

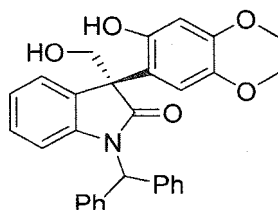
Síntesis de (3*S*)-3-[7-(benciloxi)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il]-3-[(benciloxi)metil]-1-(difenilmetil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona, Compuesto de fórmula (19a2)



5 A una mezcla desgasificada con nitrógeno de hidróxido de potasio acuoso al 50% p/p (68,4 ml, 609 mmol), tolueno (650 ml), y cloruro de (9S)-1-(antracen-9-ilmetil)cinconan-1-nio-9-ol (0,48 g, 0,92 mmol) enfriada en un baño de hielo/sal a una temperatura interna de -16 °C se añadió gota a gota durante 45 minutos una mezcla de 3-[7-(benziloxy)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il]-1-(difenilmetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (10,1 g, 18,7 mmol), bencil clorometil éter (2,5 ml, 18 mmol) y acetato de etilo (750 ml). La mezcla se agitó durante 1 h a -16 °C y se añadió una porción adicional de bencil clorometil éter (0,7 ml, 5 mmol). La mezcla se agitó a -16 °C durante 3 h más y se añadió ácido clorhídrico 1 N (250 ml). La fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 N (3 x 300 ml) y salmuera (3 x 300 ml), se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se trituró con éter dietílico para proporcionar (3S)-3-[7-(benziloxy)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il]-3-[(benziloxy)metil]-1-(difenilmetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (9,74 g) en forma de un sólido de color beige con un rendimiento del 79 %: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 4,44 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,24-6,91 (m, 21 H), 6,66 (s a, 2H), 6,46 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,09 (s, 1H), 4,51 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 4,42-4,37 (m, 2H), 4,21-4,12 (m, 7H); EM (ES+) m/z 659,8 (M + 1); ee (exceso enantiomérico) >99,5% (HPLC, Chiralpak IA, acetonitrilo al 2,5 % en metil *tert*-butil éter).

Ejemplo 22

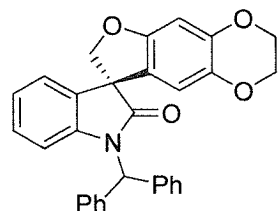
20 Síntesis de (3S)-1-(difenilmetil)-3-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-3-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, Compuesto de fórmula (20a2)



25 A una solución de (3S)-3-[7-(benziloxy)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il]-3-[(benziloxy)metil]-1-(difenilmetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (9,74 g, 14,8 mmol) en tetrahidrofurano desgasificado con nitrógeno (100 ml) se añadió paladio al 10% p/p sobre carbono (polvo humedecido al 60%, 4,50 g, 2,54 mmol). La mezcla de reacción se agitó en un aparato Parr en atmósfera de hidrógeno (10 lb/in² manométrica) durante 16 h y se filtró a través de una capa de tierra de diatomeas. La capa se enjuagó con acetato de etilo (200 ml) y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se trituró con éter dietílico (100 ml) para proporcionar (3S)-1-(difenilmetil)-3-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-3-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (6,70 g) en forma de un sólido incoloro con un rendimiento del 95 %: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,00 (s a, 1H), 7,34 (s a, 9H), 6,98-6,81 (m, 5H), 6,24-6,22 (m, 2H), 5,13 (s a, 1H), 4,18 (s, 5H), 3,94-3,91 (m, 1H), 2,51 (s, 1H); EM (ES+) m/z 479,9 (M + 1); ee (exceso enantiomérico) >99,5% (HPLC, Chiralpak IA, acetonitrilo al 2,5 % en metil *tert*-butil éter).

35 Ejemplo 23

Síntesis de (8S)-1'-(difenilmetil)-2,3-dihidrospiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxino-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona, Compuesto de fórmula (21a2)

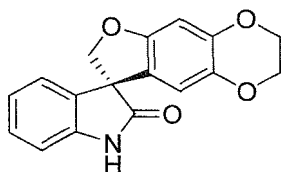


40 A una solución enfriada (0 °C) of (3S)-1-(difenilmetil)-3-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-3-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (6,3 g, 14 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) se añadió 2-(difenilfosfino)piridina (3,98 g, 15,1 mmol) seguido después de 5 minutos por diisopropilazodicarboxilato (3,05 g, 15,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 0,5 h a 0 °C y se concentró al vacío. El residuo se recogió en acetato de etilo (200 ml), se lavó con ácido clorhídrico 3 N (3 x 100 ml) y salmuera (3 x 100 ml), se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se

concentró al vacío. El residuo se agitó en una mezcla de tetrahidrofurano (100 ml) y 3 N hidróxido sódico acuoso (100 ml) a temperatura ambiente durante 1 h y después se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (3 x 100 ml), se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se trituró en éter dietílico para proporcionar (8S)-1'-(difenilmetil)-2,3-dihidrospiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxino-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (5,13 g) en forma de un sólido incoloro con un rendimiento del 85 %: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,45-7,26 (m, 10H), 7,20 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,13-7,08 (m, 1H), 7,02-6,97 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,59-6,53 (m, 2H), 6,03 (s, 1H), 4,86 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,73 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 4,18-4,11 (m, 4H); EM (ES+) *m/z* 461,9 (M + 1).

10 Ejemplo 24

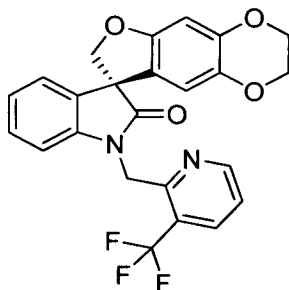
Síntesis de (8S)-2,3-dihidrospiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxino-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona, Compuesto de fórmula (22a2)



15 A una solución de (8S)-1'-(difenilmetil)-2,3-dihidrospiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxino-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (5,13 g, 11,1 mmol) en ácido trifluoroacético (17 ml) se añadió trietilsilano (8,9 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 h, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se trituró con éter dietílico para proporcionar (8S)-2,3-dihidrospiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxino-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (2,7 g) en forma de un sólido de color beige con un rendimiento del 82 %: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,78 (s, 1H), 7,27-7,22 (m, 1H), 7,15 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,06-7,01 (m, 1H), 6,94 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,51 (s a, 1H), 6,32 (s a, 1H), 4,92 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,65 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,20-4,12 (m, 4H); EM (ES+) *m/z* 295,9 (M + 1); ee (exceso enantiomérico) > 99,5% (HPLC, Chiralpak IA, acetonitrilo al 2,5 % en metil *tert*-butil éter).

25 Ejemplo 25

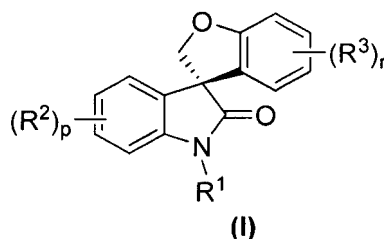
Síntesis de (8S)-1'-[[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-2,3-dihidrospiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxino-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona, Compuesto de fórmula (1a2)



30 A una solución de (8S)-2,3-dihidrospiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxino-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (2,58 g, 8,7 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) se añadió carbonato de cesio (7,12 g, 21,9 mmol) y 2-(bromometil)-3-(trifluorometil)piridina (3,08 g, 9,60 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 3 h, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante 35 16 h más. La mezcla se filtró a través de una capa de tierra de diatomeas y la capa se enjuagó con acetato de etilo (200 ml). El filtrado se concentró al vacío y el residuo se trituró con una mezcla de hexanos y éter dietílico para proporcionar (8S)-1'-[[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-2,3-dihidrospiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxino-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (3,08 g) en forma de un sólido de color beige con un rendimiento del 77 %: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,64-8,62 (m, 1H), 7,96 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,32-7,12 (m, 3H), 7,02-6,97 (m, 1H), 6,61-6,58 (m, 2H), 6,48-6,47 (m, 1H), 5,40 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H), 5,12 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H), 5,00-4,96 (m, 1H), 4,73-4,70 (m, 1H), 4,18-4,11 (m, 4H); EM (ES+) *m/z* 454,9 (M + 1); ee (exceso enantiomérico) > 99,5% (HPLC, Chiralpak IA, acetonitrilo al 2,5 % en metil *tert*-butil éter).

REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar un compuesto de fórmula (I):



como un enantiómero (S) aislado, o una mezcla de enantiómeros no racémica que tiene un exceso enantiomérico del enantiómero (S) mayor del 80%, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;
donde:

p y r son cada uno independientemente 1, 2, 3 o 4;

R¹ es hidrógeno, alquilo, alquenoilo, alquinoilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heterociclilo, -R⁸-C(O)R⁵, -R⁸-C(O)OR⁵, -R⁸-C(O)N(R⁴)R⁵, -S(O)₂-R⁵, -R⁹-S(O)_m-R⁵ (donde m es 0, 1 o 2), -R⁸-OR⁵, -R⁸-CN, -R⁹-P(O)(OR⁵)₂, o -R⁹-O-R⁹-OR⁵;

o R¹ es aralquilo sustituido por -C(O)N(R⁶)R⁷ donde:

R⁶ es hidrógeno, alquilo, arilo o aralquilo; y

R⁷ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, -R⁹-CN, -R⁹-OR⁵, -R⁹-N(R⁴)R⁵, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

o R⁶ y R⁷, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un N-heterociclilo o un N-heteroarilo; y donde cada grupo arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para R⁶ y R⁷ pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, halo, haloalquilo, -R⁸-CN, -R⁸-OR⁵, heterociclilo y heteroarilo;

o R¹ es aralquilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en -R⁸-OR⁵, -C(O)OR⁵, halo, haloalquilo, alquilo, nitro, ciano, arilo, aralquilo, heterociclilo y heteroarilo;

o R¹ es -R⁹-N(R¹⁰)R¹¹, -R⁹-N(R¹²)C(O)R¹¹ o -R⁹-N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)R¹¹ donde:

cada R¹⁰ es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo o heteroarilo;

cada R¹¹ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -R⁹-OC(O)R⁵, -R⁹-C(O)OR⁵, -R⁹-C(O)N(R⁴)R⁵, -R⁹-C(O)R⁵, -R⁹-N(R⁴)R⁵, -R⁹-OR⁵, o -R⁹-CN; y

R¹² es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo o -C(O)R⁵;

y donde cada grupo arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para R¹⁰ y R¹¹ pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, halo, haloalquilo, nitro, -R⁸-CN, -R⁸-OR⁵, -R⁸-C(O)R⁵, heterociclilo y heteroarilo;

o R¹ es heterocicilalquilo o heteroarilalquilo cuando el grupo heterocicilalquilo o el grupo heteroarilalquilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en oxo, alquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -R⁸-OR⁵, -R⁸-C(O)OR⁵, -R⁸-N(R⁴)R⁵, -R⁸-C(O)N(R⁴)R⁵, -R⁸-N(R⁵)C(O)R⁴, -R⁸-S(O)_mR⁴ (donde m es 0, 1 o 2), -R⁸-CN, o -R⁸-NO₂;

cada R² se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenoilo, alquinoilo, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalquenoilo, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralquenoilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -R⁸-NO₂, -R⁸-OR⁵, -R⁸-N(R⁴)R⁵, -N=C(R⁴)R⁵, -S(O)_mR⁴, -OS(O)₂CF₃, -R⁸-C(O)R⁴, -C(S)R⁴, -C(R⁴)₂C(O)R⁵, -R⁸-C(O)OR⁴, -C(S)OR⁴, -R⁸-C(O)N(R⁴)R⁵, -C(S)N(R⁴)R⁵, -N(R⁵)C(O)R⁴, -N(R⁵)C(S)R⁴, -N(R⁵)C(O)OR⁴, -N(R⁵)C(S)OR⁴, -N(R⁵)C(O)N(R⁴)R⁵, -N(R⁵)C(S)N(R⁴)R⁵, -N(R⁵)S(O)_nR⁴, -N(R⁵)S(O)_nN(R⁴)R⁵, -R⁸-S(O)_nN(R⁴)R⁵, -N(R⁵)C(=NR⁵)N(R⁴)R⁵, y -N(R⁵)C(=N-CN)N(R⁴)R⁵, donde cada m es independientemente 0, 1 o 2 y cada n es independientemente 1 o 2;

y donde cada uno de los grupo cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralquenoilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para R² puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquenoilo, alquinoilo, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalquenoilo, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralquenoilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -R⁸-CN, -R⁸-NO₂, -R⁸-OR⁵, -R⁸-N(R⁴)R⁵, -S(O)_mR⁴, -R⁸-S(O)_nN(R⁴)R⁵, -R⁸-C(O)R⁴, -R⁸-C(O)OR⁴, -R⁸-C(O)N(R⁴)R⁵, -N(R⁵)C(O)R⁴, y -N(R⁵)S(O)_nR⁴, donde cada m es independientemente 0, 1 o 2 y cada n es independientemente 1 o 2; o cualesquiera de dos R²adyacentes, junto

con los átomos de carbono en el anillo adyacentes a los cuales se unen directamente, pueden formar un anillo fusionado seleccionado entre cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo, y los otros R^2 , si están presentes, son como se han definido anteriormente;

5 cada R^3 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalqueno, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralqueno, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^8-CN$, $-R^8-NO_2$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-N=C(R^4)R^5$, $-S(O)_mR^4$, $-OS(O)_2CF_3$, $-R^8-C(O)R^4$, $-C(S)R^4$, $-C(R^4)_2C(O)R^5$, $-R^8-C(O)OR^4$, $-C(S)OR^4$, $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$, $-C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(O)R^4$, $-N(R^5)C(S)R^4$, $-N(R^5)C(O)OR^4$, $-N(R^5)C(S)OR^4$, $-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)S(O)_nR^4$, $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$, $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$, y $-N(R^5)C(N=C(R^4)R^5)N(R^4)R^5$, donde cada m es independientemente 0, 1 o 2 y cada n es independientemente 1 o 2; o cualesquiera de dos R^3 adyacentes, junto con los átomos de carbono en el anillo adyacentes a los cuales se unen directamente, pueden formar un anillo fusionado seleccionado entre cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, y los otros R^3 , si están presentes, son como se han definido anteriormente;

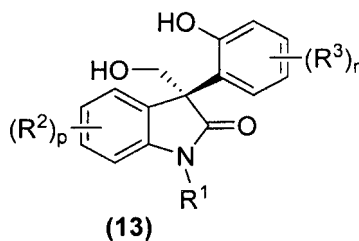
15 cada R^4 y R^5 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, alcoxilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo;

o cuando R^4 y R^5 se unen cada uno al mismo átomo de nitrógeno, entonces R^4 y R^5 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un *N*-heterociclilo o un *N*-heteroarilo;

20 cada R^8 es un enlace directo o una cadena de alqueno lineal o ramificada, una cadena de alqueno lineal o ramificada o una cadena de alquino lineal o ramificada; y

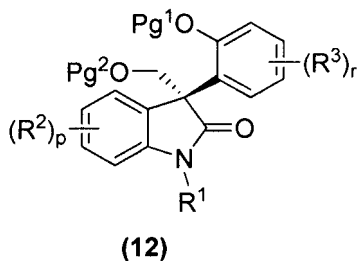
cada R^9 es una cadena de alqueno lineal o ramificada, una cadena de alqueno lineal o ramificada o una cadena de alquino lineal o ramificada;

25 donde el método comprende introducir quiralidad usando un catalizador de transferencia de fase seleccionado entre una sal de amonio cuaternario de quinidina o cinchonina y donde el método comprende tratar un compuesto de fórmula (13):



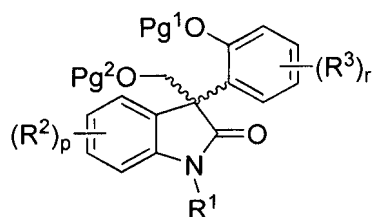
30 donde p , r , R^1 , R^2 y R^3 son como se han definido anteriormente para el compuesto de fórmula (I), como un enantiómero (*S*) aislado o una mezcla de enantiómeros no racémica que tiene un exceso enantiomérico del enantiómero (*S*) mayor del 80%, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, bajo condiciones de reacción de Mitsunobu adecuadas para proporcionar el compuesto de fórmula (I), tal como se describió anteriormente.

35 2. El método de la Reivindicación 1, que comprende además una etapa de desprotección antes de tratar el compuesto de fórmula (13) en condiciones de reacción de Mitsunobu convencionales, donde la etapa de desprotección comprende tratar un compuesto de fórmula (12):



40 donde p , r , cada uno de R^1 , R^2 y R^3 son como se ha definido anteriormente en la Reivindicación 1 para los compuestos de fórmula (I) y cada uno de Pg^1 y Pg^2 son independientemente un grupo protector de oxígeno, como un enantiómero (*S*) aislado o una mezcla de enantiómeros no racémica que tiene un exceso enantiomérico del enantiómero (*S*) mayor del 80%, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en condiciones de desprotección adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (13) como se ha descrito anteriormente.

3. El método de la Reivindicación 2 que comprende además una etapa de recristalización antes de tratar el compuesto de fórmula (12) en condiciones de desprotección adecuadas, donde la etapa de recristalización comprende tratar un compuesto de fórmula (11):



(11) ;

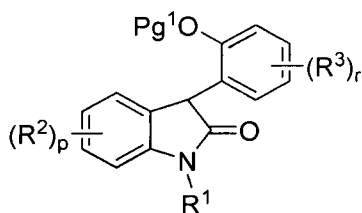
5

donde p, r, R¹, R² y R³ son cada uno como se ha definido anteriormente en la Reivindicación 1 para los compuestos de fórmula (I) y cada uno de Pg¹ y Pg² son independientemente un grupo protector de oxígeno, en forma de una mezcla racémica de enantiómeros o en forma de una mezcla no racémica de enantiómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en condiciones de recristalización adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (12), como se ha descrito anteriormente.

10

4. El método de la Reivindicación 3 que comprende además una etapa de C-alkilación antes de tratar el compuesto de fórmula (11) en condiciones de recristalización adecuadas, donde la etapa de C-alkilación comprende tratar un compuesto de fórmula (9):

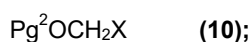
15



(9) ;

20

donde p, r, R¹, R² y R³ son cada uno como se ha definido anteriormente en la Reivindicación 1 para los compuestos de fórmula (I) y Pg¹ es un grupo protector de oxígeno, en forma de una mezcla racémica de enantiómeros o en forma de una mezcla no racémica de enantiómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un compuesto de fórmula (10):

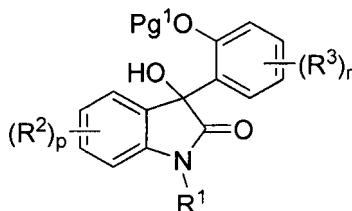


25

en condiciones de C-alkilación adecuadas que comprenden la presencia de un catalizador de transferencia de fase para proporcionar un compuesto de fórmula (11), como se ha descrito anteriormente.

30

5. El método de la Reivindicación 4 que comprende además una etapa de deshidroxilación antes de tratar el compuesto de fórmula (9) con un compuesto de fórmula (10), donde la etapa de deshidroxilación comprende tratar un compuesto de fórmula (8):



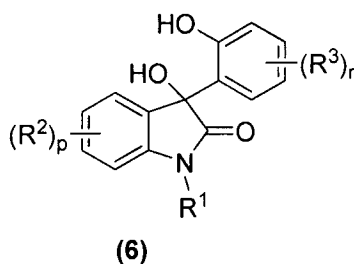
(8) ;

35

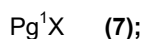
donde p, r, R¹, R² y R³ son cada uno como se ha definido anteriormente en la Reivindicación 1 para los compuestos de fórmula (I) y Pg¹ es un grupo protector de oxígeno, en forma de una mezcla racémica de enantiómeros o en forma de una mezcla no racémica de enantiómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en condiciones de deshidroxilación adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (9), como se ha descrito anteriormente.

40

6. El método de la reivindicación 5 que comprende además una etapa de protección antes de tratar el compuesto de fórmula (8) en condiciones de deshidroxilación adecuadas, donde la etapa de protección comprende tratar un compuesto de fórmula (6):



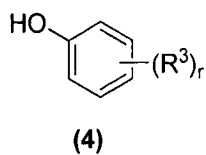
donde p, r, R¹, R² y R³ son cada uno como se ha definido anteriormente en la Reivindicación 1 para los compuestos de fórmula (I), en forma de una mezcla racémica de enantiómeros o en forma de una mezcla no racémica de enantiómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un compuesto de fórmula (7):



donde X es halo y Pg¹ es un grupo protector de oxígeno en condiciones de protección adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (8), como se ha descrito anteriormente.

7. El método de la Reivindicación 6 que comprende además una etapa de adición de Grignard antes de tratar el compuesto de fórmula (6) con un compuesto de fórmula (7), donde la etapa de adición de Grignard comprende las siguientes subetapas:

(a) tratar un compuesto de fórmula (4):

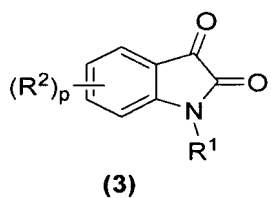


donde r y R³ son como se han descrito anteriormente para el compuesto de fórmula (I), con un reactivo de Grignard de fórmula (5):



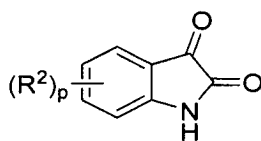
donde X es yodo, bromo o cloro y R es alquilo, en condiciones adecuadas para formar un producto intermedio de adición de Grignard;

(b) tratar un compuesto de fórmula (3):



donde p, R¹ y R² son cada uno como se ha definido anteriormente en la Reivindicación 1 para los compuestos de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con el producto intermedio de adición de Grignard producido en la subetapa a) anterior en condiciones de reacción de Grignard adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (6), como se ha descrito anteriormente.

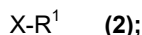
8. El método de la Reivindicación 7 que comprende además una etapa de N-alquilación antes de tratar un compuesto de fórmula (3) con el producto intermedio de adición de Grignard, donde la etapa de N-alquilación comprende tratar un compuesto de fórmula (1):



(1) ;

donde p y R² son cada uno como se ha definido anteriormente en la Reivindicación 1 para los compuestos de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un compuesto de fórmula (2):

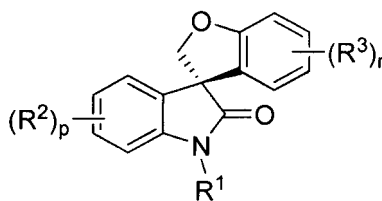
5



donde X es halo y R¹ es como se ha definido anteriormente en la Reivindicación 1 para los compuestos de fórmula (I), en condiciones de N-alkilación adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (3), como se ha descrito anteriormente.

10

9. Un método para preparar un compuesto de fórmula (I):



(I) ;

15

como un enantiómero (S) aislado, o una mezcla de enantiómeros no racémica que tiene un exceso enantiomérico del enantiómero (S) mayor del 80%, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; donde:

20

p y r son cada uno independientemente 1, 2, 3 o 4;

R¹ es alquilo, alquenoilo, alquinoilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heterociclilo, -R⁸-C(O)R⁵, -R⁸-C(O)OR⁵, -R⁸-C(O)N(R⁴)R⁵, -S(O)₂-R⁵, -R⁹-S(O)_m-R⁵ (donde m es 0, 1 o 2), -R⁸-OR⁵, -R⁸-CN, -R⁹-P(O)(OR⁵)₂, o -R⁹-O-R⁹-OR⁵;

o R¹ es aralquilo sustituido por -C(O)N(R⁶)R⁷ donde:

25

R⁶ es hidrógeno, alquilo, arilo o aralquilo; y

R⁷ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, -R⁹-CN, -R⁹-OR⁵, -R⁹-N(R⁴)R⁵, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

30

o R⁶ y R⁷, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un N-heterociclilo o un N-heteroarilo; y donde cada grupo arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para R⁶ y R⁷ pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, halo, haloalquilo, -R⁸-CN, -R⁸-OR⁵, heterociclilo y heteroarilo;

35

o R¹ es aralquilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en -R⁸-OR⁵, -C(O)OR⁵, halo, haloalquilo, alquilo, nitro, ciano, arilo, aralquilo, heterociclilo y heteroarilo;

o R¹ es -R⁹-N(R¹⁰)R¹¹, -R⁹-N(R¹²)C(O)R¹¹ o -R⁹-N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)R¹¹ donde:

40

cada R¹⁰ es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo o heteroarilo;

cada R¹¹ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -R⁹-OC(O)R⁵, -R⁹-C(O)OR⁵, -R⁹-C(O)N(R⁴)R⁵, -R⁹-C(O)R⁵, -R⁹-N(R⁴)R⁵, -R⁹-OR⁵, o -R⁹-CN; y

45

R¹² es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo o -C(O)R⁵;

y donde cada grupo arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para R¹⁰ y R¹¹ pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, halo, haloalquilo, nitro, -R⁸-CN, -R⁸-OR⁵, -R⁸-C(O)R⁵, heterociclilo y heteroarilo;

50

o R¹ es heterocicilalquilo o heteroarilalquilo cuando el grupo heterocicilalquilo o el grupo heteroarilalquilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en oxo, alquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -R⁸-OR⁵, -R⁸-C(O)OR⁵, -R⁸-N(R⁴)R⁵, -R⁸-C(O)N(R⁴)R⁵, -R⁸-N(R⁵)C(O)R⁴, -R⁸-S(O)_mR⁴ (donde m

es 0, 1 o 2), $-R^8-CN$, o $-R^8-NO_2$;

cada R^2 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueniilo, alquinilo, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalqueniilo, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralqueniilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^8-CN$, $-R^8-NO_2$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-N=C(R^4)R^5$, $-S(O)_mR^4$, $-OS(O)_2CF_3$, $-R^8-C(O)R^4$, $-C(S)R^4$, $-C(R^4)_2C(O)R^5$, $-R^8-C(O)OR^4$, $-C(S)OR^4$, $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$, $-C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(O)R^4$, $-N(R^5)C(S)R^4$, $-N(R^5)C(O)OR^4$, $-N(R^5)C(S)OR^4$, $-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)S(O)_nR^4$, $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$, $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$, y $-N(R^5)C(=N-CN)N(R^4)R^5$, donde cada m es independientemente 0, 1 o 2 y cada n es independientemente 1 o 2; y donde cada uno de los grupo cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralqueniilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para R^2 puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alqueniilo, alquinilo, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalqueniilo, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralqueniilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^8-CN$, $-R^8-NO_2$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-S(O)_mR^4$, $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$, $-R^8-C(O)OR^4$, $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(O)R^4$, y $-N(R^5)S(O)_nR^4$, donde cada m es independientemente 0, 1 o 2 y cada n es independientemente 1 o 2; o cualesquiera de dos R^2 adyacentes, junto con los átomos de carbono en el anillo adyacentes a los cuales se unen directamente, pueden formar un anillo fusionado seleccionado entre cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo, y los otros R^2 , si están presentes, son como se han definido anteriormente;

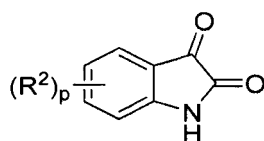
cada R^3 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueniilo, alquinilo, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalqueniilo, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralqueniilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^8-CN$, $-R^8-NO_2$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-N=C(R^4)R^5$, $-S(O)_mR^4$, $-OS(O)_2CF_3$, $-R^3-C(O)R^4$, $-C(S)R^4$, $-C(R^4)_2C(O)R^5$, $-R^3-C(O)OR^4$, $-C(S)OR^4$, $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$, $-C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(O)R^4$, $-N(R^5)C(S)R^4$, $-N(R^5)C(O)OR^4$, $-N(R^5)C(S)OR^4$, $-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)S(O)_nR^4$, $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$, $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$, y $-N(R^5)C(=N-CN)N(R^4)R^5$, donde cada m es independientemente 0, 1 o 2 y cada n es independientemente 1 o 2; o cualesquiera de dos R^3 adyacentes, junto con los átomos de carbono en el anillo adyacentes a los cuales se unen directamente, pueden formar un anillo fusionado seleccionado entre cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, y los otros R^3 , si están presentes, son como se han definido anteriormente;

cada R^4 y R^5 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueniilo, alquinilo, haloalquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo;

o cuando R^4 y R^5 se unen cada uno al mismo átomo de nitrógeno, entonces R^4 y R^5 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un *N*-heterociclilo o un *N*-heteroarilo;

cada R^8 es un enlace directo o una cadena de alqueniilo lineal o ramificada, una cadena de alqueniilo lineal o ramificada; y cada R^9 es una cadena de alqueniilo lineal o ramificada, una cadena de alqueniilo lineal o ramificada o una cadena de alquinileno lineal o ramificada; donde el método comprende las etapas siguientes:

(a) tratar un compuesto de fórmula (1):

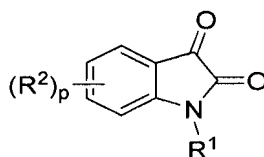


(1) ;

donde p y R^2 son como se han descrito anteriormente para el compuesto de fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un compuesto de fórmula (2):



donde R^1 es como se ha definido anteriormente para el compuesto de fórmula (1) y X es halo, bajo condiciones de *N*-alquilación adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (3):

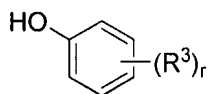


(3) ;

donde p, R^1 y R^2 son como se han descrito anteriormente para el compuesto de fórmula (1), o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo;

(b) tratar un compuesto de fórmula (3) en condiciones de reacción de Grignard adecuadas con un producto intermedio de adición de Grignard formado a partir del tratamiento de un compuesto de fórmula (4):



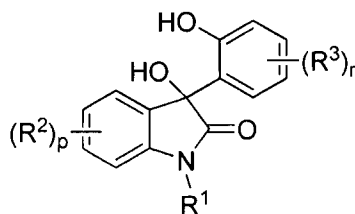
(4) ;

5

donde r y R³ son como se han definido anteriormente para el compuesto de fórmula (I), con un reactivo de Grignard de fórmula (5):



donde R es alquilo y X es yodo, bromo o cloro, en condiciones adecuadas para formar un compuesto de fórmula (6):



(6) ;

15

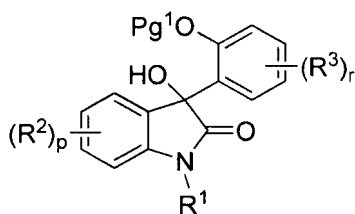
donde p, r, R¹, R² y R³ son como se han definido anteriormente para el compuesto de fórmula (I), como una mezcla racémica de enantiómeros o como una mezcla no racémica de enantiómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

20 (c) tratar un compuesto de fórmula (6) con un compuesto de fórmula (7):



25

donde X es halo y Pg¹ es un grupo protector de oxígeno en condiciones de protección adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (8):

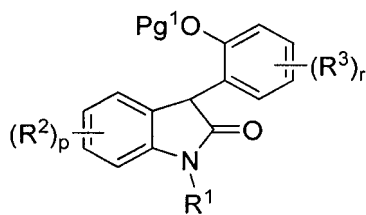


(8) ;

30

donde p, r, R¹, R² y R³ son como se han definido anteriormente para el compuesto de fórmula (I) y Pg¹ es un grupo protector de oxígeno, como una mezcla racémica de enantiómeros o como una mezcla no racémica de enantiómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(d) tratar un compuesto de fórmula (8) bajo condiciones de deshidroxilación adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (9):



(9) ;

35

donde p , r , R^1 , R^2 y R^3 son como se han definido anteriormente para el compuesto de fórmula (I) y Pg^1 es un grupo protector de oxígeno, como una mezcla racémica de enantiómeros o como una mezcla no racémica de enantiómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

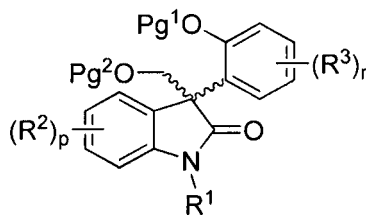
(e) tratar un compuesto de fórmula (9) con un compuesto de fórmula (10):

5



donde Pg^2 es un grupo protector de oxígeno y X es halo, en condiciones de C-alkilación adecuadas que comprenden la presencia de un catalizador de transferencia de fase para proporcionar un compuesto de fórmula (11):

10



(11)

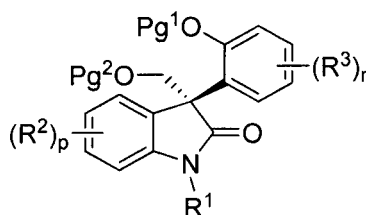
;

donde p , r , R^1 , R^2 y R^3 son cada uno como se ha definido anteriormente para el compuesto de fórmula (I) y Pg^1 y Pg^2 son cada uno independientemente un grupo protector de oxígeno, en forma de una mezcla racémica de enantiómeros o en forma de una mezcla no racémica de enantiómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el catalizador de transferencia de fase se selecciona entre una sal de amonio cuaternario de quinidina o cinconina;

15

(f) tratar un compuesto de fórmula (11) bajo condiciones de recristalización adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (12):

20



(12)

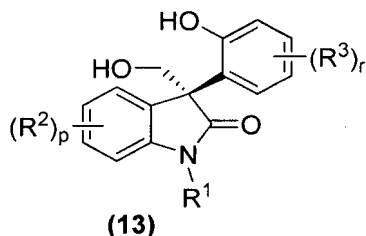
;

donde p , r , R^1 , R^2 y R^3 son como se han definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I) y Pg^1 y Pg^2 son cada uno de forma independiente un grupo protector de oxígeno, como un enantiómero (S) aislado o una mezcla de enantiómeros no racémica que tiene un exceso enantiomérico del enantiómero (S) mayor del 80%, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

25

(g) tratar un compuesto de fórmula (12) bajo condiciones de desprotección adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (13):

30



(13)

;

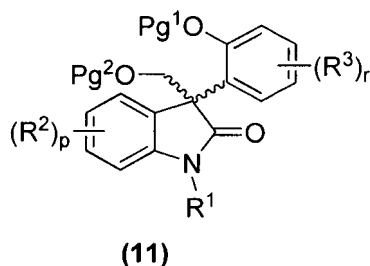
donde p , r , R^1 , R^2 y R^3 son como se han definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I), como un enantiómero (S) aislado o una mezcla de enantiómeros no racémica que tiene un exceso enantiomérico del enantiómero (S) mayor del 80%, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

35

(h) tratar un compuesto de fórmula (13) bajo condiciones de reacción de Mitsunobu adecuadas para proporcionar el compuesto de fórmula (I), como se ha definido anteriormente, como un enantiómero (S) aislado o una mezcla de enantiómeros no racémica que tiene un exceso enantiomérico del enantiómero (S) mayor del 80%, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40

10. Un compuesto de fórmula (11):



5 donde:

p y r son cada uno independientemente 1, 2, 3 o 4;

Pg¹ y Pg² son cada uno independientemente un grupo protector de oxígeno;

10 R¹ es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heterociclilo, -R⁸-C(O)R⁵, -R⁸-C(O)OR⁵, -R⁸-C(O)N(R⁴)R⁵, -S(O)₂-R⁵, -R⁹-S(O)_m-R⁵ (donde m es 0, 1 o 2), -R⁸-OR⁵, -R⁸-CN, -R⁹-P(O)(OR⁵)₂, o -R⁹-O-R⁹-OR⁵;
o R¹ es aralquilo sustituido por -C(O)N(R⁶)R⁷ donde:

15 R⁶ es hidrógeno, alquilo, arilo o aralquilo; y

R⁷ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, -R⁹-CN, -R⁹-OR⁵, -R⁹-N(R⁴)R⁵, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

20 o R⁶ y R⁷, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un N-heterociclilo o un N-heteroarilo; y donde cada grupo arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para R⁶ y R⁷ pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, halo, haloalquilo, -R⁸-CN, -R⁸-OR⁵, heterociclilo y heteroarilo;

25 o R¹ es independientemente aralquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en -R⁸-OR⁵, -C(O)OR⁵, halo, haloalquilo, alquilo, nitro, ciano, arilo, aralquilo, heterociclilo y heteroarilo; o R¹ es independientemente -R⁹-N(R¹⁰)R¹¹, -R⁹-N(R¹²)C(O)R¹¹ o -R⁹-N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)R¹¹ donde:

30 cada R¹⁰ es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo o heteroarilo;

35 cada R¹¹ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -R⁹-OC(O)R⁵, -R⁹-C(O)OR⁵, -R⁹-C(O)N(R⁴)R⁵, -R⁹-C(O)R⁵, -R⁹-N(R⁴)R⁵, -R⁹-OR⁵, o -R⁹-CN; y

R¹² es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo o -C(O)R⁵;

40 y donde cada grupo arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para R¹⁰ y R¹¹ pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, halo, haloalquilo, nitro, -R⁸-CN, -R⁸-OR⁵, -R⁸-C(O)R⁵, heterociclilo y heteroarilo;

45 o R¹ es independientemente heterocicilalquilo o heteroarilalquilo donde el grupo heterocicilalquilo o el grupo heteroarilalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en oxo, alquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -R⁸-OR⁵, -R⁸-C(O)OR⁵, -R⁸-N(R⁴)R⁵, -R⁸-C(O)N(R⁴)R⁵, -R⁸-N(R⁵)C(O)R⁴, -R⁸-S(O)_mR⁴ (donde m es 0, 1 o 2), -R⁸-CN, o -R⁸-NO₂;

50 cada R² se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralquenilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -R⁸-CN, -R⁸-NO₂, -R⁸-OR⁵, -R⁸-N(R⁴)R⁵, -N=C(R⁴)R⁵, -S(O)_mR⁴, -OS(O)₂CF₃, -R⁸-C(O)R⁴, -C(S)R⁴, -C(R⁴)₂C(O)R⁵, -R⁸-C(O)OR⁴, -C(S)OR⁴, -R⁸-C(O)N(R⁴)R⁵, -C(S)N(R⁴)R⁵, -N(R⁵)C(O)R⁴, -N(R⁵)C(S)R⁴, -N(R⁵)C(O)OR⁴, -N(R⁵)C(S)OR⁴, -N(R⁵)C(O)N(R⁴)R⁵, -N(R⁵)C(S)N(R⁴)R⁵, -N(R⁵)S(O)_nR⁴, -N(R⁵)S(O)_nN(R⁴)R⁵, -R⁸-S(O)_nN(R⁴)R⁵, -N(R⁵)C(=NR⁵)N(R⁴)R⁵, y -N(R⁵)C(=N-CN)N(R⁴)R⁵, donde cada m es independientemente 0, 1 o 2 y cada n es independientemente 1 o 2;

55 y donde cada uno de los grupo cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralquenilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para R² puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralquenilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -R⁸-CN, -R⁸-NO₂, -R⁸-OR⁵, -R⁸-N(R⁴)R⁵, -S(O)_mR⁴, -R⁸-S(O)_nN(R⁴)R⁵, -R⁸-C(O)R⁴, -R⁸-C(O)OR⁴, -R⁸-C(O)N(R⁴)R⁵, -N(R⁵)C(O)R⁴, y -N(R⁵)S(O)_nR⁴, donde cada m es independientemente 0, 1 o 2 y cada n es independientemente 1 o 2; o cualesquiera de dos R²adyacentes, junto con los átomos de carbono en el anillo adyacentes a los cuales se unen directamente, pueden formar un anillo

fusionado seleccionado entre cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo, y los otros R², si están presentes, son como se han definido anteriormente;

cada R³ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalqueno, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralqueno, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -R⁸-CN, -R⁸-NO₂, -R⁸-OR⁵, -R⁸-N(R⁴)R⁵, -N=C(R⁴)R⁵, -S(O)_mR⁴, -OS(O)₂CF₃, -R⁸-C(O)R⁴, -C(S)R⁴, -C(R⁴)₂C(O)R⁵, -R⁸-C(O)OR⁴, -C(S)OR⁴, -R⁸-C(O)N(R⁴)R⁵, -C(S)N(R⁴)R⁵, -N(R⁵)C(O)R⁴, -N(R⁵)C(S)R⁴, -N(R⁵)C(O)OR⁴, -N(R⁵)C(S)OR⁴, -N(R⁵)C(O)N(R⁴)R⁵, -N(R⁵)C(S)N(R⁴)R⁵, -N(R⁵)S(O)_nR⁴, -N(R⁵)S(O)_nN(R⁴)R⁵, -R⁸-S(O)_nN(R⁴)R⁵, -N(R⁵)C(=NR⁵)N(R⁴)R⁵, y -N(R⁵)C(N=C(R⁴)R⁵)N(R⁴)R⁵, donde cada m es independientemente 0, 1 o 2 y cada n es independientemente 1 o 2; o cualesquiera de dos R³adyacentes, junto con los átomos de carbono en el anillo adyacentes a los cuales se unen directamente, pueden formar un anillo fusionado seleccionado entre cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, y los otros R³, si están presentes, son como se han definido anteriormente;

cada R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo;

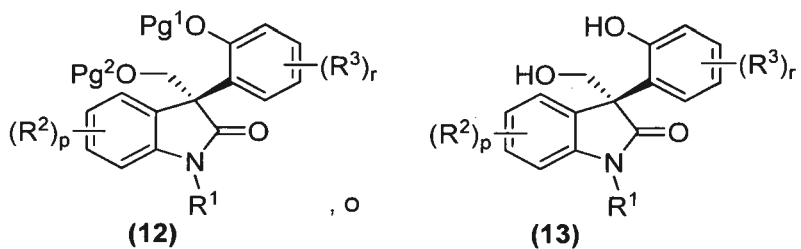
o cuando R⁴ y R⁵ se unen cada uno al mismo átomo de nitrógeno, entonces R⁴ y R⁵, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un N-heterociclilo o un N-heteroarilo;

cada R⁸ es un enlace directo o una cadena de alqueno lineal o ramificada, una cadena de alqueno lineal o ramificada o una cadena de alquino lineal o ramificada; y

cada R⁹ es una cadena de alqueno lineal o ramificada, una cadena de alqueno lineal o ramificada o una cadena de alquino lineal o ramificada;

Como una mezcla racémica de enantiómeros o como una mezcla no racémica de enantiómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. Un compuesto de fórmula (12) o un compuesto de fórmula (13):



donde:

cada p y r son independientemente 1, 2, 3 o 4;

cada Pg¹ y Pg² es independientemente un grupo protector de oxígeno;

cada R¹ es independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heterociclilo, -R⁸-C(O)R⁵, -R⁸-C(O)OR⁵, -R⁸-C(O)N(R⁴)R⁵, -S(O)₂-R⁵, -R⁹-S(O)_m-R⁵ (donde m es 0, 1 o 2), -R⁸-OR⁵, -R⁸-CN, -R⁹-P(O)(OR⁵)₂, o -R⁹-O-R⁹-OR⁵; o cada R¹ es independientemente aralquilo sustituido con -C(O)N(R⁶)R⁷ donde:

R⁶ es hidrógeno, alquilo, arilo o aralquilo; y

R⁷ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, -R⁹-CN, -R⁹-OR⁵, -R⁹-N(R⁴)R⁵, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

o R⁶ y R⁷, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un N-heterociclilo o un N-heteroarilo; y donde cada grupo arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para R⁶ y R⁷ pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, halo, haloalquilo, -R⁸-CN, -R⁸-OR⁵, heterociclilo y heteroarilo;

o cada R¹ es independientemente aralquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en -R⁸-OR⁵, -C(O)OR⁵, halo, haloalquilo, alquilo, nitro, ciano, arilo, aralquilo, heterociclilo y heteroarilo; o cada R¹ es independientemente -R⁹-N(R¹⁰)R¹¹, -R⁹-N(R¹²)C(O)R¹¹ o -R⁹-N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)R¹¹ donde:

cada R¹⁰ es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo o heteroarilo;

cada R¹¹ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -R⁹-OC(O)R⁵, -R⁹-C(O)OR⁵, -R⁹-C(O)N(R⁴)R⁵, -R⁹-C(O)R⁵, -R⁹-N(R⁴)R⁵, -R⁹-OR⁵, o -R⁹-CN; y

R¹² es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo o -C(O)R⁵;

y donde cada grupo arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para R^{10} y R^{11} pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, halo, haloalquilo, nitro, $-R^8-CN$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-C(O)R^5$, heterociclilo y heteroarilo;

o cada R^1 es independientemente heterociclilalquilo o heteroarilalquilo donde el grupo heterociclilalquilo o el grupo heteroarilalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en oxo, alquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^8-OR^5$, $-R^8-C(O)OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$, $-R^8-N(R^5)C(O)R^4$, $-R^8-S(O)_mR^4$ (donde m es 0, 1 o 2), $-R^8-CN$, o $-R^8-NO_2$;

cada R^2 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalqueno, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralqueno, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^8-CN$, $-R^8-NO_2$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-N=C(R^4)R^5$, $-S(O)_mR^4$, $-OS(O)_2CF_3$, $-R^8-C(O)R^4$, $-C(S)R^4$, $-C(R^4)_2C(O)R^5$, $-R^8-C(O)OR^4$, $-C(S)OR^4$, $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$, $-C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(O)R^4$, $-N(R^5)C(S)R^4$, $-N(R^5)C(O)OR^4$, $-N(R^5)C(S)OR^4$, $-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)S(O)_nR^4$, $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$, $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$, y $-N(R^5)C(=N-CN)N(R^4)R^5$, donde cada m es independientemente 0, 1 o 2 y cada n es independientemente 1 o 2;

y donde cada uno de los grupo cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralqueno, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para R^2 puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalqueno, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralqueno, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^8-CN$, $-R^8-NO_2$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-S(O)_mR^4$, $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$, $-R^8-C(O)R^4$, $-R^8-C(O)OR^4$, $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(O)R^4$, y $-N(R^5)S(O)_nR^4$, donde cada m es independientemente 0, 1 o 2 y cada n es independientemente 1 o 2; o cualesquiera de dos R^2 adyacentes, junto con los átomos de carbono en el anillo adyacentes a los cuales se unen directamente, pueden formar un anillo fusionado seleccionado entre cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo, y los otros R^2 , si están presentes, son como se han definido anteriormente;

cada R^3 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalqueno, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralqueno, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^8-CN$, $-R^8-NO_2$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-N=C(R^4)R^5$, $-S(O)_mR^4$, $-OS(O)_2CF_3$, $-R^8-C(O)R^4$, $-C(S)R^4$, $-C(R^4)_2C(O)R^5$, $-R^8-C(O)OR^4$, $-C(S)OR^4$, $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$, $-C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(O)R^4$, $-N(R^5)C(S)R^4$, $-N(R^5)C(O)OR^4$, $-N(R^5)C(S)OR^4$, $-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)S(O)_nR^4$, $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$, $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$, y $-N(R^5)C(=N-CN)N(R^4)R^5$, donde cada m es independientemente 0, 1 o 2 y cada n es independientemente 1 o 2; o cualesquiera de dos R^3 adyacentes, junto con los átomos de carbono en el anillo adyacentes a los cuales se unen directamente, pueden formar un anillo fusionado seleccionado entre cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, y los otros R^3 , si están presentes, son como se han definido anteriormente;

cada R^4 y R^5 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo;

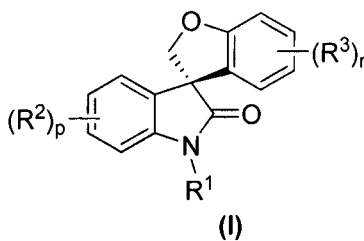
o cuando R^4 y R^5 se unen cada uno al mismo átomo de nitrógeno, entonces R^4 y R^5 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un *N*-heterociclilo o un *N*-heteroarilo;

cada R^8 es un enlace directo o una cadena de alqueno lineal o ramificada, una cadena de alqueno lineal o ramificada o una cadena de alqueno lineal o ramificada;

cada R^9 es una cadena de alqueno lineal o ramificada, una cadena de alqueno lineal o ramificada o una cadena de alqueno lineal o ramificada;

como un enantiómero (*S*) aislado o una mezcla de enantiómeros no racémica que tiene un exceso enantiomérico del enantiómero (*S*) mayor del 80%, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. Un método para preparar un compuesto de fórmula (I):



como un enantiómero (*S*) aislado, o una mezcla de enantiómeros no racémica que tiene un exceso enantiomérico del enantiómero (*S*) mayor del 80%, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

p y r son cada uno independientemente 1, 2, 3 o 4;

R^1 es hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo,

heterociclilo, $-R^8-C(O)R^5$, $-R^8-C(O)OR^5$, $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$, $-S(O)_2-R^5$, $-R^9-S(O)_m-R^5$ (donde m es 0, 1 o 2), $-R^8-OR^5$, $-R^8-CN$, $-R^9-P(O)(OR^5)_2$, o $-R^9-O-R^9-OR^5$;
o R^1 es aralquilo sustituido por $-C(O)N(R^6)R^7$ donde:

5 R^6 es hidrógeno, alquilo, arilo o aralquilo; y
 R^7 es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, $-R^9-CN$, $-R^9-OR^5$, $-R^9-N(R^4)R^5$, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;
o R^6 y R^7 , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un *N*-heterociclilo o un *N*-heteroarilo; y donde
10 cada grupo arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para R^6 y R^7 pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, halo, haloalquilo, $-R^8-CN$, $-R^8-OR^5$, heterociclilo y heteroarilo;

o R^1 es aralquilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste
15 en $-R^8-OR^5$, $-C(O)OR^5$, halo, haloalquilo, alquilo, nitro, ciano, arilo, aralquilo, heterociclilo y heteroarilo;
o R^1 es $-R^9-N(R^{10})R^{11}$, $-R^9-N(R^{12})C(O)R^{11}$ o $-R^9-N(R^{10})C(O)N(R^{10})R^{11}$ donde:

cada R^{10} es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo o heteroarilo;
20 cada R^{11} es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^9-OC(O)R^5$, $-R^9-C(O)OR^5$, $-R^9-C(O)N(R^4)R^5$, $-R^9-C(O)R^5$, $-R^9-N(R^4)R^5$, $-R^9-OR^5$, o $-R^9-CN$; y
 R^{12} es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo o $-C(O)R^5$;
y donde cada grupo arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo y
heteroarilalquilo para R^{10} y R^{11} pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes
25 seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, halo, haloalquilo, nitro, $-R^8-CN$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-C(O)R^5$, heterociclilo y heteroarilo;

o R^1 es heterocicilalquilo o heteroarilalquilo cuando el grupo heterocicilalquilo o el grupo heteroarilalquilo está
30 opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en oxo, alquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^8-OR^5$, $-R^8-C(O)OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$, $-R^8-N(R^5)C(O)R^4$, $-R^8-S(O)_mR^4$ (donde m es 0, 1 o 2), $-R^8-CN$, o $-R^8-NO_2$;

35 cada R^2 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalqueno, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralqueno, aralquino, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^8-CN$, $-R^8-NO_2$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-N=C(R^4)R^5$, $-S(O)_mR^4$, $-OS(O)_2CF_3$, $-R^8-C(O)R^4$, $-C(S)R^4$, $-C(R^4)_2C(O)R^5$, $-R^8-C(O)OR^4$, $-C(S)OR^4$, $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$, $-C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(O)R^4$, $-N(R^5)C(S)R^4$, $-N(R^5)C(O)OR^4$, $-N(R^5)C(S)OR^4$, $-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)S(O)_nR^4$, $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$, $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$, y $-N(R^5)C(=N-CN)N(R^4)R^5$, donde cada m es independientemente 0, 1 o 2 y cada n es independientemente 1 o 2;

40 y donde cada uno de los grupo cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralqueno, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para R^2 puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalqueno, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralqueno, aralquino, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^8-CN$, $-R^8-NO_2$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-S(O)_mR^4$, $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$, $-R^8-C(O)R^4$, $-R^8-C(O)OR^4$, $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(O)R^4$, y $-N(R^5)S(O)_nR^4$, donde cada m es independientemente 0, 1 o 2 y cada n es independientemente 1 o 2; o cualesquiera de dos R^2 adyacentes, junto con los átomos de carbono en el anillo adyacentes a los cuales se unen directamente, pueden formar un anillo fusionado seleccionado entre cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo, y los otros R^2 , si están presentes, son como se han definido anteriormente;

50 cada R^3 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalqueno, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralqueno, aralquino, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^8-CN$, $-R^8-NO_2$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-N=C(R^4)R^5$, $-S(O)_mR^4$, $-OS(O)_2CF_3$, $-R^8-C(O)R^4$, $-C(S)R^4$, $-C(R^4)_2C(O)R^5$, $-R^8-C(O)OR^4$, $-C(S)OR^4$, $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$, $-C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(O)R^4$, $-N(R^5)C(S)R^4$, $-N(R^5)C(O)OR^4$, $-N(R^5)C(S)OR^4$, $-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)S(O)_nR^4$, $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$, $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$, y $-N(R^5)C(=N-CN)N(R^4)R^5$, donde cada m es independientemente 0, 1 o 2 y cada n es independientemente 1 o 2; o cualesquiera de dos R^3 adyacentes, junto con los átomos de carbono en el anillo adyacentes a los cuales se unen directamente, pueden formar un anillo fusionado seleccionado entre cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, y los otros R^3 , si están presentes, son como se han definido anteriormente;

60 cada R^4 y R^5 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo;

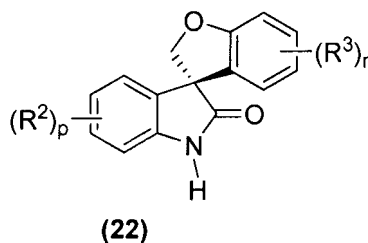
o cuando R^4 y R^5 se unen cada uno al mismo átomo de nitrógeno, entonces R^4 y R^5 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un *N*-heterociclilo o un *N*-heteroarilo;

65 cada R^8 es un enlace directo o una cadena de alqueno lineal o ramificada, una cadena de alqueno lineal o ramificada o una cadena de alquino lineal o ramificada; y

cada R^9 es una cadena de alquileo lineal o ramificada, una cadena de alqueniilo lineal o ramificada o una cadena de alquiniilo lineal o ramificada;

donde el método comprende introducir quiralidad usando un catalizador de transferencia de fase seleccionado entre una sal de amonio cuaternario de quinidina o cinconina y

5 donde el método comprende tratar un compuesto de fórmula (22):

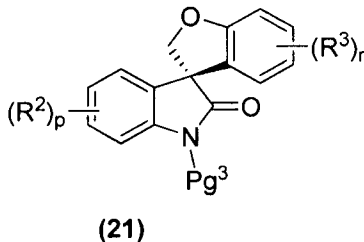


10 donde p , r , R^2 y R^3 son cada uno como se ha descrito anteriormente para el compuesto de fórmula (1), como un enantiómero (*S*) aislado o una mezcla de enantiómeros no racémica que tiene un exceso enantiomérico del enantiómero (*S*) mayor del 80%, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un compuesto de fórmula (2):



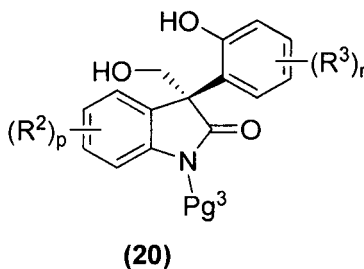
15 donde X es halo y R^1 es como se ha descrito anteriormente para el compuesto de fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en condiciones de *N*-alquilación adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (1), tal como se describió anteriormente.

20 13. El método de la Reivindicación 12 que comprende además una etapa de desprotección antes del tratamiento del compuesto de fórmula (22) con el compuesto de fórmula (2), donde la etapa de desprotección comprende tratar un compuesto de fórmula (21):



25 donde p , r , R^2 y R^3 son cada uno como se define en la Reivindicación 12 para los compuestos de fórmula (1), y Pg^3 es un grupo protector de nitrógeno, como un enantiómero (*S*) aislado o una mezcla de enantiómeros no racémica que tiene un exceso enantiomérico del enantiómero (*S*) mayor del 80%, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en condiciones de desprotección de nitrógeno adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (22), como se ha descrito anteriormente.

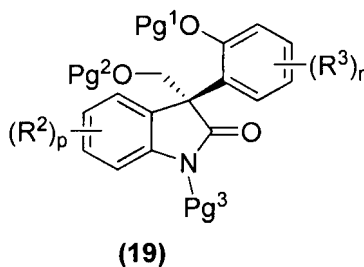
35 14. El método de la Reivindicación 13 que comprende además una etapa de ciclación intramolecular antes de la desprotección del compuesto de fórmula (21), donde la etapa de ciclación intramolecular comprende tratar un compuesto de fórmula (20):



40 donde p , r , R^2 y R^3 son cada uno como se define en la Reivindicación 12 para los compuestos de fórmula (1), y Pg^3 es un grupo protector de nitrógeno, como un enantiómero (*S*) aislado o una mezcla de enantiómeros no racémica que tiene un exceso enantiomérico del enantiómero (*S*) mayor del 80%, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en condiciones de reacción de Mitsunobu adecuadas, para proporcionar el compuesto de fórmula (21), como

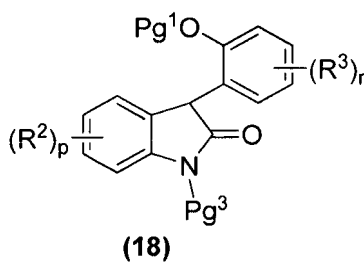
se ha descrito anteriormente.

15. El método de la Reivindicación 14, que comprende además una etapa de desprotección antes del tratamiento del compuesto de fórmula (20) en condiciones de reacción de Mitsunobu convencionales, donde la etapa de desprotección comprende tratar un compuesto de fórmula (19):

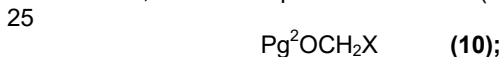


10 donde p, r, R² y R³ son cada uno como se ha definido en la Reivindicación 12 para los compuestos de fórmula (I), Pg¹ y Pg² son cada uno independientemente un grupo protector de oxígeno y Pg³ es un grupo protector de nitrógeno, como un enantiómero (S) aislado o una mezcla de enantiómeros no racémica que tiene un exceso enantiomérico del enantiómero (S) mayor del 80%, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en condiciones de desprotección adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (20), como se ha descrito anteriormente.

15 16. El método de la Reivindicación 15 que comprende además una etapa de C-alkilación antes de la desprotección del compuesto de fórmula (19), donde la etapa comprende tratar un compuesto de fórmula (18):

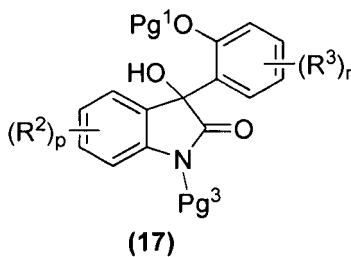


20 donde p, r, R² y R³ son cada uno como se ha definido en la Reivindicación 12 para los compuestos de fórmula (I), Pg¹ es grupo protector de oxígeno y Pg³ es un grupo protector de nitrógeno, en forma de una mezcla racémica de enantiómeros o en forma de una mezcla no racémica de enantiómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un compuesto de fórmula (10):



30 donde X es halo y Pg² es un grupo protector de oxígeno, en condiciones de C-alkilación adecuadas que comprenden la presencia de un catalizador de transferencia de fase para proporcionar un compuesto de fórmula (19), como se ha descrito anteriormente.

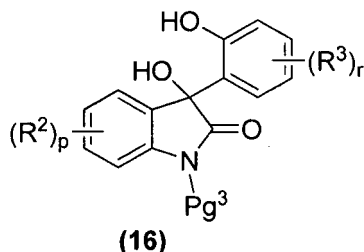
35 17. El método de la Reivindicación 16 que comprende además una etapa de deshidroxilación antes del tratamiento del compuesto de fórmula (18) con un compuesto de fórmula (10), donde la etapa de deshidroxilación comprende tratar un compuesto de fórmula (17):



40 donde p, r, R² y R³ son cada uno como se ha definido en la Reivindicación 12 para los compuestos de fórmula (I), Pg¹ es grupo protector de oxígeno y Pg³ es un grupo protector de nitrógeno, en forma de una mezcla racémica de enantiómeros o en forma de una mezcla no racémica de enantiómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable del

mismo, en condiciones de deshidroxilación adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (18), como se ha descrito anteriormente.

18. El método de la reivindicación 17 que comprende además una etapa de protección antes de tratar un compuesto de fórmula (17) en condiciones de deshidroxilación adecuadas, donde la etapa de protección comprende tratar un compuesto de fórmula (16):



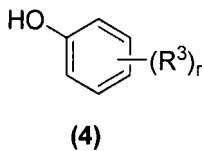
- 10 donde p, r, R² y R³ son cada uno como se define en la Reivindicación 12 para los compuestos de fórmula (I) y Pg³ es un grupo protector de nitrógeno, en forma de una mezcla racémica de enantiómeros o en forma de una mezcla no racémica de enantiómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un compuesto de fórmula (7):



- 15 donde X es halo y Pg¹ es un grupo protector de oxígeno en condiciones de protección adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (17), como se ha descrito anteriormente.

19. El método de la Reivindicación 18 que comprende además una etapa de adición de Grignard antes de tratar el compuesto de fórmula (16) con un compuesto de fórmula (7), donde la etapa de adición de Grignard comprende las siguientes subetapas:

(a) tratar un compuesto de fórmula (4):

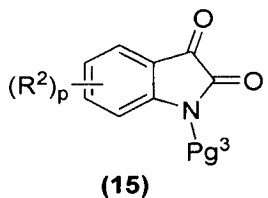


- 25 donde r y R³ son como se han descrito anteriormente para el compuesto de fórmula (I), con un reactivo de Grignard de fórmula (5):



donde X es yodo, bromo o cloro y R es alquilo, en condiciones adecuadas para formar un producto intermedio de adición de Grignard;

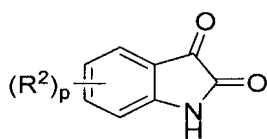
- 35 (b) tratar un compuesto de fórmula (15):



- 40 donde p y R² son como se han descrito anteriormente para el compuesto de fórmula (I), y Pg³ es un grupo protector de nitrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con el producto intermedio de adición de Grignard producido en la subetapa a) anterior en condiciones de reacción de Grignard adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (16), como se ha descrito anteriormente.

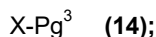
20. El método de la Reivindicación 19 que comprende además una etapa de protección antes del tratamiento del compuesto de fórmula (15) con el producto de adición de Grignard, donde la etapa de protección comprende tratar un compuesto de fórmula (1):

45



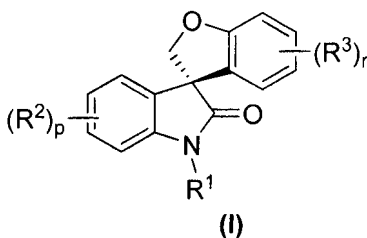
(1)

donde p y R^2 son como se han definido anteriormente para el compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un compuesto de fórmula (14):



donde X es halo y Pg^3 es un grupo protector de nitrógeno, en condiciones de protección de nitrógeno adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (15), como se ha descrito anteriormente.

21. Un método para preparar un compuesto de fórmula (I):



(I)

como un enantiómero (S) aislado, o una mezcla de enantiómeros no racémica que tiene un exceso enantiomérico del enantiómero (S) mayor del 80%, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; donde:

p y r son cada uno independientemente 1, 2, 3 o 4;

R^1 es hidrógeno, alquilo, alquenoilo, alquinoilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heterociclilo, $-R^8-C(O)R^5$, $-R^8-C(O)OR^5$, $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$, $-S(O)_2-R^5$, $-R^9-S(O)_m-R^5$ (donde m es 0, 1 o 2), $-R^8-OR^5$, $-R^8-CN$, $-R^9-P(O)(OR^5)_2$, o $-R^9-O-R^9-OR^5$; o R^1 es aralquilo sustituido por $-C(O)N(R^6)R^7$ donde:

R^6 es hidrógeno, alquilo, arilo o aralquilo; y

R^7 es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, $-R^9-CN$, $-R^9-OR^5$, $-R^9-N(R^4)R^5$, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

o R^6 y R^7 , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un *N*-heterociclilo o un *N*-heteroarilo; y donde cada grupo arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para R^6 y R^7 pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, halo, haloalquilo, $-R^8-CN$, $-R^8-OR^5$, heterociclilo y heteroarilo;

o R^1 es aralquilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en $-R^8-OR^5$, $-C(O)OR^5$, halo, haloalquilo, alquilo, nitro, ciano, arilo, aralquilo, heterociclilo y heteroarilo;

o R^1 es $-R^9-N(R^{10})R^{11}$, $-R^9-N(R^{12})C(O)R^{11}$ o $-R^9-N(R^{10})C(O)N(R^{10})R^{11}$ donde:

cada R^{10} es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo o heteroarilo;

cada R^{11} es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^9-OC(O)R^5$, $-R^9-C(O)OR^5$, $-R^9-C(O)N(R^4)R^5$, $-R^9-C(O)R^5$, $-R^9-N(R^4)R^5$, $-R^9-OR^5$, o $-R^9-CN$; y

R^{12} es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo o $-C(O)R^5$;

y donde cada grupo arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para R^{10} y R^{11} pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, halo, haloalquilo, nitro, $-R^8-CN$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-C(O)R^5$, heterociclilo y heteroarilo;

o R^1 es heterocicilalquilo o heteroarilalquilo cuando el grupo heterocicilalquilo o el grupo heteroarilalquilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en oxo, alquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^8-OR^5$, $-R^8-C(O)OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$, $-R^8-N(R^5)C(O)R^4$, $-R^8-S(O)_mR^4$ (donde m es 0, 1 o 2), $-R^8-CN$, o $-R^8-NO_2$;

cada R^2 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralquenilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^8-CN$, $-R^8-NO_2$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-N=C(R^4)R^5$, $-S(O)_mR^4$, $-OS(O)_2CF_3$, $-R^8-C(O)R^4$, $-C(S)R^4$, $-C(R^4)_2C(O)R^5$, $-R^8-C(O)OR^4$, $-C(S)OR^4$, $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$, $-C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(O)R^4$, $-N(R^5)C(S)R^4$, $-N(R^5)C(O)OR^4$, $-N(R^5)C(S)OR^4$, $-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)S(O)_nR^4$, $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$, $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$, y $-N(R^5)C(=N-CN)N(R^4)R^5$, donde cada m es independientemente 0, 1 o 2 y cada n es independientemente 1 o 2; y donde cada uno de los grupo cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralquenilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para R^2 puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralquenilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^8-CN$, $-R^8-NO_2$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-S(O)_mR^4$, $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$, $-R^8-C(O)R^4$, $-R^8-C(O)OR^4$, $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(O)R^4$, y $-N(R^5)S(O)_nR^4$, donde cada m es independientemente 0, 1 o 2 y cada n es independientemente 1 o 2; o cualesquiera de dos R^2 adyacentes, junto con los átomos de carbono en el anillo adyacentes a los cuales se unen directamente, pueden formar un anillo fusionado seleccionado entre cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo, y los otros R^2 , si están presentes, son como se han definido anteriormente;

cada R^3 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralquenilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^8-CN$, $-R^8-NO_2$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-N=C(R^4)R^5$, $-S(O)_mR^4$, $-OS(O)_2CF_3$, $-R^8-C(O)R^4$, $-C(S)R^4$, $-C(R^4)_2C(O)R^5$, $-R^8-C(O)OR^4$, $-C(S)OR^4$, $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$, $-C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(O)R^4$, $-N(R^5)C(S)R^4$, $-N(R^5)C(O)OR^4$, $-N(R^5)C(S)OR^4$, $-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)S(O)_nR^4$, $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$, $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$, y $-N(R^5)C(=N=C(R^4)R^5)N(R^4)R^5$, donde cada m es independientemente 0, 1 o 2 y cada n es independientemente 1 o 2; o cualesquiera de dos R^3 adyacentes, junto con los átomos de carbono en el anillo adyacentes a los cuales se unen directamente, pueden formar un anillo fusionado seleccionado entre cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, y los otros R^3 , si están presentes, son como se han definido anteriormente;

cada R^4 y R^5 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo;

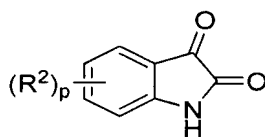
o cuando R^4 y R^5 se unen cada uno al mismo átomo de nitrógeno, entonces R^4 y R^5 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un *N*-heterociclilo o un *N*-heteroarilo;

cada R^8 es un enlace directo o una cadena de alquilenilo lineal o ramificada, una cadena de alquenileno lineal o ramificada o una cadena de alquinileno lineal o ramificada; y

cada R^9 es una cadena de alquilenilo lineal o ramificada, una cadena de alquenileno lineal o ramificada o una cadena de alquinileno lineal o ramificada;

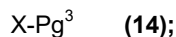
donde el método comprende las etapas siguientes:

(a) tratar un compuesto de fórmula (1):

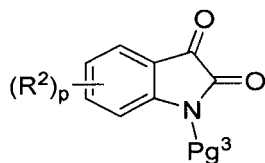


(1) ;

donde p y R^2 son cada uno como se ha definido anteriormente para el compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un compuesto de fórmula (14):



donde X es halo y Pg³ es un grupo protector de nitrógeno, bajo condiciones de protección de nitrógeno adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (15):

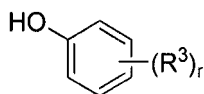


(15) ;

donde p y R^2 son cada uno como se ha descrito anteriormente para el compuesto de fórmula (I), y Pg³ es un

grupo protector de nitrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(b) tratar un compuesto de fórmula (15) en condiciones de reacción de Grignard adecuadas con un producto intermedio de adición de Grignard formado a partir del tratamiento de un compuesto de fórmula (4):



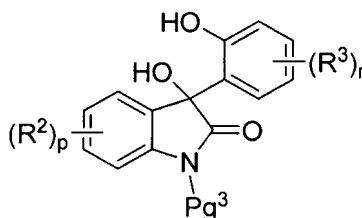
(4) ;

5

donde r y R³ son cada uno como se ha definido anteriormente para el compuesto de fórmula (1), con un reactivo de Grignard de fórmula (5):



donde R es alquilo y X es yodo, bromo o cloro, bajo condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (16):



(16) ;

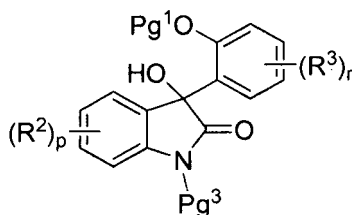
15

donde p, r, R² y R³ son cada uno como se ha descrito anteriormente para el compuesto de fórmula (1) y Pg³ es un grupo protector de nitrógeno, como una mezcla racémica de enantiómeros o como una mezcla no racémica de enantiómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

20 (c) tratar un compuesto de fórmula (16) con un compuesto de fórmula (7): :



25 donde X es halo y Pg¹ es un grupo protector de oxígeno en condiciones de protección adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (17):



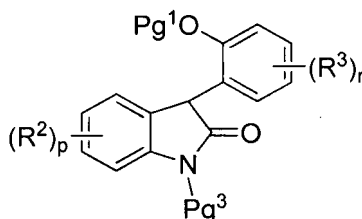
(17) ;

30

donde p, r, R² y R³ son cada uno como se ha descrito anteriormente para el compuesto de fórmula (1), Pg¹ es grupo protector de oxígeno y Pg³ es un grupo protector de nitrógeno, en forma de una mezcla racémica de enantiómeros o en forma de una mezcla no racémica de enantiómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(d) tratar un compuesto de fórmula (17) bajo condiciones de deshidroxilación adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (18):

35



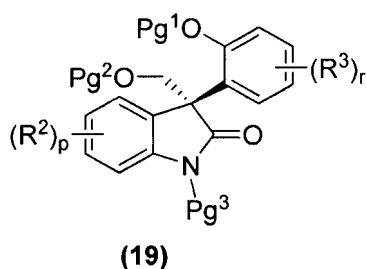
(18) ;

donde p, r, R² y R³ son cada uno como se ha descrito anteriormente para el compuesto de fórmula (I), Pg¹ es grupo protector de oxígeno y Pg³ es un grupo protector de nitrógeno, en forma de una mezcla racémica de enantiómeros o en forma de una mezcla no racémica de enantiómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(e) tratar un compuesto de fórmula (18) con un compuesto de fórmula (10):

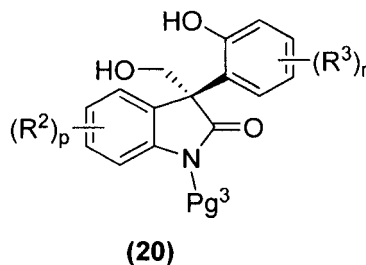


donde Pg² es un grupo protector de oxígeno y X es halo, en condiciones de C-alkilación adecuadas que comprenden la presencia de un catalizador de transferencia de fase para proporcionar un compuesto de fórmula (19):



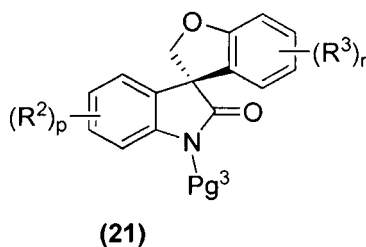
donde p, r, R² y R³ son cada uno como se ha descrito anteriormente para el compuesto de fórmula (I), Pg¹ y Pg² son cada uno independientemente un grupo protector de oxígeno y Pg³ es un grupo protector de nitrógeno, como un enantiómero (S) aislado o una mezcla de enantiómeros no racémica que tiene un exceso enantiomérico del enantiómero (S) mayor del 80%, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el catalizador de transferencia de fase se selecciona entre una sal de amonio cuaternario de quinidina o cinconina;

(f) tratar un compuesto de fórmula (19) bajo condiciones de desprotección adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (20):



donde p, r, R² y R³ son cada uno como se ha descrito anteriormente para el compuesto de fórmula (I), y Pg³ es un grupo protector de nitrógeno, como un enantiómero (S) aislado, o una mezcla de enantiómeros no racémica que tiene un exceso enantiomérico del enantiómero (S) mayor del 80%, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

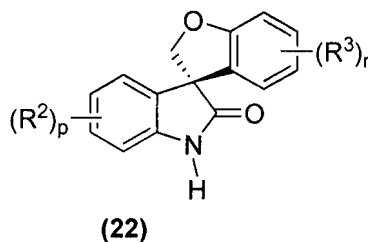
(g) tratar un compuesto de fórmula (20) bajo condiciones de reacción de Mitsunobu adecuadas para proporcionar el compuesto de fórmula (21):



donde p, r, R² y R³ son cada uno como se ha descrito anteriormente para el compuesto de fórmula (I), y Pg³ es un grupo protector de nitrógeno, como un enantiómero (S) aislado, o una mezcla de enantiómeros no racémica que tiene un exceso enantiomérico del enantiómero (S) mayor del 80%, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

(h) tratar un compuesto de fórmula (21) bajo condiciones de desprotección de nitrógeno adecuadas para

proporcionar un compuesto de fórmula (22):

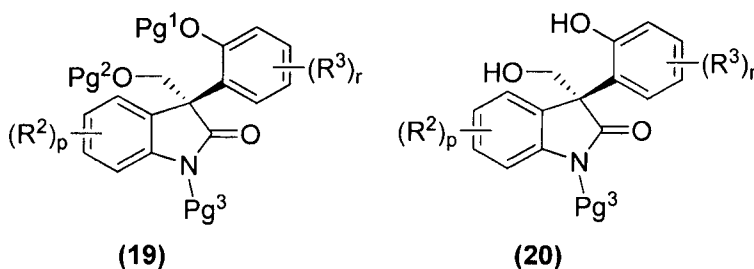


5 donde p, r, R² y R³ son cada uno como se ha descrito anteriormente para el compuesto de fórmula (1), como un enantiómero (S) aislado, o una mezcla de enantiómeros no racémica que tiene un exceso enantiomérico del enantiómero (S) mayor del 80%, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; y
 (i) tratar un compuesto de fórmula (22) con un compuesto de fórmula (2):

10 X-R¹ **(2)**;

15 donde X es halo y R¹ es como se ha descrito anteriormente para el compuesto de fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en condiciones de N-alquilación adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (1), como un enantiómero (S) aislado o una mezcla de enantiómeros no racémica que tiene un exceso enantiomérico del enantiómero (S) mayor del 80%, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

22. Un compuesto de fórmula (19) o un compuesto de fórmula (20):



20 donde:

25 cada p y r es independientemente 1, 2, 3 o 4;
 cada Pg¹ y Pg² es independientemente un grupo protector de oxígeno;
 cada Pg³ es un grupo protector de nitrógeno;
 cada R² se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, alquilo, alcoxilo, halo, haloalquilo, haloalqueno, haloalcoxilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralqueno, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -R⁸-CN, -R⁸-NO₂, -R⁸-OR⁵, -R⁸-N(R⁴)R⁵, -N=C(R⁴)R⁵, -S(O)_mR⁴, -OS(O)₂CF₃, -R⁸-C(O)R⁴, -C(S)R⁴, -C(R⁴)₂C(O)R⁵, -R⁸-C(O)OR⁴, -C(S)OR⁴, -R⁸-C(O)N(R⁴)R⁵, -C(S)N(R⁴)R⁵, -N(R⁵)C(O)R⁴, -N(R⁵)C(S)R⁴, -N(R⁵)C(O)OR⁴, -N(R⁵)C(S)OR⁴, -N(R⁵)C(O)N(R⁴)R⁵, -N(R⁵)C(S)N(R⁴)R⁵, -N(R⁵)S(O)_nR⁴, -N(R⁵)S(O)_nN(R⁴)R⁵, -R⁸-S(O)_nN(R⁴)R⁵, -N(R⁵)C(=NR⁵)N(R⁴)R⁵, y -N(R⁵)C(=N-CN)N(R⁴)R⁵, donde cada m es independientemente 0, 1 o 2 y cada n es independientemente 1 o 2;
 35 y donde cada uno de los grupo cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralqueno, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para R² puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, alcoxilo, halo, haloalquilo, haloalqueno, haloalcoxilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralqueno, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -R⁸-CN, -R⁸-NO₂, -R⁸-OR⁵, -R⁸-N(R⁴)R⁵, -S(O)_mR⁴, -R⁸-S(O)_nN(R⁴)R⁵, -R⁸-C(O)R⁴, -R⁸-C(O)OR⁴, -R⁸-C(O)N(R⁴)R⁵, -N(R⁵)C(O)R⁴, y -N(R⁵)S(O)_nR⁴, donde cada m es independientemente 0, 1 o 2 y cada n es independientemente 1 o 2; o cualesquiera de dos R²adyacentes, junto con los átomos de carbono en el anillo adyacentes a los cuales se unen directamente, pueden formar un anillo fusionado seleccionado entre cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo, y los otros R², si están presentes, son como se han definido anteriormente;
 40 cada R³ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, alcoxilo, halo, haloalquilo, haloalqueno, haloalcoxilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralqueno, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -R⁸-CN, -R⁸-NO₂, -R⁸-OR⁵, -R⁸-N(R⁴)R⁵, -N=C(R⁴)R⁵, -S(O)_mR⁴, -OS(O)₂CF₃, -R⁸-C(O)R⁴, -C(S)R⁴, -C(R⁴)₂C(O)R⁵, -R⁸-C(O)OR⁴, -C(S)OR⁴, -R⁸-C(O)N(R⁴)R⁵, -C(S)N(R⁴)R⁵, -N(R⁵)C(O)R⁴, -N(R⁵)C(S)R⁴, -N(R⁵)C(O)OR⁴, -N(R⁵)C(S)OR⁴, -N(R⁵)C(O)N(R⁴)R⁵, -N(R⁵)C(S)N(R⁴)R⁵, -N(R⁵)S(O)_nR⁴, -N(R⁵)S(O)_nN(R⁴)R⁵, -R⁸-S(O)_nN(R⁴)R⁵, -N(R⁵)C(=NR⁵)N(R⁴)R⁵, y -N(R⁵)C(=N-CN)N(R⁴)R⁵, donde cada m es independientemente 0, 1 o 2 y cada n es independientemente 1 o 2;

$N(R^5)C(N=C(R^4)R^5)N(R^4)R^5$, donde cada m es independientemente 0, 1 o 2 y cada n es independientemente 1 o 2; o cualesquiera de dos R^3 adyacentes, junto con los átomos de carbono en el anillo adyacentes a los cuales se unen directamente, pueden formar un anillo fusionado seleccionado entre cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, y los otros R^3 , si están presentes, son como se han definido anteriormente;

5 cada R^4 y R^5 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo;

o cuando R^4 y R^5 se unen cada uno al mismo átomo de nitrógeno, entonces R^4 y R^5 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un *N*-heterociclilo o un *N*-heteroarilo; y

10 cada R^8 es un enlace directo o una cadena de alquileo lineal o ramificada, una cadena de alquenileno lineal o ramificada o una cadena de alquinileno lineal o ramificada;

como un enantiómero (*S*) aislado o una mezcla de enantiómeros no racémica que tiene un exceso enantiomérico del enantiómero (*S*) mayor del 80%, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.