

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 718 409**

51 Int. Cl.:

**C07D 498/22** (2006.01)  
**C07C 213/02** (2006.01)  
**C07C 213/10** (2006.01)  
**C07C 235/80** (2006.01)  
**C07C 237/16** (2006.01)  
**C07C 269/06** (2006.01)  
**C07D 213/82** (2006.01)  
**C07D 309/40** (2006.01)  
**C07D 319/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.06.2015 PCT/US2015/036017**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **23.12.2015 WO15195656**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.06.2015 E 15739049 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.02.2019 EP 3157933**

54 Título: **Síntesis de compuestos de carbomoilpiridona policíclica**

30 Prioridad:

**20.06.2014 US 201462015081 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**01.07.2019**

73 Titular/es:

**GILEAD SCIENCES, INC. (100.0%)  
333 Lakeside Drive  
Foster City, CA 94404, US**

72 Inventor/es:

**CHIU, ANNA;  
ENQUIST, JOHN;  
GRIGGS, NOLAN;  
HALE, CHRISTOPHER;  
IKEMOTO, NORIHIRO;  
KEATON, KATIE, ANN;  
KRAFT, MATT;  
LAZERWITH, SCOTT, E.;  
LEEMAN, MICHEL;  
PENG, ZHIHUI;  
SCHRIER, KATE;  
TRINIDAD, JONATHAN;  
HERPT, JOCHEM, VAN y  
WALTMAN, ANDREW, W.**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

ES 2 718 409 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).

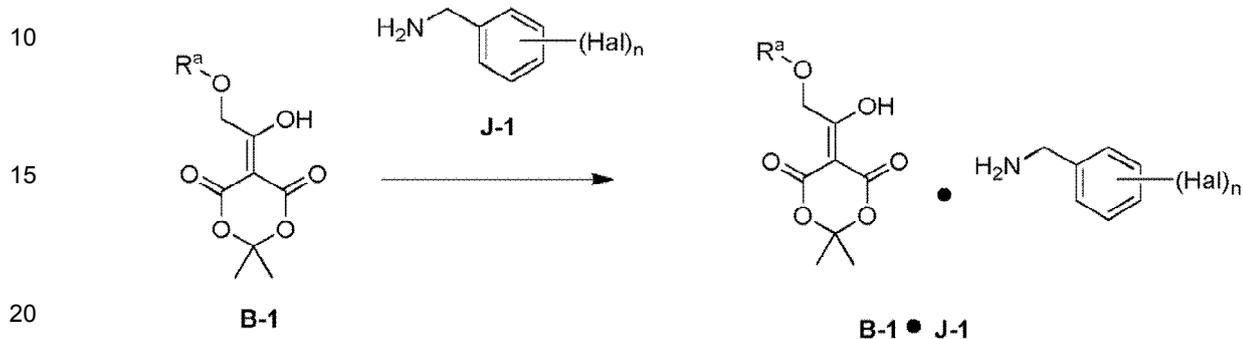


Hal es halógeno,

n es 1, 2 o 3, y

5 R<sup>a</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), arilo (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), o arilo (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>) arilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).

[0006] Otra realización proporciona un proceso para preparar una sal de fórmula β-1•J-1



en donde el proceso comprende disolver el ácido libre de **b-1** y agregar un equivalente de **J-1**,  
en donde

25

Hal es halógeno,

n es 1, 2 o 3,

30 R<sup>a</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) o arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) arilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).

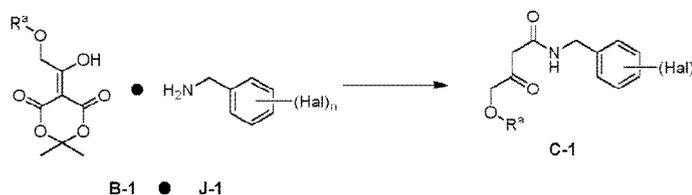
[0007] Otra realización de la presente invención proporciona la siguiente estructura:

35

40

45 [0008] Otra realización proporciona un proceso de preparación de un compuesto de fórmula C-1

50



55

en el que el proceso comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula **b-1**•J-1 con aproximadamente 0,1 a 1  
equivalente de un ácido adecuado, y  
en donde

60 Hal es halógeno, que puede ser igual o diferente,

n es 1, 2 o 3, y

R<sup>a</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) o arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) arilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).

65

[0009] Otras realizaciones y características se expondrán en la descripción detallada de las realizaciones que

siguen, y en parte será evidente a partir de la descripción, o puede aprenderse mediante la práctica de la invención reivindicada. El resumen anterior se ha realizado con el entendimiento de que debe considerarse como una breve y general sinopsis de algunas de las realizaciones aquí descritas, se proporciona únicamente para el beneficio y la conveniencia del lector, y no pretende limitar de ninguna manera el alcance, o rango de equivalentes, a los cuales tienen derecho las reivindicaciones adjuntas.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA

**[0010]** En la siguiente descripción, se exponen ciertos detalles específicos para proporcionar una comprensión completa de varias realizaciones. Sin embargo, un experto en la técnica entenderá que la invención puede ponerse en práctica sin estos detalles. La siguiente descripción de varias realizaciones se realiza con el entendimiento de que la presente divulgación debe considerarse como un ejemplo de la materia reivindicada, y no pretende limitar las reivindicaciones adjuntas a las realizaciones específicas ilustradas. Los encabezados utilizados a lo largo de esta divulgación se proporcionan solo por conveniencia y no deben interpretarse como limitantes de las reivindicaciones de ninguna manera. Las realizaciones ilustradas en cualquier partida pueden combinarse con las realizaciones ilustradas en cualquier otra partida.

#### Definiciones

**[0011]** A menos que el contexto requiera lo contrario, a lo largo de la presente memoria descriptiva y las reivindicaciones, la palabra "comprende" y sus variaciones, tales como, "comprende" y "que comprende" deben interpretarse en un sentido abierto e inclusivo, es decir "incluye, pero no se limita a".

**[0012]** Un prefijo como "C<sub>u-v</sub>" o (C<sub>u</sub>-C<sub>v</sub>) indica que el siguiente grupo tiene de u a v átomos de carbono. Por ejemplo, "alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)" indica que el grupo alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono y arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) arilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) indica que la porción arilo del grupo tiene de 6 a 10 átomos de carbonos y la porción alquilo del grupo tiene de uno a seis átomos de carbono.

**[0013]** La referencia en esta especificación a "una realización" significa que una característica, estructura o característica particular descrita en relación con la realización se incluye en al menos una realización de la presente invención. Por lo tanto, las apariencias de la frase "en una realización" en varios lugares a lo largo de esta especificación no se refiere necesariamente a la misma realización. Además, las características, estructuras o características particulares pueden combinarse de cualquier manera adecuada en una o más realizaciones.

**[0014]** "Amino" se refiere al radical -NH<sub>2</sub>.

**[0015]** "Ciano" se refiere al radical -CN.

**[0016]** "Hidroxi" o "hidroxilo" se refiere al radical -OH.

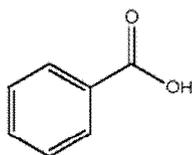
**[0017]** "Imino" se refiere al sustituyente =NH.

**[0018]** "Nitro" se refiere al radical -NO<sub>2</sub>.

**[0019]** "Oxo" se refiere al sustituyente = O.

**[0020]** "Tioxo" se refiere al sustituyente = S.

**[0021]** "BzOH" se refiere a ácido benzoico o



**[0022]** "Alquilo" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo saturado lineal o ramificado que consiste únicamente en carbono y átomos de hidrógeno, que tienen de uno a doce átomos de carbono (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>), o de uno a ocho átomos de carbono (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), o de uno a seis átomos de carbono (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o de uno a 4 átomos de carbono (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, 1-metiletilo (iso-propilo), *n*-butilo, *n*-pentilo, 1,1-dimetiletilo (t-butilo), 3-metilhexilo, 2-metilhexilo, etenilo, prop-1-enilo, but-1-enilo, pent-1-enilo, penta-1,4-dienilo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, y similares. A menos que se indique lo contrario específicamente en la especificación, un grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido.

**[0023]** En algunas realizaciones, "alquilo" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo saturado lineal o ramificado que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que tienen de uno a doce átomos de carbono (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>), o de uno a ocho átomos de carbono (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), o de uno a seis átomos de carbono (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o de uno a 4 átomos de carbono (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y que está unido al resto de la molécula por un enlace sencillo, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, 1-metiletilo (*iso*-propilo), *n*-butilo, *n*-pentilo, 1,1-dimetiletilo (*t*-butilo), 3-metilhexilo, 2-metilhexilo y similares. A menos que se indique lo contrario específicamente en la especificación, un grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido.

**[0024]** "Alquenilo" se refiere a cualquier grupo derivado de un hidrocarburo lineal o ramificado con al menos un doble enlace carbono-carbono. Los grupos alquenilo incluyen, pero no se limitan a, etenilo (vinilo), propenilo (alilo), 1-butenilo, 1,3-butadienilo, y similares. A menos que se especifique lo contrario, un grupo alquenilo tiene de 2 a aproximadamente 10 átomos de carbono, por ejemplo de 2 a 10 átomos de carbono, por ejemplo de 2 a 6 átomos de carbono, por ejemplo de 2 a 4 átomos de carbono.

**[0025]** "Alquinilo" se refiere a cualquier grupo derivado de un hidrocarburo lineal o ramificado con al menos un triple enlace carbono-carbono e incluye aquellos grupos que tienen un triple enlace y un doble enlace. Los ejemplos de grupos alquinilo incluyen, pero no se limitan a, etinilo (-C=CH), propargilo (-CH<sub>2</sub>C=CH), (*E*)-pent-3-en-1-ino, y similares. A menos que se especifique lo contrario, un grupo alquinilo tiene de 2 a aproximadamente 10 átomos de carbono, por ejemplo de 2 a 10 átomos de carbono, por ejemplo de 2 a 6 átomos de carbono, por ejemplo de 2 a 4 átomos de carbono.

**[0026]** "Alcoxi" se refiere a un radical de la fórmula -OR<sup>A</sup> donde R<sup>A</sup> es un radical alquilo como se definió anteriormente que contiene de uno a doce átomos de carbono, o de uno a ocho átomos de carbono, o de uno a seis átomos de carbono, o de uno a cuatro carbonos átomos. A menos que se indique lo contrario específicamente en la especificación, un grupo alcoxi puede estar opcionalmente sustituido.

**[0027]** "Alquilamino" se refiere a un radical de la fórmula -NHR<sup>A</sup> o -NR<sup>A</sup>R<sup>A</sup> donde cada R<sup>A</sup> es, independientemente, un radical alquilo como se definió anteriormente que contiene de uno a doce átomos de carbono, o de uno a ocho átomos de carbono, o de uno a seis átomos de carbono, o uno a cuatro átomos de carbono. A menos que se indique lo contrario específicamente en la especificación, un grupo alquilamino puede estar opcionalmente sustituido.

**[0028]** "Tioalquilo" se refiere a un radical de la fórmula -SR<sup>A</sup> donde R<sup>A</sup> es un radical alquilo como se define anteriormente que contiene de uno a doce átomos de carbono, o de uno a ocho átomos de carbono, o de uno a seis átomos de carbono, o de uno a cuatro carbonos átomos. A menos que se indique lo contrario específicamente en la especificación, un grupo tioalquilo puede estar opcionalmente sustituido.

**[0029]** "Ariilo" se refiere a un radical de sistema de anillo de hidrocarburo monocíclico que comprende hidrógeno y 6 a 18 átomos de carbono, o 6 a 10 átomos de carbono o 6 a 8 átomos de carbono. Los radicales ariilo incluyen, pero no se limitan a, radicales ariilo derivados de benceno. A menos que se indique lo contrario específicamente en la especificación, el término "ariilo" o el prefijo "ar-" (como en "aralquilo") pretende incluir radicales ariilo que están opcionalmente sustituidos.

**[0030]** "Ariilalquilo" (también "aralquilo") se refiere a un radical de la fórmula -R<sup>B</sup>-R<sup>C</sup> donde R<sup>B</sup> es un grupo alquilo como se definió anteriormente y R<sup>C</sup> es uno o más radicales ariilo como se definió anteriormente, por ejemplo, bencilo. Los grupos ariilalquilo incluyen, pero no se limitan a, aquellos grupos derivados de bencilo, toliilo, dimetilfenilo, 2-feniletan-1-ilo, 2-naftilmetilo, fenilmetilbencilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, y similares. Un grupo ariilalquilo comprende de 6 a aproximadamente 30 átomos de carbono, por ejemplo, el grupo alquilo puede comprender de 1 a aproximadamente 10 átomos de carbono y el grupo ariilo puede comprender de 5 a aproximadamente 20 átomos de carbono. A menos que se indique lo contrario específicamente en la especificación, un grupo aralquilo puede estar opcionalmente sustituido.

**[0031]** En algunas realizaciones, "ariilalquilo" (también "aralquilo") se refiere a un radical de la fórmula -R<sup>B</sup>-R<sup>C</sup> donde R<sup>B</sup> es un grupo alquilo como se definió anteriormente y R<sup>C</sup> es uno o más radicales ariilo como se definió anteriormente, por ejemplo bencilo. Los grupos ariilalquilo incluyen, pero no se limitan a, aquellos grupos derivados de bencilo, toliilo, dimetilfenilo, 2-feniletan-1-ilo, 2-naftilmetilo, fenilmetilbencilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, y similares. Un grupo ariilalquilo comprende de 6 a aproximadamente 30 átomos de carbono, por ejemplo, el grupo alquilo puede comprender de 1 a aproximadamente 10 átomos de carbono y el grupo ariilo puede comprender de 6 a aproximadamente 20 átomos de carbono. A menos que se indique lo contrario específicamente en la especificación, un grupo aralquilo puede estar opcionalmente sustituido.

**[0032]** "Cicloalquilo" se refiere a un grupo alquilo cíclico. Un grupo cicloalquilo puede tener uno o más anillos cíclicos e incluye grupos fusionados y puenteados. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, adamantilo y similares. A menos que se indique lo contrario específicamente en la especificación, un grupo carbocíclico puede estar opcionalmente sustituido.

**[0033]** "Anillo carbocíclico" o "carbociclo" se refiere a un radical hidrocarburo monocíclico no aromático estable que

consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que tiene de tres a quince átomos de carbono, preferiblemente 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. A menos que se indique específicamente en la especificación, un grupo carbocíclico puede estar opcionalmente sustituido.

**[0034]** "Cicloalquilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula  $-R_B R_D$  donde  $R^B$  es un grupo alquilo como se definió anteriormente y  $R^D$  es un radical carbocíclico como se definió anteriormente. A menos que se indique lo contrario específicamente en la especificación, un grupo cicloalquilalquilo puede estar opcionalmente sustituido.

**[0035]** En algunas realizaciones, "cicloalquilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula  $-R_B R_D$  donde  $R^B$  es un grupo alquilo como se definió anteriormente y  $R^D$  es un radical carbocíclico como se definió anteriormente. A menos que se indique lo contrario específicamente en la especificación, un grupo cicloalquilalquilo puede estar opcionalmente sustituido.

**[0036]** "Halo" o "halógeno" se refiere a bromo, cloro, flúor o yodo.

**[0037]** "Haloalquilo" se refiere a un radical alquilo, como se define anteriormente, que está sustituido con uno o más radicales halo, como se ha definido anteriormente, por ejemplo, trifluorometilo, difluorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,2-difluoroetilo, 3-bromo-2-fluoropropilo, 1,2-dibromoetilo y similares. A menos que se indique lo contrario específicamente en la especificación, un grupo haloalquilo puede estar opcionalmente sustituido.

**[0038]** "Heterociclilo" o "anillo heterocíclico" se refiere a un radical de anillo no aromático estable de 3 a 18 miembros que consta de dos a doce átomos de carbono y de uno a seis heteroátomos seleccionados del grupo que consta de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el radical heterociclilo es un anillo no aromático de 3 a 12 miembros, o un anillo no aromático de 3 a 8 miembros, o un anillo no aromático de 3 a 6 miembros. En algunas realizaciones, el radical heterociclilo contiene uno a cuatro heteroátomos, o uno a tres heteroátomos, o uno a dos heteroátomos, o un heteroátomo. En las realizaciones descritas en el presente documento, el radical heterociclilo es un sistema de anillo monocíclico; y el radical heterociclilo puede estar parcial o totalmente saturado. Ejemplos de tales radicales heterociclilo incluyen, pero no se limitan a, dioxolanilo, tienilo, [1,3]ditianilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, tiazolidinilo, tetrahidro-furilo, tritianilo, tetrahidropirranilo, tiomorfolinilo, tiamorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo y 1,1-dioxo-tioforfolinilo. A menos que se indique lo contrario específicamente en la especificación, un grupo heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido.

**[0039]** En algunas realizaciones, "heterociclilo" o "anillo heterocíclico" se refiere a un radical de anillo no aromático estable de 4 a 18 miembros que consta de 3 a 17 átomos de carbono y de uno a seis heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el radical heterociclilo es un anillo no aromático de 4 a 12 miembros, o un anillo no aromático de 4 a 8 miembros, o un anillo no aromático de 4 a 6 miembros. En algunas realizaciones, el radical heterociclilo contiene uno a cuatro heteroátomos, o uno a tres heteroátomos, o uno a dos heteroátomos, o un heteroátomo. A menos que se indique lo contrario específicamente en la especificación, un grupo heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido.

**[0040]** "N-heterociclilo" se refiere a un radical heterociclilo como se definió anteriormente que contiene al menos un nitrógeno y donde el punto de unión del radical heterociclilo al resto de la molécula es a través de un átomo de nitrógeno en el radical heterociclilo. A menos que se indique lo contrario específicamente en la especificación, un grupo N-heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido.

**[0041]** "Heterociclilalquilo" se refiere a un radical de fórmula  $-R_B R_E$  donde  $R^B$  es un grupo alquilo como se definió anteriormente y  $R_E$  es un radical heterociclilo como se definió anteriormente, y si el heterociclilo es un heterociclilo que contiene nitrógeno, el heterociclilo puede unirse al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. A menos que se indique lo contrario específicamente en la memoria, un grupo heterociclilalquilo puede estar opcionalmente sustituido.

**[0042]** "Heteroarilo" se refiere a un grupo arilo en el que uno o más de los átomos de carbono (y cualquier átomo de hidrógeno asociado) se reemplazan cada uno independientemente con el mismo o diferente heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. A menos que se especifique lo contrario, un grupo heteroarilo tiene de 5 a aproximadamente 20 átomos de carbono, por ejemplo de 5 a 18 átomos de carbono, por ejemplo de 5 a 14 átomos de carbono, por ejemplo de 5 a 10 átomos de carbono. Los grupos heteroarilo tienen de uno a seis heteroátomos, de uno a cuatro heteroátomos, de uno a tres heteroátomos, de uno a dos heteroátomos o un heteroátomo. A menos que se indique lo contrario específicamente en la especificación, un grupo heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido.

**[0043]** En algunas realizaciones, "heteroarilo" se refiere a un grupo arilo en el que uno o más de los átomos de carbono (y cualquiera de los átomos de hidrógeno asociados) se reemplazan cada uno independientemente con el mismo o diferente heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. Los grupos

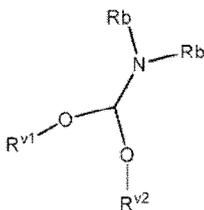
heteroarilo incluyen, pero no están limitados a, grupos derivados de furano, imidazol, isotiazol, isoxazol, oxadiazol, oxazol, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrolo, tetrazol, tiadiazol, tiazol, tiofeno, triazol, y similares. A menos que se especifique lo contrario, un grupo heteroarilo tiene de 5 a aproximadamente 20 átomos de carbono, por ejemplo de 5 a 18 átomos de carbono, por ejemplo de 5 a 14 átomos de carbono, por ejemplo de 5 a 10 átomos de carbono. Los grupos heteroarilo tienen de uno a seis heteroátomos, de uno a cuatro heteroátomos, de uno a tres heteroátomos, de uno a dos heteroátomos o un heteroátomo. A menos que se indique lo contrario específicamente en la especificación, un grupo heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido.

**[0044]** "*N*-heteroarilo" se refiere a un radical heteroarilo como se definió 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. A menos que se indique lo contrario específicamente en la especificación, un grupo *N*-heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido.

**[0045]** "Heteroarilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula  $-R^B R^F$  donde  $R^B$  es un grupo alquilo como se definió anteriormente y  $R^F$  es un radical heteroarilo como se definió anteriormente. A menos que se indique lo contrario específicamente en la especificación, un grupo heteroarilalquilo puede estar opcionalmente sustituido.

**[0046]** El término "sustituido" usado aquí significa cualquiera de los grupos anteriores (es decir, alquilo, alquilen, alcoxi, alquilamino, tioalquilo, arilo, aralquilo, carbociclo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, heterociclilo, *N*-heterociclo, heterocicloilo, heteroarilo, *N*-heteroarilo y/o heteroarilalquilo) en donde al menos un átomo de hidrógeno se reemplaza por un enlace a un átomo que no es de hidrógeno tal como, pero no limitado a: un átomo de halógeno, tal como F, Cl, Br e I; un átomo de oxígeno en grupos tales como grupos hidroxilo, grupos alcoxi y grupos éster; un átomo de azufre en grupos tales como grupos tiol, grupos tioalquilo, grupos sulfona, grupos sulfonilo y grupos sulfóxido; un átomo de nitrógeno en grupos tales como aminas, amidas, alquilaminas, dialquilaminas, arilaminas, alquilarilaminas, diarilaminas, *N*-óxidos, imidas y enaminas; un átomo de silicio en grupos tales como grupos trialkilsililo, grupos dialquilarilsililo, grupos alquildiarilsililo y grupos triarilsililo; y otros heteroátomos en otros grupos. "Sustituido" también significa cualquiera de los grupos anteriores en el que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por un enlace de orden superior (p. ej., un enlace doble o triple) a un heteroátomo tal como oxígeno en oxo, carbonilo, carbonilo, carboxilo y grupos éster; y nitrógeno en grupos tales como iminas, oximas, hidrazonas y nitrilos. Por ejemplo, "sustituido" incluye cualquiera de los grupos anteriores en los que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados con  $-NR_G R_H$ ,  $-NR_G C(=O)R_H$ ,  $-NR_G C(=O)NR_G R_H$ ,  $-NR_G C(=O)OR_H$ ,  $-NR_G C(=NR_G)NR_G R_H$ ,  $-NR_G SO_2 R_H$ ,  $-OC(=O)NR_G R_H$ ,  $-OR_G$ ,  $-SR_G$ ,  $-SOR_G$ ,  $-SO_2 R_G$ ,  $-OSO_2 R_G$ ,  $-SO_2 OR_G$ ,  $=NSO_2 R_G$ , y  $-SO_2 NR_G R_H$ . "Sustituido" también significa cualquiera de los grupos anteriores en el que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados con  $-C(=O)R_G$ ,  $-C(=O)OR_G$ ,  $-C(=O)NR_G R_H$ ,  $-CH_2 SO_2 R_G$ ,  $-CH_2 SO_2 NR_G R_H$ . En lo anterior,  $R_G$  y  $R_H$  son iguales o diferentes e independientemente hidrógeno, alquilo, alcoxi, alquilamino, tioalquilo, arilo, aralquilo, carbociclo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, heterociclilo, *N*-heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, *N*-heteroarilo y/o heteroarilalquilo. "Sustituido" significa además cualquiera de los grupos anteriores en el que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por un enlace a un amino, ciano, hidroxilo, imino, nitro, oxo, tioxo, halo, alquilo, alcoxi, alquilamino, tioalquilo, arilo, aralquilo, carbociclo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, heterociclilo, *N*-heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, *N*-heteroarilo y/o heteroarilalquilo. Además, cada uno de los sustituyentes anteriores también puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de los sustituyentes anteriores.

**[0047]** El término "acetal de formamida alquilado", como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto de Fórmula:



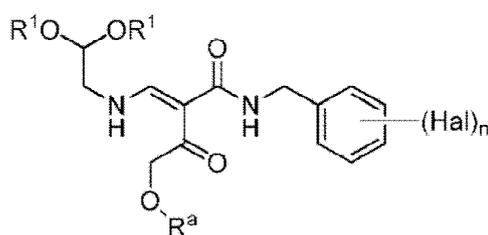
en donde cada  $R^B$  es independientemente alquilo ( $C_1$ - $C_4$ ),  $R^{V1}$  y  $R^{V2}$  son independientemente alquilo ( $C_1$ - $C_6$ ) o  $R^{V1}$  y  $R^{V2}$  junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclilo de 5 a 10 miembros.

**[0048]** "Acetal de formamida alquilado" incluye, pero no se limita a, *N,N*-dimetilformamida dimetilo acetal, *N,N*-dimetilformamida dietilo acetal, *N,N*-dimetilformamida diisopropilacetal, *N,N*-diethylformamida dimetilo acetal, y *N,N*-diisopropilformamida dimetilo acetal.

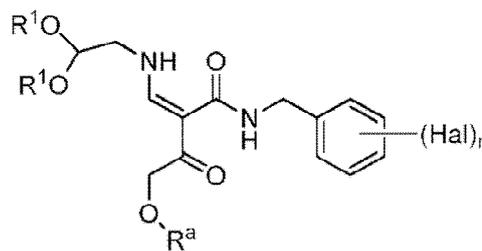
**[0049]** El término "donante de acilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto reactivo que transfiere un grupo  $-CO-R^x$  a otra molécula, en donde  $R^x$  es alquilo ( $C_1$ - $C_6$ )- $R^y$  y  $R^y$  se selecciona del grupo que consiste en H, CN,  $-NR^{z1}R^{z2}$ ,  $C(O)R^{z1}$ ,  $-C(O)OR^{z1}$ ,  $-C(O)NR^{z1}R^{z2}$ ,  $-OC(O)NR^{z1}R^{z2}$ ,  $-NR^{z1}C(O)R^{z2}$ ,  $-NR^{z1}C(O)NR^{z2}$ ,  $-NR^{z1}C(O)OR^{z2}$ ,  $-SR^{z1}$ ,  $-S(O)_{1-2}R^{z1}$ ,  $-S(O)_2NR^{z1}R^{z2}$ ,  $-NR^{z1}S(O)_2R^{z2}$  y  $OR^{z1}$ .  $R^{z1}$  y  $R^{z2}$  se seleccionan

independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, heteroalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heterociclo 3 a 12 miembros, heteroarilo C<sub>6-10</sub> y heteroarilo 5 a 10 miembros. En ciertas realizaciones, R<sup>y</sup> es H. En ciertas realizaciones, R<sup>z1</sup> y R<sup>z2</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y alquilo C<sub>1-6</sub>. Los donantes de acilo incluyen, entre otros, anhídridos, ésteres y cloruros de ácido tales como anhídrido succínico, anhídrido glutárico, anhídrido acético, acetato de vinilo, acetato de isopropenilo, acetato de 4-clorofenilo, acetato de etilmetoxi, cloruro de acetilo y cloruro de benzoilo.

**[0050]** Una persona experta en la técnica entenderá que a lo largo de esta solicitud, y más específicamente en los Esquemas I, II, III, V y VI, el compuesto E-1 puede existir en una configuración E o Z o como una mezcla de una configuración E y Z. Por consiguiente, en ciertas realizaciones, el compuesto E-1 está en una configuración E o Z, o una mezcla de las mismas. En ciertas realizaciones, el compuesto E-1 está en una configuración E. En ciertas realizaciones, el compuesto E-1 está en una configuración Z. En ciertas realizaciones, el compuesto E-1 está en una mezcla de configuraciones Z y E.

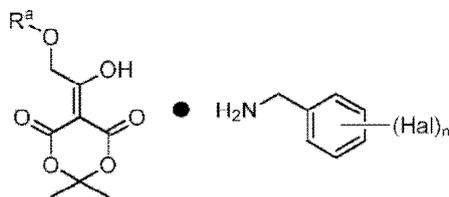


(E-1) (E)-configuración



(E-1) (Z)-configuración

**[0051]** Un experto en la materia entenderá que a lo largo de esta solicitud, el compuesto b-1.J-1 es una sal:



B-1 • J-1

**[0052]** El término "grupo protector", como se usa en el presente documento, se refiere a un resto químico lábil que se conoce en la técnica para proteger los grupos reactivos que incluyen, sin limitación, grupos hidroxilo y amino, contra reacciones no deseadas durante procedimientos sintéticos. Los grupos hidroxilo y amino protegidos con un grupo protector se denominan en este documento "grupos hidroxilo protegidos" y "grupos amino protegidos", respectivamente. Los grupos protectores se utilizan típicamente de forma selectiva y/u ortogonal para proteger los sitios durante las reacciones en otros sitios reactivos y luego se pueden eliminar para dejar el grupo desprotegido tal como está o disponible para otras reacciones. Los grupos protectores como se conocen en la técnica se describen generalmente en Greene y Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª edición, John Wiley & Sons, Nueva York (1999). En general, los grupos están protegidos o se presentan como un precursor que será inerte a las reacciones que modifican otras áreas de la molécula parental para su conversión en sus grupos finales en un momento apropiado. Otros grupos protectores o precursores representativos se discuten en Agrawal, et al., Protocols for Oligonucleotide Conjugates, Eds, Humana Press; Nueva Jersey, 1994; Vol. 26 pp. 1-72. Los ejemplos de "grupos protectores de hidroxilo" incluyen, pero no se limitan a, t-butilo, t-butoximetilo, metoximetilo, tetrahidropirano, 1-etoxietilo, 1-(2-cloroetoxi)etilo, 2-trimetilsilietilo, p-clorofenilo, 2,4-dinitrofenilo, bencilo, 2,6-diclorobencilo, difenilmetilo, p-nitrobencilo, trifenilmetilo, trimetilsililo, trietilsililo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo (TBDPS), triphenilsililo, benzoilformiato, acetato, cloroacetato, tricloroacetato, trifluoroacetato, pivaloato, benzoato, p-fenilbenzoato, carbonato de 9-fluorenilmetilo, mesilato y tosilato. Los ejemplos de "grupos protectores de amino" incluyen, pero no se limitan a, grupos protectores de carbamato, tales como 2-trimetilsililetoxicarbonilo (Teoc), 1-metil-1-(4-bifenililo)etoxicarbonilo (Bpoc), t-butoxicarbonilo (BOC), aliloxicarbonilo (Alloc), 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc) y benciloxicarbonilo (Cbz); grupos protectores de amida, tales como formilo, acetilo, trihaloacetilo, benzoilo y nitrofenilacetilo; grupos protectores de sulfonamida, tales como 2-nitrobencenosulfonilo; y grupos protectores de imida e imida cíclica, tales como ftalimido y ditiasuccinóilo.

**[0053]** La invención descrita en el presente documento también pretende abarcar todos los compuestos

farmacéuticamente aceptables de Fórmula I y los compuestos de Fórmula II que están marcados isotópicamente al tener uno o más átomos reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa diferente. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos descritos incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, cloro y yodo, tales como  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{123}\text{I}$  y  $^{125}\text{I}$ , respectivamente. Estos compuestos radiomarcados podrían ser útiles para ayudar a determinar o medir la efectividad de los compuestos, caracterizando, por ejemplo, el sitio o modo de acción, o la afinidad de unión a un sitio de acción farmacológicamente importante. Ciertos compuestos marcados con isótopos de Fórmula I y compuestos de Fórmula II, por ejemplo, aquellos que incorporan un isótopo radioactivo, son útiles en estudios de distribución de tejidos de sustratos y/o fármacos. Los isótopos radioactivos tritio, es decir,  $^3\text{H}$ , y carbono-14, es decir,  $^{14}\text{C}$ , son particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y medios de detección disponibles.

**[0054]** La sustitución con isótopos más pesados, como el deuterio, es decir,  $^2\text{H}$ , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica. Por ejemplo, la vida media *in vivo* puede aumentar o los requisitos de dosificación pueden reducirse. Por lo tanto, los isótopos más pesados pueden ser preferidos en algunas circunstancias.

**[0055]** La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$  y  $^{13}\text{N}$ , puede ser útil en estudios de Topografía por Emisión de Positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor de sustrato. Los compuestos marcados isotópicamente de Fórmula I y los compuestos de Fórmula II generalmente pueden prepararse mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o por procesos análogos a los descritos en los Ejemplos que se exponen a continuación, utilizando un reactivo etiquetado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado previamente empleado.

**[0056]** La invención descrita en el presente documento también pretende abarcar los productos metabólicos *in vivo* de los compuestos descritos. Tales productos pueden resultar de, por ejemplo, la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, esterificación y similares del compuesto administrado, principalmente debido a procesos enzimáticos. Por consiguiente, la invención incluye compuestos producidos por un proceso que comprende administrar un compuesto de esta invención a un mamífero durante un período de tiempo suficiente para producir un producto metabólico del mismo. Dichos productos se identifican típicamente administrando un compuesto radiomarcado descrito en las realizaciones de este documento en una dosis detectable a un animal, como rata, ratón, cobaya, mono o humano, lo que permite suficiente tiempo para que se produzca el metabolismo y aisle su conversión. Productos de la orina, sangre u otras muestras biológicas.

**[0057]** "Compuesto estable" y "estructura estable" pretenden indicar un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza de una mezcla de reacción, y la formulación en un agente terapéutico eficaz.

**[0058]** "Ácido de Lewis" se refiere a un grupo que puede aceptar un par de electrones no enlazantes, es decir, un aceptor de par de electrones. Los ácidos de Lewis pueden reaccionar con una base de Lewis para formar un aducto de Lewis, compartiendo el par de electrones suministrado por la base de Lewis.

**[0059]** "Mamífero" incluye seres humanos y animales domésticos como animales de laboratorio y mascotas domésticas (p. ej., gatos, perros, cerdos, vacas, ovejas, cabras, caballos, conejos) y animales no domésticos como la vida silvestre y similares.

**[0060]** "Opcional" u "opcionalmente" significa que el evento de circunstancias descrito posteriormente puede o no ocurrir, y que la descripción incluye casos en que dicho evento o circunstancia ocurre y casos en los que no ocurre. Por ejemplo, "arilo opcionalmente sustituido" significa que el radical arilo puede o no estar sustituido y que la descripción incluye tanto los radicales arilo sustituidos como los radicales arilo que no tienen sustitución.

**[0061]** El "portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye, sin limitación, cualquier adyuvante, portador, excipiente, deslizante, agente edulcorante, diluyente, conservante, tinte/colorante, potenciador del sabor, surfactante, agente humectante, agente dispersante, agente de suspensión, estabilizador, agente isotónico, disolvente o emulsionante que haya sido aprobado por la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos como aceptable para su uso en humanos o animales domésticos.

**[0062]** "Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de un compuesto que es farmacéuticamente aceptable y que posee (o puede convertirse en una forma que posee) la actividad farmacológica deseada del compuesto original. Los ejemplos de "sales farmacéuticamente aceptables" de los compuestos descritos en este documento incluyen sales derivadas de una base apropiada, como un metal alcalino (p. ej., sodio), un metal alcalinotérreo (p. ej., magnesio), amonio y  $\text{NX}_4^+$  (donde X es alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ ). Las sales farmacéuticamente aceptables de un átomo de nitrógeno o un grupo amino incluyen, por ejemplo, sales de ácidos carboxílicos orgánicos tales como ácido acético, benzoico, canforsulfónico, cítrico, glucoheptónico, glucónico, láctico, fumárico, tartárico, maleico, malónico, málico, mandélico, isetiónico, lactobiónico, succínico, 2-naftalensulfónico, oleico, palmítico, propiónico, esteárico y trimetilacético; ácidos sulfónicos orgánicos, tales como ácidos metanosulfónico, etanosulfónico,

bencenosulfónico y p-toluenosulfónico; y ácidos inorgánicos, tales como ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico y sulfámico. Las sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto de un grupo hidroxilo incluyen el anión de dicho compuesto en combinación con un catión adecuado tal como  $\text{Na}^+$  y  $\text{NX}_4^+$  (en donde X se selecciona independientemente de H o un grupo alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ ). Las sales farmacéuticamente aceptables también incluyen sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto original se reemplaza por un ion metálico, por ejemplo, un ion de metal alcalino, un ion alcalinotérreo o un ion de aluminio; o se coordina con una base orgánica tal como dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina y similares. También se incluyen en esta definición las sales de amonio y las sales de amonio cuaternizadas o sustituidas. Se pueden encontrar listas representativas no limitantes de sales farmacéuticamente aceptables en SM Berge et al., J. Pharma Sci., 66 (1), 1-19 (1977) y Remington: The Science and Practice of Pharmacy, R Hendrickson, ed., Edición 21, Lippincott, Williams & Wilkins, Filadelfia, PA, (2005), en p. 732, Tabla 38-5, los cuales se incorporan aquí como referencia en este documento.

**[0063]** Para uso terapéutico, las sales de los ingredientes activos de los compuestos descritos en el presente documento serán típicamente farmacéuticamente aceptables, es decir, serán sales derivadas de un ácido o base fisiológicamente aceptable. Sin embargo, las sales de ácidos o bases que no son farmacéuticamente aceptables también pueden ser útiles, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto de Fórmula I, un compuesto de Fórmula II u otro compuesto descrito en el presente documento. Todas las sales, derivadas o no de un ácido o base fisiológicamente aceptable, están dentro del alcance de la presente invención.

**[0064]** Las sales metálicas se refieren a sales en las que el catión es un metal, como los que se forman cuando un protón ácido presente en un compuesto se reemplaza por un ion metálico, por ejemplo, un ion de metal alcalino, un ion alcalinotérreo o un ion de aluminio; o una coordinada de iones metálicos con una base orgánica como dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina y similares.

**[0065]** El metal puede ser un metal alcalino, un metal alcalinotérreo, un metal de transición o un metal del grupo principal. Los ejemplos no limitantes de metales adecuados incluyen litio, sodio, potasio, cesio, cerio, magnesio, manganeso, hierro, calcio, estroncio, cobalto, titanio, aluminio, cobre, cadmio y zinc.

**[0066]** Los ejemplos no limitantes de sales metálicas adecuadas incluyen una sal de litio, una sal de sodio, una sal de potasio, una sal de cesio, una sal de cerio, una sal de magnesio, una sal de manganeso, una sal de hierro, una sal de calcio, una sal de estroncio, una sal de cobalto, una sal de titanio, una sal de aluminio, una sal de cobre, una sal de cadmio y una sal de zinc.

**[0067]** Además, las sales pueden formarse a partir de la adición de ácidos de ciertos ácidos orgánicos e inorgánicos, por ejemplo, HCl, HBr,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{H}_3\text{PO}_4$  o ácidos orgánicos sulfónicos, a centros básicos, típicamente aminas.

**[0068]** Finalmente, debe entenderse que las composiciones en este documento comprenden compuestos descritos en este documento en su forma ionizada, así como zwitteriónica, y combinaciones con cantidades estequiométricas de agua como en hidratos.

**[0069]** A menudo, las cristalizaciones producen un solvato del compuesto descrito en las realizaciones descritas en el presente documento. Como se usa en el presente documento, el término "solvato" se refiere a un agregado que comprende una o más moléculas de un compuesto descrito en el presente documento con una o más moléculas de disolvente. El disolvente puede ser agua, en cuyo caso el solvato puede ser un hidrato. Alternativamente, el disolvente puede ser un disolvente orgánico. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención pueden existir como un hidrato, que incluye un monohidrato, dihidrato, hemihidrato, sesquihidrato, trihidrato, tetrahidrato y similares, así como las formas solvatadas correspondientes. Los compuestos descritos aquí pueden ser solvatos verdaderos, mientras que en otros casos, el compuesto descrito aquí puede simplemente retener agua adventicia o ser una mezcla de agua más algún solvente adventicio.

**[0070]** Una "composición farmacéutica" se refiere a una formulación de un compuesto descrito en el presente documento y un medio generalmente aceptado en la técnica para el suministro del compuesto biológicamente activo a mamíferos, por ejemplo, seres humanos. Dicho medio incluye todos los vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

**[0071]** "Cantidad efectiva" o "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto de acuerdo con la invención, que cuando se administra a un paciente que lo necesita, es suficiente para efectuar el tratamiento de estados de enfermedad, afecciones o trastornos para que los compuestos tienen utilidad. Dicha cantidad sería suficiente para provocar la respuesta biológica o médica de un sistema de tejido o paciente que busca un investigador o clínico. La cantidad de un compuesto de acuerdo con la invención que constituye una cantidad terapéuticamente eficaz variará dependiendo de factores tales como el compuesto y su actividad biológica, la composición utilizada para la administración, el tiempo de administración, la vía de administración, la velocidad de excreción del compuesto, la duración del tratamiento, el tipo de enfermedad o trastorno que se está tratando y su gravedad, los medicamentos utilizados en combinación o coincidentemente con los compuestos descritos en este documento, y la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente. Tal cantidad terapéuticamente eficaz

puede ser determinada rutinariamente por un experto en la técnica teniendo en cuenta su propio conocimiento, el estado de la técnica y esta divulgación.

5 **[0072]** El término "tratamiento", como se usa en el presente documento, pretende significar la administración de un compuesto o composición de acuerdo con la presente invención para aliviar o eliminar los síntomas de infección por VIH y/o para reducir la carga viral en un paciente. El término "tratamiento" también abarca la administración de un compuesto o composición de acuerdo con la presente invención después de la exposición del individuo al virus, pero antes de la aparición de los síntomas de la enfermedad y/o antes de la detección del virus en la sangre, para prevenir la aparición de síntomas de la enfermedad y/o para evitar que el virus alcance niveles detectables en la sangre, y la administración de un compuesto o composición de acuerdo con la presente invención para prevenir la transmisión perinatal del VIH de la madre al bebé, por administración a la madre antes del parto y al niño en los primeros días de vida.

15 **[0073]** El término "agente antiviral", como se usa en este documento, pretende significar un agente (compuesto o biológico) que es efectivo para inhibir la formación y/o replicación de un virus en un ser humano, incluidos, entre otros, agentes que interfieren ya sea con el huésped o con los mecanismos virales necesarios para la formación y/o replicación de un virus en un ser humano.

20 **[0074]** El término "inhibidor de la replicación del VIH", como se usa en este documento, pretende significar un agente capaz de reducir o eliminar la capacidad del VIH para replicarse en una célula huésped, ya sea *in vitro*, *ex vitro* o *in vivo*.

25 **[0075]** Los compuestos descritos en el presente documento, o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden contener uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisómeras que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)- o, como (D)- o (L)- para los aminoácidos. La presente invención pretende incluir todos los isómeros posibles, así como sus formas racémicas y ópticamente puras. Los isómeros ópticamente activos (+) y (-), (R)- y (S)-, o (D)- y (L)- pueden prepararse usando tintones quirales o reactivos quirales, o pueden resolverse usando técnicas convencionales, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionada. Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen la síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o resolución del racemato (o el racemato de una sal o un derivado) utilizando, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión quiral (HPLC). Cuando los compuestos descritos en el presente documento contienen dobles enlaces olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique lo contrario, se pretende que los compuestos incluyan isómeros geométricos tanto E como Z. Asimismo, todas las formas tautoméricas también están destinadas a ser incluidas.

35 **[0076]** Un "estereoisómero" se refiere a un compuesto formado por los mismos átomos unidos por los mismos enlaces pero que tienen diferentes estructuras tridimensionales, que no son intercambiables. La presente invención contempla varios estereoisómeros y mezclas de los mismos e incluye "enantiómeros", que se refiere a dos estereoisómeros cuyas moléculas son imágenes especulares no superponibles entre sí.

40 **[0077]** Un "tautómero" se refiere a un cambio de protones de un átomo de una molécula a otro átomo de la misma molécula. La presente invención incluye tautómeros de cualquiera de dichos compuestos.

45 **[0078]** Un compuesto "enriquecido en enantio" se refiere a un compuesto que contiene más del 50% de uno de un par de enantiómeros. Un compuesto "enriquecido con enantio" puede tener un exceso enantiomérico (%ee) superior al 5%, superior al 10%, superior al 20%, superior al 30%, superior al 50%, superior al 60%, superior al 70%, superior al 80%, más del 90%, más del 95%, más del 99% o más del 99,9%.

50 **[0079]** La referencia a "aproximadamente" un valor o parámetro en este documento incluye (y describe) realizaciones que se dirigen a ese valor o parámetro en sí. Por ejemplo, la descripción que hace referencia a "sobre X" incluye la descripción de "X". Además, las formas singulares "un", "una", "el" y "ella" incluyen referencias plurales, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a "el compuesto" incluye una pluralidad de dichos compuestos y la referencia a "el ensayo" incluye una referencia a uno o más ensayos y equivalentes de los mismos conocidos por los expertos en la materia.

#### Esquemas generales

60 **[0080]** Ciertas realizaciones están dirigidas a los métodos sintéticos generales de múltiples etapas descritos a continuación, a saber, los Esquemas Generales I-VI. Todos los grupos sustituyentes en los pasos que se describen a continuación se definen a continuación:

Hal es halógeno,

65 n es 1, 2 o 3,

L es  $-C(R^c)_{2-}$ ,  $-C(R^c)_2C(R^c)_{2-}$ ,  $-C(R^c)_2C(R^c)_2C(R^c)_{2-}$ , o  $-C(R^c)_2C(R^c)_2C(R^c)_2C(R^c)_{2-}$ ,

cada  $R^c$  es, independientemente, hidrógeno, halo, hidroxilo o alquilo  $C_1-C_4$ ,

5 cada  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^d$ ,  $R^1$  y  $R^2$  es, independientemente, alquilo, arilo o aralquilo.

[0081] En algunas realizaciones, Hal es halógeno, que puede ser igual o diferente.

10 [0082] En ciertas realizaciones, cada  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^d$ ,  $R^1$  y  $R^2$  es, independientemente, alquilo ( $C_1-C_4$ ), arilo ( $C_2-C_{10}$ ) o arilo ( $C_2-C_{10}$ ) alquilo ( $C_1-C_4$ ).

[0083] En algunas realizaciones, cada  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^1$  y  $R^2$  es, independientemente, alquilo ( $C_1-C_4$ ), arilo ( $C_6-C_{10}$ ) o arilo ( $C_1-C_{10}$ ) arilo ( $C_1-C_4$ ).

15 [0084] En ciertas realizaciones, cada  $R^b$  es, independientemente, alquilo ( $C_1-C_4$ ).

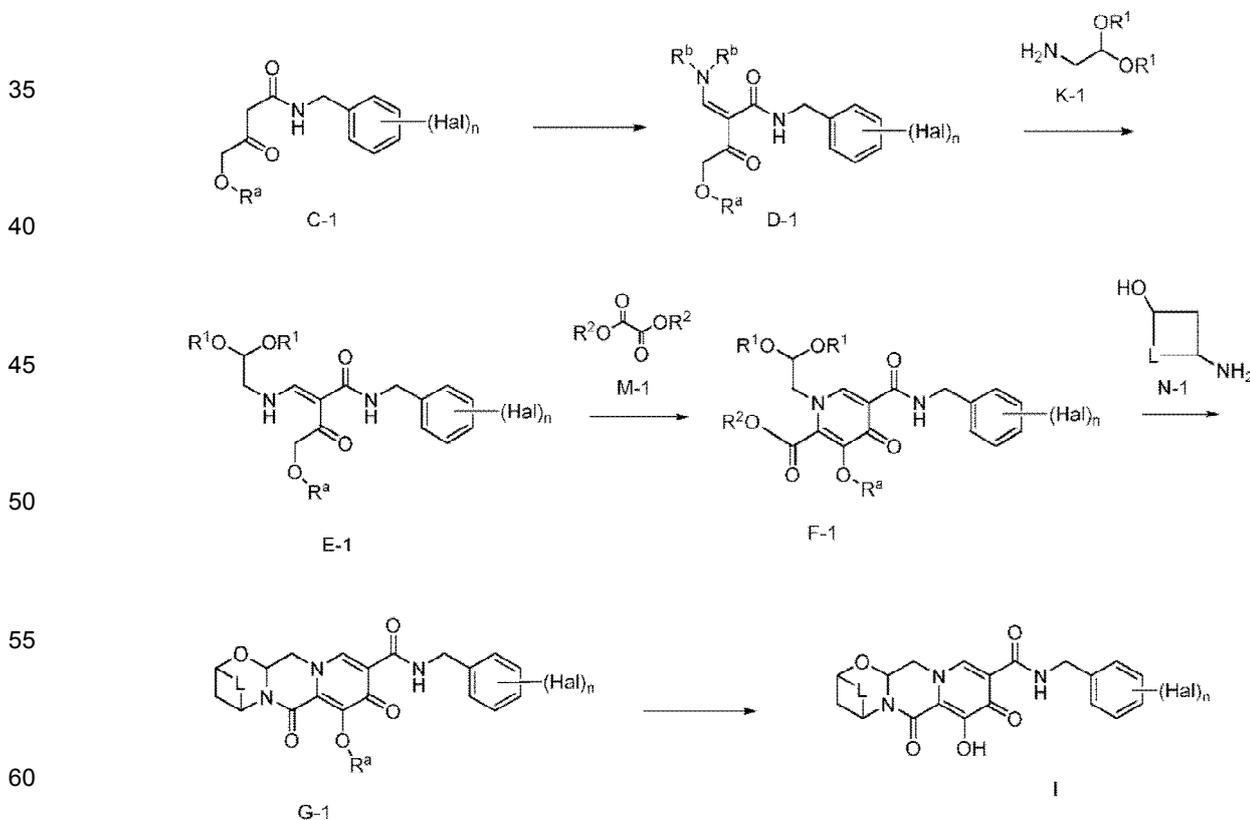
[0085] En ciertas realizaciones, cada  $R^c$  es, independientemente, hidrógeno, -F, -Cl, hidroxilo o metilo. En cierta realización, cada  $R^c$  es, independientemente, hidrógeno, -F o -Cl. En ciertas realizaciones, cada  $R^c$  es hidrógeno.

20 [0086] En ciertas realizaciones, cada  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^d$ ,  $R^1$  y  $R^2$  es, independientemente, metilo, etilo, fenilo o bencilo. En ciertas realizaciones, cada  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^1$  y  $R^2$  es metilo. En realizaciones particulares,  $R^d$  es etilo.

25 [0087] En ciertas realizaciones, cada  $R^1$  es alquilo  $C_1-C_4$  y cada  $R^1$ , junto con los átomos a los que están unidos, forma un heterociclo. En ciertas realizaciones, cada  $R^1$  es metilo o etilo, y cada  $R^1$ , junto con los átomos a los que están unidos, forma un heterociclo. En ciertas realizaciones, cada  $R^1$  es metilo, y cada  $R^1$ , junto con los átomos a los que están unidos, forma un heterociclo.

**Esquema general I:**

30 [0088] En ciertas realizaciones, se proporciona un proceso de acuerdo con el esquema general I:



Esquema general I

65 en el que el proceso comprende los siguientes pasos:

haciendo reaccionar C-1 con un acetal de formamida alquilado para obtener D-1;

haciendo reaccionar D-1 con K-1 para producir E-1;

5 haciendo reaccionar E-1 con M-1 en presencia de una base para obtener F-1;

haciendo reaccionar F-1 con al menos un ácido y N-1, o sales o co-cristales de los mismos, en presencia de una base para dar G-1;

10 haciendo reaccionar G-1 en condiciones adecuadas para producir un compuesto de Fórmula I.

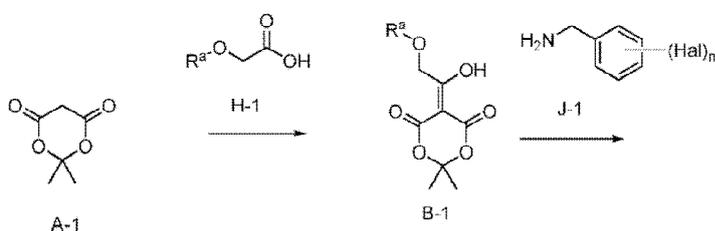
[0089] En algunas realizaciones, N-1 está en forma de una sal o un co-cristal.

**Esquema general II:**

15

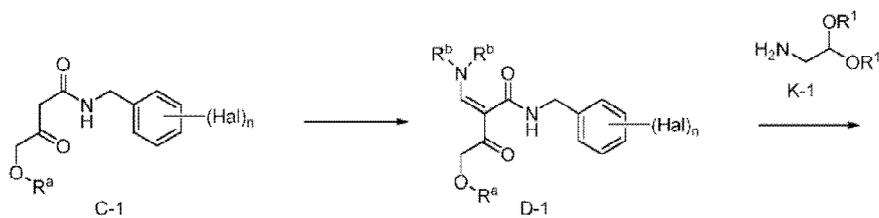
[0090] En ciertas realizaciones, se proporciona un proceso de acuerdo con el esquema general I:

20



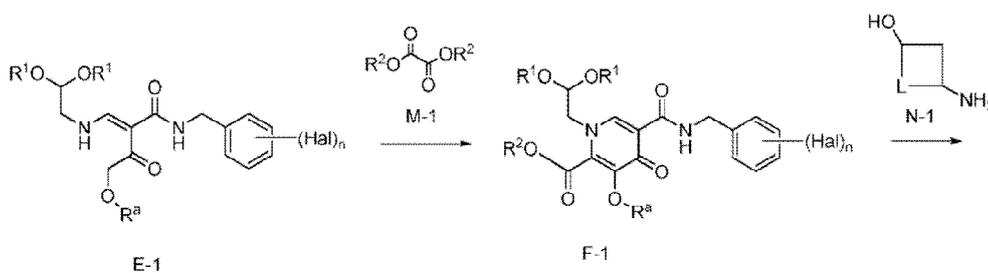
25

30



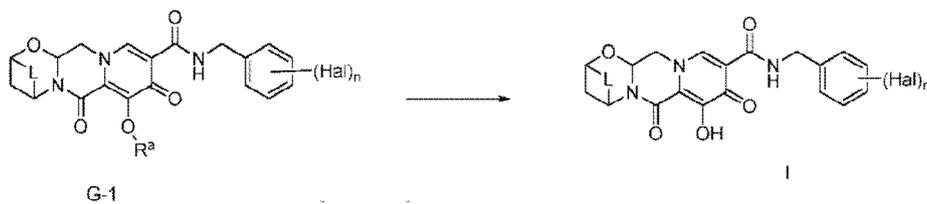
35

40



45

50



55

Esquema general II

60 en el que el proceso comprende los siguientes pasos:

hacer reaccionar A-1 con H-1 en presencia de un catalizador, una base y un reactivo de acilación para obtener b-1;

65 hacer reaccionar b-1 con J-1 en presencia de un ácido para producir C-1;

hacer reaccionar C-1 con un acetal de formamida alquilado para obtener D-1;

hacer reaccionar D-1 con K-1 para producir E-1;

5 hacer reaccionar E-1 con M-1 en presencia de una base para obtener F-1;

hacer reaccionar F-1 con al menos un ácido y N-1 en presencia de una base para obtener G-1;

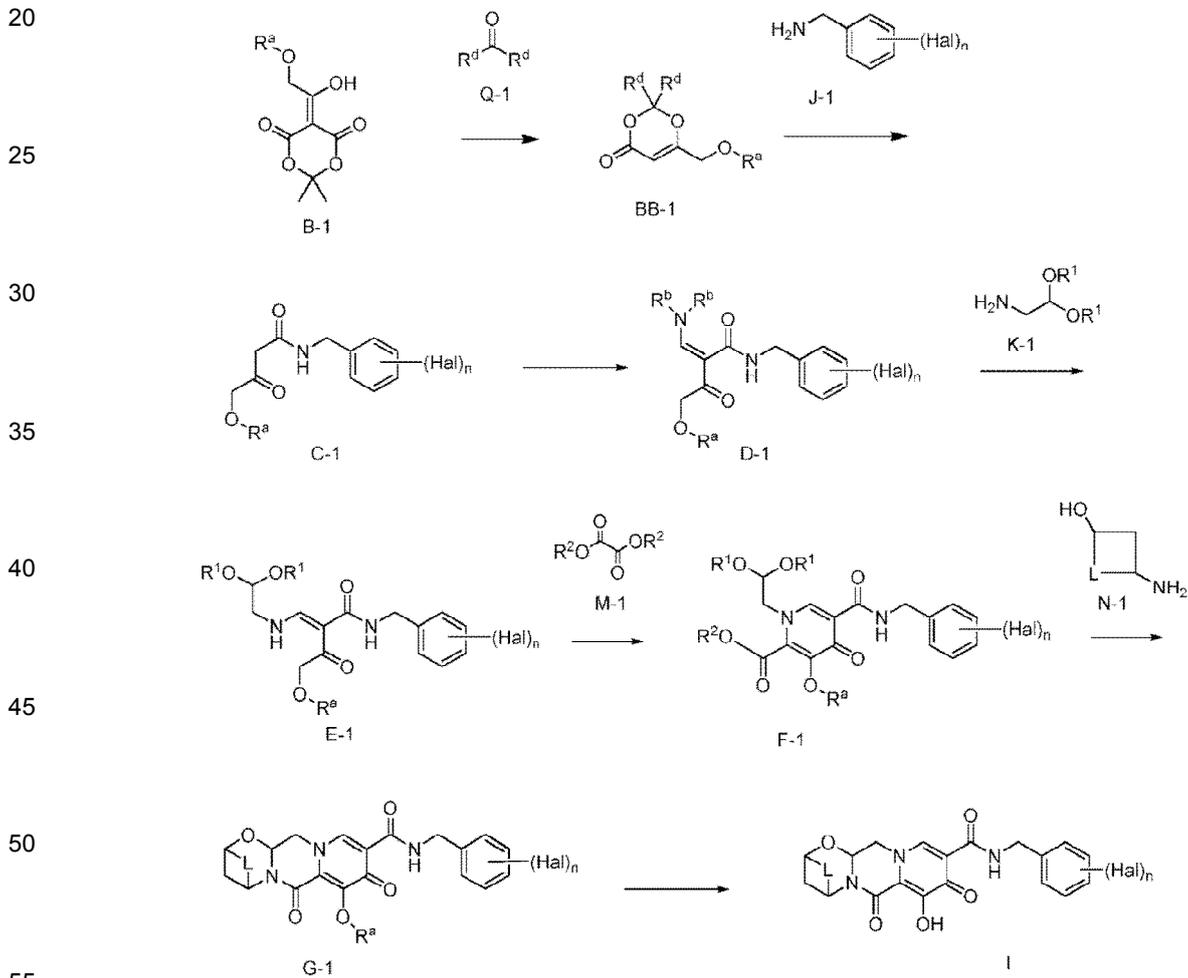
hacer reaccionar G-1 en condiciones adecuadas produce un compuesto de Fórmula I.

10 [0091] En algunas realizaciones, J-1 está en forma de una sal o un co-cristal.

[0092] En algunas realizaciones, N-1 está en forma de una sal o un co-cristal.

15 **Esquema general III:**

[0093] En ciertas realizaciones, se proporciona un proceso de acuerdo con el esquema general I:



Esquema general III

60 en el que el proceso comprende los siguientes pasos:

hacer reaccionar **b-1** con **Q-1** para producir **BB-1**

hacer reaccionar **BB-1** con J-1 para producir C-1;

65 hacer reaccionar C-1 con un acetal de formamida alquilado para obtener D-1;

hacer reaccionar D-1 con K-1 para producir E-1;

hacer reaccionar E-1 con M-1 en presencia de una base para obtener F-1;

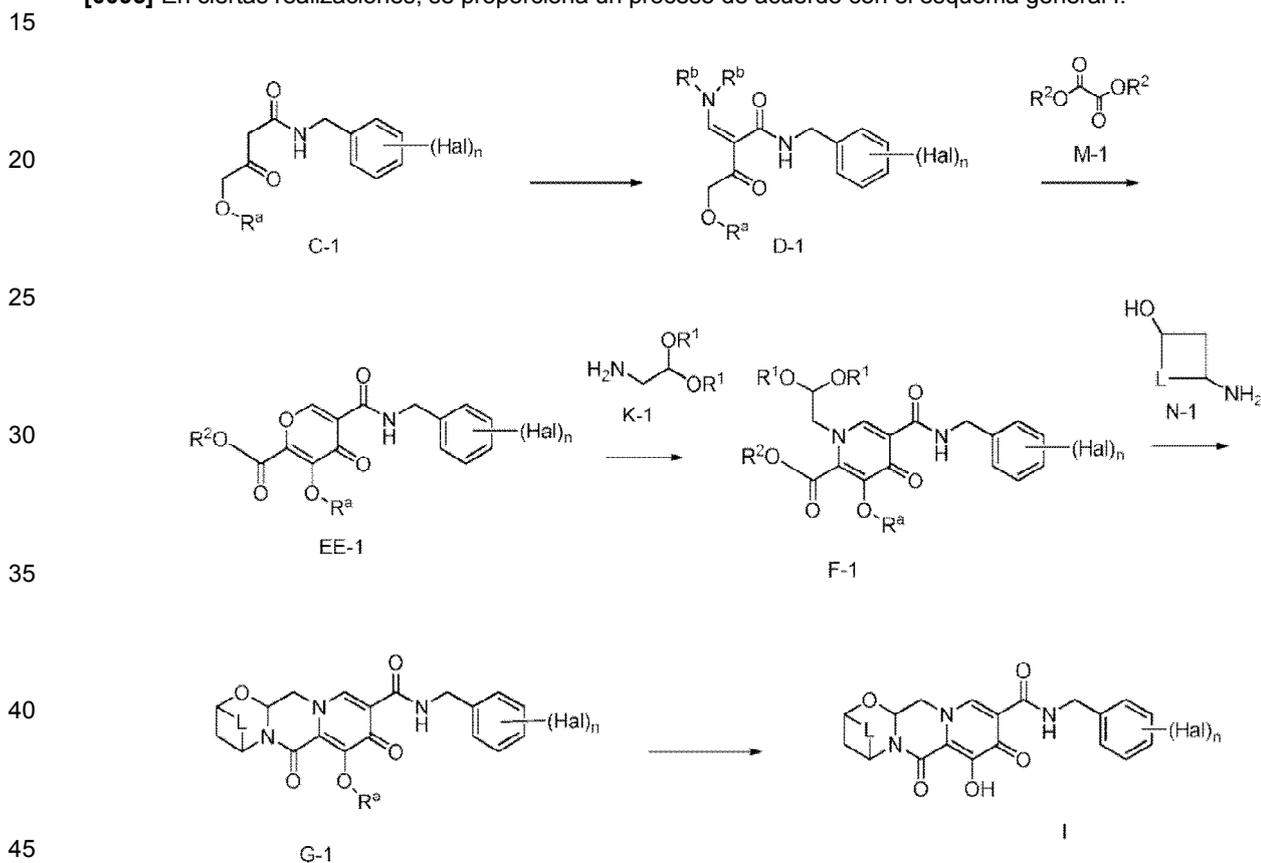
5 hacer reaccionar F-1 con al menos un ácido y N-1, o sales o co-cristales de los mismos, en presencia de una base para dar G-1;

hacer reaccionar G-1 en condiciones adecuadas para producir un compuesto de Fórmula I.

10 [0094] En algunas realizaciones, J-1 está en forma de una sal o un co-cristal.

**Esquema general IV:**

[0095] En ciertas realizaciones, se proporciona un proceso de acuerdo con el esquema general I:



Esquema general IV

50 en el que el proceso comprende los siguientes pasos:

haciendo reaccionar C-1 con un acetal de formamida alquilado para obtener D-1;

haciendo reaccionar D-1 con M-1 para producir EE-1;

55 haciendo reaccionar EE-1 con K-1 para obtener F-1;

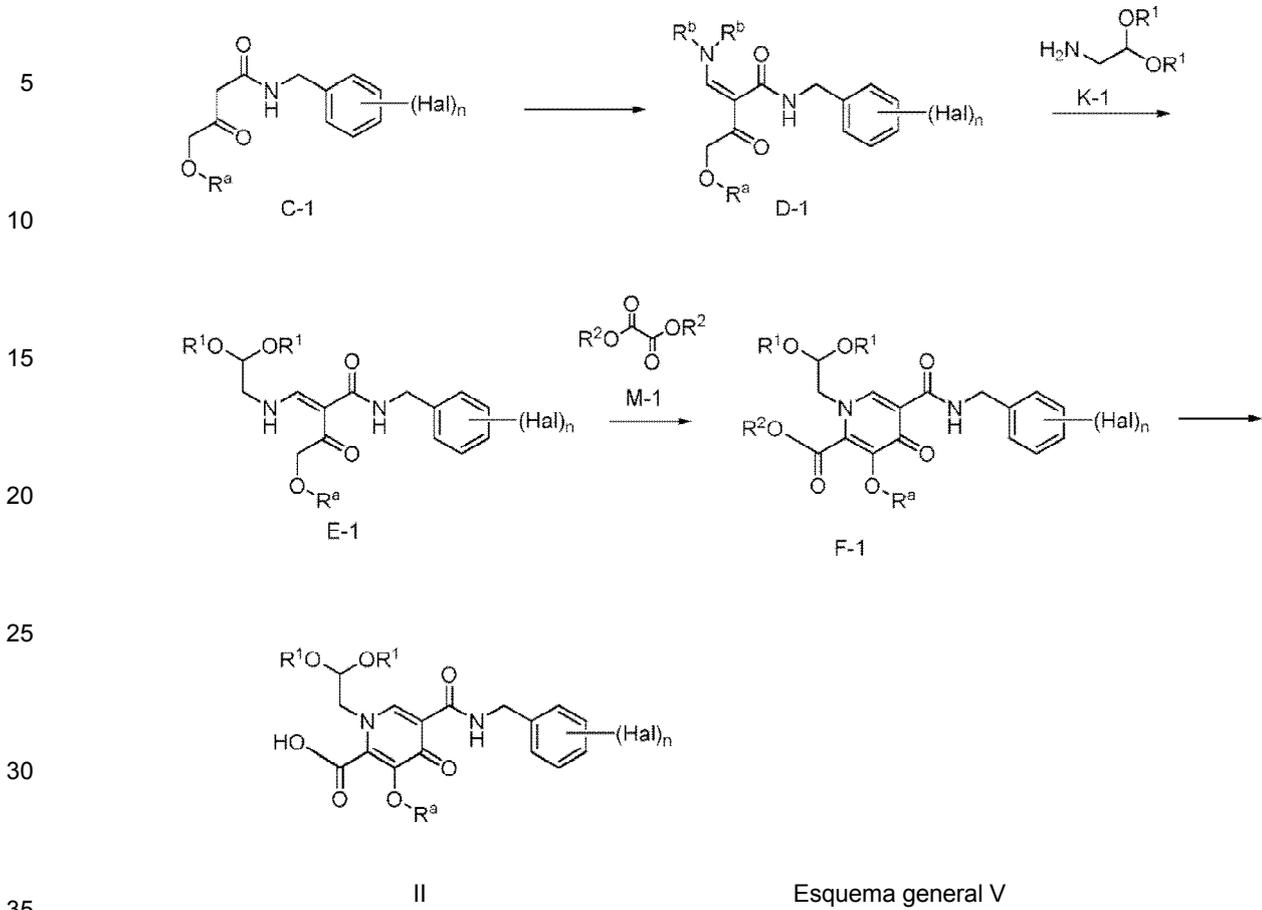
haciendo reaccionar F-1 con al menos un ácido y N-1, en presencia de una base para producir G-1;

60 haciendo reaccionar G-1 en condiciones adecuadas para producir un compuesto de Fórmula I.

[0096] En algunas realizaciones, N-1 está en forma de una sal o un co-cristal.

**Esquema general V**

65 [0097] En ciertas realizaciones, se proporciona un proceso de acuerdo con el esquema general I:



en el que el proceso comprende los siguientes pasos:

hacer reaccionar C-1 con un acetal de formamida alquilado para obtener D-1;

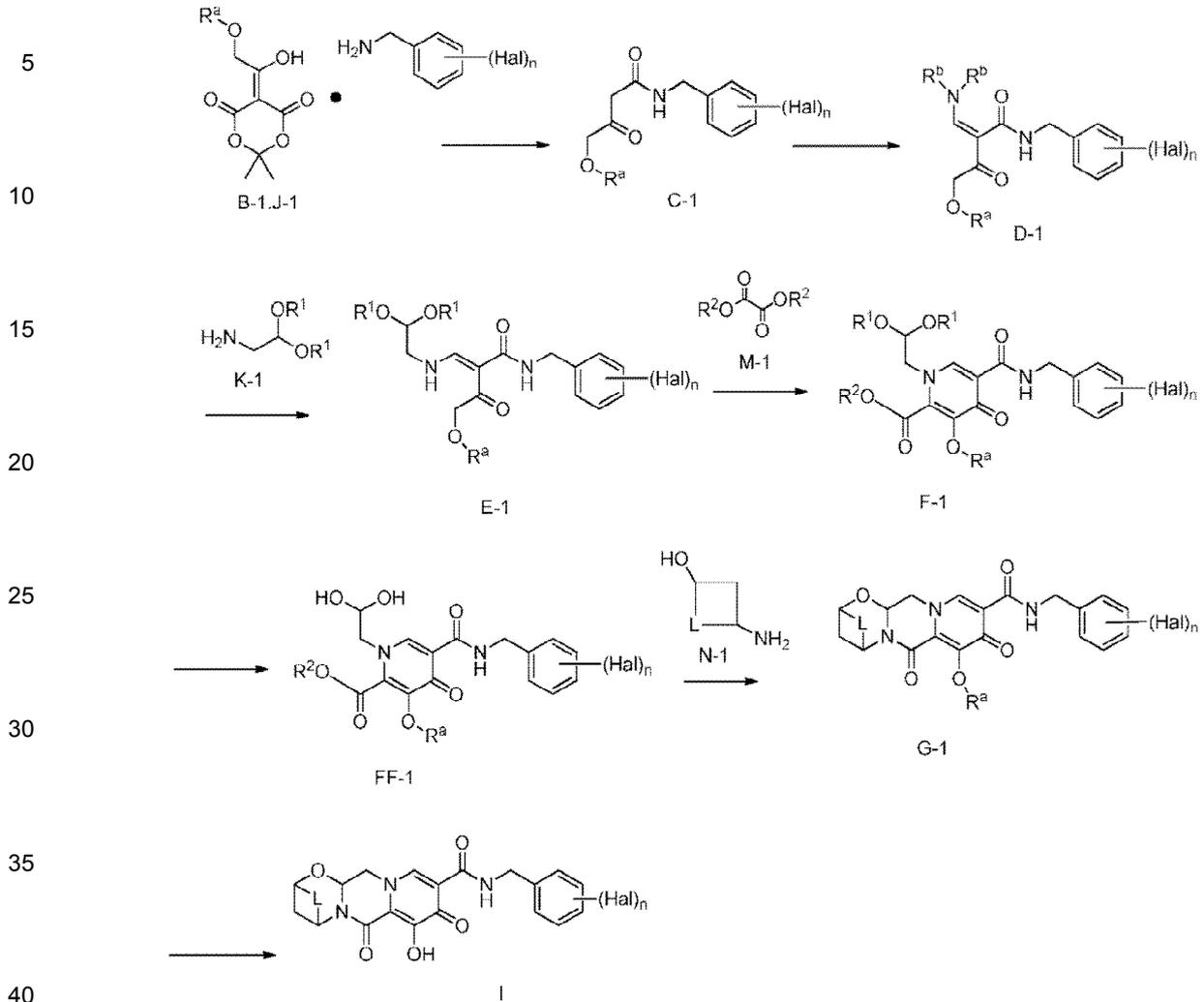
hacer reaccionar D-1 con K-1 para producir E-1;

hacer reaccionar E-1 con M-1 en presencia de una base para obtener F-1;

hacer reaccionar F-1 con una base para producir un compuesto de Fórmula II.

**Esquema general VI**

[0098] En ciertas realizaciones, se proporciona un proceso de acuerdo con el esquema general I:



Esquema general VI

45 en el que el proceso comprende los siguientes pasos:

hacer reaccionar **b-1.J-1** en condiciones adecuadas para producir **C-1**;

hacer reaccionar **C-1** con un acetal de formamida alquilado para obtener **D-1**;

50

hacer reaccionar **D-1** con **K-1** para producir **E-1**;

hacer reaccionar **E-1** con **M-1** en presencia de una base para obtener **F-1**;

55

haciendo reaccionar **F-1** con al menos un ácido para producir **FF-1**;

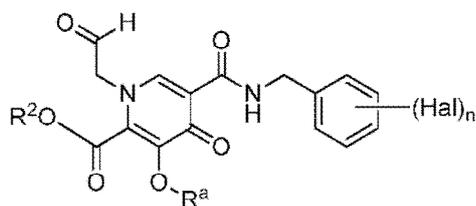
haciendo reaccionar **FF-1** con **N-1**, o sales o co-cristales del mismo, en presencia de un aditivo para producir **G-1**;

60

hacer reaccionar **G-1** en condiciones adecuadas para producir un compuesto de Fórmula I.

**[0099]** En algunas realizaciones, hacer reaccionar **F-1** con al menos un ácido produce el siguiente aldehído:

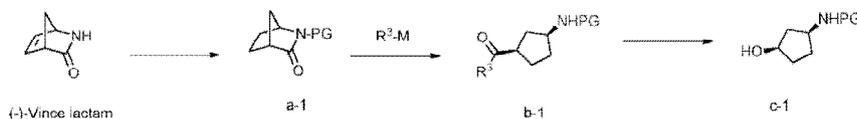
65



que se hidrata para dar FF-1.

**Esquema general VII**

[0100] Ciertas realizaciones se dirigen al método sintético de varias etapas descrito a continuación, a saber, el Esquema general VII:



Esquema general VII

en el que el proceso comprende los siguientes pasos:

- hidrogenar (-)-Vince lactámico y protegiendo el producto reducido para obtener a-1;
- hacer reaccionar a-1 con R<sup>3</sup>M para producir b-1;
- oxidar b-1 e hidrolizar el producto de la oxidación para producir c-1.

[0101] En el esquema general VII:

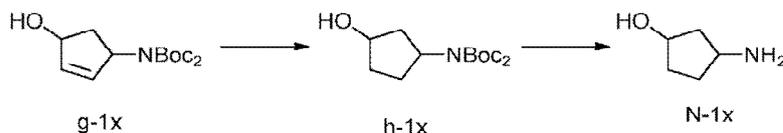
- PG es un grupo protector; y
- R<sup>3</sup>M es un reactivo de Grignard *n*-alquilo o un reactivo de organolitio de alquilo.

[0102] En ciertas realizaciones, el grupo protector (PG) se selecciona del grupo que consiste en Boc, ftalimida, bencilo, FMoc, acetilo, trifenilmetilo, trifluoroacetilo, bencilideno, *p*-toluensulfonamida, *p*-metoxibencilo carbonilo, benzoil, *p*-metoxibencilo, carbamatos, 3,4-dimetoxibencilo, *p*-metoxifenilo, sulfonamidas y carbobenciloxi. En realizaciones particulares, el grupo protector es Boc.

[0103] En ciertas realizaciones, R<sup>3</sup>M es un haluro de etilmagnesio, un haluro de *n*-propilmagnesio y un haluro de *n*-butilmagnesio, metilo litio, *n*-butillitio o *n*-hexillitio. En realizaciones particulares, R<sup>3</sup>M es bromuro de metilo magnesio.

**Esquema VIII**

[0104] Ciertas realizaciones están dirigidas al método sintético de varias etapas descrito a continuación, a saber, el Esquema VIII:



Esquema VIII

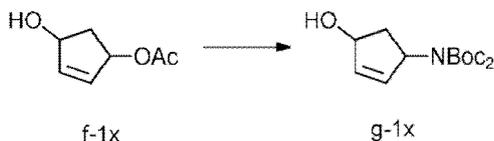
en donde el proceso comprende los siguientes pasos:

- hacer reaccionar g-1x en condiciones efectivas para producir h-1x; y

hacer reaccionar h-1x en condiciones efectivas para producir N-1x.

[0105] En algunas realizaciones, el proceso comprende además el siguiente paso:

5



10

hacer reaccionar F-1x en condiciones efectivas para producir g-1x.

15

[0106] En algunas realizaciones, g-1x se hidrogena en presencia de un catalizador y una fuente de hidrógeno para producir h-1x.

20

[0107] En algunas realizaciones, el catalizador se selecciona del grupo que consiste en catalizadores basados en paladio (Pd), PtO<sub>2</sub>, níquel Raney, RhCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, catalizador de Nyori y catalizador de Crabtree. Los ejemplos de catalizador de paladio incluyen Pd/C. En algunas realizaciones, el catalizador se selecciona del grupo que consiste en Pd/C, PtO<sub>2</sub>, níquel Raney, RhCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, catalizador de Nyori y catalizador de Crabtree. En algunas realizaciones, el catalizador es PtO<sub>2</sub>.

25

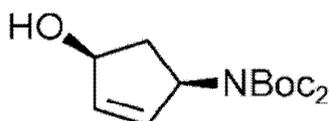
[0108] En ciertas realizaciones, la fuente de hidrógeno es ácido fórmico, hidrazina, dihidronaftaleno, dihidroantraceno, gas H<sub>2</sub> o éster de Hantzsch e isopropanol. En realizaciones particulares, la fuente de hidrógeno es gas H<sub>2</sub>. En realizaciones particulares, la fuente de hidrógeno es gas H<sub>2</sub> bajo una atmósfera de hidrógeno.

30

[0109] En algunas realizaciones, h-1x se hace reaccionar con un ácido para producir N-1x. En algunas realizaciones, el ácido es un ácido sulfónico, que incluye, entre otros, ácido metanosulfónico, ácido p-toluensulfónico y ácido canforsulfónico; un ácido inorgánico, que incluye pero no se limita a ácido fosfórico, ácido clorhídrico y ácido sulfúrico; un ácido carboxílico que incluye, entre otros, ácido trifluoroacético, ácido oxálico y ácido benzoico. En ciertas realizaciones, el ácido es un ácido inorgánico. En realizaciones particulares, el ácido es ácido clorhídrico. En realizaciones particulares, el ácido es ácido clorhídrico anhidro.

35

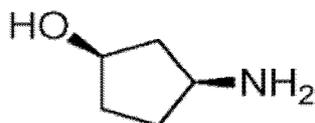
[0110] En algunas realizaciones, g-1x es



40

y N-1x es

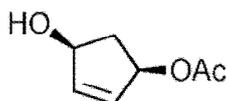
45



50

[0111] En algunas realizaciones, F-1x es

55

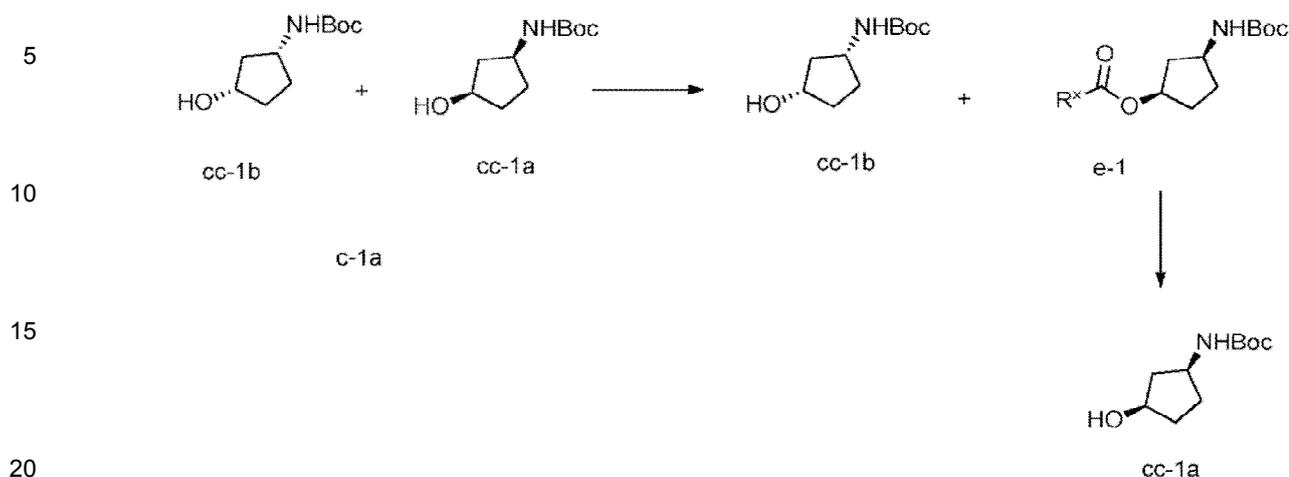


60

### Esquema IX

65

[0112] Ciertas realizaciones se dirigen al método sintético de varias etapas descrito a continuación, a saber, el Esquema General IX:



Esquema IX

en el que el proceso comprende los siguientes pasos:

hacer reaccionar c-1a racémico (que es una mezcla de cc-1b y cc-1a) con un donante de acilo y una enzima para producir cc-1b y e-1;

aislar e-1 de cc-1b; y

hidrolizar e-1 para obtener cc-1a enriquecido con enantio.

**[0113]** En ciertas realizaciones,  $R^x$  es alquilo ( $C_1$ - $C_6$ )- $R^y$  y  $R^y$  se selecciona del grupo que consiste en H, CN,  $-NR^{z1}R^{z2}$ ,  $C(O)R^{z1}$ ,  $-C(O)OR^{z1}$ ,  $-C(O)NR^{z1}R^{z2}$ ,  $-OC(O)NR^{z1}R^{z2}$ ,  $-NR^{z1}C(O)R^{z2}$ ,  $-NR^{z1}C(O)NR^{z2}$ ,  $-NR^{z1}C(O)OR^{z2}$ ,  $-SR^{z1}$ ,  $-S(O)_{1-2}R^{z1}$ ,  $-S(O)_2NR^{z1}R^{z2}$ ,  $-NR^{z1}S(O)_2R^{z2}$ ,  $NR^{z1}S(O)_2R^{z2}$  y  $OR^{z1}$ .

**[0114]** En ciertas realizaciones,  $R^{z1}$  y  $R^{z2}$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , heteroalquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-10}$ , heterociclo  $C_{3-10}$ , arililo  $C_{6-10}$  y heteroarilo de 5 a 10 miembros.

**[0115]** En ciertas realizaciones,  $R^x$  es alquilo ( $C_1$ - $C_6$ )- $R^y$  y  $R^y$  se selecciona del grupo que consiste en H,  $-C(O)OR^{z1}$  y  $R^{z1}$  se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-10}$  y heterociclo de 3 a 12 miembros.

**[0116]** En ciertas realizaciones,  $R^x$  es alquilo ( $C_1$ - $C_6$ )- $R^y$  y  $R^y$  se selecciona del grupo que consiste en H,  $-C(O)OR^{z1}$  y  $R^{z1}$  se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo  $C_{1-6}$ .

**[0117]** En ciertas realizaciones,  $R^x$  es alquilo ( $C_1$ - $C_4$ )- $R^y$  y  $R^y$  se selecciona del grupo que consiste en H y  $CO_2H$ .

**[0118]** En ciertas realizaciones,  $R^x$  es metilo o  $(CH_2)_3-CO_2H$ . En ciertas realizaciones,  $R^x$  es  $(CH_2)_3-CO_2H$ .

**[0119]** En ciertas realizaciones, el donante de acilo es un anhídrido o un éster. En ciertas realizaciones, el anhídrido incluye pero no se limita a anhídrido glutárico y anhídrido acético. En ciertas realizaciones, el éster incluye, pero no se limita a, acetato de vinilo, acetato de isopropenilo, acetato de 4-clorofenilo y acetato de etilo metoxi. En realizaciones particulares, el donante de acilo es anhídrido glutárico.

**[0120]** En ciertas realizaciones, la enzima es una lipasa. En ciertas realizaciones, la lipasa incluye pero no se limita a Novozyme 435, CAL-A, CAL-B, PPL, PSL-C, PSL, CRL y MML. En ciertas realizaciones, la lipasa incluye pero no está limitada a CAL-A, CAL-B, PPL, PSL-C, PSL, CRL y MML. En ciertas realizaciones, la enzima es CAL-B. En ciertas realizaciones, la enzima es Novozyme 435.

**[0121]** Novozyme 435 es una lipasa CAL-B inmovilizada en un portador hidrófobo (resina de acrilina).

**[0122]** CAL-B es la lipasa de *Candida antarctica* B.

**[0123]** CAL-A es lipasa de *Candida antarctica* A.

[0124] La PPL es lipasa de páncreas porcina.

[0125] PSL es lipasa de Pseudomonas cepacia.

5 [0126] La PSL-C es una lipasa inmovilizada de Pseudomonas cepacia.

[0127] CRL es lipasa de Candida rugosa.

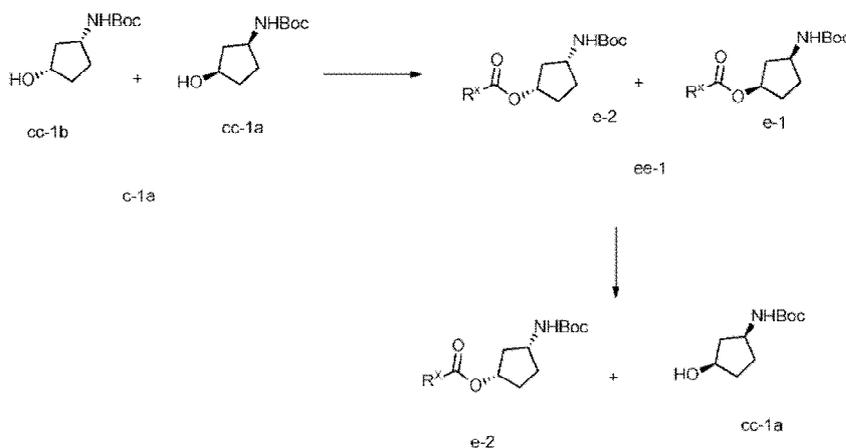
[0128] MML es lipasa de Mucor miehei.

10

**Esquema X**

[0129] Ciertas realizaciones están dirigidas al método sintético de múltiples pasos descrito a continuación, a saber, el Esquema General X:

15



20

25

30

Esquema X

35

en el que el proceso comprende los siguientes pasos:

hacer reaccionar c-la racémico (que es una mezcla de cc-lb y cc-la) con un donante de acilo para producir ee-1 racémico;

40

hacer reaccionar ee-1 racémico (que es una mezcla de e-1 y e-2) con una enzima para producir e-2 y cc-la; y

aislar cc-la enriquecido con enantio.

45

[0130] En ciertas realizaciones, R<sup>x</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R<sup>y</sup> y R<sup>y</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, CN, -NR<sup>z1</sup>R<sup>z2</sup>, C(O)R<sup>z1</sup>, -C(O)OR<sup>z1</sup>, -C(O)NR<sup>z1</sup>R<sup>z2</sup>, -OC(O)NR<sup>z1</sup>R<sup>z2</sup>, -NR<sup>z1</sup>C(O)R<sup>z2</sup>, -NR<sup>z1</sup>C(O)NR<sup>z2</sup>, -NR<sup>z1</sup>C(O)OR<sup>z2</sup>, -SR<sup>z1</sup>, -S(O)<sub>1-2</sub>R<sup>z1</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>z1</sup>R<sup>z2</sup>, -NR<sup>z1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>z2</sup>, NR<sup>z1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>z2</sup> y OR<sup>z1</sup>.

50

[0131] En ciertas realizaciones, cada R<sup>z1</sup> y R<sup>z2</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, heteroalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heterociclilo C<sub>3-10</sub>, heterociclilo C<sub>6-10</sub> y heteroarilo de 5 a 10 miembros.

55

[0132] En ciertas realizaciones, R<sup>x</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R<sup>y</sup> y R<sup>y</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, -C(O)OR<sup>z1</sup> y R<sup>z1</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1-6</sub>, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo y heterociclilo de 3 a 12 miembros.

60

[0133] En ciertas realizaciones, R<sup>x</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R<sup>y</sup> y R<sup>y</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, -C(O)OR<sup>z1</sup> y R<sup>z1</sup> se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo C<sub>1-6</sub>.

[0134] En ciertas realizaciones, R<sup>x</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-R<sup>y</sup> y R<sup>y</sup> se selecciona del grupo que consiste en H y CO<sub>2</sub>H.

[0135] En ciertas realizaciones, R<sup>x</sup> es metilo o (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CO<sub>2</sub>H. En ciertas realizaciones, R<sup>x</sup> es (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CO<sub>2</sub>H.

65

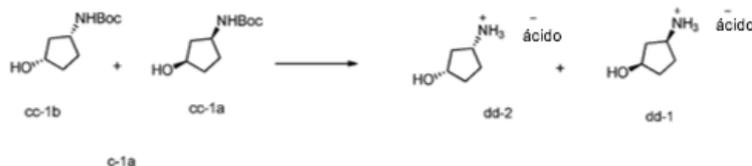
[0136] En ciertas realizaciones, el donante de acilo incluye, pero no se limita a, un anhídrido o un cloruro de ácido. En ciertas realizaciones, el anhídrido incluye, entre otros, anhídrido succínico y anhídrido acético. En ciertas realizaciones, el cloruro de ácido incluye, entre otros, cloruro de acetilo y cloruro de benzoilo. En realizaciones

particulares, el donante de acilo es anhídrido glutárico.

**[0137]** En ciertas realizaciones, la enzima es una lipasa tal como, entre otras, CAL-A, CAL-B, PPL, PSL-C, PSL, CRL y MML. En realizaciones particulares, la enzima es CAL-B.

### Esquema XI

**[0138]** Ciertas realizaciones están dirigidas al método sintético de múltiples pasos descrito a continuación, a saber, el Esquema XI:



Esquema XI

en el que el proceso comprende los siguientes pasos:

hacer reaccionar c-1a racémico (que es una mezcla de cc-1b y cc-1a) con un ácido quiral para producir dd-1 y dd-2; y

aislar dd-1 enriquecido con enantio.

**[0139]** En ciertas realizaciones, el ácido quiral se selecciona del grupo que consiste en:

- enantiómeros individuales de ácidos carboxílicos, que incluyen, entre otros: naproxeno, ácido fenilsuccínico, ácido málico, ácido 2-fenilpropiónico, ácido alfa-metoxifenil acético, ácido tartranílico, ácido 3-feniláctico, ácido  $\alpha$ -hidroxiisovalérico, ácido 2'-metoxi tartranílico, ácido (alfa-metilbencilo) ftálmico, ácido 2'-cloro-tartranílico, ácido piroglutámico;
- enantiómeros individuales de derivados del ácido mandélico que incluyen, entre otros: ácido mandélico, ácido 2-cloromélico, ácido 4-bromo-mandélico, ácido O-acetilo mandélico, ácido 4-metilo-mandélico;
- enantiómeros individuales de ácidos sulfónicos que incluyen, entre otros: ácido alcanforsulfónico;
- enantiómeros individuales de derivados del ácido tartárico, incluidos, entre otros: ácido tartárico, hidrato de ácido dibenzoílo-tartárico, ácido di-p-anisoltartárico, ácido di-toluitartárico, hidrato de ácido dibenzoílo-tartárico;
- enantiómeros individuales de derivados del ácido fosfórico, que incluyen, entre otros: hidrofenos de fencifos, clofifos, anisifos, fosfato BINAP; y
- enantiómeros individuales de aminoácidos, incluidos, entre otros, los siguientes: N-acetilo-fenilalanina, N-acetilo-leucina, N-acetilo-prolina, boc-fenilalanina y boc-homofenilalanina.

**[0140]** En ciertas realizaciones, el ácido quiral es un enantiómero único de un ácido carboxílico.

**[0141]** En realizaciones particulares, el ácido es (R)-Naproxeno. En realizaciones particulares, el ácido es ácido R-(+)-mandélico.

**[0142]** En realizaciones particulares, el ácido es (S)-Naproxeno. En realizaciones particulares, el ácido es ácido S-(+)-mandélico.

**[0143]** En ciertas realizaciones, la reacción con el ácido quiral se produce en un disolvente seleccionado del grupo que consiste de agua, acetonitrilo, etanol, isopropanol, cetona de metilo etilo, acetato de isopropilo, dioxano, una mezcla de agua y solventes orgánicos miscibles con agua como etanol e isopropanol, un solvente halogenado como diclorometano y cloroformo. En realizaciones particulares, el disolvente es agua o isopropanol o una mezcla de los mismos. En realizaciones particulares, el disolvente es agua. En realizaciones particulares, el disolvente es isopropanol.

**[0144]** En ciertas realizaciones, la reacción con el ácido quiral se agita a 0 a 120°C, 20 a 120°C, 50 a 120°C, 80 a 120°C, o aproximadamente 100°C. En ciertas realizaciones, la reacción se agita a aproximadamente 20°C.

**[0145]** En ciertas realizaciones, el aislamiento de dd-1 comprende recristalizar selectivamente dd-1. En ciertas realizaciones, la recristalización se produce en agua, acetonitrilo, etanol, isopropanol, cetona de metilo etilo, acetato

de isopropilo, dioxano; una mezcla de agua y disolventes orgánicos miscibles con agua, como etanol e isopropanol, o un disolvente halogenado, como diclorometano o cloroformo. En ciertas realizaciones, la recristalización se produce en una mezcla de cetona de metilo etilo y agua.

5 [0146] En ciertas realizaciones, dd-1 se precipita de la solución y se filtra.

[0147] Los esquemas VII -XI describen etapas e intermedios que son útiles para la preparación de **N-1** y/o compuesto de fórmula I.

10 Esquemas generales - pasos individuales

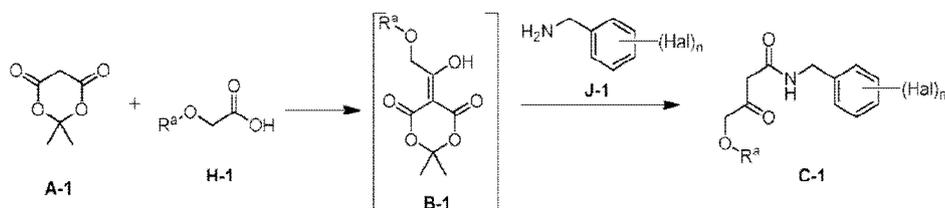
[0148] Las realizaciones adicionales se dirigen a los pasos individuales de los métodos sintéticos generales de múltiples etapas descritos anteriormente, a saber, los Esquemas Generales I-V y VI a XI. Estos pasos individuales y productos intermedios de la presente invención se describen en detalle a continuación. Todos los grupos sustituyentes en los pasos que se describen a continuación son los definidos en el método de varios pasos anterior.

**A. Acilación y amidación del ácido de Meldrum para proporcionar C-1:**

20 [0149]

20

25



30

**1. Conversión de A-1 a b-1**

35 [0150] En realizaciones particulares, un equivalente de ácido de Meldrum (**A-1**) y un catalizador adecuado se suspenden en un disolvente adecuado, y la solución resultante se trata con aproximadamente 1,2 equivalentes de **H-1**. Se añaden lentamente aproximadamente 2 equivalentes de una base adecuada a la solución resultante, seguido de la adición de aproximadamente 1,1 equivalentes de un reactivo de acilación adecuado. La reacción ocurre a aproximadamente 20 a 80°C y se deja continuar hasta que se complete el consumo de ácido de Meldrum, como se verifica mediante cualquier método adecuado conocido en la técnica.

40

[0151] En ciertas realizaciones, el catalizador es un compuesto que contiene aminas nucleófilas, como, por ejemplo, pero no está limitado a, 4-dimetilaminopiridina, imidazol, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, o piridina. En realizaciones adicionales, el catalizador es un compuesto que contiene fosfina nucleófila, tal como, pero sin limitación, trifetilfosfina. En una realización particular, el catalizador es 4-dimetilaminopiridina.

45

[0152] En ciertas realizaciones, el disolvente para la reacción anterior es un disolvente polar no prótico o un disolvente aromático. En ciertas realizaciones, el disolvente para la reacción anterior es un disolvente polar no prótico. En ciertas realizaciones, el disolvente para la reacción anterior es un disolvente aromático. Los disolventes no próticos polares ejemplares incluyen, pero no se limitan a, acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, 1,4-dioxano o *N*-metilo-2-pirrolidinona. Los disolventes aromáticos ejemplares para la reacción anterior incluyen, pero no se limitan a, piridina, tolueno, xileno, benceno o clorobenceno. En otras realizaciones adicionales, el disolvente es una mezcla que comprende al menos uno de los disolventes anteriores. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, el disolvente es una mezcla de hasta tres, o hasta dos, disolventes no próticos polares seleccionados del grupo que consiste en acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, 1,4-dioxano y *N*-metilo-2-pirrolidinona. En otras realizaciones, el disolvente es una mezcla de hasta tres, o hasta dos, disolventes aromáticos seleccionados del grupo que consiste en piridina, tolueno, xileno, benceno y clorobenceno. En una realización, el disolvente es una mezcla de hasta tres, o hasta dos, disolventes seleccionados del grupo que consiste en acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, 1,4-dioxano, *N*-metilo-2-pirrolidinona, piridina, tolueno, xileno, benceno y clorobenceno. En una realización adicional, el disolvente es acetonitrilo.

50

[0153] En ciertas realizaciones, R<sup>a</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), arilo (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>) o arilo (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>) arilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). En ciertas realizaciones, R<sup>a</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) o arilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) arilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). En ciertas realizaciones, R<sup>a</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). En ciertas realizaciones, R<sup>a</sup> es -CH<sub>3</sub>, es decir, H-1 es ácido metoxiacético.

60 [0154] En ciertas realizaciones, la base es una base de amina, una base aromática, carbonato inorgánico, un hidruro metálico, un alcóxido, o mezclas de los mismos. En ciertas realizaciones, la base es una base de amina. En ciertas

65

realizaciones, la base es una base aromática. En ciertas realizaciones, la base es un carbonato inorgánico. En ciertas realizaciones, la base es un hidruro metálico. En ciertas realizaciones, la base es un alcóxido. Las bases de amina ejemplares incluyen, pero no se limitan a, trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, quinuclidina, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, tripropilamina, y la tributilamina. Las bases de aminas aromáticas ejemplares incluyen, pero no se limitan a, piridina. Los carbonatos inorgánicos ejemplares incluyen, pero no se limitan a, carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio o carbonato de cesio. Los hidruros metálicos ejemplares incluyen, pero no se limitan a, hidruro de sodio o hidruro de potasio. Los ejemplos de alcóxidos incluyen, pero no se limitan a, metóxido de sodio, terc-butóxido de sodio o terc-butóxido de litio. En otras realizaciones adicionales, la base es una mezcla que comprende al menos una de las bases precedentes. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, la base es una mezcla de hasta tres, o hasta dos, bases de aminas. En ciertas realizaciones, la base es una mezcla de hasta tres, o hasta dos, bases aromáticas. En ciertas realizaciones, la base es una mezcla de hasta tres, o hasta dos, carbonatos inorgánicos. En ciertas realizaciones, la base es una mezcla de hasta tres, o hasta dos, hidruros metálicos. En ciertas realizaciones, la base es una mezcla de hasta tres, o hasta dos, alcóxidos. En ciertas realizaciones, la base es una mezcla de hasta tres, o hasta dos, bases del grupo que consiste en trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, quinuclidina, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, tripropilamina, tributilamina, piridina, carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidruro de sodio, hidruro de potasio, metóxido de sodio, terc-butóxido de sodio y terc-butóxido de litio. En una realización particular, la base es trietilamina.

**[0155]** En ciertas realizaciones, el reactivo de acilación es un reactivo activador de ácido carboxílico, un derivado de carbodiimida o una mezcla de los mismos. En ciertas realizaciones, el reactivo de acilación es un reactivo activador de ácido carboxílico. En ciertas realizaciones, el reactivo de acilación es un derivado de carbodiimida. En ciertas realizaciones, el reactivo de acilación es una mezcla de un reactivo activador de ácido carboxílico y un derivado de carbodiimida. Los reactivos activadores de ácido carboxílico a modo de ejemplo incluyen, sin limitación, cloruro de pivaloilo, carbonildiimidazol, cloruro de tionilo y cloruro de oxalilo. Los derivados de carbodiimida ejemplares incluyen, sin limitación, carbonildiimidazol y *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida. En ciertas realizaciones, el reactivo de acilación es cloruro de pivaloilo, carbonildiimidazol, cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo o *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida. En ciertas realizaciones, el reactivo de acilación es una mezcla de hasta tres, o hasta dos, reactivos de los grupos que consisten en cloruro de pivaloilo, carbonildiimidazol, cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo o *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida. En ciertas realizaciones, el reactivo de acilación es cloruro de pivaloilo. En ciertas realizaciones, la reacción ocurre a aproximadamente 20 a 70°C, aproximadamente 20 a 60°C, aproximadamente 20 a 50°C, aproximadamente 20 a 40°C, aproximadamente 20 a 30°C, aproximadamente 30 a 80°C, aproximadamente 30 a 70°C, aproximadamente 30 a 60°C, aproximadamente 30 a 50°C, aproximadamente 30 a 40°C, aproximadamente 40 a 80°C, aproximadamente 40 a 70°C, aproximadamente 40 a 60°C, aproximadamente 40 a 50°C, aproximadamente 50 a 80°C, aproximadamente 50 a 70°C, aproximadamente 50 a 60°C, aproximadamente 60 a 80°C, aproximadamente 60 a 70°C, aproximadamente 70 a 80°C, o cualquiera subintervalo entre ellos. En realizaciones particulares, la reacción ocurre a aproximadamente 35 a 40°C, aproximadamente 40 a 45°C, aproximadamente 45 a 50°C, o cualquier subintervalo entre ellos.

**[0156]** En realizaciones particulares, el catalizador es 4-dimetilaminopiridina, el disolvente es acetonitrilo, R<sup>3</sup> es -CH<sub>3</sub>, la base es trietilamina, el reactivo de acilación es cloruro de pivaloilo y la reacción se produce a aproximadamente 45 a 50°C.

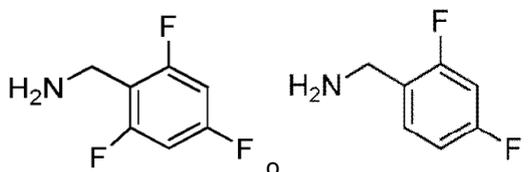
## 2. Conversión de b-1 a C-1

**[0157]** En un recipiente separado, aproximadamente 1,2 equivalentes de **J-1** se suspenden en un disolvente adecuado. La solución resultante se trata con aproximadamente 1,5 equivalentes de un ácido adecuado, y luego esta solución ácida se agrega a la reacción de acilación anterior en curso. Se deja que la reacción continúe durante aproximadamente 12 a aproximadamente 24 horas a aproximadamente 20 a 80°C, después de lo cual se elimina el disolvente y se recupera C-1 y se purifica del residuo usando cualquier técnica adecuada conocida en la técnica, como, pero sin limitarse a la extracción con disolventes, cromatografía en gel de sílice y cristalización.

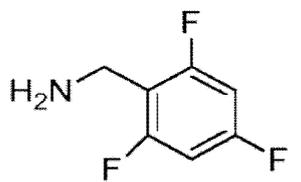
**[0158]** En ciertas realizaciones, **J-1** se suspende en un disolvente polar no prótico o un disolvente aromático. En ciertas realizaciones, **J-1** se suspende en un disolvente polar no prótico. En ciertas realizaciones, **J-1** se suspende en un disolvente aromático. Los disolventes no próticos polares ejemplares incluyen, pero no se limitan a, acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, 1,4-dioxano y *N*-metilo-2-pirrolidinona. Los disolventes aromáticos ejemplares incluyen, pero no se limitan a, piridina, tolueno, xileno, benceno y clorobenceno. En otras realizaciones adicionales, **J-1** se suspende en una mezcla de disolventes que comprende uno o más disolventes polares no próticos y/o uno o más disolventes aromáticos. En ciertas realizaciones, **J-1** se suspende en una mezcla de solventes que comprende hasta tres, o hasta dos, solventes no próticos polares. En ciertas realizaciones, **J-1** se suspende en una mezcla de disolventes que comprende hasta tres, o hasta dos, disolventes aromáticos. En ciertas realizaciones, **J-1** se suspende en una mezcla de solventes que comprende hasta tres, o hasta dos, solventes del grupo que consiste en acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, 1,4-dioxano, *N*-metilo-2-pirrolidinona, piridina, tolueno, xileno, benceno y clorobenceno. En una realización adicional, **J-1** se suspende en acetonitrilo.

[0159] En realizaciones particulares, el ácido es un ácido inorgánico, un ácido orgánico o un ácido orgánico halogenado. En ciertas realizaciones, el ácido es un ácido inorgánico. En ciertas realizaciones, el ácido es un ácido orgánico. Los ejemplos de ácidos inorgánicos incluyen, entre otros, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico y ácido yodhídrico. Los ejemplos de ácidos orgánicos incluyen, entre otros, ácido fórmico y ácido acético. En otras realizaciones más, el ácido orgánico es un ácido orgánico halogenado. Los ejemplos de ácidos orgánicos halogenados incluyen, pero no están limitados a, ácido trifluorometanosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido tricloroacético y ácido perfluoropropiónico. En otras realizaciones adicionales, el ácido es una mezcla que comprende uno o más ácidos orgánicos y uno o más ácidos inorgánicos. En ciertas realizaciones, el ácido es una mezcla que comprende hasta tres, o hasta dos, ácidos orgánicos. En ciertas realizaciones, el ácido es una mezcla que comprende hasta tres, o hasta dos, ácidos orgánicos halogenados. En ciertas realizaciones, el ácido es una mezcla que comprende hasta tres, o hasta dos, ácidos inorgánicos. En una cierta realización, el ácido es una mezcla de hasta tres, o hasta dos ácidos seleccionados del grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido fórmico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido tricloroacético y perfluoropropiónico ácido. En una realización particular, el ácido es ácido trifluoroacético.

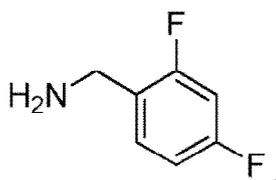
[0160] En realizaciones particulares, cada Hal es independientemente -F o -Cl. En una realización particular, Hal es -F. En ciertas realizaciones, n = 1-3. En ciertas realizaciones, n = 2. En ciertas realizaciones, n = 3. En otras realizaciones, J-1 es



En ciertas realizaciones, J-1 es

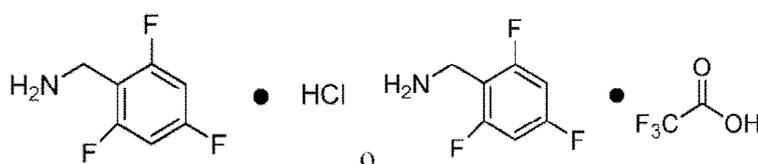


En realizaciones adicionales, J-1 es



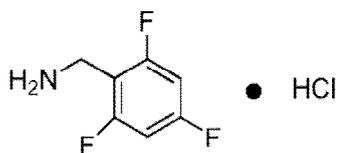
[0161] En otras realizaciones adicionales, J-1 está en forma de una sal o co-cristal, tal como, pero sin limitación, una sal o co-cristal de ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético. En ciertas realizaciones, J-1 es una sal o co-cristal de ácido metanosulfónico.

[0162] Por ejemplo, en ciertas realizaciones, J-1 es:



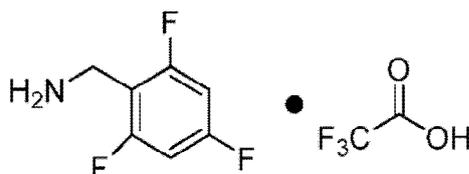
[0163] En una realización particular, J-1 es

5



[0164] En una realización particular, J-1 es

10

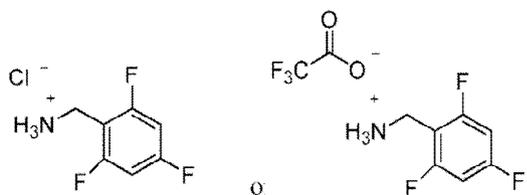


15

[0165] Por ejemplo, en ciertas realizaciones, J-1 es:

20

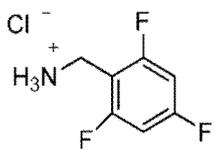
25



30

[0166] En una realización particular, J-1 es

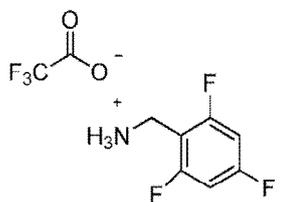
35



[0167] En una realización particular, J-1 es

40

45



50

[0168] En ciertas realizaciones, la reacción se produce a aproximadamente 20 a 70°C, aproximadamente 20 a 60°C, aproximadamente 20 a 50°C, aproximadamente 20 a 40°C, aproximadamente 20 a 30°C, aproximadamente 30 a 80°C, aproximadamente 30 a 70°C, aproximadamente 30 a 60°C, aproximadamente 30 a 50°C, aproximadamente 30 a 40°C, aproximadamente 40 a 80°C, aproximadamente 40 a 70°C, aproximadamente 40 a 60°C, aproximadamente 40 a 50°C, aproximadamente 50 a 80°C, aproximadamente 50 a 70°C, aproximadamente 50 a 60°C, aproximadamente 60 a 80°C, aproximadamente 60 a 70°C, aproximadamente 70 a 80°C, o cualquier subintervalo entre ellos. En realizaciones particulares, la reacción ocurre a aproximadamente 35 a 40°C, aproximadamente 40 a 45°C, aproximadamente 45 a 50°C, o cualquier subintervalo entre ellos.

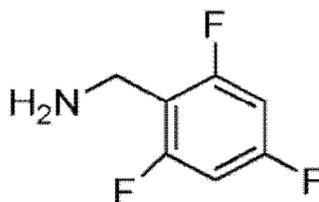
60

[0169] En ciertas realizaciones, el disolvente se elimina a presión reducida. En realizaciones particulares, C-1 se extrae del residuo crudo por extracción con solvente. En una realización particular, el residuo crudo se disuelve en un disolvente orgánico, tal como acetato de etilo, y la capa orgánica se lava con agua. Las capas acuosas combinadas se extraen con un disolvente orgánico, tal como acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se

65

lavan con una solución saturada de bicarbonato de sodio y los lavados de bicarbonato combinados se extraen de nuevo con un disolvente orgánico tal como acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas totales se secan sobre un agente de secado, tal como sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a presión reducida. El material bruto resultante se purifica utilizando cualquier la técnica adecuada, como la cromatografía en gel de sílice para obtener **C-1**.

[0170] En realizaciones particulares, **J-1** se suspende en acetonitrilo, el ácido es ácido trifluoroacético, **J-1** es



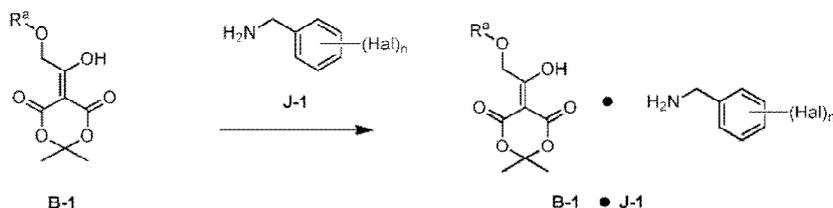
y la reacción se produce a aproximadamente 45 a 50°C.

### 3. Formación de **C-1** a través de la sal **b-1** • **J-1**

[0171] Alternativamente, en ciertas realizaciones, **C-1** se forma a través de la formación de una sal **b-1**•**J-1** siguiendo el procedimiento siguiente.

#### a. Formación de sal **b-1**•**J-1** por adición de **J-1** a **b-1**

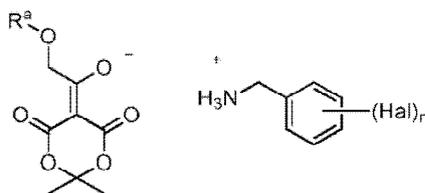
[0172]



[0173] El ácido libre de **b-1** (aproximadamente 1 equivalente) se disuelve en un disolvente, seguido de la adición de **J-1** (aproximadamente 1 a aproximadamente 5 equivalentes). En ciertas realizaciones, la sal se envejece hasta 12 horas, hasta 10 horas, hasta 8 horas, hasta 6 horas, hasta 4 horas o hasta 3 horas. La sal se obtiene mediante cualquier método adecuado conocido en la técnica, que incluye, entre otros, filtración por solvente, extracción, cristalización y cromatografía en gel de sílice.

[0174] En ciertas realizaciones, el disolvente para la reacción anterior es un disolvente polar no prótico o un disolvente aromático. En ciertas realizaciones, el disolvente para la reacción anterior es un disolvente polar no prótico. En ciertas realizaciones, el disolvente para la reacción anterior es un disolvente aromático. Los disolventes no próticos polares ejemplares incluyen, pero no se limitan a, acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, 1,4-dioxano o *N*-metilo-2-pirrolidinona. Los disolventes aromáticos ejemplares para la reacción anterior incluyen, pero no se limitan a, piridina, tolueno, xileno, benceno o clorobenceno. En otras realizaciones adicionales, el disolvente es una mezcla que comprende al menos uno de los disolventes anteriores. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, el disolvente es una mezcla de hasta tres, o hasta dos, disolventes no próticos polares seleccionados del grupo que consiste en acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, 1,4-dioxano y *n*-metilo-2-pirrolidinona. En otras realizaciones, el disolvente es una mezcla de hasta tres, o hasta dos, disolventes aromáticos seleccionados del grupo que consiste en piridina, tolueno, xileno, benceno y clorobenceno. En una realización, el disolvente es una mezcla de hasta tres, o hasta dos, disolventes seleccionados del grupo que consiste en acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, 1,4-dioxano, *N*-metilo-2-pirrolidinona, piridina, tolueno, xileno, benceno y clorobenceno. En una realización adicional, el disolvente es acetonitrilo.

[0175] En algunas realizaciones, **b-1**•**J-1** es:

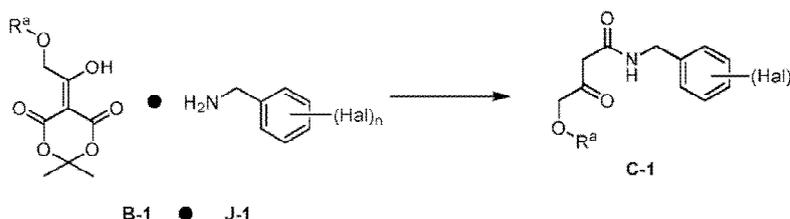


[0176] En ciertas realizaciones, la reacción se agita a aproximadamente 15 a 30°C, aproximadamente 20 a 70°C, aproximadamente 20 a 60°C, aproximadamente 20 a 50°C, aproximadamente 20 a 40°C, aproximadamente 20 a 30°C, aproximadamente 30 a 80°C, aproximadamente 30 a 70°C, aproximadamente 30 a 60°C, aproximadamente 30 a 50°C, aproximadamente 30 a 40°C, aproximadamente 40 a 80°C, aproximadamente 40 a 70°C, aproximadamente 40 a 60°C, aproximadamente 40 a 50°C, aproximadamente 50 a 80°C, aproximadamente 50 a 70°C, aproximadamente 50 a 60°C, aproximadamente 60 a 80°C, aproximadamente 60 a 70°C, aproximadamente 70 a 80°C, o cualquier subintervalo entre ellos. En realizaciones adicionales, la reacción procede de aproximadamente 15 a aproximadamente 25°C.

[0177] En ciertas realizaciones, el disolvente es acetonitrilo y la reacción transcurre de aproximadamente 18 a aproximadamente 25°C. segundo.

#### b. Formación de C-1 a partir de la sal b-1•J-1

[0178]



[0179] La sal **b-1•J-1** (aproximadamente 1 equivalente) se suspende en un disolvente adecuado. La solución resultante se trata con aproximadamente 0,1 a 1 equivalentes de un ácido adecuado. Se deja que la reacción continúe durante aproximadamente 12 a aproximadamente 24 horas a aproximadamente 20 a 80°C, después de lo cual se elimina el disolvente y se recupera **C-1** y se purifica del residuo usando cualquier técnica adecuada conocida en la técnica, como, pero sin limitarse a la extracción con disolventes, cromatografía en gel de sílice, cristalización y filtración.

[0180] En ciertas realizaciones, el disolvente para la reacción anterior es un disolvente polar no prótico o un disolvente aromático. En ciertas realizaciones, el disolvente para la reacción anterior es un disolvente polar no prótico. En ciertas realizaciones, el disolvente para la reacción anterior es un disolvente aromático. Los disolventes no próticos polares ejemplares incluyen, pero no se limitan a, acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, 1,4-dioxano o *N*-metilo-2-pirrolidinona. Los disolventes aromáticos ejemplares para la reacción anterior incluyen, pero no se limitan a, piridina, tolueno, xileno, benceno o clorobenceno. En otras realizaciones adicionales, el disolvente es una mezcla que comprende al menos uno de los disolventes anteriores. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, el solvente es una mezcla de hasta tres, o hasta dos, solventes no próticos polares seleccionados del grupo que consiste en acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, 1,4-dioxano y *N*-metilo-2-pirrolidinona. En otras realizaciones, el disolvente es una mezcla de hasta tres, o hasta dos, disolventes aromáticos seleccionados del grupo que consiste en piridina, tolueno, xileno, benceno y clorobenceno. En una realización, el disolvente es una mezcla de hasta tres, o hasta dos, disolventes seleccionados del grupo que consiste en acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, 1,4-dioxano, *N*-metilo-2-pirrolidinona, piridina, tolueno, xileno, benceno y clorobenceno. En una realización adicional, el disolvente es acetonitrilo.

[0181] En realizaciones particulares, el ácido es un ácido inorgánico, un ácido orgánico o un ácido orgánico halogenado. En ciertas realizaciones, el ácido es un ácido inorgánico. En ciertas realizaciones, el ácido es un ácido orgánico. Los ejemplos de ácidos inorgánicos incluyen, entre otros, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico y ácido yodhídrico. Los ejemplos de ácidos orgánicos incluyen, entre otros, ácido fórmico y ácido acético. En otras realizaciones más, el ácido orgánico es un ácido orgánico halogenado. Los ejemplos de ácidos orgánicos halogenados incluyen, pero no se limitan a, ácido trifluorometanosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido tricloroacético y ácido perfluoropropiónico. En ciertas realizaciones, el ácido es ácido trifluoroacético. En otras realizaciones

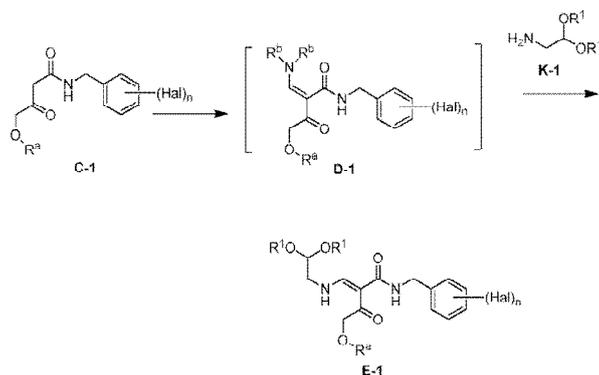
adicionales, el ácido es una mezcla que comprende uno o más ácidos orgánicos y uno o más ácidos inorgánicos. En ciertas realizaciones, el ácido es una mezcla que comprende hasta tres, o hasta dos, ácidos orgánicos. En ciertas realizaciones, el ácido es una mezcla que comprende hasta tres, o hasta dos, ácidos orgánicos halogenados. En ciertas realizaciones, el ácido es una mezcla que comprende hasta tres, o hasta dos, ácidos inorgánicos. En una cierta realización, el ácido es una mezcla de hasta tres, o hasta dos ácidos seleccionados del grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido fórmico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido tricloroacético y perfluoropropiónico ácido. En una realización particular, el ácido es ácido trifluoroacético.

[0182] En ciertas realizaciones, una vez completada la adición, la reacción se calienta a aproximadamente 20 a 70°C, aproximadamente 20 a 60°C, aproximadamente 20 a 50°C, aproximadamente 20 a 40°C, aproximadamente 20 a 30°C, aproximadamente 30 a 80°C, aproximadamente 30 a 70°C, aproximadamente 30 a 60°C, aproximadamente 30 a 50°C, aproximadamente 30 a 40°C, aproximadamente 40 a 80°C, aproximadamente 40 a 70°C, aproximadamente 40 a 60°C, aproximadamente 40 a 50°C, aproximadamente 50 a 80°C, aproximadamente 50 a 70°C, aproximadamente 50 a 60°C, aproximadamente 60 a 80°C, aproximadamente 60 a 70°C, alrededor de 70 a 80°C, o cualquier subintervalo entre ellos. En realizaciones adicionales, la reacción procede a aproximadamente 60°C.

[0183] En realizaciones particulares, el disolvente es acetonitrilo, el ácido es ácido trifluoroacético y la reacción transcurre a aproximadamente 60°C.

**B. Alquilación de C-1 para formar E-1:**

[0184]



[0185] Una solución de aproximadamente un equivalente de C-1 en un disolvente adecuado se trata con aproximadamente uno a uno y medio equivalentes de un acetal de formamida alquilado y se agita a aproximadamente 0 a 60°C durante aproximadamente 10 horas a aproximadamente 18 horas. La reacción se trata con aproximadamente un equivalente de K-1 y se deja que continúe durante aproximadamente una a aproximadamente cuatro horas, y luego se detiene mediante la adición de un ácido. El E-1 luego se extrae y se purifica mediante cualquier método adecuado conocido en la técnica, que incluye, entre otros, la extracción con disolvente, la cristalización y la cromatografía en gel de sílice.

[0186] En una realización particular, el solvente es un solvente orgánico polar no prótico tal como, pero no limitado a, 2-metilo tetrahidrofurano, tetrahidrofurano, acetonitrilo, diisopropilo éter, metilo terc-butilo éter, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1,4-dioxano, N-metilo-2-pirrolidiona, o mezclas de los mismos. En una realización adicional, el disolvente es 2-metilo tetrahidrofurano.

[0187] En ciertas realizaciones, el acetal de formamida alquilado se selecciona del grupo que consiste en N,N-dimetilformamida dimetilo acetal, N,N-dimetilformamida dietilo acetal, N,N-dimetilformamida diisopropilacetal, N,N-dietilformamida dimetilo acetal, y N,N-diisopropilformamida dimetilo acetal. En una realización particular, el acetal de formamida alquilado es N,N-dimetilformamida dimetilo acetal.

[0188] En realizaciones particulares, un equivalente de C-1 se trata con aproximadamente 1,1 equivalentes de la acetal de formamida alquilado.

[0189] En ciertas realizaciones, R<sup>1</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), arilo (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>) o arilo (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>) arilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). En ciertas realizaciones, R<sup>1</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) o arilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) arilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). En ciertas realizaciones, R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En otras realizaciones, R<sup>1</sup> es -CH<sub>3</sub>, es decir, K-1 es aminoacetaldehído dimetilo acetal.

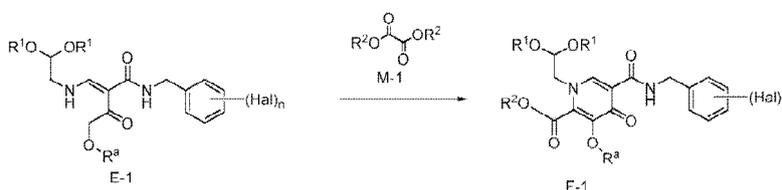
[0190] En ciertas realizaciones, la reacción se interrumpe con un ácido inorgánico, un ácido orgánico o un ácido orgánico halogenado. En ciertas realizaciones, el ácido es un ácido inorgánico. En ciertas realizaciones, el ácido es un ácido orgánico. En ciertas realizaciones, el ácido es un ácido orgánico halogenado. Los ejemplos de ácidos inorgánicos incluyen, entre otros, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico y ácido yodhídrico. Los ejemplos de ácidos orgánicos incluyen, entre otros, ácido fórmico y ácido acético. Los ejemplos de ácidos orgánicos halogenados incluyen, pero no están limitados a, ácido trifluorometanosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido tricloroacético y ácido perfluoropropiónico. En otras realizaciones adicionales, el ácido es una mezcla que comprende uno o más ácidos orgánicos, uno o más ácidos inorgánicos y/o uno o más ácidos orgánicos halogenados. En ciertas realizaciones, el ácido es una mezcla que comprende hasta tres, o hasta dos, ácidos orgánicos. En ciertas realizaciones, el ácido es una mezcla que comprende hasta tres, o hasta dos, ácidos orgánicos halogenados. En ciertas realizaciones, el ácido es una mezcla que comprende hasta tres, o hasta dos, ácidos inorgánicos. En una cierta realización, el ácido es una mezcla de hasta tres, o hasta dos ácidos seleccionados del grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido fórmico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido tricloroacético y ácido perfluoropropiónico. En una realización particular, el ácido es ácido trifluoroacético. En realizaciones particulares, la reacción se interrumpe con ácido clorhídrico. En realizaciones particulares, la reacción se interrumpe con 2N HCl. En ciertas realizaciones, la reacción no se apaga.

[0191] En ciertas realizaciones, la reacción transcurre a aproximadamente 10 a 60°C, aproximadamente 10 a 50°C, aproximadamente 10 a 40°C, aproximadamente 10 a 30°C, aproximadamente 10 a 20°C, 20 a 60°C, aproximadamente 20 a 50°C, aproximadamente 20 a 40°C, aproximadamente 20 a 30°C, aproximadamente 30 a 60°C, aproximadamente 30 a 50°C, aproximadamente 30 a 40°C, aproximadamente 40 a 60°C, aproximadamente 40 a 50°C, aproximadamente 50 a 60°C, o cualquier subintervalo entre ellos. En realizaciones particulares, la reacción procede a temperatura ambiente. En realizaciones adicionales, la reacción procede de aproximadamente 15 a aproximadamente 25°C.

[0192] En realizaciones particulares, el disolvente es 2-metilo tetrahidrofurano, la acetal de formamida alquilado es *N,N*-dimetilformamida dimetilacetal, R<sup>1</sup> es -CH<sub>3</sub>, y la reacción transcurre de aproximadamente 18 a aproximadamente 23°C.

### C. Ciclización de E-1 para formar F-1:

[0193]



[0194] En realizaciones particulares, una solución de aproximadamente un equivalente de E-1 y aproximadamente de uno a cinco equivalentes de M-1 en un primer disolvente adecuado se combina y se enfría a aproximadamente 0 a 5°C. En ciertas realizaciones, la base se introduce lentamente en la mezcla de reacción, mientras que la temperatura interna de la reacción se mantiene fría durante toda la adición (p. ej., por debajo de la temperatura ambiente, o por debajo de aproximadamente 25°C, o por debajo de aproximadamente 20°C, o por debajo de aproximadamente 15°C). Una vez que se completa la adición, la reacción se calienta a aproximadamente 20 a 80°C durante al menos aproximadamente 14 horas.

[0195] Después de este tiempo, la reacción puede diluirse con una solución ácida acuosa y un disolvente orgánico adecuado adicional y el producto extraerse y purificarse mediante cualquier método adecuado conocido en la técnica, que incluye, entre otros, la extracción con disolvente, la cristalización, y cromatografía en gel de sílice. En ciertas realizaciones, la solución ácida acuosa es ácido clorhídrico y ácido acético. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, la solución ácida acuosa es ácido acético glacial.

[0196] En realizaciones particulares, el primer disolvente es uno o más alcoholes, uno o más disolventes orgánicos polares, o una mezcla de o más alcoholes y uno o más disolventes orgánicos polares. En ciertas realizaciones, el primer disolvente es hasta tres alcoholes, hasta tres disolventes orgánicos polares, o una mezcla de los mismos (es decir, una mezcla de hasta tres, o hasta dos, alcoholes y hasta tres, o hasta dos, disolventes orgánicos polares). En ciertas realizaciones, el primer disolvente es uno o dos alcoholes, uno o dos disolventes orgánicos polares, o una mezcla de los mismos (es decir, una mezcla de uno o dos alcoholes y uno o dos disolventes orgánicos polares). En ciertas realizaciones, el primer disolvente es un alcohol. En ciertas realizaciones, el primer disolvente es un disolvente orgánico polar. Los alcoholes ejemplares incluyen, pero no se limitan a, metanol, etanol, *N*-propanol, 2-propanol, butanol y terc-butanol. Los disolventes orgánicos polares ejemplares incluyen, pero no se limitan a, acetona, acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, 1,4-dioxano y *n*-metilo-2-pirrolidiona. En ciertas

realizaciones, el primer disolvente es metanol, etanol, *N*-propanol, 2-propanol, butanol, *tert*-butanol acetona, acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, 1,4-dioxano o *n*-metilo-2-pirrolidinona. En una cierta realización, el primer disolvente es metanol.

5 **[0197]** En realizaciones particulares, la base es un hidruro de metal, un alcóxido o una bis(trialquilsililo) amida. En ciertas realizaciones, la base es un hidruro metálico. En ciertas realizaciones, la base es un alcóxido. En ciertas realizaciones, la base es una bis(trialquilsililo) amida. Los hidruros metálicos ejemplares incluyen, pero no se limitan a hidruro de litio, hidruro de sodio e hidruro de potasio. Los ejemplos de alcóxidos incluyen, pero no se limitan a, metóxido de sodio, *tert*-butóxido de sodio, etóxido de sodio, *tert*-butóxido de potasio, etóxido de potasio, *tert*-pentóxido de sodio y *tert*-butóxido de litio. Las bases de bis(trialquilsililo) amida ejemplares incluyen, pero no se limitan a, bis(trimetilsililo) amida de litio, bis(trimetilsililo) amida de sodio y bis(trimetilsililo) amida de potasio. En otras realizaciones adicionales, la base es una mezcla de al menos una de las bases anteriores. En ciertas realizaciones, la base es una mezcla de hasta tres, o hasta dos, hidruros metálicos. En ciertas realizaciones, la base es una mezcla de hasta tres, o hasta dos, alcóxidos. En ciertas realizaciones, la base es una mezcla de hasta tres, o hasta dos, bis(trialquilsililo) amidas metálicas. En ciertas realizaciones, la base es una mezcla de hasta tres o hasta dos de las siguientes bases: hidruro de litio, hidruro de sodio, hidruro de potasio, metóxido de sodio, *tert*-butóxido de sodio, etóxido de sodio, *tert*-butóxido de potasio, potasio etóxido, *tert*-pentóxido de sodio, *tert*-butóxido de litio, bis(trimetilsililo) amida de litio, bis(trimetilsililo) amida de sodio o bis(trimetilsililo) amida de potasio. En realizaciones particulares, la base es metóxido de sodio.

15 **[0198]** En ciertas realizaciones, R<sup>2</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), arilo (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>) o arilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) arilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). En ciertas realizaciones, R<sup>2</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), o arilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) arilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). En ciertas realizaciones, R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En ciertas realizaciones, R<sup>2</sup> es -CH<sub>3</sub>.

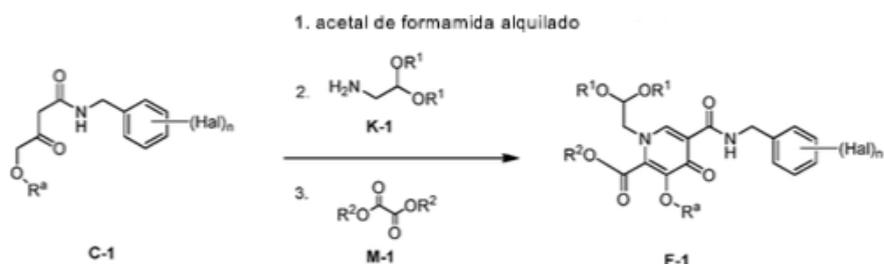
25 **[0199]** En ciertas realizaciones, después de que se completa la adición, la reacción se calienta a aproximadamente 20 a 70°C, aproximadamente 20 a 60°C, aproximadamente 20 a 50°C, aproximadamente 20 a 40°C, aproximadamente 20 a 30°C, aproximadamente 30 a 80°C, aproximadamente 30 a 70°C, aproximadamente 30 a 60°C, aproximadamente 30 a 50°C, aproximadamente 30 a 40°C, aproximadamente 40 a 80°C, aproximadamente 40 a 70°C, aproximadamente 40 a 60°C, aproximadamente 40 a 50°C, aproximadamente 50 a 80°C, aproximadamente 50 a 70°C, aproximadamente 50 a 60°C, aproximadamente 60 a 80°C, aproximadamente 60 a 70°C, alrededor de 70 a 80°C, o cualquier subintervalo entre ellos.

35 **[0200]** En realizaciones particulares, el primer disolvente es un alcohol, la base es un alcóxido, una vez completada la adición, la reacción se calienta a aproximadamente 40 a aproximadamente 50°C y R<sup>2</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).

**[0201]** En realizaciones particulares, el primer disolvente es metanol, la base es metóxido de sodio, una vez que se completa la adición, la reacción se calienta a aproximadamente 40 a aproximadamente 50°C y R<sup>2</sup> es -CH<sub>3</sub>.

#### D. Alquilación y ciclación de C-1 para formar F-1:

40 **[0202]**



55 **[0203]** En ciertas realizaciones, aproximadamente un equivalente de C-1 y aproximadamente 1 a aproximadamente 5 equivalentes de un acetal de mamida alquilado se combinan en un recipiente de reacción, y la mezcla de reacción se agita durante aproximadamente 30 minutos. En ciertas realizaciones, aproximadamente un equivalente de C-1 y aproximadamente 1 a aproximadamente 3 equivalentes de un acetal de formamida alquilado se combinan en un recipiente de reacción. Se añaden un primer disolvente adecuado y aproximadamente un equivalente de K-1 a la mezcla, y se deja que la reacción continúe durante varias horas, después de lo cual el primer disolvente se elimina por cualquier medio adecuado conocido en la técnica.

65 **[0204]** El material resultante se disuelve en un segundo disolvente adecuado y se agregan de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 equivalentes de M-1. La mezcla de reacción se enfría a aproximadamente 0°C a aproximadamente 5°C, y luego se agregan lentamente de la mezcla de reacción aproximadamente uno y medio a dos equivalentes de una base. La temperatura interna de la reacción se mantiene fría durante toda la adición (p. ej.,

por debajo de la temperatura ambiente o por debajo de unos 25°C, o por debajo de unos 20°C, o por debajo de unos 15°C). Una vez que se completa la adición, la reacción se calienta a aproximadamente 20 a 80°C durante aproximadamente 8 a aproximadamente 16 horas.

5 **[0205]** Una vez transcurrido este tiempo, la reacción se enfría a temperatura ambiente, se detiene mediante la adición de un ácido y se diluye con la adición de un disolvente orgánico. El producto, **F-1**, puede luego extraerse y purificarse mediante cualquier método adecuado conocido en la técnica, que incluye, entre otros, la extracción con disolvente, la cristalización y la cromatografía en gel de sílice.

10 **[0206]** En ciertas realizaciones, R<sup>a</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), arilo (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>) o arilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) arilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). En ciertas realizaciones, R<sup>a</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) o arilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) arilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). En ciertas realizaciones, R<sup>a</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En ciertas realizaciones, R<sup>a</sup> es -CH<sub>3</sub>.

15 **[0207]** En una realización particular, el primer disolvente es un disolvente orgánico polar no prótico tal como, pero no limitado a, 2-metilo tetrahidrofurano, tetrahidrofurano, acetonitrilo, diisopropilo éter, metilo *terc*-butilo éter, *N,N*-dimetilformamida., *N,N*-dimetilacetamida, 1,4-dioxano, *N*-metilo-2-pirrolidinona, o mezclas de los mismos. En una realización adicional, el primer disolvente es 2-metilo tetrahidrofurano.

20 **[0208]** En ciertas realizaciones, el acetal de formamida alquilado se selecciona del grupo que consiste en *N,N*-dimetilformamida dimetilo acetal, *N,N*-dimetilformamida dietilo acetal, *N,N*-dimetilformamida diisopropilacetal, *N,N*-diethylformamida dimetilo acetal, y *N,N*-diisopropilformamida dimetilo acetal. En una realización particular, el acetal de formamida alquilado es *N,N*-dimetilformamida dimetilo acetal.

25 **[0209]** En ciertas realizaciones, R<sup>1</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), arilo (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>) o arilo (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>) arilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). En ciertas realizaciones, R<sup>1</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) o arilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) arilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). En ciertas realizaciones, R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En otras realizaciones, R<sup>1</sup> es -CH<sub>3</sub>, es decir, **K-1** es aminoacetaldehído dimetilo acetal.

30 **[0210]** En realizaciones particulares, la base es un hidruro metálico, una base de bis(trialquilsililo) amida, o un alcóxido. En ciertas realizaciones, la base es un hidruro metálico. En realizaciones particulares, la base es una base de bis(trialquilsililo) amida. En realizaciones particulares, la base es un alcóxido. Los hidruros metálicos ejemplares incluyen, pero no se limitan a hidruro de litio, hidruro de sodio e hidruro de potasio. Las bases de bis(trialquilsililo) amida ejemplares incluyen, pero no se limitan a, bis(trimetilsililo) amida de litio, bis(trimetilsililo) amida de sodio y bis(trimetilsililo) amida de potasio. Los ejemplos de alcóxidos incluyen, entre otros, metóxido de sodio, *terc*-butóxido de sodio, etóxido de sodio, *terc*-butóxido de potasio, etóxido de potasio, *terc*-pentóxido de sodio y *terc*-butóxido de litio. En otras realizaciones adicionales, la base es una mezcla de al menos una de las bases anteriores. En ciertas realizaciones, la base es una mezcla de hasta tres, o hasta dos, hidruros metálicos. En ciertas realizaciones, la base es una mezcla de hasta tres, o hasta dos, base bis(trialquilsililo) amida. En ciertas realizaciones, la base es una mezcla de hasta tres, o hasta dos, alcóxidos. En ciertas realizaciones, la base es una mezcla de hasta tres, o hasta dos bases seleccionadas del grupo que consiste en hidruro de litio, hidruro de sodio, hidruro de potasio, bis(trimetilsililo) amida de litio, bis(trimetilsililo) amida de sodio, amida de potasio bis(trimetilsililo) amida, metóxido de sodio, *terc*-butóxido de sodio, etóxido de sodio, *terc*-butóxido de potasio, etóxido de potasio, *terc*-pentóxido de sodio y *terc*-butóxido de litio. En realizaciones particulares, la base es metóxido de sodio. En realizaciones particulares, se añade una solución de base en alcohol a la reacción. Un alcohol adecuado incluye, pero no se limita a, metanol, etanol, *n*-propanol, 2-propanol, butanol o *terc*-butanol. En una cierta realización, la base es metóxido de sodio. En una cierta realización, la base se agrega como solución al 30% de metóxido de sodio en metanol.

35 **[0211]** En realizaciones particulares, el segundo disolvente es un alcohol o un disolvente polar. En ciertas realizaciones, el segundo disolvente es un alcohol. En ciertas realizaciones, el segundo disolvente es un disolvente polar. Los alcoholes ejemplares incluyen, pero no se limitan a, metanol, etanol, *n*-propanol, 2-propanol, butanol y *terc*-butanol. Los disolventes orgánicos polares ejemplares incluyen, pero no se limitan a, acetona, acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, 1,4-dioxano o *n*-metilo-2-pirrolidinona. En una cierta realización, el segundo disolvente es metanol.

40 **[0212]** En ciertas realizaciones, R<sup>2</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), arilo (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>) o arilo (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>) alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). En ciertas realizaciones, R<sup>2</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), o arilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) arilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). En ciertas realizaciones, R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En ciertas realizaciones, R<sup>2</sup> es -CH<sub>3</sub>.

45 **[0213]** En ciertas realizaciones, una vez completada la adición, la reacción se calienta a aproximadamente 20 a 70°C, aproximadamente 20 a 60°C, aproximadamente 20 a 50°C, aproximadamente 20 a 40°C, aproximadamente 20 a 30°C C, aproximadamente 30 a 80°C, aproximadamente 30 a 70°C, aproximadamente 30 a 60°C, aproximadamente 30 a 50°C, aproximadamente 30 a 40°C, aproximadamente 40 a 80°C, aproximadamente 40 a 70°C, aproximadamente 40 a 60°C, aproximadamente 40 a 50°C, aproximadamente 50 a 80°C, aproximadamente 50 a 70°C, aproximadamente 50 a 60°C, aproximadamente 60 a 80°C, aproximadamente 60 a 70°C, aproximadamente 70 a 80°C, o cualquier subintervalo entre ellos.

50 **[0214]** En realizaciones particulares, R<sup>a</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), el primer disolvente es 2-metilo tetrahidrofurano, el acetal

de formamida alquilado es *N,N*-dimetilformamida dimetilacetil,  $R^1$  es alquilo ( $C_1$ - $C_4$ ), la base es un alcóxido, el segundo disolvente es un alcohol, una vez que se completa la adición, la reacción se calienta a aproximadamente 40 a aproximadamente 50°C, y  $R^2$  es alquilo ( $C_1$ - $C_4$ ).

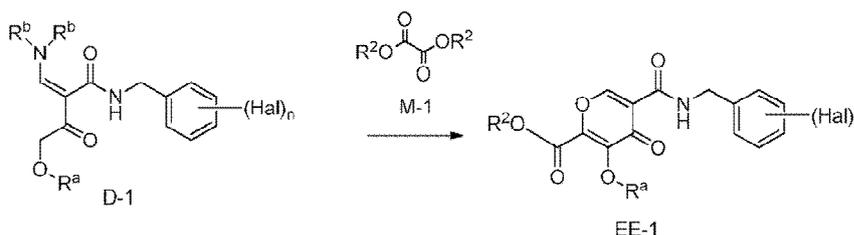
5 [0215] En realizaciones particulares,  $R^a$  es  $-CH_3$ , el primer disolvente es 2-metilo tetrahidrofurano, el acetal de formamida alquilado es *N,N*-dimetilformamida dimetilacetil,  $R^1$  es  $-CH_3$ , la base es metóxido de sodio, el segundo disolvente es metanol. Después de que se completa la adición, la reacción se calienta a aproximadamente 40 a aproximadamente 50°C, y  $R^2$  es  $-CH_3$ .

## 10 E. Preparación de EE-1 a partir de D-1

[0216]

15

20



25

[0217] D-1 se hace reaccionar con M-1 para dar EE-1. Por ejemplo. D-1 se disuelve en un disolvente adecuado y se agregan de 1 a aproximadamente 5 equivalentes de **M-1**. La mezcla de reacción se enfría a aproximadamente 0°C a aproximadamente 5°C, y luego se agregan lentamente de la mezcla de reacción aproximadamente uno y medio a dos equivalentes de una base. La temperatura interna de la reacción se mantiene fría durante toda la adición (p. ej., por debajo de la temperatura ambiente o por debajo de unos 25°C, o por debajo de unos 20°C, o por debajo de unos 15°C). Una vez que se completa la adición, la reacción se calienta a aproximadamente 20 a 80°C durante aproximadamente 8 a aproximadamente 16 horas.

35

[0218] Una vez transcurrido este tiempo, la reacción se enfría a temperatura ambiente, se detiene mediante la adición de un ácido y se diluye con la adición de un disolvente orgánico. El producto, EE-1, puede luego extraerse y purificarse mediante cualquier método adecuado conocido en la técnica, que incluye, entre otros, la extracción con disolvente, la cristalización y la cromatografía en gel de sílice.

40

[0219] En ciertas realizaciones,  $R^a$  es alquilo ( $C_1$ - $C_4$ ), arilo ( $C_6$ - $C_{10}$ ) o arilo ( $C_1$ - $C_{10}$ ) arilo ( $C_1$ - $C_4$ ). En ciertas realizaciones,  $R^a$  es alquilo ( $C_1$ - $C_4$ ), arilo ( $C_6$ - $C_{10}$ ) o arilo ( $C_1$ - $C_{10}$ ) arilo ( $C_1$ - $C_4$ ). En ciertas realizaciones,  $R^a$  es alquilo  $C_1$ - $C_4$ . En realizaciones particulares,  $R^a$  es  $-CH_3$ .

45

[0220] En ciertas realizaciones,  $R^b$  es alquilo ( $C_1$ - $C_4$ ), arilo ( $C_2$ - $C_{10}$ ) o arilo ( $C_2$ - $C_{10}$ ) arilo ( $C_1$ - $C_4$ ). En ciertas realizaciones, en ciertas realizaciones, cada  $R^b$  es, independientemente alquilo ( $C_1$ - $C_4$ ), arilo ( $C_6$ - $C_{10}$ ) o arilo ( $C_6$ - $C_{10}$ ) ( $C_1$ - $C_4$ ). En ciertas realizaciones,  $R^b$  es alquilo  $C_1$ - $C_4$ . En realizaciones adicionales,  $R^b$  es  $-CH_3$ . En ciertas realizaciones, en ciertas realizaciones, cada  $R^b$  es  $-CH_3$ .

50

[0221] En realizaciones particulares, la base es un carbonato inorgánico, un hidruro metálico, o un alcóxido, o una mezcla de los mismos. En realizaciones particulares, la base es un carbonato inorgánico. En realizaciones particulares, la base es un hidruro metálico. En realizaciones particulares, la base es un alcóxido. Los carbonatos inorgánicos ejemplares incluyen, sin limitación, carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio y carbonato de cesio. Los hidruros metálicos ejemplares incluyen, sin limitación, hidruro de sodio e hidruro de potasio. Los ejemplos de alcóxidos incluyen, sin limitación, metóxido de sodio, *terc*-butóxido de sodio, etóxido de sodio, *terc*-butóxido de potasio, etóxido de potasio, *terc*-pentóxido de sodio y *terc*-butóxido de litio. En ciertas realizaciones, la base es una mezcla de hasta tres, o en otras realizaciones, hasta dos, carbonatos inorgánicos. En ciertas realizaciones, la base es una mezcla de hasta tres, o en otras realizaciones, hasta dos, hidruros metálicos. En ciertas realizaciones, la base es una mezcla de hasta tres, o en otras realizaciones, hasta dos, alcóxidos. En ciertas realizaciones, la base es una mezcla de hasta tres, o en otras realizaciones, hasta dos, bases seleccionadas del grupo que consiste en carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidruro de sodio, hidruro de potasio, sodio *terc*-butóxido, etóxido de sodio, *terc*-butóxido de potasio, etóxido de potasio, *terc*-penóxido de sodio y *terc*-butóxido de litio. En realizaciones particulares, la base es metóxido de sodio.

60

65

[0222] En realizaciones particulares, el disolvente es un alcohol o un disolvente polar. En ciertas realizaciones, el disolvente es un alcohol. En ciertas realizaciones, el disolvente es un disolvente polar. Los alcoholes ejemplares incluyen, pero no se limitan a, metanol, etanol, *n*-propanol, 2-propanol, butanol y *terc*-butanol. Los disolventes orgánicos polares ejemplares incluyen, pero no se limitan a, acetona, acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-

dimetilacetamida, 1,4-dioxano o *N*-metilo-2-pirrolidinona. En una cierta realización, el disolvente es *N*-metilo-2-pirrolidinona.

[0223] En ciertas realizaciones, la reacción se interrumpe con un ácido inorgánico, un ácido orgánico o un ácido orgánico halogenado. En ciertas realizaciones, el ácido es un ácido inorgánico. En ciertas realizaciones, el ácido es un ácido orgánico. En ciertas realizaciones, el ácido es un ácido orgánico halogenado. Los ejemplos de ácidos inorgánicos incluyen, entre otros, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico y ácido yodhídrico. Los ejemplos de ácidos orgánicos incluyen, entre otros, ácido fórmico y ácido acético. Los ejemplos de ácidos orgánicos halogenados incluyen, pero no están limitados a, ácido trifluorometanosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido tricloroacético y ácido perfluoropropiónico. En otras realizaciones adicionales, el ácido es una mezcla que comprende uno o más ácidos orgánicos, uno o más ácidos inorgánicos y/o uno o más ácidos orgánicos halogenados. En ciertas realizaciones, el ácido es una mezcla que comprende hasta tres, o hasta dos, ácidos orgánicos. En ciertas realizaciones, el ácido es una mezcla que comprende hasta tres, o hasta dos, ácidos orgánicos halogenados. En ciertas realizaciones, el ácido es una mezcla que comprende hasta tres, o hasta dos, ácidos inorgánicos. En una cierta realización, el ácido es una mezcla de hasta tres o hasta dos ácidos seleccionados del grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido fórmico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido tricloroacético y ácido perfluoropropiónico. En una realización particular, el ácido es ácido trifluoroacético. En realizaciones particulares, la reacción se interrumpe con ácido clorhídrico. En realizaciones particulares, la reacción se interrumpe con 2 N HCl. En ciertas realizaciones, la reacción no se apaga.

[0224] En ciertas realizaciones, R<sup>2</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), arilo (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>) o arilo (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>) alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). En ciertas realizaciones, R<sup>2</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), o arilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) arilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). En ciertas realizaciones, R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En ciertas realizaciones, R<sup>2</sup> es -CH<sub>3</sub>.

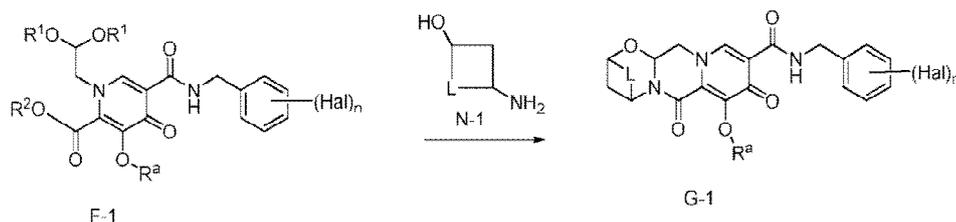
[0225] En ciertas realizaciones, una vez completada la adición, la reacción se calienta a aproximadamente 20 a 80°C, aproximadamente 20 a 80°C, aproximadamente 20 a 60°C, aproximadamente 20 a 50°C, aproximadamente 20 a 40°C C, aproximadamente 20 a 30°C, aproximadamente 30 a 80°C, aproximadamente 30 a 70°C, aproximadamente 30 a 60°C, aproximadamente 30 a 50°C, aproximadamente 30 a 40°C, aproximadamente 40 a 80°C, aproximadamente 40 a 70°C, aproximadamente 40 a 60°C, aproximadamente 40 a 50°C, aproximadamente 50 a 80°C, aproximadamente 50 a 70°C, aproximadamente 50 a 60°C, aproximadamente 60 a 80°C, aproximadamente 60 a 70°C, aproximadamente 70 a 80°C, o cualquier subintervalo entre ellos.

[0226] En realizaciones particulares, R<sup>2</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cada R<sup>b</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que son iguales o diferentes, R<sup>a</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), la base es un alcóxido y el disolvente es un solvente orgánico.

[0227] En realizaciones particulares, R<sup>2</sup> es -CH<sub>3</sub>, cada R<sup>b</sup> es -CH<sub>3</sub>, R<sup>a</sup> es -CH<sub>3</sub>, la base es metóxido de sodio y el disolvente es *N*-metilo-2-pirrolidinona.

#### F. Condensación de F-1 con N-1 para formar G-1:

[0228]



[0229] Un equivalente de F-1 y un disolvente adecuado se combinan en un recipiente de reacción, se agregan aproximadamente 5 a 8 equivalentes de un primer ácido y aproximadamente 0,2 a aproximadamente 0,5 equivalente de un segundo ácido. La reacción puede tener lugar entre aproximadamente 20 y aproximadamente 100°C.

[0230] La reacción se deja continuar durante aproximadamente 2 a aproximadamente 5 horas, después de lo cual se introducen lentamente en el recipiente de reacción aproximadamente 1,5 equivalentes de N-1 y aproximadamente 2 a aproximadamente 3 equivalentes de una base. Una vez completada la adición, se deja que la reacción progrese durante al menos aproximadamente 1 hora.

[0231] Se añaden agua y un disolvente adicional al recipiente de reacción y se extrae G-1 y se purifica mediante cualquier método adecuado conocido en la técnica, que incluye, entre otros, la extracción con disolvente, la cromatografía en gel de sílice y la cristalización.

[0232] En realizaciones particulares, el disolvente es un disolvente orgánico polar no prótico, tal como, pero no

limitado a, tetrahidrofurano, acetonitrilo, diisopropilo éter, metilo *terc*-butilo éter, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, 1,4-dioxano o *N*-metilo-2-pirrolidinona, o mezclas de los mismos. En ciertas realizaciones, el disolvente es una mezcla de uno, dos o tres, o en ciertas realizaciones, una mezcla de uno o dos de los siguientes disolventes: tetrahidrofurano, acetonitrilo, diisopropilo éter, metilo *terc*-butilo éter, *N,N*-dimetilformamida., *N,N*-dimetilacetamida, 1,4-dioxano o *N*-metilo-2-pirrolidinona. En realizaciones adicionales, el disolvente es acetonitrilo.

**[0233]** En ciertas realizaciones, el primer ácido es un ácido orgánico, un ácido carboxílico orgánico o un ácido inorgánico. En ciertas realizaciones, el primer ácido es un ácido orgánico. En ciertas realizaciones, el primer ácido es un ácido carboxílico orgánico. En ciertas realizaciones, el primer ácido es un ácido inorgánico. Los ácidos orgánicos ejemplares incluyen, entre otros, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico y ácido trifluoroacético. Los ejemplos de ácidos carboxílicos orgánicos incluyen, entre otros, ácido acético, ácido fórmico, ácido butírico, ácido propiónico y ácido benzoico. Los ejemplos de ácidos inorgánicos incluyen, pero no se limitan a, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido fosfórico o ácido sulfúrico. En otras realizaciones adicionales, el primer ácido es ácido acético.

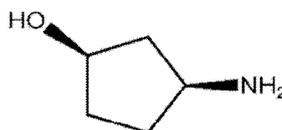
**[0234]** En ciertas realizaciones, el segundo ácido es un ácido orgánico, un ácido carboxílico orgánico o un ácido inorgánico. En ciertas realizaciones, el segundo ácido es un ácido orgánico. En ciertas realizaciones, el segundo ácido es un ácido carboxílico orgánico. En ciertas realizaciones, el primer ácido es un ácido inorgánico. Los ácidos orgánicos ejemplares incluyen, pero no se limitan a, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico y ácido trifluoroacético. Los ácidos inorgánicos ejemplares incluyen, pero no se limitan a, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico y ácido sulfúrico. Los ejemplos de ácidos carboxílicos orgánicos incluyen, entre otros, ácido acético, ácido fórmico, ácido butírico, ácido propiónico o ácido benzoico. En realizaciones particulares, el segundo ácido es ácido metanosulfónico o ácido fórmico.

**[0235]** En ciertas realizaciones, el primer ácido es ácido acético y el segundo ácido es ácido metanosulfónico.

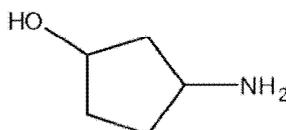
**[0236]** En ciertas realizaciones, el primer ácido y el segundo ácido son el mismo ácido. En otras realizaciones más, el primer ácido y el segundo ácido son ácido fórmico o ácido acético.

**[0237]** En ciertas realizaciones, **N-1** está en solución cuando se agrega a la mezcla de reacción.

**[0238]** En otras realizaciones, L es  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ , es decir, **N-1** es (1R, 3S)-3-aminociclopentan-1-ol:



En algunas realizaciones, **N-1** es

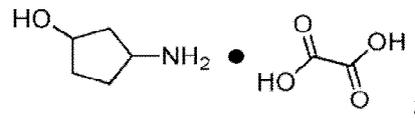


(3-aminociclopentanol).

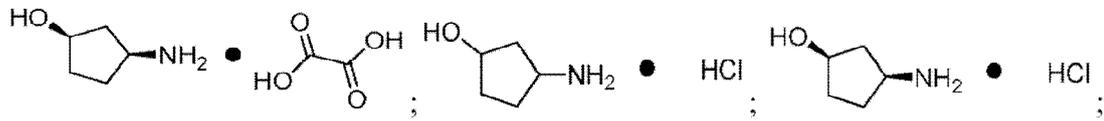
**[0239]** En realizaciones particulares, **N-1** es una sal o co-cristal. Las sales o co-cristales adecuados de **N-1** incluyen, pero no se limitan a, ácido oxálico, ácido clorhídrico, ácido mandélico, ácido R-mandélico y ácido S-mandélico. Las sales o co-cristales adecuados de **N-1** incluyen, pero no se limitan a, ácido benzoico, naproxeno, S-naproxeno y R-naproxeno.

**[0240]** En realizaciones adicionales, **N-1** es

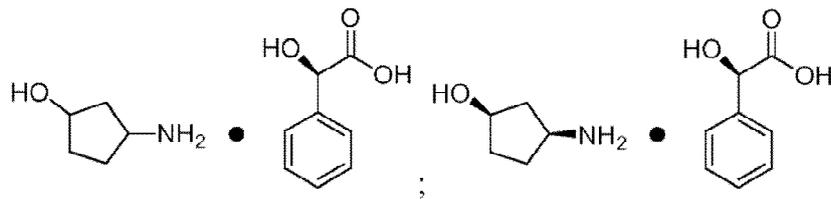
5



10

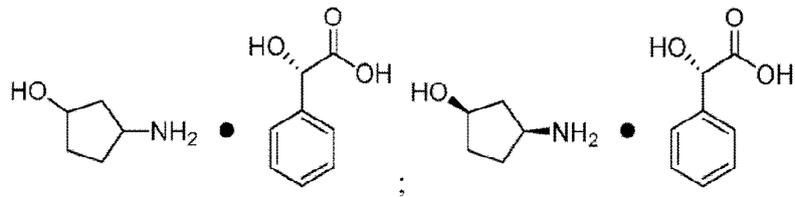


15



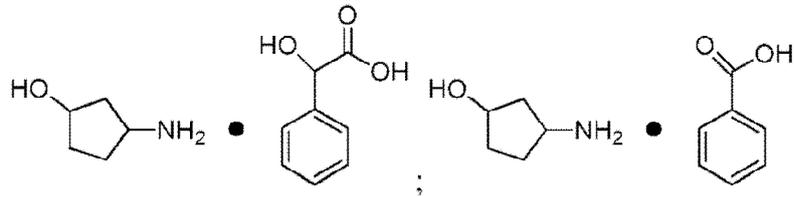
20

25



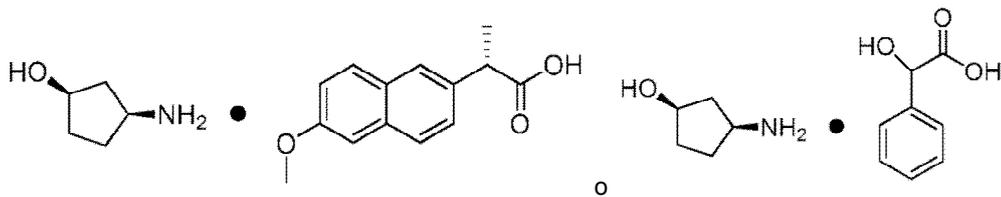
30

35



40

45



50

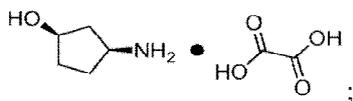
[0241] En otras realizaciones adicionales, N-1 es;

55

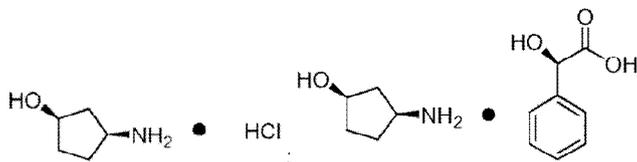
60

65

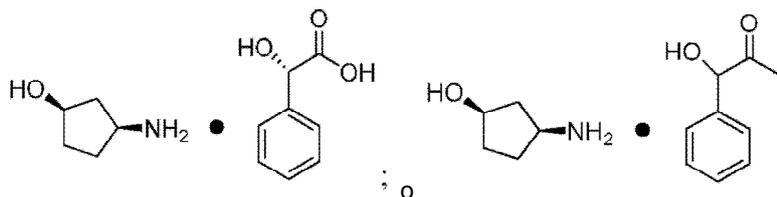
5



10



15



20

25

30

35

40

**[0242]** En ciertas realizaciones, después de la adición del ácido, la reacción se mantiene a aproximadamente 20 a aproximadamente 90°C, aproximadamente 20 a aproximadamente 80°C, aproximadamente 20 a aproximadamente 70°C, aproximadamente 20 a aproximadamente 60°C, aproximadamente 20 a aproximadamente 50°C, aproximadamente 20 a aproximadamente 40°C, aproximadamente 20 a aproximadamente 30°C, aproximadamente 30 a aproximadamente 100°C, aproximadamente 30 a aproximadamente 90°C, aproximadamente 30 a aproximadamente 80°C, aproximadamente 30 a aproximadamente 70°C, aproximadamente 30 a aproximadamente 60°C, aproximadamente 30 a aproximadamente 50°C, aproximadamente 30 a aproximadamente 40°C, aproximadamente 40 a aproximadamente 100°C, aproximadamente 40 a aproximadamente 90°C, aproximadamente 40 a aproximadamente 80°C, aproximadamente 40 a aproximadamente 70°C, aproximadamente 40 a aproximadamente 60°C, aproximadamente 40 a aproximadamente 50°C, aproximadamente 50 a aproximadamente 100°C, aproximadamente 50 a aproximadamente 90°C, aproximadamente 50 a aproximadamente 80°C, aproximadamente 50 a aproximadamente 70°C, aproximadamente 50 a aproximadamente 60°C, aproximadamente 60 a aproximadamente 100°C, aproximadamente 60 a aproximadamente 90°C, aproximadamente 60 a aproximadamente 80°C, aproximadamente 60 a aproximadamente 70°C, alrededor de 70 a alrededor de 80°C, o cualquier subintervalo entre ellos. En otras realizaciones adicionales, después de la adición del (de los) ácido(s), la reacción se mantiene a aproximadamente 65 a aproximadamente 70°C, aproximadamente 70 a aproximadamente 75°C, aproximadamente 75 a aproximadamente 80°C, o cualquier subintervalo entre ellos.

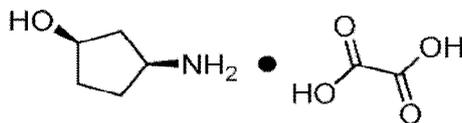
45

**[0243]** En realizaciones particulares, el disolvente es acetonitrilo, el primer ácido es un ácido carboxílico orgánico, el segundo ácido es un ácido carboxílico orgánico y, después de la adición de los ácidos, la reacción se mantiene a aproximadamente 70 a aproximadamente 75°C.

50

**[0244]** En realizaciones particulares, el disolvente es acetonitrilo, el primer ácido es ácido acético, el segundo ácido es ácido metanosulfónico, después de la adición de los ácidos, la reacción se mantiene a aproximadamente 70 a aproximadamente 75°C, y **N-1** es

55

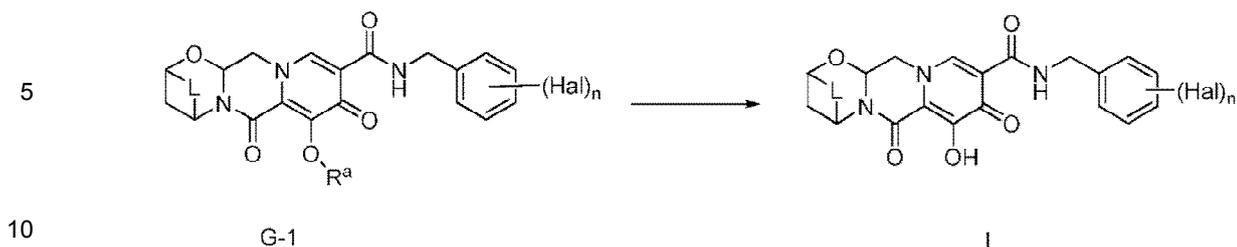


60

**G. Desprotección de G-1 para formar un compuesto de Fórmula I:**

65

**[0245]**



15 **[0246]** Un recipiente de reacción se carga con aproximadamente un equivalente de G-1 y un disolvente adecuado. Se añaden a la solución aproximadamente dos o tres equivalentes de una sal metálica, un ácido de Lewis u otro reactivo. La suspensión resultante se agita a aproximadamente 40 a aproximadamente 100°C durante aproximadamente diez minutos a aproximadamente tres horas. La reacción se detiene mediante la adición de un ácido y luego se extrae un compuesto de Fórmula I y se purifica mediante cualquier técnica adecuada conocida en la técnica, tal como, pero sin limitación, extracción con disolvente, HPLC preparativa y cristalización.

20 **[0247]** En una realización particular, el solvente es un solvente orgánico polar no prótico tal como, pero no limitado a, 2-metilo tetrahidrofurano, tetrahidrofurano, acetonitrilo, diisopropilo éter, metilo *terc*-butilo éter, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, 1,4-dioxano, *N*-metilo-2-pirrolidinona, o mezclas de los mismos. En una realización adicional, el disolvente es acetonitrilo.

25 **[0248]** En ciertas realizaciones, el G-1 reacciona con al menos un reactivo seleccionado del grupo que consiste en sales metálicas, ácidos de Lewis, etanolato de sodio, hexametildisiloxano de sodio, ácido trifluoroacético y combinaciones de los mismos.

30 **[0249]** En otras realizaciones, la sal metálica se selecciona del grupo que consiste en bromuro de magnesio, cloruro de litio, bromuro de litio y yoduro de litio. En otras realizaciones adicionales, la sal metálica es cloruro de litio.

35 **[0250]** En realizaciones particulares, el ácido de Lewis se selecciona del grupo que consiste en eterato de metilo trifluoruro de boro, dietileterato de trifluoruro de boro, eterato de dibutilo de trifluoruro de boro, cloruro de aluminio, bromuro de aluminio, tricloruro de boro, tribromuro de boro, clorotrimetilsilano, yodotrimetilsilano, paladio y dietileterato de trifluoruro de boro. En ciertas realizaciones, el ácido de Lewis se selecciona del grupo que consiste en clorotrimetilsilano, yodotrimetilsilano, etanolato de sodio, hexametildisiloxano de sodio, paladio, dietilo eterato de trifluoruro de boro y ácido trifluoroacético.

40 **[0251]** En realizaciones particulares, otros reactivos adecuados para facilitar la conversión son etanolato de sodio, hexametildisiloxano de sodio y ácido trifluoroacético.

45 **[0252]** En realizaciones particulares, la desprotección de **G-1** para formar un compuesto de Fórmula I tiene lugar en presencia de aproximadamente dos a aproximadamente tres equivalentes de un reactivo seleccionado del grupo que consiste en: bromuro de magnesio, cloruro de litio, bromuro de litio, yoduro de litio, trifluoruro de boro metilo eterato, trifluoruro de boro dietilo eterato, trifluoruro de boro dibutilo eterato, cloruro de aluminio, bromuro de aluminio, tricloruro de boro, tribromuro de boro, clorotrimetilsilano, yodotrimetilsilano, paladio, trifluoruro de boro dietilo eterato, clorotrimetilsilano, yodotrimetilsilano, etanolato, hexametildisiloxano, paladio, trifluoruro de boro dietilo eterato, y ácido trifluoroacético.

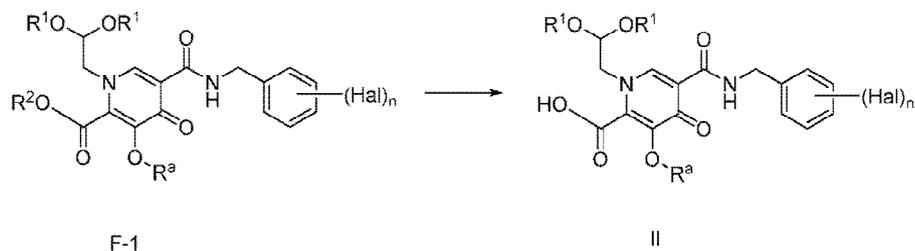
50 **[0253]** En ciertas realizaciones, la reacción transcurre a aproximadamente 40 a aproximadamente 50°C, aproximadamente 40 a aproximadamente 60°C, aproximadamente 40 a aproximadamente 70°C, aproximadamente 50 a aproximadamente 60°C, aproximadamente 50 a aproximadamente 70°C., aproximadamente 50 a aproximadamente 80°C, aproximadamente 60 a aproximadamente 70°C, aproximadamente 60 a aproximadamente 80°C, o cualquier subintervalo entre ellos. En realizaciones particulares, la reacción procede a aproximadamente 55 50°C

**[0254]** En realizaciones particulares, el disolvente es acetonitrilo, la sal metálica es bromuro de magnesio, y la reacción transcurre a aproximadamente 50°C.

60 **H. Hidrólisis de F-1 para producir un compuesto de Fórmula II:**

**[0255]**

65



15 **[0256]** Un recipiente de reacción se carga con aproximadamente un equivalente de **F-1** y se prepara una solución de aproximadamente diez a quince partes de un primer disolvente orgánico y aproximadamente 3 a 8 partes de agua. Se añaden aproximadamente dos equivalentes de una base a la solución. La suspensión resultante se agita a aproximadamente 0 a aproximadamente 50°C durante aproximadamente 14 a aproximadamente 17 horas. La conversión puede monitorizarse mediante cualquier método adecuado conocido en la técnica, tal como, pero sin limitarse a, HPLC.

20 **[0257]** Se añaden agua y un segundo disolvente orgánico a la suspensión y se ajusta el pH a aproximadamente pH 3 mediante la adición gota a gota de un ácido adecuado. El producto, un compuesto de Fórmula II, puede luego extraerse y opcionalmente purificarse mediante cualquier técnica adecuada conocida en la técnica, tal como, entre otros, extracción con solventes, cromatografía en gel de sílice y cristalización.

25 **[0258]** En ciertas realizaciones, el primer disolvente orgánico es un disolvente alcohólico o un disolvente orgánico polar. En ciertas realizaciones, el primer disolvente orgánico es un disolvente alcohólico. En ciertas realizaciones, el primer disolvente orgánico es un disolvente orgánico polar. Los disolventes alcohólicos ejemplares incluyen, sin limitación, metanol, etanol, *n*-propanol, 2-propanol, butanol y *tert*-butanol. Los disolventes orgánicos polares ejemplares incluyen, pero no se limitan a, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, 1,4-dioxano y *N*-metilo-2-pirrolidiona. En realizaciones particulares, el primer disolvente orgánico es metanol.

30 **[0259]** En otras realizaciones, la base se selecciona del grupo que consiste en hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de litio, carbonato de sodio y carbonato de potasio. En otras realizaciones adicionales, la base es hidróxido de litio monohidrato.

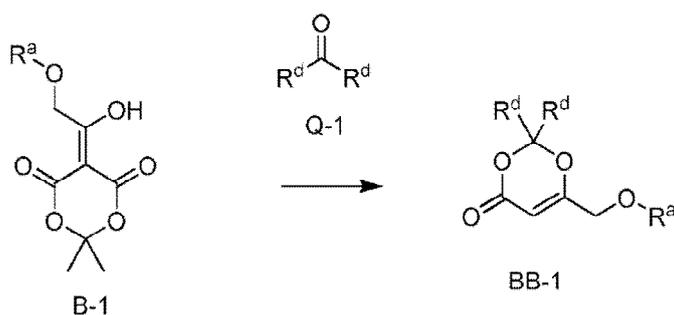
35 **[0260]** En ciertas realizaciones, la reacción transcurre a aproximadamente 10 a aproximadamente 50°C, aproximadamente 10 a aproximadamente 40°C, aproximadamente 10 a aproximadamente 30°C, aproximadamente 10 a aproximadamente 20°C, aproximadamente 20 a aproximadamente 50°C, aproximadamente 20 a aproximadamente 40°C, aproximadamente 20 a aproximadamente 30°C, aproximadamente 30 a aproximadamente 50°C, aproximadamente 30 a aproximadamente 40°C, aproximadamente 40 a aproximadamente 50°C, o cualquier subintervalo entre ellos. En realizaciones particulares, la reacción procede a temperatura ambiente. En realizaciones adicionales, la reacción procede de aproximadamente 18 a aproximadamente 23°C.

40 **[0261]** En realizaciones particulares, la base es hidróxido de litio monohidrato, la reacción transcurre de aproximadamente 10 a aproximadamente 50°C y el primer disolvente orgánico es metanol.

45 **[0262]** En realizaciones particulares, la base es hidróxido de litio monohidrato, la reacción transcurre de aproximadamente 18 a aproximadamente 23°C y el primer disolvente orgánico es metanol.

50 **I. Preparación de BB-1 a partir de b-1 y Q-1:**

**[0263]**



[0264] Aproximadamente un equivalente de **b-1** y ocho a doce equivalentes de **Q-1** se agregan a un recipiente de reacción y se disuelven en un disolvente orgánico adecuado. La solución luego se calienta a aproximadamente 85 a aproximadamente 115°C y se deja proceder durante aproximadamente dos a seis horas, después de lo cual la reacción se enfría a temperatura ambiente. El **BB-1** se purifica luego utilizando técnicas conocidas en la técnica, como, por ejemplo, la cromatografía en gel de sílice.

[0265] En ciertas realizaciones, el disolvente es un disolvente aromático no polar o un disolvente aprótico polar. En ciertas realizaciones, el disolvente es un disolvente aromático no polar. En ciertas realizaciones, el disolvente es un disolvente aprótico polar. Los ejemplos de aromáticos no polares incluyen, pero no se limitan a, tolueno, xileno, clorobenceno y diclorobenceno. Los ejemplos de disolventes apróticos polares incluyen, entre otros, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, 1,4-dioxano y *N*-metilpirrolidinona. En otras realizaciones adicionales, la reacción puede ocurrir sin disolvente adicional. En realizaciones particulares, el disolvente es tolueno.

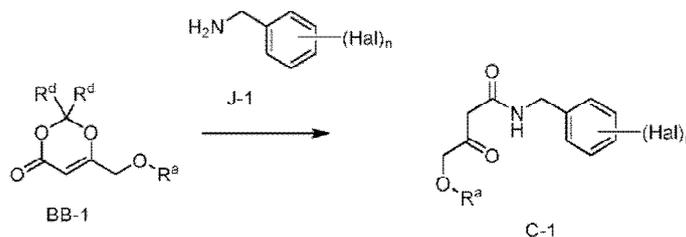
[0266] En ciertas realizaciones, la reacción transcurre a aproximadamente 85 a aproximadamente 105°C, aproximadamente 85 a aproximadamente 95°C, aproximadamente 95 a aproximadamente 105°C, aproximadamente 95 a aproximadamente 115°C, aproximadamente 105 a aproximadamente 115°C, aproximadamente 100 a aproximadamente 105°C, aproximadamente 105 a aproximadamente 110°C, aproximadamente 110 a aproximadamente 115°C, o cualquier subintervalo entre ellos.

[0267] En realizaciones particulares, la reacción procede de aproximadamente 95 a aproximadamente 115°C, y el disolvente es tolueno.

[0268] En realizaciones particulares, la reacción transcurre de aproximadamente 110 a aproximadamente 115°C, y el disolvente es tolueno.

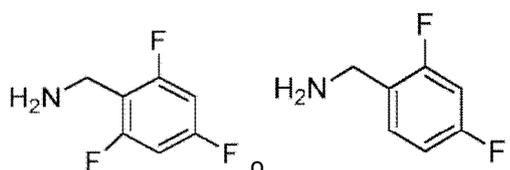
#### J. Preparación de C-1 a partir de BB-1

[0269]



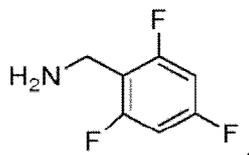
[0270] En un recipiente de reacción se combinan aproximadamente 1 equivalente de **BB-1** y aproximadamente 1 a aproximadamente 3 equivalentes de **J-1**. Los compuestos se disuelven en un disolvente polar no prótico o un disolvente aromático. En ciertas realizaciones, los compuestos que se disuelven se suspenden en un disolvente polar no prótico. En ciertas realizaciones, los compuestos se disuelven en un disolvente aromático. Los disolventes no próticos polares ejemplares incluyen, pero no se limitan a, acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, 1,4-dioxano y *N*-metilo-2-pirrolidinona. Los disolventes aromáticos ejemplares incluyen, pero no se limitan a, piridina, tolueno, xileno, benceno y clorobenceno. En otras realizaciones adicionales, los compuestos se disuelven en una mezcla de disolventes que comprende uno o más disolventes polares no próticos y/o uno o más disolventes aromáticos. En ciertas realizaciones, los compuestos se disuelven en una mezcla de disolventes que comprende hasta tres, o hasta dos, disolventes no próticos polares. En ciertas realizaciones, los compuestos se disuelven en una mezcla de disolventes que comprende hasta tres, o hasta dos, disolventes aromáticos. En ciertas realizaciones, los compuestos se disuelven en una mezcla de solventes que comprende hasta tres, o hasta dos, solventes del grupo que consiste en acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, 1,4-dioxano, *N*-metilo-2-pirrolidinona, piridina, tolueno, xileno, benceno y clorobenceno. En otra realización, los compuestos se disuelven en tolueno.

[0271] En realizaciones particulares, cada Hal es independientemente -F o -Cl. En una realización particular, Hal es -F. En ciertas realizaciones, n = 1-3. En ciertas realizaciones, n = 2. En ciertas realizaciones, n = 3. En otras realizaciones, **J-1** es



En ciertas realizaciones, **J-1** es

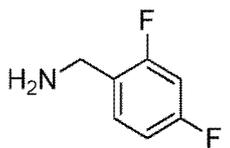
5



10

En realizaciones adicionales, **J-1** es

15



20

**[0272]** En otras realizaciones adicionales, **J-1** está en forma de una sal o cocrystal, tal como, pero sin limitación, una sal o cocrystal de ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético. En ciertas realizaciones, **J-1** es una sal o co-cristal de ácido metanosulfónico.

25

**[0273]** En ciertas realizaciones, la reacción transcurre a aproximadamente 65 a aproximadamente 115°C, aproximadamente 75 a aproximadamente 115°C, aproximadamente 85 a aproximadamente 115°C, aproximadamente 95 a aproximadamente 115°C, aproximadamente 105 a aproximadamente 115°C, aproximadamente 65 a aproximadamente 70°C, aproximadamente 70 a aproximadamente 80°C, aproximadamente 80 a aproximadamente 90°C, aproximadamente 90 a aproximadamente 100°C, aproximadamente 100 a aproximadamente 110°C, aproximadamente 110 a aproximadamente 115°C, o cualquier subintervalo entre ellos.

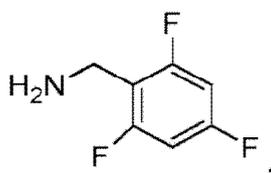
30

**[0274]** En ciertas realizaciones, el disolvente se elimina a presión reducida. En realizaciones particulares, **C-1** se extrae del residuo crudo por extracción con solvente. El material bruto resultante se purifica utilizando cualquier técnica adecuada, como la cromatografía en gel de sílice o la cristalización para producir **C-1**.

35

**[0275]** En realizaciones particulares, los compuestos se disuelven en un disolvente aromático, **J-1** es

40

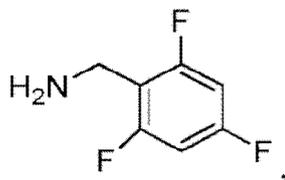


45

y la reacción procede de aproximadamente 65 a aproximadamente 115°C.

**[0276]** En realizaciones particulares, los compuestos se disuelven en tolueno, **J-1** es

50



55

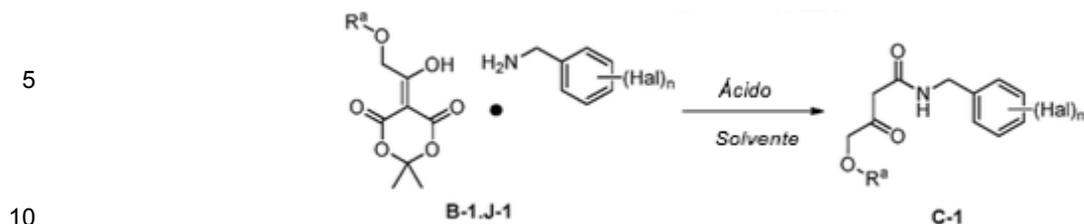
y la reacción procede de aproximadamente 100 a aproximadamente 110°C.

#### **K. Preparación de C-1 a partir de b-1.J-1**

60

**[0277]**

65



[0278] **b-1.J-1**, un disolvente y un ácido se combinan en un reactor en condiciones efectivas para producir **C-1**.

[0279] En ciertas realizaciones, el ácido está ausente. En ciertas realizaciones, el ácido es un ácido prótico o un ácido de Lewis. En ciertas realizaciones, los ácidos próticos incluyen, entre otros, ácido trifluoroacético, ácido tricloroacético, ácido dicloroacético, ácido cloroacético, ácido acético, ácido fórmico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido toluensulfónico y ácido metanosulfónico. En ciertas realizaciones, los ácidos de Lewis incluyen, entre otros, cloruro de zinc, bromuro de magnesio, triflato de magnesio, triflato de cobre y triflato de escandio. En realizaciones particulares, el ácido es ácido trifluoroacético.

[0280] En ciertas realizaciones, se usan aproximadamente 10 equivalentes, aproximadamente 5 equivalentes, aproximadamente 1 equivalente, o aproximadamente 0,1 equivalentes de ácido en la reacción de **b-1.J-1** para formar **C-1**.

[0281] En ciertas realizaciones, el disolvente es tolueno, heptano, agua, 2-metiltetrahidrofurano, acetato de isopropilo, *N,N*-dimetilformamida, *N*-metilo-2-pirrolidinona, metilo-*terc*-butilo éter, dimetilsulfóxido, *n*-butanol., acetonitrilo, acetona, o una mezcla de los mismos. En una realización particular, el disolvente es acetonitrilo.

[0282] En ciertas realizaciones, **b-1.J-1** está en una concentración que varía de aproximadamente 2 a 40 ml/g, aproximadamente 2 a 20 ml/g, aproximadamente 5 a 15 ml/g. En una realización particular, **b-1.J-1** está en una concentración de aproximadamente 10 ml/g.

[0283] En ciertas realizaciones, la mezcla de reacción se calienta a una temperatura entre aproximadamente 20 y 110°C, aproximadamente 30 y 90°C, aproximadamente 40 y 80°C, aproximadamente 50 y 70°C, aproximadamente 55 y 65°C, o alrededor de 58 y 61°C. En una realización particular, la mezcla de reacción se calienta a aproximadamente 60°C.

[0284] En ciertas realizaciones, se añaden otros aditivos a la reacción. En ciertas realizaciones, los aditivos incluyen, entre otros, cloruro de litio, cloruro de sodio y cloruro de potasio.

[0285] En ciertas realizaciones, **b-1.J-1** se carga en el reactor en una sola porción a aproximadamente 20°C seguido de calentamiento. En ciertas realizaciones, **b-1.J-1** se carga en el reactor en porciones durante 1 hora durante el calentamiento.

[0286] En ciertas realizaciones, la reacción se calienta durante aproximadamente 1 a 24 horas, durante aproximadamente 2 a 12 horas, o durante aproximadamente 3 a 6 horas. En una realización particular, la reacción se calienta durante aproximadamente 2,5 horas.

[0287] En ciertas realizaciones, el producto formado se extrae y opcionalmente se purifica mediante cualquier técnica adecuada conocida en la técnica, tal como, pero sin limitación, extracción con disolvente, cromatografía, cristalización o una combinación de los mismos.

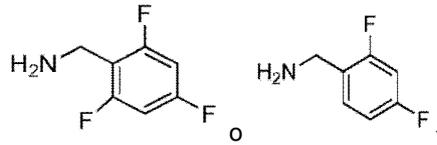
[0288] En ciertas realizaciones, la reacción se enfría y los contenidos del reactor se destilan parcialmente.

[0289] En ciertas realizaciones, la fase orgánica se lava al menos una vez con una solución acuosa. En ciertas realizaciones, la solución acuosa contiene aproximadamente un 23% de NaCl, aproximadamente un 1,5% de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y aproximadamente un 76% de agua. En ciertas realizaciones, la solución acuosa contiene aproximadamente un 20% de NaCl.

[0290] En ciertas realizaciones, una solución del producto se siembra con semillas de **C-1** que se habían aislado previamente. En ciertas realizaciones, el sólido **C-1** se aísla por filtración.

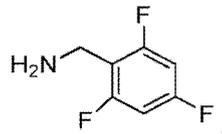
[0291] En realizaciones particulares, cada Hal es independientemente -F o -Cl. En una realización particular, cada Hal es -F. En ciertas realizaciones, n = 1-3. En ciertas realizaciones, n = 2. En ciertas realizaciones, n = 3. En otras realizaciones, **J-1** es

5



En ciertas realizaciones, **J-1** es

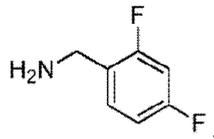
10



15

En realizaciones adicionales, **J-1** es

20



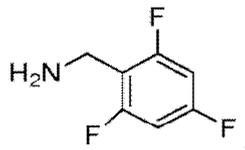
25

**[0292]** En ciertas realizaciones,  $R^a$  es alquilo ( $C_1-C_4$ ), arilo ( $C_6-C_{10}$ ) o arilo ( $C_6-C_{10}$ ) arilo ( $C_1-C_4$ ). En ciertas realizaciones,  $R^a$  es alquilo ( $C_1-C_4$ ). En ciertas realizaciones,  $R^a$  es metilo.

30

**[0293]** En realizaciones particulares,  $R^a$  es alquilo ( $C_1-C_4$ ), el disolvente es acetonitrilo, la mezcla de reacción se calienta a aproximadamente  $60^\circ C$ , y **J-1** es

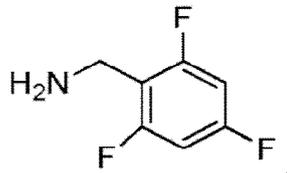
35



40

**[0294]** En realizaciones particulares,  $R^a$  es metilo, el disolvente es acetonitrilo, la mezcla de reacción se calienta a aproximadamente  $60^\circ C$ , y **J-1** es

45

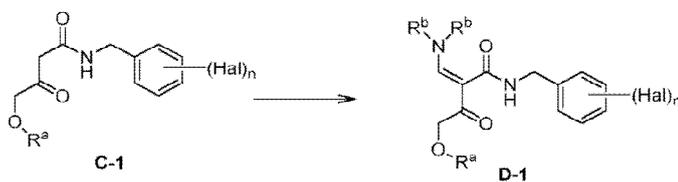


50

**L. Formación de enamina a partir de C-1 para proporcionar D-1**

55

**[0295]**



60

65

**[0296]** A una solución de **C-1** y un ácido en un disolvente, se agregan de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1,5 equivalentes de un acetal de formamida alquilado en condiciones efectivas para producir D-1.

**[0297]** En realizaciones particulares, un equivalente de **C-1** se combina con aproximadamente 1,1 equivalentes de la acetal de formamida alquilado.

**[0298]** En ciertas realizaciones, el acetal de formamida alquilado se selecciona del grupo que consiste en *N,N*-dimetilformamida dimetilo acetal, *N,N*-dimetilformamida dietilo acetal, *N,N*-dimetilformamida diisopropilacetal, *N,N*-diethylformamida dimetilo acetal, y *N,N*-diisopropilformamida dimetilo acetal. En una realización particular, el acetal de formamida alquilado es *N,N*-dimetilformamida dimetilo acetal.

**[0299]** En ciertas realizaciones, el disolvente es diclorometano, tetrahidrofurano, acetona, acetonitrilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, tolueno, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, 2-metiltetrahidrofurano o *N*-metilo-2-pirrolidona. En una realización particular, el disolvente es 2-metiltetrahidrofurano.

**[0300]** En ciertas realizaciones, el ácido es un ácido orgánico. En ciertas realizaciones, el ácido orgánico incluye, pero no está limitado a, ácido trifluoroacético, ácido fórmico, ácido acético, ácido sulfúrico, ácido trifluoroacético, ácido tricloroacético y ácido perfluoropropiónico. En ciertas realizaciones, el ácido es una mezcla que comprende hasta tres, o hasta dos, ácidos orgánicos. En una realización particular, el ácido es ácido trifluoroacético.

**[0301]** En ciertas realizaciones, la mezcla de reacción se calienta a una temperatura interna de aproximadamente 40°C antes de añadir la acetal de formamida alquilado.

**[0302]** En ciertas realizaciones, la reacción transcurre entre aproximadamente 0 y 75°C, aproximadamente entre 10 y 60°C, entre aproximadamente 20 y 50°C, entre aproximadamente 40 y 50°C, o entre aproximadamente 30 y 40°C. En realizaciones particulares, la reacción procede a temperatura ambiente. En realizaciones adicionales, la reacción procede a aproximadamente 40°C.

**[0303]** En ciertas realizaciones, la reacción transcurre durante aproximadamente 0,1 horas hasta aproximadamente 12 horas, durante aproximadamente 0,1 horas hasta aproximadamente 6 horas, durante aproximadamente 0,1 hora hasta aproximadamente 3 horas, desde aproximadamente 0,1 hora hasta aproximadamente 1 hora, o durante aproximadamente 0,2 horas. hora a alrededor de 0,5 hora.

**[0304]** En ciertas realizaciones, el D-1 se extrae y se purifica mediante cualquier método adecuado conocido en la técnica, que incluye, entre otros, la extracción con disolventes, la cristalización y la cromatografía.

**[0305]** En ciertas realizaciones, se agregan semillas de **D-1** y la mezcla se agita. En ciertas realizaciones, la mezcla se agita a aproximadamente 40°C durante al menos 1 hora.

**[0306]** En ciertas realizaciones, se agregan aproximadamente 0,2 a 0,6 equivalentes de acetal de formamida alquilado y la mezcla de reacción se agita durante al menos aproximadamente 25 minutos. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se deja agitar durante aproximadamente 12 horas.

**[0307]** En ciertas realizaciones, los contenidos del reactor se filtran y la torta de filtro se enjuaga con un disolvente y se seca para obtener **D-1**. En ciertas realizaciones, el disolvente es una combinación de 2-metiltetrahidrofurano y heptanos.

**[0308]** En realizaciones particulares, cada Hal es independientemente -F o -Cl. En una realización particular, cada Hal es -F. En ciertas realizaciones, n = 1-3. En ciertas realizaciones, n = 2. En ciertas realizaciones, n = 3.

**[0309]** En ciertas realizaciones, R<sup>a</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) o arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) arilo (C<sub>1</sub>C<sub>4</sub>). En ciertas realizaciones, R<sup>a</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). En ciertas realizaciones, R<sup>a</sup> es metilo.

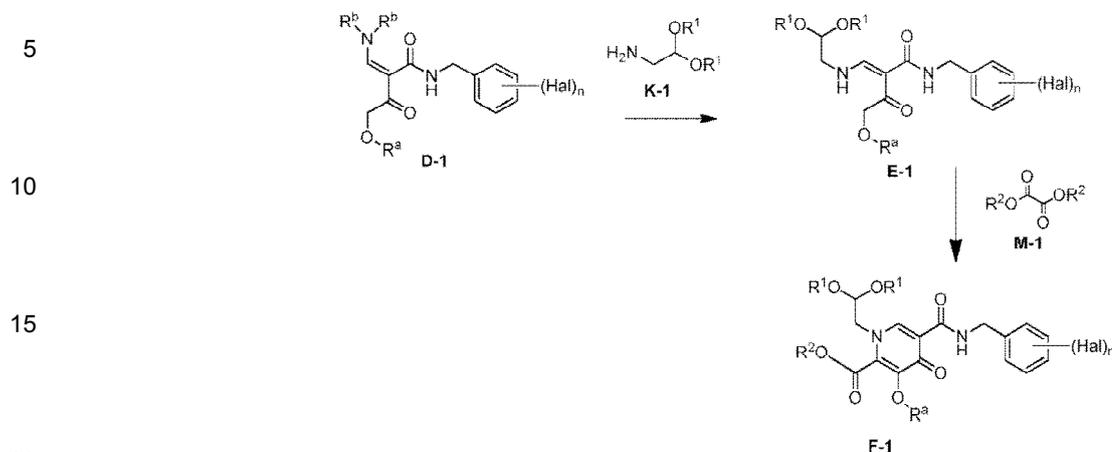
**[0310]** En ciertas realizaciones, cada R<sup>b</sup> es independientemente alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) o arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) (C<sub>1</sub>C<sub>4</sub>). En ciertas realizaciones, cada R<sup>b</sup> es independientemente alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). En ciertas realizaciones, R<sup>b</sup> es metilo.

**[0311]** En realizaciones particulares, R<sup>b</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), R<sup>a</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), la acetal de formamida alquilado es *N,N*-dimetilformamida dimetilacetal, el disolvente es 2-metiltetrahidrofurano, se produce la reacción a aproximadamente 10 a aproximadamente 60°C, el ácido es ácido trifluoroacético, cada Hal es -F y n = 3.

**[0312]** En realizaciones particulares, R<sup>b</sup> es metilo, R<sup>a</sup> es metilo, la acetal de formamida alquilado es *N,N*-dimetilformamida dimetilo acetal, el disolvente es 2-metiltetrahidrofurano, la reacción transcurre a aproximadamente 40°C, el ácido es ácido trifluoroacético, Hal es -F y n = 3.

**M. Formación de F-1 desde D-1 hasta E-1**

[0313]



[0314] A una solución de **D-1** en un disolvente, se agregan aproximadamente 1,1 equivalentes de **K-1** en condiciones efectivas para producir **E-1**.

[0315] En ciertas realizaciones, el disolvente es un disolvente alcohólico tal como, pero no limitado a, etanol, n-propanol, 2-propanol, butanol, metanol y *terc*-butanol, o disolventes orgánicos polares apróticos como, por ejemplo, 2-metilo tetrahidrofurano, tetrahidrofurano, acetona, acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, 1,4-dioxano y *N*-metilo-2-pirrolidinona. En realizaciones particulares, el disolvente es metanol.

[0316] En ciertas realizaciones, **K-1** es un acetal de aminoacetaldehído tal como, pero no limitado a, dietilacetal de aminoacetaldehído, dipropilacetal de aminoacetaldehído, aminoacetaldehído dimetilacetal, y acetacetaldehído de aminoacetaldehído. En ciertas realizaciones, **K-1** es aminoacetaldehído dimetilacetal.

[0317] En ciertas realizaciones, la reacción transcurre a aproximadamente 10 a 60°C, aproximadamente 10 a 50°C, aproximadamente 10 a 40°C, aproximadamente 10 a 30°C, aproximadamente 10 a 20°C, 20 a 60°C, aproximadamente 20 a 50°C, aproximadamente 20 a 40°C, aproximadamente 20 a 30°C, aproximadamente 30 a 60°C, aproximadamente 30 a 50°C, aproximadamente 30 a 40°C, aproximadamente 40 a 60°C, aproximadamente 40 a 50°C, aproximadamente 50 a 60°C, o cualquier subintervalo entre ellos. En realizaciones particulares, la reacción procede a temperatura ambiente. En realizaciones adicionales, la reacción procede de aproximadamente 16°C a aproximadamente 23°C.

[0318] En ciertas realizaciones, la reacción se agita durante aproximadamente 0,1 a aproximadamente 12 horas, aproximadamente 0,5 a aproximadamente 4 horas, aproximadamente 1 a aproximadamente 2 horas.

[0319] Una vez que la reacción ha progresado lo suficiente para producir **E-1**, se agrega **M-1** a la mezcla de reacción.

[0320] En ciertas realizaciones, se agregan aproximadamente 1 a aproximadamente 10 o aproximadamente 1 a aproximadamente 5 equivalentes de **M-1**. En una realización particular, se agregan alrededor de 5 equivalentes de **M-1**.

[0321] En ciertas realizaciones, **M-1** es oxalato de dimetilo, oxalato de dietilo, oxalato de dipropilo u oxalato de dibutilo. En una realización particular, **M-1** es oxalato de dimetilo.

[0322] La mezcla de reacción se agita a una temperatura suficiente para lograr la disolución de **M-1**. En ciertas realizaciones, la mezcla de reacción se agita a aproximadamente 20-80°C, a aproximadamente 20-70°C, a aproximadamente 20-60°C, a aproximadamente 30-60°C, a aproximadamente 40-50°C o a alrededor de 45°C.

[0323] En ciertas realizaciones, se añade una base a la mezcla de reacción después de la adición de **M-1**.

[0324] En ciertas realizaciones, la base es un hidruro metálico, un alcóxido, un carbonato inorgánico o una bis(trialquilsililo) amida. En ciertas realizaciones, la base es un hidruro metálico. En ciertas realizaciones, la base es un alcóxido. En ciertas realizaciones, la base es un carbonato inorgánico. En ciertas realizaciones, la base es una bis(trialquilsililo) amida. Los ejemplos de hidruros metálicos incluyen, entre otros, hidruro de litio, hidruro de sodio e hidruro de potasio. Los alcóxidos ejemplares incluyen, pero no se limitan a, metóxido de sodio, *terc*-butóxido de sodio, etóxido de sodio, *terc*-butóxido de potasio, etóxido de potasio, *terc*-pentóxido de sodio y *terc*-butóxido de litio.

Las bases de bis(trialquilsililo amida) ejemplares incluyen, pero no se limitan a, bis(trimetilsililo) amida de litio, bis(trimetilsililo) amida de sodio y bis(trimetilsililo) amida de potasio. Los carbonatos ejemplares incluyen, pero no se limitan a, carbonato de litio, sodio, potasio y cesio.

5 **[0325]** En realizaciones adicionales, la base es una mezcla de al menos una de las bases anteriores. En ciertas realizaciones, la base es una mezcla de hasta tres, o hasta dos, hidruros metálicos. En ciertas realizaciones, la base es una mezcla de hasta tres, o hasta dos, alcóxidos. En ciertas realizaciones, la base es una mezcla de hasta tres, o hasta dos, bis(trialquilsililo) amidas metálicas. En ciertas realizaciones, la base es una mezcla de hasta tres o hasta dos de las siguientes bases: hidruro de litio, hidruro de sodio, hidruro de potasio, metóxido de sodio, *terc*-butóxido de sodio, etóxido de sodio, *terc*-butóxido de potasio, potasio etóxido, *terc*-pentóxido de sodio, *terc*-butóxido de litio, bis(trimetilsililo) amida de litio, bis(trimetilsililo) amida de sodio y bis(trimetilsililo) amida de potasio.

10 **[0326]** En realizaciones particulares, la base es metóxido de sodio. En realizaciones particulares, la base es metóxido de sodio en solución en metanol.

15 **[0327]** En ciertas realizaciones, después de la adición de la base, la reacción se calienta a aproximadamente 20 a 80°C, 20 a 70°C, aproximadamente 20 a 60°C, aproximadamente 20 a 50°C, aproximadamente 20 a 40°C, aproximadamente 20 a 30°C, aproximadamente 30 a 80°C, aproximadamente 30 a 70°C, aproximadamente 30 a 60°C, aproximadamente 30 a 50°C, aproximadamente 30 a 40°C, aproximadamente 40 a 80°C, aproximadamente 40 a 70°C, aproximadamente 40 a 60°C, aproximadamente 40 a 50°C, aproximadamente 50 a 80°C, aproximadamente 50 a 70°C, aproximadamente 50 a 60°C, aproximadamente 60 a 80°C, alrededor de 60 a 70°C, alrededor de 70 a 80°C, o cualquier subintervalo entre ellos. En una realización particular, la reacción se calienta a aproximadamente 42 a 48°C. En una realización particular, la reacción se calienta a aproximadamente 45°C.

20 **[0328]** En ciertas realizaciones, la reacción se agita durante aproximadamente 1 a aproximadamente 24 horas, aproximadamente 6 a aproximadamente 24 horas, aproximadamente 12 a aproximadamente 20 horas, aproximadamente 14 a aproximadamente 18 horas.

25 **[0329]** En ciertas realizaciones, la reacción se diluye con una solución acuosa y **F-1** se extrae y se purifica mediante cualquier método adecuado conocido en la técnica, que incluye, entre otros, la extracción con disolvente, la cristalización y la cromatografía en gel de sílice.

30 **[0330]** En ciertas realizaciones, la temperatura se reduce a aproximadamente 34 - 37°C en el transcurso de aproximadamente 1 hora, se carga opcionalmente con cristales de semilla **F-1** y se deja envejecer durante aproximadamente 1 - 2 horas. En este punto, se agrega agua y la temperatura se reduce a aproximadamente 18-22°C durante 1 hora. La suspensión resultante se filtra.

35 **[0331]** En ciertas realizaciones, los licores se reciclan para desplazar los sólidos que quedan en el reactor. Los sólidos recolectados en el filtro luego se lavan con una mezcla 1:1 de agua y metanol, seguido de agua. La torta húmeda recolectada se seca en un horno de vacío a aproximadamente 36 - 42°C durante aproximadamente 16 horas, proporcionando **F-1**.

40 **[0332]** En ciertas realizaciones, R<sup>1</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), o arilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) arilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). En ciertas realizaciones, R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En realizaciones adicionales, R<sup>1</sup> es -CH<sub>3</sub>, es decir, **K-1** es aminoacetaldehído dimetilo acetal.

45 **[0333]** En ciertas realizaciones, R<sup>2</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), o arilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) arilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). En ciertas realizaciones, R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En ciertas realizaciones, R<sup>2</sup> es -CH<sub>3</sub>.

50 **[0334]** En realizaciones particulares, cada Hal es independientemente -F o -Cl. En una realización particular, Hal es -F. En ciertas realizaciones, n = 1-3. En ciertas realizaciones, n = 2. En ciertas realizaciones, n = 3.

55 **[0335]** En ciertas realizaciones, R<sup>a</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), o arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) arilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). En ciertas realizaciones, R<sup>a</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). En ciertas realizaciones, R<sup>a</sup> es metilo.

60 **[0336]** En ciertas realizaciones, cada R<sup>b</sup> es independientemente alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) o arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). En ciertas realizaciones, cada R<sup>b</sup> es independientemente alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). En ciertas realizaciones, R<sup>b</sup> es metilo.

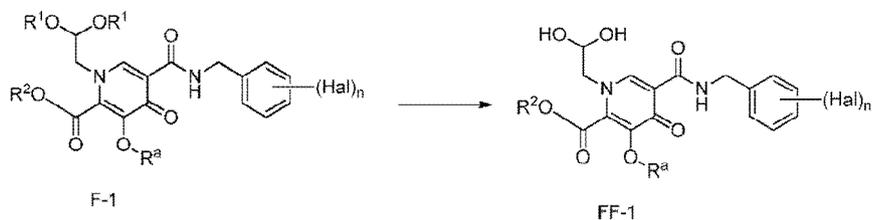
65 **[0337]** En realizaciones particulares, R<sup>b</sup> es metilo, R<sup>a</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cada Hal es -F, n = 3, R<sup>2</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), R<sup>1</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), el solvente es un disolvente alcohólico, **K-1** es aminoacetaldehído dimetilacetal, la primera reacción procede de aproximadamente 2 a aproximadamente 40°C, la segunda reacción se calienta a aproximadamente 20 a aproximadamente 80°C, la base es un alcóxido y **M-1** es oxalato de dimetilo

**[0338]** En realizaciones particulares, R<sup>b</sup> es metilo, R<sup>a</sup> es metilo, Hal es -F, n = 3, R<sup>2</sup> es -CH<sub>3</sub>, R<sup>1</sup> es -CH<sub>3</sub>, el disolvente es metanol, **K-1** es aminoacetaldehído dimetilacetal, procede la primera reacción a aproximadamente 16

a aproximadamente 23°C, la segunda reacción se calienta a aproximadamente 45°C, la base es metóxido de sodio y **M-1** es oxalato de dimetilo

#### N. Hidrólisis acetal de **F-1** para formar **FF-1**

**[0339]**



**[0340]** A una solución de **F-1** en un disolvente, se agregan aproximadamente de 0,1 a 1 equivalente de un primer ácido y de aproximadamente 2 a 20 equivalentes de un segundo ácido en condiciones efectivas para producir **FF-1**.

**[0341]** En algunas realizaciones, se agregan aproximadamente de 0,1 a 0,5 equivalentes del primer ácido. En realizaciones particulares, se añaden aproximadamente 0,1 equivalentes del primer ácido.

**[0342]** En algunas realizaciones, el disolvente es un disolvente orgánico polar o un ácido prótico débil. En algunas realizaciones, el disolvente orgánico polar incluye, pero no se limita a propionitrilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, acetonitrilo y acetato de etilo. En algunas realizaciones, el ácido prótico débil incluye, pero no se limita a ácido fórmico, ácido propiónico y ácido butírico. En una realización particular, el disolvente es acetonitrilo.

**[0343]** En algunas realizaciones, el primer ácido es un ácido prótico fuerte que incluye, entre otros, ácido metanosulfónico, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético, ácido p-toluensulfónico y ácido canforsulfónico.

**[0344]** En una realización particular, el primer ácido es ácido p-toluensulfónico. En una realización particular, el primer ácido es monohidrato de ácido p-toluensulfónico.

**[0345]** En algunas realizaciones, el segundo ácido es un ácido prótico débil que incluye, pero no se limita a, ácido acético, ácido fórmico, ácido propiónico y ácido butírico. En una realización particular, el segundo ácido es ácido acético.

**[0346]** La reacción se calienta entonces a aproximadamente 20 a 120°C, aproximadamente 40 a 100°C, aproximadamente 60 a 80°C, o aproximadamente 70 a 80°C. En una realización particular, la reacción se calienta a aproximadamente 75°C.

**[0347]** En ciertas realizaciones, la reacción se agita durante aproximadamente 1 a aproximadamente 24 horas, durante aproximadamente 4 a aproximadamente 14 horas, durante aproximadamente 8 a aproximadamente 10 horas.

**[0348]** En ciertas realizaciones, se añade agua a la mezcla de reacción.

**[0349]** En ciertas realizaciones, el producto formado se extrae y, opcionalmente, se purifica mediante cualquier técnica adecuada conocida en la técnica, tal como, pero sin limitación, extracción con disolvente, cromatografía, cristalización o una combinación de los mismos.

**[0350]** En ciertas realizaciones, la mezcla se concentra a presión reducida para eliminar el disolvente. La suspensión resultante se envejece a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 horas, se filtra y se lava con agua. La torta se seca en un horno de vacío a 50°C durante al menos 10 horas para dar **FF-1**.

**[0351]** En ciertas realizaciones,  $R^1$  es alquilo ( $C_1$ - $C_4$ ), arilo ( $C_6$ - $C_{10}$ ) o arilo ( $C_6$ - $C_{10}$ ) arilo ( $C_1$ - $C_4$ ). En ciertas realizaciones,  $R^1$  es alquilo  $C_1$ - $C_4$ . En realizaciones adicionales,  $R^1$  es  $-CH_3$ .

**[0352]** En ciertas realizaciones,  $R^2$  es alquilo ( $C_1$ - $C_4$ ), arilo ( $C_6$ - $C_{10}$ ), o arilo ( $C_1$ - $C_{10}$ ) arilo ( $C_1$ - $C_4$ ). En ciertas realizaciones,  $R^2$  es alquilo  $C_1$ - $C_4$ . En ciertas realizaciones,  $R^2$  es  $-CH_3$ .

**[0353]** En realizaciones particulares, cada Hal es independientemente  $-F$  o  $-Cl$ . En una realización particular, Hal es  $-F$ . En ciertas realizaciones,  $n = 1-3$ . En ciertas realizaciones,  $n = 2$ . En ciertas realizaciones,  $n = 3$ .

**[0354]** En ciertas realizaciones,  $R^a$  es alquilo ( $C_1$ - $C_4$ ), arilo ( $C_6$ - $C_{10}$ ) o arilo ( $C_6$ - $C_{10}$ ) arilo ( $C_1$ - $C_4$ ). En ciertas

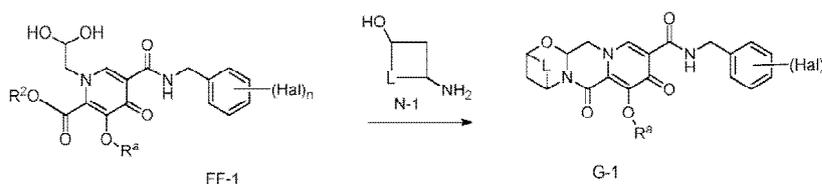
realizaciones, R<sup>a</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). En ciertas realizaciones, R<sup>a</sup> es metilo.

[0355] En realizaciones particulares, R<sup>a</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cada Hal es -F, n = 3, R<sup>2</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), R<sup>1</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), la reacción se calienta a aproximadamente De 20 a 120°C, el primer ácido es el ácido p-toluensulfónico, el segundo ácido es el ácido acético y el disolvente es el acetonitrilo.

[0356] En realizaciones particulares, R<sup>a</sup> es metilo, Hal es -F, n = 3, R<sup>2</sup> es -CH<sub>3</sub>, R<sup>1</sup> es -CH<sub>3</sub>, la reacción se calienta a aproximadamente 75°C, el primer ácido es ácido p-toluensulfónico, el segundo ácido es el ácido acético, y el solvente es el acetonitrilo.

#### O. Ciclización de FF-1 y N-1 para formar G-1

[0357]



[0358] El material de partida **FF-1**, **N-1**, o una de sus sales o su mismo, y un aditivo se combinan con un disolvente en condiciones efectivas para producir **G-1**.

[0359] En ciertas realizaciones, el aditivo es una sal de carboxilato tal como, pero sin limitación, acetato de sodio, acetato de potasio, acetato de litio, propionato de sodio y propionato de potasio. En ciertas realizaciones, el aditivo es un carbonato tal como, entre otros, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de litio y carbonato de cesio. En ciertas realizaciones, el aditivo es un eliminador de agua tal como, entre otros, tamices moleculares, ortoacetato de trimetilo y ortoformato de trimetilo. En realizaciones particulares, el aditivo es acetato de potasio.

[0360] En ciertas realizaciones, se usa de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 o de aproximadamente 1 a aproximadamente 1,5 equivalentes de **N-1** o una de sus sales o co-cristal.

[0361] En ciertas realizaciones, se usan de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 equivalentes de aditivo. En realizaciones particulares, se añaden aproximadamente 2,5 equivalentes de aditivo.

[0362] En ciertas realizaciones, el disolvente es acetonitrilo, acetato de etilo, tolueno, 2-metilo tetrahidrofurano, acetato de isopropilo, diclorometano o una mezcla de los mismos. En realizaciones particulares, el disolvente es diclorometano.

[0363] En ciertas realizaciones, la reacción se agita a aproximadamente 0 a aproximadamente 40°C, aproximadamente 10 a aproximadamente 30°C, aproximadamente 15 a aproximadamente 25°C, aproximadamente 20°C.

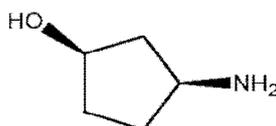
[0364] En ciertas realizaciones, el **G-1** se extrae y opcionalmente se purifica mediante cualquier técnica adecuada conocida en la técnica, tal como, pero sin limitarse a, la extracción con disolvente, cromatografía, cristalización o una combinación de los mismos.

[0365] En realizaciones particulares, la mezcla de reacción se lava con una solución acuosa y se evapora a sequedad. En realizaciones particulares, el residuo se disuelve en dimetilformamida y la solución resultante se agrega a agua durante aproximadamente 2 horas, mientras que se agita. La suspensión del producto se envejece a aproximadamente 20°C durante aproximadamente 12 horas y se filtra. La torta del producto se lava con agua y se seca para obtener **G-1**.

[0366] En ciertas realizaciones, **N-1** está en solución cuando se agrega a la mezcla de reacción.

[0367] En otras realizaciones, L es -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-.

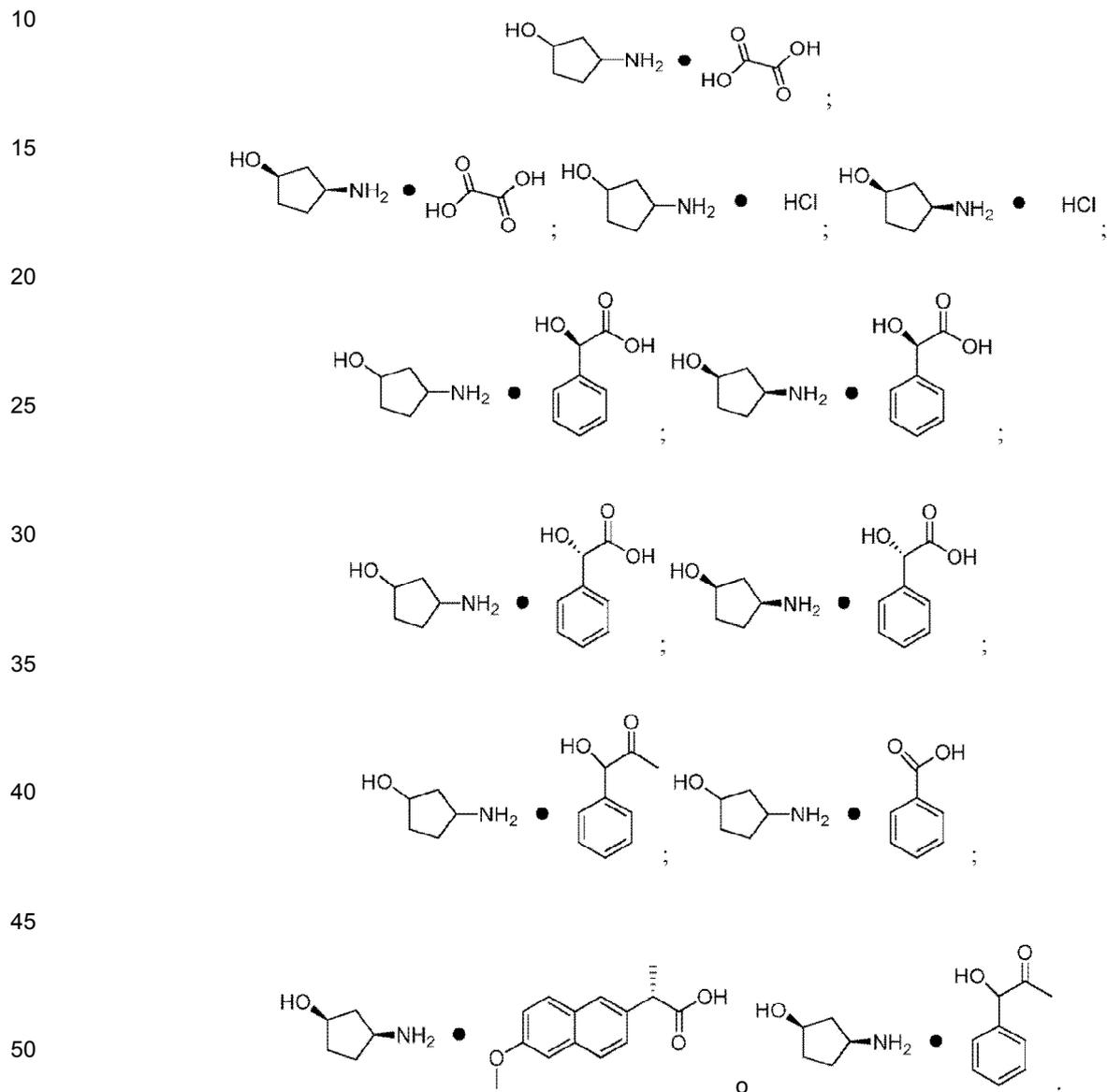
[0368] En realizaciones particulares, **N-1** es (1R, 3S)-3-aminociclopentan-1-ol:



[0369] En realizaciones particulares, N-1 es una base libre o se sintetiza y se usa sin aislamiento.

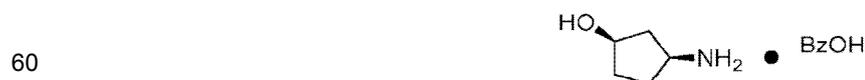
[0370] En realizaciones particulares, N-1 es una sal o co-cristal. Las sales o co-cristales adecuados de N-1 incluyen, pero no se limitan a, ácido benzoico, ácido acético, ácido fumárico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido oxálico, ácido clorhídrico, naproxeno, S-naproxeno, R-naproxeno, ácido mandélico, ácido R-mandélico y ácido S-mandélico.

[0371] En realizaciones adicionales, N-1 es



[0372] En realizaciones particulares, N-1 es una sal o co-cristal con ácido benzoico.

[0373] En realizaciones particulares, N-1 es



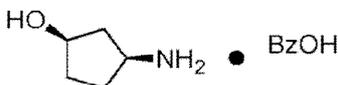
[0374] En realizaciones particulares, cada Hal es independientemente -F o -Cl. En una realización particular, cada Hal es -F. En ciertas realizaciones, n = 1-3. En ciertas realizaciones, n = 2. En ciertas realizaciones, n = 3.

[0375] En ciertas realizaciones, R<sup>2</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), o arilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) arilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). En ciertas

realizaciones, R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En ciertas realizaciones, R<sup>2</sup> es -CH<sub>3</sub>.

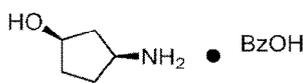
[0376] En ciertas realizaciones, R<sup>a</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), o arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) arilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). En ciertas realizaciones, R<sup>a</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). En ciertas realizaciones, R<sup>a</sup> es metilo.

[0377] En realizaciones particulares, R<sup>a</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cada Hal es -F, n = 3, R<sup>2</sup> es -CH<sub>3</sub>, N-1 es



el disolvente es diclorometano, la reacción se agita a aproximadamente 0 a aproximadamente 40°C y el aditivo es acetato de potasio.

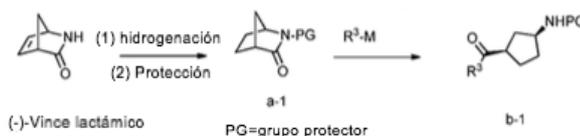
[0378] En realizaciones particulares, R<sup>a</sup> es metilo, Hal es -F, n = 3, R<sup>2</sup> es -CH<sub>3</sub>, N-1 es



el disolvente es diclorometano, la reacción se agita a aproximadamente 20°C y el aditivo es acetato de potasio.

**P. Conversión de (-)-Vince lactámico de b-1 a a-1**

[0379]



[0380] Un catalizador, un disolvente y (-)-Vince lactámico se agitan en un reactor, que se purga con un gas inerte. Se añade una fuente de hidrógeno.

[0381] En ciertas realizaciones, la fuente de hidrógeno es ácido fórmico, hidrazina, dihidronaftaleno, dihidroantraceno, gas hidrógeno o éster de Hantzsch e isopropanol. En realizaciones particulares, la fuente de hidrógeno es gas hidrógeno.

[0382] En ciertas realizaciones, el catalizador es un catalizador de platino como PtO<sub>2</sub>, un catalizador de níquel como níquel Raney, un catalizador de rodio como RhCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, un catalizador de paladio, un catalizador de rutenio como el catalizador de Nyori o un iridio Catalizador como el catalizador de Crabtree. En algunas realizaciones, el catalizador se selecciona del grupo que consiste en Pd/C, PtO<sub>2</sub>, níquel Raney, RhCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, catalizador de Nyori y catalizador de Crabtree. En realizaciones particulares, el catalizador es Pd/C.

[0383] En ciertas realizaciones, el disolvente es un disolvente aprótico polar tal como THF, 2-MeTHF, dioxano, éter dietílico, éter diisopropílico, DME, MTBE, CPME, EtOAc y DCM. En ciertas realizaciones, el disolvente es un disolvente prótico polar tal como metanol, etanol, n-butanol e isopropanol. En realizaciones particulares, el disolvente es 2-metiltetrahidrofurano.

[0384] En ciertas realizaciones, la reacción se agita a aproximadamente 0 a 65°C, aproximadamente 10 a 55°C, aproximadamente 15 a 45°C, aproximadamente 20 a 40°C, aproximadamente 25 a 35°C.

[0385] En ciertas realizaciones, el reactor se mantiene a aproximadamente 0,30 a aproximadamente 0,35 MPa.

[0386] En ciertas realizaciones, la reacción tiene lugar durante aproximadamente 1 a aproximadamente 24 horas, aproximadamente 1 a aproximadamente 12 horas, aproximadamente 3 a aproximadamente 9 horas, aproximadamente 6,5 horas.

[0387] En ciertas realizaciones, el producto formado se extrae y opcionalmente se purifica mediante cualquier técnica adecuada conocida en la técnica, tal como, pero sin limitarse a, extracción con solvente, cromatografía, cristalización o una combinación de los mismos.

[0388] En ciertas realizaciones, la reacción se filtra a través de celite y se lava con 2-MeTHF para producir el

producto hidrogenado en solución.

**[0389]** En ciertas realizaciones, a una solución del producto hidrogenado, se añade un segundo catalizador, así como una fuente activada para un grupo protector.

**[0390]** En ciertas realizaciones, el segundo catalizador es un compuesto que contiene aminas nucleófilas como el imidazol, derivados de 4-dimetilaminopiridina, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, y piridina, o un compuesto que contiene fosfina nucleófila como la trifenilfosfina. En realizaciones particulares, el segundo catalizador es 4-dimetilaminopiridina (DMAP).

**[0391]** En ciertas realizaciones, la fuente activada de grupo protector es  $\text{Boc}_2\text{O}$ . En realizaciones particulares,  $\text{Boc}_2\text{O}$  se prepara en solución en 2-MeTHF.

**[0392]** En ciertas realizaciones, el grupo protector es Boc.

**[0393]** En ciertas realizaciones, la reacción ocurre en un solvente aprótico polar tal como THF, EtOAc, DCM, acetonitrilo o 2-MeTHF. En realizaciones particulares, la reacción se produce en 2-MeTHF.

**[0394]** En ciertas realizaciones, la reacción se produce a temperaturas en el intervalo de aproximadamente 20 a 80°C, aproximadamente 25 a 70°C, aproximadamente 35 a 60°C, aproximadamente 45 a 50°C.

**[0395]** En ciertas realizaciones, la reacción se produce durante aproximadamente 0,5 a aproximadamente 12 horas, aproximadamente 1 a aproximadamente 6 horas, aproximadamente 1 a aproximadamente 3 horas, aproximadamente 2 horas.

**[0396]** En ciertas realizaciones, el producto formado se extrae y opcionalmente se purifica mediante cualquier técnica adecuada conocida en la técnica, tal como, pero sin limitación, extracción con disolvente, cromatografía, cristalización o una combinación de los mismos.

**[0397]** En ciertas realizaciones, la solución se concentra y se agrega un segundo disolvente.

**[0398]** En ciertas realizaciones, el segundo disolvente es un disolvente aprótico polar tal como THF, dioxano, DME, diisopropilo éter, dietilo éter, MTBE, CPME, 2-MeTHF y tolueno. En realizaciones particulares, el segundo disolvente es 2-MeTHF.

**[0399]** En ciertas realizaciones, la solución se mantiene a aproximadamente -50 a 30°C, aproximadamente -50 a 30°C, aproximadamente -30 a 20°C, aproximadamente -20 a 10°C, aproximadamente -10 a 0°C.

**[0400]** Después de la hidrogenación y adición del grupo protector PG, se agrega un nucleófilo  $\text{R}^3\text{M}$  a la mezcla de reacción.

**[0401]** En ciertas realizaciones, el nucleófilo  $\text{R}^3\text{M}$  es un reactivo de Grignard *n*-alquilo tal como haluros de etilmagnesio, haluros de *n*-propilmagnesio y haluros de *n*-butilmagnesio o reactivo de organolitio tal como metilo litio, *n*-butillitio y *n*-hexilitio. En realizaciones particulares, el nucleófilo es bromuro de metilo magnesio.

**[0402]** En ciertas realizaciones, se agrega nucleófilo  $\text{R}^3\text{M}$ , mientras que se mantiene la reacción dentro del intervalo de temperatura deseado, durante aproximadamente 1 a aproximadamente 12 horas, aproximadamente 3 a aproximadamente 9 horas, aproximadamente 5 a aproximadamente 7 horas, aproximadamente 6 horas. Una vez que se completa la adición, la mezcla se agita durante un período adicional de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 12 horas, aproximadamente de 0,5 a aproximadamente 6 horas, aproximadamente de 0,5 a aproximadamente 4 horas, aproximadamente de 1 a aproximadamente 2 horas.

**[0403]** En ciertas realizaciones, el producto formado se extrae y opcionalmente se purifica mediante cualquier técnica adecuada conocida en la técnica, tal como, pero sin limitación, extracción con disolvente, cromatografía, cristalización o una combinación de los mismos.

**[0404]** En ciertas realizaciones, después de la adición del nucleófilo  $\text{R}^3\text{M}$ , se agrega 15% de AcOH acuoso mientras que se mantiene la temperatura de aproximadamente 0 a 5°C para ajustar el pH a aproximadamente 7. Las capas se separan y la capa orgánica se lava con agua dos veces. La capa orgánica se concentra a 4 a 5 volúmenes a presión reducida a aproximadamente  $\leq 45^\circ\text{C}$ . La solución se destila azeotrópicamente con 2-MeTHF. La solución final se concentra a presión reducida hasta aproximadamente 2,5 a 3 volúmenes y se agrega lentamente *n*-heptano mientras que se mantiene la temperatura entre 30 y 35°C. En ciertas realizaciones, se agregan semillas **b-1** y la mezcla se agita a aproximadamente 30 a 35°C durante aproximadamente 5 a 10 horas.

**[0405]** En ciertas realizaciones, se agrega *n*-heptano adicional mientras que se mantiene la temperatura de 30 a 35°C durante aproximadamente 5 h. Los contenidos se enfrían a una temperatura de -5 a 0°C y se mantienen

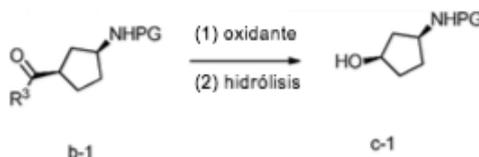
durante aproximadamente 1 a 2 horas. El producto se recoge por filtración, se lava con *n*-heptano a una temperatura de -5 a 0°C y se seca a presión reducida de 40 a 45°C para obtener **b-1**.

[0406] En realizaciones particulares, la fuente de hidrógeno es hidrógeno gas, el catalizador es un catalizador de paladio, el disolvente para la hidrogenación es 2-metiltetrahydrofurano, la reacción de hidrogenación se agita a aproximadamente 0 a aproximadamente 65°C, el segundo catalizador es un compuesto que contiene amina nucleófila, la fuente activada del grupo protector es Boc<sub>2</sub>O, la reacción de protección ocurre en 2-MeTHF a aproximadamente 25 a 70°C, el segundo disolvente es 2-MeTHF, y el nucleófilo es bromuro de metilo magnesio.

[0407] En realizaciones particulares, la fuente de hidrógeno es hidrógeno gas, el catalizador es Pd/C, el solvente para la hidrogenación es 2-metiltetrahydrofurano, la reacción de hidrogenación se agita a aproximadamente 25 a 35°C, el segundo catalizador es 4-La dimetilaminopiridina, la fuente activada del grupo protector es Boc<sub>2</sub>O, la reacción de protección ocurre en 2-MeTHF a aproximadamente 45 a 50°C, el segundo disolvente es 2-MeTHF, y el nucleófilo es bromuro de metilo magnesio.

#### Q. Conversión de **b-1** a **c-1**

[0408]



[0409] A una solución de **b-1** en un disolvente, se agrega un oxidante y la reacción se agita.

[0410] En ciertas realizaciones, PG es un grupo protector. En ciertas realizaciones, el grupo protector PG es Boc.

[0411] En ciertas realizaciones, el disolvente es un disolvente aprótico polar tal como DCM, 1,2-dicloroetano, tolueno, clorobenceno, diclorobenceno, cloroformo, tetracloruro de carbono y DMF, o un disolvente prótico polar como agua, ácido acético, metanol y etanol. En realizaciones particulares, el disolvente es tolueno.

[0412] En ciertas realizaciones, el oxidante es peróxido de hidrógeno, oxona, peróxido de hidrógeno t-butilo, ácido trifluoroperacético (TFPAA), ácido nitroperbenzoico, ácido monopermaleico (MPMA), ácido monoperftálico, ácido monoperftálico, sal de magnesio ácido, ácido persulfúrico, ácido, ácido peracético, ácido perbenzoico, un perácido sililado, ácido bencenoperoxiselenínico, perborato de sodio, ácido meta-cloroperoxibenzoico o un perácido unido a resina. En realizaciones particulares, el oxidante es ácido meta-cloroperoxibenzoico (mCPBA).

[0413] En ciertas realizaciones, mCPBA se agrega en varias porciones cada 4 a 6 h.

[0414] En ciertas realizaciones, la reacción se agita dentro del rango de temperatura de -10 a 50°C, 0 a 40°C, 10 a 45°C, 15 a 40°C, 20 a 35°C, 25 a 30°C.

[0415] En ciertas realizaciones, la reacción se agita durante 1 a 48 h, 6 a 36 h, 10 a 20 h.

[0416] En ciertas realizaciones, el producto formado se extrae y se purifica opcionalmente mediante cualquier técnica adecuada conocida en la técnica, tal como, pero sin limitación, extracción con disolvente, cromatografía, cristalización o una combinación de los mismos.

[0417] En realizaciones particulares, se agrega NaHSO<sub>3</sub> al 20%, luego se agrega NaOH al 10%. La capa orgánica se lava con agua y se concentra para proporcionar el producto oxidado en solución.

[0418] En una solución del producto oxidado, se le añade agua, un disolvente y una base o un ácido.

[0419] En ciertas realizaciones, el disolvente es un disolvente prótico polar tal como metanol, etanol, isopropanol o agua, o una combinación de al menos un disolvente aprótico polar con un disolvente aprótico polar tal como THF, dioxano, DME, disopropiléter, éter dietílico, MTBE, CPME o tolueno. En realizaciones particulares, el disolvente es una combinación de tolueno, metanol y agua.

[0420] En ciertas realizaciones, la base es una base hidróxido tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio o una base de silanolato tal como trimetilsilanolato de sodio y trimetilsilanolato de potasio. En realizaciones particulares, la base es hidróxido de litio.

[0421] En ciertas realizaciones, el ácido es un ácido fuerte concentrado tal como ácido sulfúrico y ácido clorhídrico.

[0422] En ciertas realizaciones, la reacción se agita a aproximadamente 0 a 80°C, aproximadamente 5 a 70°C, aproximadamente 10 a 60°C, aproximadamente 15 a 50°C, aproximadamente 20 a 40°C, aproximadamente 25 a 30°C.

[0423] En ciertas realizaciones, el producto formado se extrae y opcionalmente se purifica mediante cualquier técnica adecuada conocida en la técnica, tal como, pero sin limitación, extracción con disolvente, cromatografía, cristalización o una combinación de los mismos.

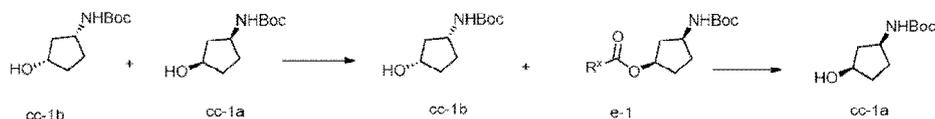
[0424] En realizaciones particulares, se añaden tolueno y NaCl al 25% y las capas se separan. La capa orgánica se lava con una solución de NaCl al 20% ajustada a aproximadamente pH 7 a aproximadamente pH 8 con 1 N HCl. La capa orgánica se filtra y se concentra. Se añade tolueno y se continúa la destilación. Se añaden tolueno y carbón activo. La mezcla se calienta a aproximadamente 30 a aproximadamente 40°C y se agita durante aproximadamente 2 a 6 h. Los contenidos se enfrían, se filtran a través de celite y se lavan con tolueno. El filtrado se concentra. Se agrega *n*-heptano durante aproximadamente 1 a 2 horas y la mezcla se siembra opcionalmente con *c*-1 y se agita durante aproximadamente 2 a 3 horas adicionales. Se agrega *n*-heptano y la mezcla se agita durante aproximadamente 2 a 3 h. La mezcla se enfría a aproximadamente 10 a 15°C y se agita durante aproximadamente 3 a 5 h adicionales. El producto se recoge por filtración y se lava con *n*-heptano a aproximadamente 10 a 15°C. El producto se seca para dar **c-1**.

[0425] En realizaciones particulares, el grupo protector PG es Boc, el disolvente es un disolvente aprótico polar, el oxidante es mCPBA, la reacción se agita a 10 a 45°C, la hidrólisis se produce en una combinación de tolueno, metanol y agua a aproximadamente 10 a 60°C, y la base es una base de hidróxido.

[0426] En realizaciones particulares, el grupo protector PG es Boc, el disolvente es tolueno, el oxidante es mCPBA, la reacción se agita a 25 a 30°C, la hidrólisis se produce en una combinación de tolueno, metanol y agua a aproximadamente 25 a 30°C, y la base es hidróxido de litio.

## R. Resolución de *c-1a* - Acilación selectiva

[0427]



*c-1a (+/-)*: mezcla racémica de *cc-1b* y *cc-1a*.

[0428] En ciertas realizaciones, el *cc-1a* enriquecido con enantio se obtiene a través de la acilación selectiva catalizada enzimáticamente.

[0429] En este proceso, el material de partida racémico *c-1a* es una mezcla de *cc-1b* y *cc-1a* (es decir, *c-1a (+/-)*) y se disuelve en un solvente.

[0430] En ciertas realizaciones, el disolvente es un disolvente aprótico polar, un disolvente no polar, un disolvente prótico polar, una mezcla de disolventes orgánicos con tampones acuosos o una mezcla de los mismos. Los ejemplos de disolventes apróticos polares incluyen, entre otros, dietilo éter, diisopropilo éter, metilo *t*-butilo éter, 2-metil tetrahydrofurano, tetrahydrofurano, diclorometano y cloroformo. Los disolventes no polares ejemplares incluyen, entre otros, tolueno, hexano y heptano. Los disolventes próticos polares ejemplares incluyen, pero no se limitan a, *t*-butanol. En realizaciones particulares, el disolvente usado es tolueno.

[0431] Una vez que el material de partida racémico **C-1a** se disuelve en el disolvente, se agrega aproximadamente 1 equivalente de un donante de acilo. En ciertas realizaciones, el donante de acilo es un anhídrido o un éster. En ciertas realizaciones, el anhídrido incluye, entre otros, anhídrido glutárico y anhídrido acético. En ciertas realizaciones, el éster incluye, pero no se limita a, acetato de vinilo, acetato de isopropenilo, acetato de 4-clorofenilo y acetato de etilo metoxi. En realizaciones particulares, el donante de acilo es anhídrido glutárico.

[0432] En ciertas realizaciones,  $R^x$  es alquilo ( $C_1-C_6$ )- $R^y$  y  $R^y$  se selecciona del grupo que consiste en H, CN,  $-NR^{z1}R^{z2}$ ,  $C(O)R^{z1}$ ,  $-C(O)OR^{z1}$ ,  $-C(O)NR^{z1}R^{z2}$ ,  $-OC(O)NR^{z1}R^{z2}$ ,  $-NR^{z1}C(O)R^{z2}$ ,  $-NR^{z1}C(O)NR^{z2}$ ,  $-NR^{z1}C(O)OR^{z2}$ ,  $-SR^{z1}$ ,  $-S(O)_{1-2}R^{z1}$ ,  $-S(O)_2NR^{z1}R^{z2}$ ,  $-NR^{z1}S(O)_2R^{z2}$ ,  $NR^{z1}S(O)_2R^{z2}$  y  $OR^{z1}$ .

[0433] En ciertas realizaciones,  $R^{z1}$  y  $R^{z2}$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , heteroalquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-10}$ , heterociclilo de 3 a 12 miembros, heterociclilo

C<sub>6-10</sub> y heteroarilo de 5 a 10 miembros.

**[0434]** En ciertas realizaciones, R<sup>x</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-R<sup>y</sup> y R<sup>y</sup> se selecciona del grupo que consiste en H y CO<sub>2</sub>H.

5 **[0435]** En ciertas realizaciones, R<sup>x</sup> es metilo o (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CO<sub>2</sub>H. En ciertas realizaciones, R<sup>x</sup> es (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CO<sub>2</sub>H.

**[0436]** Se añade aproximadamente el 15% en peso de una enzima. En ciertas realizaciones, la enzima es una lipasa. En ciertas realizaciones, la lipasa incluye, entre otros, Novozyme 435, CAL-A, CAL-B, PPL, PSL-C, PSL, CRL y MML. En ciertas realizaciones, la lipasa incluye pero no está limitada a CAL-A, CAL-B, PPL, PSL-C, PSL, CRL y MML. En realizaciones particulares, la enzima utilizada es Novozyme 435.

**[0437]** En ciertas realizaciones, la reacción se deja agitar durante aproximadamente 1 a 48 h durante aproximadamente 6 a 48 h, durante aproximadamente 12 a 30 h, durante aproximadamente 20 a 26 h, durante aproximadamente 23 h.

15 **[0438]** En ciertas realizaciones, la reacción se deja agitar a aproximadamente 0 a 60°C a aproximadamente 5 a 30°C, a aproximadamente 10 a 15°C.

**[0439]** En ciertas realizaciones, se agrega enzima adicional y se deja que la reacción continúe durante aproximadamente 1 a 48 h a unos 0 a 60°C. En ciertas realizaciones, se agrega aproximadamente 5% en peso de enzima adicional y se deja que la reacción proceda de aproximadamente 6 a 24 horas a aproximadamente 5 a 30°C. En realizaciones particulares, se agrega enzima adicional y se deja que la reacción proceda durante aproximadamente 12 horas a aproximadamente 10 a 15°C.

20 **[0440]** En ciertas realizaciones, el éster formado **E-1** se extrae y opcionalmente se purifica mediante cualquier técnica adecuada conocida en la técnica, tal como, pero sin limitarse a, extracción con disolvente, cromatografía, cristalización o una combinación de los mismos.

**[0441]** En ciertas realizaciones, los sólidos enzimáticos precipitados se eliminan por filtración y se enjuagan con disolvente. El e-1 deseado se extrae en una capa acuosa básica tal como Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso. La solución acuosa se lava con un disolvente orgánico (como MTBE) para eliminar el material no deseado. Luego se agrega un solvente (como THF) a la capa acuosa, que contiene **E-1**, seguido por hidróxido.

30 **[0442]** En ciertas realizaciones, el disolvente es un disolvente aprótico polar. Los ejemplos de solventes apróticos polares incluyen, entre otros, dietilo éter, diisopropilo éter, metilo t-butilo éter, 2-metiltetrahidrofurano, tetrahidrofurano, diclorometano y cloroformo. En realizaciones particulares, el disolvente es THF.

**[0443]** Las fuentes ejemplares de hidróxido incluyen, pero no se limitan a, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio e hidróxido de litio. En realizaciones particulares, la fuente de hidróxido es hidróxido de sodio.

35 **[0444]** En ciertas realizaciones, la mezcla se deja agitar durante aproximadamente 1 a 24 horas a aproximadamente 0 a 60°C. En ciertas realizaciones, la mezcla se deja agitar durante aproximadamente 1 a 12 h a aproximadamente 5 a 30°C. En realizaciones particulares, la mezcla se deja agitar durante aproximadamente 4 horas a aproximadamente 15 a 20°C.

40 **[0445]** En ciertas realizaciones, el producto cc-1a se extrae y opcionalmente se purifica mediante cualquier técnica adecuada conocida en la técnica, tal como, pero sin limitarse a, extracción con solvente, cromatografía, cristalización o una combinación de las mismas.

45 **[0446]** En realizaciones particulares, las capas se separan, y la capa orgánica se concentra.

**[0447]** En ciertas realizaciones, la fase orgánica se concentra y cc-1a se recrystaliza en un disolvente con adición de semillas de cc-1a. En ciertas realizaciones, el disolvente es una mezcla de THF, diclorometano y agua, y la recrystalización se realiza a aproximadamente 40 a 50°C.

50 **[0448]** En ciertas realizaciones, el exceso enantiomérico (%ee) del producto es de aproximadamente 50 a 100, aproximadamente 75 a 100, aproximadamente 90 a 100, aproximadamente 95 a 100, aproximadamente 98 a 100, aproximadamente 98.5 a 100, aproximadamente 98.5 a 99, aproximadamente 99 a 100, aproximadamente 99.5 a 100, aproximadamente 99.9 a 100.

55 **[0449]** En realizaciones particulares, c-1a se disuelve en un disolvente no polar, el donante de acilo es anhídrido glutárico, R<sup>x</sup> es (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CO<sub>2</sub>H, la enzima utilizada es una lipasa, la reacción se agita a aproximadamente 10 a 15°C, cc-1b se elimina por filtración, la hidrólisis se produce en THF a aproximadamente 5 a 30°C, y la fuente de hidróxido es hidróxido de sodio.

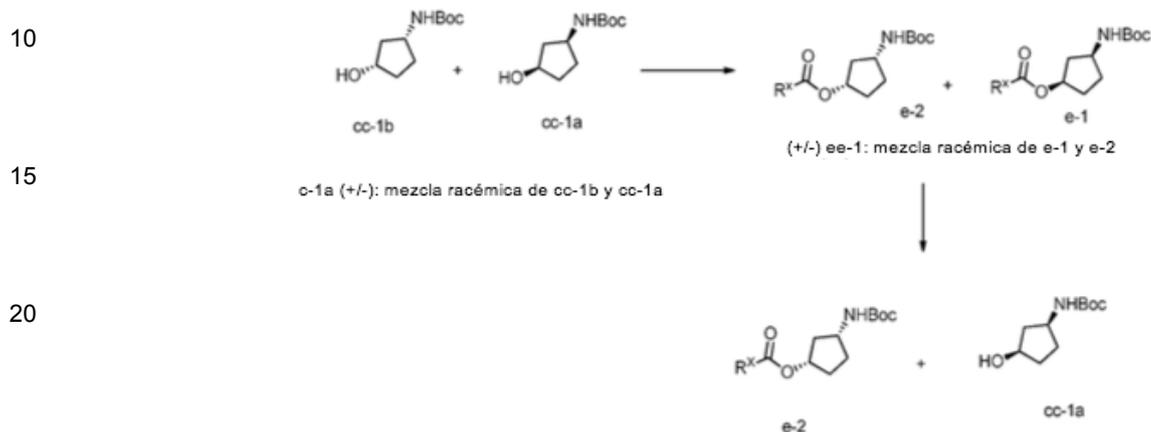
60 **[0450]** En realizaciones particulares, c-1a se disuelve en tolueno, el donador de acilo es anhídrido glutárico, R<sup>x</sup> es

65

(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CO<sub>2</sub>H, la enzima utilizada es Novozyme 435, la reacción se agita a aproximadamente 10 a 15°C, cc-1b se elimina por filtración, la hidrólisis se produce en THF a aproximadamente 15 a 20°C, y la fuente de hidróxido es hidróxido de sodio.

### 5 S. Resolución de C-1a - Hidrólisis selectiva

[0451]



[0452] En ciertas realizaciones, el cc-1a enantio enriquecido se obtiene a través de hidrólisis selectiva catalizada enzimáticamente.

30 [0453] Se agita una mezcla del material de partida, c-1a, un donante de acilo, una base y un catalizador en un disolvente.

[0454] En ciertas realizaciones, el donante de acilo incluye, pero no se limita a, un anhídrido o un cloruro de ácido. En ciertas realizaciones, el anhídrido incluye, entre otros, anhídrido succínico y anhídrido acético. En ciertas realizaciones, el cloruro de ácido incluye, entre otros, cloruro de acetilo y cloruro de benzoilo. En realizaciones particulares, el donante de acilo es anhídrido glutárico.

40 [0455] En ciertas realizaciones, R<sup>x</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R<sup>y</sup> y R<sup>y</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, CN, -NR<sup>z1</sup>R<sup>z2</sup>, C(O)R<sup>z1</sup>, -C(O)OR<sup>z1</sup>, -C(O)NR<sup>z1</sup>R<sup>z2</sup>, -OC(O)NR<sup>z1</sup>R<sup>z2</sup>, -NR<sup>z1</sup>C(O)R<sup>z2</sup>, -NR<sup>z1</sup>C(O)NR<sup>z2</sup>, -NR<sup>z1</sup>C(O)OR<sup>z2</sup>, -SR<sup>z1</sup>, -S(O)<sub>1-2</sub>R<sup>z1</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>z1</sup>R<sup>z2</sup>, -NR<sup>z1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>z2</sup>, NR<sup>z1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>z2</sup> y OR<sup>z1</sup>.

[0456] En ciertas realizaciones, R<sup>z1</sup> y R<sup>z2</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, heteroalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heterociclo C<sub>3-10</sub>, aril C<sub>6-10</sub> y heteroarilo de 5 a 10 miembros.

45 [0457] En ciertas realizaciones, R<sup>x</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-R<sup>y</sup> y R<sup>y</sup> se selecciona del grupo que consiste en H y CO<sub>2</sub>H.

[0458] En ciertas realizaciones, R<sup>x</sup> es metilo o (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CO<sub>2</sub>H. En ciertas realizaciones, R<sup>x</sup> es (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CO<sub>2</sub>H.

50 [0459] En ciertas realizaciones, el catalizador incluye, pero no se limita a, compuestos que contienen aminas nucleófilas y compuestos que contienen fosfina nucleófila. En ciertas realizaciones, los compuestos que contienen aminas nucleófilas incluyen, entre otros, imidazol, derivados de 4-dimetilaminopiridina, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, y piridina. En ciertas realizaciones, los compuestos que contienen fosfina nucleófila incluyen, pero no se limitan a, trifenilfosfina. En realizaciones particulares, el catalizador es 4-dimetilaminopiradina.

60 [0460] En ciertas realizaciones, la base incluye, pero no se limita a, bases de amina, bases de amina aromática, carbonatos inorgánicos, hidruros metálicos y alcóxidos. En ciertas realizaciones, las bases de amina incluyen, pero no se limitan a, N,N-diisopropiletilamina, quinuclidina, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, tripropilamina, y la tributilamina. En ciertas realizaciones, las bases de aminas aromáticas incluyen, pero no se limitan a piridina. En ciertas realizaciones, las bases de carbonato inorgánico incluyen, entre otras, carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio y carbonato de cesio. En ciertas realizaciones, las bases de hidruro metálico incluyen, pero no se limitan a, hidruro de sodio e hidruro de potasio. En ciertas realizaciones, las bases de alcóxido incluyen, pero no se limitan a, metóxido de sodio, *tert*-butóxido de sodio y *tert*-butóxido de litio. En realizaciones particulares, la base es piridina.

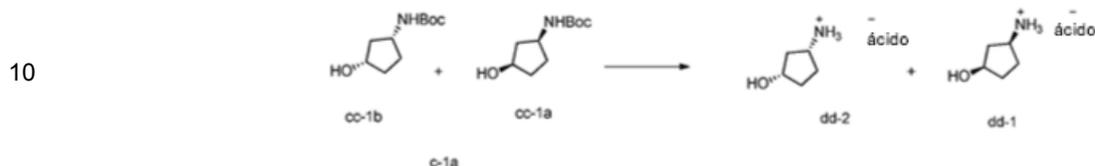
65

- 5 **[0461]** En ciertas realizaciones, el disolvente es un disolvente aromático o un disolvente polar no prótico. En ciertas realizaciones, el disolvente aromático incluye, pero sin limitación, piridina, tolueno, xileno, benceno y clorobenceno. En ciertas realizaciones, el disolvente polar no prótico incluye, pero no se limita a, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, 1,4-dioxano, *N*-metilo-2-pirrolidiona y diclorometano. En realizaciones particulares, el disolvente es piridina.
- [0462]** En ciertas realizaciones, la mezcla de reacción se agita durante aproximadamente 1 a 48 h, durante aproximadamente 6 a 24 h, durante aproximadamente 12 h.
- 10 **[0463]** En ciertas realizaciones, la mezcla de reacción se agita a aproximadamente 0 a 120°C, a aproximadamente 20 a 100°C, a aproximadamente 40°C a 80°C, o a unos 60°C.
- [0464]** En ciertas realizaciones, el producto ee-1 se extrae y opcionalmente se purifica mediante cualquier técnica adecuada conocida en la técnica, tal como, entre otros, extracción con solvente, cromatografía, cristalización o una combinación de los mismos.
- 15 **[0465]** En realizaciones particulares, la mezcla de reacción se evapora a sequedad, se disuelve en DCM y se lava con una solución acuosa de 0,2 M HCl. La capa orgánica se evapora a sequedad. El residuo se agita con agua y el pH se ajusta a aproximadamente 7,8 con una solución 2 M de NaOH. La capa de agua se lava con DCM. La capa acuosa se acidifica luego a pH 4 con solución acuosa de 3 N HCl y se extrae DCM. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se evaporan. La trituración con pentano, seguida de filtración y secado al vacío, produce ee-1.
- [0466]** ee-1 se suspende en un disolvente, se agrega una enzima.
- 25 **[0467]** En ciertas realizaciones, el solvente es un solvente aprótico polar, un solvente no polar o una mezcla de solventes orgánicos con tampones acuosos. En ciertas realizaciones, el disolvente aprótico polar incluye, entre otros, dietilo éter, diisopropilo éter, metilo t-butilo éter, 2-metiltetrahidrofurano, tetrahidrofurano, diclorometano y cloroformo. En ciertas realizaciones, los disolventes no polares incluyen, entre otros, hexano y heptano. En realizaciones particulares, el disolvente es diisopropilo éter: fosfato tampón 1: 2.
- 30 **[0468]** En ciertas realizaciones, la enzima es una lipasa tal como, entre otras, CAL-A, CAL-B, PPL, PSL-C, PSL, CRL y MML. En realizaciones particulares, la enzima es CAL-B.
- 35 **[0469]** En ciertas realizaciones, la reacción se agita de 0 a 60°C, de 10 a 50°C, de 20 a 40°C, a aproximadamente 30°C.
- [0470]** En ciertas realizaciones, la reacción se agita durante 24 a 200 h, 50 a 150 h, aproximadamente 100 h.
- 40 **[0471]** En ciertas realizaciones, el producto cc-1a se extrae y opcionalmente se purifica mediante cualquier técnica adecuada conocida en la técnica, tal como, pero sin limitación, extracción con disolvente, cromatografía, cristalización o una combinación de los mismos.
- [0472]** En ciertas realizaciones, e-2 se elimina por extracción con una capa acuosa. En ciertas realizaciones, el producto e-2 se elimina por extracción en una capa acuosa básica.
- 45 **[0473]** En realizaciones particulares, la mezcla de reacción se filtra y las capas del filtrado se separan. El sólido se lava con DCM y el filtrado se usa para extraer la capa acuosa. Las capas orgánicas combinadas se lavan con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 5%, salmuera y se secan. La filtración y evaporación de los compuestos volátiles a presión reducida produce cc-1a.
- 50 **[0474]** En realizaciones particulares, el donante de acilo es un anhídrido, R<sup>x</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-R<sup>y</sup> 'R<sup>y</sup> se selecciona del grupo que consiste en H y CO<sub>2</sub>H, el catalizador es 4-dimetilaminopiridina, la base para la primera etapa es piridina, el solvente para la primera etapa es un solvente aromático, la mezcla de reacción en la primera etapa se agita a aproximadamente 0 a aproximadamente 60°C, el solvente para la hidrólisis es diisopropilo éter: fosfato tampón 1:2, la enzima es CAL-B, y la reacción de hidrólisis se agita a aproximadamente 0 a aproximadamente 30°C.
- 55 **[0475]** En realizaciones particulares, el donante de acilo es anhídrido glutárico, R<sup>x</sup> es (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CO<sub>2</sub>H, el catalizador es 4-dimetil-aminopiridina, la base para la primera etapa es piridina, el disolvente para la primera etapa es piridina, La mezcla de reacción en la primera etapa se agita a aproximadamente 60°C, el disolvente para la hidrólisis es diisopropilo éter: fosfato tampón 1:2, la enzima es CAL-B, la reacción de hidrólisis se agita a aproximadamente 30°C, y -2 se elimina por extracción en una capa acuosa básica.
- 60 **[0476]** En ciertas realizaciones, el exceso enantiomérico (%ee) del producto es aproximadamente 50 a 100, aproximadamente 75 a 100, aproximadamente 90 a 100, aproximadamente 95 a 100, aproximadamente 98 a 100, aproximadamente 98,5 a 100, aproximadamente 98.5 a 99, aproximadamente 99 a 100, aproximadamente 99,5 a
- 65

100, aproximadamente 99,9 a 100.

#### T. Resolución clásica de c-1a

5 [0477]



15 [0478] En ciertas realizaciones, c-1a se resuelve a través de un proceso de resolución clásico. En este proceso, se combinan c-1a, un ácido y un disolvente.

[0479] En ciertas realizaciones, el ácido se selecciona del grupo que consiste en:

- 20
- enantiómeros individuales de ácidos carboxílicos, incluidos, entre otros, naproxeno, ácido fenilsuccínico, ácido málico, ácido 2-fenilpropiónico, ácido alfa-metoxi-fenilo-acético, ácido tartranílico, ácido 3-feniláctico, ácido  $\alpha$ -hidroxiisovalérico, ácido 2'-metoxitartranílico, ácido (alfa-metilbencilo)ftálmico, ácido 2'-cloro-tartranílico, ácido piroglutámico;
  - enantiómeros individuales de derivados del ácido mandélico que incluyen, entre otros: ácido mandélico, ácido 2-cloromélico, ácido 4-bromo-mandélico, ácido O-acetilo mandélico, ácido 4-metilo-mandélico;
  - 25 - enantiómeros individuales de ácidos sulfónicos que incluyen, entre otros: ácido alcanforsulfónico;
  - enantiómeros individuales de derivados del ácido tartárico, incluidos, entre otros: ácido tartárico, hidrato de ácido dibenzoílo-tartárico, ácido di-p-anisoiiltartárico, ácido di-toluitartárico, hidrato de ácido dibenzoílo-tartárico;
  - 30 - enantiómeros individuales de derivados del ácido fosfórico, que incluyen, entre otros: hidrofeno de fencifos, clocifos, anisifos, fosfato BINAP; y
  - enantiómeros individuales de aminoácidos que incluyen, entre otros, los siguientes: *N*-acetilo-fenilalanina, *N*-acetilo-leucina, *N*-acetilo-prolina, boc-fenilalanina y boc-homofenilalanina.

35 [0480] En algunas realizaciones, el ácido es (S)-aproxeno o ácido S-(+)-mandélico. En realizaciones particulares, el ácido es (S)-aproxeno. En realizaciones particulares, el ácido es ácido S-(+)-mandélico.

40 [0481] En ciertas realizaciones, el solvente es agua, acetonitrilo, etanol, isopropanol, cetona de metilo etilo, acetato de isopropilo, dioxano, una mezcla de agua y solventes orgánicos miscibles con agua tales como etanol e isopropanol, un solvente halogenado como diclorometano y cloroformo. En realizaciones particulares, el disolvente es agua o isopropanol o una mezcla de los mismos. En realizaciones particulares, el disolvente es agua. En realizaciones particulares, el disolvente es isopropanol.

45 [0482] En ciertas realizaciones, la reacción se agita a 0 a 120°C, 2 a 120°C, 50 a 120°C, 80 a 120°C, aproximadamente 100°C. En ciertas realizaciones, la reacción se agita a aproximadamente 20°C.

50 [0483] En ciertas realizaciones, el producto se extrae y opcionalmente se purifica mediante cualquier técnica adecuada conocida en la técnica, tal como, pero sin limitarse a, extracción con disolvente, cromatografía, cristalización o una combinación de los mismos.

[0484] En ciertas realizaciones, dd-1 se precipita de la solución y se filtra. El sólido se puede recrystalizar adicionalmente en un disolvente tal como isopropanol.

55 [0485] En realizaciones particulares, la eliminación del solvente por evaporación produce una mezcla de dd-1 y dd-2. La mezcla se suspende en un disolvente.

[0486] En ciertas realizaciones, dd-1 se recrystaliza selectivamente.

60 [0487] En ciertas realizaciones, el disolvente es agua, acetonitrilo, etanol, isopropanol, cetona de metilo etilo, acetato de isopropilo, dioxano; una mezcla de agua y disolventes orgánicos miscibles con agua, como etanol e isopropanol, o un disolvente halogenado, como diclorometano o cloroformo. En realizaciones particulares, el disolvente es una mezcla de cetona de metilo etilo y agua.

65 [0488] En ciertas realizaciones, la mezcla se agita a aproximadamente 0 a 100°C, aproximadamente 20 a 80°C, aproximadamente 40 a 60°C.

[0489] En ciertas realizaciones, la mezcla se deja enfriar a temperatura ambiente y el sólido se aísla por filtración, se secó y se recrystalizó en agua al 10% en metiletilcetona para proporcionar dd-1 enriquecido con enantio.

[0490] En realizaciones particulares, el ácido es ácido S-(+)-mandélico o (S)-aproxeno, el solvente es agua o isopropanol, la reacción se agita a aproximadamente 0 a aproximadamente 20°C, y dd-1 la El producto se aísla mediante extracción con solvente, cromatografía, cristalización o una combinación de los mismos.

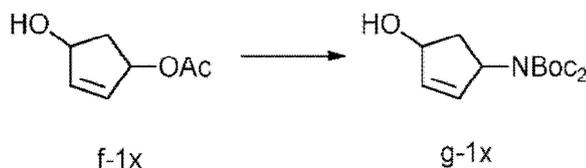
[0491] En realizaciones particulares, el ácido es ácido S-(+)-mandélico, el disolvente es isopropanol, la reacción se agita a aproximadamente 20°C, y dd-1 se precipita de la solución.

[0492] En realizaciones particulares, el ácido es el ácido es (S)-Naproxeno, el disolvente es agua, la reacción se agita a aproximadamente 20°C y dd-1 se recrystaliza selectivamente en una mezcla de cetona de metilo etilo y agua.

[0493] En ciertas realizaciones, el exceso enantiomérico (%ee) del producto es aproximadamente 50 a 100, aproximadamente 75 a 100, aproximadamente 90 a 100, aproximadamente 95 a 100, aproximadamente 98 a 100, aproximadamente 98,5 a 100, aproximadamente 98,5 a 99, aproximadamente 99 a 100, aproximadamente 99,5 a 100, aproximadamente 99,9 a 100.

#### U. Aminación alílica

[0494]



[0495] En ciertas realizaciones, se proporciona un proceso de aminación alílica para obtener g-1x. En este proceso, un ligando y un catalizador se mezclan en un disolvente desgasificado, seguido de la adición off-1x, una base y un nucleófilo.

[0496] En ciertas realizaciones, el ligando está ausente, triciclohexilfosfina, 1,3-bis(difenilfosfino)propano; 1,2-bis(difenilfosfino)etano, trifenilfosfina o 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno. En realizaciones particulares, el ligando es trifenilfosfina.

[0497] En ciertas realizaciones, el catalizador es un catalizador de paladio tal como Pd(OAc)<sub>2</sub>, PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>), Pd(tBu<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) y Pd(anfos)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. En realizaciones particulares, el catalizador es Tris(dibenzidenocetona)dipaladio (0).

[0498] En ciertas realizaciones, el disolvente es un éter tal como dimetoxietano, THF o MeTHF, un disolvente aromático tal como tolueno y benceno. En realizaciones particulares, el disolvente es THF.

[0499] En ciertas realizaciones, la base es isopropóxido de potasio, hidróxido de cesio, base de Hunig o una base de carbonato tal como carbonato de cesio, carbonato de potasio y carbonato de sodio. En realizaciones particulares, la base es carbonato de cesio.

[0500] En ciertas realizaciones, el nucleófilo es una ftalamida tal como ftalamida potásica, una azida tal como azida sódica o TMS-azida, una amina tal como bencilamina o dibencilamina, un carboxilato tal como di-*terc*-butilo. En realizaciones particulares, el nucleófilo es iminodicarboxilato de di-*terc*-butilo.

[0501] En ciertas realizaciones, se agrega aproximadamente 1 equivalente de nucleófilo.

[0502] En ciertas realizaciones, la reacción se agita a aproximadamente 20 a 80°C, aproximadamente 30 a 70°C, aproximadamente 40 a 60°C, aproximadamente 50°C.

[0503] En ciertas realizaciones, la mezcla se calienta a aproximadamente 50°C durante aproximadamente 18 h.

[0504] En ciertas realizaciones, el producto formado se extrae y opcionalmente se purifica mediante cualquier técnica adecuada conocida en la técnica, tal como, pero sin limitación, extracción con disolvente, cromatografía, cristalización o una combinación de los mismos.

[0505] En ciertas realizaciones, la mezcla se enfría y se añaden agua y acetato de etilo. Las capas se separan y la fase orgánica se lava con acetato de etilo. Los compuestos orgánicos combinados se concentran a sequedad. El

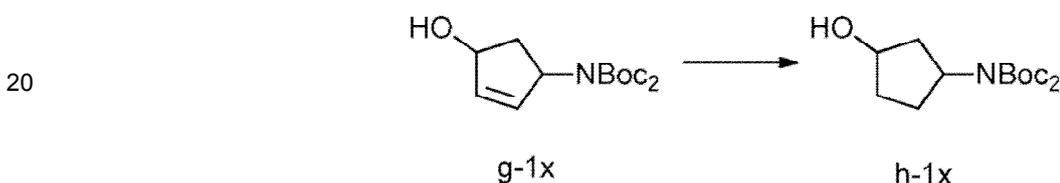
residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 40% de acetato de etilo en hexano). El material aislado se disuelve en MeTHF, se lava con un 5% ac. KOH, concentrado y purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 10% de metanol en diclorometano) para proporcionar g-1x.

5 **[0506]** En realizaciones particulares, el ligando es trifetilfosfina, el catalizador es un catalizador de paladio, el disolvente es un éter, la base es una base de carbonato, el nucleófilo es iminodicarboxilato de di-*terc*-butilo y la reacción se agita a aproximadamente 20 a unos 80°C.

10 **[0507]** En realizaciones particulares, el ligando es trifetilfosfina, el catalizador es Tris(dibencilideneacetona)dipaladio (0), el disolvente es THF, la base es carbonato de cesio, el nucleófilo es iminodicarboxilato de di-*terc*-butilo y la reacción se agita a unos 50°C.

## V. Hidrogenación

15 **[0508]**



25 **[0509]** En ciertas realizaciones, se proporciona un proceso de hidrogenación para obtener h-1x. En este proceso, g-1x y un catalizador se combinan en un disolvente, seguido de la adición de una fuente de hidrógeno.

30 **[0510]** En ciertas realizaciones, el catalizador es un catalizador de platino tal como PtO<sub>2</sub>, un catalizador de paladio, un catalizador de níquel como níquel Raney, un catalizador de rodio como RhCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, un catalizador de rutenio como el catalizador de Nyori, o un catalizador de iridio como el catalizador de Crabtree. En algunas realizaciones, el catalizador se selecciona del grupo que consiste en Pd/C, PtO<sub>2</sub>, níquel Raney, RhCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, catalizador de Nyori y catalizador de Crabtree. En realizaciones particulares, el catalizador es PtO<sub>2</sub>.

35 **[0511]** En ciertas realizaciones, el solvente es un solvente aprótico polar tal como THF, 2-MeTHF, dioxano, dietilo éter, diisopropilo éter, DME, MTBE, CPME, EtOAc y DCM o un solvente prótico polar tal como metanol, isopropanol, etanol, y *n*-butanol. En realizaciones particulares, el disolvente es isopropanol.

40 **[0512]** En ciertas realizaciones, la reacción se agita a aproximadamente 0 a 65°C, aproximadamente 5 a 55°C, aproximadamente 10 a 45°C, aproximadamente 10 a 35°C, o aproximadamente 15 a 25°C

45 **[0513]** En ciertas realizaciones, la fuente de hidrógeno es ácido fórmico, hidrazina, dihidronaftaleno, dihidroantraceno, gas H<sub>2</sub> o éster de Hantzsch e isopropanol. En realizaciones particulares, la fuente de hidrógeno es gas H<sub>2</sub>. En realizaciones particulares, la fuente de hidrógeno es una atmósfera de hidrógeno.

50 **[0514]** En ciertas realizaciones, la reacción se agita durante 1 a 48 h, 6 a 24 h, 10 a 20 h, 16 a 20 h, o aproximadamente 18 h.

55 **[0515]** En ciertas realizaciones, se extrae h-1x y opcionalmente se purifica mediante cualquier técnica adecuada conocida en la técnica, tales como, pero sin limitarse a la extracción con disolvente, cromatografía, cristalización o una combinación de los mismos.

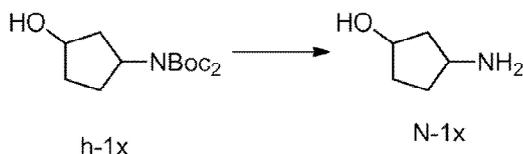
60 **[0516]** En ciertas realizaciones, la mezcla se filtra a través de celite y se usa sin purificación adicional en la desprotección subsiguiente.

65 **[0517]** En realizaciones particulares, el catalizador es un catalizador de platino, el disolvente es un disolvente prótico polar, la reacción se agita a aproximadamente 5 a 55°C, y la fuente de hidrógeno es H<sub>2</sub> gas.

70 **[0518]** En realizaciones particulares, el catalizador es PtO<sub>2</sub>, el disolvente es isopropanol, la reacción se agita a aproximadamente 15 a 25°C y la fuente de hidrógeno es H<sub>2</sub> gas.

## W. Desprotección

75 **[0519]**



10 **[0520]** En ciertas realizaciones, se proporciona un proceso de desprotección para obtener N-1x. En este proceso, se agrega h-1x a un ácido en un solvente.

15 **[0521]** En ciertas realizaciones, el ácido es un ácido sulfónico tal como ácido metanosulfónico, ácido p-toluensulfónico y ácido canforsulfónico, un ácido inorgánico tal como ácido fosfórico, ácido clorhídrico y ácido sulfúrico, un ácido carboxílico tal como ácido trifluoroacético, ácido oxálico y ácido benzoico. En realizaciones particulares, el ácido es ácido clorhídrico anhidro.

20 **[0522]** En ciertas realizaciones, el disolvente es un disolvente alcohólico tal como metanol, isopropanol y etanol, o un disolvente aprótico polar tal como dioxano, acetonitrilo y diclorometano, o agua. En ciertas realizaciones, el disolvente es un disolvente alcohólico. En ciertas realizaciones, el disolvente es un disolvente aprótico polar. En ciertas realizaciones, el disolvente es agua. En ciertas realizaciones, el disolvente es metanol, isopropanol, etanol, dioxano, acetonitrilo, diclorometano o agua. En realizaciones particulares, el disolvente es isopropanol.

25 **[0523]** En ciertas realizaciones, la reacción se agita a aproximadamente 0 a 80°C, aproximadamente 0 a 60°C, aproximadamente 5 a 45°C, aproximadamente 10 a 35°C, o aproximadamente 15 a 25°C.

30 **[0524]** En ciertas realizaciones, se utilizan aproximadamente 1 a 10 equivalentes, aproximadamente 5 a 10 equivalentes, o aproximadamente 7 equivalentes de ácido.

35 **[0525]** En ciertas realizaciones, la reacción se agita durante aproximadamente 1 a 48 h, aproximadamente 6 a 24 h, aproximadamente 12 a 24 h, o aproximadamente 18 h.

40 **[0526]** En ciertas realizaciones, el producto formado, N-1x, se extrae y opcionalmente se purifica mediante cualquier técnica adecuada conocida en la técnica, tal como, pero sin limitación, extracción con disolvente, cromatografía, cristalización o una combinación de los mismos. En realizaciones particulares, la reacción se enfría a aproximadamente 0°C y el producto N-1x se recoge por filtración.

45 **[0528]** En realizaciones particulares, el ácido es un ácido inorgánico, el disolvente es un disolvente alcohólico y la reacción se agita a una temperatura de 5 a 45°C.

50 **[0529]** En realizaciones particulares, el ácido es ácido clorhídrico anhidro, el disolvente es isopropanol y la reacción se agita a una temperatura de 15 a 25°C.

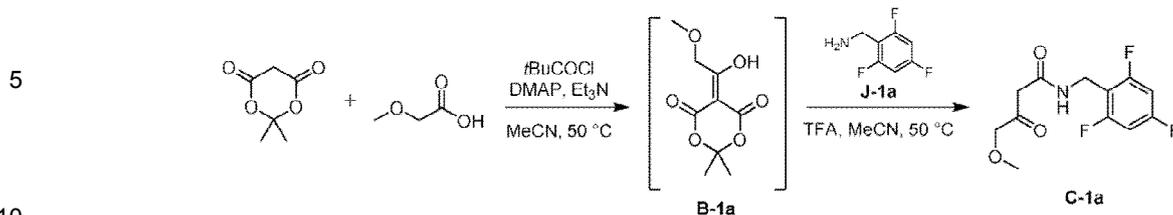
#### EJEMPLOS

55 **[0530]** Para que esta invención se entienda más completamente, se exponen los siguientes ejemplos. Estos ejemplos tienen el propósito de ilustrar realizaciones, y no deben interpretarse como limitantes del alcance de esta descripción de ninguna manera. Los reactivos utilizados en los siguientes ejemplos pueden obtenerse como se describe en el presente documento, o si no se describe en el presente documento, están disponibles comercialmente o pueden prepararse a partir de materiales disponibles comercialmente mediante métodos conocidos en la técnica.

60 **[0531]** En una realización, se proporciona un método sintético de múltiples pasos para preparar un compuesto de Fórmula I, como se establece a continuación. En ciertas realizaciones, se proporciona cada uno de los pasos individuales de los Esquemas que se exponen a continuación. Se proporcionan ejemplos y cualquier combinación de dos o más pasos sucesivos de los siguientes ejemplos.

#### **A. Acilación y amidación del ácido de Meldrum para formar C-1a:**

65 **[0532]**



15 **[0533]** En un recipiente de reacción, el ácido de Meldrum (101 g, 1,0 equivalente) y 4-dimetilaminopiridina (1,8 g, 0,2 equivalentes) se combinaron con acetonitrilo (300 ml). La solución resultante se trató con ácido metoxiacético (6,2 ml, 1,2 equivalentes). Se añadió lentamente trietilamina (19,4 ml, 2,0 equivalentes) a la solución resultante, seguido de cloruro de pivaloilo (9,4 ml, 1,1 equivalentes). La reacción se calentó luego a aproximadamente 45 a aproximadamente 50°C y se envejeció hasta que el consumo de ácido de Meldrum se consideró completo.

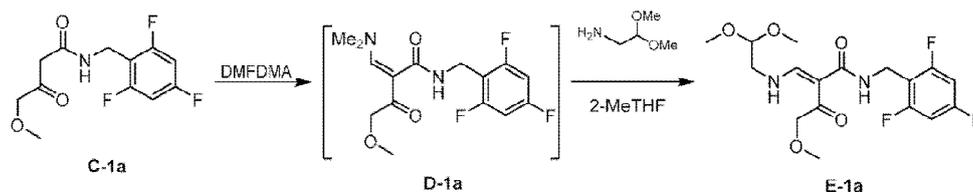
20 **[0534]** Se cargó un recipiente de reacción separado con acetonitrilo (50 ml) y **J-1a** (13,4 g, 1,2 equivalentes). La solución resultante se trató con ácido trifluoroacético (8,0 ml, 1,5 equivalentes), y luego esta solución ácida se añadió a la reacción de acilación en curso a aproximadamente 45 a aproximadamente 50°C.

25 **[0535]** La reacción se dejó envejecer durante al menos 18 horas a aproximadamente 45 a aproximadamente 50°C, después de lo cual se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo crudo se disolvió en acetato de etilo (150 ml) y la capa orgánica se lavó con agua. Las capas acuosas combinadas se extrajeron con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de bicarbonato de sodio y los lavados de bicarbonato combinados se extrajeron nuevamente con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material bruto resultante se purificó dos veces mediante cromatografía en gel de sílice para producir c-1a.

30 **[0536]** <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,12 (br, 1H), 6,66 (ap t, *J* = 8,1 Hz, 2H), 4,50 (ap d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,44 (s, 2H), 3,40 (s, 3H). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 203,96, 164,90, 162,37 (ddd, *J* = 250,0, 15,7, 15,7 Hz), 161,71 (ddd, *J* = 250,3, 14,9, 10,9 Hz), 110,05 (ddd, *J* = 19,7, 19,7, 4,7 Hz), 100,42 (m), 77,58, 59,41, 45,71, 31,17 (t, *J* = 3,5 Hz). LCMS, calculado: 275,23, encontrado: 275,97 (M).

### 35 B. Alquilación de c-1a para formar E-1a:

**[0537]**



50 **[0538]** Se trató una solución de **C-1a** (248 mg, 1,0 equivalente) y 2-metilo tetrahidrofurano (1,3 ml) con *N,N*-dimetilformamida dimetilacetal (0,1 ml, 1,1 equivalente) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche (~14 horas). La reacción se trató con aminoacetaldehído dimetilo acetal (0,1 ml, 1,0 equivalentes) y se dejó envejecer durante aproximadamente 2 horas y luego se detuvo mediante la adición de 2 N HCl (1,5 ml).

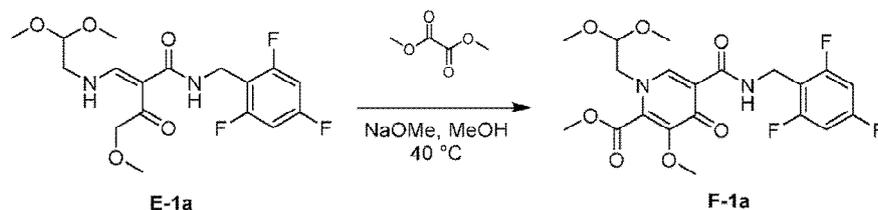
55 **[0539]** La reacción se diluyó mediante la adición de acetato de etilo y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar **E-1a**.

60 **[0540]** <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,85 (s, 1H), 9,86 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 6,65 (dd, *J* = 8,7, 7,7 Hz, 2H), 4,53 (d, *J* = 3,9 Hz, 2H), 4,40 (t, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,42 (s, 6H), 3,39 (m, 2H), 3,37 (s, 3H). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 193,30, 169,15, 162,10 (ddd, *J* = 248,9, 15,5, 15,5 Hz), 161,7 (ddd, *J* = 250,0, 14,9, 11,1 Hz), 161,66, 111,08 (ddd *J* = 19,9, 19,9, 4,7 Hz) 103,12, 100,29 (ddd, *J* = 28,1, 17,7, 2,3 Hz), 76,30, 58,83, 54,98, 53,53, 51,57, 29,89 (t, *J* = 3,3 Hz). LCMS, calculado: 390,36, encontrado: 390,92 (M).

### 65 C. Ciclización de E-1a para formar F-1a:

**[0541]**

5



10

**[0542]** **E-1a** (0,2 g, 1,0 equivalente), oxalato de dimetilo (0,1 g, 2,5 equivalentes) y metanol (1,5 ml) se combinaron y se enfriaron a aproximadamente 0 a aproximadamente 5°C. El metóxido de sodio (0,2 ml, solución al 30% en metanol, 1,75 equivalentes) se introdujo en la reacción lentamente mientras que se mantenía la temperatura interna de la reacción por debajo de unos 10°C durante toda la adición. Una vez completada la adición, la reacción se calentó a aproximadamente 40 a aproximadamente 50°C durante al menos 18 horas.

15

**[0543]** Transcurrido este tiempo, la reacción se diluyó con 2 N HCl (1,5 ml) y acetato de etilo (2 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El aceite crudo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar **F-1a**.

20

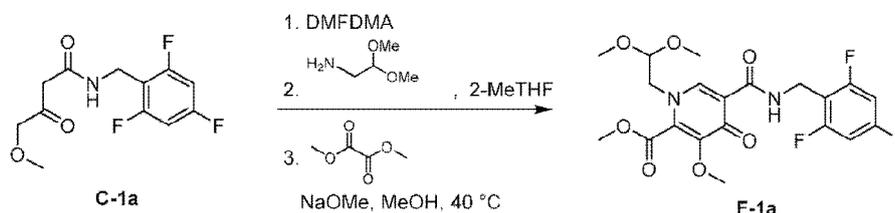
**[0544]** <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,28 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 6,66 - 6,53 (m, 2H), 4,58 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,43 (t, *J* = 4,7 Hz, 1H), 4,00 (d, *J* = 4,7 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,32 (s, 6H). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 173,08, 163,81, 162,17, 162,14 (ddd, *J* = 249,2, 15,6, 15,6 Hz), 161,72 (ddd, *J* = 250,5, 15,0, 10,9 Hz), 149,37, 144,64, 134,98, 119,21, 110,53 (ddd, *J* = 19,8, 4,7, 4,7 Hz), 102,70, 100,22 (m), 60,68, 56,75, 55,61, 53,35, 30,64. LCMS, calculado: 458,39, encontrado: 459,15 (M+H).

25

#### D. Alquilación y ciclación de **c-1a** para formar **F-1a**:

30

**[0545]**



35

40

**[0546]** A un recipiente de reacción se agregaron **C-1a** (245 mg, 1,0 equivalente) y *N,N*-dimetilformamida dimetilacetil (0,5 ml, 4,3 equivalente). La mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 30 minutos. La reacción se trató luego con 2-metilo tetrahidrofurano (2,0 ml) y aminoacetaldehído dimetilo acetal (0,1 ml, 1,0 equivalente). La reacción se dejó envejecer durante varias horas y luego se eliminó el disolvente a presión reducida.

45

**[0547]** El material resultante se disolvió en metanol y se añadió oxalato de dimetilo (0,3 g, 2,5 equivalentes). La mezcla de reacción se enfrió a aproximadamente 0 a aproximadamente 5°C, y luego metóxido de sodio (0,4 ml, solución al 30% en metanol, 1,75 equivalentes) se introdujo en la reacción lentamente. Una vez completada la adición, la reacción se calentó a aproximadamente 40 a aproximadamente 50°C.

50

**[0548]** Una vez transcurrido este tiempo, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se detuvo mediante la adición de 2 N HCl (1,5 ml). La reacción se diluyó luego con acetato de etilo y las fases resultantes se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar **F-1a**.

55

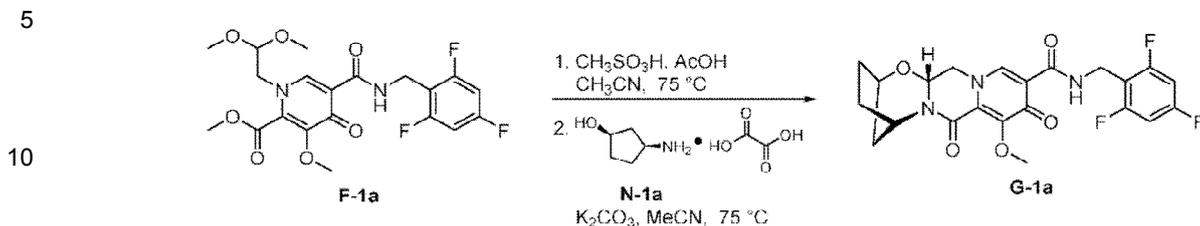
**[0549]** <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,28 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 6,66 - 6,53 (m, 2H), 4,58 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,43 (t, *J* = 4,7 Hz, 1H), 4,00 (d, *J* = 4,7 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,32 (s, 6H). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 173,08, 163,81, 162,17, 162,14 (ddd, *J* = 249,2, 15,6, 15,6 Hz), 161,72 (ddd, *J* = 250,5, 15,0, 10,9 Hz), 149,37, 144,64, 134,98, 119,21, 110,53 (ddd, *J* = 19,8, 4,7, 4,7 Hz), 102,70, 100,22 (m), 60,68, 56,75, 55,61, 53,35, 30,64. LCMS, calculado: 458,39, encontrado: 459,15 (M+H).

60

#### E. Condensación de **F-1a** con **N-1a** para formar **G-1a**:

65

[0550]



15 **[0551]** A un recipiente de reacción se agregaron **F-1a** (202 mg, 1,0 equivalente) y acetonitrilo (1,4 mL). La solución resultante se trató con ácido acético glacial (0,2 ml, 6,0 equivalentes) y ácido metanosulfónico (0,01 ml, 0,3 equivalentes). La reacción se calentó entonces a aproximadamente 70 a aproximadamente 75°C.

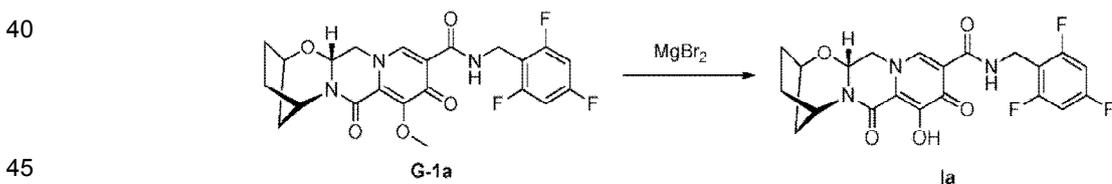
20 **[0552]** Después de 3 horas, se introdujo una mezcla sólida de **N-1a** (0,128 g, 1,5 equivalentes) y carbonato de potasio (0,2 g, 2,7 equivalentes) a la reacción a aproximadamente 70 a aproximadamente 75°C. Una vez completada la adición, la reacción se dejó progresar durante al menos aproximadamente 1 hora.

25 **[0553]** Después de este tiempo, se introdujeron a la reacción agua (1,4 ml) y diclorometano (1,4 ml). Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, luego se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material bruto resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener **G-1a**.

30 **[0554]** <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,23 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 6,60 (t, *J* = 8,1 Hz, 2H), 5,29 (dd, *J* = 9,5, 3,7 Hz, 2H), 4,57 (d, *J* = 5,4 Hz, 3H), 4,33 (dd, *J* = 12,8, 3,8 Hz, 1H), 4,02 - 3,87 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,06 - 1,88 (m, 4H), 1,78 (dd, *J* = 17,2, 7,5 Hz, 1H), 1,55 - 1,46 (m, 1H). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 174,53, 163,75, 162,33 (dd, *J* = 249,4, 15,7, 15,7 Hz), 161,86 (ddd, *J* = 250,4, 14,9, 10,9 Hz), 154,18, 154,15, 142,44, 129,75, 118,88, 110,58 (ddd, *J* = 19,8, 4,7, 4,7 Hz), 100,42 (m), 77,64, 74,40, 61,23, 54,79, 51,13, 38,31, 30,73, 29,55, 28,04. LCMS, calculado: 463,14, encontrado: 464,15 (M+H).

35 **F. Desprotección de G-1a para formar un compuesto de Fórmula Ia:**

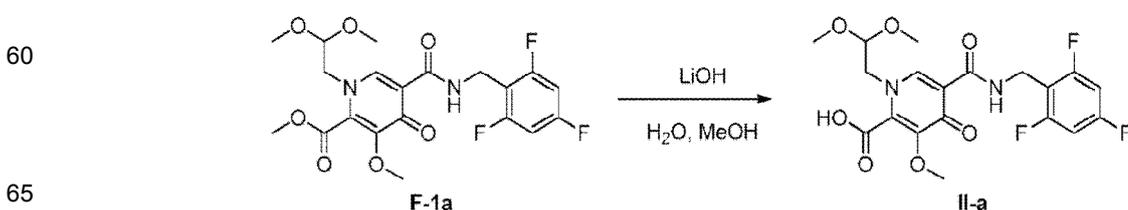
[0555]



50 **[0556]** Se suspendió **G-1a** (14 g) en acetonitrilo (150 ml) y diclorometano (150 ml). Se añadió MgBr<sub>2</sub> (12 g). La reacción se calentó a entre 40 y 50°C durante aproximadamente 10 minutos antes de enfriarse a temperatura ambiente. La reacción se vertió en 0,5 M HCl (140 ml) y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua (70 ml) y la capa orgánica se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (100% de diclorometano hasta 6% de etanol/diclorometano) para proporcionar **Ia**.

55 **G. Hidrólisis de F-1a para formar II-a:**

[0557]



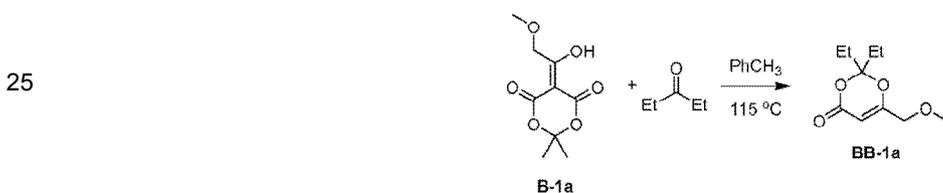
[0558] A un recipiente de reacción se añadieron **F-1a** (480 mg, 1,0 equiv.), metanol (5,8 ml) y agua (2,4 ml). A la solución homogénea resultante, se agrega hidróxido de litio monohidrato (88 mg, 2,0 equiv.). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 17 horas.

5 [0559] Se agregaron agua (15 ml) y acetato de etilo, luego se añadió 1 N HCl gota a gota hasta que el pH fue aproximadamente 3. Las capas se mezclaron y se separaron, la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (15 ml) y la mezcla orgánica combinada. Las capas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . La capa orgánica se eliminó por evaporación. La capa acuosa se llevó luego a pH <2 y se extrajo dos veces con acetato de etilo (2 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se mezclaron con el residuo de la extracción anterior y el disolvente se eliminó por evaporación. El residuo se recogió en MTBE (2,4 ml), para formar una suspensión, que se filtró y se lavó con MTBE para proporcionar **1002**.

15 [0560]  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10,43 (t,  $J = 5,2$  Hz, 1H), 9,65 (bs, 1H), 8,52 (s, 1H), 6,67 (t,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 4,67 (d,  $J = 6,0$  Hz, 2H), 4,58 (t,  $J = 4,8$  Hz, 1H), 4,16 (d,  $J = 4,8$  Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,37 (s, 6H).  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  173,04, 164,15, 162,10, 148,63, 145,28, 137,25, 118,66, 102,46, 100,35 (t,  $J = 30,7$  Hz), 87,42, 61,30, 57,09, 55,55, 30,94.

#### H. Preparación de **BB-1a** a partir de **B-1a**:

20 [0561]

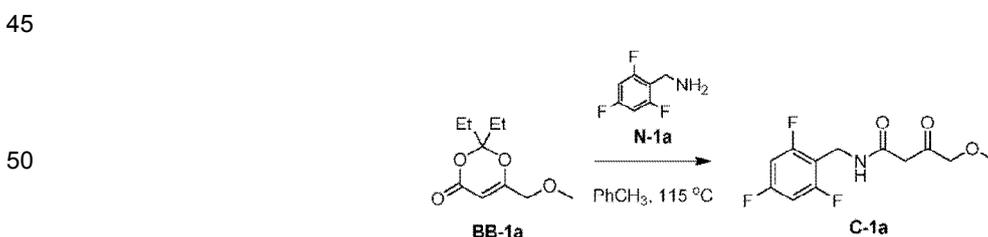


30 [0562] A un recipiente de reacción se le añadió **B-1a** (0,2 g, 1,0 equivalente) y 3-pentanona (1,0 mL, 10,0 equivalentes). Estos compuestos se disolvieron luego en tolueno (1,0 ml) y se calentaron a aproximadamente 110 a aproximadamente 115°C. La reacción se mantuvo a esta temperatura durante aproximadamente 4 horas, después de lo cual la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se eliminó el disolvente. El material bruto resultante se purificó sobre gel de sílice para proporcionar **BB-1a**.

35 [0563]  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5,46 (t,  $J = 1,1$  Hz, 1H), 3,97 (d,  $J = 1,0$  Hz, 2H), 3,42 (s, 3H), 1,99 (m, 4H), 0,98 (t,  $J = 7,5$  Hz, 6H).  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  167,63, 160,94, 111,05, 93,04, 70,07, 59,27, 28,08, 7,40, LCMS, calculado: 200,10, encontrado 200,79 ( $\text{M}^+$ ).

#### I. Preparación de **C-1a** a partir de **BB-1a**:

40 [0564]



55 [0565] A un recipiente de reacción se le añadió **BB-1a** (0,08 g, 1,0 equivalente) y **N-1a** (0,08 g, 1,1 equivalentes). Estos compuestos se disolvieron luego en tolueno (1,5 ml) y se calentaron a aproximadamente 115°C. Después de aproximadamente 1 h, la reacción se enfrió y se eliminó el disolvente. El material bruto resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener **C-1a**.

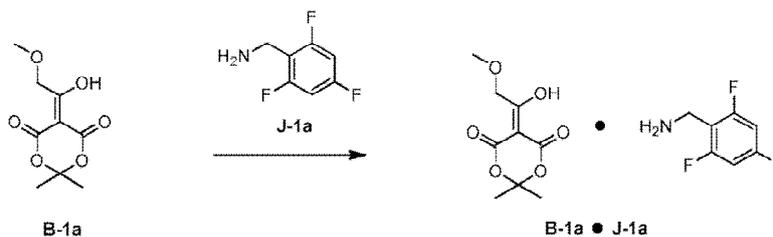
60 [0566] Todos los datos espectrales recopilados para **C-1a** coinciden con los proporcionados anteriormente.

#### J. Formación de sal **B-1a**•**J-1a**:

65 [0567]

5

10



15

**[0568]** El ácido libre de **B-1a** (4,4 g) se disolvió en 50 ml de acetonitrilo y se añadió **J-1a** (3,3 g, 1,0 equivalente) en 30 ml de acetonitrilo. Se obtuvo la sal deseada y se envejeció durante aproximadamente una hora a temperatura ambiente. Los sólidos se filtraron y la torta se enjuagó con 2 x 10 ml de acetonitrilo para proporcionar el producto.

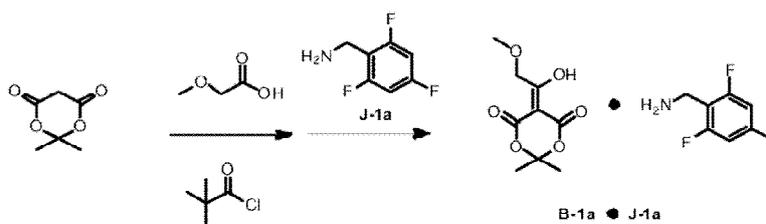
20

**[0569]**  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,40 (bs, 3H), 6,11 (t,  $J = 7,7$  Hz, 2H), 3,12 (s, 2H), 2,92 (s, 2H), 2,08 (s, 3H), 0,35 (s, 6H).  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  191,98, 164,66, 163,06 (dt,  $J = 248,6, 16,2$  Hz), 161,82 (ddd,  $J = 250,4, 15,8, 10,4$  Hz), 107,39 (td,  $J = 20,0, 4,7$  Hz), 101,16 (m), 100,01, 87,01, 77,71, 58,39, 30,45, 26,37.

#### K. Formación de sal B-1a•J-1a:

25

30



35

**[0571]** El ácido de Meldrum (10,1 g, 1,1 equivalentes) y DMAP (0,6 g, 0,08 equivalentes) se disolvieron en 300 ml de acetonitrilo. Se añadieron ácido metoxiacético (5,8 g, 1 equivalente) y 17,6 g (2,1 equivalentes) de base de Hunig. La solución se calentó a aproximadamente 45°C y se añadieron 8,4 g (1,1 equivalentes) de cloruro de pivaloilo en 30 ml de acetonitrilo durante aproximadamente 1 hora.

40

**[0572]** Después de aproximadamente 2,5 horas a aproximadamente 45°C, la solución se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a vacío. El aceite resultante se disolvió en 110 ml de diclorometano, se enfrió sobre un baño de hielo y se extrajo con 50 ml de IN HCl. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con 40 ml de diclorometano. La capa orgánica combinada se concentró y se diluyó en acetonitrilo y se evaporó de nuevo. El material se disolvió en 220 ml de acetonitrilo.

45

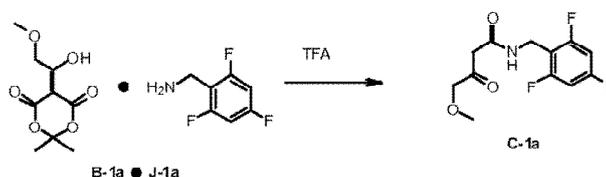
**[0573]** Después de enfriarse en un baño de hielo, se dejó que la trifluorobencilamina (11,4 g, 1,1 equivalentes) y la mezcla a aproximadamente 9°C se calentaran a temperatura ambiente y se agitaran a medida que la suspensión se espesó. Después de aproximadamente 2 horas, se tomaron 220 ml de MTBE se añadió lentamente y la suspensión se envejeció durante la noche. La suspensión se enfrió sobre un baño de hielo durante aproximadamente 3 horas y se filtró, se enjuagó con 50 ml de acetonitrilo/MTBE 1:1 frío y se secó durante una noche en un horno de vacío para proporcionar el producto.

50

#### L. Amidación usando la sal B-1a•J-1a para formar c-1a

55

60



60

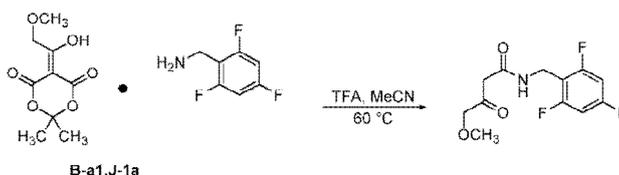
65

**[0575]** La sal B-1a•J-1a (3,7 g, 1,0 equivalente) se suspendió en 50 ml de acetonitrilo y luego se trató con ácido

trifluoroacético (0,1 ml, 0,1 equivalente). La reacción se calentó a aproximadamente 40 a aproximadamente 50°C durante aproximadamente 18 horas, y luego se enfrió a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo resultante se suspendió en 5 volúmenes de 2-metilo tetrahidrofurano y se agregaron 5 volúmenes de hexanos gota a gota durante 1 h. La mezcla resultante se dejó agitar durante al menos 24 horas y luego la suspensión resultante se filtró para proporcionar el producto.

#### M. Amidación de B-1a.J-1a a C-1a:

[0576]

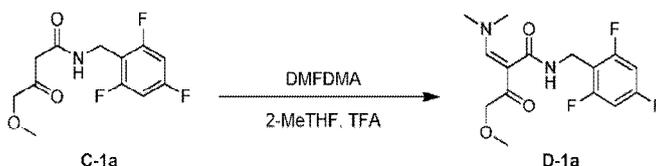


[0577] **B-1a.J-1a** (75,077 g, 198,97 mmol, 1,0 equivalente), acetonitrilo (750 mL) y ácido trifluoroacético (1,5 mL, 20 mmol, 0,1 equiv.) se combinaron en un reactor. El reactor se calentó hasta que la temperatura interna alcanzó aproximadamente 58°C, y los contenidos del reactor se envejecieron entre aproximadamente 58 - 61°C durante aproximadamente 3,5 horas. La temperatura del envoltorio se ajustó entonces a aproximadamente 45°C y se aplicó vacío. Los contenidos del reactor se destilaron hasta que quedaron aproximadamente 150 ml. Luego se cargó isopropilacetato (300 ml) en el reactor y se continuó la destilación hasta que el volumen alcanzó aproximadamente 150 ml. A continuación, se cargó isopropilacetato (150 ml) al reactor, se ajustó la temperatura del envoltorio a aproximadamente 20°C y se dejó que el contenido alcanzara una temperatura interna de <25°C. Se cargó una solución de lavado (22,8% de NaCl, 1,5% de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 75,7% de agua, 300 ml) en el reactor y el contenido se agitó durante aproximadamente 30 minutos. La fase inferior se separó y se cargó en el reactor una segunda solución de lavado (NaCl al 22,8%, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> al 1,5%, agua al 75,7%, 300 ml). Después de agitar durante aproximadamente 15 minutos, se separó la fase inferior y se cargó NaCl acuoso al 20% (300 ml) en el reactor y se agitó durante aproximadamente 15 minutos. La fase inferior fue separada. Se cargó heptano (150 ml) en el reactor, seguido de semilla (51 mg, 0,1% en peso). La mezcla se envejeció durante aproximadamente 30 minutos, durante los cuales se formó una suspensión. Luego se cargó heptano adicional (450 ml) durante no menos de 30 minutos. La temperatura del envoltorio se ajustó a aproximadamente 29°C y el disolvente se destiló al vacío hasta que el contenido del reactor alcanzó un volumen de aproximadamente 450 ml. La suspensión se enfrió luego a una temperatura interna de aproximadamente 5°C durante no menos de 1 hora. Los contenidos del reactor se descargaron y los sólidos se recogieron por filtración. Los licores madre se reciclaron dos veces para desplazar los sólidos del reactor, cada vez permitiendo que la temperatura interna alcance aproximadamente <6°C antes de descargarse. Luego se cargó una solución de heptano/iso-propilacetato (75% v/v, 225 ml) en el reactor, y cuando la temperatura interna alcanzó <6°C, la suspensión se enjuagó a través de la torta del filtro. La torta húmeda se secó luego a vacío a aproximadamente 40°C durante aproximadamente 18 horas, proporcionando **C-1a**.

[0578] <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,12 (br, 1H), 6,66 (ap t, J = 8,1 Hz, 2H), 4,50 (ap d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,44 (s, 2H), 3,40 (s, 3H). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 203,96, 164,90, 162,37 (ddd, J = 250,0, 15,7, 15,7 Hz), 161,71 (ddd, J = 250,3, 14,9, 10,9 Hz), 110,05 (ddd, J = 19,7, 19,7, 4,7 Hz), 100,42 (m), 77,58, 59,41, 45,71, 31,17 (t, J = 3,5 Hz). LCMS, calculado: 275,23, encontrado: 275,97 (M).

#### N. Formación de enamina de D-1a a partir de C-1a

[0579]



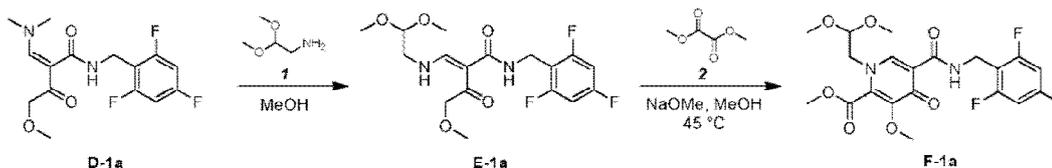
[0580] Se cargó **C-1a** (8,4 g, 1,0 equiv.) En un reactor, seguido de la adición de 2-metiltetrahidrofurano (166,7 ml, 20 volúmenes, 0,18 M) y ácido trifluoroacético (231,9 uL, 0,1 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a una temperatura interna de aproximadamente 40°C y se añadió rápidamente DMF-DMA (3,0 ml, 0,75 equiv.). La mezcla de reacción se agita durante unos minutos, seguido de la adición de semillas **D-1a** (20 mg, 0,002 equivalentes) a aproximadamente 40°C. La mezcla heterogénea se envejeció a 40°C durante aproximadamente una hora. Se añadió una porción adicional de DMF-DMA (1,5 ml, 0,37 equivalentes) y la mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 25 minutos. Se añadió una porción final de DMF-DMA (1,5 ml, 0,37 equiv.), y la mezcla de

reacción se enfrió de aproximadamente 40°C a temperatura ambiente y se dejó agitar durante la noche.

**[0581]** Los contenidos del reactor se filtraron y la torta del filtro se enjuagó con una combinación de disolventes de 2-metiltetrahidrofurano y heptanos (67,1 ml, 8 volúmenes) para proporcionar **D-1a**. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,34 (br, 1H), 7,83 (s, 1H), 6,63 (m, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,10 (s, 6H). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 192,33, 165,85, 163,03, 160,54, 158,00, 110,89, 103,50, 100,05, 76,11, 58,77, 44,74, 30,61. LCMS, calculado: 330,12, encontrado: 330,91 (M).

#### O. Condensación y ciclación de D-1a para formar F-1a a través de E-1a

**[0582]**



**[0583]** Se cargó **D-1a** (70,0 g, 212 mmol, 1,0 equivalente) en un reactor de 1 l inerte. En este reactor se cargó luego metanol (420 ml, 6 volúmenes) y aminoacetaldehído dimetilacetal (**1**, 28,8 ml, 233 mmol, 1,1 equivalente). La temperatura del envoltorio del reactor se mantuvo entre aproximadamente 16 y 23°C.

**[0584]** Después de envejecer la reacción durante aproximadamente 1 - 2 horas, se cargó oxalato de dimetilo (**2**, 125 g, 1,06 mol, 5,0 equivalentes) en el reactor y la temperatura del envoltorio del reactor se incrementó a entre aproximadamente 42 - 48°C. Tras lograr la disolución completa del oxalato de dimetilo, el reactor se cargó con metóxido de sodio como una solución en metanol (84,7 g, 25% en peso, 197 mmol, 1,85 equivalentes). La temperatura del envoltorio del reactor se mantuvo entre aproximadamente 42 - 48°C durante aproximadamente 14 - 18 h.

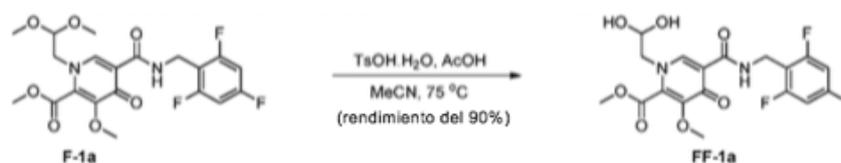
**[0585]** La temperatura del envoltorio del reactor se redujo a aproximadamente 34 - 37°C en el transcurso de aproximadamente 1 h. Tras alcanzar una temperatura estable en este intervalo, el reactor se cargó con cristales de siembra **F-1a** (0,350 g, aproximadamente 0,5% en peso) y se dejó envejecer durante aproximadamente 1 - 2 h. En este punto, se cargó agua (420 ml, 6 volúmenes) en el reactor en el transcurso de aproximadamente 2 a 3 horas. La temperatura del envoltorio del reactor se redujo a aproximadamente 18-22°C durante aproximadamente 1 h.

**[0586]** La suspensión resultante se descargó del reactor y los sólidos se recogieron por filtración. Los licores se reciclaron para desplazar los sólidos que quedaban en el reactor. Los sólidos recogidos en el filtro se lavaron luego con una mezcla 1:1 de agua y metanol (420 ml, 6 volúmenes), seguido de agua (420 ml, 6 V). La torta húmeda recogida se secó en un horno de vacío a aproximadamente 36 - 42°C durante aproximadamente 16 h, proporcionando **F-1a**.

**[0587]** <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,28 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 6,66 - 6,53 (m, 2H), 4,58 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,43 (t, J = 4,7 Hz, 1H), 4,00 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,32 (s, 6H). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 173,08, 163,81, 162,17, 162,14 (ddd, J = 249,2, 15,6, 15,6 Hz), 161,72 (ddd, J = 250,5, 15,0, 10,9 Hz), 149,37, 144,64, 134,98, 119,21, 110,53 (ddd, J = 19,8, 4,7, 4,7 Hz), 102,70, 100,22 (m), 60,68, 56,75, 55,61, 53,35, 30,64. LCMS, calculado: 458,39, encontrado: 459,15 (M+H).

#### P. Hidrólisis acetal de F-1a para formar FF-1a:

**[0588]**



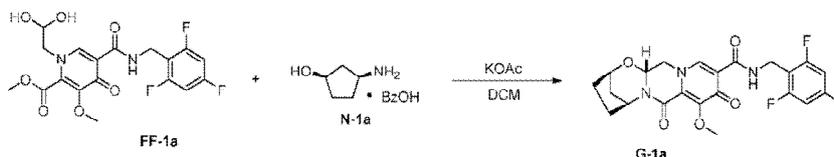
**[0589]** A una solución de **F-1a** (10,0 g, 1,0 equivalente) y acetonitrilo (50 mL) se le añadió monohidrato de ácido p-toluensulfónico (0,414 g, 0,10 equivalente) y ácido acético (16,3 mL, 12 equivalente). La reacción se calentó luego a aproximadamente 75°C y se envejeció durante aproximadamente 8-10 horas. Una vez que se confirmó la finalización de la reacción mediante HPLC, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua (60 ml). La mezcla se concentró luego a presión reducida para eliminar el acetonitrilo. La suspensión resultante se envejeció

luego a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 horas, se filtró y se lavó con agua (2 X 30 ml). La torta se secó en un horno de vacío a aproximadamente 50°C durante aproximadamente 10 horas para dar **FF-1a**.

**[0590]** <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 10,34 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,19 (m, 2H), 6,37 (m, 2H), 4,96 (m, 1H), 4,55 (d, *J* = 4,0 Hz, 2H), 3,95 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,79 (s, 3H). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 172,32, 163,47, 162,10, 161,93 (dt, *J* = 246, 15,0 Hz), 161,41 (ddd, *J* = 247, 15,0, 11,0 Hz), 148,01, 145,57, 135,84, 118,32, 111,48 (td, *J* = 20,0, 5,0 Hz), 101,17 (m), 87,99, 60,55, 60,50, 53,98, 30,37. LCMS, calculado: 431,1061, encontrado: 431,1062 (M+H).

#### 10 Q. Ciclización de FF-1a y N-1a.BzOH para formar G-1a

**[0591]**



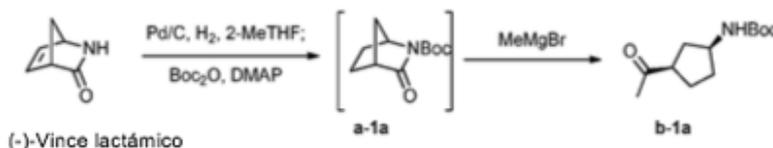
**[0592]** Se cargaron **FF-1a** (90,0 g, 1,0 equiv.), **N-1a.BzOH** (60,7 g, 1,3 equiv.) y acetato de potasio (51,3 g, 2,5 equiv.) En un reactor. Se cargó diclorometano (DCM, 1,1 l) y la mezcla se agitó a aproximadamente 20°C hasta que se completó la reacción. Se cargó una solución acuosa al 5% de NaHCO<sub>3</sub> (540 ml) en el reactor y la mezcla se agitó hasta que los sólidos se disolvieron completamente. Las fases se separaron y la fase orgánica inferior se cargó de nuevo en el reactor. Se cargó agua (450 ml) en el reactor y la mezcla se agitó durante aproximadamente 15 minutos. Las fases se separaron y la fase orgánica se destiló a sequedad.

**[0593]** El **G-1a** bruto se disolvió en dimetilformamida (DMF, 180 ml) y la solución resultante se cargó en un reactor que contenía agua (1,1 l) durante aproximadamente 2 horas, mientras que se agitaba el agua. La suspensión del producto se envejeció a aproximadamente 20°C durante aproximadamente 12 horas y luego se filtró. La torta del producto se lavó con agua (360 ml) y se secó para proporcionar **G-1a**.

**[0594]** <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,23 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 6,60 (t, *J* = 8,1 Hz, 2H), 5,29 (dd, *J* = 9,5, 3,7 Hz, 2H), 4,57 (d, *J* = 5,4 Hz, 3H), 4,33 (dd, *J* = 12,8, 3,8 Hz, 1H), 4,02 - 3,87 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,06 - 1,88 (m, 4H), 1,78 (dd, *J* = 17,2, 7,5 Hz, 1H), 1,55 - 1,46 (m, 1H). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 174,53, 163,75, 162,33 (dd, *J* = 249,4, 15,7, 15,7 Hz), 161,86 (ddd, *J* = 250,4, 14,9, 10,9 Hz), 154,18, 154,15, 142,44, 129,75, 118,88, 110,58 (ddd, *J* = 19,8, 4,7, 4,7 Hz), 100,42 (m), 77,64, 74,40, 61,23, 54,79, 51,13, 38,31, 30,73, 29,55, 28,04. LCMS, calculado: 463,14, encontrado: 464,15 (M+H).

#### 40 R. Conversión de (-)-Vince lactámico a B-1a

**[0595]**



**[0596]** Se cargó Pd/C húmedo (0,138 kg) en un reactor seguido de 2-MeTHF (421 kg) y (-)-Vince lactámico (55 kg). El recipiente se purgó con nitrógeno seguido de hidrógeno. Los contenidos se ajustaron a aproximadamente 25 a 35°C y el hidrógeno se mantuvo a aproximadamente 0,30 a 0,35 MPa. Después de aproximadamente 6,5 h, la reacción se consideró completa por HPLC. Los contenidos se filtraron a través de celite (11 kg) y se lavaron con 2-MeTHF (102 kg). El producto se obtuvo en solución.

**[0597]** Se preparó una solución de Boc<sub>2</sub>O en 2-MeTHF de la siguiente manera: se cargó Boc<sub>2</sub>O (123 kg) en un reactor seguido de 2-MeTHF (60 kg). Una vez que se logró una solución, se descargó en un recipiente y se enjuagó con 2-MeTHF (44,6 kg) y se mantuvo hasta su uso posterior.

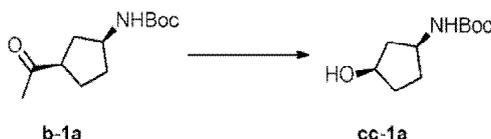
**[0598]** La solución del producto de la hidrogenación se cargó en un reactor y se concentró a presión reducida a aproximadamente 5 a 6 V a ≤45°C. Se cargó DMAP (0,34 kg) y la mezcla se calentó a aproximadamente 45 a 50°C. La solución de Boc<sub>2</sub>O se añadió durante aproximadamente 2 h y la mezcla se dejó agitar durante 2 h más a la temperatura deseada. Después de este tiempo, la reacción se consideró completa por HPLC. Se cargó 2-MeTHF (480 kg) y la solución se concentró a presión reducida a aproximadamente 4 a 5 V a aproximadamente ≤45°C. Este proceso se repitió dos veces más para eliminar el t-BuOH. Se cargó 2-MeTHF (278,8 kg) para proporcionar a-1a en

solución.

**[0599]** La solución de a-1a se diluyó con 2-MeTHF (405,8 kg) y se enfrió a -10 a 0°C. Se añadió MeMgBr (35% en 2 MeTHF, 201,3 kg) durante aproximadamente 6 h para mantener la temperatura a aproximadamente -10 a 0°C. Después de que se completó la adición, la mezcla se agitó durante aproximadamente 1 a 2 h adicionales, momento en el que la reacción se completó según se determinó mediante HPLC. Se añadió un 15% de AcOH acuoso (350 kg) manteniendo la temperatura entre aproximadamente 0 y 5°C para ajustar el pH a aproximadamente 7. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua dos veces (726 kg de agua total utilizada). La capa orgánica se concentró a aproximadamente 4 a 5 V a presión reducida a aproximadamente  $\leq 45^\circ\text{C}$ . La solución se destiló azeotrópicamente con 2-MeTHF tres veces a aproximadamente 4 a 5 V cada vez (se utilizaron 2810 kg de 2-MeTHF). La solución final se concentró a presión reducida hasta aproximadamente 2,5 a 3 V. Se añadió lentamente *n*-heptano (126 kg) manteniendo la temperatura entre 30 y 35°C. Se agregaron semillas de **B-1a** (0,7 kg) y la mezcla se agitó a aproximadamente 30 a 35°C durante 5 a 10 h. Se añadió *n*-heptano adicional (200,4 kg) manteniendo la temperatura a aproximadamente 30 a 35°C durante aproximadamente 5 h. Los contenidos se destilaron a presión reducida a aproximadamente  $\leq 45^\circ\text{C}$  a aproximadamente 6 a 7 V. Se añadió *n*-heptano adicional (243,2 kg) manteniendo la temperatura a aproximadamente 30 a 35°C durante aproximadamente 1 a 2 h. Los contenidos se destilaron a presión reducida a aproximadamente  $\leq 45^\circ\text{C}$  a aproximadamente 6 a 7 V. Se añadió *n*-heptano adicional (241,4 kg) manteniendo la temperatura a aproximadamente 30 a 35°C durante aproximadamente 1 a 2 h. Los contenidos se destilaron a presión reducida a aproximadamente  $\leq 45^\circ\text{C}$  a aproximadamente 6 a 7 V. Se añadió *n*-heptano adicional (253,6 kg) manteniendo la temperatura a aproximadamente 30 a 35°C durante aproximadamente 1 a 2 h. Los contenidos se enfriaron a aproximadamente -5 a 0°C y se mantuvieron durante aproximadamente 1 a 2 h. El producto se recogió por filtración, se lavó con *n*-heptano (187 kg) a aproximadamente -5 a 0°C, y se secó a presión reducida a aproximadamente 40 a 45°C para proporcionar el enantiómero único b-1a.

#### S. Conversión debB-1a a cc-1a

**[0600]**



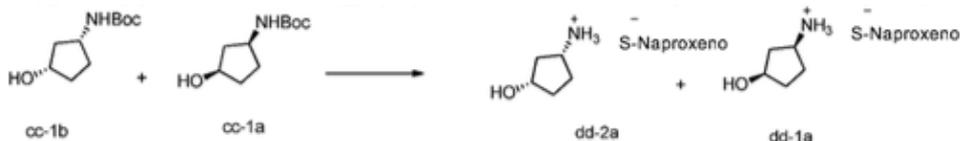
**[0601]** Se cargaron **b-1a** (90,9 kg) y tolueno (822 kg) en un reactor y se agitaron a una temperatura de 25 a 30°C para lograr una solución. Se cargó *m*-CPBA (174 kg) en el reactor en 5 porciones (4 a 6 h entre adiciones). La reacción se dejó agitar a aproximadamente 25 a 30°C hasta que la reacción se consideró completa por HPLC (aproximadamente 10 a 20 h). Se añadió NaHSO<sub>3</sub> al 20% (428 kg) manteniendo la temperatura aproximadamente por debajo de 30°C y la mezcla se agitó hasta que fue negativa con papel de yoduro de potasio y almidón. Se añadió NaOH al 10% (698 kg) manteniendo la temperatura aproximadamente por debajo de 30°C. La mezcla se agitó durante aproximadamente 30 a 60 min. La capa orgánica se lavó con agua (500 kg) y la capa orgánica se concentró a presión reducida a aproximadamente  $\leq 45^\circ\text{C}$  a 5 a 6 V. La temperatura se ajustó a 15 a 25°C para proporcionar el producto oxidado en solución.

**[0602]** Se añadieron agua (90 kg), metanol (70 kg) y LiOH·H<sub>2</sub>O (29,5 kg) a la solución del producto oxidado y la mezcla se agitó a una temperatura de 25 a 30°C durante 3 a 6 h, momento en el que la reacción se consideró completa por HPLC. Tolueno (390 kg) y 25% de NaCl (278 kg) se agregaron a la mezcla y se agitaron durante aproximadamente 30 a 60 min. Las capas se separaron y se añadió NaCl al 20% (259 kg) a la capa orgánica. El pH de la solución se ajustó a aproximadamente 7 a 8 con 1 N HCl (7,6 kg) y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con NaCl al 20% (259,4 kg). La capa orgánica se filtró y se concentró a presión reducida a aproximadamente  $\leq 45^\circ\text{C}$  hasta aproximadamente 4,5 a 5,5 V. Se cargó tolueno (385,6 kg) y se repitió la adición de destilación/tolueno hasta  $\text{KF} \leq 0,05\%$ . Se cargó tolueno (385,3 kg) seguido de carbón activo (6,5 kg). La mezcla se calentó a aproximadamente 30 a 40°C y se agitó durante aproximadamente 2 a 6 h. Los contenidos se enfriaron, se filtraron a través de celite (6,3 kg) y se lavaron con tolueno (146 kg). El filtrado se concentró a presión reducida a aproximadamente  $\leq 45^\circ\text{C}$  a aproximadamente 1,5 a 1,6 V. La mezcla se agitó durante aproximadamente 30 a 60 min a aproximadamente 30 a 35°C. Se cargó *n*-heptano (87 kg) durante aproximadamente 1 a 2 horas y la mezcla se sembró con **cc-1a** (0,516 kg) y se agitó durante 2 a 3 horas adicionales. El *n*-heptano (286,4 kg) se cargó lentamente y se agitó durante aproximadamente 2 a 3 h. La mezcla se enfrió a aproximadamente 10 a 15°C y se agitó durante aproximadamente 3 a 5 h adicionales. El producto se recogió por filtración y se lavó con *n*-heptano (40 kg) a aproximadamente 10 a 15°C. El producto se secó a presión reducida a aproximadamente 35 a 45°C para proporcionar el enantiómero único **cc-1a**.

#### T. Resolución clásica de c-1a

**[0603]**

5



c-1a (+/-): mezcla racémica de cc-1b y cc-1a

10

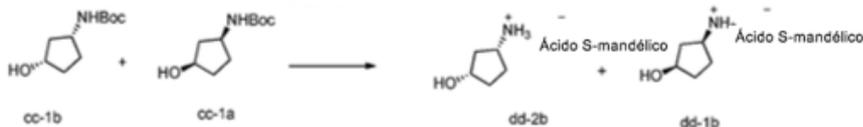
**[0604]** Se cargó un recipiente con **C-1a** (10,0 g, 1 equivalente), (S)-Naproxeno (11,5 g, 1,03 mmol) y agua (200 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante la noche, después de lo cual la mezcla se volvió oscura. La eliminación del solvente por evaporación rotatoria produjo la sal deseada como un sólido marrón. La mezcla de dd-2a y dd-1a (3,0 g) se suspendió en MEK (50 ml) y la mezcla se calentó a reflujo. Se añadió agua (4 ml). La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. El sólido se aisló por filtración, se secó y se recrystalizó en agua al 10% en MEK (30 ml) para proporcionar dd-1a que mostró una pureza óptica >90%ee.

15

#### U. Resolución clásica de C-1a

20

**[0605]**



25

c-1a (+/-): mezcla racémica de cc-1b y cc-1a

30

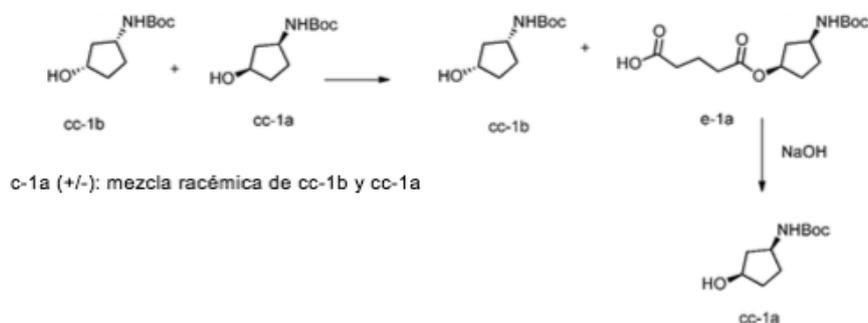
**[0606]** A una solución de c-1a (89,7 mg, 1,0 equiv.) En IPA (0,9 mL) se agregó rápidamente una solución de ácido S-(+)-mandélico (134,9 mgs, 1,0 equiv) en IPA (0,9 mL). La mezcla se agitó a aproximadamente temperatura ambiente y se observó un precipitado sólido después de aproximadamente 20 minutos. La suspensión se agitó durante 15 minutos adicionales, y los sólidos se filtraron y recogieron. Los sólidos obtenidos a partir de la formación de sal inicial se recrystalizaron en IPA y se enfriaron lentamente desde aproximadamente 80°C hasta aproximadamente 0°C para proporcionar el producto dd-1b enriquecido con enantio.

35

#### V. Resolución enzimática de c-1a - Acilación selectiva

40

**[0607]**



45

c-1a (+/-): mezcla racémica de cc-1b y cc-1a

50

55

**[0608]** Se añadió tolueno (500 ml) a un recipiente de reacción seguido de c-1a (50 g, 1 eq.). Se añadió anhídrido glutárico (28,4 g, 1 eq.) seguido de Novozyme 435 (7,5 g, 15% en peso). La reacción se dejó agitar durante aproximadamente 23 h a aproximadamente 10 a 15°C. Se cargó Novozyme adicional (2,5 g, 5% en peso) y se permitió que la reacción transcurriera durante aproximadamente 12 horas a aproximadamente 10 a 15°C. Los sólidos se eliminaron por filtración y se enjuagaron con tolueno (100 ml). La fase orgánica se lavó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 10% (250 ml) seguido de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 5% (250 ml). Las fases acuosas combinadas se lavaron con MTBE (2 x 500 ml). Se añadió THF (150 ml) a la fase acuosa resultante, seguido de hidróxido de sodio (14,9 g, 3 equivalentes). La mezcla se dejó agitar durante aproximadamente 4 h a aproximadamente 15 a 20°C. Las capas se separaron y la capa de THF se concentró. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 250 ml). El residuo de la capa de THF se disolvió en el diclorometano combinado y la mezcla se lavó con agua (250 ml). La fase orgánica se concentró

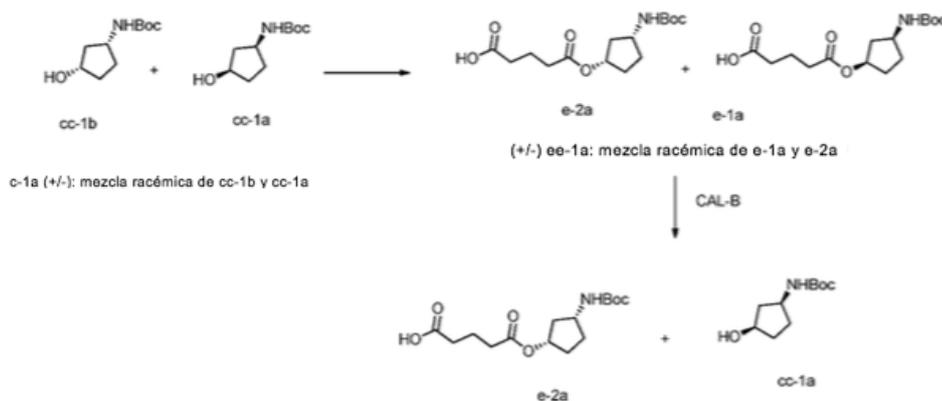
60

65

hasta aproximadamente 100 ml y se añadió agua (300 ml). La mezcla se concentró adicionalmente hasta aproximadamente 250 ml a aproximadamente 55 a 60°C. La mezcla se enfrió a aproximadamente 47°C durante aproximadamente 1 h, se agregaron semillas del producto (200 mg) y la mezcla se envejeció durante aproximadamente 1 hora a aproximadamente 45 a 47°C. La mezcla se enfrió a aproximadamente 25°C durante aproximadamente 2 horas y se envejeció durante aproximadamente 0,5 horas. Los sólidos se recogieron por filtración y se lavaron con agua (50 ml). El producto se secó a aproximadamente 35 a 40°C al vacío para proporcionar el producto deseado cc-1a (>95%ee).

#### W. Resolución enzimática de C-1a - Hidrólisis selectiva

[0609]

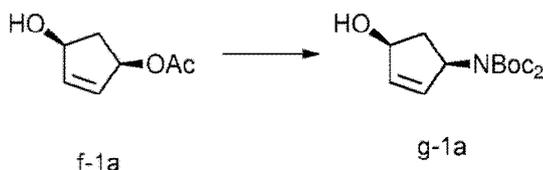


[0610] Una mezcla de compuesto **C-1a** (50 g, 1 eq.), anhídrido glutárico (42,5 g, 1,5 eq.) y DMAP (50 mg, 0,001 eq.) en 300 ml de piridina se agitó durante la noche a aproximadamente 60°C. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad. Posteriormente, el residuo se disolvió en DCM (250 ml) y se lavó con 3 x 250 ml de 0,2 M HCl (ac.). La capa orgánica se evaporó a sequedad. El residuo se agitó con 300 ml de agua y el pH se ajustó a 7,8 con aproximadamente 300 ml de solución 2 M NaOH. La capa de agua se lavó con DCM (3 x 70 ml). La capa acuosa se acidificó luego a pH 4 con 3 N HCl (ac.) Y se extrajo con DCM (4 x 150 ml y 2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron, produciendo un aceite incoloro que cristalizó al reposar. La trituración con pentano (~100 ml), seguida de filtración y secado al vacío, produjo el ee-1a racémico.

[0611] Se suspendió ee-1a racémico (1,008 g) en diisopropilo éter (10 ml). A la suspensión se le añadieron 200 mM de tampón de fosfato de sodio, pH 7 (20 ml) y Cal-B (0,2 g). La mezcla de reacción se agitó a 250 rpm, 30°C durante ~100 h (>80%ee observado después de 91,5 h). La mezcla de reacción se filtró y las capas del filtrado se separaron. El sólido se lavó con DCM (2 x 10 ml). El filtrado se utilizó para extraer la capa acuosa. La capa acuosa se extrajo por segunda vez con DCM (10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 5% (2 x 20 ml) y salmuera (10 ml) y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La filtración y evaporación de los compuestos volátiles a presión reducida proporcionaron el producto deseado cc-1a.

#### X. Aminación alílica de F-1a para formar G-1a

[0612]

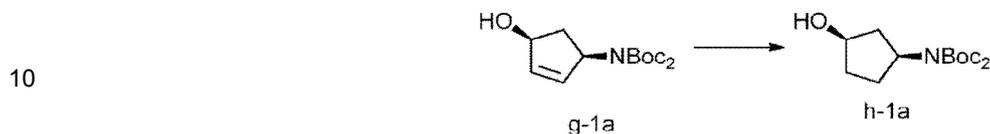


[0613] Se mezclaron trifenilfosfina (0,37 g, 0,02 eq) y Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,32 g, 0,005 eq) en THF desgasificado (200 ml) a aproximadamente temperatura ambiente durante aproximadamente 20 minutos. Se agregaron f-1a (10 g, 1 eq, enantiómero simple), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (46 g, 2 eq) e iminodicarboxilato de di-*tert*-butilo (16,05 g, 1,05 eq) y la mezcla se calentó a 50°C durante aproximadamente 18 h. La mezcla se enfrió y se añadieron agua (100 ml) y acetato de etilo (50 ml). Las capas se separaron y la fase orgánica se lavó 2 x acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 40% de acetato de etilo en hexano). El material aislado se disolvió en MeTHF, se lavó con 5% ac. KOH, concentrado y purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 10% de metanol

en diclorometano) para proporcionar el producto deseado g-1a.

**Y. Hidrogenación de G-1a para formar h-1a**

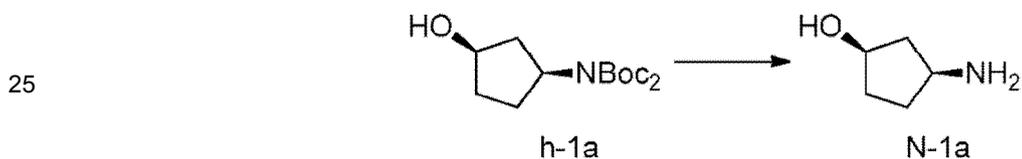
5 [0614]



15 [0615] Se combinaron g-1a (1,0 g) y PtO<sub>2</sub> (0,008 g) en isopropanol (10 ml). El recipiente se lavó con gas H<sub>2</sub> y se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a aproximadamente la temperatura ambiente durante aproximadamente 18 h. La mezcla se filtró a través de celite y se usó sin purificación adicional en la desprotección posterior.

**Z. Desprotección de h-1a para formar N-1a**

20 [0616]



30 [0617] El cloruro de acetilo (1,7 ml, 7 eq) se combinó con isopropanol (5 ml) y se agitó a aproximadamente la temperatura ambiente durante aproximadamente 15 minutos para generar HCl en isopropanol. El material de partida crudo h-1a en isopropanol (2,5 ml) se añadió y se enjuagó con isopropanol (2,5 ml). Después de aproximadamente 18 h, la suspensión se enfrió a aproximadamente 0°C y se recogió por filtración N-1a. La <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD) confirmó que se aisló el producto deseado.

35

40

45

50

55

60

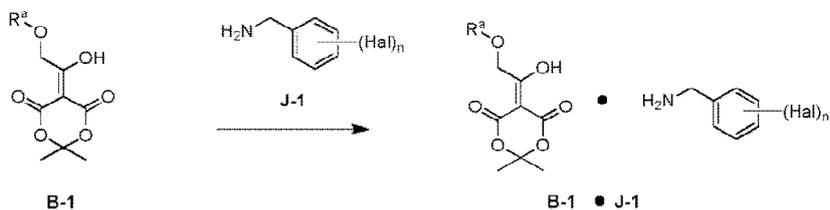
65

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar un compuesto de Fórmula  $\beta$ -1•J-1 de acuerdo con el siguiente esquema:

5

10



15

en el que el proceso comprende hacer reaccionar el ácido libre de **b-1** con aproximadamente uno a cinco equivalentes de **J-1**; y en donde

20

Hal es halógeno,  
n es 1, 2 o 3, y  
R<sup>a</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) o arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) arilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).

25

2. El proceso de la reivindicación 1, en el que B-1 reacciona con J-1 en presencia de un ácido seleccionado del grupo que consiste en un ácido inorgánico, un ácido orgánico, un ácido orgánico halogenado y mezclas de los mismos.

30

3. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que el ácido se selecciona del grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido fórmico, ácido trifluoroacético, ácido tricloroacético, ácido perfluoropropiónico y una mezcla de los mismos.

35

4. El procedimiento de la reivindicación 3, en el que el ácido es ácido trifluoroacético.

40

5. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que J-1 está en forma de sal o co-cristal.

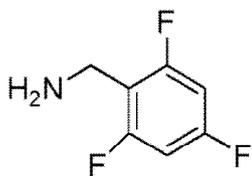
45

6. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que Hal es F.

50

7. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que J-1 es

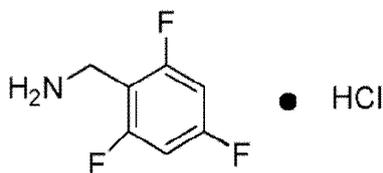
55



60

8. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que J-1 es

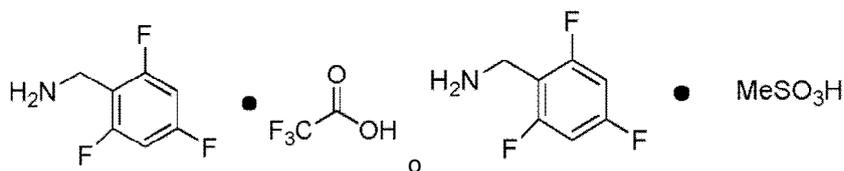
65



70

9. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que J-1 es

75

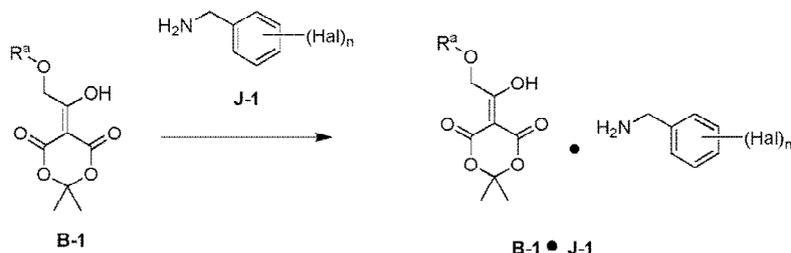


80

10. Un proceso para preparar una sal de fórmula  $\beta$ -1•J-1

5

10



15

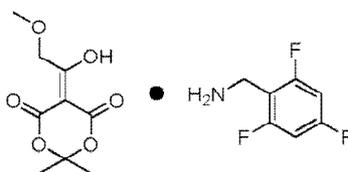
en donde el proceso comprende disolver el ácido libre de **B-1** y agregar un equivalente de **J-1**, en donde

Hal es halógeno,  
n es 1, 2 o 3,  
R<sup>a</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) o arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) arilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).

20

**11.** Un compuesto que tiene la siguiente estructura:

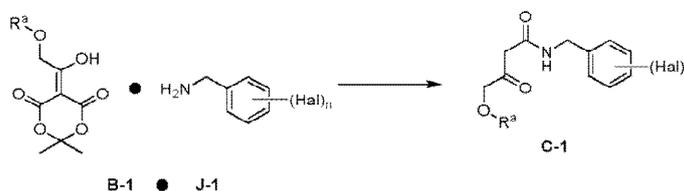
25



30

**12.** Un proceso para preparar un compuesto de fórmula C-1

35



40

en el que el proceso comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula B-1•J-1 con aproximadamente 0,1 a 1 equivalente de un ácido adecuado, y en donde

45

Hal es halógeno, que puede ser igual o diferente,  
n es 1, 2 o 3, y  
R<sup>a</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) o arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) arilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).

50

**13.** El procedimiento de la reivindicación 12, en el que el ácido se selecciona del grupo que consiste en un ácido inorgánico, un ácido orgánico, un ácido orgánico halogenado, un ácido de Lewis y mezclas de los mismos.

55

**14.** El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 13, en el que el ácido se selecciona del grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido fórmico, ácido trifluoroacético, ácido tricloroacético, ácido perfluoropropiónico, ácido dicloroacético, ácido cloroacético, ácido acético, ácido paratoluenosulfónico, ácido metano sulfónico, cloruro de zinc, bromuro de magnesio, triflato de magnesio, triflato de cobre, triflato de escandio y una mezcla de los mismos.

60

**15.** El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, en el que el ácido es ácido trifluoroacético.

65