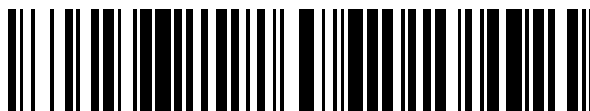


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 776 889**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 471/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.03.2008 PCT/US2008/003340**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.09.2008 WO08112280**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.03.2008 E 08742074 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.02.2020 EP 2134710**

54 Título: **Síntesis de gamma-carbolinas condensadas a heterociclo sustituido**

30 Prioridad:

12.03.2007 US 906473 P

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

03.08.2020

73 Titular/es:

**INTRA-CELLULAR THERAPIES, INC. (100.0%)
430 East 29th Street, Suite 900
New York, NY 10016, US**

72 Inventor/es:

**TOMESCH, JOHN, CHARLES;
LI, PENG;
YAO, WEI;
ZHANG, QIANG;
BEARD, JAMES, DAVID;
THOMPSON, ANDREW, S. y
CHENG, HUA**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 776 889 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Síntesis de gamma-carbolinas condensadas a heterociclo sustituido

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un método para la preparación de gamma-carbolinas condensadas a heterociclo sustituido, intermedios útiles para producirlas y un método para producir dichos intermedios.

10 **Antecedentes de la invención**

Las gamma-carbolinas condensadas a heterociclo sustituido son útiles como agonistas o antagonistas de los receptores 5-HT₂, en particular los receptores 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C}, para tratar trastornos del sistema nervioso central, que incluyen obesidad, ansiedad, depresión, psicosis, esquizofrenia, trastornos del sueño, trastornos sexuales, migraña, afecciones asociadas con dolor cefálico, fobias sociales y trastornos gastrointestinales tales como disfunción de la motilidad del tracto gastrointestinal.

El documento US 2004/0220178 A1 (Robichaud *et al.*) divulga gamma-carbolinas condensadas a heterociclo sustituido y el uso de dichos compuestos o sus formas de sal farmacéuticamente aceptables, en métodos para tratar el comportamiento adictivo y los trastornos del sueño.

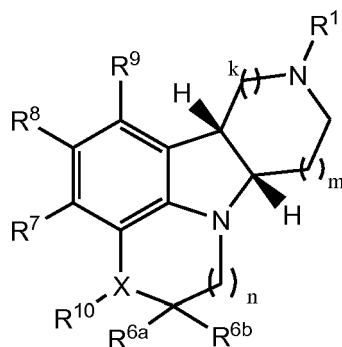
Los métodos tradicionales para la preparación de gamma-carbolinas condensadas a heterociclo sustituido enantioméricamente puras implican ciclación de indol de Fischer de aril hidrazina (por ejemplo, dihidroquinoxalin-1-(2H)-amina, 2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-amina o 2H-benzo[b][1,4]tiazin-4(3H)-amina) con cetonas cíclicas sustituidas adecuadamente (por ejemplo, piperidin-4-ona) para proporcionar compuestos de indol tetracíclicos (por ejemplo, 1,3,7,8,9,10-hexahidro-1H-pirido-[3',4':4,5]-pirrolo[1,2,3-de]quinoxalina). Este núcleo indol se reduce después para proporcionar el producto dihidroindol tetracíclico *cis* o *trans* (es decir, indolina tetracíclica *cis* o *trans*), lo que requiere procedimientos de purificación exhaustivos tales como cromatografía quiral en columna para proporcionar un producto enantioméricamente puro. Este método como un todo es ineficaz debido a que requiere un exceso de reactivos e intermedios de reacción para producir productos racémicos, en donde dicho producto se purifica en la etapa final para dar un rendimiento del 25-50 % en el mejor de los casos. Existe por lo tanto una necesidad de un proceso más eficaz para fabricar gamma-carbolinas condensadas a heterociclo sustituido enantioméricamente puras.

35 **Sumario de la invención**

La presente invención proporciona usos de compuestos, métodos para preparar compuestos y determinados compuestos *per se*, tal como se define en las reivindicaciones. La siguiente descripción está sujeta a esta definición.

La presente divulgación proporciona métodos para la preparación de gamma-carbolinas condensadas a heterociclo sustituido en las formas libre o de sal farmacéuticamente aceptable, intermedios usados en la preparación, por ejemplo intermedios del tipo 2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol enantioméricamente puros y los métodos para producir dichos intermedios y dichas gamma-carbolinas condensadas a heterociclo sustituido se divulgan en la presente divulgación.

Las gamma-carbolinas condensadas a heterociclo sustituido y sus sales farmacéuticamente aceptables producidas de acuerdo con la presente divulgación se representan mediante la estructura principal mostrada en la fórmula 1J:



50

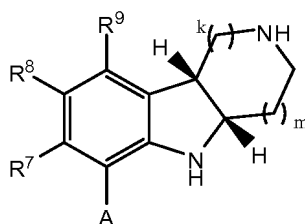
Fórmula 1J

Las representaciones a modo de ejemplo de los compuestos de la divulgación y R^1 , R^{6a} , R^{6b} , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , X, k, m

y n son como se describen en las patentes de Estados Unidos n.º 6.552.017; 6.548.493; 6.713.471 y 6.849.619, patentes reexpedidas de Estados Unidos n.º 39.680 y 38.679 y solicitud de patente publicada de Estados Unidos n.º US 2004/0220178 A1 y US 2004/0209864 A1. Se ha descubierto que estos compuestos son útiles como agonistas y antagonistas del receptor 5-HT₂ usados para tratar trastornos del sistema nervioso central que incluyen obesidad, ansiedad, depresión, psicosis, esquizofrenia, trastornos del sueño, trastornos sexuales, migraña, afecciones asociadas con dolor cefálico, fobias sociales y trastornos gastrointestinales tales como disfunción de la motilidad del tracto gastrointestinal.

Por lo tanto, la presente divulgación proporciona compuestos del tipo dihidroindol (o indolina) *cis* sustancialmente enantioméricamente puros, tal como se divulga a continuación en las fórmulas 1C, 1D, 1E, 1E', 1F'' y 1G', por ejemplo, al menos un 70 %, preferentemente un 80 %, más preferentemente al menos un 90 %, lo más preferentemente más de un 95 % de compuestos *cis* de las fórmulas siguientes (por ejemplo, 1C, 1D, 1E, 1E', 1F'' y 1G') con respecto al resto de sus otros estereoisómeros, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, que son útiles, por ejemplo, como intermedios para la producción de compuestos de fórmula 1J:

1.1: Compuestos de fórmula 1C:

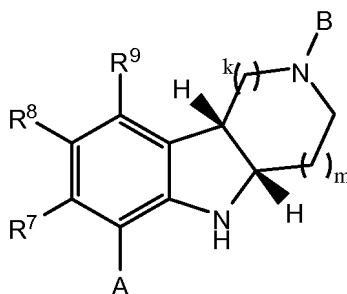


Fórmula 1C

en donde:

- (i) k es 1 o 2;
- (ii) m es 0, 1 o 2;
- (iii) A = Cl, Br, F o I;
- (iv) R⁷, R⁸ y R⁹ son independientemente H o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, hidroxilo, alcoxi, nitro, halo, haloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

1.2: Compuestos de fórmula 1D:

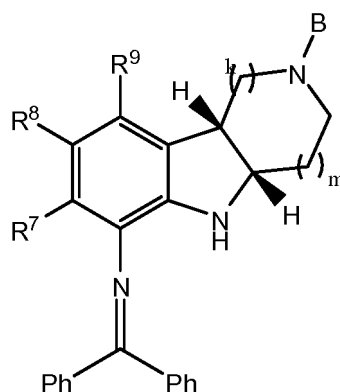


Fórmula 1D

en donde:

- (i) k es 1 o 2;
- (ii) m es 0, 1 o 2;
- (iii) A = Cl, Br, F o I;
- (iv) B es un grupo protector;
- (v) R⁷, R⁸ y R⁹ son independientemente H o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, hidroxilo, alcoxi, nitro, halo, haloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

1.3: Compuestos de fórmula 1E':



Fórmula 1E'

5 en donde:

(i) k es 1 o 2;

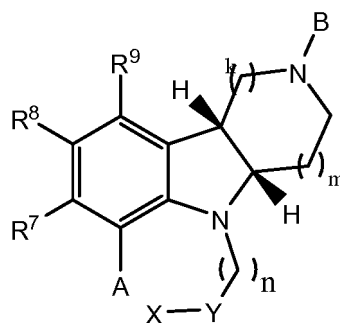
(ii) m es 0, 1 o 2;

(iii) B es un grupo protector.

10 (iv) R⁷, R⁸ y R⁹ son independientemente H o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, hidroxilo, alcoxi, nitro, halo, haloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

1.4: Compuestos de fórmula 1E:

15



Fórmula 1E

20 en donde:

(i) k es 1 o 2;

(ii) m es 0, 1 o 2;

(iii) n es 1, 2 o 3;

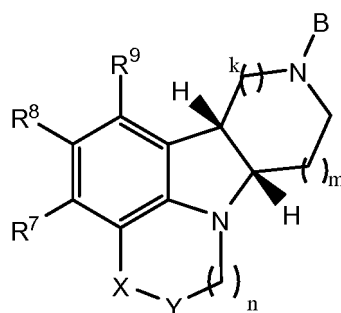
25 (iv) A = Cl, Br, F o I;

(v) B es un grupo protector;

(vi) R⁷, R⁸ y R⁹ son independientemente H o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, hidroxilo, alcoxi, nitro, halo, haloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo y

30 (vii) X-Y- es un HO-CH₂-, HS-CH₂-, H(R')N-CH₂- o H(R')N-C(O)-, en donde R' es H o alquilo C₁₋₄.

1.5: Compuestos de fórmula 1F"



Fórmula 1F''

5 en donde:

(i) k es 1 o 2;

(ii) m es 0, 1 o 2;

(iii) n es 1, 2 o 3;

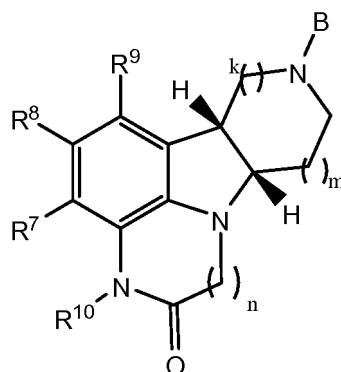
10 (iv) B es un grupo protector;

(v) R⁷, R⁸ y R⁹ son R⁷, R⁸ y R⁹ son independientemente H o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, hidroxilo, alcoxi, nitro, halo, haloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo y

(vi) -X-Y- es -(R')N-C(O)-, en donde R' es H o alquilo C₁₋₄.

15

1.6: Compuestos de fórmula 1G':



Fórmula 1G'

20

en donde:

(i) k es 1 o 2;

(ii) m es 0, 1 o 2;

(iii) n es 1, 2 o 3;

(iv) B es un grupo protector;

(v) R⁷, R⁸ y R⁹ son R⁷, R⁸ y R⁹ son independientemente H o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, hidroxilo, alcoxi, nitro, halo, haloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo y

(vi) R¹⁰ es alquilo C₁₋₄, alqueno o alquino.

25

30

La divulgación también proporciona compuestos de las fórmulas siguientes:

2.1. Fórmula 1G', en donde R¹⁰ es alquilo C₁-C₄, alqueno o alquino.

2.2. Fórmula 1G', en donde R¹⁰ es metilo.

2.3. Fórmula 1F'', en donde -X-Y- es -(R')N-C(O)-, en donde R' es H o alquilo C₁₋₄.

2.4. Cualquiera de las fórmulas 1F'', 1G' o 2.1-2.3, en donde n es 1, 2 o 3.

2.5. Cualquiera de las fórmulas 1F'', 1G' o 2.1-2.3, en donde n es 1.

2.6. Fórmula 1E, en donde X-Y- es HO-CH₂-, HS-CH₂-, H(R')N-CH₂- o H(R')N-C(O)- y R' es H o alquilo C₁₋₄.

2.7. Fórmula 1E, en donde X-Y- es H(R')N-CH₂- y R' es H o alquilo C₁₋₄.

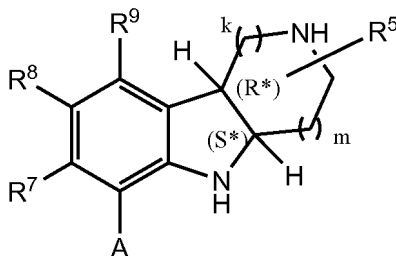
2.8. Cualquiera de las fórmulas 1D, 1E, 1E', 1F'', 1G' o 2.1-2.7, en donde B es un grupo protector.

35

40

- 2.9. Cualquiera de las fórmulas 1D, 1E, 1E', 1F", 1G' o 2.1-2.7, en donde B tiene la fórmula general de -P-Z, en donde P es -C(O)-, -C(O)O- o -S(O)₂- y Z es alquilo o arilalquilo.
- 2.10. Cualquiera de las fórmulas 1D, 1E, 1E', 1F", 1G' o 2.1-2.7, en donde B es-C(O)Oalquilo.
- 2.11. Cualquiera de las fórmulas 1D, 1E, 1E', 1F", 1G' o 2.1-2.7, en donde B es-C(O)OEt o -C(O)OiPr.
- 5 2.12. Cualquiera de las fórmulas 1C, 1D o 2.8-2.11, en donde A es Cl, Br, F o I.
- 2.13. Cualquiera de las fórmulas 1C, 1D o 2.8-2.11, en donde A es Cl.
- 2.14. Cualquiera de las fórmulas 1C, 1D, 1E, 1E', 1F", 1G' o 2.1-2.13, en donde R⁷, R⁸ y R⁹ son independientemente H o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, hidroxilo, alcoxi, nitro, halo, haloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.
- 10 2.15. Cualquiera de las fórmulas 1C, 1D, 1E, 1E', 1F", 1G' o 2.1-2.13, en donde R⁷, R⁸ y R⁹ son H.
- 2.16. Cualquiera de las fórmulas 1C, 1D, 1E, 1E', 1F", 1G' o 2.1-2.15, en donde k y m son independientemente 0, 1, 2 o 3.
- 2.17. Cualquiera de las fórmulas 1C, 1D, 1E, 1E', 1F", 1G' o 2.1-2.15, en donde k y m son 1.
- 2.18. Cualquiera de las fórmulas anteriores en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi y haloalquilo comprenden independientemente 1-6 átomos de carbono.
- 15 2.19. Cualquiera de las fórmulas anteriores en donde el alquilo del arilalquilo y el heteroarilalquilo es independientemente de 1-6 átomos de carbono.
- 2.20. Cualquiera de las fórmulas anteriores en donde el cicloalquilo y el heterocicloalquilo es independientemente de 3-10 átomos de carbono
- 20 2.21. Cualquiera de las fórmulas anteriores en donde dichos compuestos son al menos un 70 %, preferentemente un 80 %, más preferentemente al menos un 90 %, lo más preferentemente más de un 95 % de compuestos *cis* de las fórmulas siguientes (por ejemplo, 1C, 1D, 1E, 1E', 1F" y 1G') con respecto al resto de sus otros estereoisómeros, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable.
- 25 La presente divulgación proporciona compuestos del tipo dihidroindol (o indolina) *cis* sustancialmente ópticamente puros tal como se divulga a continuación en las fórmulas 2C, 2D, 2E, 2E', 2F" y 2G', por ejemplo, al menos un 70 %, preferentemente un 80 %, más preferentemente al menos un 90 %, lo más preferentemente más de un 95 % del isómero *cis* con respecto a sus isómeros *trans*, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, que son útiles, por ejemplo, como intermedios para la producción de compuestos de fórmula 2J:

30 1.7: Compuestos de fórmula 2C:

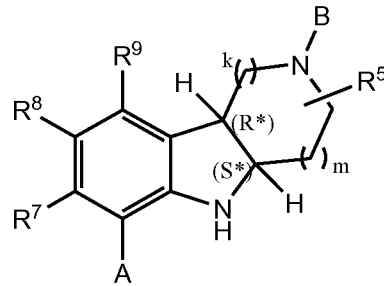


35 Fórmula 2C

en donde:

- 40 (i) k es 1 o 2;
- (ii) m es 0, 1 o 2;
- (iii) A = Cl, Br, F o I;
- (iv) R⁵ es H o alquilo C₁-C₄;
- (v) R⁷, R⁸ y R⁹ son independientemente H o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo C₃-C₁₀, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, nitro, halo, haloalquilo C₁-C₆, arilo, arilalquilo C₁-C₆, heteroarilo o heteroarilalquilo C₁-C₆.
- 45

1.8: Compuestos de fórmula 2D:



Fórmula 2D

5 en donde:

(i) k es 1 o 2;

(ii) m es 0, 1 o 2;

(iii) A = Cl, Br, F o I;

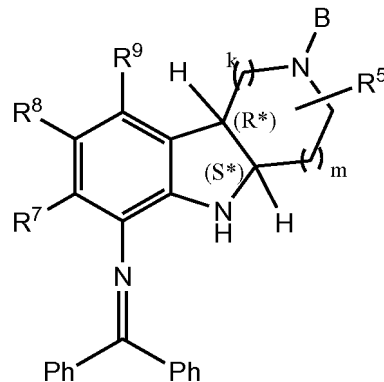
10 (iv) B es un grupo protector;

(v) R⁵ es H o alquilo C₁-C₄;

(vi) R⁷, R⁸ y R⁹ son independientemente H o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo C₃-C₁₀, hidroxi, alcoxi C₁-C₆, nitro, halo, haloalquilo C₁-C₆, arilo, arilalquilo C₁-C₆, heteroarilo o heteroarilalquilo C₁-C₆.

15

1.9: Compuestos de fórmula 2E':



Fórmula 2E'

20

en donde:

(i) k es 1 o 2;

(ii) m es 0, 1 o 2;

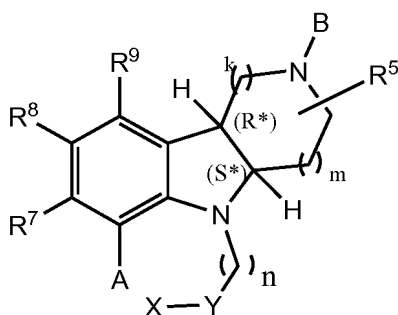
(iii) B es un grupo protector

(iv) R⁵ es H o alquilo C₁-C₄;

(v) R⁷, R⁸ y R⁹ son independientemente H o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo C₃-C₁₀, hidroxi, alcoxi, nitro, halo, haloalquilo C₁-C₆, arilo, arilalquilo C₁-C₆, heteroarilo o heteroarilalquilo C₁-C₆.

30

1.10: Compuestos de fórmula 2E:

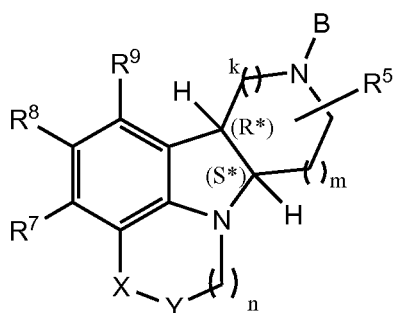


Fórmula 2E

5 en donde:

- (i) k es 1 o 2;
- (ii) m es 0, 1 o 2;
- (iii) n es 1, 2 o 3;
- (iv) A = Cl, Br, F o I;
- (v) B es un grupo protector;
- (vi) R⁵ es H o alquilo C₁-C₄;
- (vii) R⁷, R⁸ y R⁹ son independientemente H o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo C₃-C₁₀, hidroxil, alcoxi, nitro, halo, haloalquilo C₁-C₆, arilo, arilalquilo C₁-C₆, heteroarilo o heteroarilalquilo C₁-C₆ y
- (viii) X-Y- es un HO-CH₂-, HS-CH₂-, H(R')N-CH₂- o H(R')N-C(O)-, en donde R' es H o alquilo C₁-C₄.

1.11: Compuestos de fórmula 2F''

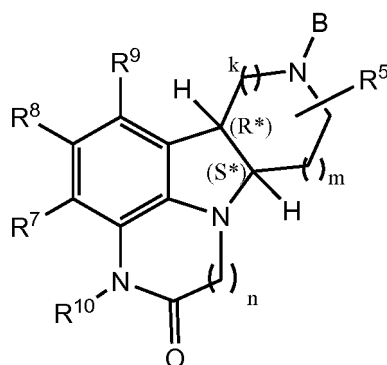


Fórmula 2F''

25 en donde:

- (i) k es 1 o 2;
- (ii) m es 0, 1 o 2;
- (iii) n es 1, 2 o 3;
- (iv) B es un grupo protector;
- (v) R⁵ es H o alquilo C₁-C₄;
- (vi) R⁷, R⁸ y R⁹ son independientemente H o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo C₃-C₁₀, hidroxil, alcoxi C₁-C₆, nitro, halo, haloalquilo C₁-C₆, arilo, arilalquilo C₁-C₆, heteroarilo o heteroarilalquilo C₁-C₆ y
- (vii) -X-Y- es -(R')N-C(O)-, en donde R' es H o alquilo C₁-C₄.

1.12: Compuestos de fórmula 2G:



Fórmula 2G

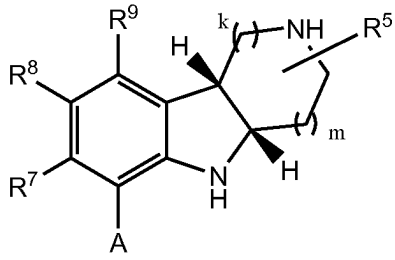
5 en donde:

- (i) k es 1 o 2;
 (ii) m es 0, 1 o 2;
 (iii) n es 1, 2 o 3;
 (iv) B es un grupo protector;
 (v) R⁵ es H o alquilo C₁-C₄;
 (vi) R⁷, R⁸ y R⁹ son independientemente H o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo C₃-C₁₀, hidroxi, alcoxi C₁₋₆, nitro, halo, haloalquilo C₁-C₆, arilo, arilalquilo C₁-C₆, heteroarilo o heteroarilalquilo C₁-C₆ y
 (vii) R¹⁰ es H o alquilo C₁₋₄.

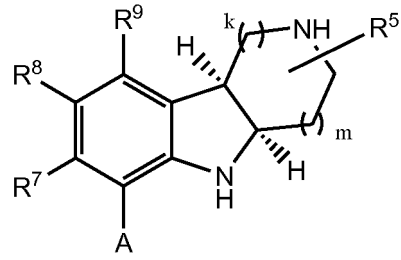
La divulgación también proporciona compuestos de las fórmulas siguientes:

- 2.22. Fórmula 2G, en donde R¹⁰ es H o alquilo C₁-C₄;
 2.23. Fórmula 2G o 2.22, en donde R¹⁰ es H;
 2.24. Fórmula 2G o 2.22, en donde R¹⁰ es metilo;
 2.25. Fórmula 2F'', en donde -X-Y- es -(R')N-C(O)-, en donde R' es H o alquilo C₁₋₄;
 2.26. Fórmula 2F'' o 2.25, en donde -X-Y- es -(R')N-C(O)-, en donde R' es H o metilo;
 2.27. Fórmula 2E, en donde X-Y- es HO-CH₂-, HS-CH₂-, H(R')N-CH₂- o H(R')N-C(O)- y R' es H o alquilo C₁₋₄;
 2.28. Fórmula 2E o 2.27, en donde X-Y- es H(R')N-CH₂- y R' es H o alquilo C₁₋₄;
 2.29. Fórmula 2E o cualquiera de 2.27-2.28, en donde X-Y- es H(R')N-CH₂- y R' es H;
 2.30. Fórmula 2E o cualquiera de 2.27-2.28, en donde X-Y- es H(R')N-CH₂- y R' es metilo;
 2.31. Cualquiera de las fórmulas 2D, 2E, 2E', 2F'', 2G o 2.22-2.30, en donde B es un grupo protector;
 2.32. Cualquiera de las fórmulas 2D, 2E, 2E', 2F'', 2G o 2.22-2.31, en donde B tiene la fórmula general de -P-Z, en donde P es -C(O)-, -C(O)O- o -S(O)₂- y Z es alquilo o arilalquilo;
 2.33. Cualquiera de las fórmulas 2D, 2E, 2E', 2F'', 2G o 2.22-2.32, en donde B es -C(O)Oalquilo;
 2.34. Cualquiera de las fórmulas 2D, 2E, 2E', 2F'', 2G o 2.1-1.7, en donde B es -C(O)OEt o -C(O)OiPr;
 2.35. Cualquiera de las fórmulas 2E, 2F'', 2G o 2.22-2.34, en donde n es 1, 2 o 3.
 2.36. Cualquiera de las fórmulas 2E, 2F'', 2G o 2.22-2.35, en donde n es 1;
 2.37. Cualquiera de las fórmulas 2C, 2D o 2.31-2.36, en donde A es Cl, Br, F o I.
 2.38. Cualquiera de las fórmulas 2C, 2D o 2.31-2.37, en donde A es Cl o Br;
 2.39. Cualquiera de las fórmulas 2C, 2D, 2E, 2E', 2F'', 2G o 2.22-2.38, en donde R⁷, R⁸ y R⁹ son independientemente H o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo C₃-C₁₀, hidroxi, alcoxi C₁₋₆, nitro, halo, haloalquilo C₁-C₆, arilo, arilalquilo C₁-C₆, heteroarilo o heteroarilalquilo C₁-C₆;
 2.40. Cualquiera de las fórmulas 2C, 2D, 2E, 2E', 2F'', 2G o 2.22-2.39, en donde R⁷, R⁸ y R⁹ son H;
 2.41. Cualquiera de las fórmulas 2C, 2D, 2E, 2E', 2F'', 2G o 2.22-2.40, en donde k y m son independientemente 0, 1, 2 o 3;
 2.42. Cualquiera de las fórmulas 2C, 2D, 2E, 2E', 2F'', 2G o 2.22-2.41, en donde k y m son 1;
 2.43. Cualquiera de las fórmulas anteriores en las que k es 1 y m es 1;
 2.44. Cualquiera de las fórmulas anteriores en las que R⁵ es H o alquilo C₁-C₄;
 2.45. Cualquiera de las fórmulas anteriores en las que R⁵ es H;
 2.46. Cualquiera de las fórmulas anteriores en las que alquilo comprende alquilo, alqueno y/o alquino.
 2.47. Cualquiera de las fórmulas anteriores en las que los dos átomos de hidrógeno en los dos átomos de carbono quirales son cis entre sí, por lo que tienen las estructuras generales siguientes:

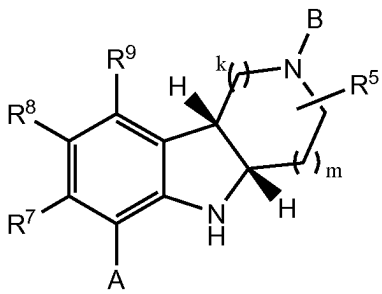
50



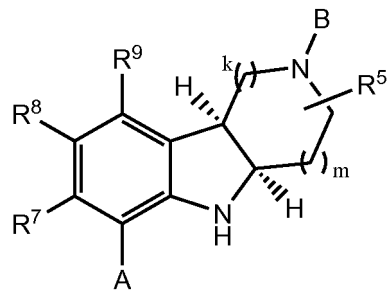
Fórmula 2C-1,



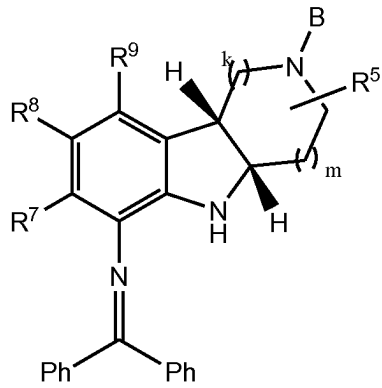
Fórmula 2C-2,



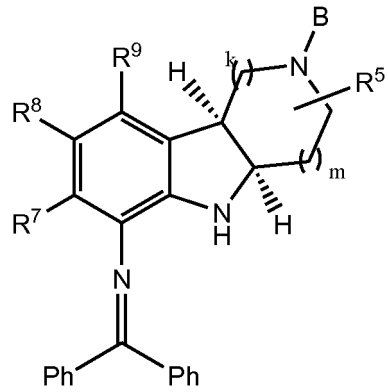
Fórmula 2D-1,



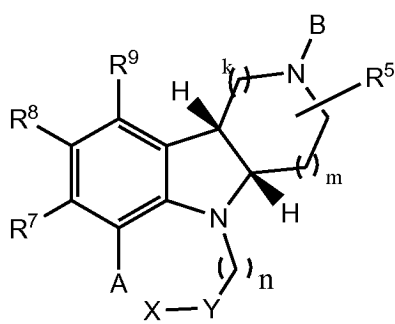
Fórmula 2D-2,



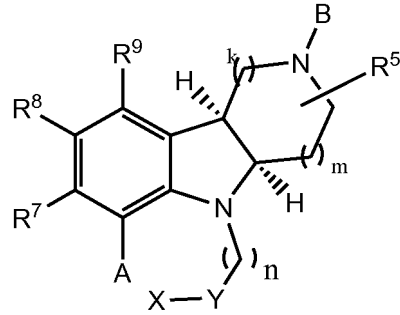
Fórmula 2E'-1,



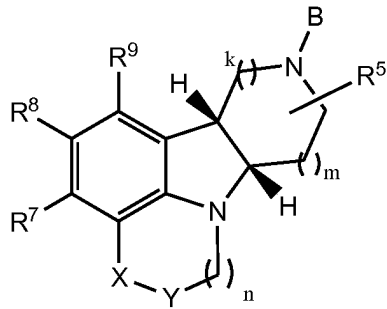
Fórmula 2E'-2,



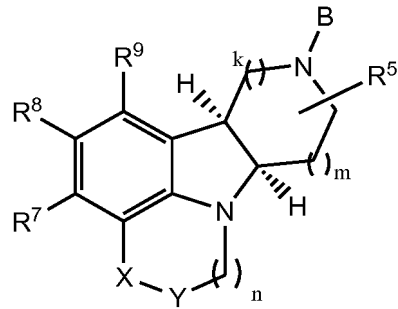
Fórmula 2E-1,



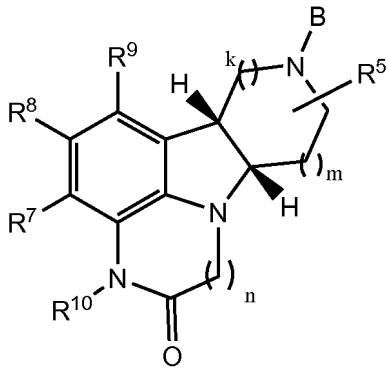
Fórmula 2E-2,



Fórmula 2F-1,

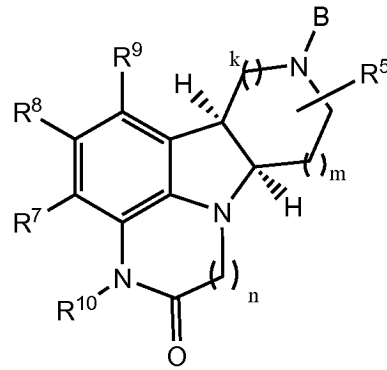


Fórmula 2F-2,



Fórmula 2G-1

y



Fórmula 2G-2;

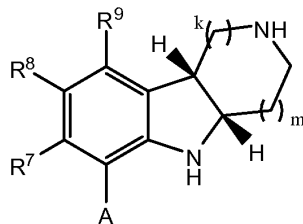
2.48. Cualquiera de las fórmulas anteriores en las que el isómero cis se selecciona entre las fórmulas 2C-1, 2D-1, 2E-1, 2E'-1, 2F"-1 y 2G-1; en forma libre o de sal.

5

MÉTODO

En otro aspecto, la divulgación proporciona un método (Método 1C) para preparar los compuestos de fórmula 1C o cualquiera de 2.12-2.21:

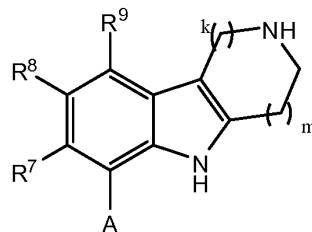
10



Fórmula 1C

15 en forma libre o de sal, según se ha descrito anteriormente, comprendiendo dicho método las etapas de:

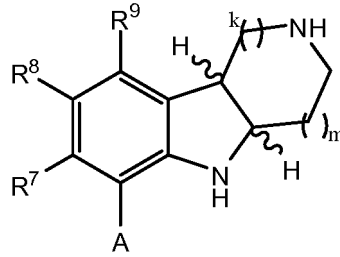
a) reducir los compuestos de fórmula 1A



Fórmula 1A

20

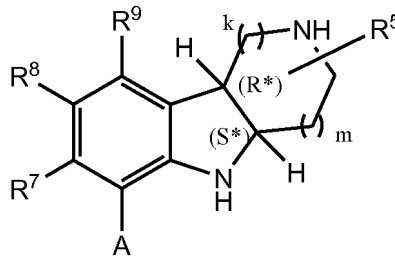
a compuestos de fórmula 1B; y



5 Fórmula 1B

b) separar los enantiómeros de los compuestos de fórmula 1B mediante resolución ácida quiral o cromatografía quiral.

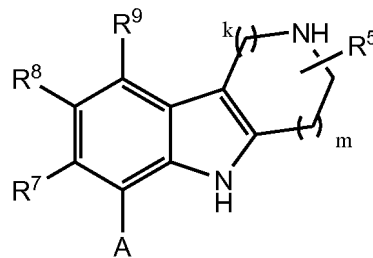
10 En otra realización, la divulgación proporciona un método (Método 2C) para preparar los compuestos de fórmula 1C o cualquiera de 2.37-2.48:



15 Fórmula 2C

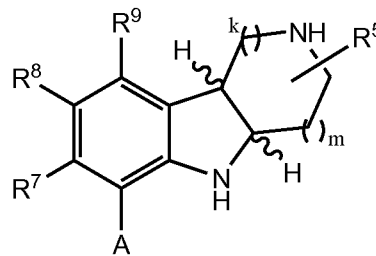
en forma libre o de sal, según se ha descrito anteriormente, comprendiendo dicho método las etapas de:

20 a) reducir los compuestos de fórmula 2A



Fórmula 2A

25 a compuestos de fórmula 2B; y



Fórmula 2B

30 b) separar los enantiómeros de los compuestos de fórmula 2B mediante resolución ácida quiral o cromatografía quiral.

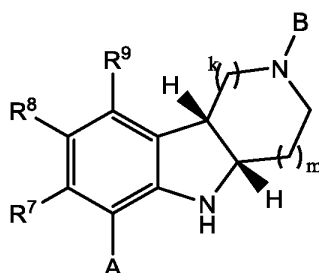
La reducción de los compuestos de fórmula 1A a compuestos de fórmula 1B se puede conseguir mediante el uso de un agente reductor que incluye: silanos en presencia de un ácido (por ejemplo, ácido acético o trifluoroacético); metal (por ejemplo, cinc) y ácido mineral (por ejemplo, ácido clorhídrico); sodio y amoníaco líquido; sodio en etanol o a través del uso de complejos de borano-amina (por ejemplo, borano-trietilamina en tetrahidrofurano) o cianoborohidruro sódico en presencia de un ácido tal como ácido acético o trifluoroacético. La conversión del compuesto de fórmula 1A a fórmula 1B se puede conseguir también mediante hidrogenación catalítica en la que los compuestos de fórmula 1A se tratan con hidrógeno en presencia de un catalizador tal como óxido de paladio, paladio sobre carbono u óxido de platino (véase Hudlicky, M., "Reductions in Organic Chemistry", Elles Horwood, Ltd., Chichester, Reino Unido, 1984). La reducción de los compuestos de fórmula 2A a compuestos de fórmula 2B se puede conseguir mediante el uso de agentes similares a los descritos para la reducción de los compuestos de fórmula 1A a 1B, por ejemplo silanos (por ejemplo, trietilsilano) en presencia de un ácido (por ejemplo, ácido acético o trifluoroacético); metal (por ejemplo, cinc) y ácido mineral (por ejemplo, ácido clorhídrico); sodio y amoníaco líquido; sodio en etanol o mediante el uso de complejos de borano-amina (por ejemplo, borano-trietilamina en tetrahidrofurano); $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ o cianoborohidruro sódico en presencia de un ácido tal como ácido acético o trifluoroacético. La conversión del compuesto de fórmula 1A a fórmula 1B se puede conseguir también mediante hidrogenación catalítica en la que los compuestos de fórmula 1A se tratan con hidrógeno en presencia de un catalizador tal como óxido de paladio, paladio sobre carbono u óxido de platino. En una realización especialmente preferente, la reducción se consigue mediante el uso de trietilsilano en presencia de ácido trifluoroacético.

En una realización, la separación enantiomérica de los compuestos de fórmula 1B se puede conseguir por resolución ácida quirál en la que se usan ácidos quirales tales como ácidos sulfónicos quirales o ácidos mono o dicarboxílicos o derivados de los mismos. Los ejemplos de dichos ácidos incluyen (+-)/(R/S) ácido tartárico, (+-)/(R/S) ácido (mono o diacetil) tartárico, (+-)/(R/S) ácido (mono o di-benzoil) tartárico, (+-)/(R/S) ácido (mono o di-pivaloil) tartárico, (+-)/(R/S) ácido mandélico, (+-)/(R/S) ácido acetoxifenil acético, (+-)/(R/S) ácido metoxifenil acético, (+-)/(R/S) ácido hidroximandélico, (+)/(R/S) ácido halomandélico (por ejemplo, ácido 4-fluoromandélico), (+-)/(R/S) ácido láctico y (+)/(R/S) ácido canfor sulfónico. De manera similar, la separación enantiomérica de los compuestos de fórmula 2B se puede conseguir por resolución ácida quirál en la que se usan ácidos quirales tales como ácidos sulfónicos quirales o ácidos mono o dicarboxílicos o derivados de los mismos. Los ejemplos de dichos ácidos incluyen (+-)/(R/S) ácido tartárico, (+-)/(R/S) ácido (mono o diacetil) tartárico, (+-)/(R/S) ácido (mono o di-benzoil) tartárico, (+-)/(R/S) ácido (mono o di-pivaloil) tartárico, (+-)/(R/S) ácido mandélico, (+-)/(R/S) ácido acetoxifenil acético, (+-)/(R/S) ácido metoxifenil acético, (+-)/(R/S) ácido hidroximandélico, (+)/(R/S) ácido halomandélico (por ejemplo, ácido 4-fluoromandélico), (+-)/(R/S) ácido láctico y (+)/(R/S) ácido canfor sulfónico. Preferentemente, la resolución de los compuestos de fórmula 1B o 2B se consigue usando ácido mandélico. En una realización especialmente preferente, dicho ácido es (S)-(+)-ácido mandélico. La resolución se puede optimizar cuando el enantiómero no deseado se elimina primero. Por lo tanto, en una realización especialmente preferente, se consigue la resolución añadiendo (R)-(-)-ácido mandélico para eliminar primero el enantiómero no deseado, seguido de la adición de (S)-(+)-ácido mandélico para obtener el producto deseado.

En otra realización, la separación enantiomérica de los compuestos de fórmula 1B se puede conseguir usando cromatografía quirál, por ejemplo usando una columna de amilosa tris(3,5-dimetilfenilcarbamato) vendida con el nombre comercial de "CHIRALPAK® AD®". Los compuestos racémicos de fórmula 1B se pueden eluir con una fase móvil tal como etanol a un caudal de 100-450 ml/min. En otra realización más, los compuestos racémicos de fórmula 1B se puede eluir con una fase móvil tal como metanol o alcohol isopropílico. Las fracciones para los compuestos deseados, preferentemente, compuestos de fórmula 1C o 2C, se puede recoger y aislar. En una realización, la cromatografía quirál comprende el uso de CHIRALPAK® AD®, 20 μm , columna de 5 cm ID x 50 cm L y fase móvil de etanol al 100 % a un caudal de 150 ml/min. En otra realización, la cromatografía quirál comprende el uso de CHIRALPAK® AD®, 20 μm , columna de 11 cm ID x 25 cm L y fase móvil de etanol al 100 % a un caudal de 400 ml/min.

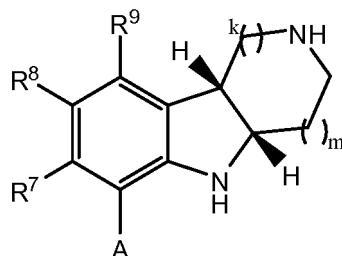
En otra realización, la separación enantiomérica de los compuestos de fórmula 2B se puede conseguir usando cromatografía quirál tal como se ha descrito anteriormente en el método para separar los compuestos de fórmula 1B.

En otro aspecto, la divulgación proporciona un método (Método 1D) para preparar los compuestos de fórmula 1D o cualquiera de 2.8-2.21:



Fórmula 1D

5 como se ha descrito anteriormente en el presente documento en forma libre o de sal, comprendiendo dicho método la etapa de proteger la piperidin-amina de los compuestos de fórmula 1C:



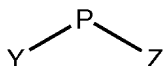
Fórmula 1C

10

con un agente protector en presencia de una base.

En una realización adicional, el agente protector del método 1D comprende la fórmula general:

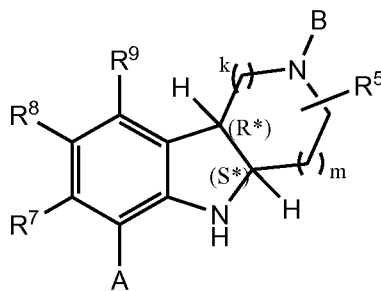
15



en donde:

- 20 (i) Y es halógeno, imidazoilo, benzotriazol, N-(oxi)succinimida, alcoxi, -O-alquilarilo u -O-arilo;
 (i) Z es alquilo opcionalmente sustituido, arilo, alquilarilo u -OR en donde R es alquilo, arilo, arilalquilo o heteroarilalquilo;
 (ii) P es -C(O)-, -C(O)O- o S(O)₂.

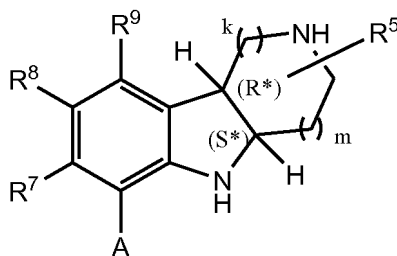
25 En otra realización, la divulgación proporciona también un método (Método 2D) para preparar compuestos de fórmula 2D o cualquiera de 2.31-2.48:



Fórmula 2D

30

como se ha descrito anteriormente en el presente documento en forma libre o de sal, comprendiendo dicho método la etapa de proteger la piperidin-amina de los compuestos de fórmula 2C:

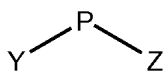


Fórmula 2C

35

con un agente protector.

En una realización adicional, el agente protector del método 2D comprende la fórmula general:



5

en donde:

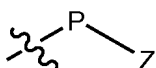
- (iii) Y es halógeno, imidazoilo, benzotriazol, N-(oxi)succinimida, alcoxi, alcoxicarbonilo, -O-alquilarilo u -O-arilo;
 (ii) Z es alquilo opcionalmente sustituido, arilo, alquilarilo, alcoxicarbonilo u -OR en donde R es alquilo, arilo, arilalquilo o heteroarilalquilo;
 (iv) P es -C(O)-, -C(O)O-, -O- o S(O)₂.

10

Los ejemplos del agente protector de los compuestos de fórmula 1C o 2C incluyen cloruro de benziloxicarbonilo (Cbz-Cl), cloruro de trifenilmetilo, cloroformiato de etilo, anhídrido de t-butoxicarbonilo (BOC₂), N-succinimidil carbonato de bencilo o haluro de benzoilo (por ejemplo, cloruro o bromuro de benzoilo), (benciloxicarbonil)-benzo triazol, haluro de bencilo (por ejemplo, cloruro o bromuro de bencilo), cloruro de 1-areno sulfonilo o cloruro de tolueno sulfonilo. Otro ejemplo de agente protector de los compuestos de fórmula 1C o 2C es p-metoxibencil éter. Los agentes protectores divulgados en el presente documento no pretenden ser exhaustivos. Para otros ejemplos de agente protector de amina, véase uno de los muchos textos generales sobre la materia, por ejemplo, "Protective Groups in Organic Synthesis" de Theodora Green (editor: John Wiley & Sons). Después de la adición del agente protector a los compuestos de fórmula 1C, el sustituyente B por lo tanto contiene una fórmula general:

15

20



25 en donde:

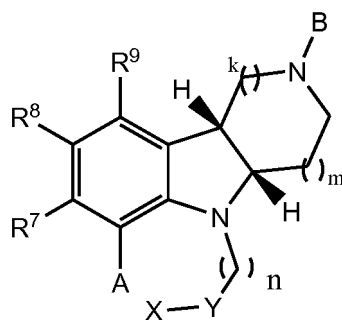
- (i) Z es alquilo opcionalmente sustituido, arilo, alquilarilo u -OR en donde R es alquilo, arilo, arilalquilo o heteroarilalquilo;
 (ii) P es -C(O)-, -C(O)O- o S(O)₂.

30

La etapa de protección de esta realización normalmente requiere la adición de una base tal como butillitio o hidruros de metal (por ejemplo, hidruro potásico) o carbonatos de metales alcalinos o alcalinotérreos (por ejemplo, carbonato de potasio o de sodio) o aminas orgánicas (por ejemplo, trietilamina). Preferentemente, el agente protector de los compuestos de fórmula 1D o 2D es cloroformiato de etilo o BOC anhídrido. En una realización especialmente preferente, dicho agente protector es cloroformiato de etilo y dicha base es trietilamina.

35

En otro aspecto, la divulgación proporciona también un método (Método 1E) para preparar compuestos de fórmula 1E o cualquiera de 2.6-2.21:

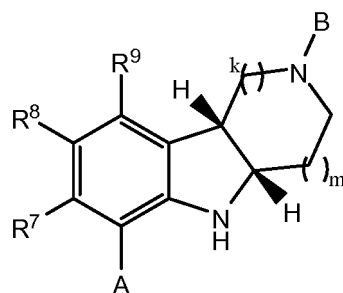


40

Fórmula 1E

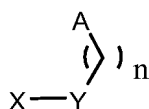
en la forma libre o de sal tal como se ha descrito anteriormente en el presente documento, comprendiendo dicho método la etapa de N-alquilación de los compuestos de fórmula 1D:

45



Fórmula 1D

5 con (a) un haluro de alquilo nucleófilo de fórmula general:



en donde:

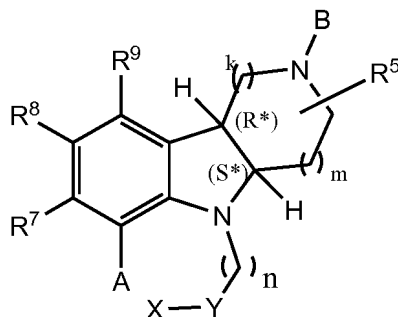
10

(i) A = Cl, F, Br o I;

(ii) X-Y es a -H'OCH₂-, -HSCH₂-, -H(R')N-CH₂- o -H(R')N-C(O)-, en donde R' es H o alquilo C₁₋₄;

(iii) n es 1, 2 o 3 y (b) una base.

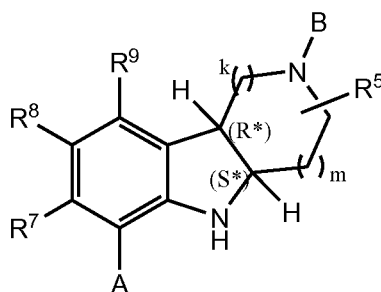
15 En otra realización, la divulgación proporciona también un método (Método 2E) para preparar compuestos de fórmula 2E o cualquiera de 2.27-2.48:



20

Fórmula 2E

en la forma libre o de sal tal como se ha descrito anteriormente en el presente documento, comprendiendo dicho método la etapa de N-alquilación de los compuestos de fórmula 2D:

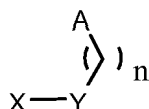


25

Fórmula 2D

con (a) un haluro de alquilo nucleófilo de fórmula general:

30

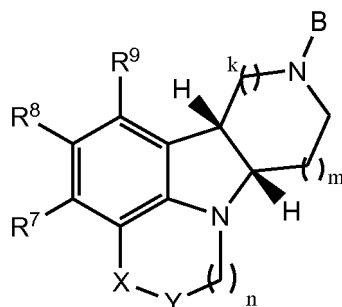


en donde:

- 5 (i) A = Cl, F, Br o I;
 (ii) X-Y es a -H'OCH₂-, -HSCH₂-, -H(R')N-CH₂- o -H(R')N-C(O)-, en donde R' es H o alquilo C₁₋₄;
 (iii) n es 1, 2 o 3 y (b) una base.

Los ejemplos de haluro de alquilo nucleófilo para el método 1E o 2E incluyen 2-cloroacetamida, 2-bromoacetamida, ácido cloroacético, ácido cloropropiónico, S-ácido 2-cloroetanoico. Los ejemplos de bases útiles para el método 1E o 2E incluyen bases orgánicas tales como bases amina (por ejemplo, amonio, trietilamina, N,N'-diisopropiletil amina o 4-(dimetilamino)piridina (DMAP); 1,5-diazabicyclo[4.3.0]-non-5-eno (DBN), 1,5-diazabicyclo[5.4.0]undec-5-eno (DBU)); o bases inorgánicas tales como hidruros (por ejemplo, hidruro de sodio, litio o potasio), alcóxidos, (por ejemplo, *t*-butóxido de sodio, potasio o litio y K(OAr), Na(OAr)) o carbonato, bicarbonato, fosfato o hidróxido de un metal alcalino o alcalinotérreo (por ejemplo, carbonato, bicarbonato, hidróxido o fosfato de sodio, magnesio, calcio, potasio, cesio o bario). Opcionalmente, dicha reacción de N-alquilación se puede conseguir en presencia de una fuente de yoduro tal como yoduro potásico yoduro sódico, preferentemente yoduro potásico. En una realización preferente, los compuestos de fórmula 1E o 2E, en donde X-Y es H(R')N-C(O)- o H(R')N-CH₂-, R' es H y n es 1, se preparan usando 2-cloroacetamida en presencia de N,N'-diisopropiletil amina y yoduro potásico. En otra realización preferente, se usa cloroacetamida, yoduro de potasio, isopropiletilamina en disolvente de dioxano.

En otro aspecto, la divulgación también proporciona un método (Método 1F) para preparar los compuestos de fórmula 1F:

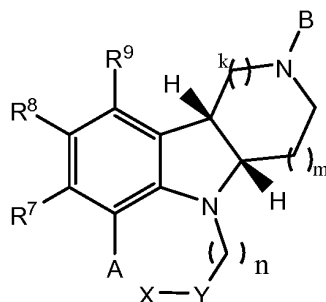


Fórmula 1F

en donde:

- 30 (i) k es 1 o 2;
 (ii) m es 0, 1 o 2;
 (iii) n es 1, 2 o 3;
 (iv) B es un agente protector;
 35 (v) R⁷, R⁸ y R⁹ son independientemente H o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, hidroxilo, alcoxi, nitro, halo, haloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo y
 (vi) X-Y es -OCH₂-, -SCH₂-, -(R')N-CH₂- o -(R')N-C(O)-, en donde R' es H o alquilo C₁₋₄ o cualquiera de 2.3-2.21,

40 comprendiendo dicho método la etapa de tratar los compuestos de fórmula 1E:

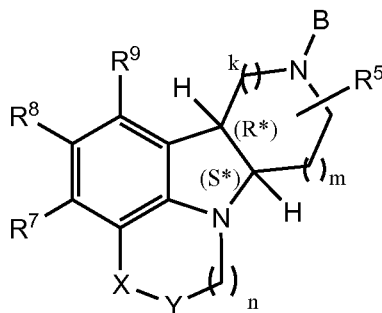


Fórmula 1E

según se ha descrito anteriormente, con:

- 5 (a) un catalizador de metal de transición seleccionado entre un grupo que consiste en los grupos 8-11 de la tabla periódica y
 (b) una base.

- 10 En otra realización, la divulgación proporciona un método (Método 2F) para preparar los compuestos de fórmula 2F:

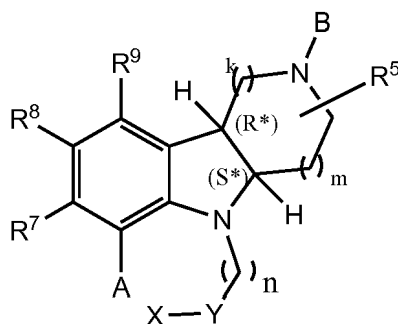


Fórmula 2F

15 en donde:

- (i) k es 1 o 2;
 (ii) m es 0, 1 o 2;
 (iii) n es 1, 2 o 3;
 (iv) B es un grupo protector;
 (v) R⁵ es H o alquilo C₁-C₄;
 (vi) R⁷, R⁸ y R⁹ son independientemente H o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo C₃-C₁₀, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, nitro, halo, haloalquilo C₁-C₆, arilo, arilalquilo C₁-C₆, heteroarilo o heteroarilalquilo C₁-C₆; y
 (vii) -X-Y- es -OCH₂-, -SCH₂-, -(R')N-CH₂- o -(R')N-C(O)-, en donde R' es H o alquilo C₁₋₄ o cualquiera de 2.25-2.48,

30 comprendiendo dicho método la etapa de tratar los compuestos de fórmula 2E:



Fórmula 2E

35 según se ha descrito anteriormente en el presente documento con:

- (a) un catalizador de metal de transición seleccionado entre un grupo que consiste en los grupos 8-11 de la tabla periódica y
 (b) una base.

40 El catalizador de metal de transición del método 1F o 2F puede ser un átomo, ion, sal o complejo de metales de transición seleccionado entre los grupos 8-11 de la tabla periódica (por ejemplo, paladio, cobre, níquel, platino, rutenio o rodio). Los ejemplos de catalizadores de metal de transición incluyen catalizadores de cobre tales como CuI, CuCl, CuBr, CuBr₂, acetato de Cu(II), Cu₂Cl₂, Cu₂O, Cu o catalizadores de paladio o níquel tales como Pd₂(dba)₂, Pd/C, PdCl₂, Pd(OAc)₂, (CH₃CN)₂PdCl₂, Pd[P(C₆H₅)₃]₄, bis(dibencilidenoacetona)paladio [Pd₂(dba)₃],

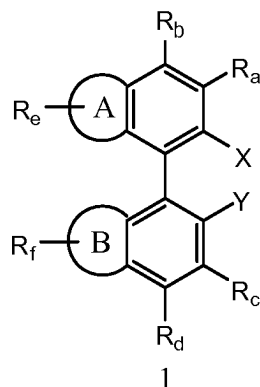
45

Ni(acetilacetato)₂, NiCl₂[P(C₆H₅)₂]₂ y Ni(1,5-ciclooctadieno)₂ tal como se describe en las patentes de Estados Unidos 6.759.554B2; 6.395.916B1; 6.307.087B1. En una realización preferente, el catalizador de metal de transición es catalizador de cobre. En una realización especialmente preferente, dicho catalizador es CuI.

- 5 La base útil para el método 1F o 2F puede ser una base de Bronsted o una base de Lewis bien conocida en la técnica, incluyendo, solo a modo de ejemplo, bases amina (por ejemplo, trietilamina, trimetilamina, N,N'-diisopropiletilamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) o 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO)), hidruros (por ejemplo, hidruro de sodio, litio o potasio), alcóxidos (por ejemplo, *tert*-butóxido de sodio o potasio), carbonatos (por ejemplo, carbonato o bicarbonato sódico, carbonato de potasio o cesio) o fosfatos (por ejemplo, fosfato de potasio). En una realización preferente, la base es un carbonato de metales alcalinos o alcalinotérreos (por ejemplo, sodio, potasio, cesio, bario, etc.). En una realización especialmente preferente, dicha base es carbonato potásico.

10 En otra realización más, el método 1F comprende además la etapa de tratar el compuesto de fórmula 1E con un ligando mono o bidentado conocido para ligar con los catalizadores de metal de transición. Los ejemplos de dicho ligando incluyen:

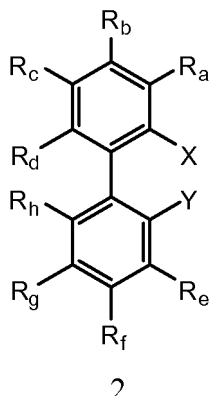
- (1) ligandos fenólicos o de amina tales como alcohol arílico opcionalmente, 1,2-diamina, 1,2-aminoalcohol, carbeno de imidazolio, 4-(dimetilamino)piridina, 2-(aminometil)piridina, 4,7-difenil-1,10-fenantrolina, 4,7-dimetil-1,10-fenantrolina, 5-metil-1,10-fenantrolina, 5-cloro-1,10-fenantrolina y 5-nitro-1,10-fenantrolina;
- 20 (2) N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido y 1-metil-2-pirrolidinona;
- (3) ligando representado por la estructura 1:



25 en donde

- A y B independientemente representan anillos condensados seleccionados entre el grupo que consiste en cicloalquilos monocíclicos o policíclicos, cicloalquenilos, arilos y anillos heterocíclicos, teniendo dichos anillos de 4 a 8 átomos en una estructura de anillo;
- X representa NR₂, P(alquilo)₂, P(cicloalquilo)₂, AsR₂ u OR;
- Y representa H, alquilo, NR₂ o AsR₂;
- X e Y no son idénticos;
- R, R_a, R_b, R_c y R_d, cada vez que aparecen, independientemente representan hidrógeno, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, alcoxilo, sililoxi, amino, nitro, sulfhidrilo, alquiltio, imina, amida, fosforilo, fosfonato, fosfina, carbonilo, carboxilo, carboxamida, anhídrido, sililo, tioalquilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, selenoalquilo, cetona, aldehído, éster, heteroalquilo, nitrilo, guanidina, amidina, acetal, cetal, óxido de amina, arilo, heteroarilo, azida, aziridina, carbamato, epóxido, ácido hidroxámico, imida, oxima, sulfonamida, tioamida, tiocarbamato, urea, tiourea o -(CH₂)_m--R₈₀;
- R_e y R_f, cada vez que aparecen, independientemente representan halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, alcoxilo, sililoxi, amino, nitro, sulfhidrilo, alquiltio, imina, amida, fosforilo, fosfonato, fosfina, carbonilo, carboxilo, carboxamida, anhídrido, sililo, tioalquilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, selenoalquilo, cetona, aldehído, éster, heteroalquilo, nitrilo, guanidina, amidina, acetal, cetal, óxido de amina, arilo, heteroarilo, azida, aziridina, carbamato, epóxido, ácido hidroxámico, imida, oxima, sulfonamida, tioamida, tiocarbamato, urea, tiourea o -(CH₂)_m--R₈₀;
- A y B independientemente están sin sustituir o sustituidos con R_e y R_f, respectivamente, cualquier número de veces hasta las limitaciones impuestas por la estabilidad y las reglas de valencia;
- R_a y R_b, o R_c y R_d o ambos, tomados juntos opcionalmente representan un anillo que tiene un total de 5-7 átomos en la cadena principal de dicho anillo; teniendo dicho anillo cero, uno o dos heteroátomos en su cadena principal y dicho anillo está sustituido o sin sustituir;
- R₈₀ representa un arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo o policiclo sin sustituir o sustituido;
- m es un número entero en el intervalo de 0 a 8 ambos incluidos y
- el ligando, cuando es quiral, es una mezcla de enantiómeros o un enantiómero sencillo;

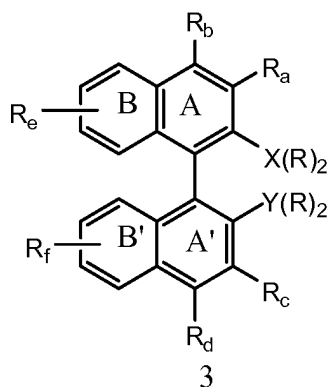
(4) ligando representado por la estructura 2:



5 en donde

- X representa PR_2 ;
- Y representa H, NR_2 , OR o SR;
- R representa, independientemente cada vez que aparece, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo o $-(CH_2)_m -R_{80}$;
- $R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f, R_g$ y R_h , cada vez que aparecen, independientemente representan hidrógeno, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, alcoxilo, sililoxi, amino, nitro, sulfhidrido, alquiltio, imina, amida, fosforilo, fosfonato, fosfina, carbonilo, carboxilo, carboxamida, anhídrido, sililo, tioalquilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, selenoalquilo, cetona, aldehído, éster, heteroalquilo, nitrilo, guanidina, amidina, acetal, cetar, óxido de amina, arilo, heteroarilo, azida, aziridina, carbamato, epóxido, ácido hidroxámico, imida, oxima, sulfonamida, tioamida, tiocarbamato, urea, tiourea o $-(CH_2)_m -R_{80}$;
- uno o más pares de sustituyentes, con una relación orto entre los mismos, seleccionados entre el grupo que consiste en $R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f, R_g$ y R_h , tomados juntos opcionalmente representan un anillo que tiene un total de 5-7 átomos en la cadena principal de dicho anillo; teniendo dicho anillo cero, uno o dos heteroátomos en su cadena principal y dicho anillo está sustituido o sin sustituir;
- R_{80} representa un arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo o policiclo sin sustituir o sustituido;
- m es un número entero en el intervalo de 0 a 8 ambos incluidos y
- el ligando, cuando es quiral, es una mezcla de enantiómeros o un enantiómero sencillo;

25 (5) ligando representado por la estructura 3:



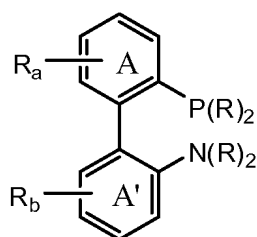
30 en donde

- X representa NR_2 , $P(\text{alquilo})_2$, $P(\text{cicloalquilo})_2$, AsR_2 u OR;
- Y representa H, alquilo, NR_2 , AsR_2 u OR;
- X e Y no son idénticos;
- R, R_a, R_b, R_c y R_d , cada vez que aparecen, independientemente representan hidrógeno, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, alcoxilo, sililoxi, amino, nitro, sulfhidrido, alquiltio, imina, amida, fosforilo, fosfonato, fosfina, carbonilo, carboxilo, carboxamida, anhídrido, sililo, tioalquilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, selenoalquilo, cetona, aldehído, éster, heteroalquilo, nitrilo, guanidina, amidina, acetal, cetar, óxido de amina, arilo, heteroarilo, azida, aziridina, carbamato, epóxido, ácido hidroxámico, imida, oxima, sulfonamida, tioamida, tiocarbamato, urea, tiourea o $-(CH_2)_m -R_{80}$;
- R_e y R_f , cada vez que aparecen, independientemente representan halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo,

hidroxilo, alcoxilo, sililoxi, amino, nitro, sulfhidrilo, alquiltio, imina, amida, fosforilo, fosfonato, fosfina, carbonilo, carboxilo, carboxamida, anhídrido, sililo, tioalquilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, selenoalquilo, cetona, aldehído, éster, heteroalquilo, nitrilo, guanidina, amidina, acetal, cetel, óxido de amina, arilo, heteroarilo, azida, aziridina, carbamato, epóxido, ácido hidroxámico, imida, oxima, sulfonamida, tioamida, tiocarbamato, urea, tiourea o $-(CH_2)_m-R_{80}$;

- los anillos B y B' del núcleo de binaftilo independientemente están sin sustituir o sustituidos con R_e y R_f , respectivamente, cualquier número de veces hasta las limitaciones impuestas por la estabilidad y las reglas de valencia;
- R_a y R_b , o R_c y R_d o ambos, tomados juntos opcionalmente representan un anillo que consiste en un total de 5-7 átomos en la cadena principal de dicho anillo; teniendo dicho anillo cero, uno o dos heteroátomos en su cadena principal y dicho anillo está sustituido o sin sustituir;
- R_{80} representa un arilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo o policiclo sin sustituir o sustituido;
- m es un número entero en el intervalo de 0 a 8 ambos incluidos y
- el ligando, cuando es quiral, es una mezcla de enantiómeros o un enantiómero sencillo;

(6) ligando representado por la estructura 4:

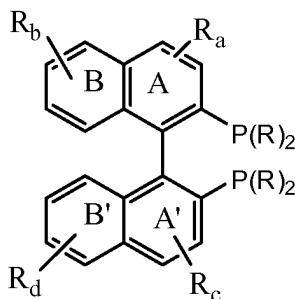


4

en donde:

- R se selecciona, independientemente cada vez que aparece, entre el grupo que consiste en alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo y $-(CH_2)_m-R_{80}$;
- los anillos A y A' del núcleo de bifenilo independientemente están sin sustituir o sustituidos con R_1 y R_2 , respectivamente, cualquier número de veces hasta las limitaciones impuestas por la estabilidad y las reglas de valencia;
- R_a y R_b se seleccionan, independientemente cada vez que aparece, entre el grupo que consiste en alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, halógeno, $-SiR_3$ y $-(CH_2)_m-R_{80}$;
- R_{80} representa un arilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo o policiclo sin sustituir o sustituido;
- m es un número entero en el intervalo de 0 a 8 ambos incluidos y
- el ligando, cuando es quiral, es una mezcla de enantiómeros o un enantiómero sencillo;

(7) ligando representado por la estructura 5:

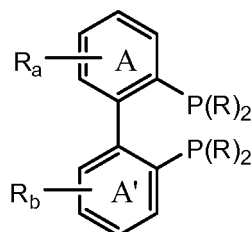


5

- R se selecciona, independientemente cada vez que aparece, entre el grupo que consiste en alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo y $-(CH_2)_m-R_{80}$;
- los anillos A, B, A' y B' del núcleo de binaftilo independientemente están sin sustituir o sustituidos con R_a , R_b , R_c y R_d , respectivamente, cualquier número de veces hasta las limitaciones impuestas por la estabilidad y las reglas de valencia;

- R_a , R_b , R_c y R_d , se seleccionan, independientemente cada vez que aparece, entre el grupo que consiste en alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, halógeno, $-\text{SiR}_3$ y $-(\text{CH}_2)_m-\text{R}_{80}$;
- R_{80} representa un arilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo o policiclo sin sustituir o sustituido;
- m es un número entero en el intervalo de 0 a 8 ambos incluidos y
- el ligando, cuando es quiral, es una mezcla de enantiómeros o un enantiómero sencillo;
- con la condición de que cuando R es cicloalquilo o arilo, hay al menos una instancia de R_a , R_b , R_c o R_d ;

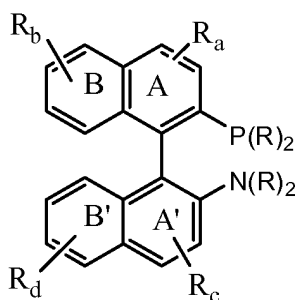
(8) ligando representado por la estructura 6:



6

- R se selecciona, independientemente cada vez que aparece, entre el conjunto que comprende alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo y $-(\text{CH}_2)_m-\text{R}_{80}$;
- los anillos A y A' del núcleo de bifenilo independientemente pueden estar sin sustituir o sustituidos con R_a y R_b , respectivamente, cualquier número de veces hasta las limitaciones impuestas por la estabilidad y las reglas de valencia;
- R_a y R_b se seleccionan, independientemente cada vez que aparece, entre el conjunto que comprende alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, halógeno, $-\text{SiR}_3$ y $-(\text{CH}_2)_m-\text{R}_{80}$;
- R_{80} representa un arilo, un cicloalquilo, un cicloalqueno, un heterociclo o un policiclo sin sustituir o sustituido;
- m es un número entero en el intervalo de 0 a 8 ambos incluidos y
- el ligando, cuando es quiral, se puede proporcionar en forma de una mezcla de enantiómeros o como un enantiómero sencillo y

(9) ligando representado por la estructura 7:



7

en donde

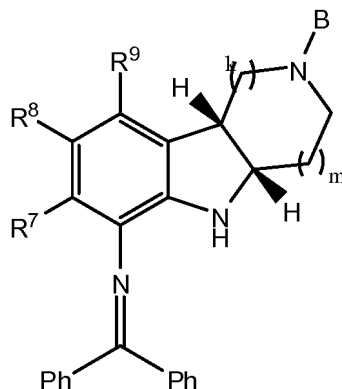
- R se selecciona, independientemente cada vez que aparece, entre el grupo que consiste en alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo y $-(\text{CH}_2)_m-\text{R}_{80}$;
- $P(\text{R})_2$ representa $P(\text{alquilo})_2$ o $P(\text{cicloalquilo})_2$;
- los anillos A , B , A' y B' del núcleo de binaftilo independientemente están sin sustituir o sustituidos con R_a , R_b , R_c y R_d , respectivamente, cualquier número de veces hasta las limitaciones impuestas por la estabilidad y las reglas de valencia;
- R_a , R_b , R_c y R_d , se seleccionan, independientemente cada vez que aparece, entre el grupo que consiste en alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, halógeno, $-\text{SiR}_3$ y $-(\text{CH}_2)_m-\text{R}_{80}$;
- R_{80} representa un arilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo o policiclo sin sustituir o sustituido;
- m es un número entero en el intervalo de 0 a 8 ambos incluidos y

- el ligando, cuando es quiral, es una mezcla de enantiómeros o un enantiómero sencillo.

Los ejemplos de ligandos fenólicos o de amina incluyen 2-fenilfenol, 2,6-dimetilfenol, 2-isopropilfenol, 1-naftol, 8-hidroxiquinolina, 8-aminoquinolina, DBU, 2-(dimetilamino)etanol, N,N-dietilsalicilamida, 2-(dimetilamino)glicina, N,N,N',N'-tetrametil-1,2-diaminoetano, 4,7-difenil-1,10-fenantrolina, 4,7-dimetil-1,10-fenantrolina, 5-metil-1,10-fenantrolina, 5-cloro-1,10-fenantrolina, 5-nitro-1,10-fenantrolina, 4-(dimetilamino)piridina, 2-(aminometil)piridina, ácido (metilimino)diacético, cis-1,2-diaminociclohexano, trans-1,2-diaminociclohexano, una mezcla de cis- y trans-1,2-diaminociclohexano, cis-N,N'-dimetil-1,2-diaminociclohexano, trans-N,N'-dimetil-1,2-diaminociclohexano, una mezcla de cis- y trans-N,N'-dimetil-1,2-diaminociclohexano, cis-N-tolil-1,2-diaminociclohexano, trans-N-tolil-1,2-diaminociclohexano, una mezcla de cis- y trans-N-tolil-1,2-diaminociclohexano, etanolamina, 1,2-diaminoetano, N,N'-dimetil-1,2-diaminoetano, N,N-dimetil-2-hidroxibenzamida, N,N-dietil-2-hidroxibenzamida, fluoro-N,N-dietil-2-hidroxibenzamida, cloro-N,N'-dietil-2-hidroxibenzamida, (2-hidroxifenil)(pirrolidin-1-il)metanona, bifenil-2-ol, 2-piridilfenol, 1,2-bencenodiamina, amoníaco, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido y 1-metil-2-pirrolidinona tal como se describe en las patentes de Estados Unidos n. 6.759.554B2; 6.395.916B1; 6.307.087B1, Klapars, A. *et al.*, J. Am. Chem. Soc. (2002) 124, 7421-7428; Kang, S., *et al.*, Synlett, 3, 427-430 (2002); Sugahara, M. y Ukita, T., Chem. Pharm. Bull. (1997) 45, 719-721.

En otra realización más, el método 2F comprende además la etapa de tratar el compuesto de fórmula 2E con un ligando mono o bidentado conocido para ligar con los catalizadores de metal de transición. Los ejemplos de dicho ligando incluyen ligandos divulgados anteriormente en el método 1F. En una realización preferente, el ligando del método 1F o 2F son ligandos de 1,2-diamina opcionalmente sustituidos. En una realización especialmente preferente, dicho ligando es N,N'-dimetil-1,2-diaminoetano, trans-N,N'-dimetil-1,2-diaminociclohexano, N-butiletildiamina. En una realización más preferente, dicho ligando es N,N'-dimetil-1,2-diaminoetano. Sin quedar ligados a teoría alguna, se cree que los ligandos facilitan la reacción estabilizando y solubilizando el catalizador de metal.

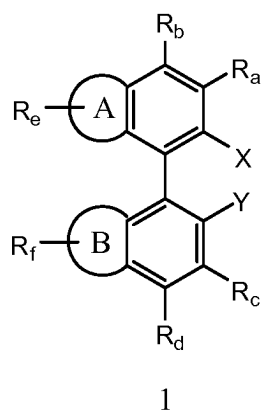
En otra realización, la divulgación también proporciona un método (Método 1E') para preparar compuestos de fórmula 1E' o cualquiera de 2.8-2.21:



Fórmula 1E'

según se ha descrito anteriormente, comprendiendo dicho método la etapa de tratar los compuestos de fórmula 1D con (a) benzofenona imina; (b) un catalizador de metal de transición seleccionado entre los grupos 8-11 de la tabla periódica; (c) una base y (d) ligandos seleccionados entre un grupo que consiste en:

- (1) ligandos fenólicos o de amina tales como alcohol arílico opcionalmente, 1,2-diamina, 1,2-aminoalcohol, carbeno de imidazolio, 4-(dimetilamino)piridina, 2-(aminometil)piridina, 4,7-difenil-1,10-fenantrolina, 4,7-dimetil-1,10-fenantrolina, 5-metil-1,10-fenantrolina, 5-cloro-1,10-fenantrolina y 5-nitro-1,10-fenantrolina;
- (2) ligando representado por la estructura 1:



en donde

- 5
- A y B independientemente representan anillos condensados seleccionados entre el grupo que consiste en cicloalquilos monocíclicos o policíclicos, cicloalquilenos, arilos y anillos heterocíclicos, teniendo dichos anillos de 4 a 8 átomos en una estructura de anillo;
 - X representa NR_2 , $\text{P}(\text{alquilo})_2$, $\text{P}(\text{cicloalquilo})_2$, AsR_2 u OR ;
 - Y representa H, alquilo, NR_2 o AsR_2 ;

10

 - X e Y no son idénticos;
 - R, R_a , R_b , R_c y R_d , cada vez que aparecen, independientemente representan hidrógeno, halógeno, alquilo, alqueniilo, alquinilo, hidroxilo, alcoxilo, sililoxi, amino, nitro, sulfhidrilo, alquiltio, imina, amida, fosforilo, fosfonato, fosfina, carbonilo, carboxilo, carboxamida, anhídrido, sililo, tioalquilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, selenoalquilo, cetona, aldehído, éster, heteroalquilo, nitrilo, guanidina, amidina, acetal, cetar, óxido de amina, arilo, heteroarilo, azida, aziridina, carbamato, epóxido, ácido hidroxámico, imida, oxima, sulfonamida, tioamida, tiocarbamato, urea, tiourea o $-(\text{CH}_2)_m-\text{R}_{80}$;
 - R_e y R_f , cada vez que aparecen, independientemente representan halógeno, alquilo, alqueniilo, alquinilo, hidroxilo, alcoxilo, sililoxi, amino, nitro, sulfhidrilo, alquiltio, imina, amida, fosforilo, fosfonato, fosfina, carbonilo, carboxilo, carboxamida, anhídrido, sililo, tioalquilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, selenoalquilo, cetona, aldehído, éster, heteroalquilo, nitrilo, guanidina, amidina, acetal, cetar, óxido de amina, arilo, heteroarilo, azida, aziridina, carbamato, epóxido, ácido hidroxámico, imida, oxima, sulfonamida, tioamida, tiocarbamato, urea, tiourea o $-(\text{CH}_2)_m-\text{R}_{80}$;
 - A y B independientemente están sin sustituir o sustituidos con R_e y R_f , respectivamente, cualquier número de veces hasta las limitaciones impuestas por la estabilidad y las reglas de valencia;

20

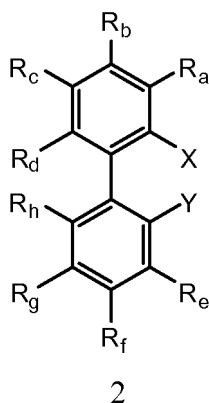
 - R_a y R_b , o R_c y R_d o ambos, tomados juntos opcionalmente representan un anillo que tiene un total de 5-7 átomos en la cadena principal de dicho anillo; teniendo dicho anillo cero, uno o dos heteroátomos en su cadena principal y dicho anillo está sustituido o sin sustituir;
 - R_{80} representa un arilo, cicloalquilo, cicloalqueniilo, heterociclo o policiclo sin sustituir o sustituido;
 - m es un número entero en el intervalo de 0 a 8 ambos incluidos y

25

 - el ligando, cuando es quiral, es una mezcla de enantiómeros o un enantiómero sencillo;

30

(3) ligando representado por la estructura 2:



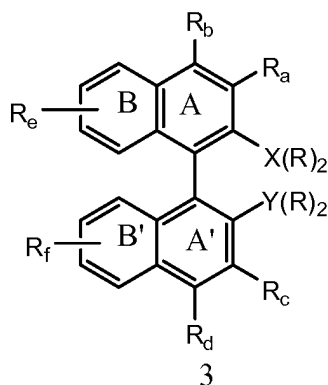
35

en donde

- X representa PR_2 ;
- Y representa H, NR_2 , OR o SR;

- R representa, independientemente cada vez que aparece, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo o $-(CH_2)_m-R_{80}$;
- $R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f, R_g$ y R_h , cada vez que aparecen, independientemente representan hidrógeno, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, alcoxilo, sililoxi, amino, nitro, sulfhidrilo, alquiltio, imina, amida, fosforilo, fosfonato, fosfina, carbonilo, carboxilo, carboxamida, anhídrido, sililo, tioalquilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, selenoalquilo, cetona, aldehído, éster, heteroalquilo, nitrilo, guanidina, amidina, acetal, cetral, óxido de amina, arilo, heteroarilo, azida, aziridina, carbamato, epóxido, ácido hidroxámico, imida, oxima, sulfonamida, tioamida, tiocarbamato, urea, tiourea o $-(CH_2)_m-R_{80}$;
- uno o más pares de sustituyentes, con una relación orto entre los mismos, seleccionados entre el grupo que consiste en $R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f, R_g$ y R_h , tomados juntos opcionalmente representan un anillo que tiene un total de 5-7 átomos en la cadena principal de dicho anillo; teniendo dicho anillo cero, uno o dos heteroátomos en su cadena principal y dicho anillo está sustituido o sin sustituir;
- R_{80} representa un arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo o policiclo sin sustituir o sustituido;
- m es un número entero en el intervalo de 0 a 8 ambos incluidos y
- el ligando, cuando es quiral, es una mezcla de enantiómeros o un enantiómero sencillo;

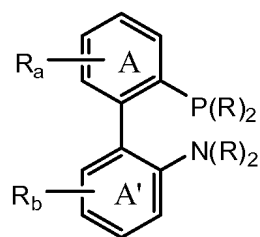
(4) ligando representado por la estructura 3:



20 en donde

- X representa $NR_2, P(\text{alquilo})_2, P(\text{cicloalquilo})_2, AsR_2$ u OR;
- Y representa H, alquilo, NR_2, AsR_2 u OR;
- X e Y no son idénticos;
- R, R_a, R_b, R_c y R_d , cada vez que aparecen, independientemente representan hidrógeno, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, alcoxilo, sililoxi, amino, nitro, sulfhidrilo, alquiltio, imina, amida, fosforilo, fosfonato, fosfina, carbonilo, carboxilo, carboxamida, anhídrido, sililo, tioalquilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, selenoalquilo, cetona, aldehído, éster, heteroalquilo, nitrilo, guanidina, amidina, acetal, cetral, óxido de amina, arilo, heteroarilo, azida, aziridina, carbamato, epóxido, ácido hidroxámico, imida, oxima, sulfonamida, tioamida, tiocarbamato, urea, tiourea o $-(CH_2)_m-R_{80}$;
- R_e y R_f , cada vez que aparecen, independientemente representan halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, alcoxilo, sililoxi, amino, nitro, sulfhidrilo, alquiltio, imina, amida, fosforilo, fosfonato, fosfina, carbonilo, carboxilo, carboxamida, anhídrido, sililo, tioalquilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, selenoalquilo, cetona, aldehído, éster, heteroalquilo, nitrilo, guanidina, amidina, acetal, cetral, óxido de amina, arilo, heteroarilo, azida, aziridina, carbamato, epóxido, ácido hidroxámico, imida, oxima, sulfonamida, tioamida, tiocarbamato, urea, tiourea o $-(CH_2)_m-R_{80}$;
- los anillos B y B' del núcleo de binaftilo independientemente están sin sustituir o sustituidos con R_e y R_f , respectivamente, cualquier número de veces hasta las limitaciones impuestas por la estabilidad y las reglas de valencia;
- R_a y R_b , o R_c y R_d o ambos, tomados juntos opcionalmente representan un anillo que consiste en un total de 5-7 átomos en la cadena principal de dicho anillo; teniendo dicho anillo cero, uno o dos heteroátomos en su cadena principal y dicho anillo está sustituido o sin sustituir;
- R_{80} representa un arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo o policiclo sin sustituir o sustituido;
- m es un número entero en el intervalo de 0 a 8 ambos incluidos y
- el ligando, cuando es quiral, es una mezcla de enantiómeros o un enantiómero sencillo;

(5) ligando representado por la estructura 4:

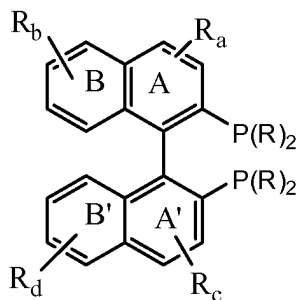


4

en donde:

- 5
- R se selecciona, independientemente cada vez que aparece, entre el grupo que consiste en alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo y $-(CH_2)_m -R_{80}$;
 - los anillos A y A' del núcleo de bifenilo independientemente están sin sustituir o sustituidos con R_1 y R_2 , respectivamente, cualquier número de veces hasta las limitaciones impuestas por la estabilidad y las reglas de valencia;
- 10
- R_a y R_b se seleccionan, independientemente cada vez que aparece, entre el grupo que consiste en alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, halógeno, $-SiR_3$ y $-(CH_2)_m -R_{80}$;
 - R_{80} representa un arilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo o policiclo sin sustituir o sustituido;
 - m es un número entero en el intervalo de 0 a 8 ambos incluidos y
- 15
- el ligando, cuando es quiral, es una mezcla de enantiómeros o un enantiómero sencillo;

(6) ligando representado por la estructura 5:

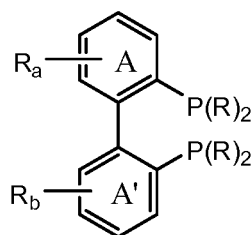


5

- 20
- R se selecciona, independientemente cada vez que aparece, entre el grupo que consiste en alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo y $-(CH_2)_m -R_{80}$;
 - los anillos A, B, A' y B' del núcleo de binaftilo independientemente están sin sustituir o sustituidos con R_a , R_b , R_c y R_d , respectivamente, cualquier número de veces hasta las limitaciones impuestas por la estabilidad y las reglas de valencia;
- 25
- R_a , R_b , R_c y R_d , se seleccionan, independientemente cada vez que aparece, entre el grupo que consiste en alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, halógeno, $-SiR_3$ y $-(CH_2)_m -R_{80}$;
 - R_{80} representa un arilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo o policiclo sin sustituir o sustituido;
- 30
- m es un número entero en el intervalo de 0 a 8 ambos incluidos y
 - el ligando, cuando es quiral, es una mezcla de enantiómeros o un enantiómero sencillo;
 - con la condición de que cuando R es cicloalquilo o arilo, hay al menos una instancia de R_a , R_b , R_c o R_d ;

(7) ligando representado por la estructura 6:

35

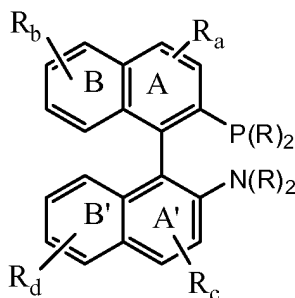


6

- R se selecciona, independientemente cada vez que aparece, entre el conjunto que comprende alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo y $-(CH_2)_m -R_{80}$;
- los anillos A y A' del núcleo de bifenilo independientemente pueden estar sin sustituir o sustituidos con R_a y R_b , respectivamente, cualquier número de veces hasta las limitaciones impuestas por la estabilidad y las reglas de valencia;
- R_a y R_b se seleccionan, independientemente cada vez que aparece, entre el conjunto que comprende alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, halógeno, $-SiR_3$ y $-(CH_2)_m -R_{80}$;
- R_{80} representa un arilo, un cicloalquilo, un cicloalqueno, un heterociclo o un policiclo sin sustituir o sustituido;
- m es un número entero en el intervalo de 0 a 8 ambos incluidos y
- el ligando, cuando es quiral, se puede proporcionar en forma de una mezcla de enantiómeros o como un enantiómero individual;

15

(8) ligando representado por la estructura 7:



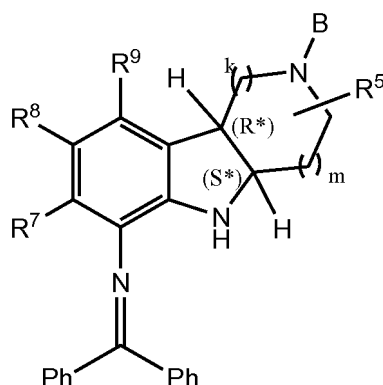
7

20 en donde

- R se selecciona, independientemente cada vez que aparece, entre el grupo que consiste en alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo y $-(CH_2)_m -R_{80}$;
- $P(R)_2$ representa $P(\text{alquilo})_2$ o $P(\text{cicloalquilo})_2$;
- los anillos A, B, A' y B' del núcleo de binaftilo independientemente están sin sustituir o sustituidos con R_a , R_b , R_c y R_d , respectivamente, cualquier número de veces hasta las limitaciones impuestas por la estabilidad y las reglas de valencia;
- R_a , R_b , R_c y R_d , se seleccionan, independientemente cada vez que aparece, entre el grupo que consiste en alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, halógeno, $-SiR_3$ y $-(CH_2)_m -R_{80}$;
- R_{80} representa un arilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo o policiclo sin sustituir o sustituido;
- m es un número entero en el intervalo de 0 a 8 ambos incluidos y
- el ligando, cuando es quiral, es una mezcla de enantiómeros o un enantiómero sencillo; y

35 (9) 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo.

En otra realización, la divulgación también proporciona un método (Método 2E') para preparar compuestos de fórmula 2E' o cualquiera de 2.31-2.48:

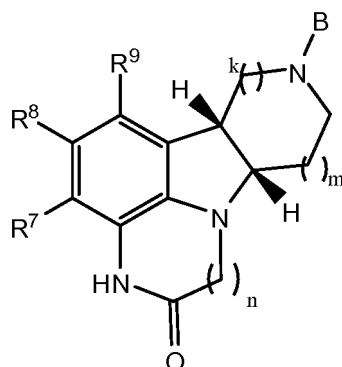


Fórmula 2E'

- 5 según se ha descrito anteriormente, comprendiendo dicho método la etapa de tratar los compuestos de fórmula 2D con (a) benzofenona imina; (b) un catalizador de metal de transición seleccionado entre los grupos 8-11 de la tabla periódica; (c) una base y (d) un ligando seleccionado entre un grupo que consiste en ligandos tal como se han descrito anteriormente en el método 1E.
- 10 Los catalizadores de metal de transición útiles del método 1E' y 2E' incluyen átomos, iones, sales o complejos de metales de transición seleccionados entre los grupos 8-11 de la tabla periódica (por ejemplo, paladio, cobre, níquel, platino, rutenio o rodio). Los ejemplos de dichos catalizadores de metales de transición incluyen catalizadores de cobre (por ejemplo, CuI, CuCl, CuBr, CuBr₂, acetato de Cu (II), Cu₂Cl₂, Cu₂O, Cu). Otros ejemplos de catalizadores de metales de transición útiles incluyen complejos de paladio o níquel que incluyen Pd₂(dba)₂, Pd/C, PdCl₂, Pd(OAc)₂, (CH₃CN)₂PdCl₂, Pd[P(C₆H₅)₃]₄, bis(dibencilidenoacetona)paladio [Pd₂(dba)₂], Ni(acetilacetato)₂, NiCl₂[P(C₆H₅)₂]₂ y Ni(1,5-ciclooctadieno)₂ tal como se describe en las patentes de Estados Unidos 6.759.554B2; 6.395.916B1; 6.307.087B1.
- 15 Los ejemplos de una base útil para el método 1E' o 2E' incluyen, por ejemplo, bases amina (por ejemplo, trietilamina, N,N'-diisopropil etil amina o 4-(dimetilamino)piridina (DMAP); 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,5-diazabicyclo[5.4.0]undec-5-eno (DBU)) y 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO); bases inorgánicas tales como hidruros (por ejemplo, hidruro de sodio, litio y potasio), alcóxidos, (por ejemplo, *t*-butóxido de sodio, potasio o litio, K(OAr) o Na(OAr)) o carbonato, bicarbonato, fosfato o hidróxido de metales alcalinos o alcalinotérreos (por ejemplo, carbonato, bicarbonato, hidróxido y fosfato de sodio, magnesio, calcio, potasio, cesio, bario) y hexametildisilazano de potasio. En una realización especialmente preferente, el método 1E' comprende la etapa de tratar el compuesto 1D con (1) benzofenona imina; (2) Pd₂(dba)₂; (3) *tert*-butóxido de sodio y (4) 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo.
- 20
- 25

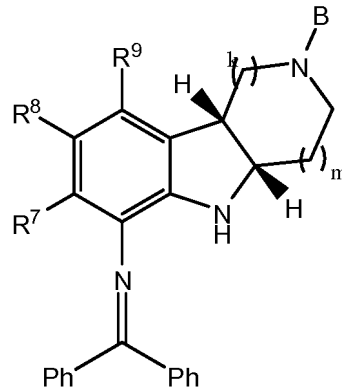
En otro aspecto, la divulgación también proporciona un método (Método 1F'') para preparar compuestos de fórmula 1F'' o cualquiera de 2.3-2.21:

30



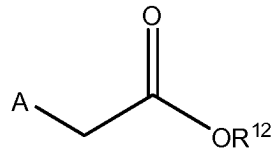
Fórmula 1F''

- 35 según se ha descrito anteriormente, comprendiendo dicho método la etapa de tratar compuestos de fórmula 1E':



Fórmula 1E'

5 en la forma libre o de sal tal como se han descrito anteriormente en el presente documento con (1) haloacetato de alquilo que tiene una fórmula general de:



10 en donde:

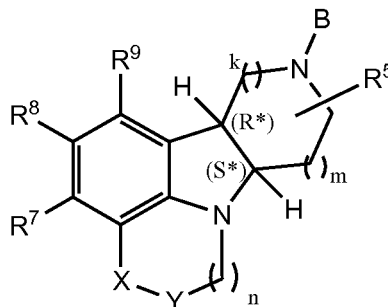
- (1) A es Cl, Br o I y
- (ii) R¹² es alquilo C₁₋₄;
- (2) una base.

15

En otra realización del método 1E', el yoduro de sodio o de potasio está presente cuando el compuesto de fórmula 1E' se trata con el haloacetato de alquilo. En una realización especialmente preferente, el método 1E' comprende la etapa de tratar el compuesto de fórmula 1D con (1) bromoacetato de etilo; (2) carbonato sódico y (3) yoduro potásico.

20

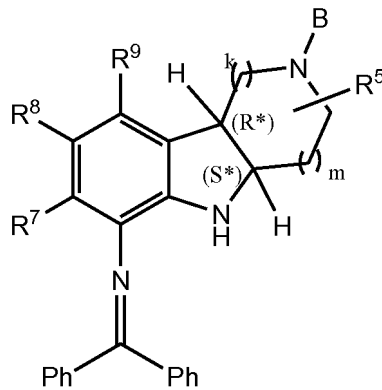
En otra realización más, la divulgación proporciona un método (Método 2F'') para preparar compuestos de fórmula 2F'' o cualquiera de 2.25-2.48:



25

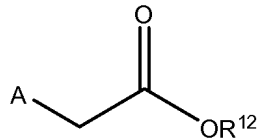
Fórmula 2F''

según se ha descrito anteriormente, comprendiendo dicho método la etapa de tratar compuestos de fórmula 2E':



Fórmula 2E'

- 5 en la forma libre o de sal tal como se han descrito anteriormente en el presente documento con (1) haloacetato de alquilo que tiene una fórmula general de:

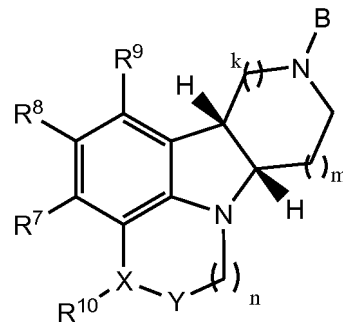


- 10 en donde:

- (1) A es Cl, Br o I; y
 (ii) R¹² es alquilo C₁₋₄;
 (2) una base.

- 15 En otra realización más del método 2E', el yoduro de sodio o de potasio está presente cuando el compuesto de fórmula 2E' se trata con el haloacetato de alquilo.

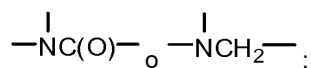
- 20 En otro aspecto, la invención también proporciona un método (Método 1G) para preparar compuestos de fórmula 1G:



Fórmula 1G

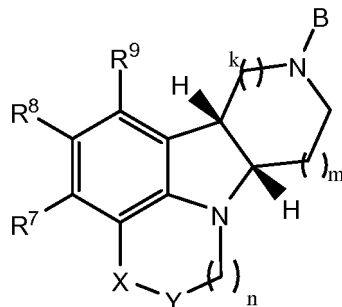
- 25 en donde:

- (i) k es 1 o 2;
 (ii) m es 0, 1 o 2;
 30 (iii) n es 1, 2 o 3;
 (iv) B es un grupo protector;
 (v) R⁷, R⁸ y R⁹ son independientemente H o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, hidroxilo, alcoxi, nitro, halo, haloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;
 35 (vi) X-Y es un



y
(vii) R¹⁰ es alquilo C₁₋₄, alquenilo o alquinilo o cualquiera de 2.1-2.21,

5 en forma libre o de sal, comprendiendo dicho método la etapa de N-alkilación de los compuestos de fórmula 1F:

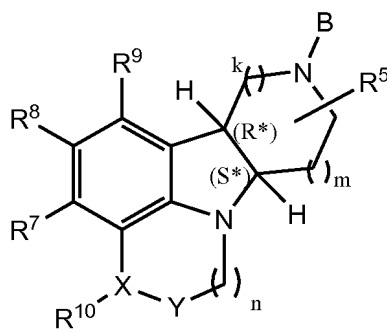


Fórmula 1F

10 en donde:

- (i) k es 1 o 2;
- (ii) m es 0, 1 o 2;
- 15 (iii) n es 1, 2 o 3;
- (iv) B es un agente protector;
- (v) R⁷, R⁸ y R⁹ son independientemente H o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, hidroxilo, alcoxi, nitro, halo, haloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo y
- 20 (vi) X-Y es -(R')N-CH₂- o -(R')N-C(O)-, en donde R' es H.

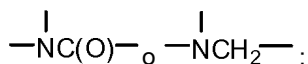
En otro aspecto, la divulgación también proporciona un método (Método 2G) para preparar compuestos de fórmula 2G':



Fórmula 2G'

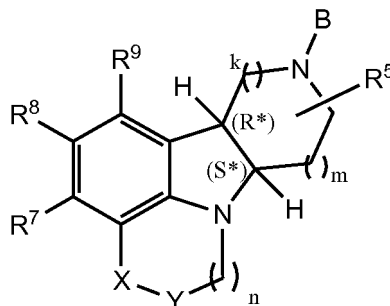
25 en donde:

- (i) k es 1 o 2;
- (ii) m es 0, 1 o 2;
- (iii) n es 1, 2 o 3;
- (iv) B es un grupo protector;
- 30 (v) R⁵ es H o alquilo C₁₋₄;
- (vi) R⁷, R⁸ y R⁹ son independientemente H o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo C₃₋₁₀, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, nitro, halo, haloalquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo C₁₋₆, heteroarilo o heteroarilalquilo C₁₋₆;
- 35 (vii) X-Y es un



y
(viii) R¹⁰ es alquilo C₁₋₄ o cualquiera de 2.22-2.48,

5 en forma libre o de sal, comprendiendo dicho método la etapa de N-alkilación de los compuestos de fórmula 2F':



Fórmula 2F'

10 en donde:

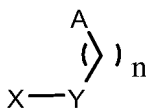
- (i) k es 1 o 2;
- (ii) m es 0, 1 o 2;
- (iii) n es 1, 2 o 3;
- (iv) B es un grupo protector;
- (viii) R⁵ es H o alquilo C₁₋₄;
- (v) R⁷, R⁸ y R⁹ son independientemente H o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo C₃₋₁₀, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, nitro, halo, haloalquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo C₁₋₆, heteroarilo o heteroarilalquilo C₁₋₆ y
- (vi) -X-Y- es -(R')N-CH₂- o -(R')N-C(O)-, en donde R' es H.

La N-alkilación del método 1G o 2G se puede conseguir tratando los compuestos de Fórmula 2F' con un haluro de alquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, yoduro de metilo, yodoetano) en presencia de una base (por ejemplo, carbonato potásico).

En otro aspecto, la divulgación proporciona un método (Método 3G') para preparar los compuestos de fórmula 2G comprendiendo dicho método la etapa de tratar un compuesto de fórmula 2E" (en donde X-Y es HN(R')CH₂ o HN(R')-C(O)-) con (i) un catalizador de metal de transición; (ii) una base y (iii) opcionalmente un ligando mono o bidentado tal como se divulga en el método 2F".

En otra realización más, la divulgación también proporciona el método 3G para preparar compuestos de fórmula 2G tal como se ha descrito anteriormente en el presente documento comprendiendo el método las etapas de:

- a) tratar un compuesto de fórmula 2D en forma libre o de sal tal como se ha descrito anteriormente en el presente documento con (i) un haluro de alquilo nucleófilo de fórmula general:



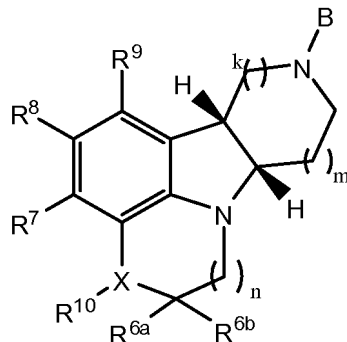
- según se ha descrito anteriormente, (ii) una base y (iii) yoduro potásico en un disolvente tal como dioxano y
- b) añadiendo (i) un catalizador de metal de transición seleccionado entre un grupo que consiste en los grupos 8-11 de la tabla periódica; (ii) una base y (iii) opcionalmente un ligando mono o bidentado conocido por ligar con los catalizadores de metal de transición.

El haluro de alquilo nucleófilo, la base y el potasio de la etapa (a) del método 3G pueden ser los que se han descrito anteriormente en los métodos 1E y 2E. En una realización preferente, el haluro de alquilo nucleófilo es cloroacetamida o N-metil cloroacetamida y la base es isopropiletilamina. Los ejemplos de catalizador de metal de transición de la etapa (b) del método 3G pueden ser los que se han descrito en los métodos 1F y 2F (por ejemplo, catalizadores de cobre tales como CuI, CuCl, CuBr, CuBr₂, acetato de Cu (II), Cu₂Cl₂, Cu₂O, Cu o catalizadores de paladio o níquel tales como Pd₂(dba)₂, Pd/C, PdCl₂, Pd(OAc)₂, (CH₃CN)₂PdCl₂, Pd[P(C₆H₅)₃]₄, bis(dibencilidenoacetona)paladio [Pd₂(dba)₃], Ni(acetilacetato)₂, NiCl₂[P(C₆H₅)₂]₂ y Ni(1,5-ciclooctadieno)₂). En una realización particular, el catalizador es CuI. Los ejemplos de ligando mono o bidentado conocidos para ligar con los

catalizadores de metal de transición del método 3G incluyen los descritos anteriormente en los métodos 1F y 2F.

En otro aspecto, la divulgación también proporciona un método (Método 1H) para preparar los compuestos de fórmula 1H:

5



Fórmula 1H

10 en donde:

(i) k es 1 o 2;

(ii) m es 0, 1 o 2;

(iii) n es 1, 2 o 3;

15 (iv) B es un grupo protector;

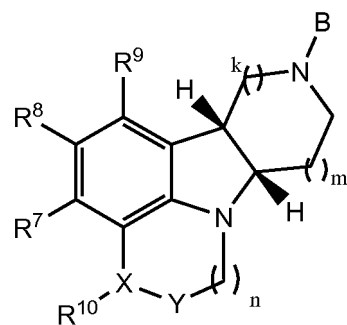
(v) R⁷, R⁸ y R⁹ son independientemente H o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, hidroxilo, alcoxi, nitro, halo, haloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

(vi) X es un N y

20 (vii) R¹⁰ es H o alquilo C₁₋₄ y

(viii) R^{6a} y R^{6b} se seleccionan independientemente entre un grupo que consiste en H;

comprendiendo dicho método la etapa de reducir la cetona de los compuestos de fórmula 1G:



25

Fórmula 1G

en donde:

30

(i) k es 1 o 2;

(ii) m es 0, 1 o 2;

(iii) n es 1, 2 o 3;

(iv) B es un grupo protector;

35 (v) R⁷, R⁸ y R⁹ son independientemente H o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, hidroxilo, alcoxi, nitro, halo, haloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

(vi) X-Y es un

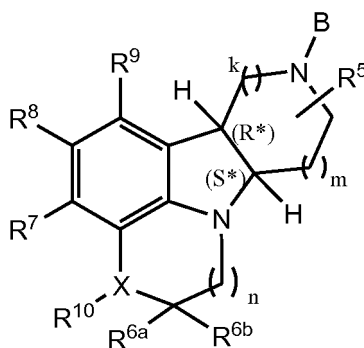
40



y
(vii) R¹⁰ es alquilo C₁₋₄, alquenilo o alquinilo;

5 a un metileno. Dicha reducción se puede conseguir a través del uso de un agente reductor seleccionado entre un grupo que consiste en hidruros de metal (por ejemplo, hidruro de diisobutil aluminio (DIBAL), hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio y sodio (Red-Al) o cianoborohidruro sódico); boranos (por ejemplo, BH₃-THF) u organoboranos (por ejemplo, bis(benciloxi)borano). Como alternativa, dicha conversión se puede conseguir también mediante
10 hidrogenación catalítica usando hidrógeno en presencia de un catalizador (por ejemplo, paladio sobre carbono, óxido de paladio, etc.); la reducción de Wolff-Kishner calentando la cetona con hidrato de hidrazina en presencia de una base tal como hidróxido de sodio o de potasio (véase Todd, Org. React. 4, 378-422 (1948)); o la reducción de Clemmensen calentando la cetona con amalgama de cinc y ácido mineral acuoso tal como ácido clorhídrico (véase Vedejs, Org. React. 22, 401-422 (1975)). Otros reactivos que también pueden conseguir dicha reducción incluyen
15 fosfato de triisopropilo, cobre en presencia de ácido sulfúrico y estaño en presencia de ácido clorhídrico.

En otro aspecto, la divulgación también proporciona un método (Método 2H) para preparar los compuestos de fórmula 2H:



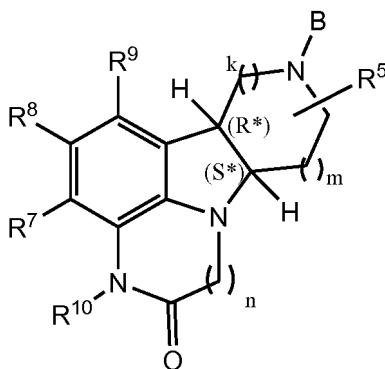
20

Fórmula 2H

en donde:

- 25 (i) k es 1 o 2;
 (ii) m es 0, 1 o 2;
 (iii) n es 1, 2 o 3;
 (iv) B es un grupo protector;
 (v) R⁵ es H o alquilo C₁₋₄;
 30 (vi) R⁷, R⁸ y R⁹ son independientemente H o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo C₃₋₁₀, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, nitro, halo, haloalquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo C₁₋₆, heteroarilo o heteroarilalquilo C₁₋₆;
 (vii) X es un N y
 (viii) R¹⁰ es H o alquilo C₁₋₄ y
 35 (ix) R^{6a} y R^{6b} se seleccionan independientemente entre un grupo que consiste en H;

comprendiendo dicho método la etapa de reducir la cetona de los compuestos de fórmula 2G':

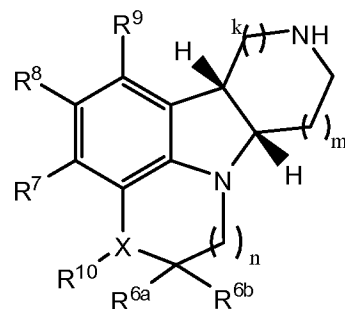


40

Fórmula 2G'

en forma libre o de sal tal como se ha descrito en el presente documento anteriormente a un metileno. Dicha reducción se puede conseguir mediante el uso de un agente reductor seleccionado entre un grupo tal como se ha descrito anteriormente en el método 1 H. En otra realización, la reducción de la cetona comprende el uso de 9-borabicyclo[3.3.1]nonano (9-BBN).

En otro aspecto, la divulgación también proporciona un método (Método 1I) para preparar los compuestos de fórmula 1I:



10

Fórmula 1I

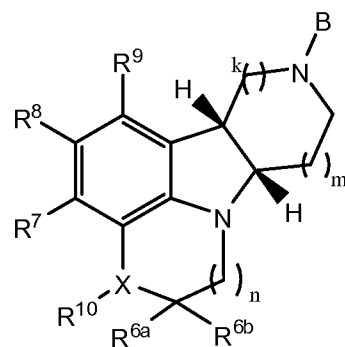
en donde:

15

- (i) k es 1 o 2;
- (ii) m es 0, 1 o 2;
- (iii) n es 1, 2 o 3;
- (iv) R⁷, R⁸ y R⁹ son independientemente H o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alqueniilo, alquiniilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, hidroxilo, alcoxi, nitro, halo, haloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;
- (v) X es un N, S u O;
- (vi) R¹⁰ es H o alquilo C₁₋₄ cuando X es N o R¹⁰ es inexistente cuando X es O o S y
- (vii) R^{6a} y R^{6b} son H;

25

comprendiendo dicho método la etapa de desproteger los compuestos de Fórmula 1H:



30

Fórmula 1H

en donde:

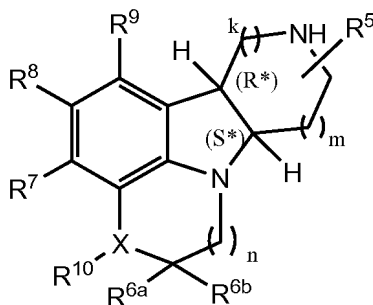
35

- (i) k es 1 o 2;
- (ii) m es 0, 1 o 2;
- (iii) n es 1, 2 o 3;
- (iv) B es un agente protector;
- (v) R⁷, R⁸ y R⁹ son independientemente H o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alqueniilo, alquiniilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, hidroxilo, alcoxi, nitro, halo, haloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;
- (vi) X es un N, O o S y
- (vii) R¹⁰ es H o alquilo C₁₋₄ cuando X es N o R¹⁰ es inexistente cuando X es O o S y

40

(viii) R^{6a} y R^{6b} son H.

En otra realización, la divulgación proporciona un método (Método 21) para preparar los compuestos de Fórmula 21:



5

Fórmula 21

en donde:

10

(i) k es 1 o 2;

(ii) m es 0, 1 o 2;

(iii) n es 1, 2 o 3;

(iv) R^5 es H o alquilo C_1-C_4 ;

15

(v) R^7 , R^8 y R^9 son independientemente H o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{10} , heterocicloalquilo C_3-C_{10} , hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , nitro, halo, haloalquilo C_1-C_6 , arilo, arilalquilo C_1-C_6 , heteroarilo o heteroarilalquilo C_1-C_6 ;

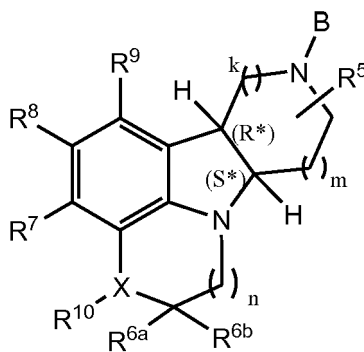
(vi) X es un N, S u O;

20

(vii) R^{10} es H o alquilo C_{1-4} cuando X es N o R^{10} es inexistente cuando X es O o S y

(viii) R^{6a} y R^{6b} son H;

comprendiendo dicho método la etapa de desproteger los compuestos de Fórmula 2H:



25

Fórmula 2H

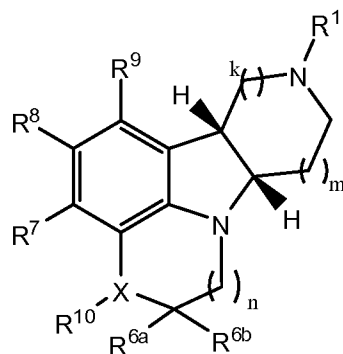
tal como se ha descrito anteriormente en el presente documento.

30

Las condiciones de desprotección de los grupos protectores del método 11 o 21 necesariamente varían con la elección del grupo protector y pueden implicar catálisis ácida o básica o hidrogenación catalítica. Así, por ejemplo, donde el agente protector es un grupo acilo tal como un grupo alcanilo o alcocarbonilo (por ejemplo, etoxicarbonilo) o un grupo aroilo, la desprotección se puede conseguir, por ejemplo, por hidrólisis con una base tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido de litio, potasio o sodio. Como alternativa, un agente protector de acilo tal como un grupo t-butoxicarbonilo se puede eliminar, por ejemplo, por tratamiento con un ácido adecuado tal como ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico o ácido trifluoroacético. Un agente protector de arilmetoxicarbonilo tal como un grupo benciloxicarbonilo se puede eliminar, por ejemplo, por hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio sobre carbono o por tratamiento con un ácido de Lewis tal como trifluoroacetato de boro). Para más ejemplos de reactivos útiles para dicha etapa de desprotección, véase "Protective Groups in Organic Synthesis" de Theodora Green (editor: John Wiley & Sons).

40

En otro aspecto, la divulgación también proporciona un método (Método 1J) para preparar los compuestos de fórmula 1J:



Fórmula 1J

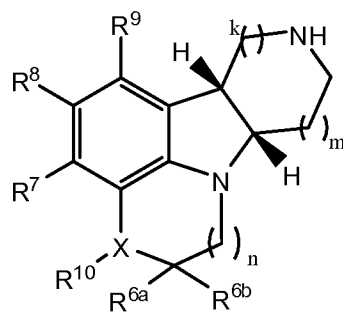
5

en donde:

- (i) k es 1 o 2;
- (ii) m es 0, 1 o 2;
- 10 (iii) n es 1, 2 o 3;
- (iv) X es N, S u O;
- (v) R⁷, R⁸ y R⁹ son independientemente H o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, hidroxilo, alcoxi, nitro, halo, haloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;
- 15 (vi) R¹⁰ es H o alquilo C₁₋₄ cuando X es N o R¹⁰ es inexistente cuando X es O o S;
- (vii) R^{6a} y R^{6b} son H y
- (viii) R¹ es H o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo, arilo, arilalquilo (por ejemplo, bencilo), heteroarilo, heteroarilalquilo, ariloxoalquilo (por ejemplo, 4-(4-fluorofenil)-4-oxobutilo), ariloxialquilo (por ejemplo, 3-(4-fluorofenoxi)propilo), heteroariloxoalquilo, heteroariloxialquilo, aril sulfinilalquilo o heteroaril sulfinilalquilo;

20

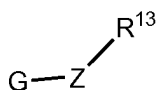
comprendiendo dicho método la etapa de N-alkilación de los compuestos de fórmula 1J:



Fórmula 1I

25

según se ha descrito anteriormente, con (a) un compuesto de fórmula general:



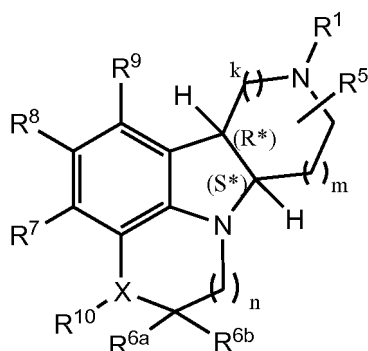
30

en donde:

- (i) Z es -C(O)-, -O- o S(O)₂;
- (ii) R¹³ es arilo, arilalquilo, alquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido y
- 35 (iii) G es haluro de alquilo C₁-C₈ (por ejemplo, cloruro de propilo) y (b) una base.

40

En otra realización, la divulgación también proporciona un método (Método 2J) para preparar los compuestos de fórmula 2J:

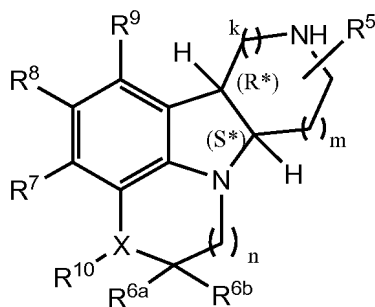


Fórmula 2J

5 en donde:

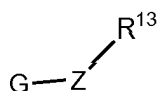
- (i) k es 1 o 2;
- (ii) m es 0, 1 o 2;
- 10 (iii) n es 1, 2 o 3;
- (iv) X es N, S u O;
- (v) R⁵ es H o alquilo C₁-C₄;
- (vi) R⁷, R⁸ y R⁹ son independientemente H o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo C₃-C₁₀, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, nitro, halo, haloalquilo C₁-C₆, arilo, arilalquilo C₁-C₆, heteroarilo o heteroarilalquilo C₁-C₆;
- 15 (vii) R¹⁰ es H o alquilo C₁₋₄ cuando X es N o R¹⁰ es inexistente cuando X es O o S;
- (viii) R^{6a} y R^{6b} son H y
- (ix) R¹ es H o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo, arilo, arilalquilo C₁-C₆ (por ejemplo, bencilo), heteroarilo, heteroarilalquilo C₁-C₆, ariloxoalquilo C₁-C₆ (por ejemplo, 4-(4-fluorofenil)-4-oxobutilo), ariloxialquilo C₁-C₆ (por ejemplo, 3-(4-fluorofenoxi)propilo), heteroariloxoalquilo C₁-C₆, heteroariloxialquilo C₁-C₆, aril sulfinalquilo C₁-C₆ o heteroaril sulfinalquilo C₁-C₆;
- 20

comprendiendo dicho método la etapa de N-alquilación de los compuestos de fórmula 2I:



Fórmula 2I

según se ha descrito anteriormente, con (a) un compuesto de fórmula general:



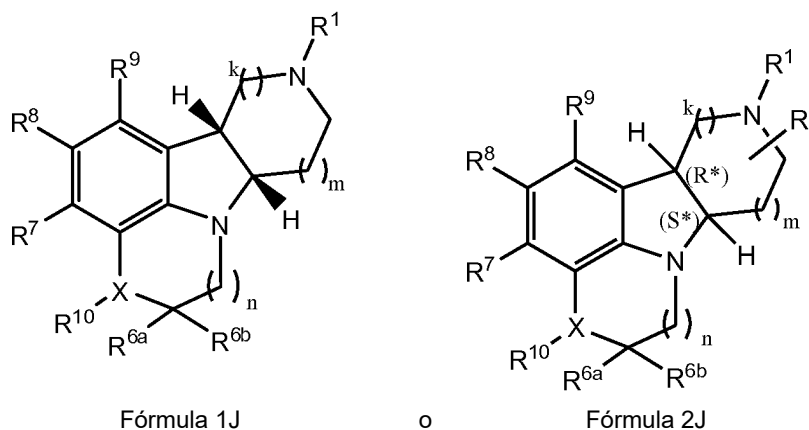
en donde:

- 35 (i) Z es -C(O)-, -O- o S(O)₂;
- (ii) R¹³ es arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, heteroarilo, heteroarilalquilo C₁-C₆ y
- (iii) G es haluro de alquilo C₁-C₈ (por ejemplo, cloruro de propilo) y (b) una base.

La base útil para el método 1J o 2J puede ser una base de Bronsted o de Lewis. Los ejemplos de dichas bases incluyen bases amina (por ejemplo, amonio, trietilamina, N,N'-diisopropiletil amina o 4-(dimetilamino)piridina (DMAP); 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,5-diazabicyclo[5.4.0]undec-5-eno (DBU)) o hidruros (por ejemplo, hidruro de

sodio, litio o potasio), alcóxidos, (por ejemplo, t-butoxido de sodio, potasio o litio y K(OAr), Na(OAr)) o carbonato, bicarbonato, fosfato o hidróxido de metales alcalinos o alcalinotérreos (carbonato, bicarbonato, hidróxido o fosfato de sodio, magnesio, calcio, potasio, cesio o bario). Opcionalmente, el método 1I comprende además el uso de yoduro de sodio o potasio. En una realización preferente, los compuestos de Fórmula 1I se alquilan con 4-cloro-4'-fluoro-butirofenona en presencia de trietil amina y yoduro potásico.

En otro aspecto, la divulgación proporciona un método (Método 1K) para preparar sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula 1J o 2J:



según se ha descrito anteriormente, comprendiendo dicho método la etapa de hacer reaccionar la base libre de los compuestos de fórmula 1J o 2J con un ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de los dos para dar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de fórmula 1J o 2J de la presente divulgación; generalmente, se prefieren los medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. El ácido apropiado puede ser, por ejemplo, clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico, acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico, isetiónico.

La divulgación también proporciona métodos para los compuestos de las fórmulas 1C-1J (por ejemplo, las fórmulas, 1C, 1D, 1E, 1E', 1F'', 1G', 1G, 1H, 1I y 1J) como sigue:

- 3.1 Método para la preparación de cualquier compuesto de fórmula 1J que comprende la etapa de tratar los compuestos de fórmula 1I con 1-(3-cloropropoxi)-4-fluorobenceno y una base.
- 3.2 Método para la preparación de cualquier compuesto de fórmula 1J que comprende la etapa de tratar los compuestos de fórmula 1I con 1-(3-cloropropoxi)-4-fluorobenceno y trietilamina.
- 3.3 Método para la preparación de cualquier compuesto de fórmula 1J que comprende la etapa de tratar los compuestos de fórmula 1I con 4-cloro-4'-fluoro-butirofenona y una base.
- 3.4 Método para la preparación de cualquier compuesto de fórmula 1J que comprende la etapa de tratar los compuestos de fórmula 1I con 4-cloro-4'-fluoro-butirofenona y trietilamina.
- 3.5 Método para la preparación de cualquier compuesto de las fórmulas 1J, 1I o cualquiera de los métodos 3.1-3.4, que comprende la etapa de desproteger los compuestos de fórmula 1H.
- 3.6 Método para la preparación de cualquier compuesto de las fórmulas 1J o 1I o cualquiera de los métodos 3.1-3.4, que comprende la etapa de desproteger los compuestos de fórmula 1H con hidróxido sódico.
- 3.7 Método para la preparación de cualquier compuesto de las fórmulas 1J, 1I o cualquiera de los métodos 3.1-3.4 que comprende la etapa de desproteger los compuestos de fórmula 1H con ácido trifluoroacético.
- 3.8 Método para la preparación de cualquier compuesto de las fórmulas 1J-1H o cualquiera de los métodos 3.1-3.7 que comprende la etapa de tratar los compuestos de fórmula 1G' con un agente reductor.
- 3.9 Método para la preparación de cualquier compuesto de la fórmula 1J-1H o cualquiera de los métodos 3.1-3.7 que comprende la etapa de tratar los compuestos de fórmula 1G' con borano-THF.
- 3.10 Método para la preparación de cualquier compuesto de las fórmulas 1J-1G o cualquiera de los métodos 3.1-3.9 que comprende la etapa de tratar los compuestos de fórmula 1F con un haluro de alquilo y una base.
- 3.11 Método para la preparación de cualquier compuesto de las fórmulas 1J-1G o cualquiera de los métodos 3.1-3.9 que comprende la etapa de tratar los compuestos de fórmula 1F con un yoduro de metilo y carbonato potásico.
- 3.12 Método para la preparación de cualquier compuesto de las fórmulas 1J-1G, 1F'' o cualquiera de los métodos 3.1-3.11, que comprende la etapa de tratar los compuestos de fórmula 1E' con (a) A-(CH₂)₂-C(O)-OR, en donde R es H o alquilo y (b) base.
- 3.13 Método para la preparación de cualquier compuesto de las fórmulas 1J-1G, 1F'' o cualquiera de los métodos 3.1-3.11, que comprende la etapa de tratar los compuestos de fórmula 1E' con bromoacetato de etilo y carbonato

sódico.

- 3.14 Método para la preparación de cualquiera de los compuestos de las fórmulas 1J-1G, 1F" o cualquiera de los métodos 3.1-3.11, que comprende la etapa de tratar los compuestos de fórmula 1E' con bromoacetato de etilo, carbonato sódico y yoduro potásico.
- 5 3.15 Método para la preparación de cualquier compuesto de las fórmulas 1J-1F o cualquiera de los métodos 3.1-3.11 que comprende la etapa de tratar los compuestos de fórmula 1E con un catalizador de metal de transición seleccionado entre los grupos 8-11 de la tabla periódica y una base.
- 3.16 Método para la preparación de cualquier compuesto de las fórmulas 1J-1F o cualquiera de los métodos 3.1-3.11 que comprende la etapa de tratar los compuestos de fórmula 1E con un catalizador de cobre y una base.
- 10 3.17 Método para la preparación de cualquier compuesto de las fórmulas 1J-1F o cualquiera de los métodos 3.1-3.11 que comprende la etapa de tratar los compuestos de fórmula 1E con CuI y una base.
- 3.18 Método para la preparación de cualquier compuesto de las fórmulas 1J-1F o cualquiera de los métodos 3.1-3.11 que comprende la etapa de tratar los compuestos de fórmula 1E con CuI y una base de Bronsted.
- 3.19 Método para la preparación de cualquier compuesto de las fórmulas 1J-1F o cualquiera de los métodos 3.1-3.11 que comprende la etapa de tratar los compuestos de fórmula 1E con CuI y carbonato potásico.
- 15 3.20 Método para la preparación de cualquier compuesto de las fórmulas 1J-1F o cualquiera de los métodos 3.1-3.11 que comprende la etapa de tratar los compuestos de fórmula 1E con un catalizador de metal de transición seleccionado entre los grupos 8-11, una base y un ligando mono o bidentado.
- 3.21 Método para la preparación de cualquier compuesto de las fórmulas 1J-1F o cualquiera de los métodos 3.1-3.11 que comprende la etapa de tratar los compuestos de fórmula 1E con CuI, carbonato potásico y N,N'-dimetiletildiamina.
- 3.22 Método para la preparación de cualquier compuesto de las fórmulas 1J-1F, 1E o cualquiera de los métodos 3.1-3.21 que comprende la etapa de tratar los compuestos de fórmula 1D con (a) un compuesto de la fórmula general X-Y-(CH₂)_n-A tal como se ha descrito anteriormente en el presente documento y (b) una base.
- 25 3.23 Método para la preparación de cualquier compuesto de las fórmulas 1J-1F, 1E o cualquiera de los métodos 3.1-3.21 que comprende la etapa de tratar los compuestos de fórmula 1D con 2-cloroacetamida y diisopropiletilamina.
- 3.24 Método para la preparación de cualquier compuesto de las fórmulas 1J-1F, 1E o cualquiera de los métodos 3.1-3.21 que comprende la etapa de tratar los compuestos de fórmula 1D con 2-cloroacetamida, diisopropiletilamina y yoduro de sodio o potasio.
- 30 3.25 Método para la preparación de cualquier compuesto de las fórmulas 1J-1F, 1F" o 1E' o cualquiera de los métodos 3.1-3.21 que comprende la etapa de tratar los compuestos de fórmula 1D con benzofenona imina; catalizador de paladio; base y 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo.
- 3.26 Método para la preparación de cualquier compuesto de las fórmulas 1J-1F, 1F" o 1E' o cualquiera de los métodos 3.1-3.21 que comprende la etapa de tratar los compuestos de fórmula 1D con benzofenona imina; Pd₂(dba)₂; t-butoxido de sodio y 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo.
- 35 3.27 Método para la preparación de cualquier compuesto de las fórmulas 1J-1F, 1F", 1E, 1E', 1D o cualquiera de los métodos 3.1-3.26 que comprende la etapa de proteger los compuestos de fórmula 1C con un agente protector.
- 3.28 Método para la preparación de cualquier compuesto de las fórmulas 1J-1F, 1F", 1E, 1E', 1D o cualquiera de los métodos 3.1-3.26 que comprende la etapa de proteger los compuestos de fórmula 1C con un agente protector que tiene la fórmula general de Y-P-Z tal como se ha descrito anteriormente en el presente documento en presencia de una base.
- 3.29 Método para la preparación de cualquier compuesto de las fórmulas 1J-1F, 1F", 1E, 1E', 1D o cualquiera de los métodos 3.1-3.26 que comprende la etapa de proteger los compuestos de fórmula 1C con cloroformiato de etilo y una base.
- 45 3.30 Método para la preparación de cualquier compuesto de las fórmulas 1J-1F, 1F", 1E, 1E', 1D o cualquiera de los métodos 3.1-3.26 que comprende la etapa de proteger los compuestos de fórmula 1C con cloroformiato de etilo y trietilamina.
- 50 3.31 Método para la preparación de cualquiera de los compuestos de las fórmulas 1J-1F, 1F", 1E, 1E', 1D o cualquiera de los métodos 3.1-3.26 que comprende la etapa de proteger los compuestos de fórmula 1C con Boc anhídrido y una base.
- 3.32 Método para la preparación de cualquiera de los compuestos de las fórmulas 1J-1F, 1F", 1E, 1E', 1D, 1C o cualquiera de los métodos 3.1-3.31 que comprende la etapa de (a) reducir los compuestos de fórmula 1A con un agente reductor y (b) resolver los compuestos de fórmula 1B con un ácido quiral.
- 55 3.33 Método para la preparación de cualquiera de los compuestos de las fórmulas 1J-1F, 1F", 1E, 1E', 1D, 1C o cualquiera de los métodos 3.1-3.31 que comprende la etapa de (a) reducir los compuestos de fórmula 1A con cianoborohidruro sódico y (b) resolver los compuestos de fórmula 1B con un ácido quiral.
- 3.34 Método para la preparación de cualquiera de los compuestos de las fórmulas 1J-1F, 1F", 1E, 1E', 1D, 1C o cualquiera de los métodos 3.1-3.31 que comprende la etapa de (a) reducir los compuestos de fórmula 1A con trietilsilano en presencia de un ácido y (b) resolver los compuestos de fórmula 1B con un ácido quiral.
- 60 3.35 Método para la preparación de cualquiera de los compuestos de las fórmulas 1J-1F, 1F", 1E, 1E', 1D, 1C o cualquiera de los métodos 3.1-3.31 que comprende la etapa de (a) reducir los compuestos de fórmula 1A con trietilsilano en presencia de ácido trifluoroacético y (b) separar los enantiómeros de los compuestos de fórmula 1B por resolución ácida quiral o por cromatografía quiral.
- 65 3.36 Método para la preparación de cualquiera de los compuestos de las fórmulas 1J-1F, 1F", 1E, 1E', 1D, 1C o

cualquiera de los métodos 3.1-3.31 que comprende la etapa de (a) reducir los compuestos de fórmula 1A con trietilsilano en presencia de ácido trifluoroacético y (b) separar los enantiómeros de los compuestos de fórmula 1B por resolución ácida quirál o por cromatografía quirál.

3.37 Método para la preparación de cualquiera de los compuestos de las fórmulas 1J-1F, 1F", 1E, 1E', 1D, 1C o cualquiera de los métodos 3.1-3.31 que comprende la etapa de (a) reducir los compuestos de fórmula 1A con trietilsilano en presencia de ácido trifluoroacético y (b) separar los enantiómeros de los compuestos de fórmula 1B por cromatografía quirál.

3.38 Método para la preparación de cualquiera de los compuestos de las fórmulas 1J-1F, 1F", 1E, 1E', 1D, 1C o cualquiera de los métodos 3.1-3.31 que comprende la etapa de (a) reducir los compuestos de fórmula 1A con trietilsilano en presencia de ácido trifluoroacético y (b) separando los enantiómeros de los compuestos de fórmula 1B mediante el uso de una columna de amilasa tris(3,5-dimetilfenilcarbamato).

3.39 Método para la preparación de cualquiera de los compuestos de las fórmulas 1J-1F, 1F", 1E, 1E', 1D, 1C o cualquiera de los métodos 3.1-3.31 que comprende la etapa de (a) reducir los compuestos de fórmula 1A con trietilsilano en presencia de ácido trifluoroacético y (b) separando los enantiómeros de los compuestos de fórmula 1B mediante el uso de una columna de amilasa tris(3,5-dimetilfenilcarbamato) y eluyendo el producto deseado con una fase móvil de etanol.

3.40 Método para la preparación de cualquiera de los compuestos de las fórmulas 1J-1F, 1F", 1E, 1E', 1D, 1C o cualquiera de los métodos 3.1-3.31 que comprende la etapa de (a) reducir los compuestos de fórmula 1A con trietilsilano en presencia de ácido trifluoroacético y (b) resolviendo los compuestos de fórmula 1B con (S)-(+)-ácido mandélico.

3.41 Método para la preparación de cualquiera de los compuestos de las fórmulas 1J-1F, 1F", 1E, 1E', 1D, 1C o cualquiera de los métodos 3.1-3.31 que comprende la etapa de (a) reducir los compuestos de fórmula 1A con un agente reductor y (b) resolviendo los compuestos de fórmula 1B con (S)-(+)-ácido mandélico.

3.42 Método para la preparación de cualquiera de los compuestos de las fórmulas 1J-1F, 1F", 1E, 1E', 1D, 1C o cualquiera de los métodos 3.1-3.31 que comprende la etapa de (a) reducir los compuestos de fórmula 1A con trietilsilano en presencia de ácido trifluoroacético y (b) resolviendo los compuestos de fórmula 1B con (S)-(+)-ácido mandélico.

La divulgación también proporciona métodos para los compuestos de las fórmulas 2C-2J (por ejemplo, las fórmulas, 2C, 2D, 2E, 2E', 2F, 2G', 2G, 2H, 2I y 2J) como sigue:

4.1 Método para la preparación de sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de cualquier compuesto de fórmula 2J que comprende la etapa de tratar la base libre de los compuestos de fórmula 2J con un ácido para dar sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de fórmula 1J o 2J de la presente divulgación.

4.2 Método 4.1 en donde dicho ácido se selecciona entre un grupo que consiste en ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico, acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico e isetiónico.

4.3 Método para la preparación de cualquier compuesto de fórmula 2J o 4.1-4.2, que comprende la etapa de tratar los compuestos de fórmula 2I con 1-(3-cloropropoxi)-4-fluorobenceno y una base.

4.4 Método para la preparación de cualquier compuesto de fórmula 2J que comprende la etapa de tratar los compuestos de fórmula 2I con 1-(3-cloropropoxi)-4-fluorobenceno y trietilamina o diisopropiletilamina.

4.5 Método para la preparación de cualquier compuesto de fórmula 2J que comprende la etapa de tratar los compuestos de fórmula 2I con 4-cloro-4'-fluoro-butiropfenona y una base.

4.6 Método para la preparación de cualquier compuesto de fórmula 2J que comprende la etapa de tratar los compuestos de fórmula 2I con 4-cloro-4'-fluoro-butiropfenona y trietilamina o diisopropiletilamina.

4.7 Método para la preparación de cualquier compuesto de las fórmulas 2J, 2I o cualquiera de los métodos 4.1-4.6, que comprende la etapa de desproteger los compuestos de fórmula 2H.

4.8 Método para la preparación de cualquier compuesto de las fórmulas 2J o 2I o cualquiera de los métodos 4.1-4.7, que comprende la etapa de desproteger los compuestos de fórmula 2H con una base (por ejemplo, hidróxido sódico o hidróxido potásico).

4.9 Método para la preparación de cualquier compuesto de las fórmulas 2J, 2I o cualquiera de los métodos 4.1-4.7 que comprende la etapa de desproteger los compuestos de fórmula 2H con ácido trifluoroacético.

4.10 Método para la preparación de cualquier compuesto de las fórmulas 2J-2H o cualquiera de los métodos 4.1-4.9 que comprende la etapa de tratar los compuestos de fórmula 2G' con un agente reductor.

4.11 Método para la preparación de cualquier compuesto de la fórmula 2J-2H o cualquiera de los métodos 4.1-4.9 que comprende la etapa de tratar los compuestos de fórmula 2G' con borano-THF.

4.12 Método para la preparación de cualquier compuesto de las fórmulas 2J-2G o cualquiera de los métodos 4.1-4.11 que comprende la etapa de tratar los compuestos de fórmula 2F con un haluro de alquilo y una base.

4.13 Método para la preparación de cualquier compuesto de las fórmulas 2J-2G o cualquiera de los métodos 4.1-4.11 que comprende la etapa de tratar los compuestos de fórmula 2F con un yoduro de metilo y carbonato potásico.

4.14 Método para la preparación de cualquier compuesto de las fórmulas 2J-2G, 2F" o cualquiera de los métodos 4.1-4.13, que comprende la etapa de tratar los compuestos de fórmula 1E' con (a) A-(CH₂)-C(O)-OR, en donde R es H o alquilo y (b) base.

- 4.15 Método para la preparación de cualquier compuesto de las fórmulas 2J-2G, 2F" o cualquiera de los métodos 4.1-4.14, que comprende la etapa de tratar los compuestos de fórmula 2E' con bromoacetato de etilo y carbonato sódico.
- 5 4.16 Método para la preparación de cualquiera de los compuestos de las fórmulas 2J-2G, 2F" o cualquiera de los métodos 4.1-4.13, que comprende la etapa de tratar los compuestos de fórmula 2E' con bromoacetato de etilo, carbonato sódico y yoduro potásico.
- 4.17 Método para la preparación de cualquier compuesto de las fórmulas 2J-2F o cualquiera de los métodos 4.1-4.13 que comprende la etapa de tratar los compuestos de fórmula 2E con un catalizador de metal de transición seleccionado entre los grupos 8-11 de la tabla periódica y una base.
- 10 4.18 Método para la preparación de cualquier compuesto de las fórmulas 2J-2F o cualquiera de los métodos 4.1-4.13 que comprende la etapa de tratar los compuestos de fórmula 2E con un catalizador de cobre y una base.
- 4.19 Método para la preparación de cualquier compuesto de las fórmulas 2J-2F o cualquiera de los métodos 4.1-4.13 que comprende la etapa de tratar los compuestos de fórmula 2E con CuI y una base.
- 15 4.20 Método para la preparación de cualquier compuesto de las fórmulas 2J-2F o cualquiera de los métodos 4.1-4.13 que comprende la etapa de tratar los compuestos de fórmula 2E con CuI y una base de Bronsted.
- 4.21 Método para la preparación de cualquier compuesto de las fórmulas 2J-2F o cualquiera de los métodos 4.1-4.13 que comprende la etapa de tratar los compuestos de fórmula 2E con CuI y carbonato potásico.
- 4.22 Método para la preparación de cualquier compuesto de las fórmulas 2J-2F o cualquiera de los métodos 4.1-4.21 que comprende además un ligando mono o bidentado.
- 20 4.23 Método para la preparación de cualquier compuesto de las fórmulas 2J-2F o cualquiera de los métodos 4.1-4.13 que comprende la etapa de tratar los compuestos de fórmula 2E con un catalizador de metal de transición seleccionado entre los grupos 8-11, una base y un ligando mono o bidentado.
- 4.24 Método para la preparación de cualquier compuesto de las fórmulas 2J-2F o cualquiera de los métodos 4.1-4.23 que comprende la etapa de tratar los compuestos de fórmula 3E con CuI, carbonato potásico y N,N'-dimetiletildiamina.
- 25 4.25 Método para la preparación de cualquier compuesto de las fórmulas 2J-2F, 2E o cualquiera de los métodos 4.1-4.24 que comprende la etapa de tratar los compuestos de fórmula 2D con (a) un compuesto de la fórmula general X-Y-(CH₂)_n-A tal como se ha descrito anteriormente en el presente documento y (b) una base.
- 30 4.26 Método para la preparación de cualquier compuesto de las fórmulas 2J-2F, 2E o cualquiera de los métodos 4.1-4.24 que comprende la etapa de tratar los compuestos de fórmula 2D con 2-cloroacetamida y diisopropiletilamina.
- 4.27 Método para la preparación de cualquier compuesto de las fórmulas 2J-2F, 2E o cualquiera de los métodos 4.1-4.24 que comprende la etapa de tratar los compuestos de fórmula 2D con 2-cloroacetamida, diisopropiletilamina y yoduro de sodio o potasio.
- 35 4.28 Método para la preparación de cualquier compuesto de las fórmulas 2J-2F, 2F" o 2E' o cualquiera de los métodos 4.1-4.24 que comprende la etapa de tratar los compuestos de fórmula 2D con benzofenona imina; catalizador de paladio; base y 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo.
- 4.29 Método para la preparación de cualquier compuesto de las fórmulas 2J-2F, 2F" o 2E' o cualquiera de los métodos 4.1-4.24 que comprende la etapa de tratar los compuestos de fórmula 2D con benzofenona imina; Pd₂(dba)₂; t-butóxido de sodio y 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo.
- 40 4.30 Método para la preparación de cualquier compuesto de las fórmulas 2J-2F, 2F", 2E, 2E', 2D o cualquiera de los métodos 4.1-4.29 que comprende la etapa de proteger los compuestos de fórmula 2C con un agente protector.
- 4.31 Método para la preparación de cualquier compuesto de las fórmulas 2J-2F, 2F", 2E, 2E', 2D o cualquiera de los métodos 4.1-4.30 que comprende la etapa de proteger los compuestos de fórmula 2C con un agente protector que tiene la fórmula general de Y-P-Z tal como se ha descrito anteriormente en el presente documento en presencia de una base.
- 45 4.32 Método para la preparación de cualquier compuesto de las fórmulas 2J-2F, 2F", 2E, 2E', 2D o cualquiera de los métodos 4.1-4.30 que comprende la etapa de proteger los compuestos de fórmula 2C con cloroformiato de etilo y una base.
- 50 4.33 Método para la preparación de cualquier compuesto de las fórmulas 2J-2F, 2F", 2E, 2E', 2D o cualquiera de los métodos 4.1-4.32 que comprende la etapa de proteger los compuestos de fórmula 2C con cloroformiato de etilo y trietilamina.
- 4.34 Método para la preparación de cualquiera de los compuestos de las fórmulas 2J-2F, 2F", 2E, 2E', 2D o cualquiera de los métodos 4.1-4.31 que comprende la etapa de proteger los compuestos de fórmula 1C con Boc anhídrido y una base.
- 55 4.35 Método para la preparación de cualquiera de los compuestos de las fórmulas 2J-2F, 2F", 2E, 2E', 2D, 2C o cualquiera de los métodos 4.1-4.35 que comprende la etapa de (a) reducir los compuestos de fórmula 2A con un agente reductor y (b) resolver los compuestos de fórmula 2B con un ácido quirál o por cromatografía quirál.
- 60 4.36 Método para la preparación de cualquiera de los compuestos de las fórmulas 2J-2F, 2F", 2E, 2E', 2D, 2C o cualquiera de los métodos 4.1-4.35 que comprende la etapa de (a) reducir los compuestos de fórmula 2A con cianoborohidruro sódico y (b) resolver los compuestos de fórmula 2B con un ácido quirál o por cromatografía quirál.
- 65 4.37 Método para la preparación de cualquiera de los compuestos de las fórmulas 2J-2F, 2F", 2E, 2E', 2D, 2C o cualquiera de los métodos 4.1-4.35 que comprende la etapa de (a) reducir los compuestos de fórmula 2A con trietilsilano en presencia de un ácido y (b) resolver los compuestos de fórmula 2B con un ácido quirál o por

cromatografía quiral.

4.38 Método para la preparación de cualquiera de los compuestos de las fórmulas 2J-2F, 2F", 2E, 2E', 2D, 2C o cualquiera de los métodos 4.1-4.33 o 4.37 que comprende la etapa de (a) reducir los compuestos de fórmula 2A con trietilsilano en presencia de ácido trifluoroacético y (b) separando los enantiómeros de los compuestos de fórmula 2B por resolución ácida quiral o por cromatografía quiral.

4.39 Método para la preparación de cualquiera de los compuestos de las fórmulas 2J, 2F, 2F", 2E, 2E', 2D, 2C o cualquiera de los métodos 4.1-4.35 o 4.37-4.38 que comprende la etapa de (a) reducir los compuestos de fórmula 2A con trietilsilano en presencia de ácido trifluoroacético y (b) separando los enantiómeros de los compuestos de fórmula 2B por resolución ácida quiral o por cromatografía quiral.

4.40 Método para la preparación de cualquiera de los compuestos de las fórmulas 2J-2F, 2F", 2E, 2E', 2D, 2C o cualquiera de los métodos 4.1-4.39 que comprende la etapa de (a) reducir los compuestos de fórmula 2A con trietilsilano en presencia de ácido trifluoroacético y (b) resolviendo los compuestos de fórmula 2B con (S)-(+)-ácido mandélico.

4.41 Método para la preparación de cualquiera de los compuestos de las fórmulas 2J-2F, 2F", 2E, 2E', 2D, 2C o cualquiera de los métodos 4.1-4.39 que comprende la etapa de (a) reducir los compuestos de fórmula 2A con un agente reductor y (b) resolviendo los compuestos de fórmula 2B con (S)-(+)-ácido mandélico.

4.42 Método para la preparación de cualquiera de los compuestos de las fórmulas 2J-2F, 2F", 2E, 2E', 2D, 2C o cualquiera de los métodos 4.1-4.39 que comprende la etapa de (a) reducir los compuestos de fórmula 2A con trietilsilano en presencia de ácido trifluoroacético y (b) resolviendo los compuestos de fórmula 2B con (S)-(+)-ácido mandélico.

4.43 Método para la preparación de cualquiera de los compuestos de las fórmulas 2J-2F, 2F", 2E, 2E', 2D, 2C o cualquiera de los métodos 4.1-4.35 que comprende la etapa de (a) reducir los compuestos de fórmula 2A con trietilsilano en presencia de ácido trifluoroacético y (b) separando los enantiómeros de los compuestos de fórmula 2B por cromatografía quiral.

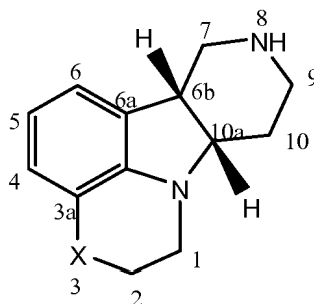
4.44 Método para la preparación de cualquiera de los compuestos de las fórmulas 2J-2F, 2F", 2E, 2E', 2D, 2C o cualquiera de los métodos 4.1-4.35 o 4.43 que comprende la etapa de (a) reducir los compuestos de fórmula 2A con trietilsilano en presencia de ácido trifluoroacético y (b) separando los enantiómeros de los compuestos de fórmula 2B mediante el uso de una columna de amilasa tris(3,5-dimetilfenilcarbamato).

4.45 Método para la preparación de cualquiera de los compuestos de las fórmulas 2J-2F, 2F", 2E, 2E', 2D, 2C o cualquiera de los métodos 4.1-4.35 o 4.43-4.44 que comprende la etapa de (a) reducir los compuestos de fórmula 2A con trietilsilano en presencia de ácido trifluoroacético y (b) separando los enantiómeros de los compuestos de fórmula 2B mediante el uso de una columna de amilasa tris(3,5-dimetilfenilcarbamato) y eluyendo el producto deseado con fase móvil de etanol, metanol o alcohol isopropílico.

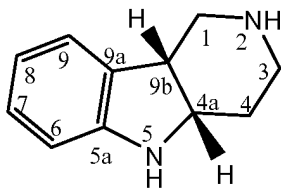
Descripción detallada de la invención

Los compuestos descritos en el presente documento y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden fabricar usando los métodos tal como se describen y se ejemplifican en el presente documento y mediante métodos similares a los mismos y mediante métodos conocidos en la técnica química. En la descripción de los métodos sintéticos descritos en el presente documento, se entenderá que todas las condiciones de reacción propuestas, incluyendo la elección del disolvente, la atmósfera de reacción, temperatura de reacción, duración del experimento y procedimientos de elaboración, se seleccionan para ser condiciones estándar para esa reacción, que deben ser fácilmente reconocibles por un experto en la técnica. Por lo tanto, en ocasiones, la reacción puede requerir llevarse a cabo a temperatura elevada o durante un periodo de tiempo más largo o más corto. Un experto en la técnica de la síntesis orgánica entenderá que la funcionalidad presente en diversas porciones de la molécula debe ser compatible con los reactivos y las reacciones propuestas. Si no están disponibles en el mercado, los materiales de partida para estos procesos se pueden fabricar por procedimientos que se seleccionan entre la técnica química usando técnicas similares o análogas a la síntesis de compuestos conocidos.

La numeración del sistema de anillo tetracíclico, tal como se describen en el presente documento, se muestra a continuación en forma de un ejemplo, cuando k es 1, m es 1 y n es 1:



La numeración del derivado de hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol tal como se describe en el presente documento se muestra a continuación en forma de un ejemplo, en donde k es 1, m es 1 y n es 1:



5 A menos que los términos se definan de manera específica para una realización, los términos usados en el presente documento se definen en general como sigue.

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos divulgados en donde el compuesto precursor se modifica fabricando sales ácidas o básicas del mismo. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos, tales como ácidos carboxílicos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas o las sales de amonio cuaternario habituales del compuesto precursor formado, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, dichas sales no tóxicas habituales incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos, tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico, isetiónico.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente divulgación se pueden sintetizar del compuesto precursor que contiene un resto básico o ácido mediante métodos convencionales. En general, dichas sales se pueden preparar haciendo reaccionar las formas de ácido o base libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido adecuado en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de ambos; generalmente, se prefieren los medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Se pueden encontrar listas de las sales adecuadas en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17^a ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, pág. 1418.

El término "alquilo" o "alquileo" pretende incluir grupos hidrocarburo alifáticos, saturados, tanto de cadena ramificada como lineal, que tienen el número especificado de átomos de carbono; por ejemplo, "alquilo C₁-C₆" representa alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, sec-butilo, t-butilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, etc.

"Alqueno" o "alqueno" pretende incluir cadenas de hidrocarburo de configuración tanto lineal como ramificada que tienen un número especificado de átomos de carbono y uno o más dobles enlaces carbono-carbono que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Los ejemplos de alqueno incluyen etenilo, 1-propenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 4-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 2-metil-2-propenilo, 4-metil-3-pentenilo.

"Alquino" o "alquino" pretende incluir cadenas de hidrocarburo de configuración lineal o ramificada y uno o más triples enlaces carbono-carbono que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena, tales como etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo.

"Alcoxi" o "alquiloxi" representa un grupo alquilo tal como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente de oxígeno. Los ejemplos de alcoxi incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, s-butoxi, t-butoxi, n-pentoxi y s-pentoxi. De manera similar, "alquiltio" representa un grupo alquilo tal como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente de azufre.

"Halo", "halógeno" o "haluro", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo. Por lo tanto, "haluro de alquilo" en el presente documento se refiere a un grupo halógeno unido al grupo alquilo tal como se ha definido anteriormente tal como yoduro de metilo o yodobutano.

"Cicloalquilo" pretende incluir un sistema de anillo monocíclico o policíclico que comprende al menos un anillo alifático. Por lo tanto, "cicloalquilo" puede indicar simplemente un ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo. En donde cicloalquilo es un sistema policíclico, dicho sistema puede contener un anillo alifático condensado a anillos aromáticos, no aromáticos, heteroaromáticos o hetero no aromáticos tales como octahidro-1H-indeno, 2,3-dihidro-1H-indeno o 5,6,7,8-tetrahidroquinolina.

El término "heterocicloalquilo" en el presente documento se refiere a un sistema monocíclico o policíclico que comprende al menos un anillo alifático que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre un grupo que consiste en O, N y S. Por lo tanto, heterocicloalquilo se puede referir a piperidinilo, piperazinilo, 2-pirrolidonilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, 2H-pirrolilo o 1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina.

5 Como se emplea en el presente documento, el término "arilo" pretende indicar un sistema de anillo monocíclico o policíclico de 5 a 7 miembros o policíclico de 7 a 14 miembros, estable, que comprende al menos un anillo aromático (es decir, anillo plano que contiene $4n+2$ electrones π , en donde n es un número entero). Por lo tanto, el término "arilo" incluye fenilo, naftilo y sus derivados. El término "arilo" también pretende incluir sistemas de anillo policíclicos que contienen al menos un anillo aromático condensado a uno o más anillos aromáticos o no aromáticos o heteroaromáticos (por ejemplo, 2,3-dihidro-1H-indeno).

10 Como se emplea en el presente documento, la expresión "heterociclo", "anillo heterocíclico" o "heteroarilo" pretende indicar un anillo monocíclico o policíclico de 5 a 7 miembros o policíclico de 7 a 14 miembros, estable, que comprende al menos un anillo aromático que contiene al menos un heteroátomo seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S. Por lo tanto, un "heterociclo" o "anillo heterocíclico" o "heteroarilo" pueden incluir un anillo heteroaromático sencillo o un anillo heteroaromático condensado a otro anillo heteroaromático o a un anillo no heteroaromático o no aromático. El anillo heterocíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. Los anillos heterocíclicos descritos en el presente documento pueden estar sustituidos en un átomo de carbono o en uno de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Los ejemplos de heterociclos o grupo heteroarilo incluyen 1H-indazol, tiazolilo, furilo, piridilo, quinolinilo, pirilo, indol o 5,6,7,8-tetrahidroquinolina.

20 El término "policíclico" o "policiclo" pretende indicar un sistema de anillo condensado que comprende uno o más anillos aromáticos, no aromáticos (es decir alicíclicos), heteroaromáticos o hetero no aromáticos (heteroalíclicos) condensados juntos.

25 El término "sustituido", tal como se usa en el presente documento, significa que uno o más hidrógenos del átomo designado están sustituidos con una selección del grupo indicado, con la condición de que la valencia normal del átomo designado no se exceda y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Por lo tanto, alquilo opcionalmente sustituido se puede referir a un grupo alquilo tal como se ha definido anteriormente en donde uno o más hidrógenos se sustituyen con una selección del grupo indicado, que incluye halógeno, hidroxilo, amino, sulfhidrilo, alquilo, alquenoilo, alquinoilo, haloalquilo (por ejemplo, CH_2Cl , CF_3 , $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Br}$, etc.), amina, amido, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alcoxi, carboxi, carbonilo, sililo, alquilamino, alquilamido, nitro, ciano, halo, $-\text{S}(\text{O})$ -alquilo, $-\text{S}(\text{O})_2$ -alquilo, R-cicloalquilo, R-heterocicloalquilo, R-C(O)-, R-C(O)-OR', R-O-R', -N(R)(R') en donde R y R' son independientemente H, alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo o heterocicloalquilo.

35 El término "resolución" es un término de la técnica y se refiere a la separación de una mezcla racémica en sus enantiómeros haciendo reaccionar un ácido o una base orgánica con los componentes de la mezcla racémica para formar sales diastereoméricas y separar dichas sales mediante, por ejemplo, técnicas de cristalización. El término "resolución ácida quiral" se refiere a la separación de una mezcla racémica en sus enantiómeros mediante el uso de un ácido quiral.

40 El término "cromatografía" se conoce bien en la técnica y se refiere a una técnica de separación de una mezcla haciéndola interactuar con una fase estacionaria y eluyendo los componentes de la mezcla con una fase móvil tal como etanol, metanol, acetonitrilo, agua o mezclas de los mismos. La expresión "cromatografía quiral" se refiere a cromatografía en donde la fase estacionaria es quiral.

45 La expresión "ácido quiral" se refiere a cualquier ácido ópticamente activo capaz de formar sales diastereoméricas con compuestos de fórmula 1 B. Las expresiones "ácido mono o dicarboxílico" o "ácido sulfónico" en el presente documento se refieren a cualquier compuesto que contiene uno o dos grupos carboxílicos funcionales y a un grupo ácido sulfónico respectivamente. Los ejemplos de dichos ácidos incluyen (+-)/(R/S) ácido tartárico, (+-)/(R/S) ácido (mono o di-acetil) tartárico, (+-)/(R/S) ácido (mono o di-benzoil) tartárico, (+-)/(R/S) ácido (mono o di-pivaloil) tartárico, (+-)/(R/S) ácido mandélico, (+-)/(R/S) ácido acetoxifenil acético, (+-)/(R/S) ácido metoxifenil acético, (+-)/(R/S) ácido hidroximandélico, (+-)/(R/S) ácido halomandélico (por ejemplo, ácido 4-fluoromandélico), (+-)/(R/S) ácido láctico y (+-)/(R/S) ácido canfor sulfónico.

55 La expresión "agente protector" se refiere a cualquier compuesto que reacciona con el átomo para el cual se desea protección de manera que bloquea o enmascara su funcionalidad. Este se usa habitualmente para modificar de manera temporal un grupo funcional potencialmente reactivo de manera que lo protege de una transformación química no deseada. Un agente protector deseable es uno que es compatible con o estable a la condición de reacción y es fácilmente escindible en un momento posterior, cuando la protección ya no se desee. Para ejemplos de agentes protectores, véase "Protective Groups in Organic Synthesis" de Theodora Green (editor: John Wiley & Sons).

65 El término "desprotección" o "desproteger" o "desprotección" se refiere al acto de eliminar o escindir un grupo protector. Las condiciones de desprotección para los grupos protectores anteriores variarán necesariamente con la elección del grupo protector y pueden implicar un ácido (por ejemplo, ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico o trifluoroacético o un ácido de Lewis tal como tris(trifluoroacetato de boro) o una base (hidróxido de metal alcalino,

por ejemplo, hidróxido de litio, potasio o sodio) catálisis o condición de hidrogenación catalítica (por ejemplo, hidrógeno y paladio sobre carbono).

5 El término "catalizador" en el presente documento se refiere a cualquier sustancia o agente capaz de afectar, inducir, incrementar, influenciar o promover la reactividad de un compuesto o reacción sin consumirse él mismo. La expresión "catalizador de metal de transición" se refiere a cualquier metal que tiene electrones en los orbitales d, por ejemplo los metales seleccionados entre uno de los grupos 3-12 de la tabla periódica o de la serie lantánidos. Los catalizadores útiles para los métodos de esta divulgación incluyen átomos, iones, sales o complejos de metales de transición de los grupos 8-11 de la tabla periódica. "Grupo 3-12 de la tabla periódica" se refiere a los grupos de la
10 tabla periódica tal como se numeran de acuerdo con el sistema IUPAC. Por lo tanto, los metales de transición del grupo 8-11 que incluyen hierro, rutenio, osmio, cobalto, rodio, iridio, níquel, paladio, platino, cobre, plata y oro. Los ejemplos de dichos catalizadores incluyen CuI, CuCl, CuBr, CuBr₂, acetato de Cu (II), Cu₂Cl₂, Cu₂O, Cu, Pd₂(dba)₂, Pd/C, PdCl₂, Pd(OAc)₂, (CH₃CN)₂PdCl₂, Pd[P(C₆H₅)₃]₄, bis(dibencilidenoacetona)paladio [Pd₂(dba)₃], Ni(acetilacetato)₂, NiCl₂[P(C₆H₅)₂]₂ y Ni(1,5-ciclooctadieno)₂. Los catalizadores se usan habitualmente, aunque no necesariamente, en una cantidad subestequiométrica con respecto a los reactivos. Preferentemente, de 0,5-20 % en moles, lo más preferentemente, del 10 % en moles del catalizador de metal de transición con respecto a los reactivos usados.

20 El término "base" en el presente documento se refiere a bases orgánicas o inorgánicas tales como bases amina (por ejemplo, amonio, trietilamina, N,N'-diisopropiletil amina o 4-(dimetilamino)piridina (DMAP); 1,5-diazabicyclo[4.3.0]-non-5-eno (DBN), 1,5-diazabicyclo[5.4.0]undec-5-eno (DBU)); hidruros (por ejemplo, hidruro de sodio, litio o potasio); alcóxidos, (por ejemplo, *t*-butóxido de sodio, potasio o litio y K(OAr), Na(OAr)) o carbonato, bicarbonato, fosfato o hidróxido de un metal alcalino o alcalinotérreo (por ejemplo, carbonato, bicarbonato, hidróxido o fosfato de sodio, magnesio, calcio, potasio, cesio o bario).

25 El término "base de Bronsted" se reconoce en la técnica y se refiere a un átomo o molécula con carga o sin carga, por ejemplo, un óxido, amina, alcóxido o carbonato, que es un aceptor de protones. Los ejemplos de base de Bronsted incluyen K₃PO₄, K₂CO₃, Na₂CO₃, Ti₂CO₃, Cs₂CO₃, K(OtBu), Li(OtBu), Na(OtBu), K(OPh) y Na(OPh) o mezclas de los mismos.

30 La expresión "base de Lewis" se reconoce en la técnica y se refiere a un resto químico capaz de donar un par de electrones en ciertas condiciones de reacción. Los ejemplos de base de Lewis incluyen compuestos sin carga tales como alcoholes, tioles, olefinas y aminas (por ejemplo, amoniaco, trietilamina) y restos con carga tales como alcóxidos, tiolatos, carbaniones y otros varios aniones orgánicos.

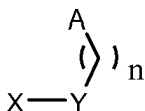
35 El término "ácido" en el presente documento se refiere a un ácido de Lewis o de Bronsted. Ácido Lewis es un término de la técnica y se refiere a un resto químico capaz de aceptar un par de electrones (por ejemplo, trifluoruro de boro). Ácido de Bronsted se refiere a cualquier resto químico capaz de donar un protón (por ejemplo, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico así como otros ácidos orgánicos conocidos en la técnica).

40 El término "ligando" se refiere a cualquier átomo, molécula o ion capaz de donar o compartir uno o más electrones a través de un enlace coordinado y/o covalente con otro átomo central, habitualmente un metal. "Ligando monodentado" se refiere a ligandos que tienen un sitio de unión al átomo central (por ejemplo, piridina o amoniaco).
45 "Ligando bidentado" se refiere a ligandos que tienen dos sitios de unión (por ejemplo, N,N'-dimetiletilendiamina, N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina o 1,10-fenatrolina). Los ejemplos de ligandos útiles para el grupo 8-11 de metales de transición incluyen 2-fenilfenol, 2,6-dimetilfenol, 2-isopropilfenol, 1-naftol, 8-hidroxiquinolina, 8-aminoquinolina, DBU, 2-(dimetilamino)etanol, N,N'-diethylsalicilamida, 2-(dimetilamino)glicina, N,N,N',N'-tetrametil-1,2-diaminoetano, 4,7-difenil-1,10-fenantrolina, 4,7-dimetil-1,10-fenantrolina, 5-metil-1,10-fenantrolina, 5-cloro-1,10-fenantrolina, 5-nitro-1,10-fenantrolina, 4-(dimetilamino)piridina, 2-(aminometil)piridina, ácido (metilimino)diacético, cis-1,2-diaminociclohexano, trans-1,2-diaminociclohexano, una mezcla de cis- y trans-1,2-diaminociclohexano, cis-N,N'-dimetil-1,2-diaminociclohexano, trans-N,N'-dimetil-1,2-diaminociclohexano, una mezcla de cis- y trans-N,N'-dimetil-1,2-diaminociclohexano, cis-N-tolil-1,2-diaminociclohexano, trans-N-tolil-1,2-diaminociclohexano, una mezcla de cis- y trans-N-tolil-1,2-diaminociclohexano, etanolamina, 1,2-diaminoetano, N,N'-dimetil-1,2-diaminoetano, N,N'-dimetil-2-hidroxibenzamida, N,N'-diethyl-2-hidroxibenzamida, fluoro-N,N'-diethyl-2-hidroxibenzamida, cloro-N,N'-diethyl-2-hidroxibenzamida, (2-hidroxifenil)(pirrolidin-1-il)metanona, bifenil-2-ol, 2-piridilfenol, 1,2-bencenodiamina, amoniaco, N,N'-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, 1-metil-2-pirrolidinona o mezclas de los mismos así como los ligandos bifenilo y binaftilo descritos anteriormente en el presente documento. En determinadas realizaciones, la cantidad de ligando usada puede ser estequiométrica o cantidad en exceso. En otras realizaciones, el ligando se puede usar
60 como un disolvente para la reacción. Por lo tanto, los reactivos tales como N,N'-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, 1-metil-2-pirrolidinona u otras aminas líquidas pueden servir como disolvente así como ligando de la reacción.

El término "N,N'-dimetiletilendiamina" se usa de manera intercambiable con "N,N'-dimetil-1,2-diaminoetano".

65 La expresión "haluro de alquilo nucleófilo" se refiere a cualquier compuesto que tiene un grupo funcional haluro de alquilo en una parte de la molécula y un grupo nucleófilo en la otra parte de la molécula. El término "nucleófilico" o

"nucleófilo" se reconoce bien en la técnica y se refiere a un resto químico que tiene un par de electrones reactivo. Por lo tanto, los ejemplos de un haluro de alquilo nucleófilo incluyen 2-cloroacetamida, ácido cloroacético, ácido cloropropiónico así como aquellos con la fórmula general:



5

en donde A es un grupo halo y X es un nucleófilo tal como un grupo -N-, -O- o -S-.

El término "reducción" o "reducir" se refiere a la conversión de un grupo funcional en una molécula desde un estado de oxidación hasta un estado de oxidación inferior. La expresión "agente de reducción" o "agente reductor" se refiere a cualquier compuesto o complejo que se conoce en la técnica por sus efectos para convertir un grupo funcional en una molécula desde un estado de oxidación a un estado de oxidación inferior. La reducción se puede conseguir mediante una transferencia directa de electrón, hidruro o átomo de hidrógeno. Los agentes de reducción habituales útiles para los métodos 1C incluyen hidruros de metal (por ejemplo, hidruro de litio y aluminio, borohidruro de sodio, cianoborohidruro sódico) e hidrógeno en presencia de un catalizador (por ejemplo, níquel Raney, paladio sobre carbón, boruro de níquel, metal platino o su óxido, óxido de rodio, rutenio y cinc, pentacianocobaltato (II) $\text{Co}(\text{CN})_5^{3-}$). La hidrogenación catalítica se realiza normalmente a temperatura ambiente y por encima de la presión atmosférica, pero pueden necesitarse temperatura y presión mayores para enlaces dobles más resistentes. Otros agentes de reducción útiles para convertir dobles enlaces en enlaces sencillos incluyen silano y ácido; cianoborohidruro sódico y ácido; cinc y ácido; sodio y amoníaco líquido; sodio en etanol y borano-trietilamina. Los agentes de reducción habituales usados para reducir una cetona a un metileno como en los métodos 1H incluyen hidruros de metal (por ejemplo, hidruro de diisobutil aluminio (DIBAL), hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio y sodio (Red-Al) o cianoborohidruro sódico); boranos (por ejemplo, $\text{BH}_3\text{-THF}$) u organoboranos (por ejemplo, bis(benciloxi)borano). Como alternativa, dicha conversión también se puede lograr mediante hidrogenación catalítica usando hidrógeno en presencia de un catalizador (por ejemplo, níquel, paladio sobre carbón, boruro de níquel, metal platino, óxido de platino, óxido de paladio, óxido de rodio, óxido de rutenio u óxido de cinc); reducción de Wolff-Kishner calentando la cetona con hidrato de hidrazina en presencia de una base tal como hidróxido de sodio o de potasio (véase Todd, Org. React. 4, 378-422 (1948)) o reducción de Clemmensen calentando la cetona con amalgama de cinc y ácido mineral acuoso tal como ácido clorhídrico (véase Vedejs, Org. React. 22, 401-422 (1975)). Otros reactivos que también pueden conseguir dicha reducción incluyen fosfato de triisopropilo, cobre en presencia de ácido sulfúrico y estaño en presencia de ácido clorhídrico. Para otros ejemplos de agentes de reducción, véase "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure" de Jerry March, págs. 771-790, John Wiley & Sons, Inc. (cuarta edición).

El término "alquilación" se refiere a la introducción de un radical alquilo en un compuesto orgánico por sustitución o adición. Por lo tanto, el término "N-alquilación" se refiere a la introducción de un radical alquilo en el átomo de nitrógeno del compuesto orgánico.

Ejemplos

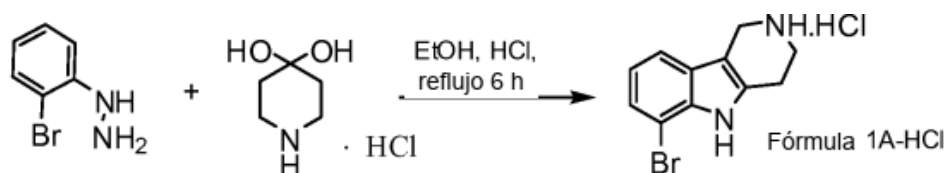
40

Los compuestos de la presente divulgación se pueden producir mediante el esquema de reacción siguiente:

Ejemplo 1: Producción de 6-bromo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol sal de ácido clorhídrico. [Int-1]

Se puede preparar 6-bromo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol sal de ácido clorhídrico mezclando clorhidrato de (2-bromofenil)hidrazina (50,0 g, 219 mmol), clorhidrato de 4-piperidona monohidrato (36,0 g, 230 mmol), etanol (500 ml) y ácido clorhídrico (50 ml). La mezcla resultante se calienta a reflujo durante 6 horas y se enfría a temperatura ambiente, se filtra, se lava con etanol y se seca hasta un sólido.

50



Ejemplo 2: Producción de [4aS,9bR]-6-bromo-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol

Se puede preparar [4aS,9bR]-6-bromo-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol mezclando 6-bromo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol sal de ácido clorhídrico con ácido trifluoroacético (630 ml, 8,48 mmol) y trietilsilano (172 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 19 horas. El exceso de ácido trifluoroacético y trietilsilano se eliminan al vacío. Se añaden hexanos (550 ml) al aceite restante y se agita a

temperatura ambiente durante 1 hora; los hexanos se decantan. Se añaden 250 ml más de hexanos, se agita durante 1 hora y se decanta. Se añade hidróxido sódico 2 N al aceite restante hasta pH=10 y después se extrae con diclorometano. Las capas orgánicas se combinan y se lavan con salmuera y se secan (Na₂SO₄).

- 5 Se puede realizar separación enantiomérica de [4aS,9bR]-6-bromo-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-*b*]indol disolviendo el racemato 6-bromo-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-*b*]indol (8 g, 31,6 mmol) en metanol (160 ml) a 50 °C (baño de aceite) y añadiendo (R)-ácido mandélico (4,8 g, 31,6 mmol) en porciones. La solución transparente resultante se agita a 50 °C durante varios minutos y se añade éter (80 ml) gota a gota. La solución resultante se enfría a temperatura ambiente y el precipitado de color blanco (sal de R-mandelato, 3,7 g) se elimina por filtración. El análisis por HPLC muestra >99 % de ee. El filtrado se concentra, se trata con hidróxido sódico 1 N (100 ml) y se extrae dos veces con diclorometano (2x50 ml). Las capas de diclorometano se combinan, se lavan con salmuera (2x200 ml) y se secan con sulfato sódico. La solución de diclorometano se concentra hasta un aceite (5,59 g) y se vuelve a disolver en metanol (90 ml) a 50 °C. Se añade (S)-(+)-ácido mandélico (3,53 g, 23,2 mmol) en porciones. La solución transparente resultante se agita a 50 °C durante varios minutos y se añade éter (45 ml) gota a gota. La solución resultante se enfría a temperatura ambiente y el precipitado blanco (sal de S-mandelato, 4.19 g) se elimina por filtración. El análisis por HPLC muestra >99 % de ee. R-mandelato: $[\alpha]_D^{25} = -98,1$, S-mandelato: $[\alpha]_D^{25} = +102$, disolvente: DMSO. Como alternativa, la resolución se puede realizar en una mezcla de metanol y t-butilmetiléter (MTBE).
- 10
- 15
- 20 Como alternativa, se puede separar [4aS,9bR]-6-bromo-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-*b*]indol disolviendo el racemato 6-bromo-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-*b*]indol (9,61 g, 38,0 mmol) en metanol (190 ml) a 50 °C y añadiendo (S)-(+)-ácido mandélico (5,78 g, 38,0 mmol) en porciones. La solución transparente resultante se agita a 50 °C durante varios minutos y se añade éter (95 ml) gota a gota. La solución resultante se enfría a temperatura ambiente. El precipitado de color blanco (sal de S-mandelato, 4,1 g) se elimina por filtración. El análisis por HPLC muestra >99 % de ee.
- 25

También se puede llevar a cabo la separación enantiomérica de [4aS,9bR]-6-bromo-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-*b*]indol disolviendo el 6-bromo-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-*b*]indol racémico (1710 g "tal cual", 1570 g en teoría, 6,21 mol) en metanol (24 l) calentando a 40-50 °C (en atmósfera de nitrógeno). A la mezcla se le añadió (R)-(-)-ácido mandélico (944 g, 6,2 mol) en una porción. Se apaga la manta calentadora y la mezcla se carga con MTBE (13 l). La solución resultante se deja enfriar a temperatura ambiente con agitación y se envejece durante 30-40 horas a 15-25 °C con agitación. El producto se aísla por filtración en forma de un precipitado de color blanco a blanquecino y se deja secar al aire a temperatura ambiente durante una noche. Esto proporciona 580 g (23 %) del Int-2 sal de R-mandelato. En análisis por HPLC quiral muestra que el enantiómero no deseado que se mueve más lento está presente como un único pico (>99 % de ee).

30

35

El filtrado se concentra, se diluye con agua (25 l), se agita y se trata con NaOH al 50 % (800 ml) a un pH de -14 medido mediante un papel de pH. La base libre se extrae con diclorometano (2 x 17 l y 1 x 6 l). Las capas de DCM se combinan, se secan (Na₂SO₄) y se concentran para proporcionar una base libre sólida (~1150 g). La base libre se disuelve en metanol (17 l) calentando a 40-50 °C en atmósfera de N₂ y se añade (S)-(+)-ácido mandélico (692 g, 4,55 mol). La manta de calentamiento se desconecta y a la solución se le añade MTBE (8,5 l) en una porción. La solución resultante se deja enfriar a temperatura ambiente con agitación y se envejece durante 30-40 horas. El producto se aísla por filtración en forma de un precipitado de color blanco a blanquecino y se secó al aire a temperatura ambiente durante una noche. Esto proporcionó 828 g (33 %) de sal de S-mandelato. El análisis por HPLC quiral mostró que el enantiómero que se mueve más rápido está presente (>99 % de ee) con otras dos impurezas presentes a ~1 % cada una (que eluye justo antes que el enantiómero no deseado). R-mandelato: $[\alpha]_D^{25} = -98,1$, S-mandelato: $[\alpha]_D^{25} = +102$, disolvente: DMSO (aproximadamente 10 mg en 3 ml de DMSO). Condiciones de HPLC quiral: ChiralPak AD-H, 250 x 4,6 mm, IPA al 30 % en hexanos que contenía dietilamina al 0,1 %, caudal 0,8 ml/min, detección UV a 254 nm. Las muestras se prepararon sometiendo a ultrasonidos la sal en IPA.

40

45

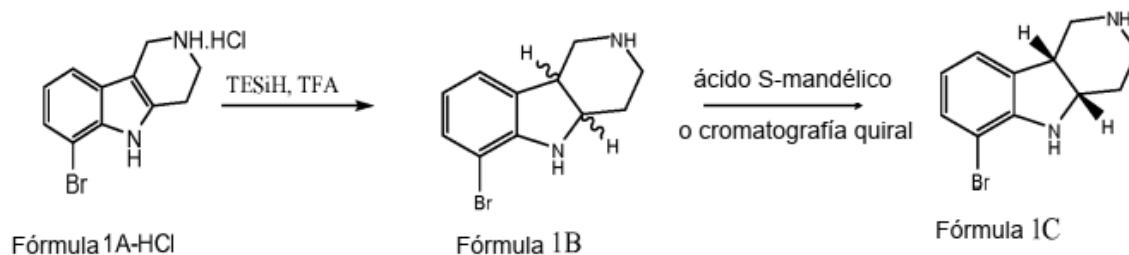
50

Como alternativa a la resolución quiral, también se puede conseguir la separación enantiomérica de [4aS,9bR]-6-bromo-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-*b*]indol por cromatografía preparativa usando una columna CHIRALPAK® AD®, 20 µm, 5 cm id x 50 cm l. Se disuelven por separado 26,4 g, 23,0 g y 14,8 g de 6-bromo-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-*b*]indol racémico en etanol al 100 % con agitación (opcionalmente con calentamiento bajo) y después se filtran a través de un filtro de 0,4 µm. Las alimentaciones se inyectan por separado a un volumen de 25 ml y eluyendo con etanol al 100 % a un caudal de 150 ml/min a 25 °C. Como alternativa, se disuelven, se filtran y se inyectan de manera similar 420 g de 6-bromo-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-*b*]indol racémico, a un volumen de 55 ml sobre una columna CHIRALPAK® AD®, 20 µm, 11 cm ID x 25 cm l con un caudal de 400 ml/min. Los productos se detectan a una longitud de onda ultravioleta de 330 nm. Los productos se recogen y los disolventes se evaporan en los evaporadores rotatorios a 40 °C y a un vacío de 5-7 kPa (50-70 mbar). Los productos se analizaron mediante análisis de HPLC quiral usando una columna AD-H 4,6 mm ID x 250 mm a una temperatura de columna de 30 °C, fase móvil de etanol al 100 % a un caudal de 0,7 ml/min y se detectan a 200 nm, 230 nm, 250 nm, 280 nm o 325 nm. Los productos se analizaron también por análisis de HPLC aquiral usando una columna Eclipse, 5 µm XDB-C8, 4,6 mm ID x 250 mm a una temperatura de columna de 30 °C, 75:25 metanol/dietilamina acuosa al 0,1 % a un caudal de 1 ml/min se detectó a 250 nm, 200 nm, 230 nm, 280 nm o 325 nm. El producto aislado es >98 % ee.

55

60

65



Ejemplo 3: Producción de 6-bromo-3,4,4a,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(9bH)-carboxilato de (4aS,9bR)-etilo

5

Se puede preparar 6-bromo-3,4,4a,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(9bH)-carboxilato de (4aS,9bR)-etilo obteniendo primero [4aS, 9bR]-6-bromo-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol (36,0 g, 0,142 mol) como una base libre usando solución acuosa al 50 % de hidróxido sodico y extrayendo el producto en MTBE. La conversión a 6-bromo-3,4,4a,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(9bH)-carboxilato de (4aS,9bR)-etilo se puede realizar después enfriando una suspensión de los compuestos de [4aS,9bR]-6-bromo-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol (36,0 g, 0,142 mol) en THF (300 ml) y trietilamina (24 ml) en un baño de hielo-agua. Se añade cloroformiato de etilo gota a gota (13,5 ml, 0,142 mol) mediante una bomba de jeringa durante 1 hora. El baño de hielo-agua se elimina y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante otra hora. La mezcla de reacción se pasa a través de una capa de celite y el disolvente se evapora para dar 6-bromo-3,4,4a,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(9bH)-carboxilato de (4aS,9bR)-etilo. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): 1,20-1,35 (m, 3H), 1,73-1,85 (m, 1H), 1,85-1,99 (m, 1H), 3,22-3,52 (m, 3H), 3,52-3,66 (m, 1H), 3,66-3,95 (a, 1H), 3,95-4,21 (m, 4H), 6,60 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,1 Hz, 1H).

10

15

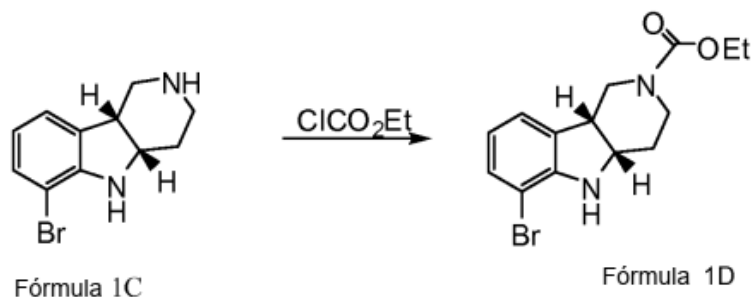
20

25

30

35

Como alternativa al uso de [4aS,9bR]-6-bromo-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol (compuesto de fórmula 1C) base libre, la reacción también se puede realizar comenzando con la sal de (S)-mandelato de [4aS,9bR]-6-bromo-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol. Un matraz de fondo redondo de 100 ml se equipa con una barra de agitación magnética, un embudo de adición de presión compensada y una entrada de N₂ en la parte superior del embudo de adición. El matraz se carga con el material de partida S-mandelato (5 g, 12,35 mmol), Na₂CO₃ (2,88 g, 27,17 mmol) y 25 ml de THF. A la mezcla de reacción de color amarillo a 25 °C (temperatura del bloque de calentamiento) se le añade una solución de cloroformiato de etilo (1,64 g, 15,11 mmol) en 5 ml de THF gota a gota durante aproximadamente 70 minutos. El lote se agita a 25 °C durante otros 10 min y se comprueba mediante HPLC. Se observa menos del 2 % del material de partida mediante HPLC y se registra el producto deseado a aproximadamente un 98 %. Al lote se le añaden 12,5 ml de EtOH y el lote se concentra a presión reducida para eliminar aproximadamente 30 ml de disolvente (la mayoría THF). Al lote se le añaden después 37,5 ml de H₂O y la mezcla resultante muestra un pH >9 mediante un papel de pH. La mezcla de color amarillo se agita después a ta durante aproximadamente 1 h y se filtra. El sólido se aclara con 25 ml de H₂O. Después de secar en un horno de vacío a 58 °C durante aproximadamente 16 h, se obtienen 3,9442 g de un sólido de color amarillo (98 % de rendimiento). La RMN ¹H del sólido se conformó y no mostró (s)-ácido mandélico. El análisis por HPLC del producto muestra el producto deseado al >99 % de pureza. La LC-MS mostró un pico con M/e = 326 (M+1).

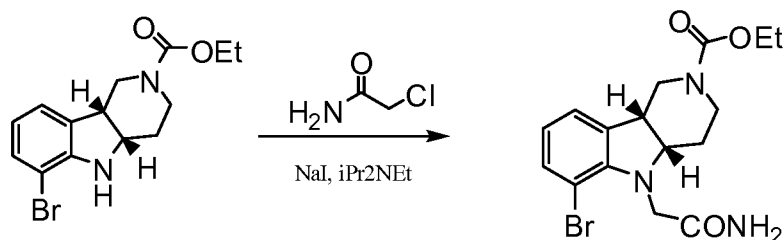


Ejemplo 4: Producción de 5-(2-amino-2-oxoetil)-6-bromo-3,4,4a,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(9bH)-carboxilato de [4aS,9bR]-etilo

40

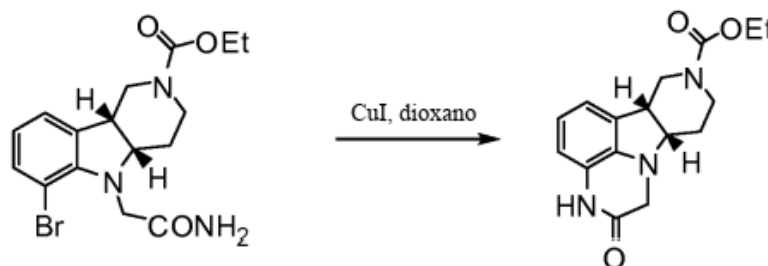
Se puede preparar 5-(2-amino-2-oxoetil)-6-bromo-3,4,4a,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(9bH)-carboxilato de (4aS,9bR)-etilo calentando a reflujo una suspensión de 6-bromo-3,4,4a,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(9bH)-carboxilato de (4aS,9bR)-etilo (5,648 g, 17,4 mmol), 2-cloroacetamida (7,32 g, 78,2 mmol), yoduro potásico (19,2 g, 77,7 mol) y diisopropiletilamina (19 ml, 115 mmol) en acetonitrilo (80 ml) durante 27 horas. El disolvente se elimina al vacío y se añade agua (200 ml) al residuo y se agita durante 1 hora. El sólido de color blanco resultante se elimina por filtración, se lava con etanol y se seca.

45



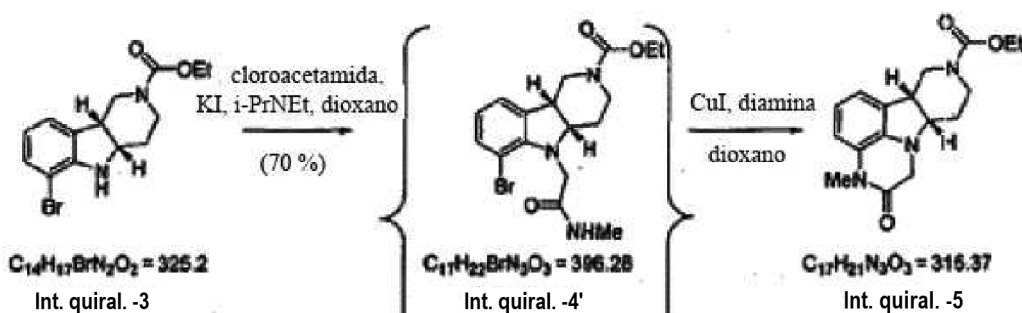
5 **Ejemplo 5: Producción de 2,3,6b,9,10,10a-hexahidro-2-oxo-1H-pirido[3',4':4,5]-pirrolo[1,2,3-de]quinoxalin-8-carboxilato de (6bR,10aS)-etilo**

Una suspensión de 5-(2-amino-2-oxoetil)-6-bromo-3,4,4a,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(9bH)-carboxilato de [4aS,9bR]-etilo (254 mg, 1,34 mmol), yoduro cuproso (254 mg, 1,34 mol), carbonato potásico (3,96 g, 28,7 mmol) y N,N'-dimetiletilendiamina (0,31 ml, 2,87 mmol) en dioxano (20 ml) se calienta a reflujo durante 4,5 horas. Se añade otra porción de yoduro cuproso (250 mg, 1,32 mmol) y N,N'-dimetiletilendiamina (0,33 ml, 3,05 mmol). La mezcla resultante se calienta a reflujo durante otras 3 horas y después a 73 °C durante aproximadamente 66 horas. La mezcla de reacción se concentra y se pasa a través de una columna corta de alúmina usando 100:3:3 diclorometano:triethylamina:metanol. El disolvente resultante de la columna se evapora hasta un sólido y se vuelve a disolver en diclorometano. La solución de diclorometano se lava con salmuera, se seca con fosfato sódico y se concentra hasta un sólido (3,7 g, 95 %, 83 % puro por HPLC).



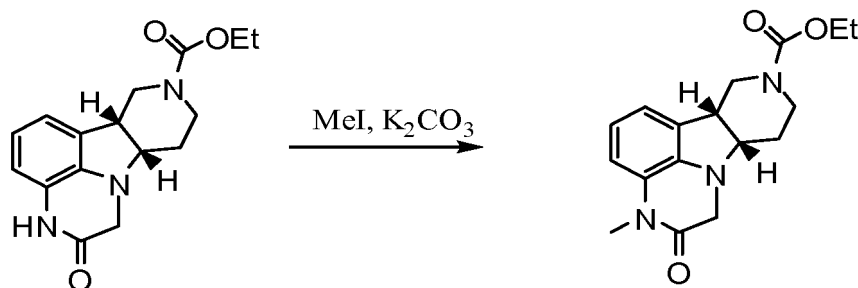
20 **Ejemplo 5-A: Producción de 2,3,6b,9,10,10a-hexahidro-2-oxo-1H-pirido[3',4':4,5]-pirrolo[1,2,3-de]quinoxalin-8-carboxilato de (6bR,10aS)-etilo**

Como alternativa al ejemplo 5 anterior, también se puede fabricar 3,6b,9,10,10a-hexahidro-3-metil-2-oxo-1H-pirido[3',4':4,5]-pirrolo[1,2,3-de]quinoxalin-8-carboxilato de (6bR,10aS)-etilo con un método de un recipiente partiendo del compuesto de fórmula 1D. Un matraz de fondo redondo de 4 bocas, de 2 litros, se equipa con un agitador mecánico, condensador de reflujo, entrada de N₂, sonda de temperatura de tipo K cubierta de teflón con un controlador y una manta de calentamiento. Al matraz se le carga 6-bromo-3,4,4a,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(9bH)-carboxilato de (4aS,9bR)-etilo (250 g, 769 mmol), cloroacetamida (124 g, 1153 mmol, 1,5 equiv.), yoduro potásico (191,5 g, 1160 mmol, 1,5 equiv.), diisopropil etilamina (266 ml, 1531 mmol, 2,0 equiv.), y dioxano (625 ml). La reacción se calienta a temperatura de reflujo de aproximadamente 103 °C hasta que se observa por HPLC menos del 3 % del sustrato de partida (aproximadamente 48 horas). Puede ser necesaria una carga adicional de N-metil cloroacetamida y diisopropil etilamina. La reacción se enfría después a aproximadamente 80 °C y a esta temperatura se añade yoduro de cobre (29,2 g, 153,8 mmol, 0,2 equiv.), carbonato potásico (232,5 g, 1682 mmol, 2,2 equiv.), dimetiletilen diamina (49,6 ml, 461 mmol, 0,6 equiv.) y más dioxano (375 ml). La reacción se volvió a calentar después a reflujo y se controló por HPLC. El reflujo tiene lugar a aproximadamente 103 °C. La reacción se controla por HPLC.



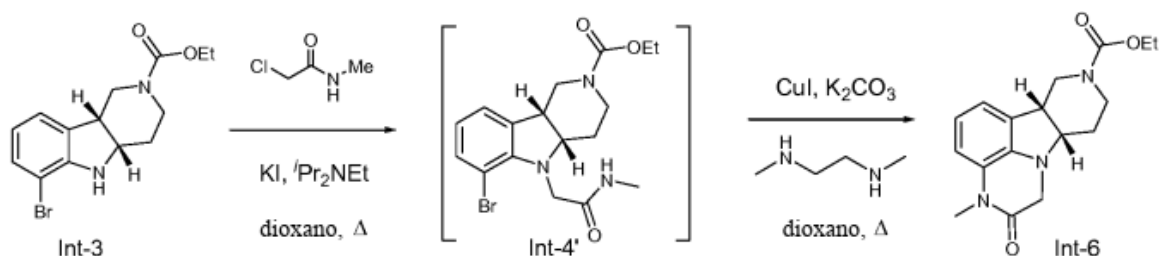
Ejemplo 6: Producción de 3,6b,9,10,10a-hexahidro-3-metil-2-oxo-1H-pirido[3',4':4,5]-pirrolo[1,2,3-de]quinoxalin-8-carboxilato de (6bR,10aS)-etilo

- 5 2,3,6b,9,10,10a-hexahidro-2-oxo-1H-pirido-[3',4':4,5]-pirrolo[1,2,3-de]quinoxalin-8-carboxilato de (6bR,10aS)-etilo (17,3 g, 57,4 mmol), K_2CO_3 (15,8 g, 114 mmol) y yoduro de metilo (66 ml, 1060 mmol) se colocan en una botella de presión de 2 l y se añadieron 500 ml de acetona. La botella se calienta en un baño de aceite a 109 °C durante 5,5 horas y se enfría a temperatura ambiente. La acetona y el exceso de yoduro de metilo se eliminan al vacío y se añaden 200 ml de agua y después se extrae con DCM. Las capas de DCM se combinan y se lavan con salmuera y se secan (Na_2SO_4). La evaporación del disolvente da como resultado 2,3,6b,9,10,10a-hexahidro-3-metil-2-oxo-1H-pirido[3',4':4,5]-pirrolo[1,2,3-de]quinoxalin-8-carboxilato de (6bR,10aS)-etilo.

**15 Ejemplo 6-A: Producción de 2,3,6b,9,10,10a-hexahidro-3-metil-2-oxo-1H-pirido[3',4':4,5]-pirrolo[1,2,3-de]quinoxalin-8-carboxilato de (6bR,10aS)-etilo**

- Como alternativa al ejemplo 6 anterior, también se puede fabricar 3,6b,9,10,10a-hexahidro-3-metil-2-oxo-1H-pirido[3',4':4,5]-pirrolo[1,2,3-de]quinoxalin-8-carboxilato de (6bR,10aS)-etilo con un método de un recipiente partiendo del compuesto de fórmula 1D. Un matraz de fondo redondo de 4 bocas, de 2 litros, se equipa con un agitador mecánico, condensador de reflujo, entrada de N_2 , sonda de temperatura de tipo K cubierta de teflón con un controlador y una manta de calentamiento. Al matraz se le carga 6-bromo-3,4,4a,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(9bH)-carboxilato de (4aS,9bR)-etilo (250 g, 769 mmol), N-metil cloroacetamida (124 g, 1153 mmol, 1,5 equiv.), yoduro potásico (191,5 g, 1160 mmol, 1,5 equiv.), diisopropil etilamina (266 ml, 1531 mmol, 2,0 equiv.), y dioxano (625 ml). La reacción se calienta a temperatura de reflujo de aproximadamente 103 °C hasta que se observa por HPLC menos del 3 % del sustrato de partida (aproximadamente 48 horas). Puede ser necesaria una carga adicional de N-metil cloroacetamida y diisopropil etilamina. La reacción se enfría después a aproximadamente 80 °C y a esta temperatura se añade yoduro de cobre (29,2 g, 153,8 mmol, 0,2 equiv.), carbonato potásico (232,5 g, 1682 mmol, 2,2 equiv.), dimetiletilen diamina (49,6 ml, 461 mmol, 0,6 equiv.) y más dioxano (375 ml). La reacción se volvió a calentar después a reflujo y se controló por HPLC. El reflujo tiene lugar a aproximadamente 103 °C. La reacción se controla por HPLC.

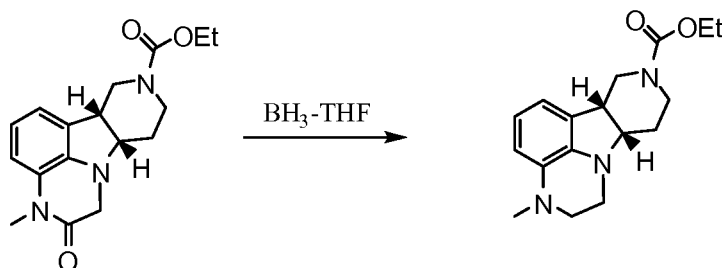
- Cuando se completa, la reacción se enfría a aproximadamente 40 °C y se vierte sobre un lecho de gel de sílice de grado flash (625 g, 2,5 g/g). Se eluye (al vacío) con 6,25 l de acetato de etilo. El eluyente se concentra hasta un residuo sólido (320 g) y después se disuelve en etanol caliente (800 ml). Esta mezcla se deja enfriar a temperatura ambiente y se agita durante una noche. El día siguiente se enfría a 0-5 °C, se envejece durante 1 h y se filtra. La torta se lava con etanol frío (150 ml) y se deja secar al aire para proporcionar 170 gramos (70 %) de producto en forma de un sólido de color blanco que es >99A % puro según HPLC. HPLC 10:90 a 90:10 $CH_3CN:H_2O$ durante 15 min. Parada a 90:10 durante 2 min, tampón de FA al 0,025 %, 1,5 ml/min, UV a 220 nm, columna Phenomenex Jupiter C18 4,6 mm x 250 mm. El producto es 75A % puro según LC/MS en el cromatograma de iones total. RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) 1,28 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,86-1,96 (m, 2H), 2,72 (a, 1H), 3,09-3,48 (m, 7H), 3,86-4,21 (m, 5H), 6,75 (dd, $J = 1,2, 7,8$ Hz, 1H), 6,82 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,90 (dd, $J = 1,2, 7,2$ Hz, 1H).

**45 Ejemplo 7: Producción de (6bR,10aS)-3-metil-2,3,6b,9,10,10a-hexahidro-1H-pirido-[3',4':4,5]-pirrolo[1,2,3-de]quinoxalin-8-carboxilato**

Se puede preparar 2,3,6b,9,10,10a-hexahidro-3-metil-1H-pirido-[3',4':4,5]-pirrolo[1,2,3-de]quinoxalin-8-carboxilato de (6bR,10aS)-etilo añadiendo $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (1 M en THF, 143 ml, 143 mmol) gota a gota a temperatura ambiente durante 15 minutos a una suspensión de 2,3,6b,9,10,10a-hexahidro-3-metil-2-oxo-1H-pirido[3',4':4,5]-pirrolo[1,2,3-de]quinoxalin-8-carboxilato de (6bR,10aS)-etilo (18,0 g, aproximadamente 57 mmol) en 50 ml de THF. La mezcla

resultante se calienta a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfría en un baño de hielo-agua y se añaden 150 ml de HCl 6 N gota a gota. Después el THF se elimina al vacío, se añade NaOH 2 N hasta pH=9 seguido de extracción con 500 ml de DCM. La capa de DCM se lava con salmuera y se seca sobre Na_2SO_4 . La evaporación del disolvente proporciona 2,3,6b,9,10,10a-hexahidro-3-metil-1H-pirido-[3',4':4,5]-pirrolo[1,2,3-de]quinoxalin-8-carboxilato de (6bR,10aS)-etilo.

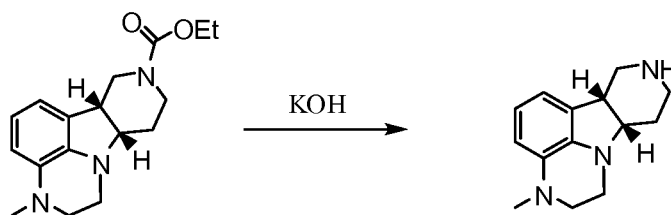
Como alternativa, la (6bR,10aS)-3-metil-2,3,6b,9,10,10a-hexahidro-1H-pirido-[3',4':4,5]-pirrolo[1,2,3-de]quinoxalina se puede preparar como sigue: A un matraz de fondo redondo de 3 bocas, de 5 l, equipado con un agitador de cabecera, una entrada de N_2 y una sonda de temperatura cubierta de teflón de tipo K se le carga con 2,3,6b,9,10,10a-hexahidro-3-metil-2-oxo-1H-pirido[3',4':4,5]-pirrolo[1,2,3-de]quinoxalin-8-carboxilato de (6bR,10aS)-etilo (218 g, 691,3 mmol) usando THF (aproximadamente 50 ml). El recipiente de reacción se vacía/se purga con N_2 tres veces y después se añade una solución 1 M de complejo $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ en THF (1962 ml, 1962 mmol, 2,8 equiv.) lentamente a través de un embudo de adición. La solución transparente resultante se calentó después a 60 °C. El lote resultante se agita después a 60 °C durante aproximadamente 17 h y se mostró un 89,0 % del producto deseado con aproximadamente un 3,0 % de sustrato sin reaccionar, según HPLC. El lote se agita a 60 °C durante otras 3 h y después se enfría en un baño de hielo a aproximadamente 10 °C. Al lote se le añade MeOH (327 ml, 8073 mmol, 11,7 equiv.) lentamente a través de un embudo de adición mientras se mantiene la temperatura interna por debajo de 25 °C. El lote resultante se agita en el baño de hielo durante aproximadamente 30 min y se concentra al vacío para proporcionar una pasta de color amarillo. La pasta en bruto se repartió después entre EtOAc (2180 ml) y H_2O (2180 ml). La capa orgánica separada se seca (Na_2SO_4), se filtra y se concentra a presión reducida para proporcionar 227,6 g de un líquido de color amarillo. El análisis por HPLC del líquido mostró un 89 % del producto deseado con 2,6 % de una impureza en el Trr 0,62 y un 2,5 % del material de partida. RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,28 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,79-1,95 (m, 2H), 2,74-2,92 (m, 5H), 3,02-3,22 (m, 2H), 3,22-3,38 (m, 3H), 3,54-3,64 (m, 1H), 3,78-4,24 (m, 4H), 6,41(d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,54 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,66 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ 14,9, 24,7, 37,7, 39,9, 41,4, 44,4, 45,8, 50,7, 61,4, 65,0, 109,3, 113,3, 120,6, 128,8, 135,1, 138,2, 155,6.



Ejemplo 8: Producción de (6bR,10aS)-3-metil-2,3,6b,9,10,10a-hexahidro-1H-pirido-[3',4':4,5]-pirrolo[1,2,3-de]quinoxalina

(6bR,10aS)-3-metil-2,3,6b,9,10,10a-hexahidro-1H-pirido-[3',4':4,5]-pirrolo[1,2,3-de]quinoxalin-8-carboxilato (aproximadamente 18,5 g, 57 mmol), KOH (12,7 g, 226 mmol) y n-butanol se colocaron en una botella a presión de 300 ml y se calentó en un baño de aceite a 120 °C durante 3 horas. SE elimina el n-butanol al vacío y se añaden 300 ml de agua y después se extrae con DCM. Las capas de DCM se combinan y se lavan con salmuera y se secan (Na_2SO_4). La evaporación del disolvente proporciona (6bR,10aS)-etil-3-metil-2,3,6b,7,8,9,10,10a-octahidro-1H-pirido-[3',4':4,5]-pirrolo[1,2,3-de]quinoxalina.

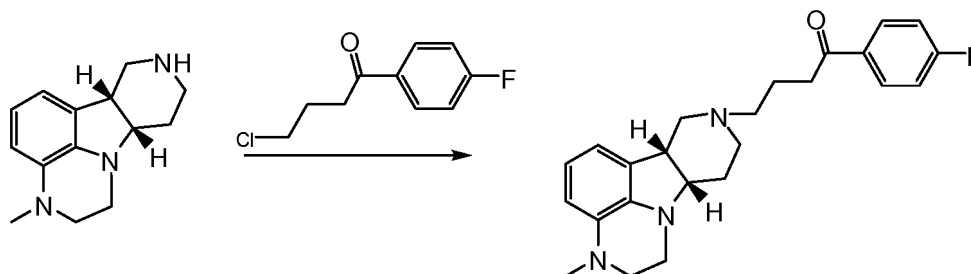
Como alternativa, a un matraz de fondo redondo de 3 bocas, de 5 l y el Int-7 restante se disuelve en bruto en HCl conc. (1090 ml) antes de añadir (6bR,10aS)-3-metil-2,3,6b,9,10,10a-hexahidro-1H-pirido-[3',4':4,5]-pirrolo[1,2,3-de]quinoxalin-8-carboxilato al recipiente de reacción de 5 l. La solución resultante se calienta a 95 °C durante 15 h. El lote se enfría después en un baño de hielo a aproximadamente 10 °C y se añade MTBE (1090 ml). Al lote se le añade después solución al 25 % de NaOH (1308 ml) lentamente a través de un embudo de adición mientras se mantiene la temperatura interna por debajo de 30 °C. La capa acuosa muestra pH > 14 después de la adición de solución de NaOH. Al lote se le añade después EtOAc (1090 ml) y la mezcla de color oscuro resultante se agita en un baño de hielo durante aproximadamente 5 min. Las capas se separan y la capa acuosa se extrae con EtOAc (1090 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera (1090 ml), se filtran y se concentran a presión reducida para proporcionar 166,8 g de un líquido de color pardo oscuro (rendimiento teórico 158,5 g). El análisis por HPLC del líquido mostró un 88,1 % del producto deseado. La RMN ^1H del producto se conforma y no muestra impureza individual por encima del 5 %. El análisis por LC-MS muestra aproximadamente un 93 % de un pico principal con $M/e = 230$ ($M+1$). El producto se almacena en atmósfera de N_2 en la habitación fría. RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,71-1,97 (m, 2H), 2,58-2,70 (m, 1H), 2,80-2,92 (m, 6H), 2,98-3,12 (m, 2H), 3,26-3,37 (m, 3H), 3,55-3,64 (m, 1H), 6,41 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,51 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,65 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H).



5 **Ejemplo 9: Producción de 4-((6bR,10aS)-3-metil-2,3,6b,9,10,10a-hexahidro-1H-pirido-[3',4':4,5]-pirrolo[1,2,3-de]quinoxalin-8-(7H)-il)-1-(4-fluorofenil)-1-butanona**

Una suspensión de (6bR,10aS)-3-metil-2,3,6b,9,10,10a-hexahidro-1H-pirido-[3',4':4,5]-pirrolo[1,2,3-de]quinoxalina (aproximadamente 11,8 g, aproximadamente 50 mmol), 4-cloro-4'-fluorobutirofenona (15,0 g, 74,8 mmol), trietilamina (30 ml, 214 mmol) y yoduro potásico (12,6 g, 76 mmol) en dioxano (65 ml) y tolueno (65 ml) se calienta a reflujo durante 7 horas. Después de la filtración y evaporación del disolvente, se añaden 200 ml de DCM. La solución en DCM se lava con salmuera, se seca (Na_2SO_4) y se concentra hasta aproximadamente 55 ml. La solución concentrada se añade gota a gota a 600 ml de solución 0,5 N de HCl éter. El sólido se elimina por filtración y se lava con éter y después se disuelve en agua. La solución acuosa resultante se basificó con NaOH 2 N y se extrajo con DCM. Las capas de DCM se combinan, se lavan con salmuera (2x200 ml) y se secan (Na_2SO_4). La evaporación del disolvente y cromatografía del residuo sobre gel de sílice da 4-((6bR,10aS)-3-metil-2,3,6b,9,10,10a-hexahidro-1H-pirido-[3',4':4,5]-pirrolo[1,2,3-de]quinoxalin-8-(7H)-il)-1-(4-fluorofenil)-1-butanona.

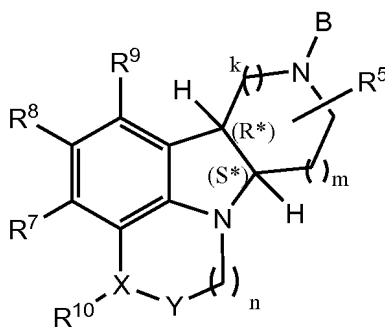
Como alternativa al uso de dioxano, la reacción se puede realizar en 3-pentanona. A un matraz de fondo redondo de tres bocas, de 5 l, equipado con un agitador mecánico, una entrada de N_2 , un condensador de reflujo y una sonda de temperatura, se le carga con 230 g de (6bR,10aS)-3-metil-2,3,6b,9,10,10a-hexahidro-1H-pirido-[3',4':4,5]-pirrolo[1,2,3-de]quinoxalina (1 mol), 249,78 g de KI (1,5 mol, 1,5 equiv.), 194,12 g de Pr_2NEt (1,5 mol, 1,5 equiv.), 301,76 g de 4-cloro-4'-fluorobutirofenona (1,5 mol, 1,5 equiv.) y 2300 ml de 3-pentanona. La mezcla resultante se calienta después a 95 °C (temperatura interna) durante 17 h y después se comprueba que la reacción se ha completado por HPLC. Después el lote se enfría a aproximadamente 10 °C con un baño de hielo y después se añade una solución al 5 % de NaOH (2300 ml). La capa acuosa separada se extrae después con EtOAc (2300 ml). La capa orgánica combinada se filtra a través de un lecho de gel de sílice (115 g) que está preempacutado con EtOAc. El gel de sílice se lava después con EtOAc (2300 ml). El combinado filtrado se concentra a presión reducida para proporcionar un líquido de color pardo oscuro. Al líquido se le añade después EtOAc (2300 ml) y se añade solución 1,5 N de HCl (2300 ml). El lote se agita a ta durante aproximadamente 20 min y las capas se cortan. La capa orgánica separa se extrae con solución 1,5 N de HCl (1150 ml) y las capas se separan. La capa acuosa combinada se enfría en un baño de hielo hasta aproximadamente 10 °C y se añade EtOAc (2300 ml). A la solución en agitación se le añade después solución al 25 % de NaOH (1000 ml) a través de un embudo de adición mientras se mantiene la temperatura interna por debajo de 25 °C. La mezcla resultante se agita en un baño de hielo durante aproximadamente 20 min y las capas se separan. La capa acuosa muestra un pH entre 11 a 12 mediante un papel indicador de pH. La capa acuosa se vuelve a extraer con EtOAc (1150 ml) y las capas se cortan. La capa orgánica combinada se lava con salmuera (1150 ml), se seca sobre Na_2SO_4 (230 g), se filtra y se concentra al vacío para proporcionar 368,8 g de un líquido de color pardo oscuro. La base libre en bruto se almacena en atmósfera de N_2 en una habitación fría a oscuras.



40

REIVINDICACIONES

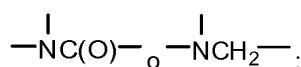
1. Uso de un compuesto de fórmula 2G':



Fórmula 2G'

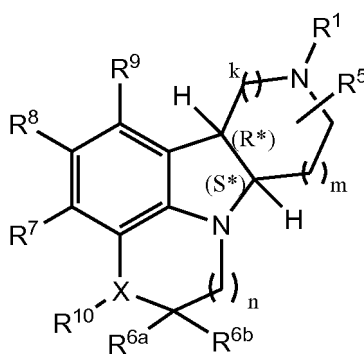
en donde:

- (i) k es 1 o 2;
- (ii) m es 0, 1 o 2;
- (iii) n es 1, 2 o 3;
- (iv) B es un grupo protector;
- (v) R⁵ es H o alquilo C₁-C₄;
- (vi) R⁷, R⁸ y R⁹ son independientemente H o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo C₃-C₁₀, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, nitro, halo, haloalquilo C₁-C₆, arilo, arilalquilo C₁-C₆, heteroarilo o heteroarilalquilo C₁-C₆;
- (vii) X-Y es un



- y
- (viii) R¹⁰ es H o alquilo C₁₋₄,

en forma libre o de sal, en la fabricación de un compuesto de Fórmula 2J:



Fórmula 2J

en donde:

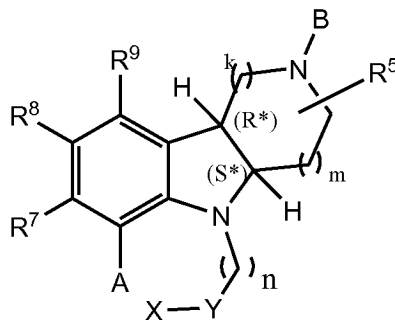
- (i) k es 1 o 2;
- (ii) m es 0, 1 o 2;
- (iii) n es 1, 2 o 3;
- (iv) X es N;
- (v) R⁵ es H o alquilo C₁-C₄;
- (vi) R⁷, R⁸ y R⁹ son independientemente H o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo C₃-C₁₀, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, nitro, halo, haloalquilo C₁-C₆, arilo, arilalquilo C₁-C₆, heteroarilo o heteroarilalquilo C₁-C₆;
- (vii) R¹⁰ es H o alquilo C₁₋₄;

(viii) R^{6a} y R^{6b} son H y

(ix) R^1 es H o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo, arilo, arilalquilo C_1-C_6 (por ejemplo, bencilo), heteroarilo, heteroarilalquilo C_1-C_6 , ariloxoalquilo C_1-C_6 (por ejemplo, 4-(4-fluorofenil)-4-oxobutilo), ariloxialquilo C_1-C_6 (por ejemplo, 3-(4-fluorofenoxi)propilo), heteroariloxoalquilo C_1-C_6 , heteroariloxialquilo C_1-C_6 , aril sulfinilalquilo C_1-C_6 o heteroaril sulfinilalquilo C_1-C_6 , en forma libre o de sal,

5

en donde el uso comprende un método para tratar un compuesto de Fórmula 2E:



10

Fórmula 2E

en donde:

15

(i) k es 1 o 2;

(ii) m es 0, 1 o 2;

(iii) n es 1, 2 o 3;

(iv) A = Cl, Br, F o I;

(v) B es un grupo protector;

20

(vi) R^5 es H o alquilo C_1-C_4 ;

(vii) R^7 , R^8 y R^9 son independientemente H o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{10} , heterocicloalquilo C_3-C_{10} , hidroxilo, alcoxi C_1-C_6 , nitro, halo, haloalquilo C_1-C_6 , arilo, arilalquilo C_1-C_6 , heteroarilo o heteroarilalquilo C_1-C_6 ; y

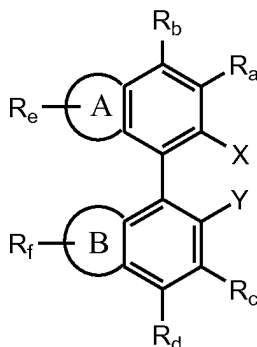
25

(viii) X-Y- es $H(R')N-CH_2-$ o $H(R')N-C(O)-$, en donde R' es H o alquilo C_1-C_4 , en forma libre o de sal, con (a) un catalizador de metal de transición seleccionado entre un grupo que consiste en los grupos 8-11 de la tabla periódica, por ejemplo CuI; (b) una base y opcionalmente (c) un ligando, por ejemplo N, N'-dimetil-1,2-diaminoetano, seleccionado entre un grupo que consiste en:

30

(1) ligandos fenólicos o de amina seleccionados entre un grupo que consiste en alcohol arílico opcionalmente sustituido, 1,2-diamina, 1,2-aminoalcohol, carbeno de imidazolio, 4-(dimetilamino)piridina, 2-(aminometil)piridina, 4,7-difenil-1,10-fenantrolina, 4,7-dimetil-1,10-fenantrolina, 5-metil-1,10-fenantrolina, 5-cloro-1,10-fenantrolina y 5-nitro-1,10-fenantrolina;

(2) ligando representado por la estructura 1:



35

1

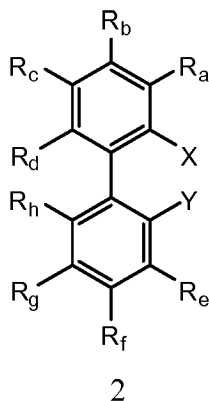
en donde

40

• A y B independientemente representan anillos condensados seleccionados entre el grupo que consiste en cicloalquilos monocíclicos o policíclicos, cicloalquenos, arilos y anillos heterocíclicos, teniendo dichos anillos de 4 a 8 átomos en una estructura de anillo;

- X representa NR_2 , $\text{P}(\text{alquilo})_2$, $\text{P}(\text{cicloalquilo})_2$, AsR_2 u OR ;
- Y representa H, alquilo, NR_2 o AsR_2 ;
- X e Y no son idénticos;
- R, R_a , R_b , R_c y R_d , cada vez que aparecen, independientemente representan hidrógeno, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, alcoxilo, sililoxi, amino, nitro, sulfhidrilo, alquiltio, imina, amida, fosforilo, fosfonato, fosfina, carbonilo, carboxilo, carboxamida, anhídrido, sililo, tioalquilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, selenoalquilo, cetona, aldehído, éster, heteroalquilo, nitrilo, guanidina, amidina, acetal, cetal, óxido de amina, arilo, heteroarilo, azida, aziridina, carbamato, epóxido, ácido hidroxámico, imida, oxima, sulfonamida, tioamida, tiocarbamato, urea, tiourea o $-(\text{CH}_2)_m-\text{R}_{80}$;
- R_e y R_f , cada vez que aparecen, independientemente representan halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, alcoxilo, sililoxi, amino, nitro, sulfhidrilo, alquiltio, imina, amida, fosforilo, fosfonato, fosfina, carbonilo, carboxilo, carboxamida, anhídrido, sililo, tioalquilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, selenoalquilo, cetona, aldehído, éster, heteroalquilo, nitrilo, guanidina, amidina, acetal, cetal, óxido de amina, arilo, heteroarilo, azida, aziridina, carbamato, epóxido, ácido hidroxámico, imida, oxima, sulfonamida, tioamida, tiocarbamato, urea, tiourea o $-(\text{CH}_2)_m-\text{R}_{80}$;
- A y B independientemente están sin sustituir o sustituidos con R_e y R_f , respectivamente, cualquier número de veces hasta las limitaciones impuestas por la estabilidad y las reglas de valencia;
- R_a y R_b o R_c y R_d o ambos, tomados juntos opcionalmente representan un anillo que tiene un total de 5-7 átomos en la cadena principal de dicho anillo; teniendo dicho anillo cero, uno o dos heteroátomos en su cadena principal y dicho anillo está sustituido o sin sustituir;
- R_{80} representa un arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo o policiclo sin sustituir o sustituidos;
- m es un número entero en el intervalo de 0 a 8 ambos incluidos y
- el ligando, cuando es quiral, es una mezcla de enantiómeros o un enantiómero sencillo;

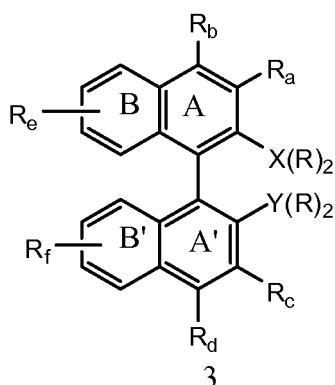
(3) ligando representado por la estructura 2:



en donde

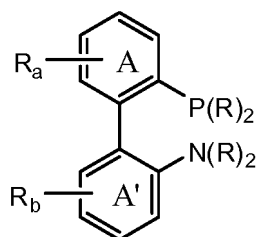
- X representa PR_2 ;
- Y representa H, NR_2 , OR o SR;
- R representa, independientemente cada vez que aparece, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo o $-(\text{CH}_2)_m-\text{R}_{80}$;
- R_a , R_b , R_c , R_d , R_e , R_f , R_g y R_h , cada vez que aparecen, independientemente representan hidrógeno, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, alcoxilo, sililoxi, amino, nitro, sulfhidrilo, alquiltio, imina, amida, fosforilo, fosfonato, fosfina, carbonilo, carboxilo, carboxamida, anhídrido, sililo, tioalquilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, selenoalquilo, cetona, aldehído, éster, heteroalquilo, nitrilo, guanidina, amidina, acetal, cetal, óxido de amina, arilo, heteroarilo, azida, aziridina, carbamato, epóxido, ácido hidroxámico, imida, oxima, sulfonamida, tioamida, tiocarbamato, urea, tiourea o $-(\text{CH}_2)_m-\text{R}_{80}$;
- uno o más pares de sustituyentes, con una relación orto entre los mismos, seleccionados entre el grupo que consiste en R_a , R_b , R_c , R_d , R_e , R_f , R_g y R_h , tomados juntos opcionalmente representan un anillo que tiene un total de 5-7 átomos en la cadena principal de dicho anillo; teniendo dicho anillo cero, uno o dos heteroátomos en su cadena principal y dicho anillo está sustituido o sin sustituir;
- R_{80} representa un arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo o policiclo sin sustituir o sustituidos;
- m es un número entero en el intervalo de 0 a 8 ambos incluidos y
- el ligando, cuando es quiral, es una mezcla de enantiómeros o un enantiómero sencillo;

(4) ligando representado por la estructura 3:



en donde

- 5
- X representa NR_2 , $\text{P}(\text{alquilo})_2$, $\text{P}(\text{cicloalquilo})_2$, AsR_2 u OR ;
 - Y representa H, alquilo, NR_2 , AsR_2 u OR ;
 - X e Y no son idénticos;
 - R, R_a , R_b , R_c y R_d , cada vez que aparecen, independientemente representan hidrógeno, halógeno, alquilo, alquenoilo, alquinilo, hidroxilo, alcoxilo, sililoxi, amino, nitro, sulfhidrilo, alquiltio, imina, amida, fosforilo, fosfonato, fosfina, carbonilo, carboxilo, carboxamida, anhídrido, sililo, tioalquilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, selenoalquilo, cetona, aldehído, éster, heteroalquilo, nitrilo, guanidina, amidina, acetal, cetal, óxido de amina, arilo, heteroarilo, azida, aziridina, carbamato, epóxido, ácido hidroxámico, imida, oxima, sulfonamida, tioamida, tiocarbamato, urea, tiourea o $-(\text{CH}_2)_m-\text{R}_{80}$;
 - 10
 - R_e y R_f , cada vez que aparecen, independientemente representan halógeno, alquilo, alquenoilo, alquinilo, hidroxilo, alcoxilo, sililoxi, amino, nitro, sulfhidrilo, alquiltio, imina, amida, fosforilo, fosfonato, fosfina, carbonilo, carboxilo, carboxamida, anhídrido, sililo, tioalquilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, selenoalquilo, cetona, aldehído, éster, heteroalquilo, nitrilo, guanidina, amidina, acetal, cetal, óxido de amina, arilo, heteroarilo, azida, aziridina, carbamato, epóxido, ácido hidroxámico, imida, oxima, sulfonamida, tioamida, tiocarbamato, urea, tiourea o $-(\text{CH}_2)_m-\text{R}_{80}$;
 - 15
 - los anillos B y B' del núcleo de binaftilo independientemente están sin sustituir o sustituidos con R_5 y R_6 , respectivamente, cualquier número de veces hasta las limitaciones impuestas por la estabilidad y las reglas de valencia;
 - 20
 - R_a y R_b o R_c y R_d o ambos, tomados juntos opcionalmente representan un anillo que consiste en un total de 5-7 átomos en la cadena principal de dicho anillo; teniendo dicho anillo cero, uno o dos heteroátomos en su cadena principal y dicho anillo está sustituido o sin sustituir;
 - 25
 - R_{80} representa un arilo, cicloalquilo, cicloalquenoilo, heterociclo o policiclo sin sustituir o sustituidos;
 - m es un número entero en el intervalo de 0 a 8 ambos incluidos y
 - el ligando, cuando es quiral, es una mezcla de enantiómeros o un enantiómero sencillo;
- 30 (5) ligando representado por la estructura 4:



4

en donde:

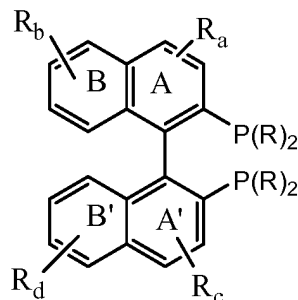
- 35
- R se selecciona, independientemente cada vez que aparece, entre el grupo que consiste en alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo y $-(\text{CH}_2)_m-\text{R}_{80}$;
 - los anillos A y A' del núcleo de bifenilo independientemente están sin sustituir o sustituidos con R_1 y R_2 , respectivamente, cualquier número de veces hasta las limitaciones impuestas por la estabilidad y las reglas de valencia;
 - 40
 - R_a y R_b se seleccionan, independientemente cada vez que aparece, entre el grupo que consiste en alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, halógeno,

--SiR₃ y --(CH₂)_m--R₈₀;

- R₈₀ representa un arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo o policiclo sin sustituir o sustituidos;
- m es un número entero en el intervalo de 0 a 8 ambos incluidos y
- el ligando, cuando es quiral, es una mezcla de enantiómeros o un enantiómero sencillo;

5

(6) ligando representado por la estructura 5:

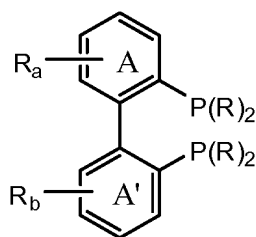


5

10 en donde

- R se selecciona, independientemente cada vez que aparece, entre el grupo que consiste en alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo y --(CH₂)_m--R₈₀;
- los anillos A, B, A' y B' del núcleo binaftilo independientemente están sin sustituir o sustituidos con R₁, R₂, R₃ y R₄, respectivamente, cualquier número de veces hasta las limitaciones impuestas por la estabilidad y las reglas de valencia;
- R_a, R_b, R_c y R_d, se seleccionan, independientemente cada vez que aparece, entre el grupo que consiste en alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, halógeno, --SiR₃ y --(CH₂)_m--R₈₀;
- R₈₀ representa un arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo o policiclo sin sustituir o sustituidos;
- m es un número entero en el intervalo de 0 a 8 ambos incluidos y
- el ligando, cuando es quiral, es una mezcla de enantiómeros o un enantiómero sencillo;
- con la condición de que cuando R es cicloalquilo o arilo, hay al menos una instancia de R_a, R_b, R_c o R_d;

25 (7) ligando representado por la estructura 6:



6

30 en donde

- R se selecciona, independientemente cada vez que aparece, entre el conjunto que comprende alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo y --(CH₂)_m--R₈₀;
- los anillos A y A' del núcleo de bifenilo independientemente pueden estar sin sustituir o sustituidos con R_a y R_b, respectivamente, cualquier número de veces hasta las limitaciones impuestas por la estabilidad y las reglas de valencia;
- R_a y R_b se seleccionan, independientemente cada vez que aparece, entre el conjunto que comprende alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, halógeno, --SiR₃ y --(CH₂)_m--R₈₀;
- R₈₀ representa un arilo, un cicloalquilo, un cicloalquenilo, un heterociclo o un policiclo sin sustituir o sustituidos;
- m es un número entero en el intervalo de 0 a 8 ambos incluidos y

30

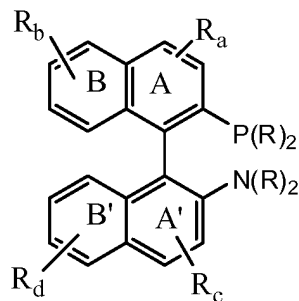
35

40

- el ligando, cuando es quiral, se puede proporcionar en forma de una mezcla de enantiómeros o como un enantiómero individual;

(8) ligando representado por la estructura 7:

5



7

en donde

- 10
- R se selecciona, independientemente cada vez que aparece, entre el grupo que consiste en alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo y $-(CH_2)_m-R_{80}$;
 - $P(R)_2$ representa $P(\text{alquilo})_2$ o $P(\text{cicloalquilo})_2$;
 - los anillos A, B, A' y B' del núcleo de binaftilo independientemente están sin sustituir o sustituidos con R_a , R_b , R_c y R_d , respectivamente, cualquier número de veces hasta las limitaciones impuestas por la
- 15
- estabilidad y las reglas de valencia;
 - R_a , R_b , R_c y R_d , se seleccionan, independientemente cada vez que aparece, entre el grupo que consiste en alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, halógeno, $-SiR_3$ y $-(CH_2)_m-R_{80}$;
 - R_{80} representa un arilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo o policiclo sin sustituir o sustituidos;
 - m es un número entero en el intervalo de 0 a 8 ambos incluidos y
 - el ligando, cuando es quiral, es una mezcla de enantiómeros o un enantiómero sencillo y
- 20

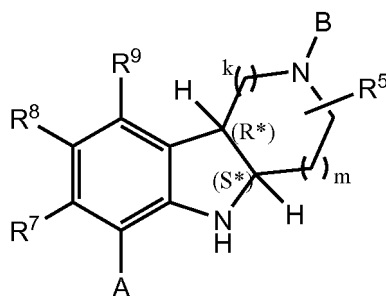
(9) N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido y 1-metil-2-pirrolidinona,

25 para proporcionar de este modo el compuesto de Fórmula 2G', en forma libre o de sal.

2. Uso de un compuesto de fórmula 2G' tal como se define en la reivindicación 1, en forma libre o de sal, en la fabricación de un compuesto de fórmula 2J tal como se define en la reivindicación 1, en forma libre o de sal, en donde el uso comprende un método que comprende las etapas de:

30

a) tratar un compuesto de fórmula 2D:



35

Fórmula 2D

en donde:

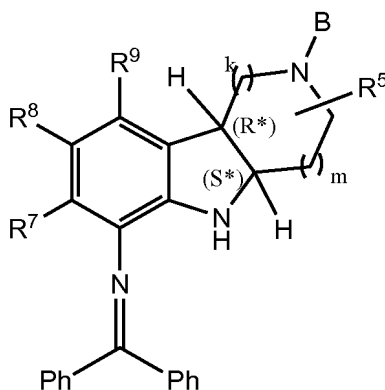
- 40
- (i) k es 1 o 2;
 - (ii) m es 0, 1 o 2;
 - (iii) A = Cl, Br, F o I;
 - (iv) B es un grupo protector;
 - (v) R^5 es H o alquilo C_1-C_4 ;
 - (vi) R^7 , R^8 y R^9 son independientemente H o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{10} ,

heterocicloalquilo C₃-C₁₀, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, nitro, halo, haloalquilo C₁-C₆, arilo, arilalquilo C₁-C₆, heteroarilo o heteroarilalquilo C₁-C₆, en forma libre o de sal, con (i) cloroacetamida o N-metil cloroacetamida, (ii) una base y (iii) yoduro potásico en un disolvente tal como dioxano y

5 b) añadiendo (i) un catalizador de metal de transición seleccionado entre un grupo que consiste en los grupos 8-11 de la tabla periódica; (ii) una base y (iii) opcionalmente un ligando mono o bidentado conocido por ligar con los catalizadores de metal de transición,

para preparar de este modo el compuesto de fórmula 2G', en donde Y es C=O, en forma libre o de sal.

10 3. Uso de un compuesto de fórmula 2G' tal como se define en la reivindicación 1, en forma libre o de sal, en la fabricación de un compuesto de fórmula 2J tal como se define en la reivindicación 1, en forma libre o de sal, en donde el uso comprende un método para tratar un compuesto de fórmula 2E':



15

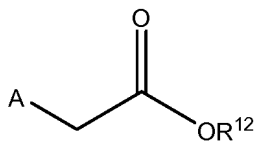
Fórmula 2E'

en donde:

20 (i) k es 1 o 2;
 (ii) m es 0, 1 o 2;
 (iii) B es un grupo protector
 (iv) R⁵ es H o alquilo C₁-C₄;
 25 (v) R⁷, R⁸ y R⁹ son independientemente H o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo C₃-C₁₀, hidroxilo, alcoxi, nitro, halo, haloalquilo C₁-C₆, arilo, arilalquilo C₁-C₆, heteroarilo o heteroarilalquilo C₁-C₆, en forma libre o de sal, con

30

(1) haloacetato de alquilo, por ejemplo bromoacetato de etilo, que tiene una fórmula general de:



en donde:

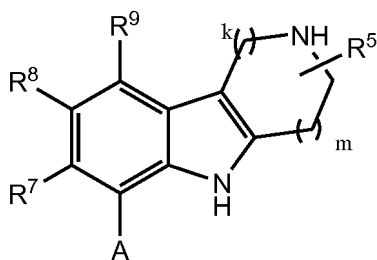
35 i. A es Cl, Br o I y
 ii. R¹² es alquilo C₁₋₄ y

(2) una base,

40 para proporcionar de este modo el compuesto de Fórmula 2G', en donde Y es C=O, en forma libre o de sal.

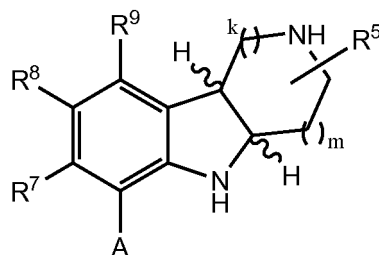
4. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la fabricación comprende un método de:

45 a) reducir un compuesto de fórmula 2A



Fórmula 2A,

5 para proporcionar de este modo un compuesto de fórmula 2B



Fórmula 2B

10 en donde

- (i) k es 1 o 2;
 (ii) m es 0, 1 o 2;
 (iii) A = Cl, Br, F o I;
 (iv) R⁵ es H o alquilo C₁-C₄;
 (v) R⁷, R⁸ y R⁹ son independientemente H o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo C₃-C₁₀, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, nitro, halo, haloalquilo C₁-C₆, arilo, arilalquilo C₁-C₆, heteroarilo o heteroarilalquilo C₁-C₆, en la forma libre o de sal y

20 b) separar los enantiómeros del compuesto de fórmula 2B mediante resolución ácida quiral o cromatografía quiral.

25 5. El uso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde la etapa (a) comprende el uso de un agente seleccionado entre un grupo que consiste en:

- (a) silano y ácido;
 (b) cianoborohidruro sódico y ácido;
 (c) cinc y ácido;
 (d) sodio y amoníaco líquido;
 (e) sodio en etanol;
 (f) borano-trietilamina y
 (g) hidrógeno y catalizador de metal seleccionado entre un grupo que consiste en níquel, paladio sobre carbón, boruro de níquel, metal platino, óxido de platino, óxido de rodio, óxido de rutenio y óxido de cinc o

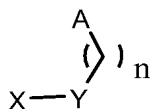
35 en donde dicha etapa de resolución ácida quiral comprende el uso de ácido mandélico o en donde dicha etapa de cromatografía quiral comprende el uso de una columna de amilosa tris(3,5-dimetilfenilcarbamato).

40 6. El uso de acuerdo con las reivindicaciones 4 o 5, en donde la etapa (a) comprende el uso de trietilsilano en presencia de ácido trifluoroacético.

7. El uso de acuerdo con la reivindicación 6, en donde la separación de los enantiómeros del compuesto de fórmula 2B comprende el uso de ácido mandélico.

45 8. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la fabricación comprende un método para tratar un compuesto de fórmula 2D tal como se define en la reivindicación 2, en forma libre o de sal, con

- (a) un haluro de alquilo nucleófilo, por ejemplo 2-cloroacetamida, que tiene la fórmula:



en donde:

- 5 (i) A = Cl, F, Br o I;
 (ii) X-Y- es H(R')N-CH₂- o H(R')N-C(O)-, en donde R' es H o alquilo C₁₋₄; y
 (iii) n es 1, 2 o 3;

- 10 (b) una base y, opcionalmente,
 (c) yoduro potásico,

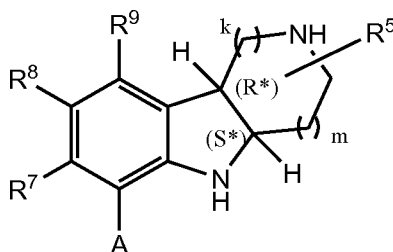
para proporcionar de este modo el compuesto de fórmula 2E, en forma libre o de sal.

- 15 9. El uso de acuerdo con la reivindicación 3, en donde la fabricación comprende un método para tratar un compuesto de Fórmula 2D, en forma libre o de sal, con:

- (a) benzofenona imina;
 (b) un catalizador de metal de transición seleccionado entre los grupos 8-11, por ejemplo Pd₂(dba)₂;
 (c) una base y
 20 (d) un ligando, por ejemplo 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, seleccionado entre un grupo que consiste en ligandos de los grupos (1) a (8) tal como se ha definido en la reivindicación 1 y 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo,

para proporcionar de este modo el compuesto de Fórmula 2E', en forma libre o de sal.

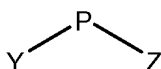
- 25 10. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende un método para proteger el átomo de pirido-nitrógeno de un compuesto de fórmula 2C:



Fórmula 2C

en donde:

- 35 (i) k es 1 o 2;
 (ii) m es 0, 1 o 2;
 (iii) A = Cl, Br, F o I;
 (iv) R⁵ es H o alquilo C₁₋₄;
 40 (v) R⁷, R⁸ y R⁹ son independientemente H o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo C₃₋₁₀, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, nitro, halo, haloalquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo C₁₋₆, heteroarilo o heteroarilalquilo C₁₋₆, en forma libre o de sal, con un agente protector, por ejemplo en donde dicho agente protector tiene la fórmula general

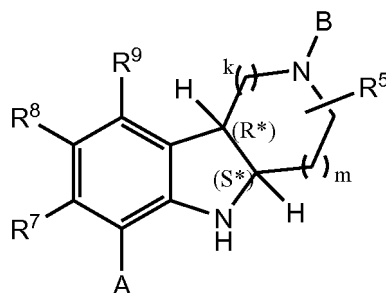


- 45 en donde:

- (i) Y es halógeno, imidazoílo, benzotriazol, N-(oxi)succinimida, alcoxi, -O-alquilarilo u -O-arilo;
 50 (ii) Z es alquilo opcionalmente sustituido, arilo, alquilarilo u -OR en donde R es alquilo, arilo, arilalquilo o heteroarilalquilo; y

P es -C(O)-, -C(O)O- o S(O)₂,

a) para proporcionar de este modo un compuesto de fórmula 2D:



5

Fórmula 2D

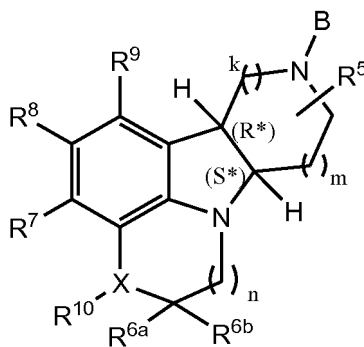
en donde:

- 10 (i) k es 1 o 2;
 (ii) m es 0, 1 o 2;
 (iii) A = Cl, Br, F o I;
 (iv) B es un grupo protector;
 (v) R⁵ es H o alquilo C₁-C₄;
 15 (vi) R⁷, R⁸ y R⁹ son independientemente H o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo C₃-C₁₀, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, nitro, halo, haloalquilo C₁-C₆, arilo, arilalquilo C₁-C₆, heteroarilo o heteroarilalquilo C₁-C₆, en forma libre o de sal.

11. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde -Y- en la fórmula 2G' es >C=O y el uso comprende un método para reducir esta cetona del compuesto de Fórmula 2G', en forma libre o de sal, a un metileno, con un agente reductor, por ejemplo en donde el agente reductor es borano-THF.

12. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende además un método para desproteger un compuesto de fórmula 2H:

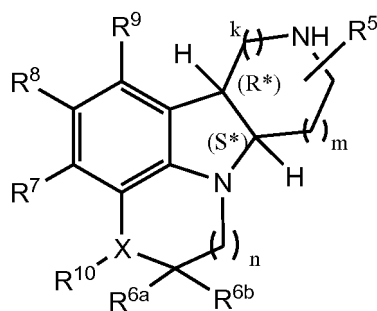
25



Fórmula 2H

30 en donde:

- (i) k es 1 o 2;
 (ii) m es 0, 1 o 2;
 (iii) n es 1, 2 o 3;
 35 (iv) B es un grupo protector;
 (v) R⁵ es H o alquilo C₁-C₄;
 (vi) R⁷, R⁸ y R⁹ son independientemente H o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo C₃-C₁₀, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, nitro, halo, haloalquilo C₁-C₆, arilo, arilalquilo C₁-C₆, heteroarilo o heteroarilalquilo C₁-C₆;
 40 (vii) X es un N y
 (viii) R¹⁰ es H o alquilo C₁₋₄ y
 (ix) R^{6a} y R^{6b} son H, en forma libre o de sal, para proporcionar de este modo un compuesto de fórmula 2I:



Fórmula 2I

5 en donde:

- (i) k es 1 o 2;
 (ii) m es 0, 1 o 2;
 (iii) n es 1, 2 o 3;
 10 (iv) R⁵ es H o alquilo C₁-C₄;
 (v) R⁷, R⁸ y R⁹ son independientemente H o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo C₃-C₁₀, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, nitro, halo, haloalquilo C₁-C₆, arilo, arilalquilo C₁-C₆, heteroarilo o heteroarilalquilo C₁-C₆;
 (vi) X es un N;
 15 (vii) R¹⁰ es H o alquilo C₁₋₄ y
 (viii) R^{6a} y R^{6b} son H;

en forma libre o de sal.

20 13. El uso de acuerdo con la reivindicación 12, que comprende además un método de N-alquilación del compuesto de fórmula 2I, en forma libre o de sal, con:

(a) un compuesto de formula general:



en donde:

- 30 (i) Z es -C(O)-, -O- o S(O)₂-;
 (ii) R¹³ es arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, heteroarilo, heteroarilalquilo C₁-C₆ y
 (iii) G es haluro de alquilo C₁-C₈ (por ejemplo, cloruro de propilo) y

(b) una base, para proporcionar de este modo un compuesto de fórmula 2J, en forma libre o de sal.

35 14. El uso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el compuesto de fórmula general G-Z-R¹³ es 4-cloro-4'-fluoro-butirofenona o es 1-(3-cloropropoxi)-4-fluorobenceno.

40 15. Un método para preparar un compuesto de fórmula 2G' tal como se define en la reivindicación 1, en forma libre o de sal, que comprende la etapa de tratar un compuesto de fórmula 2E, en forma libre o de sal, con (a) un catalizador de metal de transición; (b) una base y opcionalmente (c) un ligando, tal como se define en la reivindicación 1.

16. Un método para preparar un compuesto de fórmula 2G' tal como se define en la reivindicación 1, en donde X-Y es NC(O) y R¹⁰ es metilo, en forma libre o de sal, que comprende las etapas de:

- 45 a) tratar un compuesto de fórmula 2D, tal como se define en la reivindicación 2, en forma libre o de sal, con: (i) cloroacetamida o N-metil cloroacetamida, (ii) una base y (iii) yoduro potásico en un disolvente tal como dioxano y
 b) añadiendo (i) un catalizador de metal de transición seleccionado entre un grupo que consiste en los grupos 8-11 de la tabla periódica; (ii) una base y (iii) opcionalmente un ligando mono o bidentado conocido por ligar con los catalizadores de metal de transición.

50 17. El método como se define en la reivindicación 1 o la reivindicación 2 de acuerdo con la reivindicación 15 o la reivindicación 16, en donde la base en la etapa (b) de las reivindicaciones 1 o 15 o la etapa (b) (ii) de las reivindicaciones 2 o 16 se selecciona entre el grupo que consiste en bases amina (por ejemplo, amonio, trietilamina,

- 5 N,N'-diisopropiletil amina o 4-(dimetilamino)piridina (DMAP); 1,5-diazabicyclo[4.3.0]-non-5-eno (DBN), 1,5-diazabicyclo[5.4.0]undec-5-eno (DBU)); hidruros (por ejemplo, hidruro de sodio, de litio o de potasio); alcóxidos, (por ejemplo, *t*-butóxido de sodio, de potasio o de litio y K(OAr), Na(OAr)) o carbonato, bicarbonato, fosfato o hidróxido de un metal alcalino o alcalinotérreo (por ejemplo, carbonato, bicarbonato, hidróxido o fosfato de sodio, de magnesio, de calcio, de potasio, de cesio o de bario).
- 10 18. El método tal como se define en la reivindicación 1 o de acuerdo con la reivindicación 15, en donde la base en la etapa (b) de las reivindicaciones 1 o 15 es un carbonato de un metal alcalino o alcalinotérreo, por ejemplo de sodio, potasio, cesio o bario.
- 15 19. El método tal como se define en la reivindicación 2 o de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 o 16-18, en donde dicho método comprende en la etapa (b) (iii) un ligando seleccionado del grupo definido en la reivindicación 1.
- 20 20. El método tal como se define en la reivindicación 1 o la reivindicación 2 o de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 15-19, en donde el ligando de la etapa (c) de las reivindicaciones 1 o 15 o la etapa (b) (iii) de las reivindicaciones 2 o 16-19 es N,N'-dimetil-1,2-diaminoetano.
- 25 21. El método tal como se define en la reivindicación 1 o la reivindicación 2 o de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 15-20, en donde el catalizador de metal de transición se selecciona entre el grupo que consiste en CuI, CuCl, CuBr, CuBr₂, acetato de Cu (II), Cu₂Cl₂, Cu₂O, Cu o catalizadores de paladio o níquel tales como Pd₂(dba)₂, Pd/C, PdCl₂, Pd(OAc)₂, (CH₃CN)₂PdCl₂, Pd[P(C₆H₅)₃]₄, bis(dibencilidenoacetona)paladio [Pd₂(dba)₃], Ni(acetilacetato)₂, NiCl₂[P(C₆H₅)₂]₂ y Ni(1,5-ciclooctadieno)₂.
- 30 22. El método tal como se define en la reivindicación 1 o la reivindicación 2 o de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 15 a 21, en donde el catalizador de metal de transición es CuI.
- 35 23. Un método para preparar un compuesto de fórmula 2G' tal como se define en la reivindicación 1, en forma libre o de sal, que comprende la etapa de tratar un compuesto de fórmula 2E', en forma libre o de sal, con: (1) haloacetato de alquilo y (2) una base, tal como se define en la reivindicación 3.
- 40 24. El método de acuerdo con la reivindicación 23, comprende además tratar el compuesto de fórmula 2E' con yoduro de sodio o de potasio.
- 45 25. El método de acuerdo con la reivindicación 23 o la reivindicación 24, en donde la base es carbonato de sodio.
26. El método de la reivindicación 16 para preparar 2,3,6b,9,10,10a-hexahidro-3-metil-2-oxo-1H-pirido[3',4':4,5]-pirrolo[1,2,3-de]quinoxalin-8-carboxilato de (6bR,10aS)-etilo, que comprende las etapas de:
- 40 a) tratar 6-bromo-3,4,4a,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(9bH)-carboxilato de (4aS,9bR)-etilo con (i) N-metil cloroacetamida; (ii) diisopropil etilamina; (iii) yoduro potásico y (iv) disolvente y calentar la reacción a reflujo y b) enfriar la reacción a aproximadamente 80 °C; añadir (i) yoduro de cobre; (ii) carbonato potásico; (iii) N,N'-dimetil-1,2-diaminoetano; (iv) más disolvente y calentar la reacción a reflujo.
- 45 27. Un compuesto de fórmula 2E tal como se define en la reivindicación 1, 2D tal como se define en la reivindicación 2, 2E' tal como se define en la reivindicación 3 o 2C tal como se define en la reivindicación 10, en forma libre o de sal.