

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 995 232**

51 Int. Cl.:

C07D 267/16 (2006.01) **C07C 311/11** (2006.01)
C07C 381/10 (2006.01) **C07F 7/18** (2006.01)
C07D 513/08 (2006.01)
C07D 513/10 (2006.01)
C07D 515/20 (2006.01)
C07C 43/178 (2006.01)
C07C 69/63 (2006.01)
C07C 205/59 (2006.01)
C07C 229/64 (2006.01)
C07C 309/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.11.2020** **PCT/US2020/061517**
87 Fecha y número de publicación internacional: **03.06.2021** **WO21108254**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.11.2020** **E 20824397 (2)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.09.2024** **EP 4065567**

54 Título: **Procesos e intermedios para preparar inhibidores de MCL1**

30 Prioridad:

26.11.2019 US 201962940387 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.02.2025

73 Titular/es:

GILEAD SCIENCES, INC. (100.00%)
333 Lakeside Drive Foster City
California 94404, US

72 Inventor/es:

BRAK, KATRIEN;
BULLOCK, KAE M.;
CIZIO, GREG;
DAO, KATHY;
DIXON, DARRYL D.;
DUNETZ, JOSHUA R.;
HUMPHREYS, LUKE D.;
HUYNH, VALERIE;
ISCHAY, MICHAEL A.;
JOHNSON, TREVOR C.;
MERIT, JEFFREY E.;
REGENS, CHRISTOPHER S.;
STANDLEY, ERIC A.;
STEINHUEBEL, DIETRICH P.;
SU, JUSTIN Y.;
WU, TAO y
YOUNG, MARSHALL D.

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 995 232 T3

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

DESCRIPCIÓN

Procesos e intermedios para preparar inhibidores de MCL1

5 REFERENCIA CRUZADA A APLICACIONES RELACIONADAS

[0001] Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de EE. UU. número de serie 62/940,387 depositada el 26 de noviembre de 2019 .

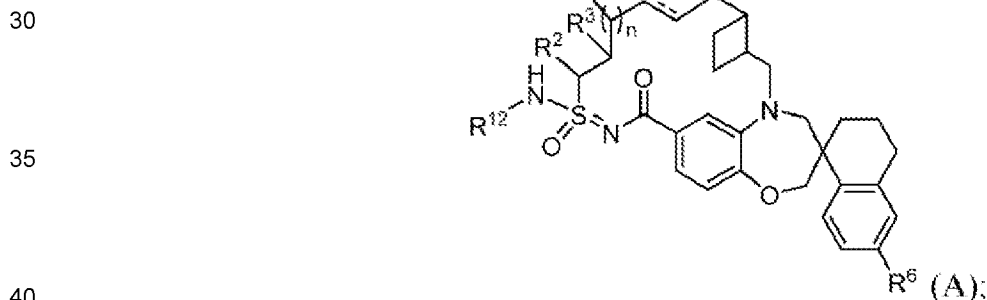
10 CAMPO

[0002] La presente divulgación se refiere a intermedios para la síntesis de ciertos compuestos que inhiben MCL1.

15 FONDO

[0003] La apoptosis (muerte celular programada) es un proceso de eliminación de células no deseadas o potencialmente peligrosas de un organismo. Evitar la apoptosis es fundamental para el desarrollo y el crecimiento sostenido de los tumores. La proteína de la leucemia de células mieloides 1 (MCL1) es un miembro antiapoptótico de la familia de proteínas Bcl-2. La MCL1 se sobreexpresa en muchos tipos de cáncer. La sobreexpresión de MCL1 impide que las células cancerosas se sometan a la apoptosis. La investigación ha demostrado que los inhibidores de MCL1 pueden utilizarse para tratar cánceres. Se han divulgado compuestos que inhiben MCL1, pero sigue habiendo necesidad de métodos sintéticos para preparar dichos compuestos a escala de fabricación.

[0004] La solicitud PCT n° PCT/US2019/032053 (WO 2019/222112) divulga compuestos novedosos útiles como inhibidores de MCL1. Esta publicación de patente divulga que los compuestos según la Fórmula (A),

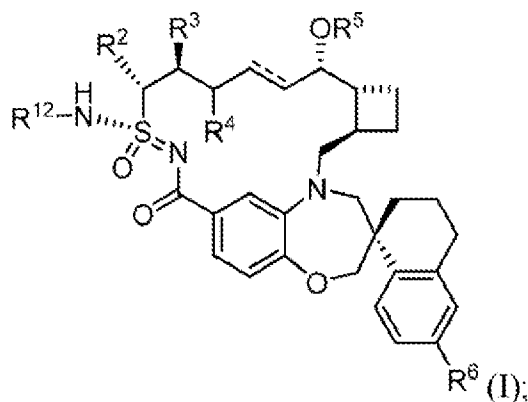


y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son eficaces como inhibidores de MCL1, y son útiles en el tratamiento de cánceres. En los documentos WO 2016/033486 y WO 2017/147410 se describen otros compuestos de los que se dice que inhiben MCL1.

[0005] Actualmente existe la necesidad de métodos sintéticos y productos intermedios que puedan utilizarse para preparar el compuesto de fórmula I y sales del mismo. También se necesitan métodos para preparar compuestos intermedios que puedan utilizarse para preparar el compuesto de fórmula I y sus sales.

50 RESUMEN

[0006] La presente invención se define en las reivindicaciones adjuntas. Estas reivindicaciones especifican ciertos intermedios que son útiles para hacer compuestos según la Fórmula (A), como se ha mostrado anteriormente. También se divulgan en el presente documento compuestos según la Fórmula (I) (que son un subgrupo de los compuestos de Fórmula (A)),



donde: -- es un enlace simple o doble;

R¹² es hidrógeno o -C(O)R¹;

R¹ es alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, heterocicloalquilo de 3-12 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, -OR⁷, o -NR⁸R⁹, donde dicho alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, heterocicloalquilo de 3-12 miembros, y heteroarilo de 5-10 miembros están opcionalmente sustituidos con 1-5 grupos R¹⁰;

R² es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀ o heterocicloalquilo de 3-12 miembros, donde dicho alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀ y heterocicloalquilo de 3-12 miembros están opcionalmente sustituidos con 1-5 grupos R¹⁰;

R³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, -OR⁷, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 3-12 miembros, -C(O)R⁷, o -CN, donde dicho alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, y heterocicloalquilo de 3-12 miembros están opcionalmente sustituidos con 1-5 grupos R¹⁰;

R⁴ es hidrógeno;

R⁵ es alquilo C₁₋₆, -(CH₂CH₂O)_pR⁷, haloalquilo C₁₋₆, o cicloalquilo C₃₋₁₀, donde dicho alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, o cicloalquilo C₃₋₁₀, están opcionalmente sustituidos con 1-5 grupos R¹⁰;

R⁶ es hidrógeno o halógeno;

cada R⁷ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo de 3-12 miembros, arilo C₆₋₁₀, o heteroarilo de 5-10 miembros, donde dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo de 3-12 miembros, arilo C₆₋₁₀, y heteroarilo de 5-10 miembros están opcionalmente sustituidos con de 1-5 grupos R¹⁰;

cada R⁸ y R⁹ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo de 3-12 miembros, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo de 5-10 miembros, o R⁸ y R⁹ junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclo de 3-12 miembros, en el que dichos alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo de 3-12 miembros, arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo de 5-10 miembros están opcionalmente sustituidos con 1-5 grupos R¹⁰;

cada R¹⁰ es independientemente alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo de 3-12 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, halógeno oxo, -OR^a, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -OC(O)NR^aR^b, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)OR^b, -S(O)_qR^a, -S(O)₂NR^aR^b, -NR^aS(O)₂R^b, -N₃, -CN, o -NO₂, o dos grupos R¹⁰ forman un cicloalquilo C₃₋₁₀ fusionado, espiro o puentado o un heterocicloalquilo de 3-12 miembros, donde dicho alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, heterociclo de 3-12 miembros y heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1-5 grupos R¹⁰;

cada R^a y R^b es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo de 3-12 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, o R^a y R^b junto con los átomos a los que están unidos forman un heterocicloalquilo de 3-12 miembros, en el que dicho

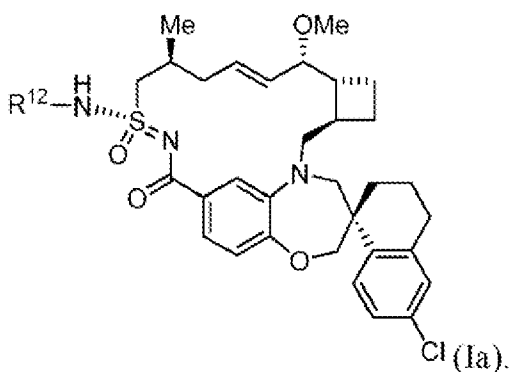
alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo de 3-12 miembros, C₆₋₁₀arilo, heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1-5 grupos R¹⁰;

cada R¹⁰ es independientemente alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo de 3-12 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, amino, -CN, -C(O)H, -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁₋₆), -C(O)N(alquilo C₁₋₆)₂, -COOH, -C(O)alquilo C₁₋₆, -C(O)O-alquilo C₁₋₆, o halógeno;

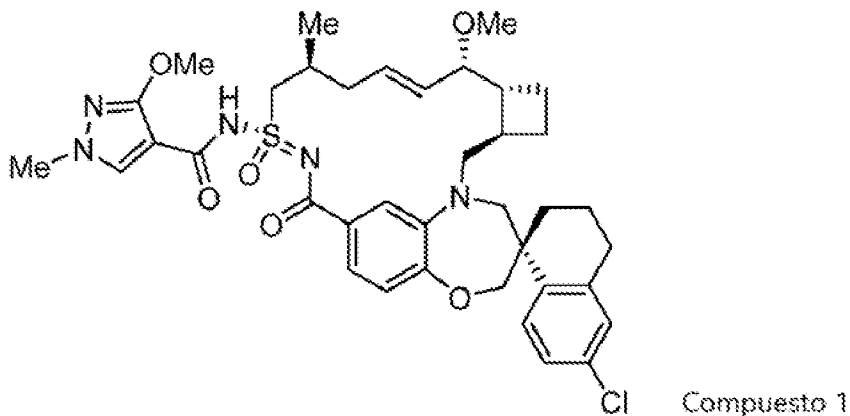
p es 0, 1 o 2; y

q es 0, 1 o 2;

y sus sales farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula I es un compuesto según la Fórmula I(a):

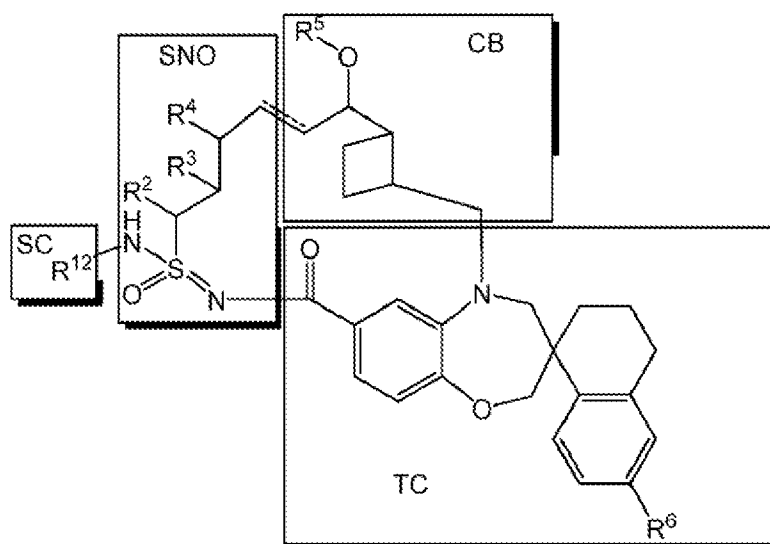
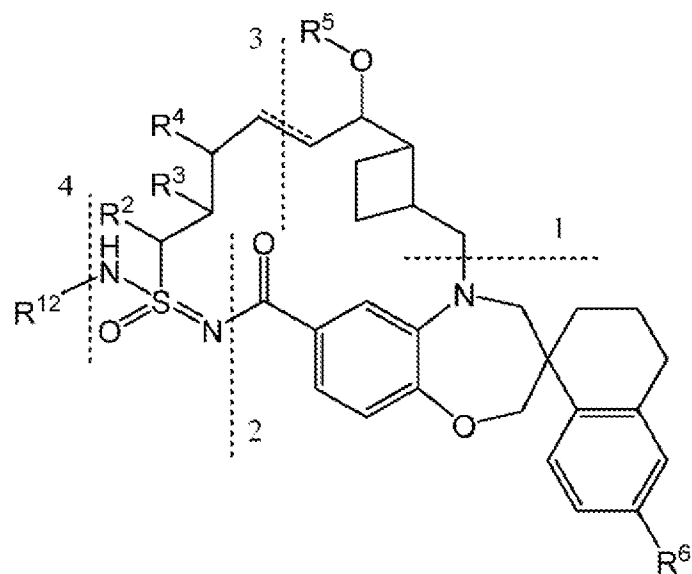


[0007] También se divulgan en el presente documento métodos para fabricar el Compuesto 1:



Compuesto 1

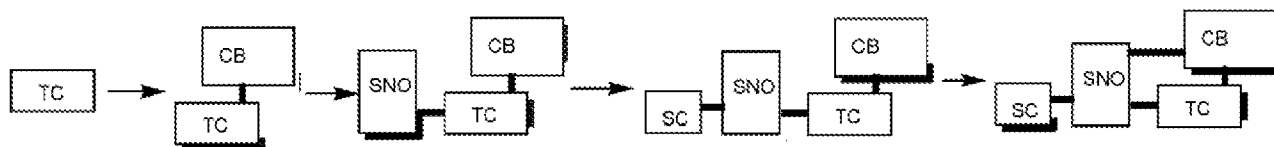
[0008] Los compuestos de Fórmula A (así como las fórmulas I e I(a)) pueden dividirse esquemáticamente en cuatro regiones funcionales, como se muestra a continuación, cada una de ellas separada por uno de los cuatro enlaces sintéticos críticos (líneas de puntos):



[0009] Así, puede considerarse que los compuestos de fórmula A (así como las fórmulas I e I(a)) contienen cuatro subpartes principales: un núcleo tetracíclico (TC), y en particular, una fracción 6'-sustituida-3,4-dihidro-2*H*,2'*H*,4*H*-5λ²-espiro[benzo[*b*][1,4]oxazepano-3,1'-naftaleno-7-acilo; una fracción de ciclobutano disustituida (CB); una fracción de sulfonimidamida multisustituida (SNO); y una cadena lateral ligada a N (SC).

[0010] En esta estructura, las moléculas TC y CB están conectadas por un enlace único N-C alquilamina (numerado 1), las moléculas TC y SNO están conectadas por un enlace único N-C acilamida (numerado 2), las moléculas CB y SNO están conectadas por un enlace C-C alquilo o C=C alquenilo (numerado 3), y las moléculas SC y SNO están conectadas por un enlace único N-H o N-C (numerado 4), dependiendo de la identidad de R¹².

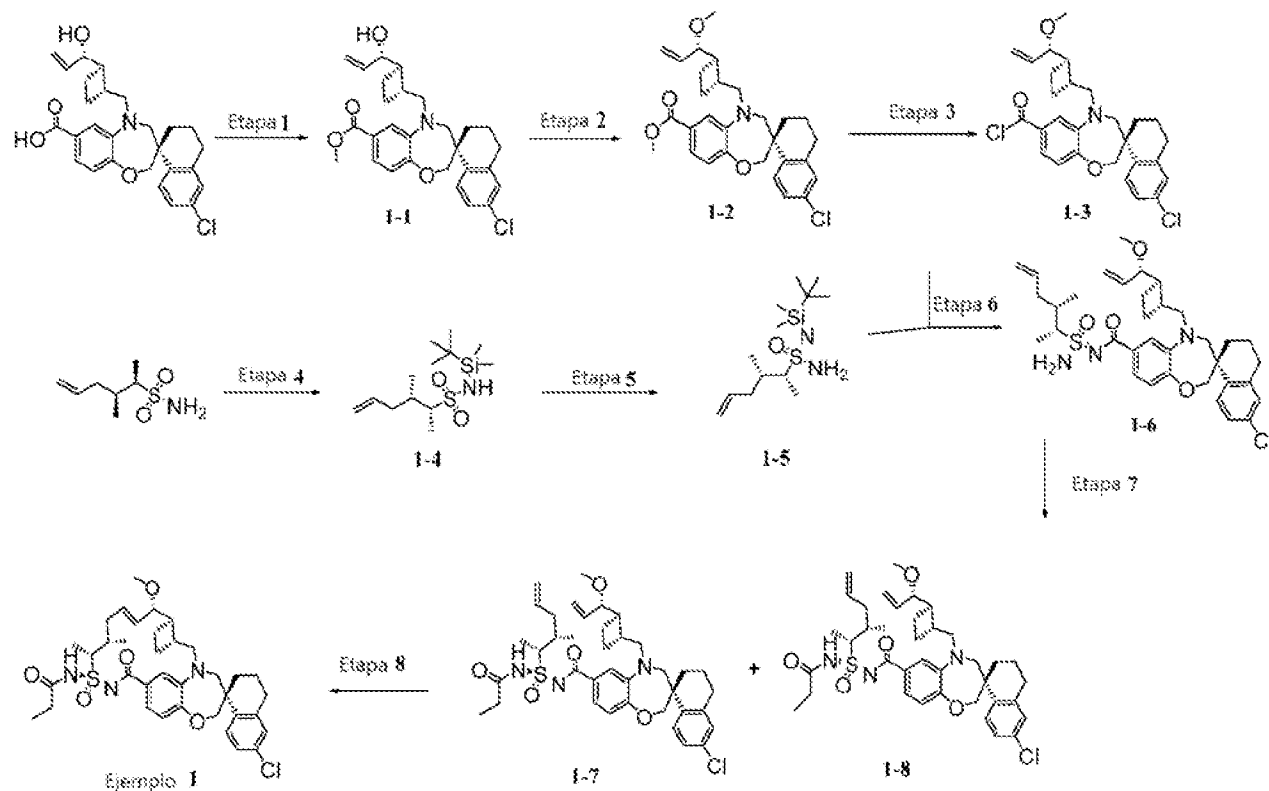
[0011] El documento WO 2019/222112 ha divulgado un proceso de preparación de los compuestos de Fórmula A (incluyendo la fórmula I y I(a)). En el proceso, los enlaces sintéticos críticos se forman en el orden 1, 2, 4 y luego 3. Así, el proceso puede abreviarse esquemáticamente como sigue:



[0012] Se entiende que en esta nomenclatura, cuando se discute una ruta sintética que construirá y conectará los fragmentos clave de manera escalonada, puede haber grupos protectores y otros sustituyentes temporales presentes en más intermedios que no coincidirán con los sustituyentes finales o motivos estructurales vistos en el compuesto final de Fórmula A.

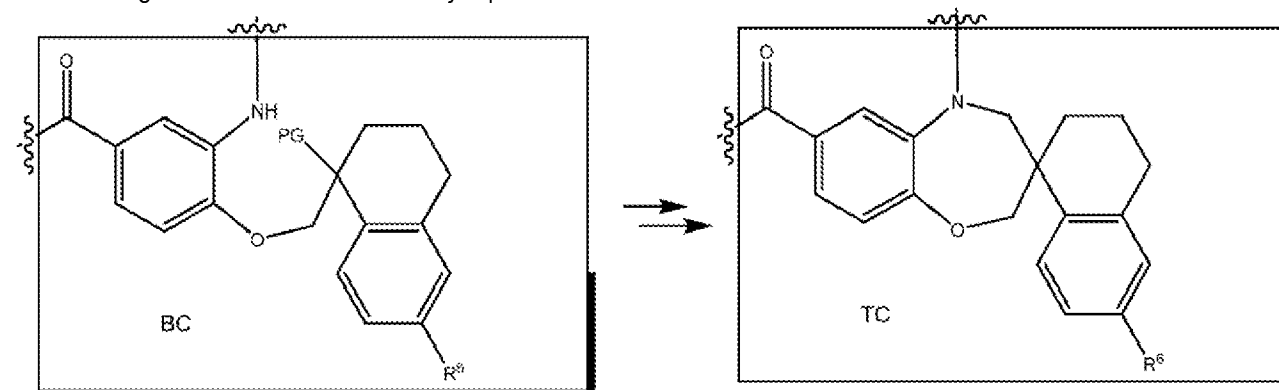
El procedimiento descrito en el documento WO 2019/222112.

[0013]



[0014] En el presente documento se describen métodos para fabricar compuestos de fórmula A (p. ej., compuestos de fórmula I o I(a)), así como métodos para fabricar productos intermedios críticos para los mismos. En particular, en algunas realizaciones, se divulgan en el presente documento métodos de fabricación de compuestos de fórmula A (p. ej., compuestos de fórmula I o I(a)), en los que los enlaces sintéticos críticos se forman en uno o más de los siguientes órdenes: 1, 2, 3, luego 4; 2, 1, 3, luego 4; 1, 2, 4, luego 3; 2, 1, 4, luego 3; 2, 3, 1, luego 4; o 3, 2, 1, luego 4; siempre que si el orden de las etapas críticas de formación de enlaces sintéticos es 1, 2, 3, 4, entonces el proceso no comprenda el uso de un intermediario 1-J o 1-K, como se define en el presente documento, en el que R^5 es H.

[0015] En algunas realizaciones, el fragmento TC está completamente formado antes de su incorporación en las etapas del proceso anteriores. En otras realizaciones, el fragmento TC se prepara inicialmente como un fragmento fenoxi bicíclico y se lleva a cabo a través de una o más etapas en un estado protegido, seguido de desprotección y cierre del anillo para formar el fragmento TC tetracíclico. Por ejemplo:



donde PG representa un aldehído protegido, por ejemplo, PG es CH(alquilo OC₁₋₆)(alquilo OC₁₋₆) o -O(alquilo C₂₋₁₀)O-.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

5 **[0016]** Por lo tanto, se divulga en el presente documento un Método (Método A) para hacer un Compuesto de Fórmula A (p. ej., un compuesto de Fórmula I o I(a)), como se ha descrito anteriormente, en el que el método comprende las etapas de:

10 (a) (1) Sintetizar el fragmento TC (o BC), (2) sintetizar el fragmento CB, (3) unir el fragmento TC (o BC) al fragmento CB formando el enlace 1, (4) sintetizar el fragmento SNO, (5) unir el fragmento TC-CB (o BC-CB) al fragmento SNO formando el enlace 2. (6) unir la fracción CB y la fracción SNO del fragmento SNO-TC-CB (o SNO-BC-CB) formando el enlace 3 intramolecularmente, (6) unir la fracción CB y la fracción SNO del fragmento SNO-TC-CB (o SNO-BC-CB) formando el enlace 3 intramolecularmente, y (7) unir la fracción SC al fragmento SNO-TC-CB (o SNO-BC-CB) formando el enlace 4 para formar el compuesto de Fórmula A; siempre que en ningún momento del proceso el fragmento TC-CB sea un compuesto de fórmula intermedia 1-J o 1-K, según se define en el presente documento, en el que R⁵ es H; o

20 (b) (1) sintetizar el fragmento SNO, (2) sintetizar el fragmento TC (o BC), (3) unir el fragmento SNO al fragmento TC (o BC) formando el enlace 2, (4) sintetizar el fragmento CB, (5) unir el fragmento TC-SNO (o BC-SNO) al fragmento CB formando el enlace 1 (6) unir la fracción CB y la fracción SNO del fragmento SNO-TC-CB (o SNO-BC-CB) formando el enlace 3 intramolecularmente, y (7) unir la fracción SC al fragmento SNO-TC-CB (o SNO-BC-CB) formando el enlace 4 para formar el compuesto de Fórmula A; o

25 (c) (1) Sintetizar el fragmento TC (o BC), (2) sintetizar el fragmento CB, (3) unir el fragmento TC (o BC) al fragmento CB formando el Enlace 1, (4) sintetizar el fragmento CNO, (5) unir el fragmento TC-CB (o BC-CB) al fragmento CNO formando el Enlace 2, (6) unir la fracción SC al fragmento SNO-TC-CB (o SNO-BC-CB) formando el enlace 4, y (7) unir la fracción CB y la fracción SNO del fragmento SC-SNO-TC-CB (o SNO-BC-CB) formando el enlace 3 intramolecularmente para formar el compuesto de Fórmula A; o

30 (d) (1) Sintetizar el fragmento SNO, (2) sintetizar el fragmento TC (o BC), (3) unir el fragmento SNO al fragmento TC (o BC) formando el enlace 2, (4) sintetizar el fragmento CB, (5) unir el fragmento TC-SNO (o BC-SNO) al fragmento CB formando el enlace 1, (6) unir la fracción SC al fragmento SNO-TC-CB (o SNO-BC-CB) formando el enlace 4, y (7) unir la fracción CB y la fracción SNO del fragmento SC-SNO-TC-CB (o SC-SNO-BC-CB) formando el enlace 3 intramolecularmente para formar el compuesto de Fórmula A; o

35 (e) (1) sintetizar el fragmento TC (o BC), (2) sintetizar el fragmento SNO, (3) unir el fragmento TC (o BC) al fragmento SNO formando el enlace 2, (4) sintetizar el fragmento CB, (5) unir el fragmento TC-SNO (o BC-SNO) al fragmento CB formando el enlace 3 (6) unir la fracción CB y la fracción SNO del fragmento SNO-TC-CB (o SNO-BC-CB) formando el enlace 2 intramolecularmente, y (7) unir la fracción SC al fragmento SNO-TC-CB (o SNO-BC-CB) formando el enlace 4 para formar el compuesto de Fórmula A; o

40 (f) (1) sintetizar el fragmento SNO, (2) sintetizar el fragmento CB, (3) unir el fragmento SNO al fragmento CB formando el enlace 3, (4) sintetizar el fragmento TC (o BC), (5) unir el fragmento SNO-CB al fragmento TC (o BC) formando el enlace 2 (6) unir la fracción CB y la fracción TC (o BC) del fragmento SNO-TC-CB (o SNO-BC-CB) formando el Enlace 1 intramolecularmente, y (7) unir la fracción SC al fragmento SNO-TC-CB (o SNO-BC-CB) formando el Enlace 4 para formar el compuesto de Fórmula A;

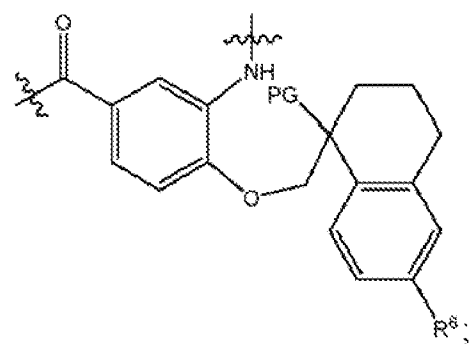
50 opcionalmente, en el que cualquiera de los procedimientos precedentes comprende además la etapa de convertir cualquier intermediario que comprenda un fragmento BC en el mismo intermediario que comprenda un fragmento TC, por ejemplo,

55 si la etapa (3) une el fragmento SNO al fragmento BC formando el enlace 2, entonces la etapa (3') puede convertir el fragmento SNO-BC en el fragmento SNO-TC, seguido de las etapas restantes (p. ej., en el proceso (b) o en el proceso (d)); o

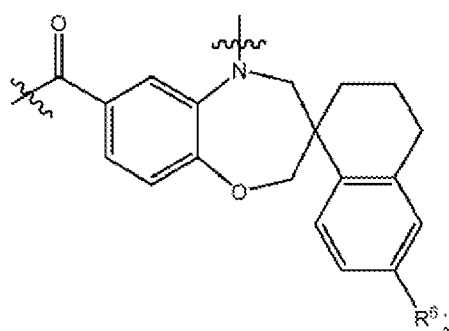
60 si la etapa (5) une el fragmento SNO-CB al fragmento BC para formar el fragmento SNO-BC-CB, entonces la etapa (5') puede convertir el fragmento SNO-BC-CB en el fragmento SNO-TC-CB (sin enlace 1), seguido de las etapas restantes o, alternativamente, la etapa (6') puede convertir el fragmento SNO-BC-CB en el fragmento SNO-TC-CB (con enlace 1), seguido de las etapas restantes [por ejemplo, en el proceso (f)];

en el que el fragmento BC es:

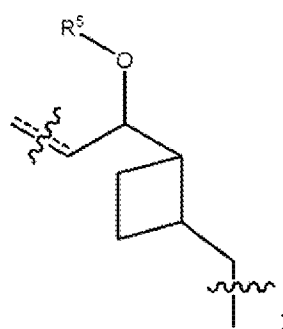
65



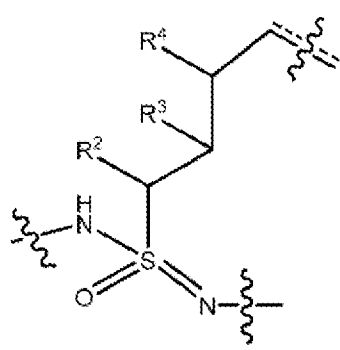
fragmento TC es:



fragmento CB es:



fragmento SNO es:



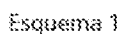
fragmento SC es R^{12} , y PG es un grupo protector (p. ej,

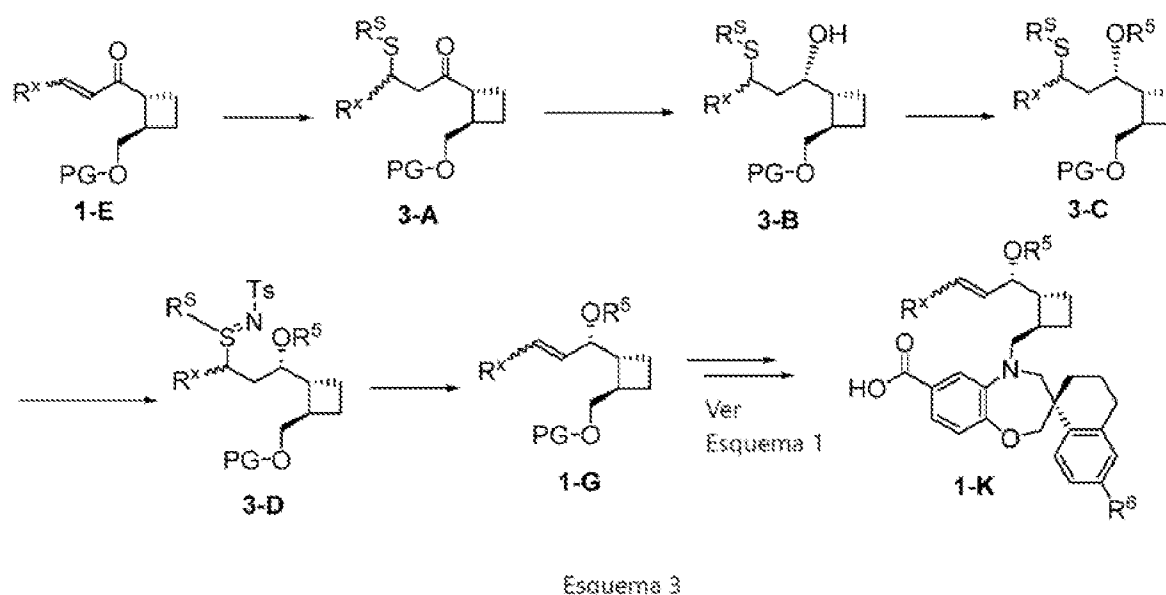
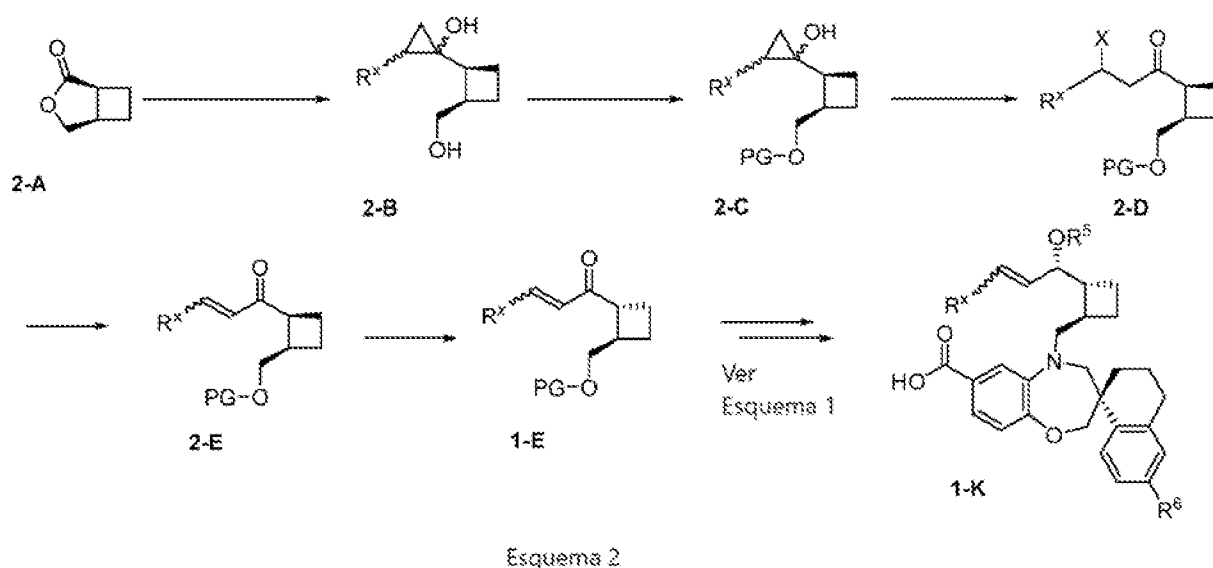
$\text{CH}(\text{alquilo } \text{OC}_{1-6})(\text{alquilo } \text{OC}_{1-6})$ o $-\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_{2-10})\text{O}-$); y

en el que todos los demás sustituyentes son los definidos para el compuesto de Fórmula A en el presente documento.

[0017] En algunas realizaciones, el producto del método A es un Compuesto I, un Compuesto I(a) o un **Compuesto 1**, tal

[0018] Además, se divulga en el presente documento un método (Método 1) para hacer un compuesto seleccionado de uno o más de los Compuestos 1-B, 1-C, 1-D, 1-E, 1-F, 1-G, 1-H, 1-I, 1-J, 1-K, 2-B, 2-C, 2-D, 2-E, 3-A, 3-B, 3-C, 3-D, 9-A, 9-B, 9-C, 9-D, 9-E, y Compuesto I o I(a), como se ha descrito anteriormente, donde el método comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto precursor con uno o más reactivos en un disolvente adecuado durante un tiempo y en condiciones efectivas para formar el compuesto producto. El método 1 generalmente se refiere a la formación de la fracción ciclobutilo (CB), incluyendo los intermedios avanzados 1-I, 1-J y 1-K, así como la evolución de dichos intermedios al **Compuesto 1**. Sin estar limitado en el orden o combinación de las etapas empleadas, las posibles realizaciones del Método 1 pueden incluir cualquiera de las etapas mostradas en los Esquemas 1, 2 y 3.





[0019] En realizaciones particulares, se divulga el siguiente Método 1:

1.1 Método 1, en el que el método comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto 1-A con un reactivo protector adecuado en un disolvente adecuado, opcionalmente con una base y/o catalizador adecuados, durante un tiempo y en condiciones eficaces para producir un compuesto 1-B; en el que R' es alquilo C₁₋₆ (p. ej., metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo o t-butilo), opcionalmente R' es metilo;

1.2 Método 1.1, en el que el sustituyente PG se selecciona entre un grupo sililo, un grupo alquilcarbonilo (p. ej., -C(=O)-alquilo C₁₋₆, como acetilo, isobutirilo, pivaloilo, adamantanocarbonilo), un grupo arilcarbonilo (p. ej., benzoilo), un grupo alcóxicarbonilo (p. ej., -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, como metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, t-butoxicarbonilo o benciloxycarbonilo), un grupo ariloxycarbonilo (p. ej., fenoxycarbonilo), un grupo alquilo terciario (p. ej., t-butilo o tritilo), un grupo alcóxialquilo (p. ej., metoximetilo o etoximetilo), o un grupo alquilarilo C₁₋₆ (p. ej., bencilo, 3,5-dimetoxibencilo);

1.3 Método 1.2, en el que el sustituyente PG se selecciona entre un grupo trialkilsililo (p. ej., trimetilsililo, trietilsililo, tripropilsililo, triisopropilsililo, t-butildimetilsililo), un grupo dialkilsililo (p. ej., dimetilfenilsililo), un grupo alquildiarilsililo (p. ej., t-butildifenilsililo) y un grupo triarilsililo (p. ej., trifenilsililo);

1.4 Método 1.3, en el que el sustituyente PG es un grupo terc-butildifenil sililo, opcionalmente en el que

el agente protector es cloruro de terc-butildifenilsililo;

1.5 Cualquiera de los métodos 1.1-1.4, en el que el reactivo protector se selecciona entre cloruros de sililo (p. ej., clorotrimetilsilano, clorotrietilsilano, clorotripropilsilano, cloruro de triisopropilsililo, cloruro de terc-butildimetilsililo, clorodimetilfenilsilano, clorotriphenilsilano), trifluorometanosulfonatos de sililo (p. ej., trifluorometanosulfonato de trimetilsililo, trifluorometanosulfonato de trietilsililo, trifluorometanosulfonato de triisopropilsililo, trifluorometanosulfonato de *terc*-butildimetilsililo, trifluorometanosulfonato de dimetilfenilsililo, trifluorometanosulfonato de triphenilsililo), bromuros de sililo (p. ej., bromotrimetilsilano, bromotrietilsilano, bromotripropilsilano, bromuro de triisopropilsililo, bromuro de *terc*-butildimetilsililo, bromodimetilfenilsilano, bromotriphenilsilano), *N,O*-bis(trimetilsilil)acetamida, *N,O*-bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida, *N* metil-*N* (trimetilsilil)trifluoroacetamida, haluros de bencilo (p. ej.g., cloruro de 3,5-dimetoxibencilo, bromuro de 3,5-dimetoxibencilo), carbonato de dibencilo, cloruros ácidos (p. ej., cloruro de pivaloilo, cloruro de 1-adamantanecarbonilo), anhídridos (p. ej., carbonato de di-*terc*-butilo), cloroformatos (p. ej., cloroformato de metilo, cloroformato de etilo, cloroformato de bencilo, cloroformato de fenilo), cloruros de alquilo (p. ej., cloruro de tritilo) y cloruros de alcoximetilo (p. ej., cloruro de metoximetilo);

1.6 Cualquiera de los métodos 1.1-1.5, en el que la reacción comprende una base;

1.7 Método 1.6, en el que la base se selecciona entre aminas terciarias (p. ej., trietilamina, *N*-metilmorfolina, tripropilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, tributilamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano), aminas aromáticas (p. ej., piridina, 2,6-lutidina, colidina, 1-metilimidazol), y bases inorgánicas (p. ej., carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de calcio, fosfato de potasio (monobásico, dibásico o tribásico), fosfato de sodio (monobásico, dibásico o tribásico));

1.8 Método 1.7, en el que la base es trietilamina;

1.9 Cualquiera de los métodos 1.1-1.8, en el que la reacción comprende un catalizador;

1.10 Método 1.9, en el que el catalizador se selecciona entre 4-(dimetilamino)piridina, *N*-metilimidazol, 4-pirrolidinopiridina, 4-piperidinopiridina y 9-azajulolidina;

1.11 Método 1.10, en el que el catalizador es 4-(dimetilamino)piridina;

1.12 Cualquiera de los métodos 1.1-1.11, en el que el disolvente adecuado es un disolvente no polar o un disolvente aprótico polar;

1.13 Método 1.12, en el que el disolvente no polar se selecciona entre éteres (p. ej., tetrahydrofurano, 2-metiltetrahydrofurano, metil *terc*-butil éter, ciclopentilo metil éter, dioxano), disolventes de hidrocarburos (p. ej., tolueno, *n*-hexano, *n*-heptano) y disolventes halogenados (p. ej., diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, clorobenceno);

1.14 Método 1.12, en el que el disolvente aprótico polar se selecciona entre *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, *N*-metil-2-pirrolidinona, dimetilsulfóxido y nitrilos (p. ej., acetonitrilo);

1.15 Método 1.12, en el que el disolvente no polar es un disolvente halogenado, opcionalmente, en el que el disolvente es diclorometano;

1.16 Cualquiera de los métodos 1.1-1.15, en el que la temperatura de la reacción es de -30 a 40 °C, por ejemplo, de -10 a 30 °C, o de aproximadamente 0 °C a 25 °C;

1.17 Método 1, o cualquiera de los métodos 1.1-1.16, en el que el método comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto 1-B con un reactivo organometálico en un disolvente adecuado durante un tiempo y en condiciones eficaces para formar un compuesto 1-C de 1-hidrox ciclopropano, en el que R' se define como en el método 1.1, y PG se define como en los métodos 1.2, 1.3 o 1.4;

1.18 Método 1.17, en el que el sustituyente R^x se selecciona entre H, alquilo C₁₋₆ (p. ej., metilo) y arilo C₆₋₁₀ (p. ej., fenilo), en el que el alquilo está opcionalmente sustituido con arilo C₆₋₁₀ (p. ej., fenilo);

1.19 Método 1.18, en el que R^x es H;

1.20 Método 1.17, 1.18 o 1.19 en el que el reactivo organometálico es un reactivo organolitio (p. ej., alquil C₁₋₆-litio) o un reactivo de Grignard (p. ej., haluro de alquilmagnesio C₁₋₆);

1.21 Método 1.20, en el que el reactivo organometálico se selecciona entre bromuro de etilmagnesio,

cloruro de etilmagnesio, bromuro de n-propilmagnesio y bromuro de 2-feniletilmagnesio, cada uno de ellos proporcionado opcionalmente como solución en un disolvente etéreo (p. ej., tetrahidrofurano, metil terc-butil éter, dietil éter, dibutil éter, dioxano);

- 5 1.22 Cualquiera de los métodos 1.17-1.21, en el que la reacción comprende además un promotor de metal de transición, como un compuesto de titanio(IV);
- 10 1.23 Método 1.22, en el que el promotor es un alcóxido de titanio(IV) (p. ej., metóxido de titanio(IV), etóxido de titanio(IV), propóxido de titanio(IV), isopropóxido de titanio(IV) o butóxido de titanio(IV));
- 15 1.24 Cualquiera de los métodos 1.20-1.23, en el que el reactivo organometálico es bromuro de etilmagnesio y el promotor es isopropóxido de titanio(IV);
- 20 1.25 Cualquiera de los métodos 1.17-1.24, en el que el disolvente adecuado es un disolvente no polar o un disolvente aprótico polar;
- 25 1.26 Método 1.25, en el que el disolvente no polar se selecciona entre éteres (p. ej., tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, metil *terc*-butil éter, ciclopentilo metil éter, dioxano), disolventes de hidrocarburos (p. ej., tolueno, n-hexano, n-heptano) y disolventes halogenados (p. ej., 1,2-dicloroetano, cloroformo, clorobenceno);
- 30 1.27 Método 1.25, en el que el disolvente aprótico polar se selecciona entre *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, *N*-metil-2-pirrolidinona, dimetilsulfóxido y nitrilos (p. ej., acetonitrilo);
- 35 1.28 Método 1.25, en el que el disolvente no polar es un disolvente etéreo, opcionalmente, en el que el disolvente es tetrahidrofurano;
- 40 1.29 Cualquiera de los métodos 1.17-1.28, en el que la temperatura de la reacción es de -20 a 30 °C, por ejemplo, de -5 a 15 °C, o de aproximadamente 0 °C a 5 °C;
- 45 1.30 Método 1, o cualquiera de los métodos 1.1-1.29, en el que el método comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto 1-C con un agente halogenante en un disolvente adecuado durante un tiempo y en condiciones eficaces para formar el compuesto de beta-halo-cetona 1-D, en el que PG se define como se indica en el método 1.2, 1.3 o 1.4, y R^x se define como en el método 1.18 o 1.19;
- 50 1.31 Método 1.30, en el que el sustituyente X se selecciona entre bromo, cloro y yodo;
- 55 1.32 Método 1.31, en el que X es bromo;
- 60 1.33 Método 1.30, 1.31 o 1.32 en el que el agente halogenante se selecciona entre *N*-bromosuccinimida, *N*-bromoftalimida, bromo, 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, *N*-bromosacarina, ácido hipobromoso, *N*-cloroftalimida, *N*-clorosuccinimida, *N*-clorosacarina, 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoína, *N*-yodosuccinimida, *N*-yodoftalimida y yodo;
- 65 1.34 Método 1.33, en el que el agente halogenante se selecciona entre *N*-bromosuccinimida, *N*-bromoftalimida, bromo, 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, *N*-bromosacarina y ácido hipobromoso;
- 1.35 Método 1.34, en el que el agente halogenante es *N*-bromosuccinimida;
- 1.36 Cualquiera de los métodos 1.30-1.35, en el que el disolvente adecuado es un disolvente no polar;
- 1.37 Método 1.36, en el que el disolvente no polar se selecciona entre éteres (p. ej., tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, metil *terc*-butil éter, ciclopentilo metil éter, dioxano), disolventes de hidrocarburos (p. ej., tolueno, n-hexano, n-heptano) y disolventes halogenados (p. ej., diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, clorobenceno);
- 1.38 Método 1.37, en el que el disolvente no polar es un disolvente halogenado, opcionalmente en el que el disolvente es diclorometano;
- 1.39 Cualquiera de los métodos 1.30-1.38, en el que la temperatura de la reacción es de -20 a 30 °C, por ejemplo, de -5 a 15 °C, o de aproximadamente 0 °C a 5 °C;
- 1.40 Cualquiera de los métodos 1.30-1.39, en el que el compuesto 1-C se mezcla (p. ej., se agita) en el disolvente adecuado con el agente halogenante durante 0,25 a 5 horas, por ejemplo, 0,5 a 3 horas, o 1 a 2 horas, o aproximadamente 1,5 horas;

1.41 Método 1, o cualquiera de los métodos 1.1-1.40, en el que el método comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto 1-D con una base en un disolvente adecuado durante un tiempo y en condiciones eficaces para formar un compuesto de cetona alfa, beta-insaturada 1-E, en el que PG se define como se indica en los métodos 1.2, 1.3 o 1.4, y R^x se define como en los métodos 1.18 o 1.19, y en el que X es cloro, bromo o yodo;

1.42 Método 1.41, en el que la base se selecciona entre aminas terciarias (por ej., trietilamina, N-metilmorfolina, tripropilamina, N,N-diisopropiletilamina, tributilamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, DABCO), y aminas aromáticas (p. ej., piridina, 2,6-lutidina, colidina, 1-metilimidazol);

1.43 Método 1.42, en el que la base se selecciona entre trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, N-metilmorfolina y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno;

1.44 Método 1.43, en el que la base es trietilamina;

1.45 Cualquiera de los métodos 1.41-1.44, en el que el disolvente adecuado es un disolvente no polar;

1.46 Método 1.45, en el que el disolvente no polar se selecciona entre éteres (p. ej., tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, metil terc-butil éter, ciclopentilo metil éter, dioxano), disolventes de hidrocarburos (p. ej., tolueno, n-hexano, n-heptano) y disolventes halogenados (p. ej., diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, clorobenceno);

1.47 Método 1.46, en el que el disolvente no polar es un disolvente halogenado, opcionalmente en el que el disolvente es diclorometano;

1.48 Cualquiera de los métodos 1.41-1.47, en el que la temperatura de la reacción es de -20 a 30 °C, por ejemplo, de -5 a 15 °C, o de aproximadamente 0 °C a 5 °C;

1.49 Cualquiera de los métodos 1.30 a 1.48, en el que la conversión del compuesto 1-C en el compuesto 1-D y la conversión del compuesto 1-D en el compuesto 1-E tienen lugar consecutivamente en el mismo recipiente sin aislamiento del compuesto 1-D;

1.50 Método 1, o cualquiera de los métodos 1.1-1.49, en el que el método comprende la etapa de reducir un compuesto cetónico alfa, beta insaturado 1-E a un compuesto alcohólico alílico 1-F y su estereoisómero 1-F', en el que PG se define como se indica en el método 1.2, 1.3 o 1.4, y R^x se define como en el método 1.18 o 1.19;

1.51 Método 1.50, en el que la reducción se lleva a cabo haciendo reaccionar el compuesto 1-E con un agente reductor y un catalizador de ácido de Lewis, en un disolvente adecuado;

1.52 Método 1.51, en el que el agente reductor se selecciona entre un agente borano (p. ej., borano, un complejo borano [por ejemplo, BH₃-THF, BH₃-DMS, BH₃-CBS], 9-BBN), un agente borohidruro (p. ej., borohidruro de sodio, borohidruro de litio, trietilborohidruro de litio), un agente hidruro de aluminio (p. ej., hidruro de aluminio y litio, hidruro de diisobutilaluminio), una fuente de hidrógeno (p. ej., isopropanol) con un agente de hidrogenación por transferencia (p. ej., RuCl[(R,R)-Tsdpen](p-cimeno), RuCl[(S,S)-Tsdpen](p-cimeno), un agente alcóxido de aluminio en un disolvente alcohólico (p. ej., triisopropóxido de aluminio en etanol), y una enzima reductasa (p. ej., una cetoreductasa);

1.53 Método 1.52, en el que el agente reductor es borohidruro sódico;

1.54 Método 1.51, 1.52 o 1.53, en el que el ácido de Lewis se selecciona entre cloruro de cerio(III), bromuro de magnesio, cloruro de magnesio, yoduro de magnesio, cloruro de calcio, bromuro de calcio y yoduro de calcio;

1.55 Método 1.54, en el que el ácido de Lewis es cloruro de cerio(III), por ejemplo, cloruro de cerio(III) heptahidratado o cloruro de cerio(III) anhidro;

1.56 Cualquiera de los métodos 1.50-1.55, en el que el disolvente adecuado es un disolvente prótico polar o un disolvente no polar;

1.57 Método 1.56, en el que el disolvente prótico polar es un alcohol (p. ej., metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol);

1.58 Método 1.56, en el que el disolvente no polar es un éter (p. ej., tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, metil terc-butil éter, ciclopentilo metil éter, dioxano), un disolvente hidrocarbonado

(p. ej., tolueno, n-hexano, n-heptano), o un disolvente halogenado (p. ej., diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, clorobenceno);

1,59 Método 1,56, en el que el disolvente es etanol;

1.60 Cualquiera de los métodos 1.50-1.59, en el que la temperatura de la reacción es de -30 a 30 °C, por ejemplo, de -20 a 20 °C, o de -10 a 0 °C;

1.61 Cualquiera de los métodos 1.50-1.60, en el que los productos 1-F y 1-F' no se separan antes de la etapa siguiente del método;

1.62 Cualquiera de los métodos 1.50-1.60, en el que los productos 1-F y 1-F' se separan antes de la etapa siguiente del método;

1.63 Método 1, o cualquiera de los métodos 1.1-1.62, en el que el método comprende la etapa de tratar una mezcla de compuestos de alcohol alílico 1-F y 1-F' con un donante de acilo y una enzima esterasa, en el que PG se define como se indica en el método 1.2, 1.3 o 1.4, y R^x se define como en el método 1.18 o 1.19, en el que el donante de acilo es un éster de un ácido de fórmula RCOOH;

1.64 Método 1.63, en el que la enzima esterasa esterifica selectivamente la fracción de alcohol (R)-alílico del compuesto 1-F' para formar el éster 1-F'';

1.65 Método 1.64, en el que la esterasa es una esterasa bacteriana, por ejemplo, la lipasa de *Pseudomonas stutzeri*;

1.66 Método 1.63, 1.64 o 1.65 en el que R se selecciona entre H, alquilo C₁₋₆ (p. ej., metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo), haloalquilo C₁₋₆ (p. ej., trifluorometilo, triclorometilo), alquilcarboxilato C₁₋₆ (p. ej., 3-propionato, 4-butirato), arilo opcionalmente sustituido (p. ej., fenilo, 4-bromofenilo) y heteroarilo opcionalmente sustituido (p. ej., 2-piridilo);

1.67 Cualquiera de los métodos 1.63-1.66, en el que el donante de acilo es un éster vinílico, un éster isopropenílico, un éster metílico, un éster etílico, un éster 2,2,2-trifluoroetil, un éster 2,2,2-tricloroetil, o un éster metoxivinílico de un RCOOH ácido, o es un anhídrido de un RCOOH ácido (incluidos los anhídridos lineales mezclados y no mezclados y los anhídridos cíclicos de ácidos dicarboxílicos), en el que R se define como en el método 1.66;

1.68 Método 1.67, en el que el donante de acilo se selecciona entre anhídrido succínico, acetato de vinilo, acetato de isopropenilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, anhídrido acético, acetato de 2,2,2-trifluoroetilo, acetato de 2,2,2-tricloroetilo, acetato de metoxivinilo, propionato de vinilo, valerato de vinilo, isobutirato de vinilo, trifluoroacetato de vinilo, tricloroacetato de vinilo, benzoato de vinilo, 4-bromoacetato de vinilo, picolinato de vinilo, anhídrido glutárico, formiato de vinilo, butirato de vinilo y anhídrido butírico;

1.69 Cualquiera de los métodos 1.63-1.68, en el que el disolvente adecuado es un disolvente no polar o un disolvente aprótico polar;

1.70 Método 1.69, en el que el disolvente no polar se selecciona entre éteres (p. ej., tetrahydrofurano, 2-metiltetrahydrofurano, metil terc-butil éter, ciclopentilo metil éter, dioxano), y disolventes de hidrocarburos (p. ej., tolueno, n-hexano, n-heptano);

1,71 Método 1,69, en el que el disolvente aprótico polar se selecciona entre *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, *N*-metil-2-pirrolidinona, dimetilsulfóxido y nitrilos (p. ej., acetonitrilo);

1,72 Método 1,69, en el que el disolvente no polar es un disolvente etéreo, opcionalmente, en el que el disolvente es metil terc-butil éter;

1.73 Cualquiera de los métodos 1.63-1.72, en el que la temperatura de la reacción es de 0 a 50 °C, p. ej., de 10 a 30 °C, o aproximadamente 20 °C;

1.74 Cualquiera de los métodos 1.63-1.73, en el que una vez finalizada la reacción, la mezcla de producto se purifica para aislar el compuesto 1-F y/o para eliminar y desechar el compuesto 1-F'';

1.75 Método 1, o cualquiera de los métodos 1.1-1.74, en el que el método comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto 1-F con un agente alquilante, y opcionalmente una base, en un disolvente adecuado durante un tiempo y en condiciones eficaces para formar un compuesto de éter 1-G, en el que PG se define como se indica en los métodos 1.2, 1.3 o 1.4, y R^x se define como en el método 1.18

o 1.19, y en el que R⁵ se selecciona entre alquilo C₁₋₆, -(CH₂CH₂O)_pR⁷, haloalquilo C₁₋₆, y cicloalquilo C₃₋₁₀, en los que dicho alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, o cicloalquilo C₃₋₁₀, están opcionalmente sustituidos con 1-5 grupos R¹⁰ (R⁷ y R¹⁰ son como se definen para el Compuesto de Fórmula I);

- 5 1.76 Método 1.75, en el que R⁵ se selecciona entre alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆, cada uno opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados entre halógeno, oxo, cicloalquilo C₃₋₆ y heterocicloalquilo de 4-6 miembros;
- 10 1.77 Método 1.76, en el que R⁵ es alquilo C₁₋₆ (p. ej., metilo, etilo, isopropilo, propilo, *terc*-butilo) opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos (p. ej., fluoro);
- 1.78 Método 1.77, en el que R⁵ es metilo;
- 15 1.79 Cualquiera de los métodos 1.75-1.78, en el que el agente alquilante es un compuesto de fórmula R⁵-X, en el que X se selecciona entre Cl, Br, I, OS(O)₂OR⁵, y OSO₂-L, en el que L es alquilo C₁₋₆, arilo opcionalmente sustituido o halo-alquilo C₁₋₆;
- 20 1.80 Método 1.79, en el que el agente alquilante se selecciona entre bromuro de alquilo, cloruro de alquilo, yoduro de alquilo, triflato de alquilo, tosilo de alquilo, mesilato de alquilo, nosilato de alquilo, bencenosulfonato de alquilo y sulfato de dialquilo;
- 25 1.81 Método 1.80, en el que el agente alquilante se selecciona entre yoduro de metilo, triflato de metilo, tosilo de metilo y sulfato de dimetilo;
- 30 1.82 Cualquiera de los métodos 1.75-1.81, en el que la reacción comprende además una base seleccionada entre hidruros inorgánicos (p. ej., hidruro de sodio, hidruro de potasio), alcóxidos (p. ej., metóxido de sodio, etóxido de sodio, *t*-butóxido de sodio, metóxido de potasio, etóxido de potasio, *t*-butóxido de potasio, *t*-butóxido de litio, *t*-pentóxido de potasio, *t*-pentóxido de sodio, *t*-pentóxido de litio), hidróxidos inorgánicos (p. ej., hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o hidróxido de litio) y bases amídicas (p. ej., hexametildisilazida de sodio, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida de potasio, diisopropilamida de litio, diisopropilamida de sodio o diisopropilamida de potasio);
- 35 1.83 Método 1.82, en el que la base es *t*-butóxido sódico;
- 40 1.84 Cualquiera de los métodos 1.75-1.83, en el que el disolvente adecuado es un disolvente no polar, un disolvente prótico polar o un disolvente aprótico polar;
- 45 1.85 Método 1.84, en el que el disolvente no polar se selecciona entre éteres (p. ej., tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, metil *terc*-butil éter, ciclopentilo metil éter, dioxano), disolventes de hidrocarburos (p. ej., tolueno, *n*-hexano, *n*-heptano) y disolventes halogenados (p. ej., diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo o clorobenceno);
- 1.86 Método 1.84, en el que el disolvente prótico polar es un disolvente alcohólico (p. ej., *terc*-butanol o alcohol *terc*-amílico), opcionalmente en combinación con agua;
- 50 1.87 Método 1.84, en el que el disolvente aprótico polar se selecciona entre *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, *N*-metil-2-pirrolidinona y dimetilsulfóxido, opcionalmente en combinación con agua;
- 1.88 Método 1.84, en el que el disolvente adecuado es tetrahidrofurano;
- 55 1.89 Cualquiera de los métodos 1.75-1.88, en el que la temperatura de la reacción es de 80 a 50 °C, por ejemplo, de 45 a 10 °C, o de 10 °C a 10 °C, o aproximadamente 0 °C;
- 60 1.90 Método 1, o cualquiera de los Métodos 1.1-1.89, en el que el método comprende la etapa de tratar un compuesto 1-G en un disolvente adecuado con un reactivo de desprotección durante un tiempo y en condiciones eficaces para formar un compuesto alcohólico 1-H, en el que PG se define como se indica en el Método 1.2, 1.3 o 1.4, y R^x se define como en el Método 1.18 o 1.19, y en el que R⁵ se define como en cualquiera de los Métodos 1.75-1.78;
- 65 1.91 Método 1.90, en el que R⁵ es alquilo C₁₋₆ (p. ej., metilo, etilo, isopropilo, propilo, *terc*-butilo) opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos (p. ej., fluoro);
- 1.92 Método 1.91, en el que R⁵ es metilo, etilo o isopropilo, opcionalmente, en el que R⁵ es metilo;
- 1.93 Cualquiera de los métodos 1.90-1.92, en el que el reactivo de desprotección se selecciona entre una base inorgánica (p. ej., una solución acuosa de la misma), un ácido (p. ej., una solución acuosa del

mismo o una solución en un disolvente orgánico), un agente fluorado (p. ej., en un disolvente orgánico), un agente de hidrogenación (p. ej., hidrógeno en combinación con un catalizador heterogéneo (p. ej., un catalizador de metal de transición) o un catalizador homogéneo (p. ej., un complejo de metal de transición soluble), o un sistema de hidrogenación por transferencia de fase), que opcionalmente comprende además un agente de transferencia de fase;

1.94 Cualquiera de los métodos 1.90-1.93, en el que el reactivo de desprotección se selecciona entre hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, ácido clorhídrico (p. ej., HCl acuoso, HCl en éter, HCl en metanol, HCl en isopropanol), ácido sulfúrico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido fluorhídrico, fluoruro de hidrógeno piridina, fluoruro de hidrógeno trietilamina, fluoruro de potasio, fluoruro de sodio, fluoruro de litio, fluoruro de cesio, fluoruro de tetrametilamonio, fluoruro de tetraetilamonio, fluoruro de tetrabutilamonio, hidrógeno en combinación con un catalizador (p. ej. g., Pd, Pd/C, Pt, Ru/C, Níquel Raney, complejos de Ru, complejos de Rh, PtO₂, complejos de Pt, complejos de Pd, complejos de Ir), y formiato de amonio en combinación con un catalizador de paladio o platino (p. ej., Pd, Pd/C, Pt, PtO₂);

1.95 Cualquiera de los métodos 1.90-1.94, en el que el sustituyente PG es un grupo sililo, y el agente de desprotección es un agente fluorado;

1.96 Método 1.95, en el que el sustituyente PG se selecciona entre un grupo trialquilsililo (p. ej., trimetilsililo, trietilsililo, tripropilsililo, triisopropilsililo, t-butildimetilsililo), un grupo dialquilsililo (p. ej., dimetilfenilsililo), un grupo alquildiarilsililo (p. ej., t-butildifenilsililo), y un grupo triarilsililo (p. ej., trifenilsililo), y el reactivo de desprotección se selecciona entre ácido fluorhídrico, fluoruro de hidrógeno piridina, fluoruro de hidrógeno trietilamina, fluoruro de potasio, fluoruro de sodio, fluoruro de litio, fluoruro de tetrametilamonio, fluoruro de tetraetilamonio y fluoruro de tetrabutilamonio;

1.97 Método 1.96, en el que el sustituyente PG es terc-butildifenilsililo y el agente de desprotección se selecciona entre fluoruro de tetrametilamonio, fluoruro de tetraetilamonio y fluoruro de tetrabutilamonio;

1.98 Cualquiera de los métodos 1.90-1.97, en el que el disolvente adecuado es un disolvente no polar, un disolvente prótico polar o un disolvente aprótico polar;

1.99 Método 1.98, en el que el disolvente no polar se selecciona entre éteres (p. ej., tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, metil terc-butil éter, ciclopentilo metil éter, dioxano), disolventes de hidrocarburos (p. ej., tolueno, n-hexano, n-heptano) y disolventes halogenados (p. ej., diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, clorobenceno);

1.100 Método 1.98, en el que el disolvente prótico polar es un disolvente alcohólico (p. ej., metanol, etanol, propanol, isopropanol, terc-butanol, alcohol terc-amílico), opcionalmente en combinación con agua, o en el que el disolvente prótico polar es agua;

1.101 Método 1.98, en el que el disolvente aprótico polar se selecciona entre *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, *N*-metil-2-pirrolidinona y dimetilsulfóxido, opcionalmente en combinación con agua;

1.102 Método 1.98, en el que el disolvente adecuado es tetrahidrofurano;

1.103 Cualquiera de los métodos 1.90-1.102, en el que la temperatura de la reacción es de -15 a 50 °C, p. ej., de -5 a 40 °C, o de 0 °C a 30 °C, o de 10 °C a 30 °C;

1.104 Método 1, o cualquiera de los Métodos 1.1-1.103, en el que el método comprende la etapa de tratar un compuesto 1-H en un disolvente adecuado con un agente oxidante para formar un compuesto aldehído 1-1, en el que R^x se define como en el Método 1.18 o 1.19, y en el que R⁵ se define como en cualquiera de los Métodos 1.75-1.78;

1.105 Método 1.104, en el que la reacción comprende además un aditivo, un catalizador y/o una base;

1.106 Método 1.104 o 1.105, en el que el agente oxidante se selecciona entre hipoclorito sódico, trióxido de azufre piridina, dimetilsulfóxido/cloruro de oxalilo, DMSO/anhídrido acético, DMSO/anhídrido trifluoroacético, diacetoxiyodobenceno (DAIB) perrutenato de tetrapropilamonio (TPAP)/óxido de *N*-metil morfolina, periodinano de Dess-Martin, clorocromato de piridinio, *N*-clorosuccinimida/sulfuro de dimetilo, yodosilbenceno, DMSO/diclohexilcarbodiimida, bis(trifluoroacetoxi)yodobenceno y dióxido de manganeso;

1.107 Método 1.106, en el que el agente oxidante se selecciona entre diacetoxiyodobenceno (DAIB), Dess-Martin Periodinano, yodosilbenceno y bis(trifluoroacetoxi)yodobenceno;

1.108 Método 1.107, en el que el agente oxidante es diacetoxiyodobenceno (DAIB);

1.109 Cualquiera de los métodos 1.104-1.108, en el que la reacción comprende además un catalizador seleccionado entre TEMPO ((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxilo), 4-hidroxi-TEMPO, TEMPO soportado por polímeros, 2-azaadamantano N-oxilo, 9-azabicyclo[3.3.1]nonano N-oxilo y 9-azanoradamantano N-oxilo;

1.110 Cualquiera de los métodos 1.104-1.109, en el que la reacción comprende además un aditivo seleccionado entre bromuro de sodio, bromuro de litio y bromuro de potasio;

1.111 Cualquiera de los métodos 1.104-1.110, en el que la reacción comprende además una base seleccionada entre una base inorgánica (p. ej., fosfato de sodio dibásico, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio) y una base amina orgánica (p. ej., trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, piridina, DBU, DBN);

1.112 Cualquiera de los métodos 1.104-1.109, en el que el agente oxidante es diacetoxiyodobenceno y el catalizador es TEMPO, en el que la reacción no comprende además una base o un aditivo;

1.113 Cualquiera de los métodos 1.104-1.112, en el que el disolvente adecuado es un disolvente no polar o un disolvente aprótico polar;

1.114 Método 1.113, en el que el disolvente no polar se selecciona entre éteres (p. ej., tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, metil terc-butil éter, ciclopentilo metil éter, dioxano), disolventes de hidrocarburos (p. ej., tolueno, n-hexano, n-heptano) y disolventes halogenados (p. ej., diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, clorobenceno);

1.115 Método 1.113, en el que el disolvente aprótico polar se selecciona entre *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, *N*-metil-2-pirrolidinona y dimetilsulfóxido, opcionalmente en combinación con agua;

1.116 Método 1.113, en el que el disolvente adecuado es diclorometano;

1.117 Cualquiera de los métodos 1.104-1.116, en el que la temperatura de la reacción es de -80 a 50 °C, p. ej., de -40 a 40 °C, o de 10 °C a 30 °C;

1.118 Método 1, o cualquiera de los métodos 1.1-1.117, en el que el método comprende la etapa de tratar un compuesto 1-I en un disolvente adecuado con un agente reductor y el compuesto 5-I, durante un tiempo y en condiciones eficaces para formar el compuesto de amina terciaria 1-J, en el que R^x se define como en el método 1.18 o 1.19, en el que R⁵ se define como en cualquiera de los métodos 1.75-1.78, y en el que R^z se define como en cualquiera de los métodos 2.129-2.131, y en el que R⁶ es hidrógeno o halógeno. En una realización, R^x es H. En una realización, R⁵ es metilo;

1.119 Método 1.118, en el que R⁶ se selecciona entre cloro, bromo, fluoro y yodo;

1.120 Método 1.119, en el que R⁶ es cloro;

1.121 Cualquiera de los métodos 1.118-1.120, en el que el agente reductor se selecciona entre un agente reductor de hidruro, un agente reductor de silano y zinc en ácido (p. ej., zinc en ácido acético);

1.122 Método 1.121, en el que el agente reductor es un agente reductor de hidruros;

1.123 Método 1.122, en el que el agente reductor de hidruros se selecciona entre borohidruro de sodio, borohidruro de litio, cianoborohidruro de sodio, borohidruro de zinc, triacetoxiborohidruro de sodio y triacetoxiborohidruro de tetrametilamonio;

1.124 Método 1.123, en el que el agente reductor de hidruros es triacetoxiborohidruro sódico o cianoborohidruro sódico;

1.125 Cualquiera de los métodos 1.122-1.124, en el que el agente reductor de hidruros se combina con un reactivo para modular la actividad reductora de hidruros (p. ej., isopropóxido de titanio, perclorato de magnesio o cloruro de zinc);

1.126 Método 1.121, el agente reductor se selecciona entre silanos (triisopropilsilano, trifenilsilano, dietilsilano, etc.), borohidruro sódico, borohidruro sódico/ácido acético, triacetoxiborohidruro sódico, cianoborohidruro sódico, isopropóxido de titanio/cianoborohidruro sódico, cinc/ácido acético,

borohidruro sódico/perclorato de magnesio, borohidruro de cinc/cloruro de cinc, triacetoxiborohidruro de tetrametilamonio. En una realización, el agente reductor es trietilsilano;

1.127 Cualquiera de los métodos 1.121 a 1.126, en el que la reacción comprende además un ácido (p. ej., seleccionado entre ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido píválico, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico y ácido clorhídrico). En una realización, el ácido es ácido trifluoroacético;

1.128 Cualquiera de los métodos 1.118-1.128, en el que el disolvente adecuado es un disolvente no polar o un disolvente aprótico polar;

1.129 Método 1.128, en el que el disolvente no polar se selecciona entre éteres (p. ej., tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, metil terc-butil éter, ciclopentilo metil éter, dioxano), disolventes de hidrocarburos (p. ej., tolueno, n-hexano, n-heptano), acetonitrilo y disolventes halogenados (p. ej., diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, clorobenceno);

1.130 Método 1.128, en el que el disolvente aprótico polar se selecciona entre *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, *N*-metil-2-pirrolidinona y dimetilsulfóxido;

1.131 Método 1.128, en el que el disolvente adecuado es diclorometano. En una realización, el disolvente es acetonitrilo;

1.132 Cualquiera de los métodos 1.118-1.131, en el que la temperatura de la reacción es de -30 a 50 °C, por ejemplo, de -30 a 0 °C, o de -30 a -10 °C, o aproximadamente -20 °C. En una realización, la temperatura es de -10 a 30 °C;

1.133 Método 1, o cualquiera de los métodos 1.1-1.132, en el que el método comprende la etapa de hidrolizar el compuesto 1-J en un disolvente adecuado durante un tiempo y en condiciones eficaces para formar el compuesto de ácido carboxílico 1-K, en el que R^x se define como en el método 1.18 o 1.19, en el que R⁵ se define como en cualquiera de los métodos 1.75-1.78, y en el que R^z se define como en cualquiera de los métodos 2.129-2.131, y en el que R⁶ es hidrógeno o halógeno;

1.134 Método 1.133, en el que la reacción comprende tratar el compuesto 1-J en un disolvente orgánico y/o acuoso con un ácido acuoso o una base; o tratar el compuesto 1-J con una enzima (p. ej., una lipasa bacteriana o fúngica, tal como lipasa de especies de *Rhizopus*); o tratar el compuesto 1-J con dibromuro de magnesio en un disolvente no polar; o tratar el compuesto 1-J con una fuente de fluoruro (p. ej., ácido fluorhídrico, fluoruro de hidrógeno piridina, fluoruro de hidrógeno trietilamina, fluoruro de potasio, fluoruro de sodio, fluoruro de litio, fluoruro de tetrametilamonio, fluoruro de tetraetilamonio, fluoruro de tetrabutilamonio), en un disolvente no polar; o tratar el compuesto 1-J con hidrógeno en combinación con un catalizador (p. ej., Pd, Pd/C, Pt, Ru/C, Níquel Raney, complejos de Ru, complejos de Rh, PtO₂, complejos de Pt, complejos de Pd, complejos de Ir), o formiato de amonio en combinación con un catalizador de paladio o platino (p. ej., Pd, Pd/C, Pt, PtO₂);

1.135 Método 1.134, en el que el ácido se selecciona entre ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico y ácido toluenosulfónico;

1.136 Método 1.134, en el que la base se selecciona entre hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, hidróxido de tetrabutilamonio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de litio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, bicarbonato de litio, hidróxido de cesio, hidróxido de calcio hidróxido de magnesio, hidróxido de amonio, hidróxido de tetrametilamonio, alcóxidos (sales de litio, sodio, potasio, magnesio o calcio de metóxido, etóxido, isopropóxido, t-butoxido o t-pentóxido), hidróxido de trimetilestaño, trimetilsilanolato de sodio, trimetilsilanolato de potasio y piridina;

1.137 Cualquiera de los métodos 1.133-1.136, en el que el disolvente se selecciona de uno o más de agua, alcoholes (p. ej., metanol, etanol, isopropanol, propanol, butanol, terc-butanol, alcohol terc-amílico), disolventes apróticos polares (p. ej., *N,N*-dimetilacetamida, *N,N*-dimetilformamida, *N*-metil-2-pirrolidinona, dimetilsulfóxido, acetonitrilo), éteres (p. ej., 2-metiltetrahidrofurano, tetrahidrofurano, metil terc-butil éter, ciclopentilo metil éter, dioxano), disolventes de hidrocarburos (p. ej., tolueno, n-heptano) y disolventes halogenados (p. ej., diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, clorobenceno);

1.138 Cualquiera de los métodos 1.133-1.137, en el que la temperatura de la reacción es de -10 a 100 °C, por ejemplo, de 10 a 80 °C, o de 20 a 80 °C, o de 20 a 50 °C. En una realización, la temperatura es de 20 a 100 °C. En una realización, la temperatura es de 50 a 70 °C;

1.139 Método 1, o cualquiera de los métodos 1.1-1.138, en el que el método comprende la etapa de

tratar (1*S*,*SR*)-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona (compuesto 2-A) con un reactivo organometálico en un disolvente adecuado durante un tiempo y en condiciones eficaces para formar un compuesto 2-B de 1-hidroxibicyclopropano, en el que el sustituyente R^x se selecciona entre H, alquilo C₁₋₆ (p. ej., metilo) y arilo C₆₋₁₀ (p. ej., fenilo), en el que el alquilo es un arilo opcionalmente sustituido (p. ej., fenilo);

1.140 Método 1.139, en el que R^x es H;

1.141 Método 1.139 o 1.140 en el que el reactivo organometálico es un reactivo organolitio (p. ej., alquilo C₁₋₆-litio) o un reactivo de Grignard (p. ej., haluro de alquilmagnesio C₁₋₆);

1.142 Método 1.141, en el que el reactivo organometálico se selecciona entre bromuro de etilmagnesio, cloruro de etilmagnesio, yoduro de etilmagnesio, bromuro de *n*-propilmagnesio y bromuro de 2-feniletilmagnesio, cada uno de ellos proporcionado opcionalmente como solución en un disolvente etéreo (p. ej., tetrahidrofurano, metil terc-butil éter, dietil éter, dibutil éter, dioxano);

1.143 Cualquiera de los métodos 1.139-1.142, en el que la reacción comprende además un promotor de metal de transición, como un compuesto de titanio(IV);

1.144 Método 1.143, en el que el promotor es un alcóxido de titanio(IV) (p. ej., metóxido de titanio(IV), etóxido de titanio(IV), propóxido de titanio(IV), isopropóxido de titanio(IV), *n*-butóxido de titanio(IV), *t*-butóxido de titanio(IV), benzóxido de titanio(IV));

1.145 Cualquiera de los métodos 1.139-1.144, en el que el reactivo organometálico es bromuro de etilmagnesio y el promotor es isopropóxido de titanio(IV);

1.146 Cualquiera de los métodos 1.139-1.145, en el que el disolvente adecuado es un disolvente no polar o un disolvente aprótico polar;

1.147 Método 1.146, en el que el disolvente no polar se selecciona entre éteres (p. ej., tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, metil terc-butil éter, ciclopentilo metil éter, dioxano), disolventes de hidrocarburos (p. ej., tolueno, *n*-hexano, *n*-heptano) y disolventes halogenados (p. ej., 1,2-dicloroetano, cloroformo, clorobenceno); o en los que el disolvente aprótico polar es un nitrilo (p. ej., acetonitrilo);

1.148 Método 1.147, en el que el disolvente no polar es un disolvente etéreo, opcionalmente, en el que el disolvente es tetrahidrofurano;

1.149 Cualquiera de los métodos 1.139-1.148, en el que la temperatura de la reacción es de -20 a 50 °C, por ejemplo, de -10 a 10 °C, o de aproximadamente 0 °C a 5 °C;

1.150 Método 1, o cualquiera de 1.1-1.149, en el que el método comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto 2-B con un reactivo protector adecuado en un disolvente adecuado, opcionalmente con una base y/o catalizador adecuados, durante un tiempo y en condiciones eficaces para producir un compuesto 2-C, en el que R^x se define como en el método 1.139 o 1.140;

1.151 Método 1.150, en el que el sustituyente PG se selecciona entre un grupo sililo, un grupo alquilcarbonilo (p. ej., -C(=O)-alquilo C₁₋₆, como acetilo, isobutirilo, pivaloilo, adamantanocarbonilo), un grupo arilcarbonilo (p. ej., benzoilo), un grupo alcocixarbonilo (p. ej., -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, como metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, *t*-butoxycarbonilo o benciloxycarbonilo), un grupo ariloxycarbonilo (p. ej., fenoxycarbonilo), un grupo alquilo terciario (p. ej., *t*-butilo o tritilo), un grupo alcóxialquilo (p. ej., metoximetilo o etoximetilo) y un grupo alquilarilo C₁₋₆ (p. ej., bencilo, 3,5-dimetoxibencilo);

1.152 Método 1.151, en el que el sustituyente PG se selecciona entre un grupo trialkilsililo (p. ej., trimetilsililo, trietilsililo, tripropilsililo, triisopropilsililo, *t*-butildimetilsililo), un grupo dialkilsililo (p. ej., dimetilfenilsililo), un grupo alquildiarilsililo (p. ej., *t*-butildifenilsililo) y un grupo triarilsililo (p. ej., trifenilsililo);

1.153 Método 1.152, en el que el sustituyente PG es un grupo terc-butildifenil sililo, opcionalmente en el que el agente protector es cloruro de TBDPS;

1.154 Cualquiera de los métodos 1.150-1.153, en el que el reactivo protector se selecciona entre cloruros de sililo (p. ej., clorotrimetilsilano, clorotrietilsilano, clorotripropilsilano, cloruro de triisopropilsililo, cloruro de terc-butildimetilsililo, clorodimetilfenilsilano o clorotrifenilsilano), trifluorometanosulfonatos de sililo (p. ej., trifluorometanosulfonato de trimetilsililo, trifluorometanosulfonato de trietilsililo, trifluorometanosulfonato de triisopropilsililo, trifluorometanosulfonato de terc-butildimetilsililo, trifluorometanosulfonato de dimetilfenilsililo o trifluorometanosulfonato de trifenilsililo), bromuros de sililo (p. ej., bromotrimetilsilano, bromotrietilsilano,

- 5 bromotripropilsilano, bromuro de triisopropilsililo, bromuro de terc-butildimetilsililo, bromodimetilfenilsilano, o bromotrifeniilsilano), N,O-bis(trimetilsilil)acetamida, N,O-bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida, A-metil-A-(trimetilsilil)trifluoroacetamida, haluros de bencilo (p. ej., cloruro de 3,5-dimetoxibencilo, bromuro de 3,5-dimetoxibencilo), carbonato de dibencilo, cloruros ácidos (p. ej., cloruro de pivaloilo, o cloruro de 1-adamantanecarbonilo), anhídridos (p. ej., carbonato de di-terc-butilo), cloroformatos (p. ej., cloroformato de metilo, cloroformato de etilo, cloroformato de bencilo o cloroformato de fenilo), cloruros de alquilo (p. ej., cloruro de tritilo) y cloruros de alcoximetilo (p. ej., cloruro de metoximetilo);
- 10 1.155 Cualquiera de los métodos 1.150-1.154, en el que la reacción comprende una base;
- 15 1.156 Método 1.155, en el que la base se selecciona entre aminas terciarias (p. ej., trietilamina, N-metilmorfolina, tripropilamina, N,N-diisopropiletilamina, tributilamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, o 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano), aminas aromáticas (p. ej., piridina, 2,6-lutidina, colidina, imidazol o 1-metilimidazol) y bases inorgánicas (p. ej., carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de calcio, fosfato de potasio (monobásico, dibásico o tribásico) o fosfato de sodio (monobásico, dibásico o tribásico));
- 20 1.157 Método 1.156, en el que la base es trietilamina;
- 25 1.158 Cualquiera de los métodos 1.150-1.157, en el que la reacción comprende un catalizador;
- 1.159 Método 1.158, en el que el catalizador se selecciona entre 4-(dimetilamino)piridina, 2,6-dimetilpiridina, N-metilimidazol, imidazol, 4-pirrolidinopiridina, 4-piperidinopiridina y 9-azajulolidina;
- 30 1.160 Método 1.159, en el que el catalizador es 4-(dimetilamino)piridina;
- 1.161 Cualquiera de los métodos 1.150-1.160, en el que el disolvente adecuado es un disolvente no polar o un disolvente aprótico polar;
- 35 1.162 Método 1.161, en el que el disolvente no polar se selecciona entre éteres (p. ej., tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, metil terc-butil éter, ciclopentilo metil éter o dioxano), disolventes hidrocarbonados (p. ej., tolueno, n-hexano o n-heptano) y disolventes halogenados (p. ej., diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo o clorobenceno);
- 40 1.163 Método 1.161, en el que el disolvente aprótico polar se selecciona entre N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidinona, dimetilsulfóxido y nitrilos (p. ej., acetonitrilo);
- 1.164 Método 1.161, en el que el disolvente no polar es un disolvente halogenado, opcionalmente en el que el disolvente es diclorometano;
- 45 1.165 Cualquiera de los métodos 1.150-1.161, en el que la temperatura de la reacción es de -30 a 40 °C, p. ej., de -10 a 30 °C, o de 0 °C a 25 °C;
- 50 1.166 Método 1, o cualquiera de los métodos 1.1-1.165, en el que el método comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto 2-C con un agente halogenante en un disolvente adecuado durante un tiempo y en condiciones eficaces para formar un compuesto 2-D beta-halo-cetona, en el que PG se define como en cualquiera de los métodos 1.151-1.153, y R^x se define como en el método 1.139 o 1.140;
- 55 1.167 Método 1.166, en el que el sustituyente X se selecciona entre bromo, cloro y yodo;
- 1.168 Método 1.167, en el que X es bromo;
- 1.169 Método 1.166, 1.167 o 1.168 en el que el agente halogenante se selecciona entre N-bromosuccinimida, N-bromoftalimida, bromo, 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, N-bromosacarina, ácido hipobromoso, N-cloroftalimida, N-clorosuccinimida, N-clorosacarina, 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoína, N-yodosuccinimida, N-yodoftalimida y yodo;
- 60 1.170 Método 1.169, en el que el agente halogenante se selecciona entre N-bromosuccinimida, N-bromoftalimida, bromo, 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, N-bromosacarina y ácido hipobromoso;
- 1.171 Método 1.169, en el que el agente halogenante es N-bromosuccinimida;
- 65 1.172 Cualquiera de los métodos 1.166-1.171, en el que el disolvente adecuado es un disolvente no polar;

1.173 Método 1.172, en el que el disolvente no polar se selecciona entre éteres (p. ej., tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, metil terc-butil éter, ciclopentilo metil éter, dioxano), disolventes de hidrocarburos (p. ej., tolueno, n-hexano, n-heptano) y disolventes halogenados (p. ej., diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, clorobenceno);

1.174 Método 1.172, en el que el disolvente no polar es un disolvente halogenado, opcionalmente en el que el disolvente es diclorometano;

1.175 Cualquiera de los métodos 1.166-1.174, en el que la temperatura de la reacción es de -20 a 30 °C, p. ej., de -5 a 15 °C, o de 0 °C a 5 °C;

1.176 Cualquiera de los métodos 1.166-1.175, en el que el compuesto 2-C se mezcla (p. ej., se agita) en el disolvente adecuado con el agente halogenante durante 0,1 a 3 horas, por ejemplo, 0,2 a 2 horas, o 0,3 a 1 hora, o aproximadamente 0,5 horas;

1.177 Método 1, o cualquiera de los métodos 1.1-1.176, en el que el método comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto 2-D con una base en un disolvente adecuado durante un tiempo y en condiciones eficaces para formar un compuesto de cetona alfa, beta-insaturada 2-E, en el que PG se define como se indica en cualquiera de los métodos 1.151-1.153, y R^x se define como en el método 1.139 o 1.140, y en el que X es cloro, bromo o yodo;

1.178 Método 1.177, en el que la base se selecciona entre aminas terciarias (p. ej., trietilamina, N-metilmorfolina, tripropilamina, N,N-diisopropiletilamina, tributilamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, DABCO), aminas aromáticas (p. ej., piridina, 2,6-lutidina, colidina, 1-metilimidazol) y bases inorgánicas (p. ej., carbonatos de metales alcalinos como carbonato de sodio, carbonato de potasio y carbonato de litio, fosfatos de metales alcalinos como fosfato mono-, di- o tribásico de sodio, potasio o litio);

1.179 Método 1.178, en el que la base se selecciona entre trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, N-metilmorfolina y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno;

1.180 Método 1.179, en el que la base es trietilamina;

1.181 Cualquiera de los métodos 1.177-1.180, en el que el disolvente adecuado es un disolvente no polar;

1.182 Método 1.181, en el que el disolvente no polar se selecciona entre éteres (p. ej., tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, metil terc-butil éter, ciclopentilo metil éter o dioxano), disolventes hidrocarbonados (p. ej., tolueno, n-hexano o n-heptano) y disolventes halogenados (p. ej., diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo o clorobenceno);

1.183 Método 1.182, en el que el disolvente no polar es un disolvente halogenado, opcionalmente en el que el disolvente es diclorometano;

1.184 Cualquiera de los métodos 1.177-1.183, en el que la temperatura de la reacción es de -20 a 30 °C, p. ej., de -5 a 15 °C, o de 0 °C a 5 °C;

1.185 Cualquiera de los métodos 1.166 a 1.184, en el que la conversión del compuesto 2-C en el compuesto 2-D y la conversión del compuesto 2-D en el compuesto 2-E tienen lugar consecutivamente en el mismo recipiente sin aislamiento del compuesto 2-D;

1.186 Método 1, o cualquiera de los métodos 1.1-1.185, en el que el método comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto 2-E con un promotor en un disolvente adecuado durante un tiempo y en condiciones eficaces para formar un compuesto de cetona alfa, beta-insaturada epimerizado 1-E, en el que PG se define como se proporciona en cualquiera de los métodos 1.151-1.153, y R^x se define como en el método 1.139 o 1.140;

1.187 Método 1.186, en el que el promotor se selecciona entre aminas terciarias (por ej., trietilamina, N-metilmorfolina, tripropilamina, N,N-diisopropiletilamina, tributilamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, o DABCO), aminas aromáticas (p. ej., piridina, 2,6-lutidina, colidina, o 1-metilimidazol), bases inorgánicas (p. ej., carbonatos de metales alcalinos como carbonato de sodio, carbonato de potasio y carbonato de litio, o fosfatos de metales alcalinos como fosfato mono-, di- o tribásico de sodio, potasio o litio), haluros inorgánicos (p. ej., cloruro de litio, bromuro de magnesio, cloruro de magnesio) y ácidos (p. ej., tetraisopropóxido de titanio, ácido bencenosulfónico, ácido toluenosulfónico o ácido metanosulfónico);

1.188 Método 1.187, en el que el promotor se selecciona entre trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, *N*-metilmorfolina y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU);

1.189 Método 1.188, en el que el promotor es DBU;

1.190 Cualquiera de los métodos 1.186-1.189, en el que el disolvente adecuado es un disolvente no polar, un disolvente aprótico polar o un disolvente prótico polar;

1.191 Método 1.190, en el que el disolvente no polar se selecciona entre éteres (p. ej., tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, metil terc-butil éter, ciclopentilo metil éter, dioxano) y disolventes halogenados (p. ej., diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo o clorobenceno);

1.192 Método 1.190, en el que el disolvente aprótico polar se selecciona entre ésteres (p. ej., acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de isopropilo) y nitrilos (p. ej., acetonitrilo);

1.193 Método 1.190, en el que el disolvente prótico polar es un disolvente alcohólico (p. ej., metanol, etanol, propanol o isopropanol);

1.194 Método 1.190, en el que el disolvente no polar es un disolvente halogenado, opcionalmente en el que el disolvente es diclorometano;

1.195 Cualquiera de los métodos 1.186-1.194, en el que la temperatura de la reacción es de 10 a 50 °C, por ejemplo, de 0 a 40 °C, o de 10 °C a 30 °C, o aproximadamente 25 °C;

1.196 Método 1, o cualquiera de los métodos 1.1-1.195, en el que el método comprende la etapa de tiolación de un compuesto 1-E durante un tiempo y en condiciones eficaces para formar un compuesto 3-A haciendo reaccionar el compuesto 1-E con un tiol y una base en un disolvente adecuado, en el que PG se define como se indica en el método 1.2, 1.3 o 1.4, y R^x se define como se indica en el método 1.18 o 1.19;

1.197 Método 1.196, en el que R^S se selecciona entre alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido (p. ej., metilo) y arilo opcionalmente sustituido (p. ej., fenilo);

1.198 Método 1.197, en el que R^S es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre alcoxi C₁₋₆, halógeno, alquilo C₁₋₆ y arilo (p. ej., fenilo), opcionalmente en el que R^S es metilo, etilo o isopropilo;

Método 1.199 Método 1.197, en el que R^S es arilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre alcoxi C₁₋₆, halógeno, alquilo C₁₋₆ y arilo (p. ej., fenilo), opcionalmente en el que R^S es fenilo o toliilo;

1.200 Método 1.197, donde R^S es 4-tolil;

1.201 Cualquiera de los métodos 1.196-1.200, en el que el tiol es R^S-SH (p. ej., metanotiol, benzotiol o 4-metilbenzotiol);

1.202 Cualquiera de los métodos 1.196-1.201, en el que la base se selecciona entre aminas terciarias (por ej., trietilamina, *N*-metilmorfolina, tripropilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, tributilamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, o 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano), y aminas aromáticas (p. ej., piridina, 2,6-lutidina, colidina, imidazol, o 1-metilimidazol);

1.203 Método 1.202, en el que la base es trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina;

1.204 Cualquiera de los métodos 1.196-1.203, en el que el disolvente adecuado es un disolvente no polar o un disolvente aprótico polar;

1.205 Método 1.204, en el que el disolvente no polar se selecciona entre éteres (p. ej., tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, metil terc-butil éter, ciclopentilo metil éter o dioxano), disolventes hidrocarbonados (p. ej., tolueno, n-hexano, n-heptano) y disolventes halogenados (p. ej., diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo o clorobenceno);

1.206 Método 1.204, en el que el disolvente aprótico polar se selecciona entre ésteres (p. ej., acetato de etilo, acetato de metilo o acetato de isopropilo) y nitrilos (p. ej., acetonitrilo);

1.207 Método 1.204, en el que el disolvente no polar es un disolvente halogenado, opcionalmente en el que el disolvente es diclorometano;

1.208 Cualquiera de los métodos 1.196-1.207, en el que la temperatura de la reacción es de 20 a 50 °C, por ejemplo, de 0 a 30 °C, o de 10 °C a 20 °C, o aproximadamente 25 °C;

1.209 Método 1, o cualquiera de los métodos 1.1-1.208, en el que el método comprende la etapa de reducir el tioCompuesto Insaturado 3-A a tioalcohol compuesto 3-B, en el que PG se define como en los métodos 1.2, 1.3 o 1.4, R^x se define como en los métodos 1.18 o 1.19, y R^{RS} se define como en cualquiera de los métodos 1.197-1.200;

1.210 Método 1.209, en el que la reducción se lleva a cabo haciendo reaccionar el compuesto 3-A con un agente reductor y un catalizador de ácido de Lewis, en un disolvente adecuado;

1.211 Método 1.210, en el que el agente reductor se selecciona entre un agente borano (p. ej., borano, un complejo borano [por ejemplo, BH₃-THF, BH₃-DMS, BH₃-CBS], o 9-BBN), un agente borohidruro (p. ej., borohidruro de sodio, borohidruro de litio, o trietilborohidruro de litio), un agente hidruro de aluminio (p. ej., hidruro de aluminio y litio, hidruro de diisobutilaluminio o hidruro de tri-t-butoxialuminio y litio), una fuente de hidrógeno (p. ej., isopropanol) con un agente de hidrogenación por transferencia (p. ej., RuCl[(R,R)-Tsdpen](p-cimeno), RuCl[(S,S)-Tsdpen](p-cimeno), un agente alcóxido de aluminio en un disolvente alcohólico (p. ej., trisopropóxido de aluminio en etanol), y una enzima reductasa (p. ej., una cetoreductasa);

1.212 Método 1.211, en el que el agente reductor es borohidruro sódico;

1.213 Cualquiera de los métodos 1.209-1.212, en el que el ácido de Lewis se selecciona entre cloruro de cerio(III), bromuro de magnesio, cloruro de magnesio, yoduro de magnesio, cloruro de calcio, bromuro de calcio y yoduro de calcio;

1.214 Método 1.213, en el que el ácido de Lewis es cloruro de cerio(III), por ejemplo, cloruro de cerio(III) heptahidratado o cloruro de cerio(III) anhidro;

1.215 Cualquiera de los métodos 1.209-1.214, en el que el disolvente adecuado es un disolvente prótico polar o un disolvente no polar;

1.216 Método 1.215, en el que el disolvente adecuado es un disolvente prótico polar, como un alcohol (p. ej., metanol, etanol, propanol, isopropanol o butanol);

1.217 Método 1.215, en el que el disolvente adecuado es un disolvente no polar, tal como un éter (p. ej., tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, metil terc-butil éter, ciclopentilo metil éter, dioxano), un disolvente hidrocarbonado (p. ej., tolueno, n-hexano, n-heptano), o un disolvente halogenado (p. ej., diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, clorobenceno);

1.218 Método 1.215, en el que el disolvente es etanol;

1.219 Cualquiera de los métodos 1.209-1.218, en el que la temperatura de la reacción es de -30 a 30 °C, por ejemplo, de -20 a 20 °C, o de -10 a 10 °C;

1.220 Método 1, o cualquiera de los métodos 1.1-1.219, en el que el método comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto 3-B con un agente alquilante, y opcionalmente una base, en un disolvente adecuado durante un tiempo y en condiciones eficaces para formar un compuesto de éter 3-C, en el que PG se define como se indica en los métodos 1.2, 1.3 o 1.4, R^x se define como en los métodos 1.18 o 1.19, R^S se define como en cualquiera de los Métodos 1.197-1.200, y donde R^S se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, - (CH₂CH₂O)_pR⁷, haloalquilo C₁₋₆, o cicloalquilo C₃₋₁₀, donde dicho alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, o cicloalquilo C₃₋₁₀, están opcionalmente sustituidos con 1-5 grupos R¹⁰ (R⁷ y R¹⁰ son como se definen para el Compuesto de Fórmula I);

1.221 Método 1.220, en el que R^S se selecciona entre alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆, cada uno opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados entre halógeno, oxo, cicloalquilo C₃₋₆ y heterocicloalquilo de 4-6 miembros;

1.222 Método 1.221, en el que R^S es alquilo C₁₋₆ (p. ej., metilo, etilo, isopropilo, propilo, terc-butilo) opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos (p. ej., fluoro);

1.223 Método 1.222, en el que R^S es metilo;

1.224 Cualquiera de los métodos 1.220-1.223, en el que el agente alquilante es un compuesto de fórmula R^S-X, en el que X se selecciona entre Cl, Br, I, OS(O)₂OR⁵, y OSO₂-L, en el que L es alquilo C₁.

6, arilo opcionalmente sustituido o halo-alquilo C₁₋₆;

1.225 Método 1.224, en el que el agente alquilante se selecciona entre bromuro de alquilo, cloruro de alquilo, yoduro de alquilo, triflato de alquilo, tosilato de alquilo, mesilato de alquilo, nosilato de alquilo, bencenosulfonato de alquilo y sulfato de dialquilo;

1.226 Método 1.224, en el que el agente alquilante se selecciona entre yoduro de metilo, triflato de metilo, tosilato de metilo y sulfato de dimetilo;

1.227 Cualquiera de los métodos 1.220-1.226, en el que la reacción comprende además una base seleccionada entre hidruros inorgánicos (p. ej., hidruro de sodio, hidruro de potasio), alcóxidos (p. ej., metóxido de sodio, etóxido de sodio, t-butoxido de sodio, metóxido de potasio, etóxido de potasio, t-butoxido de potasio, t-butoxido de litio, t-pentóxido de potasio, t-pentóxido de sodio, t-pentóxido de litio), hidróxidos inorgánicos (p. ej., hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio) y bases amídicas (hexametildisilazida de sodio, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida de potasio, diisopropilamida de litio, diisopropilamida de sodio o diisopropilamida de potasio);

1.228 Método 1.227, en el que la base es hidruro sódico;

1.229 Cualquiera de los métodos 1.220-1.228, en el que el disolvente adecuado es un disolvente no polar, un disolvente prótico polar o un disolvente aprótico polar;

1.230 Método 1.229, en el que el disolvente no polar se selecciona entre éteres (p. ej., tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, metil terc-butil éter, ciclopentilo metil éter, dioxano), disolventes hidrocarbonados (p. ej., tolueno, n-hexano o n-heptano) y disolventes halogenados (p. ej., diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo o clorobenceno);

1.231 Método 1.229, en el que el disolvente prótico polar es un disolvente alcohólico (p. ej., terc-butanol, alcohol terc-amílico), opcionalmente en combinación con agua;

1.232 Método 1.229, en el que el disolvente aprótico polar se selecciona entre *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, *N*-metil-2-pirrolidinona y dimetilsulfóxido, opcionalmente en combinación con agua;

1.233 Método 1.229, en el que el disolvente adecuado es tetrahidrofurano;

1.234 Cualquiera de los métodos 1.220-1.233, en el que la temperatura de la reacción es de -80 a 50 °C, p. ej., de -45 a 10 °C, o de -10 °C a 10 °C, o de 10 a 20 °C;

1.235 Método 1, o cualquiera de los métodos 1.1-1.234, en el que el método comprende la etapa de tratar un compuesto 3-C en un disolvente adecuado con un reactivo S-oxidante durante un tiempo y en condiciones eficaces para formar un compuesto N-tosilsulfinimidoil 3-D, en el que ^{Rs} se define como en cualquiera de los métodos 1.197-1.200197-1.200, en el que PG se define como en el método 1.2, 1.3 o 1.4, y R^x se define como en el método 1.18 o 1.19, y en el que R⁵ se define como en cualquiera de los métodos 1.220-1.223;

1.236 Método 1.235, en el que R⁵ es alquilo C₁₋₆ (p. ej., metilo, etilo, isopropilo, propilo, terc-butilo) opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos (p. ej., fluoro);

1.237 Método 1.236, en el que R⁵ es metilo, etilo o isopropilo, opcionalmente, en el que R⁵ es metilo;

1.238 Cualquiera de los métodos 1.235-1.237, en el que el agente S-oxidante se selecciona entre N-cloro-4-metilbencenosulfonamida, o una sal de la misma, N-clorobencenosulfonamida, o una sal de la misma, (tosilimido)yodobenceno, y p-tosilamida/diacetato de feniliodina;

1.239 Método 1.238, en el que el agente es N-cloro-4-metilbencenosulfonamida sódica (Cloramina-T);

1.240 Cualquiera de los métodos 1.235-1.239, en el que el disolvente adecuado es un disolvente no polar, un disolvente prótico polar o un disolvente aprótico polar;

1.241 Método 1.240, en el que el disolvente no polar se selecciona entre éteres (p. ej., tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, metil terc-butil éter, ciclopentilo metil éter, dioxano), disolventes hidrocarbonados (p. ej., tolueno, n-hexano o n-heptano) y disolventes halogenados (p. ej., diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo o clorobenceno);

1.242 Método 1.240, en el que el disolvente prótico polar es un disolvente alcohólico (p. ej., metanol,

etanol, isopropanol, n-butanol, terc-butanol o alcohol terc-amílico);

1.243 Método 1.240, en el que el disolvente aprótico polar se selecciona entre *N,N*-dimetilacetamida, *N,N*-dimetilformamida, *N*-metil-2-pirrolidinona, dimetilsulfóxido y un nitrilo (p. ej., acetonitrilo);

1.244 Método 1.240, en el que el disolvente adecuado es acetonitrilo;

1.245 Cualquiera de los métodos 1.235-1.244, en el que la temperatura de la reacción es de 0 a 50 °C, p. ej., de 10 a 30 °C, o aproximadamente 25 °C;

1.246 Método 1, o cualquiera de los métodos 1.1-1.245, en el que el método comprende la etapa de termolización de un compuesto 3-D en un disolvente adecuado para formar el compuesto de éter alílico 1-G, en el que PG se define como en los métodos 1.2, 1.3 o 1.4, y R^x se define como en los métodos 1.18 o 1.19, y en el que R⁵ se define como en cualquiera de los métodos 1.220-1.223;

1.247 Método 1.246, en el que R⁵ es alquilo C₁₋₆ (p. ej., metilo, etilo, isopropilo, propilo o terc-butilo) opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos (p. ej., fluoro);

1.248 Método 1.247, en el que R⁵ es metilo, etilo o isopropilo, opcionalmente, en el que R⁵ es metilo;

1.249 Cualquiera de los métodos 1.246-1.248, en el que se aplica calor en ausencia de cualquier reactivo químico;

1.250 Cualquiera de los métodos 1.246-1.249, en el que el disolvente adecuado es un disolvente no polar, un disolvente prótico polar o un disolvente aprótico polar, opcionalmente en el que el disolvente tiene un punto de ebullición de al menos 60 °C;

1.251 Método 1.250, en el que el disolvente no polar se selecciona entre éteres (p. ej., tetrahydrofurano, 2-metiltetrahydrofurano, metil terc-butil éter, ciclopentilo metil éter, dioxano), disolventes hidrocarbonados (p. ej., tolueno, n-heptano) y disolventes halogenados (p. ej., 1,2-dicloroetano, cloroformo, clorobenceno);

1.252 Método 1.250, en el que el disolvente prótico polar es un disolvente alcohólico (p. ej., metanol, etanol, isopropanol, n-butanol, terc-butanol, alcohol terc-amílico, o cualquier mezcla de los mismos);

1.253 Método 1.250, en el que el disolvente aprótico polar se selecciona entre *N,N*-dimetilacetamida, *N,N*-dimetilformamida, *N*-metil-2-pirrolidinona, dimetilsulfóxido, nitrilos (p. ej., acetonitrilo) y ésteres (p. ej., acetato de etilo, acetato de metilo o acetato de isopropilo);

1.254 Método 1.250, en el que el disolvente adecuado es acetato de isopropilo;

1.255 Cualquiera de los métodos 1.246-1.254, en el que la temperatura de la reacción es de 70 a 150 °C, p. ej., de 80 a 100 °C, o aproximadamente 90 °C;

1.256 Método 1, o cualquiera de los Métodos 1.255, en el que el Método produce un compuesto según uno o más de los Compuestos 1-B, 1-C, 1-D, 1-E, 1-F, 1-G, 1-H, 1-I, 1-J, o 1-K;

1.257 Método 1.256, en el que en uno o más de dichos compuestos, R' es metilo, R^x es H, X es Cl o Br (p. ej., Br), PG es trialquilsililo o dialquilsililo (p. ej., TBDPS), R^z es alquilo C₁₋₃ (p. ej., metilo), R⁵ es alquilo C₁₋₃ (p. ej., metilo), y/o R⁶ es halógeno (p. ej., cloro);

1.258 Método 1, o cualquiera de los Métodos 1.1-1.257, en el que el Método produce un compuesto según uno o más de los Compuestos 2-B, 2-C, 2-D, o 2-E;

1.259 Método 1.258, en el que en uno o más de dichos compuestos, R^x es H, PG es trialquilsililo o dialquilsililo (p. ej., TBDPS), y/o X es Cl o Br (p. ej., Br);

1.260 Método 1, o cualquiera de los Métodos 1.1-1.259, en el que el Método produce un compuesto según uno o más de los Compuestos 3-A, 3-B, 3-C, o 3-D;

1.261 Método 1.260, en el que en uno o más de dichos compuestos, R^x es H, PG es trialquilsililo o dialquilsililo (p. ej., TBDPS), R^s es arilo (p. ej., 4-tolilo), y/o R⁵ es alquilo C₁₋₃ (p. ej., metilo);

1.262 Método 1, o cualquiera de los Métodos 1.1-1.261, en el que el Método produce un compuesto según uno o más de los Compuestos 9-A, 9-B, 9-C, 9-D, 9-E;

1.263 Método 1.262, en el que uno o varios de dichos compuestos 9-A, 9-B, 9-C, 9-D o 9-E se obtienen según uno o varios de los métodos 4 o 4.1 y siguientes, o 5 o 5.1 y siguientes;

1.264 Método 1.262 o 1.263, en el que en uno o más de dichos compuestos, R^x es H, R^y es H, R^2 y R^3 son independientemente H o alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo), R^4 es H, R^5 es alquilo C_{1-3} (p. ej., metilo), R^6 es halógeno (p. ej., cloro), y/o R^{12} es H, o $-C(O)-R^1$, donde R^1 se selecciona de entre alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido (p. ej., metilo), alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido (p. ej., (S)-1-feniletoksi), o heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido (p. ej., 1-metil-3-metoxi-1*H*-pirazol-4-ilo);

1.265 Método 1.264, en el que en uno o más de dichos compuestos, R^x es H, R^y es H, R^2 y R^3 son independientemente H o metilo, R^4 es H, R^5 es metilo y R^6 es cloro;

1.266 Método 1.265, en el que en uno o más de dichos compuestos R^2 y R^3 son H, o R^2 y R^3

1,267 son metilo, o R^2 es H y R^3 es metilo;

1.268 Método 1.266, en el que en uno o más de dichos compuestos R^2 es H y R^3 es metilo;

1.269 Cualquiera de los métodos 1.262-1.267, en el que en el compuesto 9-C, R^{12} es $-C(O)-R^1$, y R^1 se selecciona de entre alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquinil C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , arilo C_{6-10} , heterocicloalquilo de 3-12 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, y $-NR^8R^9$, en el que dichos alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquinil C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , arilo C_{6-10} , heterocicloalquilo de 3-12 miembros, y heteroarilo de 5-10 miembros están opcionalmente sustituidos con 1-5 grupos R^{10} ; donde cada R^8 y R^9 son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , haloalquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo de 3-12 miembros, arilo C_{6-10} , o heteroarilo de 5-10 miembros, o R^8 y R^9 junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclo de 3-12 miembros, donde cada R^8 y R^9 son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , haloalquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo de 3-12 miembros, arilo C_{6-10} o heteroarilo de 5-10 miembros, o R^8 y R^9 junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclo de 3-12 miembros, en el que dichos alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , haloalquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo de 3-12 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-10 miembros están opcionalmente sustituidos con 1-5 grupos R^{10} ; donde cada uno de dichos grupos R^{10} se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , haloalquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo de 3-12 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, halógeno, oxo, $-OR^a$, y $-NR^aR^b$; donde R^a y R^b son independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

1.270 Método 1.268, en el que en el compuesto 9-C, R^{12} es $-C(O)-R^1$, y R^1 es heteroarilo de 5-10 miembros (p. ej., oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, imidazolilo), opcionalmente sustituido con 1-5 grupos R^{10} ; en el que cada uno de dichos grupos R^{10} se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y halógeno;

1.271 Método 1.269, donde en el compuesto 9-C, R^{12} es $-C(O)-R^1$, y R^1 es pirazolilo o imidazolilo, opcionalmente sustituido con 1-5 grupos R^{10} ; donde cada uno de dichos grupos r^{10} es independientemente alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo) o alcoxi C_{1-6} (p. ej., metoxi);

1.272 Método 1.269, en el que en el compuesto 9-C, R^{12} es $-C(O)-R^1$, y R^1 es pirazolilo opcionalmente sustituido por 1-3 alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo) o alcoxi C_{1-6} (p. ej., metoxi), por ejemplo R^1 es 3-metoxi-1-metil-1*H*-pirazolilo;

1.273 Método 1, o cualquiera de los métodos 1.1-1.271, en el que el método produce un compuesto según el Compuesto I;

1.274 Método 1.272, en el que el Compuesto I es un Compuesto I(a);

1.275 Método 1.272 o 1.273, en el que el Compuesto I o I(a) se fabrica según uno o varios de los métodos 4 o 4.1, y siguientes, o 5 o 5.1, y siguientes;

1.276 Cualquiera de los métodos 1.272-1.274, en el que en el Compuesto I o I(a), R^2 y R^3 son independientemente H o alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo), R^4 es H, R^5 es alquilo C_{1-3} (p. ej., metilo), R^6 es halógeno (p. ej., cloro), y/o R^{12} es $-C(O)-R^1$, y R^1 se selecciona entre alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquinilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , arilo C_{6-10} , heterocicloalquilo de 3-12 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, y $-NR^8R^9$, donde dicho alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquinilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , arilo C_{6-10} , heterocicloalquilo de 3-12 miembros y heteroarilo de 5-10 miembros están opcionalmente sustituidos con 1-5 grupos R^{10} ; donde cada R^8 y R^9 son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , haloalquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo de 3-12 miembros, arilo C_{6-10} , o heteroarilo de 5-10 miembros, o R^8 y R^9 junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclo de 3-12 miembros, donde cada R^8 y R^9 son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , haloalquilo C_{1-6} ,

heterocicloalquilo de 3-12 miembros, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo de 5-10 miembros, o R⁸ y R⁹ junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclo de 3-12 miembros, en el que dichos alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo de 3-12 miembros, arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo de 5-10 miembros están opcionalmente sustituidos con 1-5 grupos R¹⁰; donde cada uno de dichos grupos R¹⁰ se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo de 3-12 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, halógeno, oxo, -OR^a, y -NR^aR^b; donde R^a y R^b son independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

1.277 Método 1.275, en el que en el Compuesto I o I(a), R² y R³ son independientemente H o metilo, R⁴ es H, R⁵ es metilo y R⁶ es cloro;

1.278 Método 1.276, en el que en el Compuesto I o I(a), R² y R³ son H, o R² y R³ son metilo, o R² es H y R³ es metilo;

1.279 Método 1.277, donde en el Compuesto I o I(a), R² es H y R³ es metilo;

1.280 Cualquiera de los métodos 1.275-1.278, en el que en el Compuesto I o I(a), R¹² es -C(O)-R¹, y R¹ es heteroarilo de 5-10 miembros (p. ej., oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, imidazolilo), opcionalmente sustituido con 1-5 grupos R¹⁰; en el que cada uno de dichos grupos R¹⁰ se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y halógeno;

1.281 Método 1.279, en el que en el Compuesto I o I(a), R¹² es -C(O)-R¹, y R¹ es pirazolilo o imidazolilo, opcionalmente sustituido con 1-5 grupos R¹⁰; en el que cada uno de dichos grupos R¹⁰ es independientemente alquilo C₁₋₆ (p. ej., metilo) o alcoxi C₁₋₆ (p. ej., metoxi);

1.282 Método 1.280, en el que en el Compuesto I o I(a), R¹² es -C(O)-R¹, y R¹ es pirazolilo opcionalmente sustituido por 1-3 alquilo C₁₋₆ (p. ej., metilo) o alcoxi C₁₋₆ (p. ej., metoxi), por ejemplo R¹ es 3-metoxi-1-metil-1H-pirazolilo;

1.283 Cualquiera de los métodos 1.262-1.281, en el que en uno o más del compuesto 9-E, el Compuesto I o el Compuesto I(a), --- es un doble enlace;

1.284 Método 1, o cualquiera de los Métodos 1.1-1.282, en el que el Método produce el Compuesto 1;

1.285 Método 1, o cualquiera de los métodos 1.1-1.283, en el que el método comprende además cualquiera de las etapas descritas en cualquiera de los métodos 2, *et seq.*, 3, *et seq.*, 4, *et seq.*, y 5, *et seq.*

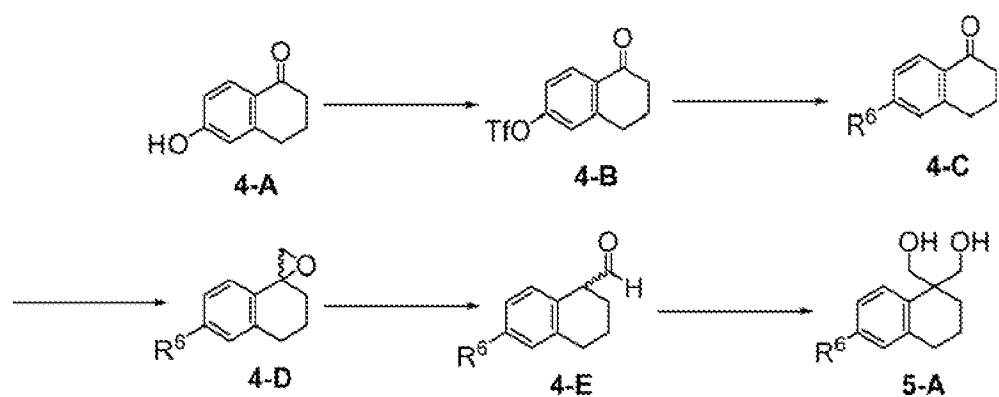
[0020] También se divulga en el presente documento un método (Método 2) para hacer un compuesto seleccionado de uno o más de los Compuestos 4-B, 4-C, 4-D, 4-E, 5-A, 5-B, 5-C, 5-D, 5-E, 5-E', 5-F, 5-G, 5-G'5-H, 5-I, 1-J, 1-K, 9-A, 9-B, 9-C, 9-D, 9-E, y el Compuesto I o I(a), como se describe en el presente documento, en el que el método comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto precursor con uno o más reactivos en un disolvente adecuado durante un tiempo y en condiciones eficaces para formar el compuesto del producto. El método 2 generalmente se refiere a la formación de la fracción tetracíclica (TC), incluyendo los intermedios avanzados 5-F, y 5-I, así como la evolución de dichos intermedios al Compuesto 1. Sin estar limitado en el orden o combinación de etapas empleadas, las posibles realizaciones del Método 2 pueden incluir cualquiera de las etapas mostradas en los Esquemas 4 y 5.

[0021] En particular, se describe el siguiente Método 2:

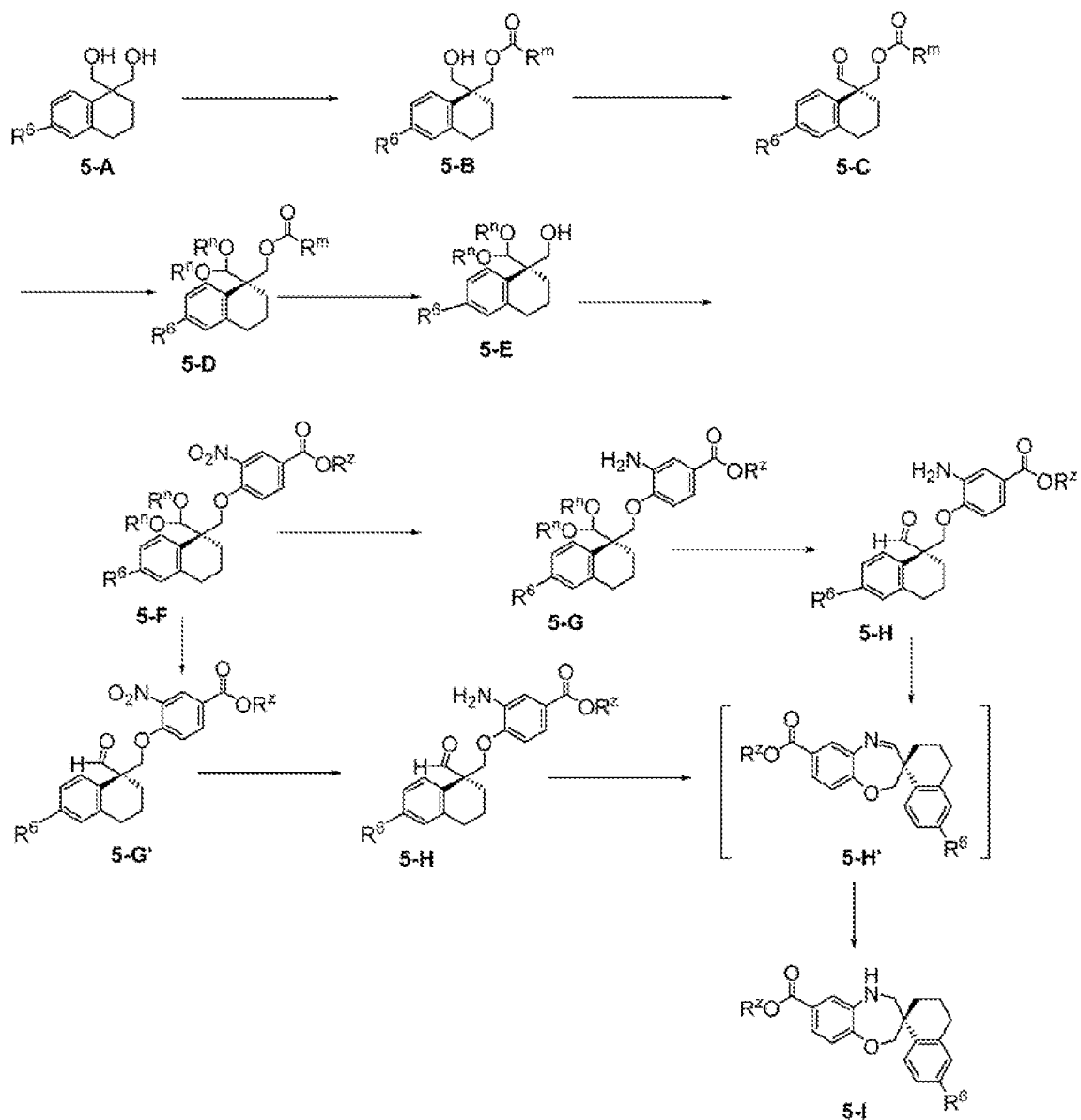
2.1 Método 2, en el que el método comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto 4-A (6-hidroxi-3,4-dihidronaftaleno-1(2H)-ona) con un reactivo de triflación adecuado en un disolvente adecuado, con una base adecuada, durante un tiempo y en condiciones eficaces para producir un compuesto 4-B;

2.2 Método 2.1, en el que el reactivo de triflación se selecciona entre anhídrido de trifluorometanosulfonilo, cloruro de trifluorometanosulfonilo, fluoruro de trifluorometanosulfonilo, ácido trifluorometanosulfónico, A-trifluorometanosulfonilimidazol y N-feniltrifluorometanosulfonimida;

2.3 Método 2.1 o 2.2, en el que la base se selecciona entre aminas terciarias (p. ej., N-metilmorfolina, tri-n-propilamina, N,N-diisopropiletilamina, trietilamina, tri-n-butilamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano), aminas aromáticas (p. ej., piridina, 2,6-lutidina, colidina), y bases inorgánicas (p. ej., acetato de litio, acetato de potasio, bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, fosfato de sodio (monobásico, dibásico o tribásico), bicarbonato de potasio, carbonato de potasio, fosfato de potasio (monobásico, dibásico o tribásico), fluoruro de potasio, carbonato de litio, carbonato de cesio);



Esquema 4



Esquema 5

- 5 2.4 Cualquiera de los métodos 2.1-2.3, en el que el reactivo es anhídrido de trifluorometanosulfonilo y la base es piridina;
- 2.5 Cualquiera de los métodos 2.1-2.4, en el que el disolvente adecuado es un disolvente no polar o un disolvente aprótico polar;
- 10 2.6 Método 2.5, en el que el disolvente no polar se selecciona entre éteres (p. ej., tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, metil terc-butil éter, ciclopentilo metil éter, dioxano), disolventes de hidrocarburos (p. ej., tolueno, n-hexano, n-heptano) y disolventes halogenados (p. ej., diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, clorobenceno);
- 15 2.7 Método 2.5, en el que el disolvente aprótico polar se selecciona entre nitrilos (p. ej., acetonitrilo) y ésteres (p. ej., acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de isopropilo);
- 2.8 Método 2.5, en el que el disolvente no polar es diclorometano;
- 20 2.9 Cualquiera de los métodos 2.1-2.8, en el que la temperatura de la reacción es de 80 a 40 °C, por ejemplo, de 30 a 20 °C, o de 10 °C a 10 °C, o aproximadamente 0 °C;
- 25 2.10 Método 2, o cualquiera de los métodos 2.1-2.9, en el que los métodos comprenden la etapa de hacer reaccionar un compuesto 4-B con una fuente de haluro durante un tiempo y en condiciones eficaces para formar un compuesto 4-C, en el que R⁶ es fluoro, cloro, bromo o yodo;
- 30 2.11 Método 2.10, en el que R⁶ se selecciona entre cloro y bromo (p. ej., en el que R⁶ es cloro);
- 35 2.12 Método 2.10 o 2.11, en el que la fuente de haluro se selecciona entre sales de cloruro (por ej, cloruro de litio, cloruro de potasio, cloruro de cesio, cloruro de tetrabutilamonio), dicloruro de trifenilfosfina, cloruro de cobre(II), cloruro de cobre(I), oxiclururo de fósforo, cloruro de tionilo, cloruro de sulfurilo, cloruro cianúrico, cloruro de metanosulfonilo, fosgeno, trifosgeno, sales de bromuro (p. ej., bromuro de litio, bromuro de potasio, bromuro de cesio, bromuro de tetrabutilamonio), dibromuro de trifenilfosfina, bromuro de cobre(II), bromuro de cobre(I), tribromuro de fósforo, oxibromuro de fósforo, bromuro de tionilo, bromuro de sulfurilo, sales de yoduro (p. ej., yoduro de potasio, yoduro de cesio, yoduro de tetrabutilamonio), yoduro de cobre(II), yoduro de cobre(I), sales de fluoruro (p. ej., fluoruro de litio, fluoruro de potasio, fluoruro de cesio, fluoruro de tetrabutilamonio), fluoruro de cobre(II) y fluoruro de cobre(I);
- 40 2.13 Método 2.12, en el que la fuente de haluro es una sal de cloruro, por ejemplo, cloruro de litio;
- 45 2.14 Cualquiera de los métodos 2.10-2.13, en el que el disolvente adecuado es un disolvente no polar o un disolvente aprótico polar;
- 50 2.15 Método 2.14, en el que el disolvente no polar se selecciona entre éteres (p. ej., tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, metil terc-butil éter, ciclopentilo metil éter, dioxano), disolventes de hidrocarburos (p. ej., tolueno, n-hexano, n-heptano) y disolventes halogenados (p. ej., 1,2-dicloroetano, cloroformo, clorobenceno);
- 55 2.16 Método 2.14, en el que el disolvente aprótico polar se selecciona entre *N*-metil-2-pirrolidinona, *N,N*-dimetilacetamida, *N,N*-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, nitrilos (p. ej., acetonitrilo) y ésteres (p. ej., acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de isopropilo);
- 60 2.17 Método 2.14, en el que el disolvente aprótico polar es *N*-metil-2-pirrolidinona;
- 2.18 Cualquiera de los métodos 2.10-2.17, en el que la temperatura de la reacción es de 50 a 250 °C, por ejemplo, de 100 a 220 °C, o de 130 °C a 150 °C, o aproximadamente 140 °C;
- 65 2.19 Método 2, o cualquiera de los métodos 2.1-2.18, en el que los métodos comprenden la etapa de convertir un compuesto 4-C en un compuesto 4-D, en el que R⁶ se define como se indica en los métodos 2.10 o 2.11;
- 2.20 Método 2.19, en el que R⁶ es cloro;
- 2.21 Método 2.19 o 2.20, en el que la reacción comprende tratar el compuesto 4-C con una sal de trimetilsulfonio y una base en un disolvente aprótico polar;

2.22 Método 2.21, en el que la sal de trimetilsulfonio es cloruro de trimetilsulfonio, bromuro de trimetilsulfonio, yoduro de trimetilsulfonio, tetrafluoroborato de trimetilsulfonio o metilsulfato de trimetilsulfonio;

2.23 Método 2.21 o 2.22, en el que la base es una base inorgánica (p. ej., hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o hidróxido de litio);

2.24 Cualquiera de los métodos 2.21-2.23, en el que el disolvente aprótico polar se selecciona entre *N*-metil-2-pirrolidinona, *N,N*-dimetilacetamida, *N,N*-dimetilformamida, dimetilsulfóxido y nitrilos (p. ej., acetonitrilo);

2.25 Cualquiera de los métodos 2.21-2.24, en el que la temperatura de la reacción es de 0 a 50 °C, p. ej., de 10 a 40 °C, o de 20 °C a 30 °C;

2.26 Cualquiera de los métodos 2.19-2.25, en el que los estereoisómeros del compuesto 4-D no se separan antes de la etapa siguiente del método;

2.27 Método 2, o cualquiera de los métodos 2.1-2.26, en el que el método comprende la etapa de reordenación de un compuesto 4-D durante un tiempo y en condiciones eficaces para formar un compuesto 4-E, en el que R^6 se define como se indica en los métodos 2.10 o 2.11;

2.28 Método 2.27, en el que R^6 es cloro;

2.29 Método 2.27 o 2.28, en el que la reacción comprende tratar el compuesto 4-D con un ácido de Lewis en un disolvente no polar;

2.30 Método 2.29, en el que el ácido de Lewis se selecciona entre trifluoruro de boro, tricloruro de boro reactivo, tribromuro de boro, dibromuro de magnesio, cloruro de indio, triflato de bismuto y triflato de cobre;

2.31 Método 2.30, en el que el trifluoruro de boro es trifluoruro de boro dietil eterato, trifluoruro de boro dimetil sulfuro o complejo de trifluoruro de boro tetrahidrofurano;

2.32 Cualquiera de los métodos 2.29-2.31, en el que el disolvente no polar se selecciona entre éteres (p. ej., tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, metil terc-butil éter, ciclopentilo metil éter, dioxano), disolventes de hidrocarburos (p. ej., tolueno, n-hexano, n-heptano), y disolventes halogenados (p. ej., diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, clorobenceno);

2.33 Método 2.32, en el que el disolvente no polar es tetrahidrofurano;

2.34 Cualquiera de los métodos 2.27-2.33, en el que la temperatura de la reacción es de -10 °C a 50 °C, por ejemplo, de 0 a 30 °C, o de 0 °C a 10 °C;

2.35 Cualquiera de los métodos 2.27-2.34, en el que los estereoisómeros del compuesto 4-E no se separan antes de la etapa siguiente del método;

2.36 Método 2, o cualquiera de los métodos 2.1-2.35, en el que el método comprende la etapa de convertir un compuesto 4-E en un compuesto 5-A, en el que R^6 se define como se indica en los métodos 2.10 o 2.11;

2.37 Método 2.36, en el que R^6 es cloro;

2.38 Método 2.35 o 2.36, en el que la reacción comprende tratar el compuesto 4-E con formaldehído y una base en un disolvente prótico polar;

2.39 Método 2.38, en el que el formaldehído se proporciona como solución acuosa;

2.40 Método 2.38 o 2.39, en el que la base es una base de hidróxido (p. ej., hidróxido de sodio, potasio, litio, magnesio, bario, calcio, zinc o aluminio);

2.41 Cualquiera de los métodos 2.38-2.40, en el que el disolvente se selecciona entre metanol, etanol, propanol, isopropanol, alcohol t-butilico, alcohol t-amílico, etilenglicol, dietilenglicol, trietilenglicol y agua, o una combinación de los mismos;

2.42 Método 2.41, en el que el disolvente comprende además uno o más de tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, dioxano, metil terc-butil éter, ciclopentil metil éter y dioxano;

2.43 Cualquiera de los métodos 2.38-2.42, en el que la reacción comprende formaldehído acuoso, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio acuoso y disolvente de dietilenglicol;

2.44 Cualquiera de los métodos 2.36-2.43, en el que la temperatura de la reacción es de 0 °C a 90 °C, por ejemplo, de 5 °C a 50 °C, o de 10 °C a 40 °C;

2.45 Método 2, o cualquiera de los métodos 2.1-2.44, en el que los métodos comprenden la etapa de acilación de un compuesto 5-A con un agente de acilación en un disolvente adecuado durante un tiempo y en condiciones eficaces para formar un compuesto 5-B, en el que R^6 se define como se indica en el método 2.10 o 2.11;

2.46 Método 2.45, en el que R^6 es cloro;

2.47 Método 2.45 o 2.46, en el que R^m se selecciona entre H, alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo), haloalquilo C_{1-6} (p. ej., trifluorometilo, triclorometilo), carboxialquilo C_{1-6} (p. ej., 3-carboxipropilo), arilo opcionalmente sustituido (p. ej., fenilo, 4-halofenilo), o heteroarilo opcionalmente sustituido (p. ej., piridilo, como 2-piridilo);

2.48 Método 2.47, en el que R^m es alquilo C_{1-6} , opcionalmente en el que R^m es metilo;

2.49 Cualquiera de los métodos 2.45-2.48, en el que la acilación es asimétrica, por ejemplo, la acilación produce un producto de más del 50% de e.e. antes de cualquier purificación (p. ej., más del 75% de e.e., o más del 85% de e.e., o más del 90% de e.e., o más del 95% de e.e.);

2.50 Cualquiera de los métodos 2.45-2.49, en el que la acilación es enzimática y el agente acilante es una combinación de una enzima y un donante de acilo;

2.51 Método 2.50, en el que el donante de acilo es un éster de la fórmula $R^m-C(=O)-O-Z$ o un anhídrido de la fórmula $R^m-C(=O)-O-C(=O)-R^m$, en el que Z se selecciona entre alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo, etilo, isopropilo), alqueno C_{2-6} (p. ej., vinilo, alilo, metoxivinilo, isopropenilo) y haloalquilo C_{1-6} (p. ej., trifluorometilo, 2,2,2-tricloroetilo);

2.52 Método 2.50, en el que el donante de acilo se selecciona entre acetato de vinilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, anhídrido acético, acetato de 2,2,2-trifluoroetilo, acetato de 2,2,2-tricloroetilo, acetato de metoxivinilo, acetato de isopropenilo, propionato de vinilo, valerato de vinilo, isobutirato de vinilo, trifluoroacetato de vinilo, tricloroacetato de vinilo, benzoato de vinilo, 4-bromoacetato de vinilo, picolinato de vinilo, anhídrido glutárico y formiato de vinilo;

2.53 Cualquiera de los métodos 2.50-2.52, en el que la enzima es una lipasa, por ejemplo, una lipasa bacteriana o fúngica, como la de especies de *Candida* (p. ej., Lipozyme TL IM o Novozym 435);

2.54 Cualquiera de los métodos 2.45-2.53, en el que el disolvente adecuado es un disolvente no polar o un disolvente aprótico polar;

2.55 Método 2.54, en el que el disolvente no polar se selecciona entre éteres (p. ej., tetrahydrofurano, 2-metiltetrahydrofurano, metil terc-butil éter, ciclopentilo metil éter, dioxano) y disolventes de hidrocarburos (p. ej., tolueno, n-hexano, n-heptano);

2.56 Método 2.54, en el que el disolvente aprótico polar se selecciona entre *N*-metil-2-pirrolidinona, *N,N*-dimetilacetamida, *N,N*-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, nitrilos (p. ej., acetonitrilo) y ésteres (p. ej., acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de isopropilo);

2.57 Método 2.54, en el que el disolvente aprótico polar es acetato de etilo;

2.58 Cualquiera de los métodos 2.45-2.57, en el que la temperatura de la reacción es de -10 °C a 110 °C, por ejemplo, de 0 a 80 °C, o de 10 °C a 40 °C; o de 20 °C a 30 °C;

2.59 Método 2, o cualquiera de los métodos 2.1-2.58, en el que el método comprende la etapa de tratar el compuesto 5-B en un disolvente adecuado con un agente oxidante durante un tiempo y en condiciones eficaces para formar el compuesto aldehído 5-C, en el que R^6 se define como se indica en el método 2.10 o 2.11, y R^m se define como se indica en el método 2.47 o 2.48;

2.60 Método 2.59 en el que R^6 es cloro y R^m es metilo;

2.61 Método 2.59 o 2.60, en el que la reacción comprende además un aditivo, un catalizador y/o una

base;

2.62 Cualquiera de los métodos 2.59-2.61, en el que el agente oxidante se selecciona entre hipoclorito sódico, trióxido de azufre-piridina, dimetilsulfóxido con un agente activador (por ej, cloruro de oxalilo), perrutenato de tetrapropilamonio (TPAP)/óxido de N-metil morfolina, periodinano de Dess-Martin, clorocromato de piridinio, N-clorosuccinimida/sulfuro de dimetilo, yodosilbenceno, trióxido de cromo, ácido 2-yodoxibenzoico, bis(trifluoroacetoxi)yodobenceno, diacetoxiyodobenceno (DAIB) y dióxido de manganeso;

2.63 Método 2.62, en el que el agente activador DMSO se selecciona entre cloruro de oxalilo, anhídrido trifluoroacético, cloruro cianúrico, *N,N'*-diclohexilcarbodiimida, *N,N'*-diisopropilcarbodiimida, *N*-clorosuccinimida, anhídrido benzoico, anhídrido metanosulfónico, anhídrido tósico, anhídrido tríflico, clorglioxilato de metilo, cloruro de tionilo, difosgeno, trifosgeno, cloruro de metanosulfonilo, cloruro de tosilo, cloruro de benenosulfonilo, tricloroacetoniitrilo, cloruro de 2-cloro-1,2-dimetilimidazolinio, ácido polifosfórico, tricloruro de fósforo, pentóxido de fósforo, dicloruro de trifenilfosfina, dibromuro de trifenilfosfina, oxiclururo de fósforo, cloruro de acetilo, cloruro de benzoilo, bromuro de acetilo, diclorofosfato de fenilo, clorofosfato de difenilo, clorofosfato de dietilo y etoxiacetileno;

2.64 Cualquiera de los métodos 2.61-2.63, en el que la reacción comprende además un catalizador seleccionado entre TEMPO ((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxilo), 4-hidroxi-TEMPO, TEMPO soportado por polímeros, 2-azaadamantano N-oxilo, 9-azabicyclo[3.3.1]nonano N-oxilo y 9-azanoradamantano N-oxilo;

2.65 Cualquiera de los métodos 2.61-2.64, en el que la reacción comprende además un aditivo seleccionado entre bromuro de sodio, bromuro de litio y bromuro de potasio;

2.66 Cualquiera de los métodos 2.61-2.65, en el que la reacción comprende además una base seleccionada entre aminas terciarias (p. ej, *N,N*-diisopropiletilamina, *N*-metilmorfolina, tri-*n*-propilamina, trietilamina, tri-*n*-butilamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano), aminas aromáticas (p. ej., piridina, 2,6-lutidina, colidina), bases inorgánicas (p. ej., bicarbonato sódico, carbonato sódico, fosfato sódico (monobásico, dibásico o tribásico), acetato sódico, bicarbonato potásico, carbonato potásico, fosfato potásico (monobásico, dibásico o tribásico), acetato potásico, fluoruro potásico, carbonato de litio, acetato de litio, carbonato de cesio), y bases hidróxidas (p. ej., hidróxido de sodio, hidróxido de litio, hidróxido de potasio, hidróxido de amonio);

2.67 Cualquiera de los métodos 2.59-2.66, en el que el agente oxidante es trióxido de azufre-piridina;

2.68 Método 2.67, en el que la base es *N,N*-diisopropiletilamina;

2.69 Cualquiera de los métodos 2.59-2.68, en el que el disolvente adecuado es agua, un disolvente no polar y/o un disolvente aprótico polar;

2.70 Método 2.69, en el que el disolvente no polar se selecciona entre éteres (p. ej., tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, metil terc-butil éter, ciclopentilo metil éter, dioxano), disolventes de hidrocarburos (p. ej., tolueno, *n*-hexano, *n*-heptano) y disolventes halogenados (p. ej., diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, clorobenceno);

2.71 Método 2.69, en el que el disolvente aprótico polar se selecciona entre *N*-metil-2-pirrolidinona, *N,N*-dimetilacetamida, *N,N*-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, ésteres (p. ej., acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de isopropilo), nitrilos (p. ej., acetonitrilo) y cetonas (p. ej., acetona, metiletilcetona, metilisobutylcetona);

2.72 Método 2.69, en el que el disolvente adecuado es una mezcla de acetato de etilo y dimetilsulfóxido;

2.73 Cualquiera de los métodos 2.59-2.72, en el que la temperatura de la reacción es de -80 a 50 °C, p. ej., de -40 a 40 °C, o de -10 °C a 10 °C;

2.74 Método 2, o cualquiera de los métodos 2.1-2.73, en el que el método comprende la etapa de tratar un compuesto 5-C en un disolvente adecuado con un agente protector durante un tiempo y en condiciones eficaces para formar el compuesto acetálico 5-D, en el que R⁶ se define como se indica en los métodos 2.10 o 2.11, y R^m se define como se indica en los métodos 2.47 o 2.48;

2.75 Método 2.74 en el que R⁶ es cloro y R^m es metilo;

2.76 Método 2.74 o 2.75, en el que cada Rⁿ es independientemente alquilo C₁₋₆ (p. ej., metilo, etilo o isopropilo), o en el que las dos moléculas Rⁿ se unen para formar un puente alquilo C₂₋₁₀ o alqueno C₂-

¹⁰ (es decir, un acetal cíclico), en el que dicho puente está opcionalmente sustituido por uno a cuatro alquilo C₁₋₆, halógeno o arilo; o en el que las dos moléculas Rⁿ se unen para formar un puente 1,2-hidroxiarilo opcionalmente sustituido (p. ej., un puente catecol);

5 2.77 Método 2.76, en el que cada Rⁿ es independientemente alquilo C₁₋₆, opcionalmente en el que cada Rⁿ es metilo;

10 2.78 Método 2.76, en el que las dos moléculas Rⁿ se unen para formar un puente seleccionado entre -CH₂CH₂-, -CH(CH₃)CH(CH₃)-, -CH₂CH(CH₃)-, -CH₂CH(Ph)-, -C(CH₃)₂C(CH₃)₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CHBrCH₂-, -CH₂(C=CH)CH₂-, -CH₂CH(Ph)CH₂-, -CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)-, -CH₂CH(CH₃)CH₂-, -CH₂C(CH₃)₂CH₂-, -CH₂C(CH₂CH₃)₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-, -CH(C₆H₅)CH(C₆H₅)-, -CH₂CH(C₆H₅)CH₂-, y -(O-C₆H₄)-

15 2.79 Método 2.78, en el que las dos moléculas Rⁿ se unen para formar un puente seleccionado entre -CH₂CH₂-, -C(CH₃)₂C(CH₃)₂-, -CH₂CH₂CH₂-, y CH₂C(CH₃)₂CH₂-, -CH(CH₃)CH(CH₃)-, -CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)-, -CH₂CH(CH₃)CH₂-, -CH₂C(CH₂CH₃)₂CH₂-, -CH(C₆H₅)CH(C₆H₅)-, y -CH₂CH(C₆H₅)CH₂-;

20 2.80 Método 2.76, en el que cada Rⁿ es la misma fracción de alquilo C₁₋₆ (p. ej., metilo, etilo o isopropilo), y el agente protector es un alcohol C₁₋₆ o un ortoformato de tri(alquilo C₁₋₆), por ejemplo, en el que cada Rⁿ es metilo y el agente protector es metanol u ortoformato de trimetilo;

25 2.81 Método 2.76, en el que las dos moléculas Rⁿ forman un puente alquilo C₂₋₁₀ o alqueno C₂₋₁₀, y el agente protector es un alquilo C₂₋₁₀-diol o alqueno C₂₋₁₀-diol (p. ej., etilenglicol, propilenglicol);

30 2.82 Método 2.81, en el que el agente protector se selecciona entre trimetilortoformato, trimetilortoacetato, trietilortoacetato, trietilortoformato, alcoholes (p. ej., MeOH) o dioles (p. ej., etilenglicol, pinacol, propilenglicol, butanodiol, 2,2-dimetil-1,3-propanodiol, catecol, HOCH₂CH₂OH, HOCH(CH₃)CH(CH₃)OH, HOCH₂CH(CH₃)OH, HOCH₂CH(Ph)OH, HOC(CH₃)₂C(CH₃)₂OH, HOCH₂CH₂CH₂OH, HOCH₂CHBrCH₂OH, HOCH₂(C=CH)CH₂OH, HOCH₂CH(Ph)CH₂OH, HOCH(CH₃)CH₂CH(CH₃)OH, HOCH₂CH(CH₃)CH₂OH, HOCH₂C(CH₃)₂CH₂OH, HOCH₂C(CH₂CH₃)₂CH₂OH, HOCH₂CH₂CH₂CH₂OH, HOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂OH));

35 2.83 Cualquiera de los métodos 2.74-2.82, en el que la reacción comprende además un ácido, por ejemplo, en una cantidad catalítica (p. ej., de 0,001 a 0,10 equivalentes, o 0,01-0,05 equivalentes);

40 2.84 Método 2.83, en el que el ácido se selecciona entre ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido canforosulfónico, p-toluenosulfonato de piridinio, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido trifluoroacético, ácido tricloroacético, ácido fosfórico, ácido oxálico, ácido fumárico, ácido ftálico y ácido fórmico; o en el que el ácido es una resina ácida inmovilizada (p. ej., resina Amberlyst);

45 2.85 Cualquiera de los métodos 2.74 a 2.84, en el que cada Rⁿ es metilo, el agente protector es ortoformato de trimetilo y el catalizador ácido es ácido p-toluenosulfónico;

2.86 Cualquiera de los métodos 2.74 a 2.85, en el que el disolvente adecuado es un disolvente no polar, un disolvente prótico polar o un disolvente aprótico polar;

50 2.87 Método 2.86, en el que el disolvente no polar se selecciona entre éteres (p. ej., tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, metil terc-butil éter, ciclopentilo metil éter, dioxano), disolventes de hidrocarburos (p. ej., tolueno, n-hexano, n-heptano) y disolventes halogenados (p. ej., diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, clorobenceno);

55 2.88 Método 2.86, en el que el disolvente prótico polar se selecciona entre alcoholes (p. ej., metanol, etanol, propanol, isopropanol) y dioles (p. ej., etilenglicol, propilenglicol), o combinaciones de los mismos, opcionalmente en el que el alcohol disolvente es el mismo que el agente protector;

60 2.89 Método 2.86, en el que el disolvente aprótico polar se selecciona entre N-metil-2-pirrolidinona, N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, ésteres (p. ej., acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de isopropilo) y nitrilos (p. ej., acetonitrilo);

2.90 Método 2.86, en el que el disolvente adecuado es metanol;

65 2.91 Cualquiera de los métodos 2.74-2.87, en el que la reacción comprende reflujo en un disolvente hidrocarbonado (p. ej., tolueno) con eliminación azeotrópica de agua;

2.92 Cualquiera de los métodos 2.74-2.91, en el que la temperatura de la reacción es de 0 a 150 °C, p. ej., de 25 a 120 °C, de 0 a 60 °C, o de 35 °C a 55 °C;

2.93 Método 2, o cualquiera de los métodos 2.1-2.92, en el que el método comprende la etapa de hidrolizar el compuesto 5-D en agua con una base, opcionalmente con un cosolvente adecuado, durante un tiempo y en condiciones eficaces para formar el compuesto acetálico 5-E, en el que R⁶ se define como se indica en el método 2.10 o 2.11, R^m se define como en el método 2.47 o 2.48, y Rⁿ se define como en cualquiera de los métodos 2.76-2.79;

2.94 Método 2.93 en el que R⁶ es cloro, R^m es metilo y Rⁿ son cada uno metilo;

2.95 Método 2.93 o 2.94, en el que la base es una base inorgánica, por ejemplo, una base de hidróxido, bicarbonato o carbonato;

2.96 Método 2.95, en el que la base se selecciona entre hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, hidróxido de amonio, hidróxido de tetraetilamonio, hidróxido de tetrabutilamonio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio y bicarbonato de cesio; En una realización, la base es carbonato de potasio;

2.97 Cualquiera de los métodos 2.93-2.96, en el que el cosolvente adecuado se selecciona entre un disolvente no polar, un disolvente prótico polar, un disolvente aprótico polar o una combinación de los mismos;

2.98 Método 2.97, en el que el disolvente no polar se selecciona entre éteres (p. ej., tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, metil terc-butil éter, ciclopentilo metil éter, dioxano), disolventes de hidrocarburos (p. ej., tolueno, n-hexano, n-heptano) y disolventes halogenados (p. ej., diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, clorobenceno);

2.99 Método 2.98, en el que el disolvente prótico polar es un alcohol (p. ej., metanol, etanol, propanol, isopropanol);

2.100 Método 2.98, en el que el disolvente aprótico polar se selecciona entre *N*-metil-2-pirrolidinona, *N,N*-dimetilacetamida, *N,N*-dimetilformamida, dimetilsulfóxido y nitrilos (p. ej., acetonitrilo);

2.101 Método 2.97, en el que el disolvente adecuado es una combinación de tetrahidrofurano y agua;

2.102 Cualquiera de los métodos 2.93-2.101, en el que la reacción comprende además un catalizador de transferencia de fase tal como una sal de haluro de amonio cuaternario (p. ej., una sal de cloruro o bromuro de tetrabutilamonio, tetraetilamonio, benciltrietilamonio, metiltricaprilamonio, metiltributilamonio o metiltriocilamonio);

2.103 Cualquiera de los métodos 2.93-2.102, en el que la temperatura de la reacción es de -10 a 70 °C, p. ej., de 10 a 30 °C, o de 20 °C a 30 °C;

2.104 Cualquiera de los métodos 2.74-2.103, en el que el compuesto 5-C se convierte en dos etapas en el compuesto 5-E sin aislamiento ni purificación del Compuesto Intermedio 5-D;

2.105 Método 2, o cualquiera de los métodos 2.1-2.104, en el que el método comprende la etapa de tratar el compuesto 5-E en un disolvente adecuado con un agente de transacetilización durante un tiempo y en condiciones eficaces para formar el compuesto acetálico 5-E', en el que R⁶ se define como se indica en los métodos 2.10 o 2.11, y en el que cada Rⁿ del compuesto 5-E es independientemente alquilo C₁₋₆ (p. ej., metilo, etilo o isopropilo), y en el que ambos Rⁿ del compuesto 5-E' no son iguales que los Rⁿ del compuesto 5-E;

2.106 Método 2.105 en el que R⁶ es cloro;

2.107 Método 2.105 o 2.106, en el que ambos Rⁿ del compuesto 5-E son metilo;

2.108 Cualquiera de los métodos 2.105-2.107, en el que cada Rⁿ del compuesto 5-E' es independientemente alquilo C₂₋₆ (p. ej., etilo o isopropilo), o en el que las dos moléculas Rⁿ del compuesto 5-E' se unen para formar un puente alquilo C₂₋₁₀ o alquenilo C₂₋₁₀ (es decir, un acetal cíclico), en el que dicho puente está opcionalmente sustituido por 1-4 halógeno o arilo; o en el que las dos moléculas Rⁿ se unen para formar un puente de 1,2-hidroxiarilo opcionalmente sustituido (p. ej., un puente de catecol);

2.109 Método 2.108, en el que cada Rⁿ del compuesto 5-E' es independientemente alquilo C₂₋₆,

opcionalmente en el que cada R^n es etilo;

2.110 Método 2.108, en el que las dos moléculas R^n del compuesto 5-E' se unen para formar un puente seleccionado entre $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{Ph})-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CBr}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2(\text{C}=\text{CH})\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{Ph})\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{CH}_2-$, y $-(o-\text{C}_6\text{H}_4)-$;

2.111 Método 2.110, en el que las dos moléculas R^n del compuesto 5-E' se unen para formar un puente seleccionado entre $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, y $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)-$, y $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{CH}_2-$;

2.112 Método 2.108, en el que cada R^n del compuesto 5-E' es la misma fracción de alquilo C_{2-6} (p. ej., etilo o isopropilo), y el agente de transacetalización es un alcohol C_{2-6} , por ejemplo, en el que cada R^n es etilo y el agente es etanol;

2.113 Método 2.108, en el que las dos moléculas R^n del compuesto 5-E' forman un puente alquilo C_{2-10} o alquenilo C_{2-10} , y el agente de transacetalización es un alquil C_{2-10} -diol o alquénil C_{2-10} -diol (p. ej., etilenglicol, propilenglicol);

2.114 Método 2.113, en el que el agente de transacetalización se selecciona entre alcoholes (p. ej., etanol y propanol), o dioles (p. ej., etilenglicol, 2,3-butanodiol, pinacol, propilenglicol, 2,4-pentanodiol, 2-metil-1,3-propanediol, 2,2-dimetil-1,3-propanediol, 2,2-dietil-1,3-propanediol, 2-fenil-1,3-propanediol, *meso*-1,2-difenil-1,2-etanodiol y catecol);

2.115 Cualquiera de los métodos 2.105-2.114, en el que la reacción comprende además un ácido de Lewis (p. ej., trifluoruro de boro, isopropóxido de titanio) o un ácido de Bronsted (p. ej., ácido p-toluenosulfónico);

2.116 Método 2.115, en el que el ácido de Lewis se selecciona entre trifluoruro de boro, tricloruro de boro, tribromuro de boro, dibromuro de magnesio, cloruro de indio, cloruro de aluminio, cloruro de estaño(IV), cloruro de zinc, triflato de bismuto, triflato de cobre, cloruro de titanio(IV) y alcóxido de titanio(IV) (por ej., metóxido de titanio(IV), etóxido de titanio(IV), propóxido de titanio(IV), isopropóxido de titanio(IV) o butóxido de titanio(IV));

2.117 Método 2.116, en el que el trifluoruro de boro es trifluoruro de boro dietil eterato, trifluoruro de boro dimetil sulfuro o complejo de trifluoruro de boro tetrahidrofurano;

2.118 Método 2.115, en el que el ácido de Bronsted se selecciona entre ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido canforosulfónico, piridinium-p-toluenosulfonato, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido trifluoroacético, ácido tricloroacético, ácido fosfórico, ácido oxálico, ácido fumárico, ácido ftálico y ácido fórmico; o en el que el ácido es una resina ácida inmovilizada (p. ej.g., resina Amberlyst); en una realización, el ácido es trifluoruro de boro dietil eterato ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$);

2.119 Cualquiera de los métodos 2.105 a 2.118, en el que el disolvente adecuado es un disolvente no polar, un disolvente prótico polar o un disolvente aprótico polar, opcionalmente un disolvente no polar o un disolvente aprótico polar combinado con un volumen menor de disolvente prótico polar (p. ej., menos del 10% v/v);

2.120 Método 2.119, en el que el disolvente no polar se selecciona entre éteres (p. ej., tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, metil terc-butil éter, ciclopentilo metil éter, dioxano), disolventes hidrocarbonados (p. ej., tolueno, n-hexano, n-heptano) y disolventes halogenados (p. ej., diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, clorobenceno);

2.121 Método 2.119, en el que el disolvente prótico polar se selecciona entre alcoholes (p. ej., etanol, propanol, isopropanol) y dioles (p. ej., etilenglicol, propilenglicol), o combinaciones de los mismos, opcionalmente en el que el alcohol disolvente es el mismo que el agente de transacetalización;

2.122 Método 2.119, en el que el disolvente aprótico polar se selecciona entre *N*-metil-2-pirrolidinona, *N,N*-dimetilacetamida, *N,N*-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, ésteres (p. ej., acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de isopropilo) y nitrilos (p. ej., acetonitrilo);

2.123 Método 2.119, en el que el disolvente adecuado es 2-metiltetrahidrofurano;

2.124 Cualquiera de los métodos 2.105-2.120, en el que la reacción comprende reflujo en un disolvente hidrocarbonado (p. ej., tolueno) con eliminación azeotrópica de agua;

2.125 Cualquiera de los métodos 2.105-2.124, en el que la temperatura de la reacción es de 0 a 100 °C, p. ej., de 25 a 120 °C, o de 50 °C a 100 °C, o de 70 °C a 80 °C;

2.126 Método 2, o cualquiera de los métodos 2.1-2.125, en el que el método comprende la etapa de tratar un compuesto 5-E o 5-E' en un disolvente adecuado con un ácido 4-fluoro-3-nitrobenzoico o un éster, durante un tiempo y en condiciones eficaces para formar un compuesto aducto éter 5-F, en el que R⁶ se define como se indica en el método 2.10 o 2.11, y en el que cada Rⁿ se define como se indica en cualquiera de los métodos 2.76-2.79 o 2.108-2.111;

2.127 Método 2.126, en el que R⁶ es cloro;

2.128 Método 2.126 o 2.127, en el que ambas moléculas Rⁿ del compuesto 5-E o 5-E' son metilo o etilo, o las dos moléculas rⁿ del compuesto 5-E o 5-E' se unen para formar un puente seleccionado entre -CH₂CH₂-, -C(CH₃)₂C(CH₃)₂-, -CH₂CH₂CH₂-, y CH₂C(CH₃)₂CH₂-;

2.129 Cualquiera de los métodos 2.126-2.128, en el que R^z es H, o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido;

2.130 Método 2.129, en el que R^z se selecciona entre H, alquilo C₁₋₆ no sustituido (p. ej., metilo), alquilo C₁₋₆ sustituido por alcoxi C₁₋₆ (p. ej., metoxietilo, metoximetilo), alquilo C₁₋₆ sustituido por alcoxi C₁₋₆ (p. ej., metoxietoxietilo, metoxietoximetilo), alquilo C₁₋₆ sustituido por heterocicloalquilo de 5-6 miembros (p. ej., 2-N-(morfolino)etilo, 2-tetrahidropirano), alquilo C₁₋₆ sustituido por arilo (p. ej., benciloximetilo), alquilo C₁₋₆ sustituido por halógeno (p. ej., 2,2,2-tricloroetilo), alquilo C₁₋₆ sustituido por trialkilsililo (p. ej., 2-(trimetilsilil)etil, triisopropilsilmetil), alquilo C₁₋₆ sustituido por C₁₋₆ alcoxi sustituido por trialkilsilil (p. ej., 2-(trimetilsilil)etoximetil), y alquilo C₁₋₆ sustituido por aril sustituido (p. ej., bencilo, 4-metilbencilo, 4-nitrobencilo);

2.131 Método 2.130, en el que R^z es H o alquilo C₁₋₆ no sustituido (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo, isobutilo o terc-butilo);

2.132 Cualquiera de los métodos 2.126-2.131, en el que el compuesto 5-E o 5-E' se disuelve o suspende en el disolvente adecuado y se trata con una base fuerte, y opcionalmente con un promotor (por ejemplo, yoduro sódico, yoduro de tetrabutilamonio);

2.133 Método 2.132, en el que la base se selecciona entre hidruros inorgánicos (por ejemplo, hidruro de sodio, hidruro de potasio), alcóxidos (por ejemplo, metóxido de sodio, etóxido de sodio, t-butoxido de sodio, metóxido de potasio, etóxido de potasio, t-butoxido de potasio, t-butoxido de litio, t-pentóxido de potasio, t-pentóxido de sodio, t-pentóxido de litio), hidróxidos inorgánicos (por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio), bases amídicas (hexametildisilazida de sodio, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida de potasio, diisopropilamida de litio, diisopropilamida de sodio, diisopropilamida de potasio), y bases inorgánicas (por ejemplo, carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, fosfato de potasio (mono-, di- o tri-básico), fosfato de sodio (mono-, di- o tri-básico));

2.134 Método 2.133, en el que la base se selecciona entre metóxido de sodio, etóxido de sodio, t-butoxido de sodio, metóxido de potasio, etóxido de potasio, t-butoxido de potasio, t-butoxido de litio, hexametildisilazida de sodio, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida de potasio, diisopropilamida de litio, diisopropilamida de sodio y diisopropilamida de potasio; opcionalmente, la base es t-butoxido de potasio;

2.135 Método 2.132, 2.133 o 2.134, en el que el ácido 4-fluoro-3-nitrobenzoico o éster se añade a la reacción entre 1 y 60 minutos después de la adición de la base, por ejemplo, entre 1 y 30 minutos después, o entre 1 y 20 minutos después, o entre 1 y 15 minutos después, o entre 1 y 10 minutos después, o entre 1 y 5 minutos después;

2.136 Cualquiera de los métodos 2.126-2.135, en el que el ácido 4-fluoro-3-nitrobenzoico o el éster tiene la fórmula 4-F-3-NO₂-C₆H₄-COOR^z;

2.137 Cualquiera de los métodos 2.126-2.136, en el que el disolvente adecuado es un disolvente no polar;

2.138 Método 2.137, en el que el disolvente no polar se selecciona entre éteres (p. ej., tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, metil terc-butil éter, ciclopentilo metil éter, dioxano), disolventes hidrocarbonados (p. ej., tolueno, n-hexano, n-heptano) y disolventes halogenados (p. ej., diclorometano,

1,2-dicloroetano, cloroformo, clorobenceno);

2.139 Método 2.138, en el que el disolvente no polar es tetrahidrofurano;

2.140 Cualquiera de los métodos 2.126-2.139, en el que la temperatura de la reacción es de -80 a 100 °C, por ejemplo, de -45 a 10 °C, o de -30 °C a 10 °C, o de -10 °C a 5 °C, o aproximadamente 0 °C, o de -10 °C a 50 °C, o de -10 °C a 30 °C, o de 10 °C a 30 °C, o de 30 °C a 80 °C;

2.141 Método 2, o cualquiera de los métodos 2.1-2.140, en el que el método comprende la etapa de tratar un nitrocompuesto 5-F o 5-G' en un disolvente adecuado con un agente reductor durante un tiempo y en condiciones eficaces para producir un compuesto de anilina 5-G o 5-H, respectivamente, en el que R⁶ se define como en los métodos 2.10 o 2.11, en el que cada Rⁿ se define como en cualquiera de los métodos 2.76-2.79 o 2.108-2.111, y en el que R^z se define como en cualquiera de los métodos 2.129 a 2.131;

2.142 Método 2.141 en el que R⁶ es cloro;

2.143 Método 2.141 o 2.142, en el que ambas moléculas Rⁿ del compuesto 5-F o 5-G' son metilo o etilo, o las dos moléculas Rⁿ del compuesto 5-F o 5-G' se unen para formar un puente seleccionado entre -CH₂CH₂-, -C(CH₃)₂C(CH₃)₂-, -CH₂CH₂CH₂-, y CH₂C(CH₃)₂CH₂-;

2.144 Cualquiera de los métodos 2.141-2.143, en el que R^z es alquilo C₁₋₆ no sustituido (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo, isobutilo o terc-butilo);

2.145 Cualquiera de los métodos 2.141-2.144, en el que el agente reductor se selecciona entre zinc, estaño o hierro, en un ácido (por ejemplo, en ácido fórmico o ácido acético o HCl en el disolvente adecuado);

2.146 Cualquiera de los métodos 2.141-2.144, en el que el agente reductor es un agente de hidrogenación (por ejemplo, hidrógeno en combinación con un catalizador heterogéneo (por ejemplo, un catalizador de metal de transición) o un catalizador homogéneo (por ejemplo, un complejo de metal de transición soluble), o un sistema de hidrogenación por transferencia de fase);

2.147 Método 2.146, en el que el agente de hidrogenación es hidrógeno gaseoso en combinación con un catalizador de paladio, platino, rodio, iridio, rutenio o níquel (por ejemplo, Pd, Pd/C, Pd(OAc)₂, Pt/C, PtO₂, Ru/C, Raney Níquel, complejos de Ru, complejos de Rh, PtO₂, complejos de Pt, complejos de Pd, complejos de Ir), o formiato de amonio en combinación con un catalizador de paladio o platino (por ejemplo, Pd, Pd/C, Pt/C, PtO₂);

2.148 Método 2.147, en el que el agente de hidrogenación es hidrógeno gaseoso en combinación con un catalizador de Pd, Pd/C, Pd(OAc)₂, Pt/C o PtO₂, opcionalmente a 1-5 bar de presión (por ejemplo, 1-2 bar);

2.149 Método 2.145, en el que el agente reductor es hierro en ácido acético;

2.150 Cualquiera de los métodos 2.141 a 2.149, en el que el disolvente adecuado es un disolvente no polar, un disolvente prótico polar o un disolvente aprótico polar;

2.151 Método 2.150, en el que el disolvente no polar se selecciona entre éteres (p. ej., tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, metil terc-butil éter, ciclopentilo metil éter, dioxano), disolventes hidrocarbonados (p. ej., tolueno, n-hexano, n-heptano) y disolventes halogenados (p. ej., diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, clorobenceno);

2.152 Método 2.150, en el que el disolvente prótico polar es un alcohol (por ejemplo, metanol, etanol, propanol, isopropanol) o un ácido (por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético);

2.153 Método 2.150, en el que el disolvente aprótico polar se selecciona entre ésteres (p. ej., acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de isopropilo) y nitrilos (p. ej., acetonitrilo);

2.154 Método 2.150, en el que el disolvente adecuado es acetato de etilo o acetato de isopropilo o ácido acético;

2.155 Cualquiera de los métodos 2.141-2.154, en el que la temperatura de la reacción es de 0 a 100 °C, p. ej., de 20 a 50 °C, o de 20 °C a 30 °C, o de 50 a 80 °C;

2.156 Método 2, o cualquiera de los métodos 2.1-2.155, en el que el método comprende la etapa de

- 5 tratar un compuesto acetálico 5-F o 5-G en un disolvente adecuado con un agente de desprotección durante un tiempo y en condiciones eficaces para producir un compuesto aldehídico 5-G' o 5-H, respectivamente, en el que R⁶ se define como se indica en los métodos 2.76-2.79 o 2.108-2.111, y en el que R^z se define como se indica en cualquiera de los métodos 2.129 a 2.11.10 o 2.11, en el que cada Rⁿ se define como en cualquiera de los métodos 2.76-2.79 o 2.108-2.111, y en el que R^z se define como en cualquiera de los métodos 2.129 a 2.131;
- 10 2.157 Método 2.156 en el que R⁶ es cloro;
- 15 2.158 Método 2.156 o 2.157, en el que ambos Rⁿ son metilo o etilo, o las dos moléculas Rⁿ se unen para formar un puente seleccionado entre -CH₂CH₂-, -C(CH₃)₂C(CH₃)₂-, -CH₂CH₂CH₂-, y CH₂C(CH₃)₂CH₂-;
- 20 2.159 Cualquiera de los métodos 2.156-2.158, en el que R^z es alquilo C₁₋₆ no sustituido (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo, isobutilo o terc-butilo);
- 25 2.160 Cualquiera de los métodos 2.156-2.159, en el que el agente de desprotección comprende un ácido;
- 30 2.161 Método 2.160, en el que el ácido se selecciona entre HCl (por ejemplo, HCl acuoso o HCl/metanol, HCl/isopropanol, o HCl/dioxano), HBr (por ejemplo, HBr acuoso o HBr/ácido acético), ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido p-toluenosulfónico, tosilato de piridinio, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido tricloroacético, ácidos de Lewis (por ejemplo, triflato de erbio) y resina ácida (por ejemplo, Amberlyst);
- 35 2.162 Método 2.161, en el que el ácido se selecciona entre HCl (por ejemplo, HCl/dioxano), ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico y resina ácida (por ejemplo, Amberlyst);
- 40 2.163 Cualquiera de los métodos 2.156 a 2.162, en el que el disolvente adecuado es un disolvente no polar, un disolvente prótico polar, un disolvente aprótico polar o una combinación de los mismos;
- 45 2.164 Método 2.163, en el que el disolvente no polar se selecciona entre éteres (p. ej., tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, metil terc-butil éter, ciclopentilo metil éter, dioxano), disolventes hidrocarbonados (p. ej., tolueno, n-hexano, n-heptano) y disolventes halogenados (p. ej., diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, clorobenceno);
- 50 2.165 Método 2.163, en el que el disolvente prótico polar es agua y/o un alcohol (por ejemplo, metanol, etanol, propanol, isopropanol) o ácido (por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético);
- 55 2.166 Método 2.163, en el que el disolvente aprótico polar se selecciona entre cetonas (por ejemplo, acetona, metiletilcetona, metilisobutylcetona), ésteres (por ejemplo, acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de isopropilo) y nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo);
- 60 2.167 Método 2.163, en el que el disolvente adecuado es acetona o dioxano;
- 65 2.168 Cualquiera de los métodos 2.156-2.167, en el que la temperatura de la reacción es de 0 a 100 °C, p. ej., de 20 a 50 °C, o de 20 °C a 30 °C;
- 2.169 Cualquiera de los métodos 2.141-2.168, según proceda, cuando el compuesto 5-H producto previsto experimenta una condensación espontánea para formar la imina intermedia 5-H', ya sea parcial o totalmente, y la mezcla de 5-H y 5-H' se lleva a la etapa siguiente, o el producto aislado es 5-H' que se utiliza en la etapa siguiente;
- 2.170 Método 2, o cualquiera de los métodos 2.1-2.169, en el que el método comprende la etapa de tratar el compuesto de anilina/acetal 5-H (y/o 5-H') en un disolvente adecuado con un agente reductor durante un tiempo y en condiciones eficaces para producir el compuesto de amina secundaria 5-I, en el que R⁶ se define como en los métodos 2.10 o 2.11, y en el que R^z se define como en cualquiera de los métodos 2.129 a 2.131;
- 2.171 Método 2.170 en el que R⁶ es cloro;
- 2.172 Método 2.170 o 2.171, en el que R^z es alquilo C₁₋₆ no sustituido (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo, isobutilo o terc-butilo);
- 2.173 Cualquiera de los métodos 2.170-2.172, en el que el agente reductor se selecciona entre un agente reductor de hidruro, un agente reductor de silano y zinc en ácido (p. ej., zinc en ácido acético);

2.174 Método 2.173, en el que el agente reductor es un agente reductor de hidruros;

2.175 Método 2.174, en el que el agente reductor de hidruros se selecciona entre borohidruro de sodio, borohidruro de litio, cianoborohidruro de sodio, borohidruro de zinc, triacetoxiborohidruro de sodio y triacetoxiborohidruro de tetrametilamonio;

2.176 Método 2.175, en el que el agente reductor de hidruros es triacetoxiborohidruro sódico o cianoborohidruro sódico;

2.177 Cualquiera de los métodos 2.174-2.176, en el que el agente reductor de hidruros se combina con un reactivo para modular la actividad reductora de hidruros (p. ej., isopropóxido de titanio, perclorato de magnesio o cloruro de zinc);

2.178 Método 2.173, en el que el agente reductor de silano es trietilsilano;

2.179 Cualquiera de los métodos 2.173 a 2.178, en el que la reacción comprende además un ácido (p. ej., seleccionado entre ácido acético, ácido trifluoracético, ácido cítrico, ácido pivalico, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico y ácido clorhídrico).

2.180 Cualquiera de los métodos 2.170-2.179, en el que el disolvente adecuado es un disolvente no polar o un disolvente aprótico polar;

2.181 Método 2.180, en el que el disolvente no polar se selecciona entre éteres (p. ej., tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, metil terc-butil éter, ciclopentilo metil éter, dioxano), disolventes hidrocarbonados (p. ej., tolueno, n-hexano, n-heptano) y disolventes halogenados (p. ej., diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, clorobenceno);

2.182 Método 2.180, en el que el disolvente aprótico polar se selecciona entre *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, *N*-metil-2-pirrolidinona y dimetilsulfóxido;

2.183 Método 2.180, en el que el disolvente adecuado es diclorometano o dicloroetano;

2.184 Cualquiera de los métodos 2.170-2.183, en el que la temperatura de la reacción es de -30 a 80 °C, por ejemplo, de -0 a 50 °C, o de -20 a -30 °C, o aproximadamente -20 °C.

2.185 Método 2, o cualquiera de los métodos 2.1-2.184, en el que el método produce un compuesto según uno o más de los compuestos 4-B, 4-C, 4-D y 4-E;

2.186 Método 2.185, en el que en uno o más de dichos compuestos, R⁶ es halógeno (por ejemplo, cloro);

2.187 Método 2, o cualquiera de los métodos 2.1-2.186, en el que el método produce un compuesto según uno o más de los compuestos 5-A, 5-B, 5-C, 5-D, 5-E, 5-E', 5-F, 5-G, 5-G', 5-H y 5-I;

2.188 Método 2.187, en el que en uno o más de dichos compuestos, R^m es alquilo C₁₋₃ (por ejemplo, metilo), ambos Rⁿ son metilo o etilo, o las dos moléculas Rⁿ se unen para formar un puente seleccionado entre -CH₂CH₂-, -C(CH₃)₂C(CH₃)₂-, -CH₂CH₂CH₂-, y CH₂C(CH₃)₂CH₂-, R^z es alquilo C₁₋₃ (por ejemplo, metilo), y/o R⁶ es halógeno (por ejemplo, cloro);

2.189 Método 2, o cualquiera de los Métodos 2.1-2.188, en el que el Método produce un compuesto según uno o más de los Compuestos 1-J o 1-K;

2.190 Método 2.189, en el que en uno o más de dichos compuestos, R^x es H, R^z es H o alquilo C₁₋₃ (por ejemplo, metilo), R⁵ es alquilo C₁₋₃ (por ejemplo, metilo), y/o R⁶ es halógeno (por ejemplo, cloro);

2.191 Método 2, o cualquiera de los Métodos 2.1-2.190, en el que el Método produce un compuesto según uno o más de los Compuestos 9-A, 9-B, 9-C, 9-D, o 9-E;

2.192 Método 2.191, en el que uno o varios de dichos compuestos 9-A, 9-B, 9-C, 9-D o 9-E se obtienen según uno o varios de los métodos 4 o 4.1 y siguientes, o 5 o 5.1 y siguientes;

2.193 Método 2.191 o 2.192, en el que en uno o más de dichos compuestos, R^x es H, R^y es H, R² y R³ son independientemente H o alquilo C₁₋₆ (p. ej., metilo), R⁴ es H, R⁵ es alquilo C₁₋₃ (p. ej., metilo), R⁶ es halógeno (p. ej., cloro), y/o R¹² es H, o -C(O)-R¹, donde R¹ se selecciona de entre alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido (p. ej., metilo), alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido (p. ej., (S)-1-feniletoksi), o

heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido (p. ej., 1-metil-3-metoxi-4*H*-pirazol-4-ilo);

2.194 Método 2.193, en el que en uno o más de dichos compuestos, R^x es H, R^y es H, R^2 y R^3 son independientemente H o metilo, R^4 es H, R^5 es metilo y R^6 es cloro;

2.195 Método 2.194, en el que en uno o más de dichos compuestos R^2 y R^3 son H, o R^2 y R^3 son metilo, o R^2 es H y R^3 es metilo;

2.196 Método 2.195, en el que en uno o más de dichos compuestos R^2 es H y R^3 es metilo;

2.197 Cualquiera de los métodos 2.191-2.196, en el que en el compuesto 9-C, R^{12} es -C(O)- R^1 , y R^1 se selecciona de entre alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquinil C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , arilo C_{6-10} , heterocicloalquilo de 3-12 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, y -NR⁸R⁹, en el que dichos alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquinil C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , arilo C_{6-10} , heterocicloalquilo de 3-12 miembros, y heteroarilo de 5-10 miembros están opcionalmente sustituidos con 1-5 grupos R^{10} ; donde cada R^8 y R^9 son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , haloalquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo de 3-2 miembros, arilo C_{6-10} , o heteroarilo de 5-10 miembros, o R^8 y R^9 junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclo de 3-12 miembros, donde cada R^8 y R^9 son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , haloalquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo de 5-10 miembros, arilo C_{6-10} o heteroarilo de 5-10 miembros, o R^8 y R^9 junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclo de 3-12 miembros, en el que dichos alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , haloalquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo de 3-12 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-10 miembros están opcionalmente sustituidos con 1-5 grupos R^{10} ; donde cada uno de dichos grupos R^{10} se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , haloalquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo de 3-12 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, halógeno, oxo, -OR^a, y -NR^aR^b; donde R^a y R^b son independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

2.198 Método 2.197, en el que en el compuesto 9-C, R^{12} es -C(O)- R^1 , y R^1 es heteroarilo de 5-10 miembros (p. ej., oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, imidazolilo), opcionalmente sustituido con 1-5 grupos R^{10} ; en el que cada uno de dichos grupos R^{10} se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_3 , haloalquilo C_{10} , alcoxi C_{1-6} y halógeno;

2.199 Método 2.198, donde en el compuesto 9-C, R^{12} es -C(O)- R^1 , y R^1 es pirazolilo o imidazolilo, opcionalmente sustituido con 1-5 grupos R^{10} ; donde cada uno de dichos grupos r^{10} es independientemente alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo) o alcoxi C_{1-6} (p. ej., metoxi);

2.200 Método 2.198, en el que en el compuesto 9-C, R^{12} es -C(O)- R^1 , y R^1 es pirazolilo opcionalmente sustituido por 1-3 alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo) o alcoxi C_{1-6} (p. ej., metoxi), por ejemplo R^1 es 3-metoxi-1-metil-1*H*-pirazolilo;

2.201 Método 2, o cualquiera de los métodos 2.1-2.200, en el que el método produce un compuesto según el Compuesto I;

2.202 Método 2.201, en el que el Compuesto I es un Compuesto I(a);

2.203 Método 2.201 o 2.202, en el que el Compuesto I o I(a) se fabrica según uno o varios de los métodos 4 o 4.1, y siguientes, o 5 o 5.1, y siguientes;

2.204 Cualquiera de los métodos 2.201-2.203, en el que en el Compuesto I o I(a), R^2 y R^3 son independientemente H o alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo), R^4 es H, R^5 es alquilo C_{1-3} (p. ej., metilo), R^6 es halógeno (p. ej., cloro), y/o R^{12} es -C(O)- R^1 , y R^1 se selecciona entre alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_3 , arilo C_{10} , heterocicloalquilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 3-12 miembros, y -NR⁵⁻¹⁰R⁸, donde dicho alquilo C_9 , haloalquilo C_{1-6} , alquinilo C_8 , cicloalquilo C_{2-6} , arilo C_3 , heterocicloalquilo de 10 miembros y heteroarilo de 6-10 miembros están opcionalmente sustituidos con 3-12 grupos R^{5-10} ; donde cada R^{1-5} y R^{10} son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_9 , haloalquilo C_{3-12} , heterocicloalquilo de 3 miembros, arilo C_{10} , o heteroarilo de 1-6 miembros, o R^{3-12} y R^{6-10} junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclo de 5-10 miembros, donde cada R^8 y R^9 son independientemente hidrógeno, alquilo C_9 , cicloalquilo C_8 , haloalquilo C_8 , heterocicloalquilo de 1-6 miembros, arilo C_{3-10} o heteroarilo de 1-6 miembros, o R^{3-12} y R^{6-10} junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclo de 5-10 miembros, en el que dichos alquilo C_{3-12} , cicloalquilo C_9 , haloalquilo C_{5-10} , heterocicloalquilo de 1-6 miembros, arilo C_3 y heteroarilo de 10 miembros están opcionalmente sustituidos con 1-6 grupos R^{3-12} ; donde cada uno de dichos grupos R^{6-10} se selecciona independientemente entre alquilo C_{10} , cicloalquilo C_{1-5} , haloalquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo de 10 miembros, arilo C_{1-6} , heteroarilo de 3-10 miembros, halógeno, oxo, -OR^a, y -NR^aR^b; donde R^a y R^b son independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

2.205 Método 2.204, en el que en el Compuesto I o I(a), R^2 y R^3 son independientemente H o metilo, R^4 es H, R^5 es metilo y R^6 es cloro;

2.206 Método 2.205, en el que en el Compuesto I o I(a), R^2 y R^3 son H, o R^2 y R^3 son metilo, o R^2 es H y R^3 es metilo;

2.207 Método 2.206, en el que en el Compuesto I o I(a), R^2 es H y R^3 es metilo;

2.208 Cualquiera de los métodos 2.204-2.207, en el que en el Compuesto I o I(a), R^{12} es $-C(O)-R^1$, y R^1 es heteroarilo de 5-10 miembros (p. ej., oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, imidazolilo), opcionalmente sustituido con 1-5 grupos R^{10} ; en el que cada uno de dichos grupos R^{10} se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y halógeno;

2.209 Método 2.208, en el que en el Compuesto I o I(a), R^{12} es $-C(O)-R^1$, y R^1 es pirazolilo o imidazolilo, opcionalmente sustituido con 1-5 grupos R^{10} ; en el que cada uno de dichos grupos R^{10} es independientemente alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo) o alcoxi C_{1-6} (p. ej., metoxi);

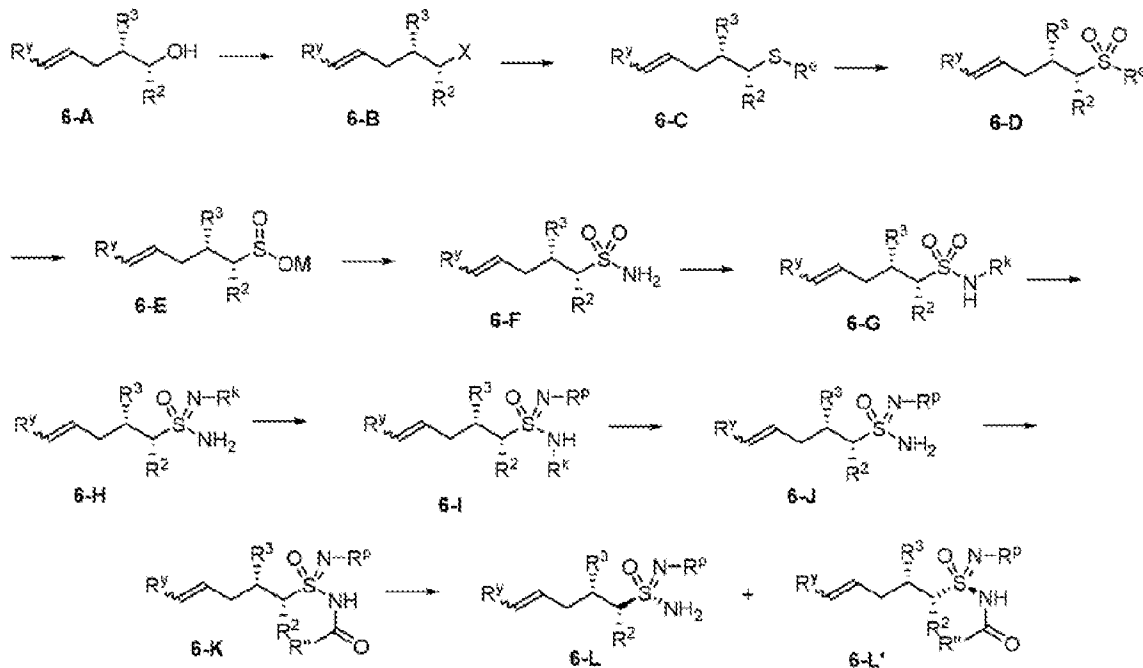
2.210 Método 2.209, en el que en el Compuesto I o I(a), R^{12} es $-C(O)-R^1$, y R^1 es pirazolilo opcionalmente sustituido por 1-3 alquilo C_6 (p. ej., metilo) o alcoxi C_{1-6} (p. ej., metoxi), por ejemplo R^1 es 3-metoxi-1-metil-1H-pirazolilo;

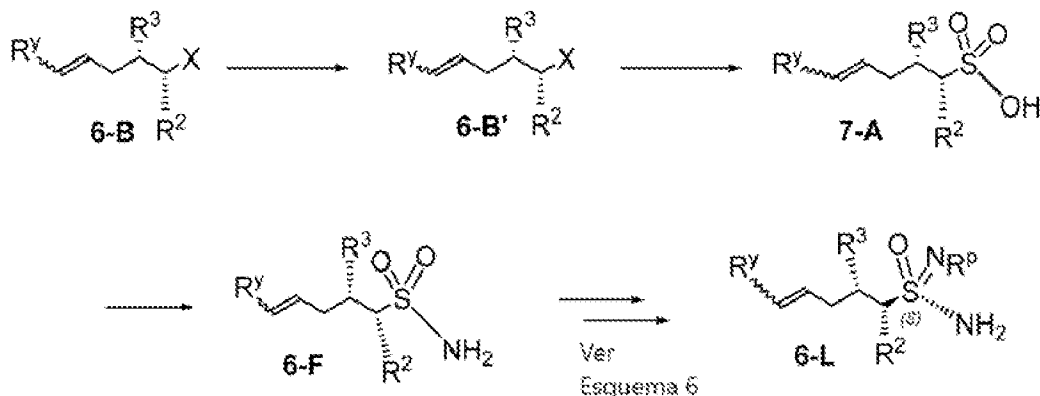
2.211 Cualquiera de los métodos 2.191-2.210, en el que en uno o más del compuesto 9-E, el Compuesto I o el Compuesto I(a), $---$ es un doble enlace;

2.212 Método 2, o cualquiera de los Métodos 2.1-2.211, en el que el Método produce el Compuesto 1;

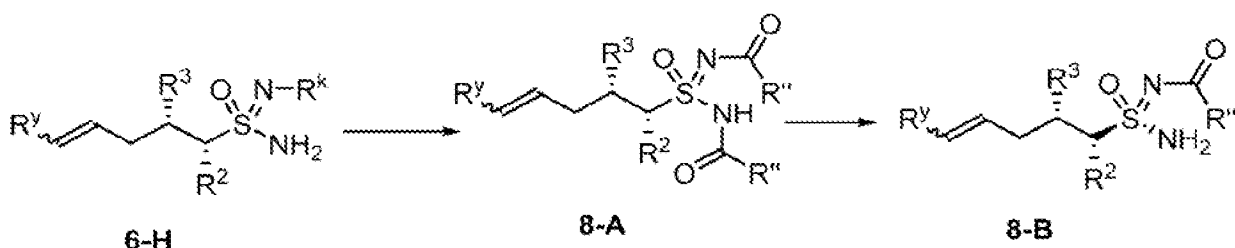
2.213 Método 2, o cualquiera de los métodos 2.1-2.212, en el que el método comprende además cualquiera de las etapas descritas en cualquiera de los métodos 1, *et seq.*, 3, *et seq.*, 4, *et seq.*, y 5, *et seq.*

[0022] Además, se divulga en el presente documento un método (Método 3) para hacer un compuesto seleccionado de uno o más de los Compuestos 6-B, 6-B', 6-C, 6-D, 6-E, 6-F, 6-G, 6-H, 6-I, 6-J, 6-K, 6-L, 6-L'-A, 8-A, 8-B, 9-A, 9-B, 9-C, 9-D, 9-E y el Compuesto I o I(a), como se describe en el presente documento, en el que el método comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto precursor con uno o más reactivos en un disolvente adecuado durante un tiempo y en condiciones eficaces para formar el compuesto del producto. El método 3 generalmente se refiere a la formación de la fracción sulfonimidamida (SNO), incluyendo los intermedios avanzados 6-H, 6-L y 8-B, así como la evolución de dichos intermedios al compuesto 1. Sin estar limitado en el orden o combinación de etapas empleadas, las posibles realizaciones del Método 3 pueden incluir cualquiera de las etapas mostradas en los Esquemas 6, 7 y 8.





Esquema 7



Esquema 8

[0023] En realizaciones particulares, se divulga el siguiente Método 3:

3.1 Método 3, en el que el método comprende la etapa de hacer reaccionar el compuesto alcohólico 6-A con un agente activador en un disolvente adecuado, con una base adecuada, durante un tiempo y en condiciones eficaces para producir el compuesto activado 6-B;

3.2 Método 3.1, en el que R^y se selecciona entre H, alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo) y arilo opcionalmente sustituido (p. ej., fenilo);

3.3 Método 3.2, en el que R^y es H;

3.4 Cualquiera de los métodos 3.1-3.3, en el que R^2 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} o heterocicloalquilo de 3-12 miembros, en el que dicho alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} y heterocicloalquilo de 3-12 miembros están opcionalmente sustituidos con 1-5 grupos R^{10} (R^{10} son como se definen para el Compuesto I);

3.5 Método 3.4, en el que R^2 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo);

3.6 Cualquiera de los métodos 3.1-3.5, en el que R^3 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , $-OR^7$, haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 3-12 miembros, $-C(O)R^7$, o $-CN$, en el que dicho alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , y heterocicloalquilo de 3-12 miembros están opcionalmente sustituidos con 1-5 grupos R^{10} (R^7 y R^{10} son como se definen para el Compuesto I);

3.7 Método 3.6, en el que R^3 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo), o $-OR^7$, en el que R^7 es alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo);

3.8 Método 3.7, en el que R^3 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo);

3.9 Cualquiera de los métodos 3.1-3.9, en el que R^2 y R^3 son ambos hidrógenos, o en el que R^2 es hidrógeno y R^3 es alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo), o en el que R^2 y R^3 son ambos alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo);

3.10 Método 3.9, en el que R^2 es hidrógeno y R^3 es alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo);

3.11 Cualquiera de los métodos 3.1-3.10, en el que el grupo X del compuesto 6-B se selecciona de entre un haluro (por ejemplo, cloruro, bromuro, yoduro), sulfonato (por ejemplo, 4-toluenosulfonato, mesilato, nosilato, benzenosulfonato, triflato) y oxifosfonio (por ejemplo, oxitriphenilfosfonio), opcionalmente en el que el grupo X es 4-toluenosulfonato;

3.12 Cualquiera de los métodos 3.1-3.11, en el que el agente activador se selecciona de entre cloruro de *p*-toluenosulfonilo, fluoruro de *p*-toluenosulfonilo, anhídrido *p*-toluenosulfónico, cloruro de benzenosulfonilo, cloruro de *p*-nitrobenzenosulfonilo, cloruro de metanosulfonilo, anhídrido metanosulfónico, anhídrido triflico, *N*-feniltriflimida, dihaluro de trifenilfosfina, trifenilfosfina con tetrahalometano (p. ej. tetrabromometano) y combinaciones de los mismos con sales de halogenuros metálicos (p. ej. tetrabromometano).p. ej. tetrabromometano), y combinaciones de los mismos con sales de haluros metálicos (p. ej. bromuro de sodio, yoduro de potasio);

3.13 Método 3.12, en el que el agente activador es cloruro de *p*-toluenosulfonilo;

3.14 Cualquiera de los métodos 3.1-3.13, en el que la base se selecciona entre aminas terciarias (por ejemplo, trietilamina, *N*-metilmorfolina, *N*-etilmorfolina, tri-*n*-propilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, tri-*n*-butilamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano), aminas aromáticas (p. ej., piridina, 2,6-lutidina, colidina, picolina, indol, isoindol, quinoleína, isoquinolina), y bases inorgánicas (p. ej., acetato de litio, acetato de potasio, bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, fosfato de sodio (monobásico, dibásico o tribásico), bicarbonato de potasio, carbonato de potasio, fosfato de potasio (monobásico, dibásico o tribásico), fluoruro de potasio, carbonato de litio, carbonato de cesio);

3.15 Método 3.14, en el que la base es trietilamina;

3.16 Cualquiera de los métodos 3.1-3.15, en el que la reacción comprende además un catalizador;

3.17 Método 3.16, en el que el catalizador se selecciona entre 4-dimetilaminopiridina, *N*-metilimidazol, 4-pirrolidinopiridina, 4-piperidinopiridina y 9-azajulolidina, opcionalmente en el que el catalizador es 4-dimetilaminopiridina;

3.18 Cualquiera de los métodos 3.1-3.17, en el que el agente de activación es cloruro de *p*-toluenosulfonilo, la base es trietilamina y el catalizador es 4-dimetilaminopiridina;

3.19 Cualquiera de los métodos 3.1-3.18, en el que el disolvente adecuado es un disolvente no polar o un disolvente aprótico polar;

3.20 Método 3.19, en el que el disolvente no polar se selecciona entre éteres (p. ej., tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, metil terc-butil éter, ciclopentilo metil éter, dioxano), disolventes hidrocarbonados (p. ej., tolueno, *n*-hexano, *n*-heptano) y disolventes halogenados (p. ej., diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, clorobenceno);

3.21 Método 3.19, en el que el disolvente aprótico polar se selecciona entre *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, *N*-metil-2-pirrolidinona, dimetilsulfóxido, nitrilos (p. ej., acetonitrilo) y ésteres (p. ej., acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de isopropilo);

3.22 Método 3.19, en el que el disolvente no polar es diclorometano;

3.23 Cualquiera de los métodos 3.1-3.22, en el que la temperatura de la reacción es de -20 a 80 °C, p. ej., de -10 a 30 °C, o de 0 °C a 20 °C;

3.24 Método 3, o cualquiera de 3.1-3.23, en el que el método comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto 6-B con un tiol en un disolvente adecuado, opcionalmente con una base adecuada, durante un tiempo y en condiciones eficaces para formar un tioéter 6-C, en el que R^7 se define como en el método 3.2 o 3.3, y en el que R^2 y R^3 son como se definen en cualquiera de los métodos 3.4-3.10, y X es como se define en el método 3.11;

3.25 Método 3.24, en el que R^e se selecciona entre heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido (por ejemplo, piridilo o pirimidinilo opcionalmente sustituido), $-C(=NH)NH(\text{alquilo } C_{1-6})$, $-C(=NH)N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$, y $-C(=NH)NH_2$;

3.26 Método 3.25, en el que R^e es un heteroarilo de 5-10 miembros, por ejemplo, un heteroarilo de 6 miembros (por ejemplo, 2-piridilo o 2-pirimidinilo);

3.27 Cualquiera de los métodos 3.24-3.26, en el que el tiol es un compuesto que tiene la fórmula R^e-SH , opcionalmente una forma de sal del mismo (por ejemplo, litio, sodio o potasio), o un equivalente tautomérico del mismo (por ejemplo, una tiourea o tiopiridona);

3.28 Método 3.27, en el que el tiol se selecciona entre 2-mercaptopirimidina, 2-mercaptopiridina, tiourea, *N*-metiltiourea, *N,N*-dimetiltiourea, cada una opcionalmente en forma de sal (por ejemplo, sal sódica o potásica);

3.29 Cualquiera de los métodos 3.24-3.28, en el que la reacción comprende una base seleccionada entre hidruros inorgánicos (por ejemplo, hidruro de sodio, hidruro de potasio, hidruro de litio, hidruro de calcio), alcóxidos (p. ej., metóxido de sodio, etóxido de sodio, *t*-butóxido de sodio, metóxido de potasio, etóxido de potasio, *t*-butóxido de potasio, *t*-butóxido de litio, *t*-pentóxido de potasio, *t*-pentóxido de sodio, *t*-pentóxido de litio, isopropóxido de sodio, isopropóxido de potasio, isopropóxido de litio), hidróxidos inorgánicos (p. ej., hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio), bases amídicas (hexametildisilazida de sodio, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida de potasio, diisopropilamida de litio, diisopropilamida de sodio, diisopropilamida de potasio), aminas terciarias (p. ej., trietilamina, *N*-metilmorfolina, *N*-etilmorfolina, tri-*n*-propilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, tri-*n*-butilamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano), quinoleína, isoquinolina), y bases inorgánicas (p. ej., acetato de litio, acetato de potasio, bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, fosfato de sodio (monobásico, dibásico o tribásico), bicarbonato de potasio, carbonato de potasio, fosfato de potasio (monobásico, dibásico o tribásico));

3.30 Método 3.29, en el que la base es un hidruro inorgánico (por ejemplo, hidruro de sodio o hidruro de potasio) o una base alcóxida (por ejemplo, etóxido de sodio o metóxido de sodio);

3.31 Cualquiera de los métodos 3.27-3.29 en el que el tiol es 2-mercaptopirimidina y la base es etóxido sódico;

3.32 Cualquiera de los métodos 3.24-3.31, en el que el disolvente adecuado es un disolvente no polar, un disolvente prótico polar o un disolvente aprótico polar;

3.33 Método 3.32, en el que el disolvente no polar se selecciona entre éteres (p. ej., tetrahydrofurano, 2-metiltetrahydrofurano, metil *tert*-butil éter, ciclopentilo metil éter, dioxano), disolventes hidrocarbonados (p. ej., tolueno, *n*-hexano, *n*-heptano) y disolventes halogenados (p. ej., diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, clorobenceno);

3.34 Método 3.32, en el que el disolvente prótico polar es un alcohol (p. ej., metanol, etanol, propanol, isopropanol);

3.35 Método 3.32, en el que el disolvente aprótico polar se selecciona entre *N*-metil-2-pirrolidinona, *N,N*-dimetilacetamida, *N,N*-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, ésteres (p. ej., acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de isopropilo) y nitrilos (p. ej., acetonitrilo);

3.36 Método 3.32, en el que el disolvente adecuado es metanol o etanol, opcionalmente en el que el disolvente adecuado es etanol;

3.37 Cualquiera de los métodos 3.24-3.36, en el que la temperatura de la reacción es de 0 a 100 °C, por ejemplo, de 20 a 80 °C, o de 55 °C a 75 °C, o aproximadamente 65 °C;

3.38 Método 3, o cualquiera de los Métodos 3.1-3.37, en el que el método comprende la etapa de oxidar un compuesto de tioéter 6-C a con un agente oxidante en un disolvente adecuado durante un tiempo y en condiciones eficaces para formar un compuesto de sulfona 6-D, en el que R^y es como se define en el Método 3.2 o 3.3, y en el que R^2 y R^3 son como se definen en cualquiera de los Métodos 3.4-3.10, y R^e es como se define en el Método 3.25 o 3.26;

3.39 Método 3.38, en el que el agente oxidante se selecciona de entre peróxidos (por ejemplo, peróxido de hidrógeno, peróxido de sodio, peróxido de potasio), peróxidos orgánicos y compuestos peroxídicos (por ejemplo, hidroperóxido de *tert*-butilo, ácido peracético, ácido trifluoroperacético, ácido metacloroperoxibenzoico, monoperoxifalato de magnesio), sales de hipoclorito (por ejemplo, hipoclorito sódico, hipoclorito potásico, hipoclorito cálcico), sales de periodato (por ejemplo, periodato sódico, periodato potásico), sales de perborato (por ejemplo perborato sódico), sales de peroximonosulfato (por ejemplo, peroximonosulfato potásico, Oxone), sales de permanganato (por ejemplo, permanganato potásico), tetrametilperrutenato (TPAP) y cualquier combinación de las mismas;

3.40 Método 3.39, en el que el agente oxidante es un peróxido (por ejemplo, peróxido de hidrógeno);

- 5 3.41 Cualquiera de los métodos 3.38-3.40, en el que la reacción comprende además un catalizador, por ejemplo seleccionado entre tungstato de sodio, oxitetracloruro de wolframio, hexapolitungstato de tetrabutilamonio, molibdato de amonio, acetilacetato de vanadilo, sulfato de manganeso, ácido fosfotúngstico, nitrato de cerio y amonio, tricloruro de rutenio, metiltrioxorhenio, triflato de escandio, hierro y cualquier combinación de los mismos;
- 10 3.42 Cualquiera de los métodos 3.38-3.41 en el que el agente oxidante es peróxido de hidrógeno y el catalizador es tungstato sódico;
- 15 3.43 Cualquiera de los métodos 3.38-3.42, en el que la reacción comprende además un ácido, por ejemplo, un ácido fosfórico, opcionalmente en una cantidad catalítica (por ejemplo, 0,01-0,1 equivalentes);
- 3.44 Método 3.43, en el que el ácido fosfórico se selecciona entre ácido fenilfosfónico, ácido metilfosfónico, ácido fenilfosfínico, ácido metilfosfínico, ácido fosfórico, ácido polifosfórico (PPA), ácido fosfónico, ácido fosfínico y combinaciones de los mismos;
- 20 3.45 Cualquiera de los métodos 3.38-3.44, en el que la reacción comprende además un reactivo de transferencia de fase, por ejemplo, una sal de tetraalquilamonio (por ejemplo, una sal de tetraetilamonio o tetrabutilamonio), opcionalmente en una cantidad catalítica (por ejemplo, 0,01-0,1 equivalentes);
- 25 3.46 Método 3.45, en el que el reactivo de transferencia de fase se selecciona entre hidrogenosulfato de tetrabutilamonio, sulfato de tetrabutilamonio, cloruro de tetrabutilamonio, bromuro de tetrabutilamonio, fluoruro de tetrabutilamonio y yoduro de tetrabutilamonio;
- 3.47 Cualquiera de los métodos 3.42-3.46, en el que la reacción comprende además ácido fenilfosfónico y sulfato ácido de tetrabutilamonio, cada uno opcionalmente en una cantidad catalítica (por ejemplo, 0,01-0,1 equivalentes);
- 30 3.48 Cualquiera de los métodos 3.38-3.47, en el que el disolvente adecuado es un disolvente no polar, un disolvente prótico polar o un disolvente aprótico polar;
- 35 3.49 Método 3.48, en el que el disolvente no polar se selecciona entre éteres (p. ej., tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, metil terc-butil éter, ciclopentilo metil éter, dioxano), disolventes hidrocarbonados (p. ej., tolueno, n-hexano, n-heptano) y disolventes halogenados (p. ej., diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, clorobenceno);
- 40 3.50 Método 3.48, en el que el disolvente prótico polar es un alcohol (por ejemplo, metanol, etanol, propanol, isopropanol), agua o una combinación de los mismos;
- 45 3.51 Método 3.48, en el que el disolvente aprótico polar se selecciona entre *N*-metil-2-pirrolidinona, *N,N*-dimetilacetamida, *N,N*-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, ésteres (p. ej., acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de isopropilo) y nitrilos (p. ej., acetonitrilo);
- 3.52 Método 3.48, en el que el disolvente adecuado es tolueno;
- 50 3.53 Cualquiera de los métodos 3.38-3.52, en el que la temperatura de la reacción es de 0 a 100 °C, p. ej., de 0 a 60 °C, o de 10 °C a 30 °C;
- 55 3.54 Método 3, o cualquiera de los métodos 3.1-3.53, en el que el método comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto 6-D con una base en un disolvente adecuado durante un tiempo y en condiciones eficaces para formar un compuesto 6-E, en el que R⁷ es como se define en los métodos 3.2 o 3.3, y en el que R² y R³ son como se definen en cualquiera de los métodos 3.4-3.10, y R^e es como se define en los métodos 3.25 o 3.26;
- 60 3.55 Método 3.54, en el que M se selecciona entre hidrógeno y un metal alcalino o alcalinotérreo, por ejemplo, en el que M se selecciona entre H, Li, Na, K, Mg y Ca;
- 65 3.56 Método 3.54 o 3.55, en el que la base se selecciona entre hidruros inorgánicos (por ejemplo, hidruro de sodio, hidruro de potasio, hidruro de litio, hidruro de calcio), alcóxidos (por ejemplo, metóxido de sodio, etóxido de sodio, t-butóxido de sodio, metóxido de potasio, etóxido de potasio, t-butóxido de potasio, t-butóxido de litio, t-pentóxido de potasio, t-pentóxido de sodio, t-pentóxido de litio, isopropóxido de sodio, isopropóxido de potasio, isopropóxido de litio), hidróxidos inorgánicos (por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio), bases amídicas (hexametildisilazida de sodio, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida de potasio, diisopropilamida de litio, diisopropilamida de sodio, diisopropilamida de potasio), bases organolíticas (por ejemplo, metilitio, etilitio, propilitio, *n*-

butilitio, *s*-butilitio, *t*-butilitio), y carbonatos inorgánicos (por ejemplo, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio);

3.57 Método 3.56, en el que la base se selecciona entre hidruros inorgánicos, alcóxidos e hidróxidos inorgánicos;

3.58 Método 3.57, en el que la base se selecciona entre metóxido sódico y metóxido potásico;

3.59 Cualquiera de los métodos 3.54-3.58, en el que el disolvente adecuado es un disolvente no polar, un disolvente prótico polar o un disolvente aprótico polar;

3.60 Método 3.59, en el que el disolvente no polar se selecciona entre éteres (p. ej., tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, metil *terc*-butil éter, ciclopentilo metil éter, dioxano), disolventes hidrocarbonados (p. ej., tolueno, *n*-hexano, *n*-heptano) y disolventes halogenados (p. ej., diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, clorobenceno);

3.61 Método 3.59, en el que el disolvente prótico polar es un alcohol (por ejemplo, metanol, etanol, propanol, isopropanol), o agua, o una mezcla de ambos; opcionalmente, en el que la base es el alcóxido correspondiente al alcohol (por ejemplo, una base metóxido y disolvente metanol), o la base es una base hidróxido y el disolvente es agua;

3.62 Método 3.59, en el que el disolvente aprótico polar se selecciona entre *N*-metil-2-pirrolidinona, *N,N*-dimetilacetamida, *N,N*-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, ésteres (p. ej., acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de isopropilo) y nitrilos (p. ej., acetonitrilo);

3.63 Cualquiera de los métodos 3.58 a 3.61, en el que la base es metóxido sódico o metóxido potásico y el disolvente es metanol;

3.64 Cualquiera de los métodos 3.54-3.63, en el que la temperatura de la reacción es de 0 a 100 °C, p. ej., de 0 a 60 °C, o de 10 °C a 30 °C;

3.65 Cualquiera de los métodos 3.54-3.64, en el que los disolventes se eliminan de la reacción y el compuesto 6-E bruto se lava con agua y/o con disolventes orgánicos, y se lleva a la etapa siguiente sin purificación adicional.

3.66 Método 3, o cualquiera de 3.1-3.65, en el que el método comprende la etapa de oxidar un compuesto 6-E con un agente oxidante adecuado y una base en un disolvente adecuado para obtener un compuesto de sulfonamida 6-F, en el que R^y se define como en el método 3.2 o 3.3, y en el que R² y R³ son como se definen en cualquiera de los métodos 3.4-3.10, y M es como se define en el método 3.55;

3.67 Método 3.66, en el que el agente oxidante es ácido hidroxilamina-*O*-sulfónico, o el agente oxidante es una combinación de amoníaco con un oxidante seleccionado entre yodo, *N*-clorosuccinimida, *N*-bromosuccinimida, hidroperóxido de *terc*-butilo y ácido *m*-cloroperoxibenzoico;

3.68 Método 3.67, en el que el agente oxidante es ácido hidroxilamino-*O*-sulfónico;

3.69 Cualquiera de los métodos 3.66-3.68, en el que la base se selecciona entre alcóxidos (p. ej., metóxido de sodio, etóxido de sodio, *t*-butóxido de sodio, metóxido de potasio, etóxido de potasio, *t*-butóxido de potasio, *t*-butóxido de litio, *t*-pentóxido de potasio, *t*-pentóxido de sodio, *t*-pentóxido de litio, isopropóxido de sodio, isopropóxido de potasio, isopropóxido de litio), hidróxidos inorgánicos (por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, hidróxido de tetrabutilamonio), bases inorgánicas (por ejemplo acetato de litio, acetato de sodio, acetato de potasio, bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, fosfato de sodio (monobásico, dibásico o tribásico), bicarbonato de potasio, carbonato de potasio, fosfato de potasio (monobásico, dibásico o tribásico), carbonato de litio, carbonato de cesio), otros carboxilatos de metales alcalinos (por ejemplo, propionato de potasio), y combinaciones de los mismos;

3.70 Método 3.69, en el que la base es acetato sódico o acetato potásico;

3.71 Cualquiera de los métodos 3.66- 3.70, en el que el disolvente adecuado es un disolvente no polar, un disolvente prótico polar o un disolvente aprótico polar;

3.72 Método 3.71, en el que el disolvente no polar se selecciona entre éteres (p. ej., tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, metil *terc*-butil éter, ciclopentilo metil éter, dioxano), disolventes hidrocarbonados (p. ej., tolueno, *n*-hexano, *n*-heptano) y disolventes halogenados (p. ej., diclorometano,

1,2-dicloroetano, cloroformo, clorobenceno);

3.73 Método 3.71, en el que el disolvente prótico polar es un alcohol (por ejemplo, metanol, etanol, propanol, isopropanol), o agua, o una mezcla de ambos;

3.74 Método 3.71, en el que el disolvente aprótico polar se selecciona entre *N*-metil-2-pirrolidinona, *N,N*-dimetilacetamida, *N,N*-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, ésteres (p. ej., acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de isopropilo) y nitrilos (p. ej., acetonitrilo);

3.75 Método 3.71, en el que el disolvente adecuado es agua;

3.76 Cualquiera de los métodos 3.66-3.71, en el que la temperatura de la reacción es de 0 a 100 °C, por ejemplo, de 20 a 80 °C, o de 35 °C a 55 °C, o aproximadamente 45 °C;

3.77 Método 3, o cualquiera de los métodos 3.1-3.76, en el que el método comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto 6-F con un agente protector en un disolvente adecuado durante un tiempo y en condiciones eficaces para formar un compuesto 6-G *N*-protegido, en el que R⁷ es como se define en el método 3.2 o 3.3, y en el que R² y R³ son como se definen en cualquiera de los métodos 3.4-3.10;

3.78 Método 3.77, en el que el grupo protector R^k se selecciona entre un grupo sililo, un grupo alquilcarbonilo (p. ej., -C(=O)-alquilo C₁₋₆, como acetilo, isobutirilo, pivaloilo, o -C(=O)-alquilo C₁₋₆ (arilo), como 2-feniletilcarbonilo o 1-feniletilcarbonilo), un grupo arilcarbonilo (p. ej., benzoilo), un grupo alcovicarbonilo (p. ej., -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo, o -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆ (arilo), como 2-feniletoxicarbonilo o 1-feniletoxicarbonilo), un grupo ariloxicarbonilo (p. ej., fenoxicarbonilo), un grupo alquilo terciario (p. ej., t-butilo o tritilo), un grupo alcoxi C₁₋₆ alquilo C₁₋₆ (p. ej., alcoximetilo C₁₋₆, como metoximetilo o etoximetilo), un grupo alquilarilo C₁₋₆ (p. ej., bencilo, 3,5-dimetoxibencilo, 1-metilbencilo), un grupo diarilalquilo (p. ej., alquilo C₁₋₆ (arilo)(arilo), como difenilmetilo), un grupo alquilsulfonilo (p. ej., SO₂-alquilo C₁₋₆, como metanosulfonilo o isopropilsulfonilo), y un grupo arilsulfonilo (p. ej., SO₂-arilo, como bencenosulfonilo, toluenosulfonilo);

3.79 Método 3.78, en el que R^k se selecciona entre un grupo trialkilsililo (p. ej., trimetilsililo, trietilsililo, tripropilsililo, triisopropilsililo, t-butildimetilsililo), un grupo dialkilsililo (p. ej., dimetilfenilsililo), un grupo alquildiarilsililo (p. ej., t-butildifenilsililo) y un grupo triarilsililo (p. ej., trifenilsililo);

3.80 Método 3.79, en el que R^k se selecciona entre terc-butildimetilsililo, terc-butildifenilsililo, dimetilfenilsililo, trimetilsililo, trietilsililo y triisopropilsililo;

3.81 Método 3.80, en el que R^k es terc-butildimetilsililo;

3.82 Cualquiera de los métodos 3.77-3.81, en el que el reactivo protector se selecciona entre cloruros de sililo (p. ej., clorotrimetilsilano, clorotrietilsilano, clorotripropilsilano, cloruro de triisopropilsililo, cloruro de terc-butildimetilsililo, clorodimetilfenilsilano, clorotrifenilsilano), trifluorometanosulfonatos de sililo (p. ej., trifluorometanosulfonato de trimetilsililo, trifluorometanosulfonato de trietilsililo, trifluorometanosulfonato de triisopropilsililo, trifluorometanosulfonato de terc-butildimetilsililo, trifluorometanosulfonato de dimetilfenilsililo, trifluorometanosulfonato de trifenilsililo), bromuros de sililo (p. ej., bromotrimetilsilano, bromotrietilsilano, bromotripropilsilano, bromuro de triisopropilsililo, bromuro de terc-butildimetilsililo, bromodimetilfenilsilano, bromotrifenilsilano), *N,O*-bis(trimetilsilil)acetamida, *N,O*-bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida, *N*-metil-*N*-(trimetilsilil)trifluoroacetamida, halogenuros de bencilo (p. ej., cloruro de 3,5-dimetoxibencilo, bromuro de 3,5-dimetoxibencilo), carbonato de dibencilo, cloruros ácidos (p. ej., cloruro de pivaloilo, cloruro de acetilo, cloruro de benzoilo), anhídridos (p. ej., carbonato de di-*terc*-butilo), cloroformatos (p. ej., cloroformato de metilo, cloroformato de etilo, cloroformato de bencilo, cloroformato de fenilo, 1-feniletilcloroformato), halogenuros de alquilo (p. ej., cloruro de tritilo, cloruro de terc-butilo, bromuro de bencilo, cloruro de bencilo, 2-cloro-2-fenilpropano), y haluros de alcoximetilo (p. ej., cloruro de metoximetilo);

3.83 Cualquiera de los métodos 3.77-3.82, en el que la reacción comprende además una base;

3.84 Método 3.83, en el que la base se selecciona entre aminas terciarias (p. ej., trimetilamina, trietilamina, *N*-metilmorfolina, *N*-etilmorfolina, tripropilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, tributilamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano), aminas aromáticas (p. ej., piridina, 2,6-lutidina, picolina, colidina, imidazol, 1-metilimidazol, indol, isoindol, quinolina, isoquinolina, 4-dimetilaminopiridina), hidruros inorgánicos (p. ej., hidruro de sodio, hidruro de potasio, hidruro de litio), bases amídicas (hexametildisilazida de sodio, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida de potasio, diisopropilamida de litio, diisopropilamida de sodio, diisopropilamida de potasio), bases organolíticas (p. ej., *n*-butilitio, *s*-butilitio, *t*-butilitio), y bases inorgánicas (por ejemplo, carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de calcio, fosfato de potasio (monobásico, dibásico

o tribásico), fosfato de sodio (monobásico, dibásico o tribásico));

3.85 Método 3.84, en el que el agente protector es cloruro de *terc-butildimetilsililo* y la base es trietilamina;

3.86 Cualquiera de los métodos 3.77-3.85, en el que la reacción comprende además un catalizador seleccionado entre 4-(dimetilamino)piridina, 2,6-dimetilpiridina, *N-metilimidazol*, imidazol, 4-pirrolidinopiridina, 4-piperidinopiridina y 9-azajulolidina;

3.87 Cualquiera de los métodos 3.77-3.86, en el que el disolvente adecuado es un disolvente no polar o un disolvente aprótico polar;

3.88 Método 3.87, en el que el disolvente no polar se selecciona entre éteres (p. ej., tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, metil *terc-butil* éter, ciclopentilo metil éter, dioxano), disolventes hidrocarbonados (p. ej., tolueno, n-hexano, n-heptano) y disolventes halogenados (p. ej., diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, clorobenceno);

3.89 Método 3.87, en el que el disolvente aprótico polar se selecciona entre *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, *N*-metil-2-pirrolidinona, dimetilsulfóxido, ésteres (p. ej., acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de isopropilo) y nitrilos (p. ej., acetonitrilo);

3.90 Método 3.87, en el que el disolvente no polar es un éter, opcionalmente, en el que el disolvente es tetrahidrofurano o 2-metiltetrahidrofurano;

3.91 Cualquiera de los métodos 3.77-3.90, en el que la temperatura de la reacción es de -30 a 100 °C, por ejemplo, de -10 a 30 °C, de 0 °C a 25 °C, de 0 a 100 °C, por ejemplo, de 20 a 80 °C, o de 35 °C a 55 °C, o aproximadamente 45 °C;

3.92 Método 3, o cualquiera de los Métodos 3.1-3.91, en el que el método comprende la etapa de tratar una sulfonamida protegida 6-G con (1) un agente clorante y una base en un disolvente adecuado, seguido de (2) una fuente de amoníaco en un disolvente adecuado, durante un tiempo y en condiciones eficaces para formar un compuesto 6-H, en el que R^y es como se define en el Método 3.2 o 3.3, en el que R^2 y R^3 son como se definen en cualquiera de los Métodos 3.4-3.10, y en el que R^k es como se define en cualquiera de los Métodos 3.78-3.81;

3.93 Método 3.92, en el que el agente clorante se selecciona de entre dicloruro de trifenilfosfina (Ph_3PCl_2) (opcionalmente preparado *in situ* a partir de trifenilfosfina y cloruro de oxalilo), oxiclóruo de fósforo (opcionalmente preparado *in situ* a partir de pentóxido de fósforo y una sal de cloruro, por ej, cloruro sódico, cloruro potásico o cloruro de tetrabutilamonio), fenildiclorofosfato, trifenildiclorofosforano, dicloruro fenilfosfónico, cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo, cloruro de sulfurilo, complejo de dicloruro de trifenilfosfito ($(\text{PhO})_3\text{PCl}_2$) (opcionalmente preparado *in situ* a partir de cloro y trifenilfosfito), oxiclóruo de fósforo (V), tricloruro de fósforo, pentacloruro de fósforo y cloruro de hidrógeno;

3.94 Método 3.93, en el que el agente clorante es dicloruro de trifenilfosfina, opcionalmente en el que el dicloruro de trifenilfosfina se prepara *in situ* a partir de óxido de trifenilfosfina y cloruro de oxalilo;

3.95 Cualquiera de los métodos 3.92-3.94, en el que la base se selecciona entre aminas terciarias (p. ej., trimetilamina, trietilamina, *N*-metilmorfolina, *N*-etilmorfolina, tripropilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, tributilamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano), y aminas aromáticas (p. ej., piridina, 2,6-lutidina, picolina, colidina, imidazol, 1-metilimidazol, indol, isoindol, quinolina, isoquinolina, 4-dimetilaminopiridina);

3.96 Método 3.95 en el que la base es *N,N*-diisopropiletilamina;

3.97 Cualquiera de los métodos 3.92-3.96, en el que el disolvente adecuado es un disolvente no polar o un disolvente aprótico polar;

3.98 Método 3.97, en el que el disolvente no polar se selecciona entre éteres (p. ej., tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, metil *terc-butil* éter, ciclopentilo metil éter, dioxano), disolventes hidrocarbonados (p. ej., tolueno, n-hexano, n-heptano) y disolventes halogenados (p. ej., diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, clorobenceno);

3.99 Método 3.97, en el que el disolvente aprótico polar se selecciona entre *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, *N*-metil-2-pirrolidinona, dimetilsulfóxido, ésteres (p. ej., acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de isopropilo) y nitrilos (p. ej., acetonitrilo);

3.100 Método 3.97, en el que el disolvente no polar es diclorometano;

3.101 Cualquiera de los métodos 3.92-3.100, en el que la fuente de amoníaco se selecciona entre amoníaco gaseoso disuelto en cualquiera de los disolventes previstos en los métodos 3.97-3.100, amoníaco acuoso, sales inorgánicas de amonio (p. ej., cloruro de amonio, bromuro de amonio, sulfato de amonio, acetato de amonio), sustitutos del amoníaco (por ejemplo, hexametildisilazano), amidas (por ejemplo, acetamida) y carbamatos (por ejemplo, carbamato de *terc-butilo*);

3.102 Método 3.101, en el que la fuente de amoníaco es amoníaco disuelto en un disolvente, opcionalmente en el que el disolvente es el mismo disolvente que el disolvente de reacción de la etapa (1) (por ejemplo, en el que el disolvente de reacción es diclorometano y la fuente de amoníaco es amoníaco gaseoso disuelto en diclorometano);

3.103 Cualquiera de los métodos 3.92-3.102, en el que la temperatura de la reacción para la etapa (1) y la etapa (2) se selecciona independientemente entre -40 y 60 °C, -25 y 30 °C, -20 y 30 °C, -20 y 10 °C, -10 y 30 °C, -10 y 10 °C, -20 y 0 °C, -10 y 0 °C, y 0 y 30 °C;

3.104 Cualquiera de los métodos 3.92-3.103, en el que la etapa (1) comprende combinar el compuesto 6-G con la base y el disolvente adecuado a una temperatura de -20 a 0 °C, seguido de la adición del agente clorante (o formación del agente clorante *in situ*), agitando la reacción durante un período de tiempo de 0,5 a 10 horas (por ejemplo, 1 a 5 horas), seguida de la etapa (2) que comprende el enfriamiento de la reacción hasta -40 a -10 °C, la adición de la fuente de amoníaco y la agitación de la reacción durante un período de tiempo de 0,1 a 5 horas (por ejemplo, de 0,1 a 2 horas) a una temperatura comprendida entre -10 y 10 °C;

3.105 Método 3, o cualquiera de los métodos 3.1-3.104, en el que el método comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de sulfonimidamida 6-H monoprotegido con un agente protector en un disolvente adecuado durante un tiempo y en condiciones eficaces para producir el compuesto de sulfonimidamida 6-I diprotegido, en el que R^y es como se define en el método 3.2 o 3.3, en el que R² y R³ son como se definen en cualquiera de los métodos 3.4-3.10, y en el que R^k es como se define en cualquiera de los métodos 3.78-3.81, siempre que R^p no sea igual a R^k;

3.106 Método 3.105 en el que R^k se selecciona entre un grupo trialkilsililo (p. ej., trimetilsililo, trietilsililo, tripropilsililo, triisopropilsililo, t-butildimetilsililo), un grupo dialkilsililo (p. ej., dimetilfenilsililo), un grupo alquildiarilsililo (p. ej., t-butildifenilsililo) y un grupo triarilsililo (p. ej., trifenilsililo);

3.107 Método 3.106, en el que R^k se selecciona entre *terc*-butildimetilsililo, *terc*-butildifenilsililo, dimetilfenilsililo, trimetilsililo, trietilsililo y triisopropilsililo;

3.108 Método 3.107, en el que R^k es *terc*-butildimetilsililo;

3.109 Cualquiera de los métodos 3.105-3.108, en el que el grupo protector R^p se selecciona de un grupo sililo, un grupo alquilcarbonilo (p. ej., -C(=O)-alquilo C₁₋₆, tal como acetilo, isobutirilo, pivaloilo, o -C(=O)-alquilo C₁₋₆ (arilo), tal como 2-feniletalcarbonilo o 1-feniletalcarbonilo), un grupo arilcarbonilo (por ejemplo, benzoilo), un grupo alcoxicarbonilo (p. ej., -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo, o -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆ (arilo), como 2-feniletoxicarbonilo o 1-feniletoxicarbonilo), un grupo ariloxicarbonilo (p. ej., fenoxicarbonilo), un grupo alquilo terciario (p. ej., t-butilo o tritilo), un grupo alcoxi C₁₋₆ alquilo C₁₋₆ (p. ej., alcoximetilo C₁₋₆, como metoximetilo o etoximetilo), un grupo alquilarilo C₁₋₆ (p. ej., bencilo, 3,5-dimetoxibencilo, 1-metilbencilo), un grupo diarilalquilo (por ejemplo, alquilo C₁₋₆ (arilo)(arilo), como difenilmetilo), un grupo alquilsulfonilo (por ejemplo, SO₂-alquilo C₁₋₆, como metanosulfonilo o isopropilsulfonilo), y un grupo arilsulfonilo (por ejemplo, SO₂-arilo, como bencenosulfonilo, toluenosulfonilo);

3.110 Método 3.109, en el que R^p se selecciona entre -C(=O)- alquilo C₁₋₆ (p. ej., acetilo, isobutirilo, pivaloilo), -C(=O)-arilo (p. ej., benzoilo), -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆ (p. ej., metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo o benzoiloxicarbonilo), -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆(arilo) (p. ej., 2-feniletoxicarbonilo o 1-feniletoxicarbonilo) y -C(=O)-O-arilo (p. ej., fenoxicarbonilo);

3.111 Método 3.110, en el que R^p se selecciona entre 1-feniletoxicarbonilo, etoxicarbonilo, metoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, fenoxicarbonilo, 4-metoxifenoxicarbonilo y benzoiloxicarbonilo;

3.112 Método 3.111, en el que R^p es 1-feniletoxicarbonilo, opcionalmente en forma (R) o (S);

3.113 Cualquiera de los métodos 3.105-3.112, en el que el reactivo protector se selecciona entre cloruros de sililo (p. ej., clorotrimetilsilano, clorotrietilsilano, clorotripropilsilano, cloruro de

triisopropilsililo, cloruro de *terc*-butildimetilsililo, clorodimetilfenilsilano, clorotriphenilsilano), trifluorometanosulfonatos de sililo (p. ej., trifluorometanosulfonato de trimetilsililo, trifluorometanosulfonato de trietilsililo, trifluorometanosulfonato de triisopropilsililo, trifluorometanosulfonato de *terc*-butildimetilsililo, trifluorometanosulfonato de dimetilfenilsililo, trifluorometanosulfonato de trifenilsililo), bromuros de sililo (p. ej., bromotrimetilsilano, bromotrietilsilano, bromotripropilsilano, bromuro de triisopropilsililo, bromuro de *terc*-butildimetilsililo, bromodimetilfenilsilano, bromotriphenilsilano), *N,O*-bis(trimetilsilil)acetamida, *N,O*-bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida, *N*-metil-*N*-(trimetilsilil)trifluoroacetamida, halogenuros de bencilo (p. ej., cloruro de 3,5-dimetoxibencilo, bromuro de 3,5-dimetoxibencilo), carbonato de dibencilo, cloruros ácidos (p. ej., cloruro de pivaloilo, cloruro de acetilo, cloruro de benzoilo), anhídridos (p. ej., carbonato de di-*terc*-butilo), cloroformatos (p. ej., cloroformato de metilo, cloroformato de etilo, cloroformato de bencilo, cloroformato de fenilo, 1-feniletilcloroformato), halogenuros de alquilo (p. ej., cloruro de tritilo, cloruro de *terc*-butilo, bromuro de bencilo, cloruro de bencilo, 2-cloro-2-fenilpropano), y haluros de alcoximetilo (p. ej., cloruro de metoximetilo);

3.114 Cualquiera de los métodos 3.105-3.112, en el que el agente protector es un 1*H*-imidazol-1-carboxilato de alquilo C₁₋₆ o de alquilo C₁₋₆(arilo), opcionalmente fabricado *in situ* haciendo reaccionar el alcohol de alquilo C₁₋₆ o el alcohol de alquilo C₁₋₆(arilo) correspondiente con carbonildiimidazol (CDI), en un disolvente adecuado, seguido de la adición del compuesto 6-H;

3.115 Método 3.113 o 3.114, en el que el agente protector se selecciona entre un carbonato simétrico o asimétrico (por ejemplo, carbonato de di-*terc*-butilo o carbonato de 4-nitrofenilo (1-feniletilo)), un cloroformato de alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆(arilo) (por ejemplo, cloroformato de metilo, cloroformato de etilo, cloroformato de bencilo, cloroformato de fenilo, 1-feniletilcloroformato) o un 1*H*-imidazol-1-carboxilato de alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆(arilo);

3.116 Método 3.115, en el que el agente protector se selecciona de 1-feniletil-1*H*-imidazol-1-carboxilato (opcionalmente fabricado *in situ* a partir de 1-feniletanol y CDI), carbonato de 4-nitrofenil-(1-feniletil) y cloroformato de 1-feniletilo, en el que cada uno de dichos reactivos está opcionalmente en forma (*R*) o (*S*);

3.117 Cualquiera de los métodos 3.105-3.116, en el que la reacción comprende además una base;

3.118 Método 3.117, en el que la base se selecciona entre aminas terciarias (p. ej., trimetilamina, trietilamina, *N*-metilmorfolina, *N*-etilmorfolina, tripropilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, tributilamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano), aminas aromáticas (p. ej., piridina, 2,6-lutidina, picolina, colidina, imidazol, 1-metilimidazol, indol, isoindol, quinolina, isoquinolina, 4-dimetilaminopiridina), hidruros inorgánicos (p. ej., hidruro de sodio, hidruro de potasio, hidruro de litio), bases amídicas (hexametildisilazida de sodio, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida de potasio, diisopropilamida de litio, diisopropilamida de sodio, diisopropilamida de potasio), bases organolíticas (p. ej., *n*-butilitio, *s*-butilitio, *t*-butilitio), y bases inorgánicas (p. ej., carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de calcio, fosfato de potasio (monobásico, dibásico o tribásico), fosfato de sodio (monobásico, dibásico o tribásico));

3.119 Método 3.118, en el que la base es un hidruro inorgánico (por ej., hidruro de sodio, hidruro de potasio, hidruro de litio), base amida (hexametildisilazida de sodio, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida de potasio, diisopropilamida de litio, diisopropilamida de sodio, diisopropilamida de potasio), o base organolitio (por ejemplo, *n*-butilitio, *s*-butilitio, *t*-butilitio);

3.120 Método 3.119, en el que el agente protector es (*S*)-1-feniletil 1*H*-imidazol-1-carboxilato (opcionalmente fabricado *in situ* a partir de (*S*)-1-fenil etanol y CDI), y la base es hexametildisilazida de litio;

3.121 Cualquiera de los métodos 3.105-3.120, en el que la reacción comprende además un catalizador seleccionado entre 4-(dimetilamino)piridina, 2,6-dimetilpiridina, *N*-metilimidazol, imidazol, 4-pirrolidinopiridina, 4-piperidinopiridina y 9-azajulolidina;

3.122 Cualquiera de los métodos 3.105-3.121, en el que el disolvente adecuado es un disolvente no polar o un disolvente aprótico polar;

3.123 Método 3.122, en el que el disolvente no polar se selecciona entre éteres (p. ej., tetrahydrofurano, 2-metiltetrahydrofurano, metil *terc*-butil éter, ciclopentilo metil éter, dioxano), disolventes hidrocarbonados (p. ej., tolueno, *n*-hexano, *n*-heptano) y disolventes halogenados (p. ej., diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, clorobenceno);

3.124 Método 3.122, en el que el disolvente aprótico polar se selecciona entre *N,N*-dimetilformamida,

N,N-dimetilacetamida, *N*-metil-2-pirrolidinona, dimetilsulfóxido, ésteres (p. ej., acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de isopropilo) y nitrilos (p. ej., acetonitrilo);

3.125 Método 3.122, en el que el disolvente no polar es un éter, opcionalmente, en el que el disolvente es tetrahidrofurano o 2-metiltetrahidrofurano;

3.126 Cualquiera de los métodos 3.105-3.125, en el que la temperatura de la reacción es de -30 a 100 °C, por ejemplo, de -20 a 60 °C, de -20 a 10 °C, de 0 °C a 25 °C, de 0 a 100 °C, por ejemplo, de 20 a 80 °C, o de 35 °C a 55 °C;

3.127 Método 3, o cualquiera de los métodos 3.1-3.126, en el que el método comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto 6-I con un agente desprotector en un disolvente adecuado durante un tiempo y en unas condiciones eficaces para formar un compuesto 6-J, en el que R⁷ es como se define en el método 3.4-3.10, en el que R^k es como se define en cualquiera de los métodos 3.78-3.81 y en el que R^p es como se define en cualquiera de los métodos 3.78-3.81.2 o 3.3, en el que R² y R³ son como se definen en cualquiera de los métodos 3.4-3.10, en el que R^k es como se define en cualquiera de los métodos 3.78-3.81, y en el que R^p es como se define en cualquiera de los métodos 3.109-3.112, siempre que R^p no sea igual a R^k;

3.128 Método 3.127 en el que R^k se selecciona entre un grupo trialquilsililo (p. ej., trimetilsililo, trietilsililo, tripropilsililo, triisopropilsililo, t-butildimetilsililo), un grupo dialquilsililo (p. ej., dimetilfenilsililo), un grupo alquildiarilsililo (p. ej., t-butildifenilsililo) y un grupo triarilsililo (p. ej., trifenilsililo);

3.129 Método 3.128, en el que R^k se selecciona entre terc-butildimetilsililo, terc-butildifenilsililo, dimetilfenilsililo, trimetilsililo, trietilsililo y triisopropilsililo;

3.130 Método 3.129, en el que R^k es terc-butildimetilsililo;

3.131 Cualquiera de los métodos 3.127-3.130, en el que R^p se selecciona entre -C(=O)-alquilo C₁₋₆ (p. ej., acetilo, isobutirilo, pivaloilo), -C(=O)-arilo (p. ej., benzoilo), -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆ (p. ej., metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, t-butoxycarbonilo o benzoiloxycarbonilo), -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆(arilo) (p. ej., 2-feniletoxycarbonilo o 1-feniletoxycarbonilo) y -C(=O)-O-arilo (p. ej., fenoxycarbonilo);

3.132 Método 3.131, en el que R^p se selecciona entre 1-feniletoxycarbonilo, etoxycarbonilo, metoxycarbonilo, t-butoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, fenoxycarbonilo, 4-metoxifenoxycarbonilo y benzoiloxycarbonilo;

3.133 Método 3.132, en el que R^p es 1-feniletoxycarbonilo, opcionalmente en forma (*R*) o (*S*);

3.134 Método 3.133, en el que R^k es terc-butildimetilsililo y R^p es 1-feniletoxycarbonilo, opcionalmente en forma (*R*) o (*S*);

3.135 Cualquiera de los métodos 3.127-3.134, en el que el reactivo de desprotección se selecciona entre una base inorgánica (p. ej., una solución acuosa de la misma), un ácido inorgánico (p. ej., una solución acuosa del mismo o una solución en un disolvente orgánico), un agente fluorado (p. ej., en un disolvente orgánico), un agente de hidrogenación (p. ej., hidrógeno en combinación con un catalizador heterogéneo (p. ej., un catalizador de metal de transición) o un catalizador homogéneo (p. ej., un complejo de metal de transición soluble), o un sistema de hidrogenación por transferencia de fase), que opcionalmente comprende además un agente de transferencia de fase;

3.136 Método 3.135, en el que el reactivo de desprotección se selecciona entre hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, bicarbonato de potasio, carbonato de potasio, carbonato de litio, fosfato de sodio (mono-, di- o tri-básico), fosfato de potasio (mono-, di- o tri-básico), ácido clorhídrico (p. ej., HCl acuoso, HCl en éter, HCl en metanol, HCl en isopropanol), ácido sulfúrico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido fluorhídrico, fluoruro de hidrógeno piridina, fluoruro de hidrógeno trietilamina, fluoruro de potasio, fluoruro de sodio, fluoruro de litio, fluoruro de cesio, fluoruro de tetrametilamonio, fluoruro de tetraetilamonio, fluoruro de tetrabutilamonio, trihidrofluoruro de trietilamina, difluorotriphenilsilicato de tetrabutilamonio, hidrógeno en combinación con un catalizador (p. ej., Pd, Pd/C, Pt, Ru/C, Níquel Raney, complejos de Ru, complejos de Rh, PtO₂, complejos de Pt, complejos de Pd, complejos de Ir), y formiato de amonio en combinación con un catalizador de paladio o platino (p. ej., Pd, Pd/C, Pt, PtO₂);

3.137 Cualquiera de los métodos 3.127-3.136, en el que R^k es un grupo sililo, y el agente de desprotección es un agente fluorado o una base inorgánica;

3.138 Método 3.137, en el que R^k es un grupo trialquilsililo (por ej, tripropilsililo, triisopropilsililo, t-butildietilsililo, t-butildimetilsililo), y el reactivo de desprotección se selecciona entre hidróxido potásico, hidróxido sódico, hidróxido de litio, bicarbonato sódico, carbonato sódico, fosfato sódico monobásico, fosfato sódico dibásico, fosfato sódico tribásico, bicarbonato potásico, carbonato potásico, fosfato de potasio monobásico, fosfato de potasio dibásico, fosfato de potasio tribásico, carbonato de litio, carbonato de cesio, fluoruro de sodio, fluoruro de potasio, fluoruro de cesio, trihidrofluoruro de trietilamina, fluoruro de tetrabutilamonio, difluorotriphenilsilicato de tetrabutilamonio y difluorotriphenilsilicato de tetrabutilamonio;

3.139 Método 3.138, en el que R^k es t-butildimetilsililo y el agente de desprotección se selecciona entre carbonato sódico, carbonato potásico y carbonato de cesio;

3.140 Cualquiera de los métodos 3.127-3.139, en el que el disolvente adecuado es un disolvente no polar, un disolvente prótico polar o un disolvente aprótico polar, o una combinación de los mismos;

3.141 Método 3.140, en el que el disolvente no polar se selecciona entre éteres (p. ej., tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, metil terc-butil éter, ciclopentilo metil éter, dioxano), disolventes hidrocarbonados (p. ej., tolueno, n-hexano, n-heptano) y disolventes halogenados (p. ej., diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, clorobenceno);

3.142 Método 3.140, en el que el disolvente prótico polar es un disolvente alcohólico (p. ej., metanol, etanol, propanol, isopropanol, terc-butanol, alcohol terc-amílico), opcionalmente en combinación con agua, o en el que el disolvente prótico polar es agua;

3.143 Método 3.140, en el que el disolvente aprótico polar se selecciona entre *N,N*-dimetilacetamida, *N,N*-dimetilformamida, *N*-metil-2-pirrolidinona y dimetilsulfóxido, ésteres (por ejemplo, acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de isopropilo) y nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo), opcionalmente en combinación con agua;

3.144 Método 3.140, en el que el disolvente adecuado es tetrahidrofurano o 2-metiltetrahidrofurano, opcionalmente en combinación con agua;

3.145 Cualquiera de los métodos 3.127-3.144, en el que la temperatura de la reacción es de -15 a 70 °C, por ejemplo, de -5 a 40 °C, o de 0 °C a 30 °C, o de 10 °C a 30 °C, o de 20 °C a 70 °C, de 40 °C a 60 °C, o aproximadamente 50 °C;

3.146 Método 3, o cualquiera de los métodos 3.1-3.145, en el que el método comprende la etapa de acilación de un compuesto 6-J con un agente de acilación y una base durante un tiempo y en condiciones eficaces para formar un compuesto 6-K, en el que R^y es como se define en el método 3.2 o 3.3, en el que R^2 y R^3 son como se definen en cualquiera de los métodos 3.4-3.10, y en el que R^p es como se define en cualquiera de los métodos 3.109-3.112;

3.147 Método 3.146, en el que R^p se selecciona entre 1-feniletoxicarbonilo, etoxicarbonilo, metoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, fenoxicarbonilo, 4-metoxifenoxicarbonilo y benzoiloxicarbonilo;

3.148 Método 3.147, en el que R^p es 1-feniletoxicarbonilo, opcionalmente en forma (*R*) o (*S*);

3.149 Cualquiera de los métodos 3.146-3.148, en el que R'' se selecciona entre H, alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo), haloalquilo C_{1-6} (p. ej., trifluorometilo, triclorometilo), arilo opcionalmente sustituido (p. ej., fenilo, 4-bromofenilo) y heteroarilo opcionalmente sustituido (p. ej., 2-piridilo);

3.150 Método 3.149, en el que R'' es alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo);

3.151 Método 3.150, en el que R'' es metilo;

3.152 Cualquiera de los métodos 3.146-3.151, en el que el agente de acilación es un cloruro ácido (por ejemplo, $R''-C(=O)-Cl$), un anhídrido ácido (por ejemplo, $R''-C(=O)-O-C(=O)-R''$), o una combinación de un ácido carboxílico (por ejemplo, $R''-COOH$) con un activador o reactivo de acoplamiento (por ejemplo, cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo, cloruro de fosforilo, 1,1-carbonildiimidazol, un reactivo de carbodiimida (por ejemplo, DCC o EDC), o cualquier otro reactivo de acoplamiento peptídico (por ejemplo, HATU, T3P, cloroformato de isobutilo);

3.153 Método 3.152, en el que R'' es alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo), y el agente acilante es un cloruro

ácido (por ejemplo, $R''-C(=O)-Cl$), o un anhídrido ácido (por ejemplo, $R''-C(=O)-O-(C=O)-R''$);

3.154 Cualquiera de los métodos 3.146-3.153, en el que la base se selecciona entre aminas terciarias (p. ej., trimetilamina, trietilamina, *N*-metilmorfolina, *N*-etilmorfolina, tripropilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, tributilamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano), y aminas aromáticas (p. ej., piridina, 2,6-lutidina, picolina, colidina, imidazol, 1-metilimidazol, indol, isoindol, quinolina, isoquinolina, 4-dimetilaminopiridina);

3.155 Método 3.154 en el que la base es piridina;

3.156 Cualquiera de los métodos 3.146-3.155, en el que la reacción comprende además un catalizador, por ejemplo, seleccionado entre 4-dimetilaminopiridina, imidazol, *N*-metilimidazol, óxido de trifenilfosfina, 1-hidroxi-7-azabenzotriazol y *N,N*-dimetilformamida;

3.157 Cualquiera de los métodos 3.146-3.156, en el que el disolvente adecuado es un disolvente no polar o un disolvente aprótico polar;

3.158 Método 3.157, en el que el disolvente no polar se selecciona entre éteres (p. ej., tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, metil terc-butil éter, ciclopentilo metil éter, dioxano), disolventes hidrocarbonados (p. ej., tolueno, n-hexano, n-heptano) y disolventes halogenados (p. ej., diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, clorobenceno);

3.159 Método 3.157, en el que el disolvente aprótico polar se selecciona entre *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, *N*-metil-2-pirrolidinona, dimetilsulfóxido, cetonas (p. ej., acetona, metiletilcetona, metilisobutylcetona), ésteres (por ejemplo, acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de isopropilo) y nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo);

3.160 Método 3.157, en el que el disolvente no polar es diclorometano;

3.161 Cualquiera de los métodos 3.146-3.160, en el que la temperatura de la reacción es de -20 a 60 °C, por ejemplo, de -5 a 40 °C, o de 0 °C a 30 °C, o de 10 °C a 30 °C, o de aproximadamente 25 °C;

3.162 Método 3, o cualquiera de los métodos 3.1-3.161, en el que el método comprende la etapa de hidrolizar estereoselectivamente (p. ej., enantioselectivamente o diastereoselectivamente) hidrolizar un compuesto 6-K en un disolvente adecuado durante un tiempo y en condiciones eficaces para producir una mezcla de estereoisómero 6-L hidrolizado y estereoisómero 6-L' sin reaccionar, en el que R^Y se define como en el método 3.2 o 3.3, en el que R^2 y R^3 se definen como en cualquiera de los métodos 3.4-3.10, y en el que R^P se define como en cualquiera de los métodos 3.109-3.112;

3.163 Método 3.162, en el que R^P se selecciona entre 1-feniletóxicarbonilo, etóxicarbonilo, metóxicarbonilo, t-butoxicarbonilo, isopropoxycarbonilo, fenoxycarbonilo, 4-metoxifenoxycarbonilo y benzoiloxycarbonilo;

3.164 Método 3.163, en el que R^P es 1-feniletóxicarbonilo, opcionalmente en forma (R) o (S);

3.165 Método 3.164, en el que R'' es alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo);

3.166 Método 3.165, en el que R'' es metilo;

3.167 Cualquiera de los métodos 3.162-3.166, en el que la reacción comprende tratar el compuesto 6-K con una enzima, tal como una lipasa o proteasa, por ejemplo, una lipasa o proteasa bacteriana o fúngica;

3.168 Método 3.167, en el que la lipasa o proteasa se deriva de especies de *Candida* (por ejemplo, *Candida rugosa*), especies de *Pseudomonas* (por ejemplo, *Pseudomonas stutzeri*) o especies de *Rhizomucor* (por ejemplo, *Rhizomucor miehei*);

3.169 Cualquiera de los métodos 3.162-3.168, en el que la reacción comprende además un tampón acuoso, por ejemplo, tampón fosfato sódico o tampón fosfato potásico, opcionalmente con un pH de 5-8 (por ejemplo, aproximadamente pH 7);

3.170 Cualquiera de los métodos 3.162-3.169, en el que el disolvente adecuado es un disolvente no polar o un disolvente aprótico polar, agua o una combinación de los mismos;

3.171 Método 3.170, en el que el disolvente no polar se selecciona entre éteres (p. ej., tetrahidrofurano,

2-metiltetrahydrofurano, metil terc-butil éter, ciclopentilo metil éter, dioxano), disolventes hidrocarbonados (p. ej., tolueno, n-hexano, n-heptano) y disolventes halogenados (p. ej., diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, clorobenceno);

- 5 3.172 Método 3.170, en el que el disolvente aprótico polar se selecciona entre *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, *N*-metil-2-pirrolidinona, dimetilsulfóxido, cetonas (por ejemplo, acetona, metiletilcetona, metilisobutilcetona) y nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo);
- 10 3.173 Método 3.170, en el que el disolvente no polar es metil isobutil cetona, en combinación con tampón fosfato sódico acuoso (pH aproximadamente 7);
- 3.174 Cualquiera de los métodos 3.162-3.173, en el que la temperatura de la reacción es de 0 a 50 °C, por ejemplo, de 10 a 40 °C, o de 10 °C a 30 °C, o aproximadamente 20 °C;
- 15 3.175 Cualquiera de los métodos 3.162-3.174, en el que el compuesto 6-L y el compuesto 6-L' se purifican y aíslan por separado;
- 20 3.176 Método 3, o cualquiera de los métodos 3.1-3.175, en el que el método comprende la etapa de convertir un compuesto 6-B en un compuesto 6-B' sustituyendo el grupo X por un grupo X diferente, en el que R⁷ es como se define en el método 3.2 o 3.3, en el que R² y R³ son como se definen en cualquiera de los métodos 3.4-3.10, en el que el grupo X del compuesto 6-B es un sulfonato (por ejemplo, 4-toluenosulfonato, mesilato, nosilato, bencenosulfonato, triflato);
- 25 3.177 Método 3.176, en el que el grupo X del compuesto 6-B' es un haluro (por ejemplo, cloruro, bromuro o yoduro);
- 3.178 Método 3.177, en el que el grupo X del compuesto 6-B es 4-toluenosulfonato y el grupo X del compuesto 6-B' es bromuro;
- 30 3.179 Método 3.176, 3.177 o 3.178, en el que el método comprende tratar el compuesto 6-B con una sal de haluro inorgánico (por ejemplo, la sal de litio, sodio, potasio o cesio de cloruro, bromuro o yoduro) en un disolvente adecuado;
- 35 3.180 Método 3.179, en el que el haluro inorgánico es bromuro de litio;
- 3.181 Cualquiera de los métodos 3.176-3.180, en el que el disolvente adecuado es un disolvente no polar o un disolvente aprótico polar;
- 40 3.182 Método 3.181, en el que el disolvente no polar se selecciona entre éteres (p. ej., tetrahydrofurano, 2-metiltetrahydrofurano, metil terc-butil éter, ciclopentilo metil éter, dioxano), disolventes hidrocarbonados (p. ej., tolueno, n-hexano, n-heptano) y disolventes halogenados (p. ej., diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, clorobenceno);
- 45 3.183 Método 3.181, en el que el disolvente aprótico polar se selecciona entre *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, *N*-metil-2-pirrolidinona, dimetilsulfóxido, nitrilos (p. ej., acetonitrilo) y ésteres (p. ej., acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de isopropilo);
- 3.184 Método 3.181, en el que el disolvente aprótico polar es *N*-metil-2-pirrolidinona;
- 50 3.185 Cualquiera de los métodos 3.176-3.184, en el que la temperatura de la reacción es de 20 a 120 °C, p. ej., de 20 a 100 °C, o de 40 °C a 60 °C;
- 55 3.186 Método 3, o cualquiera de los métodos 3.1 a 3.185, en el que el método comprende la etapa de tratar un compuesto 6-B o 6-B' con una fuente de sulfito durante un tiempo y en condiciones eficaces para producir el ácido sulfónico 7-A, en el que R⁷ es como se define en los métodos 3.2 o 3.3, en el que R² y R³ son como se definen en cualquiera de los métodos 3.4-3.10, en el que el grupo X del compuesto 6-B se selecciona entre haluro (por ejemplo, cloruro, bromuro, yoduro), sulfonato (por ejemplo, 4-toluenosulfonato, mesilato, nosilato, bencenosulfonato, triflato), y oxifosfonio (por ejemplo, oxitrifetilfosfonio), o el grupo X del compuesto 6-B' es haluro (por ejemplo, bromuro, cloruro o yoduro);
- 60 3.187 Método 3.186, en el que el grupo X del compuesto 6-B o 6-B' es haluro, opcionalmente en el que el haluro es bromuro o yoduro;
- 65 3.188 Método 3.186 o 3.187 en el que la fuente de sulfito es una sal inorgánica de sulfito o bisulfito, por ejemplo, la sal de litio, sodio, potasio o cesio del sulfito o bisulfito;

3.189 Método 3.188 en el que la fuente de sulfito es sulfito sódico;

3.190 Cualquiera de los métodos 3.186-3.189, en el que el disolvente adecuado es un disolvente no polar, un disolvente aprótico polar, agua o una combinación de los mismos;

3.191 Método 3.190, en el que el disolvente no polar se selecciona entre éteres (p. ej., tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, metil terc-butil éter, ciclopentilo metil éter, dioxano), disolventes hidrocarbonados (p. ej., tolueno, n-hexano, n-heptano) y disolventes halogenados (p. ej., diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, clorobenceno);

3.192 Método 3.190, en el que el disolvente aprótico polar se selecciona de entre *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, *N*-metil-2-pirrolidinona, dimetilsulfóxido, nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo), cetonas (por ejemplo, acetona, metiletilcetona, metilisobutilcetona) y ésteres (por ejemplo, acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de isopropilo);

3.193 Método 3.190, en el que el disolvente es una mezcla de acetona y agua;

3.194 Cualquiera de los métodos 3.186-3.193, en el que la temperatura de la reacción es de 20 a 120 °C, p. ej., de 40 a 100 °C, o de 50 °C a 70 °C;

3.195 Método 3, o cualquiera de los Métodos 3.1-3.194, en el que el método comprende la etapa de tratar un ácido sulfónico 7-A con (1) un agente clorante y opcionalmente un catalizador en un disolvente adecuado, seguido de (2) una fuente de amoníaco en un disolvente adecuado, durante un tiempo y en condiciones eficaces para formar un compuesto de sulfonamida 6-F, en el que R^7 es como se define en el Método 3.2 o 3.3, en el que R^2 y R^3 son como se definen en cualquiera de los Métodos 3.4-3.10;

3.196 Método 3.195, en el que el agente clorante se selecciona entre cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo, cloruro de sulfurilo, oxiclururo de fósforo (V), tricloruro de fósforo y pentacloruro de fósforo;

3.197 Método 3.196, en el que el agente clorante es cloruro de oxalilo;

3.198 Cualquiera de los métodos 3.195-3.197, en el que la etapa de reacción (1) comprende además un catalizador, por ejemplo, 4-dimetilaminopiridina o *N,N*-dimetilformamida;

3.199 Cualquiera de los métodos 3.195-3.198, en el que el disolvente adecuado es un disolvente no polar o un disolvente aprótico polar, o en el que el disolvente es el agente clorante puro (por ejemplo, cloruro de tionilo);

3.200 Método 3.199, en el que el disolvente no polar se selecciona entre éteres (p. ej., tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, metil terc-butil éter, ciclopentilo metil éter, dioxano), disolventes hidrocarbonados (p. ej., tolueno, n-hexano, n-heptano) y disolventes halogenados (p. ej., diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, clorobenceno);

3.201 Método 3.199, en el que el disolvente aprótico polar se selecciona entre *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, *N*-metil-2-pirrolidinona, dimetilsulfóxido, ésteres (p. ej., acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de isopropilo) y nitrilos (p. ej., acetonitrilo);

3.202 Método 3.199, en el que el disolvente es tetrahidrofurano;

3.203 Cualquiera de los métodos 3.195-3.202, en el que la fuente de amoníaco se selecciona entre amoníaco gaseoso disuelto en cualquiera de los disolventes previstos en los métodos 3.199-3.202, amoníaco gaseoso, amoníaco acuoso y sustitutos del amoníaco (por ejemplo, hexametildisilazano);

3.204 Método 3.203, en el que la fuente de amoníaco es amoníaco acuoso;

3.205 Cualquiera de los métodos 3.195-3.204, en el que la temperatura de la reacción para la etapa (1) y la etapa (2) se selecciona independientemente entre -10 y 100 °C, 0 y 50 °C, 0 y 30 °C, y 20 y 30 °C;

3.206 Cualquiera de los métodos 3.195-3.205, en el que la etapa (1) comprende combinar el compuesto 7-A con el catalizador y el disolvente adecuado a una temperatura de 0 a 30 °C, seguido de la adición del agente clorante, agitando la reacción durante un período de tiempo de 0,1 a 2 horas (p. ej., 0,5 a 1 hora), seguida de la etapa (2) que comprende añadir la mezcla de reacción de la etapa (1) a un reactor que contiene la fuente de amoníaco y agitar la reacción durante un período de tiempo de 0,1 a 2 horas (por ejemplo, de 0,1 a 0,5 horas) a una temperatura comprendida entre 10 y 30 °C;

3.207 Método 3, o cualquiera de los métodos 3.1-3.206, en el que el método comprende la etapa de

acilación de un compuesto 6-H con un agente de acilación y una base en un disolvente adecuado durante un tiempo y en condiciones eficaces para formar el compuesto diacil 8-A, en el que R^7 se define como en el método 3.2 o 3.3, en el que R^2 y R^3 son como se definen en cualquiera de los métodos 3.4-3.10, y en el que R^k es un grupo sililo;

3.208 Método 3.207 en el que R^k se selecciona entre un grupo trialquilsililo (p. ej., trimetilsililo, trietilsililo, tripropilsililo, triisopropilsililo, t-butildimetilsililo), un grupo dialquilsililo (p. ej., dimetilfenilsililo), un grupo alquildiarilsililo (p. ej., t-butildifenilsililo) y un grupo triarilsililo (p. ej., trifenilsililo);

3.209 Método 3.208, en el que R^k se selecciona entre terc-butildimetilsililo, terc-butildifenilsililo, dimetilfenilsililo, trimetilsililo, trietilsililo y triisopropilsililo;

3.210 Método 3.209, en el que R^k es terc-butildimetilsililo;

3.211 Cualquiera de los métodos 3.207-3.210, en el que R'' se selecciona entre H, alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo), halo-alquilo C_{1-6} (p. ej., trifluorometilo, triclorometilo), arilo opcionalmente sustituido (p. ej., fenilo, 4-bromofenilo) y heteroarilo opcionalmente sustituido (p. ej., 2-piridilo),

3.212 Método 3.211, en el que R'' es alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo);

3.213 Método 3.212, en el que R'' es metilo;

3.214 Cualquiera de los métodos 3.207-3.213, en el que el agente de acilación es un cloruro ácido (por ejemplo, $R''-C(=O)-Cl$), un anhídrido ácido (por ejemplo, $R''-C(=O)-O-(C=O)-R''$), o una combinación de un ácido carboxílico (por ejemplo, $R''-COOH$) con un activador o reactivo de acoplamiento (por ejemplo, cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo, cloruro de fosforilo, 1,1-carbonildiimidazol, un reactivo de carbodiimida (por ejemplo, DCC o EDC), o cualquier otro reactivo de acoplamiento peptídico (por ejemplo, HATU, T3P, cloroformato de isobutilo);

3.215 Método 3.214, en el que R'' es alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo), y el agente acilante es un cloruro de ácido (por ejemplo, $R''-C(=O)-Cl$), un anhídrido de ácido (por ejemplo, $R''-C(=O)-O-(C=O)-R''$);

3.216 Método 3.215, en el que R'' es metilo y el agente de acilación es cloruro de acetilo;

3.217 Cualquiera de los métodos 3.207-3.216, en el que la base se selecciona entre aminas terciarias (p. ej., trimetilamina, trietilamina, *N*-metilmorfolina, *N*-etilmorfolina, tripropilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, tributilamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano), aminas aromáticas (p. ej., piridina, pirimidina, piridazina, pirazina, 2,6-lutidina, picolina, colidina, imidazol, 1-metilimidazol, indol, isoindol, quinoleína, isoquinolina, 4-dimetilaminopiridina), bases amidicas (p. ej., hexametildisilazida de sodio, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida de potasio, diisopropilamida de litio, diisopropilamida de sodio, diisopropilamida de potasio), y alcóxidos (p. ej., metóxido de sodio, etóxido de sodio, t-butoxido de sodio, metóxido de potasio, etóxido de potasio, t-butoxido de potasio, t-butoxido de litio, t-pentóxido de potasio, t-pentóxido de sodio, t-pentóxido de litio, isopropóxido de sodio, isopropóxido de potasio, isopropóxido de litio);

3.218 Método 3.217 en el que la base es una amina aromática seleccionada entre piridina, pirimidina, piridazina y pirazina;

3.219 Cualquiera de los métodos 3.207-3.218, en el que la reacción comprende además un catalizador, por ejemplo, seleccionado entre 4-dimetilaminopiridina, imidazol, *N*-metilimidazol, óxido de trifenilfosfina, 1-hidroxi-7-azabenzotriazol y *N,N*-dimetilformamida;

3.220 Cualquiera de los métodos 3.207-3.219, en el que el disolvente adecuado es un disolvente no polar o un disolvente aprótico polar;

3.221 Método 3.220, en el que el disolvente no polar se selecciona entre éteres (p. ej., tetrahydrofurano, 2-metiltetrahydrofurano, metil terc-butil éter, ciclopentilo metil éter, dioxano), disolventes hidrocarbonados (p. ej., tolueno, n-hexano, n-heptano) y disolventes halogenados (p. ej., diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, clorobenceno);

3.222 Método 3.220, en el que el disolvente aprótico polar se selecciona entre *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, *N*-metil-2-pirrolidinona, dimetilsulfóxido, cetonas (p. ej., acetona, metiletilcetona, metilisobutylcetona), ésteres (por ejemplo, acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de isopropilo) y nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo);

3.223 Método 3.220, en el que el disolvente es acetonitrilo;

3.224 Cualquiera de los métodos 3.207-3.223, en el que la temperatura de la reacción es de -20 a 50 °C, por ejemplo, de -5 a 40 °C, o de 0 °C a 30 °C, o de 10 °C a 30 °C, o de aproximadamente 20 °C;

3.225 Método 3, o cualquiera de los métodos 3.1-3.224, en el que el método comprende la etapa de hidrolizar estereoselectivamente (por ejemplo, enantioselectivamente o diastereoselectivamente) hidrolizar un compuesto 8-A en un disolvente adecuado durante un tiempo y en condiciones eficaces para producir un estereoisómero hidrolizado 8-B, en el que R⁷ se define como en el Método 3.2 o 3.3, en el que R² y R³ son como se definen en cualquiera de los Métodos 3.4-3.10, y en el que R" es como se define en cualquiera de los Métodos 3.211-3.213;

3.226 Método 3.225, en el que R" es alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo);

3.227 Método 3.226, en el que R" es metilo;

3.228 Cualquiera de los métodos 3.225-3.227, en el que la reacción comprende tratar el compuesto 8-B con una enzima, tal como una lipasa o proteasa, por ejemplo, una lipasa o proteasa bacteriana o fúngica;

3.229 Método 3.228, en el que la lipasa o proteasa se deriva de especies de *Carica* (por ejemplo, *Carica papaya*);

3.230 Cualquiera de los métodos 3.225-3.229, en el que la reacción comprende además un tampón acuoso, por ejemplo, tampón fosfato sódico o tampón fosfato potásico, opcionalmente con un pH de 5-8 (por ejemplo, aproximadamente pH 7);

3.231 Cualquiera de los métodos 3.225-3.230, en el que el disolvente adecuado es un disolvente no polar o un disolvente aprótico polar, agua o una combinación de los mismos;

3.232 Método 3.231, en el que el disolvente no polar se selecciona entre éteres (p. ej., tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, metil terc-butil éter, ciclopentilo metil éter, dioxano), disolventes hidrocarbonados (p. ej., tolueno, n-hexano, n-heptano) y disolventes halogenados (p. ej., diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, clorobenceno);

3.233 Método 3.231, en el que el disolvente aprótico polar se selecciona entre *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, *N*-metil-2-pirrolidinona, dimetilsulfóxido, cetonas (por ejemplo, acetona, metiletilcetona, metilisobutylcetona) y nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo);

3.234 Método 3.231, en el que el disolvente no polar es metil isobutil cetona, en combinación con tampón fosfato sódico acuoso (pH aproximadamente 7);

3.235 Cualquiera de los métodos 3.225-3.234, en el que la temperatura de la reacción es de 0 a 50 °C, por ejemplo, de 10 a 40 °C, o de 20 °C a 40 °C, o de aproximadamente 30 °C;

3.236 Método 3, o cualquiera de los Métodos 3.1-3.235, en el que el Método produce un compuesto según uno o más de los Compuestos 6-B, 6-B', 6-C, 6-D, 6-E, 6-F, 6-G, 6-H, 6-I, 6-J, 6-K, 6-L, 6-L', 7-A, 8-A, y 8-B;

3.237 Método 3.236 en el que en uno o más de dichos compuestos, R^y es H, R² es H o alquilo C₁₋₃ (p. ej., metilo), R³ es H o alquilo C₁₋₃ (p. ej., metilo), X es 4-toluenosulfonilo o bromo, R^e es 2-pirimidilo, M es Na, R^k es trialquilsililo (p. ej., terc-butildimetilsililo), R^p es -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆(arilo) (p. ej., 1-feniletotoxicarbonilo, opcionalmente en forma (R) o (S)), y R" es alquilo C₁₋₃ (p. ej., metilo);

3.238 Método 3.237, en el que en uno o más de dichos compuestos R² y R³ son H, o R² y R³ son metilo, o R² es H y R³ es metilo;

3.239 Método 3.238, en el que en uno o más de dichos compuestos R² es H y R³ es metilo;

3.240 Método 3, o cualquiera de los Métodos 3.1-3.239, en el que el Método produce un compuesto según uno o más de los Compuestos 9-A, 9-B, 9-C, 9-D, o 9-E;

3.241 Método 3.240, en el que uno o varios de dichos compuestos 9-A, 9-B, 9-C, 9-D o 9-E se obtienen según uno o varios de los métodos 4 o 4.1 y siguientes, o 5 o 5.1 y siguientes;

3.242 Método 3.240 o 3.241, en el que en uno o más de dichos compuestos, R^x es H, R^y es H, R^2 y R^3 son independientemente H o alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo), R^4 es H, R^5 es alquilo C_{1-3} (p. ej., metilo), R^6 es halógeno (p. ej., cloro), y/o R^{12} es H, o $-C(O)-R^1$, donde R^1 se selecciona de entre alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido (p. ej., metilo), alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido (p. ej., (S)-1-feniletoksi), o heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido (p. ej., 1-metil-3-metoxi-1*H*-pirazol-4-ilo);

3.243 Método 3.242, en el que en uno o más de dichos compuestos, R^x es H, R^y es H, R^2 y R^3 son independientemente H o metilo, R^4 es H, R^5 es metilo y R^6 es cloro;

3.244 Método 3.243, en el que en uno o más de dichos compuestos R^2 y R^3 son H, o R^2 y R^3 son metilo, o R^2 es H y R^3 es metilo;

3.245 Método 3.244, en el que en uno o más de dichos compuestos R^2 es H y R^3 es metilo;

3.246 Cualquiera de los métodos 3.240-3.245, en el que en el compuesto 9-C, R^{12} es $-C(O)-R^1$, y R^1 se selecciona de entre alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquinil C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , arilo C_{6-10} , heterocicloalquilo de 3-12 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, y $-NR^8R^9$, en el que dichos alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquinil C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , arilo C_{6-10} , heterocicloalquilo de 3-12 miembros, y heteroarilo de 5-10 miembros están opcionalmente sustituidos con 1-5 grupos R^{10} ; donde cada R^8 y R^9 son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , haloalquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo de 3-2 miembros, arilo C_{6-10} , o heteroarilo de 5-10 miembros, o R^8 y R^9 junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclo de 3-12 miembros, donde cada R^8 y R^9 son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , haloalquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo de 5-10 miembros, arilo C_{6-10} o heteroarilo de 5-10 miembros, o R^8 y R^9 junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclo de 3-12 miembros, en el que dichos alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , haloalquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo de 3-12 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-10 miembros están opcionalmente sustituidos con 1-5 grupos R^{10} ; donde cada uno de dichos grupos R^{10} se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , haloalquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo de 3-12 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, halógeno, oxo, $-OR^a$, y $-NR^aR^b$; donde R^a y R^b son independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

3.247 Método 3.246, en el que en el compuesto 9-C, R^{12} es $-C(O)-R^1$, y R^1 es heteroarilo de 5-10 miembros (p. ej., oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, imidazolilo), opcionalmente sustituido con 1-5 grupos R^{10} ; en el que cada uno de dichos grupos R^{10} se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y halógeno;

3.248 Método 3.247, donde en el compuesto 9-C, R^{12} es $-C(O)-R^1$, y R^1 es pirazolilo o imidazolilo, opcionalmente sustituido con 1-5 grupos R^{10} ; donde cada uno de dichos grupos r^{10} es independientemente alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo) o alcoxi C_{1-6} (p. ej., metoxi);

3.249 Método 3.247, en el que en el compuesto 9-C, R^{12} es $-C(O)-R^1$, y R^1 es pirazolilo opcionalmente sustituido por 1-3 alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo) o alcoxi C_{1-6} (p. ej., metoxi), por ejemplo R^1 es 3-metoxi-1-metil-1*H*-pirazolilo;

3.250 Método 3, o cualquiera de los métodos 3.1-3.249, en el que el método produce un compuesto según el Compuesto I;

3.251 Método 3.250, en el que el Compuesto I es un Compuesto I(a);

3.252 Método 3.251 o 3.251, en el que el Compuesto I o I(a) se fabrica según uno o varios de los métodos 4 o 4.1, y siguientes, o 5 o 5.1, y siguientes;

3.253 Cualquiera de los métodos 3.250-3.252, en el que en el Compuesto I o I(a), R^2 y R^3 son independientemente H o alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo), R^4 es H, R^5 es alquilo C_{1-3} (p. ej., metilo), R^6 es halógeno (p. ej., cloro), y/o R^{12} es $-C(O)-R^1$, y R^1 se selecciona entre alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , arilo C_{6-10} , heterocicloalquilo de 3-12 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, y $-NR^8R^9$, donde dicho alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , arilo C_{6-10} , heterocicloalquilo de 3-12 miembros y heteroarilo de 5-10 miembros están opcionalmente sustituidos con 1-5 grupos R^{10} ; donde cada R^8 y R^9 son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , haloalquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo de 3-12 miembros, arilo C_{6-10} , o heteroarilo de 5-10 miembros, o R^8 y R^9 junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclo de 3-12 miembros, donde cada R^8 y R^9 son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , haloalquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo de 3-12 miembros, arilo C_{6-10} o heteroarilo de 5-10 miembros, o R^8 y R^9 junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclo de 3-12 miembros, en el que dichos alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , haloalquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo de 3-12 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-10

miembros están opcionalmente sustituidos con 1-5 grupos R^{10} ; donde cada uno de dichos grupos R^{10} se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , haloalquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo de 3-12 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, halógeno, oxo, $-OR^a$, y $-NR^aR^b$; donde R^a y R^b son independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

3.254 Método 3.253, en el que en el Compuesto I o I(a), R^2 y R^3 son independientemente H o metilo, R^4 es H, R^5 es metilo y R^6 es cloro;

3.255 Método 3.254, en el que en el Compuesto I o I(a), R^2 y R^3 son H, o R^2 y R^3 son metilo, o R^2 es H y R^3 es metilo;

3.256 Método 3.255, en el que en el Compuesto I o I(a), R^2 es H y R^3 es metilo;

3.257 Cualquiera de los métodos 3.253-3.256, en el que en el Compuesto I o I(a), R^{12} es $-C(O)-R^1$, y R^1 es heteroarilo de 5-10 miembros (p. ej., oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, imidazolilo), opcionalmente sustituido con 1-5 grupos R^{10} ; en el que cada uno de dichos grupos R^{10} se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y halógeno;

3.258 Método 3.257, en el que en el Compuesto I o I(a), R^{12} es $-C(O)-R^1$, y R^1 es pirazolilo o imidazolilo, opcionalmente sustituido con 1-5 grupos R^{10} ; en el que cada uno de dichos grupos R^{10} es independientemente alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo) o alcoxi C_{1-6} (p. ej., metoxi);

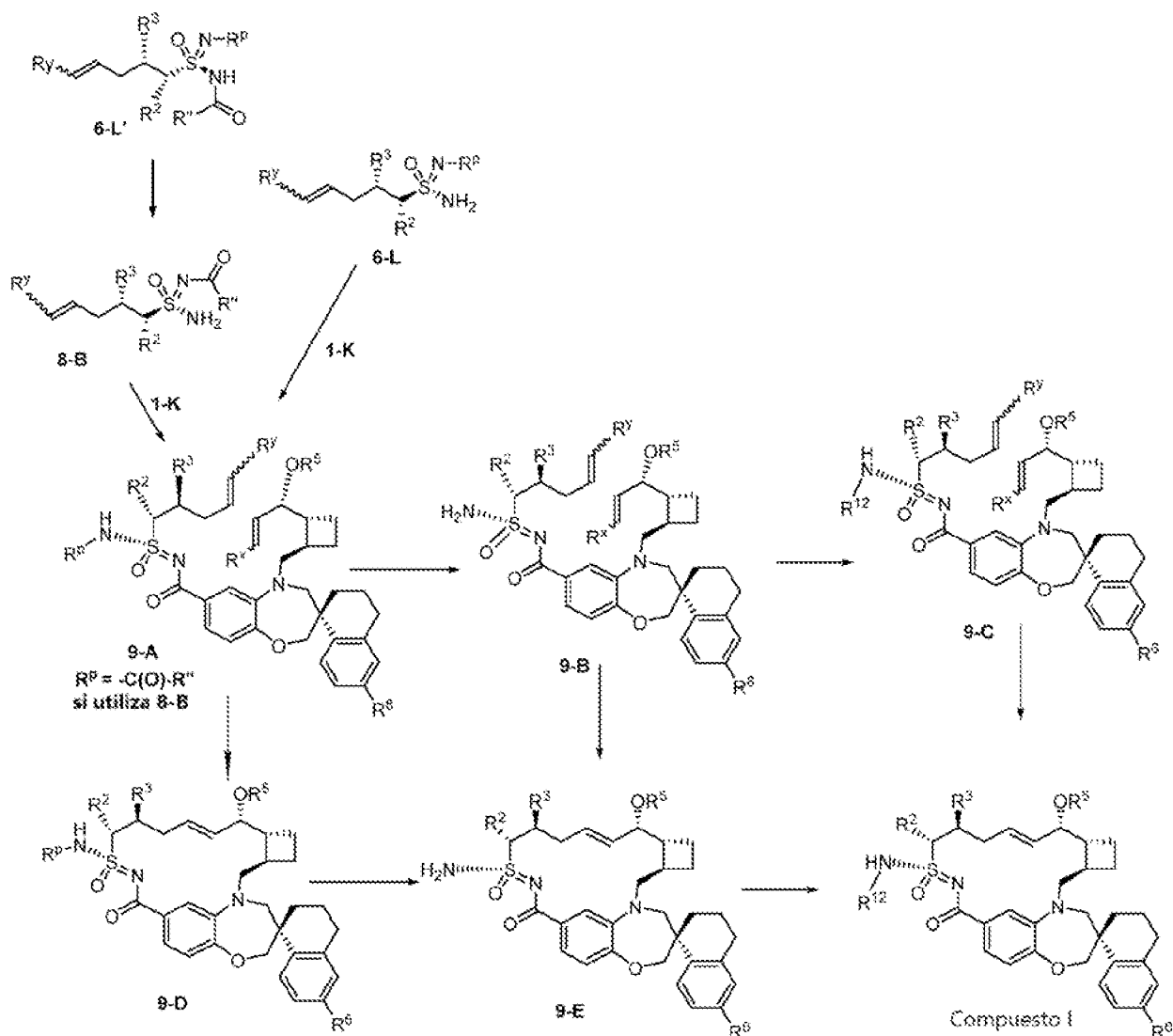
3.259 Método 3.258, en el que en el Compuesto I o I(a), R^{12} es $-C(O)-R^1$, y R^1 es pirazolilo opcionalmente sustituido por 1-3 alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo) o alcoxi C_{1-6} (p. ej., metoxi), por ejemplo R^1 es 3-metoxi-1-metil-1H-pirazolilo;

3.260 Cualquiera de los métodos 3.240-3.259, en el que en uno o más del compuesto 9-E, el Compuesto I o el Compuesto I(a), --- es un doble enlace;

3.261 Método 3, o cualquiera de los métodos 3.1-3.260, en el que el método produce el compuesto 1;

3.262 Método 3, o cualquiera de los métodos 3.1-3.261, en el que el método comprende además cualquiera de las etapas descritas en cualquiera de los métodos 1, *et seq.*, 2, *et seq.*, 4, *et seq.*, y 5, *et seq.*

[0024] También se divulga un método (Método 4) para hacer un compuesto seleccionado de uno o más de los Compuestos 9-A, 9-B, 9-C, 9-D, 9-E, y el Compuesto I o I(a), como se describe en el presente documento, en el que el método comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto precursor con uno o más reactivos en un disolvente adecuado durante un tiempo y en condiciones eficaces para formar el compuesto producto. El método 4 se refiere generalmente a la formación del fragmento cíclico SNO-CB-TC (incluida la etapa de metátesis de cierre del anillo) y la unión del fragmento de cadena lateral (SC), incluidos los intermedios avanzados 9-B, 9-C y 9-E, así como la evolución de dichos intermedios al compuesto 1. Sin estar limitado en el orden o combinación de etapas empleadas, las posibles realizaciones del Método 4 pueden incluir cualquiera de las etapas mostradas en el Esquema 9.



Esquema 9

[0025] En particular, se describe el siguiente método 4:

4.1 Método 4, en el que el método comprende la etapa de desprotección de un compuesto 6-L' con un agente de desprotección en un disolvente adecuado durante un tiempo y en condiciones eficaces para producir el estereoisómero invertido 8-B, en el que R^7 es como se define en el método 3.2 o 3.3, en el que R^2 y R^3 son como se definen en cualquiera de los métodos 3.4-3.10, y en el que R^p es como se define en cualquiera de los métodos 3.109-3.112, y en el que R'' es como se define en cualquiera de los métodos 3.211-3.213;

4.2 Método 4.1, en el que R^p se selecciona entre 1-feniletoxicarbonilo, etoxicarbonilo, metoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, fenoxicarbonilo, 4-metoxifenoxicarbonilo y benzoiloxicarbonilo;

4.3 Método 4.2, en el que R^p es 1-feniletoxicarbonilo, opcionalmente en forma (R) o (S);

4.4 Cualquiera de los métodos 4.1-4.3, en el que R'' es alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo);

4.5 Método 4.4, en el que R'' es metilo;

4.6 Cualquiera de los métodos 4.1-4.5, en el que el reactivo de desprotección se selecciona entre una

base inorgánica (p. ej., hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, bicarbonato de potasio, carbonato de potasio, carbonato de litio, fosfato de sodio (mono-, di- o tri-básico), fosfato de potasio (mono-, di- o tri-básico), opcionalmente como una solución acuosa del mismo), un ácido inorgánico (por ejemplo, una solución acuosa del mismo o una solución en un disolvente orgánico), un agente fluorado (por ejemplo, ácido fluorhídrico, fluoruro de hidrógeno piridina, fluoruro de hidrógeno trietilamina, fluoruro de potasio, fluoruro de sodio, fluoruro de litio, fluoruro de cesio, fluoruro de tetrametilamonio, fluoruro de tetraetilamonio, fluoruro de tetrabutilamonio, trihidrofluoruro de trietilamina, difluorotrifenílsilicato de tetrabutilamonio, opcionalmente en un disolvente orgánico), un agente de hidrogenación (p. ej. hidrógeno en combinación con un catalizador heterogéneo (por ejemplo, un catalizador de metal de transición) o un catalizador homogéneo (p. ej., un complejo soluble de metal de transición), como Pd, Pd/C, Pt, Ru/C, níquel de Raney, complejos de Ru, complejos de Rh, PtO₂, complejos de Pt, complejos de Pd, complejos de Ir, o un sistema de hidrogenación por transferencia de fase, como formiato de amonio en combinación con un catalizador de paladio o platino (p. ej., Pd, Pd/C, Pt, PtO₂)), que opcionalmente comprende además un agente de transferencia de fase, o una enzima;

4.7 Método 4.6, en el que el agente de desprotección es un ácido, por ejemplo, seleccionado entre ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido canforosulfónico, piridiniump-toluenosulfonato, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico (por ejemplo, HCl acuoso, HCl en éter, HCl en metanol, HCl en isopropanol), ácido bromhídrico, ácido acético, ácido fórmico, ácido fosfórico y ácido oxálico, opcionalmente en el que el ácido es ácido trifluoroacético;

4.8 Cualquiera de los métodos 4.1-4.7, en el que el disolvente adecuado es un disolvente no polar o un disolvente aprótico polar;

4.9 Método 4.8, en el que el disolvente no polar se selecciona entre éteres (p. ej., tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, metil terc-butil éter, ciclopentilo metil éter, dioxano), disolventes hidrocarbonados (p. ej., tolueno, n-hexano, n-heptano) y disolventes halogenados (p. ej., diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, clorobenceno);

4.10 Método 4.8, en el que el disolvente aprótico polar se selecciona entre *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, *N*-metil-2-pirrolidinona, dimetilsulfóxido, ésteres (p. ej., acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de isopropilo) y nitrilos (p. ej., acetonitrilo);

4.11 Método 4.8, en el que el disolvente es diclorometano;

4.12 Cualquiera de los métodos 4.1-4.11, en el que la temperatura de la reacción es de 50 a 50 °C, por ejemplo, de 0 a 40 °C, o de 10 °C a 30 °C, o aproximadamente 20 °C;

4.13 Método 4, o cualquiera de los métodos 4.1-4.12, en el que el método comprende la etapa de condensar un compuesto de sulfonimidamida 8-B o un compuesto de sulfonimidamida 6-L con ácido carboxílico 1-K usando un activador de ácido, una base y, opcionalmente, un promotor, en un disolvente adecuado durante un tiempo y en condiciones eficaces para formar el compuesto de N-acil sulfonimidamida 9-A, en el que R⁷ se define como en el método 3.109-3.112.2 o 3.3, en el que R² y R³ se definen como en cualquiera de los métodos 3.4-3.10, y en el que R^p del compuesto 6-L se define como en cualquiera de los métodos 3.109-3.112, en el que Rⁿ del compuesto 8-B se define como en cualquiera de los métodos 3.211-3.213, en el que R^x se define como en el método 1.18 o 1.19, en el que R⁵ se define como en cualquiera de los métodos 1.75-1.78, y en el que R⁶ es hidrógeno o halógeno;

4.14 Método 4.13, en el que R^p se selecciona entre 1-feniletoxicarbonilo, etoxicarbonilo, metoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, fenoxicarbonilo, 4-metoxifenoxicarbonilo y benzoiloxicarbonilo;

4.15 Método 4.14, en el que R^p es 1-feniletoxicarbonilo, opcionalmente en forma (*R*) o (*S*);

4.16 Cualquiera de los métodos 4.13-4.15, en el que Rⁿ es alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo);

4.17 Método 4.16, en el que Rⁿ es metilo;

4.18 Cualquiera de los métodos 4.13-4.17, en el que el activador ácido se selecciona entre *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida clorhidrato (EDC-HCl), carbonildiimidazol (CDI), anhídrido propilfosfónico (T3P), 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido hexafluorofosfato (HATU), cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metil-morfolinio (DMTMM), cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, cloruro de (clorometileno)-dimetiliminio, cloroformato de isobutilo, *N,N,N,N'*-tetrametilcloroformamidinio hexafluorofosfato (TCFH), *N,N'*-diisopropilcarbodiimida, *N,N'*-

diclohexilcarbodiimida, clorofosfato de difenilo, cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo, 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (CDMT), $(\text{PhO})_2\text{POCl}$, cloruro de oxalilo $((\text{COCl})_2)$ y cloruro de tionilo (SOCl_2) ;

4.19 Método 4.18, en el que el activador ácido es clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida(EDC HCl);

4.20 Cualquiera de los métodos 4.13-4.19, en el que la base se selecciona entre aminas terciarias (p. ej., *N*-metilmorfolina, trietilamina, tripropilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, tributilamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, DABCO), aminas aromáticas (p. ej., piridina, 2,6-lutidina, colidina, imidazol, 1-metilimidazol), bases inorgánicas (p. ej., carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de calcio y derivados del bicarbonato, fosfato mono, di y tri básico de potasio y sodio);

4.21 Método 4.20, en el que la base es imidazol; o en una realización, la base es 1-metilimidazol;

4.22 Cualquiera de los métodos 4.13-4.21, en el que la reacción comprende un promotor seleccionado entre 4-dimetilaminopiridina (DMAP), *N*-metilimidazol, 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBt);

4.23 Cualquiera de los métodos 4.13-4.22, en el que el activador ácido es EDC-HCl, la base es 1-metilimidazol y el promotor es DMAP;

4.24 Cualquiera de los métodos 4.13-4.23, en el que el disolvente adecuado es un disolvente no polar o un disolvente aprótico polar, o una combinación con agua de los mismos;

4.25 Método 4.24, en el que el disolvente se selecciona entre éteres (p. ej., tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, metil *tert*-butil éter, ciclopentilo metil éter, dioxano), disolventes hidrocarbonados (p. ej., tolueno, *n*-hexano, *n*-heptano) y disolventes halogenados (p. ej., diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, clorobenceno);

4.26 Método 4.24, en el que el disolvente se selecciona entre éteres (p. ej., tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, metil *tert*-butil éter, ciclopentilo metil éter), ésteres (p. ej., acetato de etilo, acetato de isopropilo), disolventes apróticos polares (p. ej., *N,N*-dimetilacetamida, *N*-metil-2-pirrolidinona, dimetilsulfóxido, *N*-metil-2-pirrolidona (NMP)), nitrilos (p. ej., acetonitrilo), disolventes de hidrocarburos (p. ej., tolueno), cetonas (acetona, 2-butanona, 4-metil-2-pentanona), alcoholes (2-propanol); disolventes halogenados (p. ej., diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, clorobenceno), *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, *N*-metil-2-pirrolidinona, dimetilsulfóxido, ésteres (p. ej., acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de isopropilo) y nitrilos (p. ej., acetonitrilo);

4.27 Método 4.24, en el que el disolvente es *N,N*-dimetilformamida. En una realización, el disolvente es acetonitrilo;

4.28 Cualquiera de los métodos 4.13-4.27, en el que la temperatura de la reacción es de -50 a 50 °C, p. ej., de 0 a 40 °C, o de 10 °C a 30 °C, o de 0 °C a 80 °C, o aproximadamente 20 °C;

4.29 Método 4, o cualquiera de los métodos 4.1-4.28, en el que el método comprende la etapa de desprotección de un compuesto 9-A durante un tiempo y en condiciones eficaces para formar un compuesto 9-B, o de desprotección de un compuesto 9-D durante un tiempo y en condiciones eficaces para formar un compuesto 9-E, utilizando un agente de desprotección en un disolvente adecuado, en el que R^y se define como en el método 3.2 o 3.3, en el que R^2 y R^3 se definen como en cualquiera de los métodos 3.4-3.10, y en el que R^p se define como en cualquiera de los métodos 3.109-3.112 o como $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}''$, en el que R'' se define como en cualquiera de los métodos 3.211-3.213, en el que R^x se define como en el método 1.18 o 1.19, en el que R^5 se define como en cualquiera de los métodos 1.75-1.78, y en el que r^6 es hidrógeno o halógeno;

4.30 Método 4.29, en el que R^p se selecciona entre 1-feniletoxicarbonilo, etoxicarbonilo, metoxicarbonilo, *t*-butoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, fenoxicarbonilo, 4-metoxifenoxicarbonilo y benzoiloxicarbonilo;

4.31 Método 4.30, en el que R^p es 1-feniletoxicarbonilo, opcionalmente en forma (*R*) o (*S*);

4.32 Cualquiera de los métodos 4.31, en el que R^p es $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}''$, y R'' es alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo);

4.33 Método 4.32, en el que R'' es metilo;

- 5 4.34 Cualquiera de los métodos 4.29-4.33, en el que el reactivo de desprotección se selecciona entre una base inorgánica (p. ej., una solución acuosa de la misma), un ácido inorgánico (p. ej., una solución acuosa del mismo o una solución en un disolvente orgánico), un agente fluorado (p. ej., en un disolvente orgánico), un agente de hidrogenación (p. ej., hidrógeno en combinación con un catalizador heterogéneo (p. ej., un catalizador de metal de transición) o un catalizador homogéneo (p. ej., un complejo de metal de transición soluble), o un sistema de hidrogenación por transferencia de fase), que opcionalmente comprende además un agente de transferencia de fase, o una enzima;
- 10 4.35 Método 4.34, en el que el reactivo de desprotección se selecciona entre hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, metóxido de sodio, metóxido de potasio, etóxido de sodio, etóxido de potasio, isopropóxido de sodio, isopropóxido de potasio, bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, bicarbonato de potasio, carbonato de potasio, carbonato de litio, fosfato de sodio (mono-, di- o tri-básico), fosfato potásico (mono-, di- o tri-básico), ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido benenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido canforosulfónico, p-toluenosulfonato de piridinio, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido acético, ácido fórmico, ácido fosfórico, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido clorhídrico (p. ej., HCl acuoso, HCl en éter, HCl en metanol, HCl en isopropanol), ácido metanosulfónico, ácido fluorhídrico, fluoruro de hidrógeno piridina, fluoruro de hidrógeno trietilamina, fluoruro de potasio, fluoruro de sodio, fluoruro de litio, fluoruro de cesio, fluoruro de tetrametilamonio, fluoruro de tetraetilamonio, fluoruro de tetrabutilamonio, trihidrofluoruro de trietilamina, difluorotriphenilsilicato de tetrabutilamonio, hidrógeno en combinación con un catalizador (p. ej., Pd, Pd/C, Pt, Ru/C, Níquel Raney, complejos de Ru, complejos de Rh, PtC₂, complejos de Pt, complejos de Pd, complejos de Ir), y formiato de amonio en combinación con un catalizador de paladio o platino (p. ej., Pd, Pd/C, Pt, PtC₂); en una realización, el reactivo de desprotección es isopropóxido sódico; en una realización, el reactivo de desprotección es ácido trifluoroacético;
- 25 4.36 Método 4.34, en el que el agente de desprotección es una enzima, como una lipasa o proteasa, por ejemplo, una lipasa o proteasa bacteriana o fúngica;
- 30 4.37 Método 4.36, en el que la lipasa o proteasa se deriva de especies de *Candida* (por ejemplo, *Candida rugosa*), especies de *Pseudomonas* (por ejemplo, *Pseudomonas stutzeri*) o especies de *Rhizomucor* (por ejemplo, *Rhizomucor miehei*);
- 35 4.38 Método 4.37 en el que la enzima es lipasa de *Pseudomonas stutzeri*;
- 40 4.39 Método 4.36-4.38, en el que la reacción comprende además un tampón acuoso, por ejemplo, tampón fosfato sódico o tampón fosfato potásico, opcionalmente con un pH de 5-8 (por ejemplo, aproximadamente pH 7);
- 45 4.40 Cualquiera de los métodos 4.29-4.39, en el que el disolvente adecuado es un disolvente no polar, un disolvente aprótico polar, un disolvente prótico polar, agua o una combinación de los mismos;
- 50 4.41 Método 4.40, en el que el disolvente no polar se selecciona entre éteres (p. ej., tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, metil *terc*-butil éter, ciclopentilo metil éter, dioxano), disolventes hidrocarbonados (p. ej., tolueno, *n*-hexano, *n*-heptano), y disolventes halogenados (por ejemplo, diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, clorobenceno); en una realización, el disolvente no polar es tolueno;
- 55 4.42 Método 4.40, en el que el disolvente aprótico polar se selecciona entre *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, *N*-metil-2-pirrolidinona, dimetilsulfóxido, cetonas (por ejemplo, acetona, metiletilcetona, metilisobutilcetona) y nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo);
- 60 4.43 Método 4.40, en el que el disolvente prótico polar se selecciona entre alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol) y agua, o una combinación de los mismos;
- 65 4.44 Método 4.40, en el que el disolvente no polar es metil *terc*-butil éter, en combinación con tampón fosfato sódico acuoso (pH aproximadamente 7). En una realización, el disolvente es una combinación de tetrahidrofurano (THF) y 2-propanol (IPA);
- 4.45 Cualquiera de los métodos 4.29-4.44, en el que la temperatura de la reacción es de 0 a 100 °C, por ejemplo, de 10 a 80 °C, o de 20 °C a 60 °C, o de 20 °C a 40 °C, o de 40 °C a 80 °C, o de 60 °C a 80 °C, o de aproximadamente 30 °C; en una realización, la temperatura de la reacción es de 10 - 30 °C. En una realización, la temperatura de la reacción es de 60 - 80 °C;
- 4.46 Método 4, o cualquiera de los métodos 4.1-4.45, en el que el método comprende la etapa de acilación de un compuesto 9-B durante un tiempo y en condiciones eficaces para formar un compuesto 9-C, o de acilación de un compuesto 9-E durante un tiempo y en condiciones eficaces para formar un

Compuesto I, comprendiendo la etapa tratar el compuesto del material de partida con un agente de acilación adecuado y una base, en un disolvente adecuado, en el que R^y se define como en los métodos 3.2 o 3.3, en el que R² y R³ son como se definen en cualquiera de los Métodos 3.4-3.10, en el que R^x se define como en el Método 1.18 o 1.19, en el que R⁵ se define como en cualquiera de los Métodos 1.75-1.78, y en el que R⁶ es hidrógeno o halógeno;

4.47 Método 4.46, en el que R¹² es como se define en el Compuesto I o I(a);

4.48 Método 4.46, R¹² es -C(O)-R¹, y R¹ se selecciona de entre alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquilil C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, heterocicloalquilo de 3-12 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, y -NR⁸R⁹, en el que dichos alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquilil C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, heterocicloalquilo de 3-12 miembros, y heteroarilo de 5-10 miembros están opcionalmente sustituidos con 1-5 grupos R¹⁰; donde cada R⁸ y R⁹ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo de 3-2 miembros, arilo C₆₋₁₀, o heteroarilo de 5-10 miembros, o R⁸ y R⁹ junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclo de 3-12 miembros, donde cada R⁸ y R⁹ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo de 5-10 miembros, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo de 5-10 miembros, o R⁸ y R⁹ junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclo de 3-12 miembros, en el que dichos alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo de 3-12 miembros, arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo de 5-10 miembros están opcionalmente sustituidos con 1-5 grupos R¹⁰; donde cada uno de dichos grupos R¹⁰ se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo de 3-12 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, halógeno, oxo, -OR^a, y -NR^aR^b; donde R^a y R^b son independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

4.49 Método 4.48, en el que R¹² es -C(O)-R¹, y R¹ es heteroarilo de 5-10 miembros (p. ej., oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, imidazolilo), opcionalmente sustituido con 1-5 grupos R¹⁰; en el que cada uno de dichos grupos R¹⁰ se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y halógeno;

4.50 Método 4.49, donde en el compuesto 12-C, R¹ es -C(O)-R¹, y R¹ es pirazolilo o imidazolilo, opcionalmente sustituido con 1-5 grupos R¹⁰; donde cada uno de dichos grupos R¹⁻⁶ es independientemente alquilo C₁₋₆ (p. ej., metilo) o alcoxi C₁₋₆ (p. ej., metoxi);

4.51 Método 4.50, en el que R¹² es -C(O)-R¹, y R¹ es pirazolilo opcionalmente sustituido por 1-3 alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo) o alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi);

4.52 Método 4.51, en el que R¹² es -C(O)-R¹, y R¹ es 3-metoxi-1-metil-1H-pirazolilo;

4.53 Cualquiera de los métodos 4.46-4.52, en el que R¹² es -C(O)-R¹, y R¹ es cualquier alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquilil C₂₋₆, alquilil C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, heterocicloalquilo de 3-12 miembros, o heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido, y el agente de acilación es un cloruro de ácido (por ejemplo, R¹-C(=O)-Cl), un anhídrido de ácido (por ejemplo, R¹-C(=O)-O-C(=O)-R¹), o una combinación de un ácido carboxílico (por ejemplo, R¹-COOH) con un activador o reactivo de acoplamiento (por ejemplo, cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo, cloruro de fosforilo, 1,1-carbonildiimidazol, un reactivo de carbodiimida (por ejemplo, DCC o EDC), o cualquier otro reactivo de acoplamiento peptídico (por ejemplo, HATU, T3P, cloroformato de isobutilo);

4.54 Método 4.53, en el que el agente activador se selecciona entre clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida clorhidrato (EDC HCl), carbonildiimidazol (CDI), anhídrido propilfosfónico (T3P), 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido hexafluorofosfato (HATU), cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metil-morfolinio (DMTMM), cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, cloruro de (clorometileno)-dimetiliminio, cloroformato de isobutilo, *N,N,N,N'*-tetrametilcloroformamidinio hexafluorofosfato (TCFH), *N,N'*-diisopropilcarbodiimida, *N,N'*-diclohexilcarbodiimida, clorofosfato de difenilo, cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo y 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (CDMT);

4.55 Método 4.54, en el que el agente activador es clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDC HCl);

4.56 Cualquiera de los métodos 4.46-4.52, en el que R¹² es -C(O)-R¹, y R¹ es cualquier -OR⁷ opcionalmente sustituido, y el agente de acilación es un cloroformato (por ejemplo, R⁷-O-C(=O)-Cl), o un carbonato (por ejemplo, R⁷-O-C(=O)-O-R⁷).

4.57 Cualquiera de los métodos 4.46-4.52, en el que R¹² es -C(O)-R¹, y R¹ es cualquier -NR⁸R⁹ opcionalmente sustituido, y el agente de acilación es un isocianato (por ejemplo, R⁸R⁹-N-C(=O));

- 5 4.58 Cualquiera de los métodos 4.46-4.57, en el que la base se selecciona entre aminas terciarias (p. ej., N-metilmorfolina, trietilamina, tripropilamina, N,N-diisopropiletilamina, tributilamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, DABCO), aminas aromáticas (p. ej., piridina, 2,6-lutidina, picolina, colidina, imidazol, 1-metilimidazol, indol, isoindol, quinolina, isoquinolina, 4-dimetilaminopiridina), bases inorgánicas (p. ej., carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de calcio, fosfato de potasio (monobásico, dibásico o tribásico), fosfato de sodio (monobásico, dibásico o tribásico)), bases amidas (p. ej., hexametildisilazida de sodio, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida de potasio, diisopropilamida de litio, diisopropilamida de sodio, diisopropilamida de potasio), y alcóxidos (p. ej., metóxido de sodio, etóxido de sodio, t-butoxido de sodio, metóxido de potasio, etóxido de potasio, t-butoxido de potasio, t-butoxido de litio, t-pentóxido de potasio, t-pentóxido de sodio, t-pentóxido de litio, isopropóxido de sodio, isopropóxido de potasio e isopropóxido de litio). En una realización, la base es 1-metilimidazol;
- 15 4.59 Cualquiera de los métodos 4.46-4.58, en el que la reacción comprende además un catalizador/promotor, por ejemplo, seleccionado entre 4-dimetilaminopiridina, imidazol, *N*-metilimidazol, óxido de trifenilfosfina, 1-hidroxi-7-azabenzotriazol, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida y cloruro de diclorometilen-dimetiliminio; en una realización, el catalizador/promotor es 4-dimetilaminopiridina;
- 20 4.60 Cualquiera de los métodos 4.46-4.59, en el que el disolvente adecuado es un disolvente no polar o un disolvente aprótico polar, que opcionalmente comprende además agua;
- 25 4.61 Método 4.60, en el que el disolvente no polar se selecciona entre éteres (p. ej., tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, metil *tert*-butil éter, ciclopentilo metil éter, dioxano), disolventes hidrocarbonados (p. ej., tolueno, n-hexano, n-heptano) y disolventes halogenados (p. ej., diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo y clorobenceno);
- 30 4.62 Método 4.60, en el que el disolvente se selecciona entre ésteres (p. ej., acetato de etilo, acetato de isopropilo), carbonatos (p. ej., carbonato de dimetilo), éteres (p. ej., tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, metil *tert*-butil éter, ciclopentilo metil éter), disolventes clorados (p. ej., diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo), disolventes hidrocarbonados (p. ej., tolueno), disolventes apróticos polares (p. ej., *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, *N*-metil-2-pirrolidona) y nitrilos (p. ej., propionitrilo);
- 35 4.63 Método 4.60, en el que el disolvente es acetonitrilo;
- 40 4.64 Cualquiera de los métodos 4.46-4.63, en el que la temperatura de la reacción es de -20 a 60 °C, por ejemplo, de -5 a 40 °C, o de 0 °C a 30 °C, o de 10 °C a 30 °C, o de aproximadamente 20 °C;
- 45 4.65 Método 4, o cualquiera de los métodos 4.1-4.64, en el que la reacción comprende la etapa de realizar una metátesis de cierre anular en un compuesto 9-A durante un tiempo y en condiciones eficaces para formar un compuesto 9-D, o en un compuesto 9-B durante un tiempo y en condiciones eficaces para formar un compuesto 9-E, o en un compuesto 9-C durante un tiempo y en condiciones eficaces para formar un Compuesto I, usando un catalizador adecuado en un disolvente adecuado, en el que R^y es como se define en el método 3.2 o 3.3, en el que R^2 y R^3 son como se definen en cualquiera de los métodos 3.4-3.10, en el que R^x se define como en el método 1.18 o 1.19, en el que R^5 se define como en cualquiera de los métodos 1.75-1.78, en el que R^6 es hidrógeno o halógeno, y en el que -- es un doble enlace;
- 50 4.66 Método 4.65, en el que R^x y R^y son ambos hidrógeno;
- 4.67 Método 4.65 o 4.66, en el que R^{12} es como se define en el Compuesto I o I(a);
- 55 4.68 Método 4.67, R^{12} es -C(O)- R^1 , y R^1 se selecciona de entre alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquilil C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , arilo C_{6-10} , heterocicloalquilo de 3-12 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, y -NR⁸R⁹, en el que dichos alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquilil C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , arilo C_{6-10} , heterocicloalquilo de 3-12 miembros, y heteroarilo de 5-10 miembros están opcionalmente sustituidos con 1-5 grupos R^{10} ; donde cada R^8 y R^9 son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , haloalquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo de 3-2 miembros, arilo C_{6-10} , o heteroarilo de 5-10 miembros, o R^8 y R^9 junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclo de 3-12 miembros, donde cada R^8 y R^9 son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , haloalquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo de 5-10 miembros, arilo C_{6-10} o heteroarilo de 5-10 miembros, o R^8 y R^9 junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclo de 3-12 miembros, en el que dichos alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , haloalquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo de 3-12 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-10 miembros están opcionalmente sustituidos con 1-5 grupos R^{10} ; donde cada uno de dichos grupos R^{10} se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , haloalquilo C_{1-6} ,
- 60 65

heterocicloalquilo de 3-12 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, halógeno, oxo, -OR^a, y -NR^aR^b; donde R^a y R^b son independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

4.69 Método 4.68, en el que R¹² es -C(O)-R¹, y R¹ es heteroarilo de 5-10 miembros (p. ej., oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, imidazolilo), opcionalmente sustituido con 1-5 grupos R¹⁰; en el que cada uno de dichos grupos R¹⁰ se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y halógeno;

4.70 Método 4.69, donde en el compuesto 12-C, R¹ es -C(O)-R¹, y R¹ es pirazolilo o imidazolilo, opcionalmente sustituido con 1-5 grupos R¹⁰; donde cada uno de dichos grupos R¹⁻⁶ es independientemente alquilo C₁₋₆ (p. ej., metilo) o alcoxi C₁₋₆ (p. ej., metoxi);

4.71 Método 4.70, R¹² es -C(O)-R¹, y R¹ es pirazolilo opcionalmente sustituido por 1-3 alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo) o alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi);

4.72 Método 4.71, en el que R¹² es -C(O)-R¹, y R¹ es 3-metoxi-1-metil-1*H*-pirazolilo;

4.73 Cualquiera de los métodos 4.65-4.72, en el que el catalizador es un catalizador de rutenio o un catalizador de molibdeno;

4.74 Método 4.73, en el que el catalizador se selecciona entre dicloro[1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilideno](2-isopropoxifenilmetileno) rutenio(II), dicloro(bencilideno)bis(triciclohexilfosfina) rutenio(II), dicloro[1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilideno] (bencilideno)(triciclohexilfosfina) rutenio(II), dicloro(o-isopropoxifenilmetileno)(triciclohexilfosfina) rutenio(II), dicloro[1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilideno](2-isopropoxifenilmetileno) rutenio(II), dicloro[1,3-bis(2-metilfenil)-2-imidazolidinilideno] (bencilideno) (triciclohexilfosfina) rutenio(II), dicloro[1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilideno][3-(2-piridinil)propilideno]rutenio(II), [1,3-dimesitil-2-imidazolidinilideno]dicloro(fenilmetileno)bis(3-bromopiridina)rutenio(II), dicloro[1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilideno](3-metil-2-butenilideno) (triciclohexilfosfina) rutenio(II), dicloro[1,3-bis(2-metilfenil)-2-imidazolidinilideno](2-isopropoxifenilmetileno)rutenio(II), [1,3-dimesitil-2-imidazolidinilideno]dicloro[3-(2-piridinil)propilideno]-rutenio(II), (1,3-dimesitilimidazolidin-2-ilideno)dicloro(2-isopropoxi-5-nitrobencilideno) rutenio(II), dicloruro de triciclohexilfosfina[4,5-dimetil-1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)imidazol-2-ilideno][2-tienilmetileno]rutenio(II), dicloruro de triciclohexilfosfina[2,4-dihidro-2,4,5-trifenil-3*H*-1,2,4-triazol-3-ilideno][2-tienilmetileno]rutenio(II), dicloruro de triciclohexilfosfina[1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)imidazol-2-ilideno][3-fenil-1*H*-inden-1-ilideno]rutenio(II), dicloro[1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilideno](2-isopropoxifenilmetileno)rutenio(II), y dicloruro de bis(triciclohexilfosfina)-3-fenil-1*H*-inden-1-ilidenerutenio(II);

4.75 Método 4.73, en el que el catalizador se selecciona entre 2,6-diisopropil-fenilimido-neofilideno[(S)-(-)-BIFENO]molibdeno(VI), diclorobis[(2,6-diisopropilfenil)imido][(1,2-dimetoxietano)molibdeno(VI), y (T-4)-cloro(2,2-dimetilpropilideno)[2,2'',4,4',6,6'-hexakis(1-metiletil)[1,1':3',1'-terfenil]-2'-olato][2-metil-2-propanaminoato(2-)]molibdeno(VI);

4.76 Método 4.73, en el que el catalizador adecuado es el catalizador Hoveyda-Grubbs II (dicloro[1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilideno](2-isopropoxifenilmetileno)rutenio(II));

4.77 Cualquiera de los métodos 4.65-4.76, en el que el disolvente es un disolvente aprótico no polar o polar;

4.78 Método 4.77, en el que el disolvente se selecciona entre éteres (p. ej., tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, metil *tert*-butil éter, ciclopentilo metil éter, dioxano), disolventes hidrocarbonados (p. ej., tolueno, *n*-hexano, *n*-heptano), y disolventes halogenados (por ejemplo, diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, clorobenceno); en una realización, el disolvente es tolueno;

4.79 Método 4.77, en el que el disolvente aprótico polar se selecciona entre ésteres (por ejemplo, acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de isopropilo), cetonas (por ejemplo, acetona, metiletilcetona, metilisobutilcetona, 2-pentanona) y carbonatos (por ejemplo, dimetilcarbonato, dietilcarbonato, diisopropilcarbonato);

4.80 Cualquiera de los métodos 4.65-4.79, en el que la temperatura de la reacción es de 0 a 150 °C, p. ej., de 20 a 90 °C, o de 40 °C a 90 °C, o de 20 °C a 60 °C, o de 40 °C a 80 °C, o aproximadamente 80 °C; en una realización, la temperatura de la reacción es de 70 °C a 90 °C;

4.81 Método 4, o cualquiera de los métodos 4.1-4.80, en el que el método comprende además una

etapa de reducción del doble enlace de un compuesto 9-D, 9-E, I o I(a), en el que --- es un doble enlace, durante un tiempo y en condiciones eficaces para formar un compuesto 9-D, 9-E, I o I(a), respectivamente, en el que --- es un doble enlace, comprendiendo la etapa tratar dicho compuesto con hidrógeno gaseoso sobre un catalizador adecuado (p. ej., Pd/C, Pt, PtO₂, níquel de Raney, boruro de níquel, RhCl(Ph₃P)₃), en un disolvente adecuado (p. ej., acetona, acetato de etilo, acetato de isopropilo, tetrahidrofurano, tolueno);

4.82 Método 4, o cualquiera de los Métodos 4.1-4.81, en el que el Método produce un compuesto según uno o más de los Compuestos 8-B, 9-A, 9-B, 9-C, 9-D, 9-E o el Compuesto I o I(a);

4.83 Método 4.82, en el que en uno o más de dichos compuestos, R^x es H, R^y es H, R² y R³ son independientemente H o alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo), R⁴ es H, R⁵ es alquilo C₁₋₃ (por ejemplo, metilo), R⁶ es halógeno (por ejemplo, cloro), R^p es -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆(arilo) (por ejemplo, 1-feniletoxicarbonilo, opcionalmente en forma (R) o (S)), Rⁿ es alquilo C₁₋₃ (por ejemplo, metilo), y/o R¹² es H, o -C(O)-R¹, donde R¹ se selecciona entre C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo), alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido (por ejemplo, (S)-1-feniletoksi), o heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido (por ejemplo, 1-metil-3-metoxi-1H-pirazol-4-ilo);

4.84 Método 4.83, en el que en uno o más de dichos compuestos R² y R³ son H, o R² y R³ son metilo, o R² es H y R³ es metilo;

4.85 Método 4.84, en el que en uno o más de dichos compuestos R² es H y R³ es metilo;

4.86 Cualquiera de los métodos 4.82-4.85, en el que en uno o más del compuesto 9-C, el Compuesto I y el Compuesto I(a), R¹² es -C(O)-R¹, y R¹ es heteroarilo de 5-10 miembros (por ejemplo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, imidazolilo), opcionalmente sustituido con 1-5 grupos R¹⁰; en los que cada uno de dichos grupos R¹⁰ se selecciona independientemente entre C₁₋₆alquilo, C₃₋₁₀cicloalquilo, C₁₋₆haloalquilo, C₁₋₆alcoxi y halógeno;

4.87 Método 4.86, donde en el compuesto 12-C, R¹ es -C(O)-R¹, y R¹ es pirazolilo o imidazolilo, opcionalmente sustituido con 1-5 grupos R¹⁰; donde cada uno de dichos grupos R¹⁻⁶ es independientemente alquilo C₁₋₆ (p. ej., metilo) o alcoxi C₁₋₆ (p. ej., metoxi);

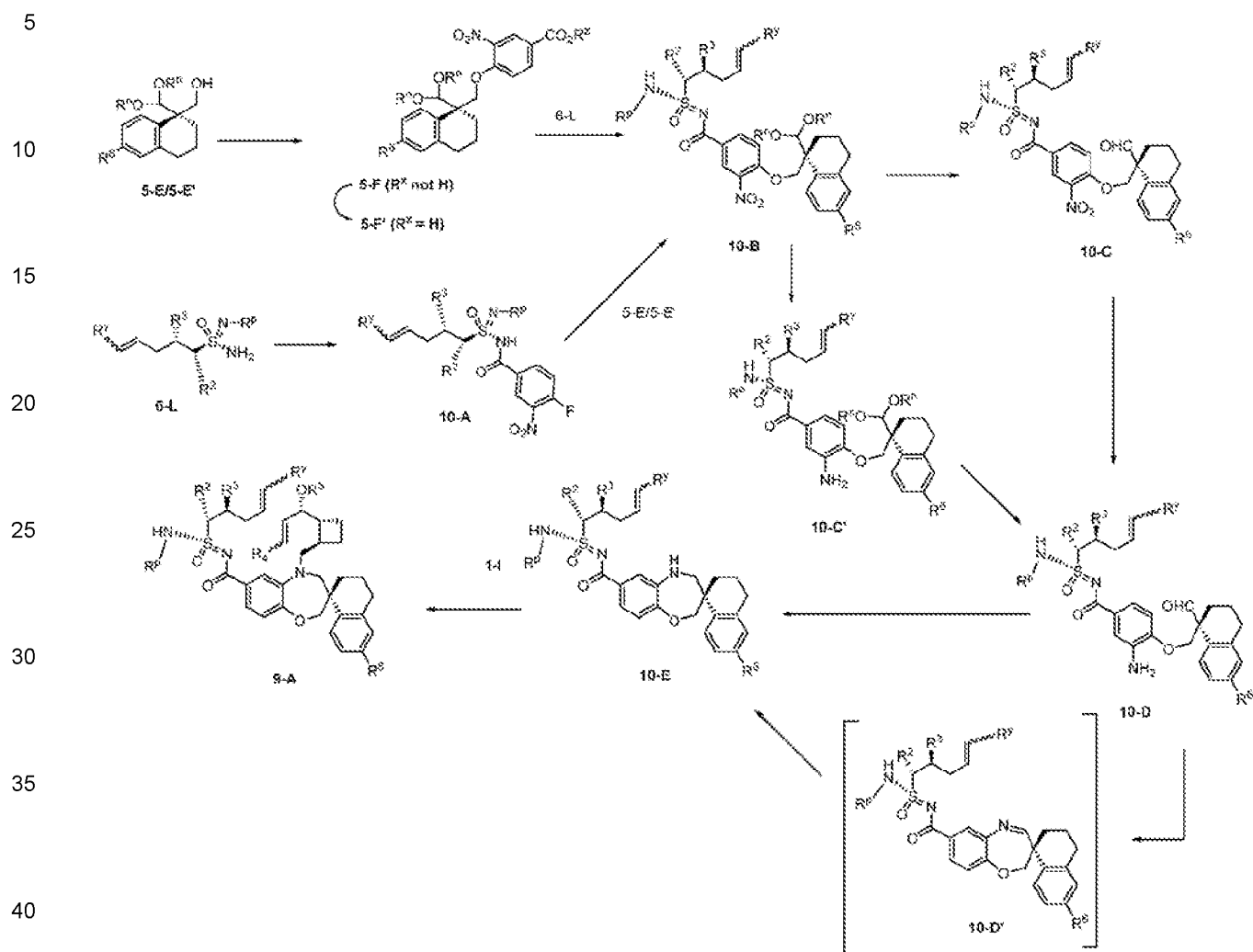
4.88 Método 4.87, en el que R¹² es -C(O)-R¹, y R¹ es pirazolilo opcionalmente sustituido por 1-3 alquilo C₁₋₆ (p. ej., metilo) o alcoxi C₁ (p. ej., metoxi), por ejemplo R¹ es 3-metoxi-1-metil-1H-pirazolilo;

4.89 Cualquiera de los métodos 4.82-4.88, en el que en uno o más de los compuestos 9-D, 9-E, el Compuesto I o el Compuesto I(a), --- es un doble enlace;

4.90 Método 4, o cualquiera de los métodos 4.1-4.89, en el que el producto del método es el Compuesto 1;

4.91 Método 4, o cualquiera de los métodos 4.1-4.90, en el que el método comprende además cualquiera de las etapas descritas en cualquiera de los métodos 1, *et seq.*, 2, *et seq.*, 3, *et seq.*, y 5, *et seq.*

[0026] Además, se divulga en el presente documento un método (Método 5) para hacer un compuesto seleccionado de uno o más de los Compuestos 5-F, 5-F', 10-A, 10-B, 10-C, 10-C', 10-D, 10-E, 9-A y 9-D, como se describe en el presente documento, en el que el método comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto precursor con uno o más reactivos en un disolvente adecuado durante un tiempo y en condiciones eficaces para formar el compuesto del producto. El método 5 generalmente se refiere a rutas alternativas para la formación del fragmento cíclico SNO-CB-TC (incluyendo la etapa de metátesis de cierre del anillo) y la unión del fragmento de cadena lateral, incluyendo los intermedios avanzados 10-C, 10-C' y 10-E, así como la evolución de dichos intermedios **al compuesto 1**. Sin estar limitado en el orden o combinación de las etapas empleadas, las posibles realizaciones del Método 5 pueden incluir cualquiera de las etapas mostradas en el Esquema 10.



Esquema 10

[0027] En realizaciones particulares, se divulga el siguiente Método 5:

5.1 Método 5, en el que el método comprende cualquiera de las etapas descritas en cualquiera de los métodos 1, *et seq.*, 2, *et seq.*, 3, *et seq.*, y 4, *et seq.*;

5.2 Método 5 o 5.1, en el que el método comprende la etapa de (1) hacer reaccionar un compuesto 5-E o 5-E' con un ácido 4-fluoro-3-nitrobenzoico o un éster durante un tiempo y en condiciones efectivas para formar un compuesto 5-F, como se describe en cualquiera de los métodos 2.126-2.2.140, en el que R^6 , R^n y R^z se definen como en cualquiera de los Métodos 2.126-2.131, y opcionalmente (2) hidrolizar un compuesto 5-F en el que R^z no es H al correspondiente compuesto 5-F' en el que R^z es H tratando con el compuesto 5-F como se proporciona en cualquiera de los Métodos 1.134-1.138, durante un tiempo y en condiciones eficaces para formar el compuesto 5-F'; en una realización, R^n es cada uno independientemente CH_3 , o en el que las dos moléculas R^n se unen para formar un puente seleccionado entre $-CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)-$, $-CH_2CH(CH_3)-$, $-CH_2CH(Ph)-$, $-C(CH_3)_2C(CH_3)_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CBr_2CH_2-$, $-CH_2(C=CH)CH_2-$, $-CH_2CH(Ph)CH_2-$, $-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)-$, $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$, $-CH_2C(CH_3)_2CH_2-$, $-CH_2C(CH_2CH_3)_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-CH(C_6H_5)CH(C_6H_5)-$, $-CH_2CH(C_6H_5)CH_2-$, y $-(o-C_6H_4)-$;

5.3 Método 5.2, en el que R^z del compuesto 5-F es alquilo C_{1-6} no sustituido (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo, isobutilo o terc-butilo);

5.4 Método 5.3, en el que R^z del compuesto 5-F o 5-F' es H;

5.5 Método 5, o cualquiera de los métodos 5.1 o 5.2, en el que el método comprende la etapa de acilación de un compuesto 6-L con ácido 4-fluoro-3-nitrobenzoico durante un tiempo y en condiciones eficaces para formar un compuesto 10-A, o acilación de un compuesto 6-L con un compuesto de ácido benzoico 5-F/5-F' durante un tiempo y en condiciones eficaces para formar un compuesto 10-B, utilizando un activador ácido y una base en un disolvente adecuado, en el que R^6 se define como se indica en los métodos 2.76-2.79 o 2.108-2.111.10 o 2.11, en el que cada R^n se define como se indica en cualquiera de los métodos 2.76-2.79 o 2.108-2.111, en el que R^z del compuesto 5-F o 5-F' es H, en el que R^y se define como se indica en el método 3.2 o 3.3, en el que R^2 y R^3 se definen como se indica en cualquiera de los métodos 3.4-3.10, y en el que R^p se define como se indica en cualquiera de los métodos 3.109-3.112;

5.6 Método 5.5, en el que R^6 es cloro;

5.7 Método 5.5 o 5.6 en el que ambos R^n son metilo o etilo, o las dos moléculas r^n se unen para formar un puente seleccionado entre $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, y $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)-$, y $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{CH}_2-$;

5.8 Cualquiera de los métodos 5.5-5.7, en el que R^p se selecciona de 1-feniletoxicarbonilo, etoxycarbonilo, metoxycarbonilo, t-butoxicarbonilo, isopropoxycarbonilo, fenoxycarbonilo, 4-metoxifenoxycarbonilo y benzoiloxycarbonilo;

5.9 Método 5.8, en el que R^p es 1-feniletoxicarbonilo, opcionalmente en forma (*R*) o (*S*);

5.10 Cualquiera de los métodos 5.5-5.9, en el que el activador ácido se selecciona entre clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*'-etilcarbodiimida (EDC HCl), $(\text{PhO})_2\text{POCl}$, carbonoilidimidazol (CDI), anhídrido propilfosfónico (T3P), 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio 3-óxido hexafluorofosfato (HATU), cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metil-morfolinio (DMTMM), cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo y cloruro de sulfurilo;

5.11 Método 5.10, en el que el activador ácido es clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*'-etilcarbodiimida (EDC HCl);

5.12 Cualquiera de los métodos 5.5-5.11, en el que la base se selecciona entre aminas terciarias (p. ej., trimetilamina, trietilamina, *N*-metilmorfolina, *N*-etilmorfolina, tripropilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, tributilamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano), aminas aromáticas (p. ej., piridina, 2,6-lutidina, picolina, colidina, imidazol, 1-metilimidazol, indol, isoindol, quinolina, isoquinolina, 4-dimetilaminopiridina), y bases inorgánicas (p. ej., carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de calcio, fosfato de potasio (monobásico, dibásico o tribásico), fosfato de sodio (monobásico, dibásico o tribásico));

5.13 Método 5.12, en el que la base es imidazol o 1-metilimidazol;

5.14 Cualquiera de los métodos 5.5-5.13, en el que la reacción comprende además un promotor seleccionado entre 4-dimetilaminopiridina (DMAP), *N*-metilimidazol, 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBt);

5.15 Cualquiera de los métodos 5.5-5.14, en el que el activador ácido es EDC-HCl, la base es 1-metilimidazol y el promotor es DMAP;

5.16 Cualquiera de los métodos 5.5-5.15, en el que el disolvente adecuado es un disolvente no polar o un disolvente aprótico polar;

5.17 Método 5.16, en el que el disolvente no polar se selecciona entre éteres (p. ej., tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, metil terc-butil éter, ciclopentilo metil éter, dioxano), disolventes hidrocarbonados (p. ej., tolueno, *n*-hexano, *n*-heptano) y disolventes halogenados (p. ej., diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, clorobenceno);

5.18 Método 5.16, en el que el disolvente aprótico polar se selecciona entre *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, *N*-metil-2-pirrolidinona, dimetilsulfóxido, ésteres (p. ej., acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de isopropilo) y nitrilos (p. ej., acetonitrilo);

5.19 Método 5.16, en el que el disolvente es acetonitrilo;

5.20 Cualquiera de los métodos 5.5-5.19, en el que la temperatura de la reacción es de 50 a 50 °C, por ejemplo, de 0 a 40 °C, o de 10 °C a 30 °C, o aproximadamente 20 °C;

5.21 Método 5, o cualquiera de los métodos 5.1-5.20, en el que el método comprende la etapa de tratar un compuesto de fluorofenilo 10-A en un disolvente adecuado con un compuesto de alcohol 5-E o 5-E', durante un tiempo y en condiciones eficaces para formar el compuesto aducto de éter 10-B, en el que R^6 se define como se indica en el método 2.76-2.79 o 2.108-2.111.10 o 2.11, en el que cada R^n se define como se indica en cualquiera de los métodos 2.76-2.79 o 2.108-2.111, en el que R^y se define como en el método 3.2 o 3.3, en el que R^2 y R^3 se definen como en cualquiera de los métodos 3.4-3.10, y en el que R^p se define como en cualquiera de los métodos 3.109-3.112;

5.22 Método 5.21, en el que R^6 es cloro;

5.23 Método 5.21 o 5.22, en el que ambos R^n del compuesto 5-E son metilo o etilo, o las dos fracciones R^n del compuesto 5-E o 5-E' se unen para formar un puente seleccionado entre $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, y $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$;

5.24 Cualquiera de los métodos 5.21-5.23, en el que R^p se selecciona de 1-feniletoxicarbonilo, etoxicarbonilo, metoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, fenoxicarbonilo, 4-metoxifenoxicarbonilo y benzoiloxicarbonilo;

5.25 Método 5.24, en el que R^p es 1-feniletoxicarbonilo, opcionalmente en forma (*R*) o (*S*);

5.26 Cualquiera de los métodos 5.21-5.25, en el que el compuesto 5-E o 5-E' se disuelve o suspende en el disolvente adecuado y se trata con una base fuerte, y opcionalmente con un promotor (por ejemplo, yoduro sódico, yoduro de tetrabutilamonio);

5.27 Método 5.26, en el que la base se selecciona entre hidruros inorgánicos (por ejemplo, hidruro de sodio, hidruro de potasio), alcóxidos (por ejemplo, metóxido de sodio, etóxido de sodio, t-butoxido de sodio, metóxido de potasio, etóxido de potasio, t-butoxido de potasio, t-butoxido de litio, t-pentóxido de potasio, t-pentóxido de sodio, t-pentóxido de litio), hidróxidos inorgánicos (por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio), bases amídicas (hexametildisilazida de sodio, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida de potasio, diisopropilamida de litio, diisopropilamida de sodio, diisopropilamida de potasio), y bases inorgánicas (por ejemplo, carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, fosfato de potasio (mono-, di- o tri-básico), fosfato de sodio (mono-, di- o tri-básico));

5.28 Método 5.27, en el que la base se selecciona entre metóxido de sodio, etóxido de sodio, t-butoxido de sodio, metóxido de potasio, etóxido de potasio, t-butoxido de potasio, t-butoxido de litio, hexametildisilazida de sodio, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida de potasio, diisopropilamida de litio, diisopropilamida de sodio y diisopropilamida de potasio; opcionalmente, la base es t-butoxido de potasio;

5.29 Cualquiera de los métodos 5.21-5.28, en el que el compuesto 10-A se añade a la reacción aproximadamente de 1 a 60 minutos después de la adición de la base, por ejemplo, aproximadamente de 1 a 30 minutos después, o de 1 a 20 minutos después, o de 1 a 15 minutos después, o de 1 a 10 minutos después, o de 1 a 5 minutos después;

5.30 Cualquiera de los métodos 5.21-5.29, en el que el disolvente adecuado es un disolvente no polar;

5.31 Método 5.30, en el que el disolvente no polar se selecciona entre éteres (p. ej., tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, metil terc-butil éter, ciclopentilo metil éter, dioxano), disolventes hidrocarbonados (p. ej., tolueno, n-hexano, n-heptano) y disolventes halogenados (p. ej., diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, clorobenceno);

5.32 Método 5.30, en el que el disolvente no polar es tetrahidrofurano;

5.33 Cualquiera de los métodos 5.21-5.32, en el que la temperatura de la reacción es de -80 a 100 °C, por ejemplo, de -45 a 10 °C, o de -30 °C a 10 °C, o de -10 °C a 5 °C, o aproximadamente 0 °C, o de -10 °C a 50 °C, o de -10 °C a 30 °C, o de 10 °C a 30 °C, o de 30 °C a 80 °C;

5.34 Método 5, o cualquiera de los métodos 5.1-5.33, en el que el método comprende la etapa de tratar el compuesto acetálico 10-B o 10-C' con un agente desprotector en un disolvente adecuado durante un tiempo y en condiciones eficaces para formar un compuesto aldehídico 10-C o 10-D, respectivamente, en el que R^6 se define como en los métodos 2.76-2.79 o 2.108-2.111.10 o 2.11, en el que cada R^n se define como en cualquiera de los métodos 2.76-2.79 o 2.108-2.111, en el que R^y se define como en el

método 3.2 o 3.3, en el que R^2 y R^3 se definen como en cualquiera de los métodos 3.4-3.10, y en el que R^p se define como en cualquiera de los métodos 3.109-3.112;

5.35 Método 5.34, en el que R^6 es cloro;

5.36 Método 5.34 o 5.35, en el que ambos R^n del compuesto 5-E son metilo o etilo, o las dos fracciones R^n del compuesto 5-E o 5-E' se unen para formar un puente seleccionado entre $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, y $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$;

5.37 Cualquiera de los métodos 5.34-5.36, en el que R^p se selecciona de 1-feniletotoxicarbonilo, etoxicarbonilo, metoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, fenoxicarbonilo, 4-metoxifenoxicarbonilo y benzoiloxicarbonilo;

5.38 Método 5.37, en el que R^p es 1-feniletotoxicarbonilo, opcionalmente en forma (*R*) o (*S*);

5.39 Cualquiera de los métodos 5.34-5.38, en el que el ácido se selecciona entre HCl (por ejemplo, HCl acuoso o HCl/metanol, HCl/isopropanol o HCl/dioxano), HBr (por ejemplo, HBr acuoso o HBr/ácido acético), ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido p-toluenosulfónico, tosilato de piridinio, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido tricloroacético, ácidos de Lewis (por ejemplo, triflato de erbio) y resina ácida (por ejemplo, Amberlyst);

5.40 Método 5.39, en el que el ácido es ácido metanosulfónico;

5.41 Cualquiera de los métodos 5.34-5.40, en el que el disolvente adecuado es un disolvente no polar, un disolvente prótico polar, un disolvente aprótico polar o una combinación de los mismos;

5.42 Método 5.41, en el que el disolvente no polar se selecciona entre éteres (p. ej., tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, metil terc-butil éter, ciclopentilo metil éter, dioxano), disolventes hidrocarbonados (p. ej., tolueno, n-hexano, n-heptano) y disolventes halogenados (p. ej., diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, clorobenceno);

5.43 Método 5.41, en el que el disolvente prótico polar es agua y/o un alcohol (por ejemplo, metanol, etanol, propanol, isopropanol) o ácido (por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético);

5.44 Método 5.41, en el que el disolvente aprótico polar se selecciona entre cetonas (por ejemplo, acetona, metiletilcetona, metilisobutilcetona), ésteres (por ejemplo, acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de isopropilo) y nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo);

5.45 Método 5.41, en el que el disolvente adecuado es tetrahidrofurano y agua;

5.46 Cualquiera de los métodos 5.34-5.45, en el que la temperatura de la reacción es de 0 a 100 °C, p. ej., de 20 a 50 °C, o de 20 °C a 30 °C, o de 60 a 70 °C;

5.47 Cualquiera de los métodos 5.34-5.46, en el que el método da lugar a la escisión del grupo protector R^p , de tal manera que en el compuesto producto 10-C o 10-D de la reacción R^p es hidrógeno;

5.48 Método 5, o cualquiera de los métodos 5.1-5.47, en el que el método comprende la etapa de reducir un compuesto nitro/aldehído 10-C a un compuesto anilina/aldehído 10-D, o de reducir el nitro/acetato 10-B a anilina/acetato 10-C', en el que R^6 se define como se establece en los métodos 2.10 o 2.11, en el que cada R^n se define como se establece en cualquiera de los métodos 2.76-2.79 o 2.108-2.111, en el que R^y se define como en el método 3.2 o 3.3, en el que R^2 y R^3 se definen como en cualquiera de los métodos 3.4-3.10, y en el que R^p se define como en cualquiera de los métodos 3.109-3.112 o R^p es hidrógeno; y en el que cada R^n se define como en cualquiera de los métodos 2.76-2.79 o 2.108-2.111;

5.49 Método 5.48, en el que R^6 es cloro;

5.50 Método 5.48 o 5.49, en el que R^p se selecciona entre 1-feniletotoxicarbonilo, etoxicarbonilo, metoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, fenoxicarbonilo, 4-metoxifenoxicarbonilo y benzoiloxicarbonilo;

5.51 Método 5.50, en el que R^p es 1-feniletotoxicarbonilo, opcionalmente en forma (*R*) o (*S*);

5.52 Método 5.48 o 5.49, en el que R^p es hidrógeno;

5.53 Cualquiera de los métodos 5.48-5.52, en el que el agente reductor se selecciona entre zinc, estaño o hierro en un ácido (por ejemplo, en ácido fórmico o ácido acético o HCl en el disolvente adecuado, o

cloruro de amonio);

5.54 Método 5.53, en el que el agente reductor es hierro (por ejemplo, en polvo) en ácido acético;

5.55 Cualquiera de los métodos 5.48-5.52, en el que el agente reductor es un agente de hidrogenación (por ejemplo, hidrógeno en combinación con un catalizador heterogéneo (por ejemplo, un catalizador de metal de transición) o un catalizador homogéneo (por ejemplo, un complejo de metal de transición soluble), o un sistema de hidrogenación por transferencia de fase);

5.56 Método 5.55, en el que el agente de hidrogenación es hidrógeno gaseoso en combinación con un catalizador de paladio, platino, rodio, iridio, rutenio o níquel (por ejemplo, Pd, Pd/C, Pd(OAc)₂, Pt/C, PtO₂, Ru/C, Raney Níquel, complejos de Ru, complejos de Rh, PtO₂, complejos de Pt, complejos de Pd, complejos de Ir), o formiato de amonio en combinación con un catalizador de paladio o platino (por ejemplo, Pd, Pd/C, Pt/C, PtO₂);

5.57 Método 5.56, en el que el agente de hidrogenación es hidrógeno gaseoso en combinación con un catalizador de Pd, Pd/C, Pd(OAc)₂, Pt/C o PtO₂, opcionalmente a 1-5 bar de presión (por ejemplo, 1-2 bar);

5.58 Cualquiera de los métodos 5.48-5.57, en el que el disolvente adecuado es un disolvente no polar, un disolvente prótico polar o un disolvente aprótico polar;

5.59 Método 5.58, en el que el disolvente no polar se selecciona entre éteres (p. ej., tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, metil terc-butil éter, ciclopentilo metil éter, dioxano), disolventes hidrocarbonados (p. ej., tolueno, n-hexano, n-heptano) y disolventes halogenados (p. ej., diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, clorobenceno);

5.60 Método 5.58, en el que el disolvente prótico polar es un alcohol (por ejemplo, metanol, etanol, propanol, isopropanol) o un ácido (por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético) o un ácido acuoso (por ejemplo, HCl acuoso);

5.61 Método 5.58, en el que el disolvente aprótico polar se selecciona entre ésteres (p. ej., acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de isopropilo) y nitrilos (p. ej., acetonitrilo);

5.62 Método 5.58, en el que el disolvente adecuado es el ácido acético;

5.63 Cualquiera de los métodos 5.48-5.62, en el que la temperatura de la reacción es de 0 a 100 °C, por ejemplo, de 20 a 50 °C, o de 20 °C a 30 °C, o de 50 a 90 °C, o de 65 a 85 °C;

5.64 Cualquiera de los métodos 5.34-5.63, en el que el producto compuesto 10-D previsto de la etapa experimenta una condensación espontánea para formar la imina intermedia 10-D', ya sea parcial o totalmente, y la mezcla de 10-D y 10-D' se lleva a la etapa siguiente, o el producto aislado es 10-D' que se utiliza en la etapa siguiente;

5.65 Método 5 o cualquiera de los métodos 5.1-5.64, en el que el método comprende la etapa de tratar el compuesto de anilina/acetal 10-D (y/o 10-D') en un disolvente adecuado con un agente reductor durante un tiempo y en condiciones efectivas para producir el compuesto de amina secundaria 10-E, en el que R⁶ se define como se indica en el método 2.10 o 2.11, en el que R⁷ se define en el método 3.2 o 3.3, en el que R² y R³ se definen en cualquiera de los métodos 3.4-3.10, y en el que R^p se define en cualquiera de los métodos 3.109-3.112 o R^p es hidrógeno;

5.66 Método 5.65, en el que R⁶ es cloro;

5.67 Método 5.65 o 5.66, en el que R^p se selecciona entre 1-feniletotoxicarbonilo, etoxicarbonilo, metoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, fenoxicarbonilo, 4-metoxifenoxicarbonilo y benzoiloxicarbonilo;

5.68 Método 5.67, en el que R^p es 1-feniletotoxicarbonilo, opcionalmente en forma (R) o (S);

5.69 Método 5.65 o 5.66, en el que R^p es hidrógeno;

5.70 Cualquiera de los métodos 5.65-5.69, en el que el agente reductor se selecciona de entre un agente reductor de hidruro, un agente reductor de silano, hidrogenación, polvo de hierro (Fe) en combinación, triacetoxiborohidruro de sodio (NaBH(OAc)₃), estaño o zinc en combinación con ácidos (p. ej. ácido clorhídrico, ácido acético o cloruro de amonio). p. ej. ácido clorhídrico, ácido acético, cloruro de amonio), metal de transición (p. ej. Pd, Pt o Rh) en combinación con H₂ o una sal de formiato, catalizadores heterogéneos envenenados (p. ej. Pt/S/C), silanos (triisopropilsilano, trifenilsilano, dietilsilano, etc.),

- 5 borohidruro de sodio, borohidruro de sodio/ácido acético, cianoborohidruro de sodio, isopropóxido de titanio/cianoborohidruro de sodio, zinc/ácido acético, borohidruro de sodio/perclorato de magnesio, borohidruro de zinc/cloruro de zinc, triacetoxiborohidruro de tetrametilamonio; en una realización, el agente reductor es polvo de hierro (Fe) en combinación con triacetoxiborohidruro de sodio ($\text{NaBH}(\text{OAc})_3$);
- 5.71 Método 5.70, en el que el agente reductor es un agente reductor de hidruros;
- 10 5.72 Método 5.71, en el que el agente reductor de hidruros se selecciona entre borohidruro de sodio, borohidruro de litio, cianoborohidruro de sodio, borohidruro de zinc, triacetoxiborohidruro de sodio y triacetoxiborohidruro de tetrametilamonio;
- 15 5.73 Método 5.72, en el que el agente reductor de hidruros es triacetoxiborohidruro sódico o cianoborohidruro sódico;
- 5.74 Cualquiera de los métodos 5.71-5.73, en el que el agente reductor de hidruros se combina con un reactivo para modular la actividad reductora de hidruros (por ejemplo, isopropóxido de titanio, etóxido de titanio, sales de borato, perclorato de magnesio o cloruro de zinc);
- 20 5.75 Método 5.70, en el que el agente reductor de silano es trietilsilano;
- 5.76 Cualquiera de los métodos 5.70-5.75, en el que la reacción comprende además un ácido (p. ej., seleccionado entre ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoracético, ácido cítrico, ácido píválico, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico y ácido clorhídrico);
- 25 5.77 Cualquiera de los métodos 5.65-5.76, en el que el disolvente adecuado es un disolvente no polar, un disolvente prótico polar o un disolvente aprótico polar;
- 30 5.78 Método 5.77, en el que el disolvente no polar se selecciona entre éteres (p. ej., tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, metil terc-butil éter, ciclopentilo metil éter, dioxano), disolventes hidrocarbonados (p. ej., tolueno, n-hexano, n-heptano) y disolventes halogenados (p. ej., diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, clorobenceno);
- 35 5.79 Método 5.77, en el que el disolvente prótico polar se selecciona entre alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, propanol, isopropanol) y ácidos (por ejemplo, ácido acético, ácido fórmico, ácido trifluoracético);
- 40 5.80 Método 5.77, en el que el disolvente aprótico polar se selecciona entre *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, *N*-metil-2-pirrolidinona, dimetilsulfóxido, ésteres (por ejemplo, acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo) y nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo);
- 5.81 Método 5.77, en el que el disolvente adecuado es el ácido acético;
- 45 5.82 Cualquiera de los métodos 5.65-5.81, en el que la temperatura de la reacción es de -30 a 100 °C, por ejemplo, de 0 a 80 °C, o de 20 a 30 °C, de 20 a 50 °C, de 50 a 90 °C, o de 60 a 80 °C;
- 50 5.83 Método 5, o cualquiera de los métodos 5.1-5.82, en el que el método comprende la etapa de tratar el compuesto 10-E en un disolvente adecuado con un agente reductor y el compuesto 1-I, durante un tiempo y en condiciones eficaces para formar un compuesto de amina terciaria 9-A, en el que R^6 se define como se indica en el método 2.10 o 2.11, en el que R^y se define como en el método 3.2 o 3.3, en el que R^2 y R^3 se definen como en cualquiera de los métodos 3.4-3.10, en el que R^p se define como en cualquiera de los métodos 3.109-3.112 o R^p es hidrógeno, en el que R^x se define como en el método 1.18 o 1.19, y en el que R^5 se define como en cualquiera de los métodos 1.75-1.78;
- 55 5.84 Método 5.83, en el que R^6 es cloro;
- 5.85 Método 5.83 o 5.84, en el que R^p se selecciona entre 1-feniletotoxicarbonilo, etotoxicarbonilo, metotoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, fenoxicarbonilo, 4-metoxifenoxicarbonilo y benzoiloxicarbonilo;
- 60 5.86 Método 5.85, en el que R^p es 1-feniletotoxicarbonilo, opcionalmente en forma (*R*) o (*S*);
- 5.87 Método 5.83 o 5.84, en el que R^p es hidrógeno;
- 65 5.88 Cualquiera de los métodos 5.83-5.87, en el que el agente reductor se selecciona entre un agente reductor de hidruro, un agente reductor de silano o hidrogenación;

5.89 Método 5.88, en el que el agente reductor es un agente reductor de hidruros;

5.90 Método 5.89, en el que el agente reductor de hidruros se selecciona entre borohidruro de sodio, borohidruro de litio, cianoborohidruro de sodio, borohidruro de zinc, triacetoxiborohidruro de sodio y triacetoxiborohidruro de tetrametilamonio;

5.91 Método 5.90, en el que el agente reductor de hidruros es triacetoxiborohidruro sódico o cianoborohidruro sódico;

5.92 Cualquiera de los métodos 5.89-5.91, en el que el agente reductor de hidruros se combina con un reactivo para modular la actividad reductora de hidruros (por ejemplo, isopropóxido de titanio, etóxido de titanio, sales de borato, perclorato de magnesio o cloruro de zinc);

5.93 Método 5.88, en el que el agente reductor de silano es trietilsilano;

5.94 Cualquiera de los métodos 5.83-5.93, en el que la reacción comprende además un ácido (p. ej., seleccionado entre ácido acético, ácido trifluoracético, ácido cítrico, ácido pivalico, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico y ácido clorhídrico);

5.95 Cualquiera de los métodos 5.83-5.94, en el que el disolvente adecuado es un disolvente no polar, un disolvente prótico polar o un disolvente aprótico polar;

5.96 Método 5.95, en el que el disolvente no polar se selecciona entre éteres (p. ej., tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, metil terc-butil éter, ciclopentilo metil éter, dioxano), disolventes hidrocarbonados (p. ej., tolueno, n-hexano, n-heptano) y disolventes halogenados (p. ej., diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, clorobenceno);

5.97 Método 5.95, en el que el disolvente prótico polar se selecciona entre alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, propanol, isopropanol) y ácidos (por ejemplo, ácido acético, ácido fórmico, ácido trifluoracético);

5.98 Método 5.95, en el que el disolvente aprótico polar se selecciona entre *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, *N*-metil-2-pirrolidinona, dimetilsulfóxido, ésteres (por ejemplo, acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo) y nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo);

5.99 Método 5.95, en el que el disolvente adecuado es diclorometano;

5.100 Cualquiera de los métodos 5.83-5.95, en el que la temperatura de la reacción es de -30 a 80 °C, por ejemplo, de -0 a 80 °C, o de -10 a 30 °C;

5.101 Método 5, o cualquiera de los métodos 5.1-5.100, en el que el método produce un compuesto según uno o más de los compuestos 10-A, 10-B, 10-C, 10-C', 10-D, 10-E, o 9-A;

5.102 Método 5, o cualquiera de los métodos 5.1-5.101, en el que el producto compuesto 9-A se elabora adicionalmente a Compuesto I, Compuesto I(a) o compuesto 1, como se proporciona mediante cualquiera de las etapas descritas en el método 4.

[0028] En un aspecto, la presente divulgación proporciona cada uno de los compuestos 1-B, 1-C, 1-D, 1-E, 1-F y 1-H, en particular para su uso en un método de fabricación del Compuesto I, Compuesto I(a) o Compuesto 1, así como para su uso en un método de fabricación de cualquier otro compuesto divulgado en el presente documento. En realizaciones particulares, la presente divulgación proporciona:

6a.1 Compuesto 1-H, en el que R^5 es alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo), y R^x es H o alquilo C_{1-6} ;

6a.2 Compuesto 1-H, según la fórmula 6a.1, en el que R^x es H;

6a.3 Compuesto 1-H, según la Fórmula 6a.1 o 6a.2, en el que R^5 es metilo;

6a.4 Compuesto 1-E o 1-F, en el que r^x es H o alquilo C_{1-6} , y PG se selecciona de un grupo tri-alquilo C_{1-6} sililo (p. ej., trimetilsililo, trietilsililo, tripropilsililo, triisopropilsililo, t-butildimetilsililo), un grupo di-alquilo C_{1-6} fenilsililo (por ejemplo, dimetilfenilsililo), un grupo alquilo C_{1-6} difenilsililo (por ejemplo, t-butildifenilsililo) y un grupo trifenilsililo;

6a.5 Compuesto 1-E o 1-F, según se proporciona en la Fórmula 6a.4, en el que PG es un grupo alquildifenilsililo C_{1-6} (por ejemplo, t-butildifenilsililo);

6a.6 Compuesto 1-E o 1-F, como se proporciona en la Fórmula 6a.5, en la que PG es un terc-butildifenil sililo;

6a.7 Compuesto 1-E o 1-F, según cualquiera de las fórmulas 6a.4-6a.6, en el que R^x es H;

6a.8 Compuesto 1-D, en el que R^x es H o alquilo C₁₋₆, X es Br, Cl o I, y PG se selecciona de un grupo tri-alquilo C₁₋₆ sililo (por ej, trimetilsililo, trietilsililo, tripropilsililo, triisopropilsililo, t-butildimetilsililo), un grupo di-alquilo C₁₋₆ fenilsililo (por ejemplo, dimetilfenilsililo), un grupo alquilo C₁₋₆ difenilsililo (por ejemplo, t-butildifenilsililo) y un grupo trifenilsililo;

6a.9 Compuesto 1-D, según se proporciona en la Fórmula 6a.8, en el que PG es un grupo alquildifenilsililo C₁₋₆ (por ejemplo, t-butildifenilsililo);

6a.10 Compuesto 1-D, como se proporciona en la Fórmula 6a.9, en la que PG es un terc-butildifenil sililo;

6a.11 Compuesto 1-D, según cualquiera de las fórmulas 6a.8-6a.10, en el que R^x es H;

6a.12 Compuesto 1-D, según cualquiera de las fórmulas 6a.8-6a. 11, donde X es Br;

6a.13 Compuesto 1-D, según cualquiera de las fórmulas 6a.8-6a. 11, donde X es I;

6a.14 Compuesto 1-D, según cualquiera de las fórmulas 6a.8-6a. 11, donde X es Cl;

6a.15 Compuesto 1-C, en el que PG se selecciona de un grupo tri-alquilo C₁₋₆ sililo (por ejemplo, trimetilsililo, trietilsililo, tripropilsililo, triisopropilsililo, t-butildimetilsililo), un grupo di-alquilo C₁₋₆ fenilsililo (por ejemplo, dimetilfenilsililo), un grupo alquildifenilsililo C₁₋₆ (por ejemplo, t-butildifenilsililo) y un grupo trifenilsililo;

6a.16 Compuesto 1-C, como se proporciona en la Fórmula 6a.15, en el que PG es un grupo alquildifenilsililo C₁₋₆ (por ejemplo, t-butildifenilsililo);

6a.17 Compuesto 1-C, como se proporciona en la Fórmula 6a.16, en la que PG es un terc-butildifenil sililo;

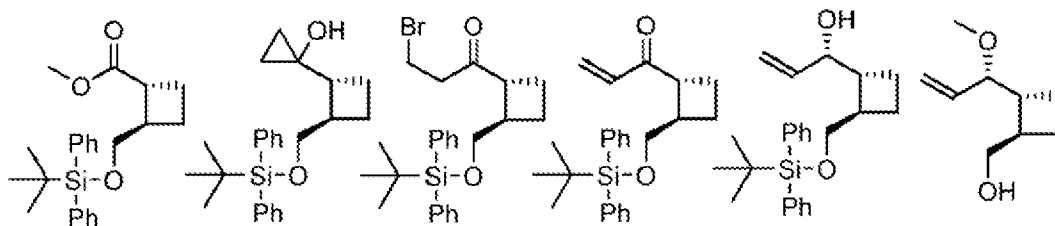
6a.18 Compuesto 1-B, en el que PG se selecciona de un grupo tri-alquilo C₁₋₆ sililo (por ejemplo, trimetilsililo, trietilsililo, tripropilsililo, triisopropilsililo, t-butildimetilsililo), un grupo di-alquilo C₁₋₆ fenilsililo (por ejemplo, dimetilfenilsililo), un grupo alquildifenilsililo C₁₋₆ (por ejemplo, t-butildifenilsililo) y un grupo trifenilsililo, y R' es alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo o t-butilo);

6a.19 Compuesto 1-B, como se proporciona en la Fórmula 6a.18, en el que PG es un grupo alquildifenilsililo C₁₋₆ (por ejemplo, t-butildifenilsililo);

6a.20 Compuesto 1-B, como se proporciona en la Fórmula 6a.19, en la que PG es un terc-butildifenil sililo;

6a.21 Compuesto 1-B, según cualquiera de las fórmulas 6a.18-6a.20, en el que R' es metilo;

6a.22 Un compuesto según cualquiera de las fórmulas 6a.1-6a.21, en el que el compuesto se selecciona entre:



[0029] Además, también se divulga cada uno de los compuestos 1-A, 1-B, 1-C, 1-D, 1-E, 1-F, 1-G, 1-H, 1-I, 2-A, 2-B, 2-C, 2-D, 2-E, 3-A, 3-B, 3-C, 3-D, 4-A, 4-B, 4-C, 5-A, 5-B, 5-C, 5-D, 5-E, 5-E', 5-F, 5-G, 5-G', 5-H, 5-I, 6-A, 6-B, 6-B', 6-C, 6-D, 6-E, 6-F, 6-G, 6-H, 6-I, 6-J, 6-K, 6-L, 6-L', 7-A, 8-A, 8-B, 9-A, 9-B, 9-C, 9-D, 9-E, 10-A, 10-B, 10-C, 10-C', 10-D, o 10-E, en cada una de sus realizaciones divulgadas para todos los fines, así como para su uso en un método de fabricación del Compuesto I, del Compuesto I(a) o del Compuesto 1, así como para su uso en un método de fabricación de cualquier otro

compuesto divulgado en el presente documento. En encarnaciones particulares, divulgado en el presente documento es:

6.1 Compuesto 9-A, en el que R^x y R^y son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-6} , o arilo C_{6-10} , en el que el alquilo está opcionalmente sustituido con arilo C_{6-10} , R^2 y R^3 son independientemente H o alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo), R^5 es alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo), R^6 es halógeno (por ejemplo, cloro), y R^p se selecciona de un grupo alquilcarbonilo (por ejemplo, $-C(=O)$ -alquilo C_{1-6} , como acetilo, isobutirilo, pivaloilo, o $-C(=O)$ -alquilo C_{1-6} (arilo), como 2-feniletilcarbonilo o 1-feniletilcarbonilo), un grupo arilcarbonilo (por ejemplo, benzoilo), un grupo alcóxicarbonilo (por ejemplo, $-C(=O)$ -O-alquilo C_{1-6} , como metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, t-butoxycarbonilo o benciloxycarbonilo, o $-C(=O)$ -O-alquilo C_{1-6} (arilo), como 2-feniletotoxicarbonilo o 1-feniletotoxicarbonilo), y un grupo ariloxycarbonilo (por ejemplo, fenoxycarbonilo);

6.2 Compuesto 9-A, según se proporciona en la Fórmula 6.1, en el que R^p se selecciona entre $-C(=O)$ -alquilo C_{1-6} (p. ej., acetilo, isobutirilo, pivaloilo), $-C(=O)$ -arilo (p. ej., benzoilo), $-C(=O)$ -O-alquilo C_{1-6} (p. ej., metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, t-butoxycarbonilo o benzoiloxycarbonilo), $-C(=O)$ -O-alquilo C_{1-6} (arilo) (p. ej., 2-feniletotoxicarbonilo o 1-feniletotoxicarbonilo) y $-C(=O)$ -O-arilo (p. ej., fenoxycarbonilo);

6.3 Compuesto 9-A, como se proporciona en la Fórmula 6.2, en la que R^p es $-C(=O)$ -O-alquilo C_{1-6} (arilo);

6.4 Compuesto 9-A, según se proporciona en la Fórmula 6.3, en el que R^p se selecciona de 1-feniletotoxicarbonilo, etoxycarbonilo, metoxycarbonilo, t-butoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, fenoxycarbonilo, 4-metoxifenoxycarbonilo y benzoiloxycarbonilo;

6.5 Compuesto 9-A, como se proporciona en la Fórmula 6.4 en la que R^p es 1-feniletotoxicarbonilo, opcionalmente en forma (*R*) o (*S*);

6.6 Compuesto 9-A, según se proporciona en la Fórmula 6.5, en la que R^p es 1-feniletotoxicarbonilo, en forma (*S*);

6.7 Compuesto 9-A, según cualquiera de las fórmulas 6.1-6.6, en el que R^x y R^y son cada uno H;

6.8 Compuesto 9-A, según cualquiera de las fórmulas 6.1-6.7, en el que R^2 es H y R^3 es metilo;

6.9 Compuesto 9-A, según cualquiera de las fórmulas 6.1-6.8, en el que R^5 es metilo;

6.10 Compuesto 9-A, según cualquiera de las fórmulas 6.1-6.9, en el que R^6 es cloro;

6.11 Compuesto 9-B, en el que R^x y R^y son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-6} , o arilo C_{6-10} , en el que el alquilo está opcionalmente sustituido con arilo C_{6-10} , R^2 y R^3 son independientemente H o alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo), R^4 es H, R^5 es alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo), y R^6 es halógeno (p. ej., cloro);

6.12 El compuesto 9-B según la fórmula 6.11, en la que R^x y R^y son H;

6.13 Compuesto 9-B, según las fórmulas 6.11 o 6.12, en el que R^2 es H y R^3 es metilo;

6.14 Compuesto 9-B, según cualquiera de las fórmulas 6.11-6.13, en el que R^5 es metilo;

6.15 Compuesto 9-B, según cualquiera de las fórmulas 6.11-6.14, en el que R^6 es cloro;

6.16 Compuesto 9-C, en el que R^x y R^y son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-6} , o arilo C_{6-10} , en el que el alquilo está opcionalmente sustituido con arilo C_{6-10} , R^2 y R^3 son independientemente H o alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo), R^4 es H, R^5 es alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo), R^6 es halógeno (por ejemplo, cloro), y R^{12} es $-C(O)-R^1$, y R^1 se selecciona entre alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , arilo C_{6-10} , heterocicloalquilo de 3-12 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, y $-NR^8R^9$, donde dicho alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , arilo C_{6-10} , heterocicloalquilo de 3-12 miembros, y heteroarilo de 5-10 miembros están opcionalmente sustituidos con 1-5 grupos R^{10} ; donde cada R^8 y R^9 son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , haloalquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo de 3-12 miembros, arilo C_{6-10} , o heteroarilo de 5-10 miembros, o R^8 y R^9 junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclo de 3-12 miembros, donde cada R^8 y R^9 son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , haloalquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo de 3-12 miembros, arilo C_{6-10} o heteroarilo de 5-10 miembros, o R^8 y R^9 junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclo de 3-12 miembros, en el que dichos alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , haloalquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo de 3-12 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-10 miembros están opcionalmente sustituidos con 1-5 grupos R^{10} ; donde cada uno de dichos grupos R^{10} se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , haloalquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo de 3-12 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, halógeno, oxo, $-OR^a$, y -

NR^aR^b; donde R^a y R^b son independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

6.17 Compuesto 9-C, según la Fórmula 6.16, en el que R¹² es -C(O)-R¹, y R¹ es heteroarilo de 5-10 miembros (p. ej., oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, imidazolilo), opcionalmente sustituido con 1-5 grupos R¹⁰; en el que cada uno de dichos grupos R¹⁰ se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y halógeno;

6.18 Compuesto 9-C, según la Fórmula 6.17, en el que R¹² es -C(O)-R¹, y R¹ es pirazolilo o imidazolilo, opcionalmente sustituido con 1-5 grupos R¹⁰; en el que cada uno de dichos grupos R¹⁰ es independientemente alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo) o alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi);

6.19 Compuesto 9-C, como se proporciona en la Fórmula 6.18, en la que R¹² es -C(O)-R¹, y R¹ es pirazolilo opcionalmente sustituido por 1-3 alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo) o alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi);

6.20 Compuesto 9-C, como se proporciona en la Fórmula 6.19, en la que R¹² es -C(O)-R¹, y R¹ es 3-metoxi-1-metil-1*H*-pirazolilo;

6.21 Compuesto 9-C según cualquiera de las fórmulas 6.16-6.20, en el que R^x y R^y son cada uno H;

6.22 Compuesto 9-C, como se proporciona en cualquiera de las fórmulas 6.16-6.21, en el que R² es H y R³ es metilo;

6.23 Compuesto 9-C, según cualquiera de las fórmulas 6.16-6.22, en el que R⁵ es metilo;

6.24 Compuesto 9-C, según cualquiera de las fórmulas 6.16-6.23, en el que R⁶ es cloro;

6.25 Compuesto 9-E, en el que R² y R³ son independientemente H o alquilo C₁₋₆ (p. ej., metilo), R⁴ es H, R⁵ es alquilo C₁₋₆ (p. ej., metilo), y R⁶ es halógeno (p. ej., cloro);

6.26 El compuesto 9-E según la fórmula 6.25, en el que --- es un doble enlace;

6.27 Compuesto 9-E, según las fórmulas 6.25 o 6.26, en el que R² es H y R³ es metilo;

6.28 Compuesto 9-E, como se proporciona en cualquiera de las fórmulas 6.25-6.27, en el que R⁵ es metilo;

6.29 Compuesto 9-E, según cualquiera de las fórmulas 6.25-6.28, en el que R⁶ es cloro;

6.30 Compuesto 10-E, en el que R^y es H o alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo), R² y R³ son independientemente H o alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo), R⁶ es halógeno (por ejemplo, cloro), y R^p se selecciona de un grupo alquilcarbonilo (por ejemplo, -C(=O)-alquilo C₁₋₆, como acetilo, isobutirilo, pivaloilo, o -C(=O)-alquilo C₁₋₆ (arilo), como 2-feniletilcarbonilo o 1-feniletilcarbonilo), un grupo arilcarbonilo (por ejemplo, benzoilo), un grupo alcóxicarbonilo (por ejemplo, -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, como metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, t-butoxycarbonilo o benciloxycarbonilo, o -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆(arilo), como 2-feniletotoxicarbonilo o 1-feniletotoxicarbonilo), y un grupo ariloxycarbonilo (p. ej., fenoxycarbonilo);

6.31 Compuesto 10-E, como se proporciona en la Fórmula 6.30, en el que R^p se selecciona entre -C(=O)-alquilo C₁₋₆ (p. ej., acetilo, isobutirilo, pivaloilo), -C(=O)-arilo (p. ej., benzoilo), -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆ (p. ej., metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, t-butoxycarbonilo o benzoiloxycarbonilo), -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆ (arilo) (p. ej., 2-feniletotoxicarbonilo o 1-feniletotoxicarbonilo) y -C(=O)-O-arilo (p. ej., fenoxycarbonilo);

6.32 Compuesto 10-E, como se proporciona en la Fórmula 6.30 o 6.31, en la que R^p es -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆(arilo);

6.33 Compuesto 10-E, como se proporciona en cualquiera de las fórmulas 6.30-6.32, en el que R^p se selecciona de 1-feniletotoxicarbonilo, etoxycarbonilo, metoxycarbonilo, t-butoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, fenoxycarbonilo, 4-metoxifenoxycarbonilo y benciloxycarbonilo;

6.34 Compuesto 10-E, según la fórmula 6.33, en el que R^p es 1-feniletotoxicarbonilo, opcionalmente en forma (R) o (S);

6.35 Compuesto 10-E, como se proporciona en la Fórmula 6.34, en la que R^p es 1-feniletotoxicarbonilo, en forma (S);

6.36 Compuesto 10-E, según cualquiera de las fórmulas 6.30-6.35, en el que R^y es H;

6.37 Compuesto 10-E, como se proporciona en cualquiera de las fórmulas 6.30-6.36, en el que R^2 es H y R^3 es metilo;

6.38 Compuesto 10-E, como se proporciona en cualquiera de las fórmulas 6.30-6.37, en el que R^6 es cloro;

6.39 Compuesto 10-B o 10-C', en el que R^y es H o alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo), R^2 y R^3 son independientemente H o alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo), R^6 es halógeno (p. ej., cloro), cada R^n es independientemente alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo, etilo o isopropilo), o en el que las dos moléculas R^n se unen para formar un puente alquilo C_{2-10} o alquenilo C_{2-10} (es decir, un acetal cíclico), en el que dicho puente está opcionalmente sustituido por 1-4 halógeno o arilo, o en el que las dos moléculas R^n se unen para formar un puente 1,2-hidroxiarilo opcionalmente sustituido (p. ej., un puente catecol), y R^p se selecciona entre un grupo alquilcarbonilo (p. ej., $-C(=O)$ -alquilo C_{1-6} , como acetilo, isobutirilo, pivaloilo, o $-C(=O)$ -alquilo C_{1-6} (arilo), como 2-feniletilcarbonilo o 1-feniletilcarbonilo), un grupo arilcarbonilo (por ejemplo, benzoilo), un grupo alcóxicarbonilo (por ejemplo, $-C(=O)$ -O-alquilo C_{1-6} , como metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, t-butoxicarbonilo o benciloxycarbonilo, o $-C(=O)$ -O-alquilo C_{1-6} (arilo), como 2-feniletotoxicarbonilo o 1-feniletotoxicarbonilo), y un grupo ariloxycarbonilo (p. ej., fenoxycarbonilo);

6.40 Compuesto 10-B o 10-C', según se proporciona en la Fórmula 6.39, en el que R^p se selecciona entre $-C(=O)$ -alquilo C_{1-6} (p. ej., acetilo, isobutirilo, pivaloilo), $-C(=O)$ -arilo (p. ej., benzoilo), $-C(=O)$ -O-alquilo C_{1-6} (p. ej., metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, t-butoxicarbonilo o benzoiloxycarbonilo), $-C(=O)$ -O-alquilo C_{1-6} (arilo) (p. ej., 2-feniletotoxicarbonilo o 1-feniletotoxicarbonilo) y $-C(=O)$ -O-arilo (p. ej., fenoxycarbonilo);

6.41 Compuesto 10-B o 10-C', según la fórmula 6.39 o 6.40, en el que R^p es $-C(=O)$ -O-alquilo C_{1-6} (arilo);

6.42 Compuesto 10-B o 10-C', como se proporciona en cualquiera de las fórmulas 6.39-6.41, en el que R^p se selecciona de 1-feniletotoxicarbonilo, etoxycarbonilo, metoxycarbonilo, t-butoxicarbonilo, isopropoxycarbonilo, fenoxycarbonilo, 4-metoxifenoxycarbonilo y benzoiloxycarbonilo;

6.43 Compuesto 10-B o 10-C', según la fórmula 6.42, en el que R^p es 1-feniletotoxicarbonilo, opcionalmente en forma (*R*) o (*S*);

6.44 Compuesto 10-B o 10-C', según la fórmula 6.43, en el que R^p es 1-feniletotoxicarbonilo, en forma (*S*);

6.45 Compuesto 10-B o 10-C', según cualquiera de las fórmulas 6.39-6.44, en el que R^y es H;

6.46 Compuesto 10-B o 10-C', según cualquiera de las fórmulas 6.39-6.45, en el que R^2 es H y R^3 es metilo;

6.47 Compuesto 10-B o 10-C', como se proporciona en cualquiera de las fórmulas 6.39-6.46, en el que cada R^n es independientemente alquilo C_{1-6} , opcionalmente en el que cada R^n es metilo;

6.48 Compuesto 10-B o 10-C', según se proporciona en la Fórmula 6.47, en el que las dos moléculas R^n se unen para formar un puente seleccionado entre $-CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)-$, $-CH_2CH(CH_3)-$, $-CH_2CH(Ph)-$, $-C(CH_3)_2C(CH_3)_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CBr_2CH_2-$, $-CH_2C(=CH)CH_2-$, $-CH_2CH(Ph)CH_2-$, $-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)-$, $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$, $-CH_2C(CH_3)_2CH_2-$, $-CH_2C(CH_2CH_3)_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$, y $-(o-C_6H_4)-$;

6.49 Compuesto 10-B o 10-C', según se proporciona en la Fórmula 6.48, en el que las dos moléculas R^n se unen para formar un puente seleccionado entre $-CH_2CH_2-$, $-C(CH_3)_2C(CH_3)_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, y $CH_2C(CH_3)_2CH_2-$;

6.50 Compuesto 10-B o 10-C', según cualquiera de las fórmulas 6.39-6.49, en el que R^6 es cloro;

6.51 Compuesto 10-E, en el que R^y es H o alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo), R^2 y R^3 son independientemente H o alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo), R^6 es halógeno (por ejemplo, cloro), y R^p se selecciona de un grupo alquilcarbonilo (por ejemplo, $-C(=O)$ -alquilo C_{1-6} , como acetilo, isobutirilo, pivaloilo, o $-C(=O)$ -alquilo C_{1-6} (arilo), como 2-feniletilcarbonilo o 1-feniletilcarbonilo), un grupo arilcarbonilo (por ejemplo, benzoilo), un grupo alcóxicarbonilo (por ejemplo, $-C(=O)$ -O-alquilo C_{1-6} , como metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, t-butoxicarbonilo o benciloxycarbonilo, o $-C(=O)$ -O-alquilo C_{1-6} (arilo), como 2-feniletotoxicarbonilo o 1-feniletotoxicarbonilo), y un grupo ariloxycarbonilo (p. ej., fenoxycarbonilo);

6.52 Compuesto 10-C o 10-D, según la fórmula 6.51, según se proporciona en la Fórmula 6.51, en el

que R^p se selecciona entre -C(=O)-alquilo C₁₋₆ (p. ej., acetilo, isobutirilo, pivaloilo), -C(=O)-arilo (p. ej., benzoilo), -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆ (p. ej., metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, t-butoxycarbonilo o benzoiloxycarbonilo), -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆ (arilo) (p. ej., 2-feniletotoxicarbonilo o 1-feniletotoxicarbonilo) y -C(=O)-O-arilo (p. ej., fenoxycarbonilo);

6.53 Compuesto 10-C o 10-D, según la fórmula 6.51 o 6.52, en el que R^p es -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆(arilo);

6.54 Compuesto 10-C o 10-D, como se proporciona en cualquiera de las fórmulas 6.51-6.53, en el que R^p se selecciona de 1-feniletotoxicarbonilo, etoxycarbonilo, metoxycarbonilo, t-butoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, fenoxycarbonilo, 4-metoxifenoxycarbonilo y benciloxycarbonilo;

6.55 Compuesto 10-C o 10-D, según la fórmula 6.54, en el que R^p es 1-feniletotoxicarbonilo, opcionalmente en forma (R) o (S);

6.56 Compuesto 10-C o 10-D, según la fórmula 6.55, en el que R^p es 1-feniletotoxicarbonilo, en forma (S);

6.57 Compuesto 10-C o 10-D, según cualquiera de las fórmulas 6.51-6.56, en el que R^y es H;

6.58 Compuesto 10-C o 10-D, como se proporciona en cualquiera de las fórmulas 6.51-6.57, en el que R² es H y R³ es metilo;

6.59 Compuesto 10-C o 10-D, como se proporciona en cualquiera de las fórmulas 6.51-6.58, en el que R⁶ es cloro;

6.60 Compuesto 10-A, en el que R^y es H o alquilo C₁₋₆ (p. ej., metilo), R² y R³ son independientemente H o alquilo C₁₋₆ (p. ej., metilo), y R^p se selecciona de un grupo alquilcarbonilo (p. ej., -C(=O)-alquilo C₁₋₆, como acetilo, isobutirilo, pivaloilo, o -C(=O)-alquilo C₂ (arilo), como 2-feniletotoxicarbonilo o 1-feniletotoxicarbonilo), un grupo arilcarbonilo (p. ej., benzoilo), un grupo alcóxicarbonilo (p. ej., -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, como metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, t-butoxycarbonilo o benciloxycarbonilo, o -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆(arilo), como 2-feniletotoxicarbonilo o 1-feniletotoxicarbonilo), y un grupo ariloxycarbonilo (p. ej., fenoxycarbonilo);

6.61 Compuesto 10-A, según se proporciona en la Fórmula 6.60, en el que R^p se selecciona entre -C(=O)-alquilo C₁₋₆ (p. ej., acetilo, isobutirilo, pivaloilo), -C(=O)-arilo (p. ej., benzoilo), -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆ (p. ej., metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, t-butoxycarbonilo o benzoiloxycarbonilo), -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆ (arilo) (p. ej., 2-feniletotoxicarbonilo o 1-feniletotoxicarbonilo) y -C(=O)-O-arilo (p. ej., fenoxycarbonilo);

6.62 Compuesto 10-A, como se proporciona en la Fórmula 6.61, en la que R^p es -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆(arilo);

6.63 Compuesto 10-A, como se proporciona en la Fórmula 6.62, en el que R^p se selecciona de 1-feniletotoxicarbonilo, etoxycarbonilo, metoxycarbonilo, t-butoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, fenoxycarbonilo, 4-metoxifenoxycarbonilo y benzoiloxycarbonilo;

6.64 Compuesto 10-A, según la fórmula 6.63, en el que R^p es 1-feniletotoxicarbonilo, opcionalmente en forma (R) o (S);

6.65 Compuesto 10-A, como se proporciona en la Fórmula 6.64, en la que R^p es 1-feniletotoxicarbonilo, en forma (S);

6.66 Compuesto 10-A, según cualquiera de las fórmulas 6.60-6.65, en el que R^y es H;

6.67 Compuesto 10-A, según cualquiera de las fórmulas 6.60-6.66, en el que R² es H y R³ es metilo;

6.68 Compuesto 5-F, en el que R⁶ es halógeno (p. ej., cloro), cada Rⁿ es independientemente alquilo C₁₋₆ (p. ej., metilo, etilo o isopropilo), o en el que las dos moléculas Rⁿ se unen para formar un puente alquilo C₂₋₁₀ o alqueno C₂₋₁₀ (es decir, un acetal cíclico), en el que dicho puente está opcionalmente sustituido por 1-4 halógenos o arilos, o en el que las dos moléculas Rⁿ se unen para formar un puente 1,2-hidroxiarilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, un puente de catecol), y R² se selecciona entre H, y alquilo C₁₋₆ no sustituido (por ejemplo, metilo o etilo), y alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo o etilo) sustituido por un alcóxi C₁₋₆, ariloxi, trialkilsililo, arilo, o haloalquilo C₁₋₆;

6.69 Compuesto 5-F, como se proporciona en la Fórmula 6.68, en el que cada Rⁿ es independientemente alquilo C₁₋₆, opcionalmente en el que cada Rⁿ es metilo;

6.70 Compuesto 5-F, según se proporciona en la Fórmula 6.69, en el que las dos moléculas Rⁿ se unen para formar un puente seleccionado entre -CH₂CH₂-, -CH(CH₃)CH(CH₃)-, -CH₂CH(CH₃)-, -CH₂CH(Ph)-

, - $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$ -, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -, $-\text{CH}_2\text{CBr}_2\text{CH}_2$ -, $-\text{CH}_2(\text{C}=\text{CH})\text{CH}_2$ -, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{Ph})\text{CH}_2$ -, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$ -, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$ -, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$ -, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$ -, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -, y $-(\text{o-C}_6\text{H}_4)$ -;

6.71 Compuesto 5-F, según se proporciona en la Fórmula 6.70, en el que las dos moléculas R^n se unen para formar un puente seleccionado entre $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ -, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$ -, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -, y $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$ -;

6.72 Compuesto 5-F, según cualquiera de las fórmulas 6.68-6.71, en el que R^z es H;

6.73 Compuesto 5-F, según cualquiera de las fórmulas 6.68-6.72, en el que R^z es alquilo C_{1-6} no sustituido (por ejemplo, metilo o etilo);

6.74 Compuesto 5-F, según cualquiera de las fórmulas 6.68-6.73, en el que R^6 es cloro;

6.75 Compuesto 5-E, en el que R^6 es halógeno (p. ej., cloro), y las dos moléculas R^n se unen para formar un puente de alquilo C_{2-10} o alqueno C_{2-10} (es decir, un acetal cíclico), en el que dicho puente está opcionalmente sustituido por 1-4 halógeno o arilo, o en el que las dos moléculas R^n se unen para formar un puente de 1,2-hidroxiarilo opcionalmente sustituido (p. ej., un puente de catecol);

6.76 Compuesto 5-E, según se proporciona en la Fórmula 6.75, en el que las dos moléculas R^n se unen para formar un puente seleccionado entre $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ -, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)$ -, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$ -, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{Ph})$ -, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$ -, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -, $-\text{CH}_2\text{CBr}_2\text{CH}_2$ -, $-\text{CH}_2(\text{C}=\text{CH})\text{CH}_2$ -, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{Ph})\text{CH}_2$ -, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$ -, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$ -, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$ -, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$ -, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -, y $-(\text{o-C}_6\text{H}_4)$ -;

6.77 Compuesto 5-E, según se proporciona en la Fórmula 6.76, en el que las dos moléculas R^n se unen para formar un puente seleccionado entre $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ -, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$ -, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -, y $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$ -;

6.78 Compuesto 5-E, según cualquiera de las fórmulas 6.75-6.77, en el que R^6 es cloro;

6.79 Compuesto 8-A u 8-B, en el que R^y es H o alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo), R^2 y R^3 son independientemente H o alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo), R^6 es halógeno (p. ej., cloro), y R^n es alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo);

6.80 Compuesto 8-A u 8-B, según la fórmula 6.79, en el que R^y es H;

6.81 Compuesto 8-A u 8-B, según la fórmula 6.79 o 6.80, en el que R^2 es H y R^3 es metilo;

6.82 Compuesto 8-A u 8-B, según cualquiera de las fórmulas 6.79-6.81, en el que R^n es metilo;

6.83 Compuesto 6-K, en el que R^y es H o alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo), R^2 y R^3 son independientemente H o alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo), R^n se selecciona de H, alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo), haloalquilo C_{1-6} (p. ej., trifluorometilo, triclorometilo), arilo opcionalmente sustituido (p. ej., fenilo, 4-bromofenilo) y heteroarilo opcionalmente sustituido (p. ej., 2-piridilo), y R^p se selecciona entre un grupo alquilcarbonilo (p. ej., $-\text{C}(=\text{O})$ -alquilo C_{1-6} , como acetilo, isobutirilo, pivaloilo, o $-\text{C}(=\text{O})$ -alquilo C_{1-6} (arilo), como 2-feniletilcarbonilo o 1-feniletilcarbonilo), un grupo arilcarbonilo (p. ej., benzoilo), un grupo alcoxicarbonilo (p. ej., $-\text{C}(=\text{O})$ -O-alquilo C_{1-6} , como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo, o $-\text{C}(=\text{O})$ -O-alquilo C_{1-6} (arilo), como 2-feniletotoxicarbonilo o 1-feniletotoxicarbonilo), y un grupo ariloxicarbonilo (p. ej., fenoxicarbonilo);

6.84 Compuesto 6-K, según se proporciona en la Fórmula 6.83, en el que R^p se selecciona entre $-\text{C}(=\text{O})$ -alquilo C_{1-6} (p. ej., acetilo, isobutirilo, pivalilo), $-\text{C}(=\text{O})$ -arilo (p. ej., benzoilo), $-\text{C}(=\text{O})$ -O-alquilo C_{1-6} (p. ej., metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo o benzoiloxicarbonilo), $-\text{C}(=\text{O})$ -O-alquilo C_{1-6} (arilo) (p. ej., 2-feniletotoxicarbonilo o 1-feniletotoxicarbonilo) y $-\text{C}(=\text{O})$ -O-arilo (p. ej., fenoxicarbonilo);

6.85 Compuesto 6-K, como se proporciona en la Fórmula 6.84, en la que R^p es $-\text{C}(=\text{O})$ -O-alquilo C_{1-6} (arilo);

6.86 Compuesto 6-K, como se proporciona en la Fórmula 6.85, en el que R^p se selecciona de 1-feniletotoxicarbonilo, etoxicarbonilo, metoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, fenoxicarbonilo, 4-metoxifenoxicarbonilo y benzoiloxicarbonilo;

6.87 Compuesto 6-K, como se proporciona en la Fórmula 6.86 en la que R^p es 1-feniletotoxicarbonilo, opcionalmente en forma (*R*) o (*S*);

6.88 Compuesto 6-K, como se proporciona en la Fórmula 6.87, en la que R^p es 1-feniletotoxicarbonilo, en forma (S);

6.89 Compuesto 6-K, según cualquiera de las fórmulas 6.83-6.88, en el que R^y es H;

6.90 Compuesto 6-K, según cualquiera de las fórmulas 6.83-6.89, en el que R² es H y R³ es metilo;

6.91 Compuesto 6-K, según cualquiera de las fórmulas 6.83-6.90, en el que Rⁿ es alquilo C₁₋₆ (p. ej., metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo);

6.92 Compuesto 6-K, según cualquiera de las fórmulas 6.83-6.91, en el que Rⁿ es metilo;

6.93 Compuesto 6-L, en el que R^y es H o alquilo C₁₋₆ (p. ej., metilo), R² y R³ son independientemente H o alquilo C₁₋₆ (p. ej., metilo), y R^p se selecciona de un grupo alquilcarbonilo (p. ej., -C(=O)-alquilo C₁₋₆, como acetilo, isobutirilo, pivaloilo, o -C(=O)-alquilo C₂ (arilo), como 2-feniletilcarbonilo o 1-feniletilcarbonilo), un grupo arilcarbonilo (p. ej., benzoilo), un grupo alcóxicarbonilo (p. ej., -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, como metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, t-butoxicarbonilo o benciloxycarbonilo, o -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆(arilo), como 2-feniletotoxicarbonilo o 1-feniletotoxicarbonilo), y un grupo ariloxycarbonilo (p. ej., fenoxycarbonilo);

6.94 Compuesto 6-L, según se proporciona en la Fórmula 6.93, en el que R^p se selecciona entre -C(=O)-alquilo C₁₋₆ (p. ej., acetilo, isobutirilo, pivaloilo), -C(=O)-arilo (p. ej., benzoilo), -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆ (p. ej., metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, t-butoxicarbonilo o benzoiloxycarbonilo), -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆(arilo) (p. ej., 2-feniletotoxicarbonilo o 1-feniletotoxicarbonilo) y -C(=O)-O-arilo (p. ej., fenoxycarbonilo);

6.95 Compuesto 6-L, como se proporciona en la Fórmula 6.94, en la que R^p es -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆(arilo);

6.96 Compuesto 6-L, como se proporciona en la Fórmula 6.95, en el que R^p se selecciona de 1-feniletotoxicarbonilo, etoxycarbonilo, metoxycarbonilo, t-butoxicarbonilo, isopropoxycarbonilo, fenoxycarbonilo, 4-metoxifenoxycarbonilo y benzoiloxycarbonilo;

6.97 Compuesto 6-L, como se proporciona en la Fórmula 6.96 en la que R^p es 1-feniletotoxicarbonilo, opcionalmente en forma (R) o (S);

6.98 Compuesto 6-L, como se proporciona en la Fórmula 6.97, en la que R^p es 1-feniletotoxicarbonilo, en forma (S);

6.99 Compuesto 6-L, según cualquiera de las fórmulas 6.93-6.98, en el que R^y es H;

6.100 Compuesto 6-L, según cualquiera de las fórmulas 6.93-6.99, en el que R² es H y R³ es metilo;

6.101 Compuesto 6-J, en el que R^y es H o alquilo C₁₋₆ (p. ej., metilo), R² y R³ son independientemente H o alquilo C₁₋₆ (p. ej., metilo), y R^p se selecciona de un grupo alquilcarbonilo (p. ej., -C(=O)-alquilo C₁₋₆, como acetilo, isobutirilo, pivaloilo, o -C(=O)-alquilo C₂ (arilo), como 2-feniletilcarbonilo o 1-feniletilcarbonilo), un grupo arilcarbonilo (p. ej., benzoilo), un grupo alcóxicarbonilo (p. ej., -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, como metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, t-butoxicarbonilo o benciloxycarbonilo, o -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆(arilo), como 2-feniletotoxicarbonilo o 1-feniletotoxicarbonilo), y un grupo ariloxycarbonilo (p. ej., fenoxycarbonilo);

6.102 Compuesto 6-J, según se proporciona en la Fórmula 6.101, en el que R^p se selecciona entre -C(=O)-alquilo C₁₋₆ (p. ej., acetilo, isobutirilo, pivaloilo), -C(=O)-arilo (p. ej., benzoilo), -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆ (p. ej., metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, t-butoxicarbonilo o benzoiloxycarbonilo), -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆(arilo) (p. ej., 2-feniletotoxicarbonilo o 1-feniletotoxicarbonilo) y -C(=O)-O-arilo (p. ej., fenoxycarbonilo);

6.103 Compuesto 6-J, como se proporciona en la Fórmula 6.102, en el que R^p es -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆(arilo);

6.104 Compuesto 6-J, como se proporciona en la Fórmula 6.103, en el que R^p se selecciona de 1-feniletotoxicarbonilo, etoxycarbonilo, metoxycarbonilo, t-butoxicarbonilo, isopropoxycarbonilo, fenoxycarbonilo, 4-metoxifenoxycarbonilo y benzoiloxycarbonilo;

6.105 Compuesto 6-J, como se proporciona en la Fórmula 6.104 en la que R^p es 1-feniletotoxicarbonilo, opcionalmente en forma (R) o (S);

6.106 Compuesto 6-J, como se proporciona en la Fórmula 6.105, en la que R^p es 1-feniletotoxicarbonilo, en forma (S);

6.107 Compuesto 6-J, según cualquiera de las fórmulas 6.101-6.106, en el que R^y es H;

6.108 Compuesto 6-J, según cualquiera de las fórmulas 6.101-6.107, en el que R^2 es H y R^3 es metilo;

6.109 Compuesto 1-H, en el que R^5 es alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo), y R^x es H, alquilo C_{1-6} , o arilo C_{6-10} , en el que el alquilo está opcionalmente sustituido con arilo C_{6-10} ;

6.110 Compuesto 1-H, según la fórmula 6.109, en el que R^x es H;

6.111 Compuesto 1-H, según la fórmula 6.109 o 6.110, en el que R^5 es metilo;

6.112 Compuesto 1-E o 1-F, en el que R^x es H, alquilo C_{1-6} , o arilo C_{6-10} , en el que el alquilo está opcionalmente sustituido con arilo C_{6-10} , y PG se selecciona de un grupo trialquilsililo (p. ej., trimetilsililo, trietilsililo, tripropilsililo, triisopropilsililo, t-butildimetilsililo), un grupo dialquilsililo (p. ej., dimetilfenilsililo), un grupo alquilsililo (p. ej., t-butildifenilsililo) y un grupo triarilsililo (p. ej., trifenilsililo);

6.113 Compuesto 1-E o 1-F, como se proporciona en la Fórmula 6.112, en el que PG es un grupo sililo alquildiarilo (por ejemplo, t-butildifenilsililo);

6.114 Compuesto 1-E o 1-F, según la fórmula 6.113, en el que PG es un terc-butildifenil sililo;

6.115 Compuesto 1-E o 1-F, según cualquiera de las fórmulas 6.112-6.114, en el que R^x es H;

6.116 Compuesto 1-D, en el que R^x es H, alquilo C_{1-6} , o arilo C_{6-10} , en el que el alquilo está opcionalmente sustituido con arilo C_{6-10} , X es Br, Cl o I, y PG se selecciona de un grupo trialquilsililo (por ejemplo, trimetilsililo, trietilsililo, tripropilsililo, triisopropilsililo, t-butildimetilsililo), un grupo dialquilsililo (p. ej., dimetilfenilsililo), un grupo alquildiarilsililo (p. ej., t-butildifenilsililo) y un grupo triarilsililo (p. ej., trifenilsililo);

6.117 Compuesto 1-D, como se proporciona en la Fórmula 6.116, en el que PG es un grupo sililo alquildiarilo (por ejemplo, t-butildifenilsililo);

6.118 Compuesto 1-D, como se proporciona en la Fórmula 6.117, en la que PG es un terc-butildifenil sililo;

6.119 Compuesto 1-D, según cualquiera de las fórmulas 6.116-6.118, en el que R^x es H;

6.120 Compuesto 1-D, según cualquiera de las fórmulas 6.116-6.119, en el que X es Br;

6.121 Compuesto 1-D, según cualquiera de las fórmulas 6.116-6.119, en el que X es I;

6.122 Compuesto 1-D, según cualquiera de las fórmulas 6.116-6.119, en el que X es Cl;

6.123 Compuesto 1-C, en el que PG se selecciona de un grupo trialquilsililo (p. ej., trimetilsililo, trietilsililo, tripropilsililo, triisopropilsililo, t-butildimetilsililo), un grupo dialquilsililo (p. ej., dimetilfenilsililo), un grupo alquildiarilsililo (p. ej., t-butildifenilsililo) y un grupo triarilsililo (p. ej., trifenilsililo);

6.124 Compuesto 1-C, como se proporciona en la Fórmula 6.123, en el que PG es un grupo sililo alquildiarilo (por ejemplo, t-butildifenilsililo);

6.125 Compuesto 1-C, como se proporciona en la Fórmula 6.124, en la que PG es un terc-butildifenil sililo;

6.126 Compuesto 1-B, en el que PG se selecciona de un grupo trialquilsililo (por ejemplo, trimetilsililo, trietilsililo, tripropilsililo, triisopropilsililo, t-butildimetilsililo), un grupo dialquilsililo (por ejemplo, dimetilfenilsililo), un grupo alquildiarilsililo (por ejemplo, t-butildifenilsililo) y un grupo triarilsililo (por ejemplo, trifenilsililo), y R' es alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo o t-butilo);

6.127 Compuesto 1-B, como se proporciona en la Fórmula 6.126, en el que PG es un grupo sililo alquildiarilo (por ejemplo, t-butildifenilsililo);

6.128 Compuesto 1-B, como se proporciona en la Fórmula 6.127, en la que PG es un terc-butildifenil sililo;

6.129 Compuesto 1-B, según cualquiera de las fórmulas 6.126-6.128, en el que R' es metilo;

6.130 Compuesto 5-D, en el que R⁶ es halógeno (por ejemplo, cloro), R^m se selecciona entre H, alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo,), haloalquilo C₁₋₆ (por ejemplo, trifluorometilo, triclorometilo), carboxialquilo C₁₋₆ (por ejemplo, 3-carboxipropilo), arilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, fenilo, 4-halofenilo), o heteroarilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, piridilo, como 2-piridilo), y cada Rⁿ es independientemente alquilo C₁₋₆ (p. ej., metilo, etilo o isopropilo), o las dos moléculas Rⁿ se unen para formar un puente alquilo C₂₋₁₀ o alqueno C₂₋₁₀ (es decir, un acetal cíclico), en el que dicho puente está opcionalmente sustituido por 1-4 halógeno o arilo, o en el que las dos moléculas Rⁿ se unen para formar un puente 1,2-hidroxiarilo opcionalmente sustituido (p. ej., un puente catecol);

6.131 Compuesto 5-D, según se proporciona en la Fórmula 6.130, en el que las dos moléculas Rⁿ se unen para formar un puente seleccionado entre -CH₂CH₂-, -CH(CH₃)CH(CH₃)-, -CH₂CH(CH₃)-, -CH₂CH(Ph)-, -C(CH₃)₂C(CH₃)₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CBr₂CH₂-, -CH₂(C=CH)CH₂-, -CH₂CH(Ph)CH₂-, -CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)-, -CH₂CH(CH₃)CH₂-, -CH₂C(CH₃)₂CH₂-, -CH₂C(CH₂CH₃)₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-, y -(o-C₆H₄)-

6.132 Compuesto 5-D, según se proporciona en la Fórmula 6.131, en el que las dos moléculas Rⁿ se unen para formar un puente seleccionado entre -CH₂CH₂-, -C(CH₃)₂C(CH₃)₂-, -CH₂CH₂CH₂-, y CH₂C(CH₃)₂CH₂-;

6.133 Compuesto 5-D, como se proporciona en la Fórmula 6.132, en la que cada Rⁿ es independientemente alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo o isopropilo);

6.134 Compuesto 5-D, como se proporciona en la Fórmula 6.133, en la que cada Rⁿ es metilo;

6.135 Compuesto 5-D, según cualquiera de las fórmulas 6.130-6.134, en el que R^m es alquilo C₁₋₆,

6.136 Compuesto 5-D, como se proporciona en la Fórmula 6.135, en la que R^m es metilo;

6.137 Compuesto 5-D, según cualquiera de las fórmulas 6.130-6.136, en el que R⁶ es cloro;

6.138 Método 5 o 5, en el que R^m se selecciona entre H, alquilo C₆ (p. ej., metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo), haloalquilo C₁₋₆ (p. ej., trifluorometilo, triclorometilo), carboxialquilo C₁₋₆ (p. ej., 1-6-carboxipropilo), arilo opcionalmente sustituido (p. ej., fenilo, 3-halofenilo), o heteroarilo opcionalmente sustituido (p. ej., piridilo, como 4-piridilo);

6.139 Compuesto 5-B o 5-C, según la fórmula 6.138, en el que R^m es alquilo C₁₋₆,

6.140 Compuesto 5-B o 5-C, según la fórmula 6.139, en el que R^m es metilo;

6.141 Compuesto 5-B o 5-C, según cualquiera de las fórmulas 6.138-6.140, en el que R⁶ es cloro;

6.142 Compuesto 7-A, en el que R^y es H o alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo), y R² y R³ son independientemente H o alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo);

6.143 Compuesto 7-A, según la fórmula 6.142, en el que R^y es H;

6.144 Compuesto 7-A, según la fórmula 6.142 o 6.143, en el que R² es H y R³ es metilo;

6.145 Compuesto 6-F, en el que R^y es H o alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo), y R² y R³ son independientemente H o alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo);

6.146 Compuesto 6-F, según la fórmula 6.145, en el que R^y es H;

6.147 Compuesto 6-F, según la fórmula 6.145 o 6.146, en el que R² es H y R³ es metilo;

6.148 Compuesto 6-C, en el que R^y es H o alquilo C₁₋₆ (p. ej., metilo), R² y R³ son independientemente H o alquilo C₁₋₆ (p. ej., metilo), y R^e se selecciona de entre heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido (p. ej., piridilo o pirimidinilo opcionalmente sustituido), -C(=NH)NH(alquilo C₁₋₆), -C(=NH)N(alquilo C₁₋₆)₂, y -C(=NH)NH₂;

6.149 Compuesto 6-C, según la fórmula 6.148, en el que R^y es H;

6.150 Compuesto 6-C, según la fórmula 6.148 o 6.149, en el que R^2 es H y R^3 es metilo;

6.151 Compuesto 6-C, como se proporciona en cualquiera de las fórmulas 6.148-6.150, en el que R^e es un heteroarilo de 5-10 miembros, por ejemplo, un heteroarilo de 6 miembros (por ejemplo, 2-piridilo o 2-pirimidinilo);

6.152 Compuesto 6-C, como se proporciona en la Fórmula 6.151, en la que R^e es 2-pirimidinilo;

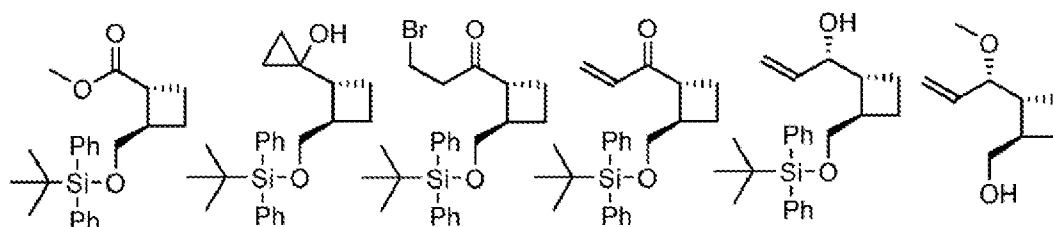
6.153 Compuesto 5-I, en el que R^6 es halógeno (por ejemplo, cloro), y R^z se selecciona entre H, y alquilo C_{1-6} no sustituido (por ejemplo, metilo o etilo), y alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo o etilo) sustituido por un alcoxi C_{1-6} , arilo, trialkilsililo, arilo, o haloalquilo C_{1-6} ;

6.154 Compuesto 5-I, según la fórmula 6.153, en el que R^z es H;

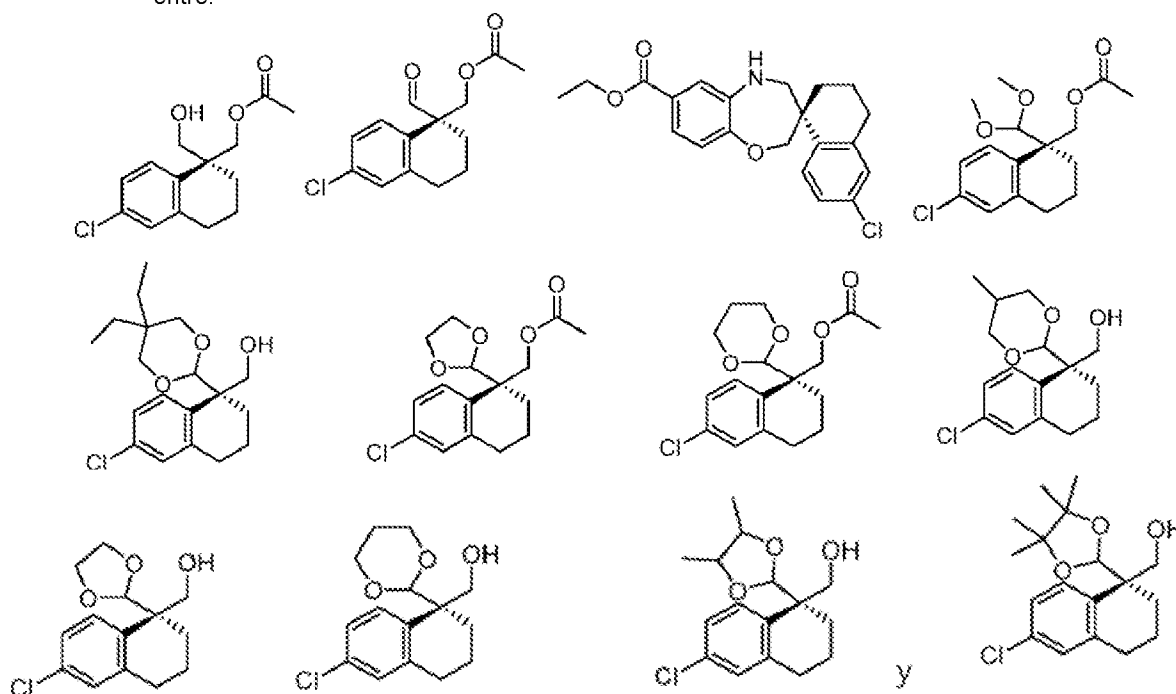
6.155 Compuesto 5-I, como se proporciona en la Fórmula 6.153, en la que R^z es alquilo C_{1-6} no sustituido (por ejemplo, metilo o etilo);

6.156 Compuesto 5-I, según cualquiera de las fórmulas 6.153-6.155, en el que R^6 es cloro;

6.157 Un compuesto según cualquiera de las fórmulas 6.1-6.156, en el que el compuesto se selecciona entre:



6.158 Un compuesto según cualquiera de las fórmulas 6.1-6.156, en el que el compuesto se selecciona entre:



6.159 Un compuesto según cualquiera de las fórmulas 6.1-6.156, en el que el compuesto se selecciona entre:

5

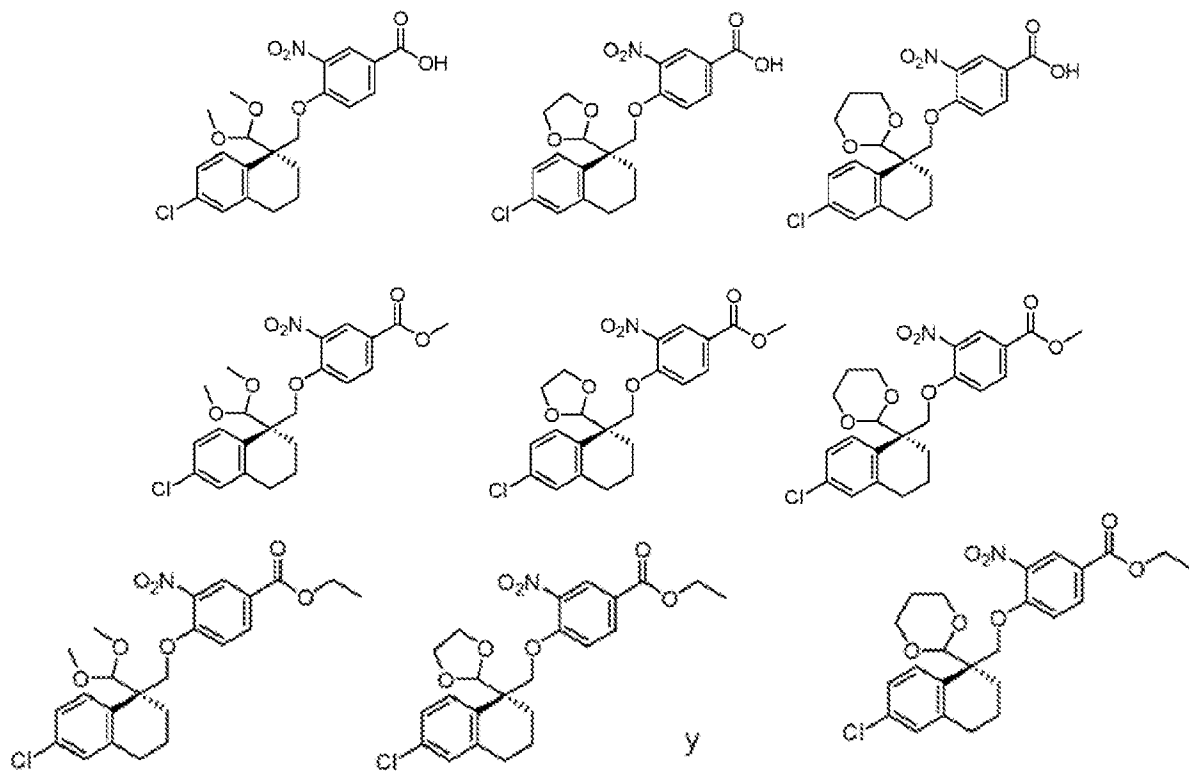
10

15

20

25

30



6.160 Un compuesto según cualquiera de las fórmulas 6.1-6.156, en el que el compuesto se selecciona entre:

35

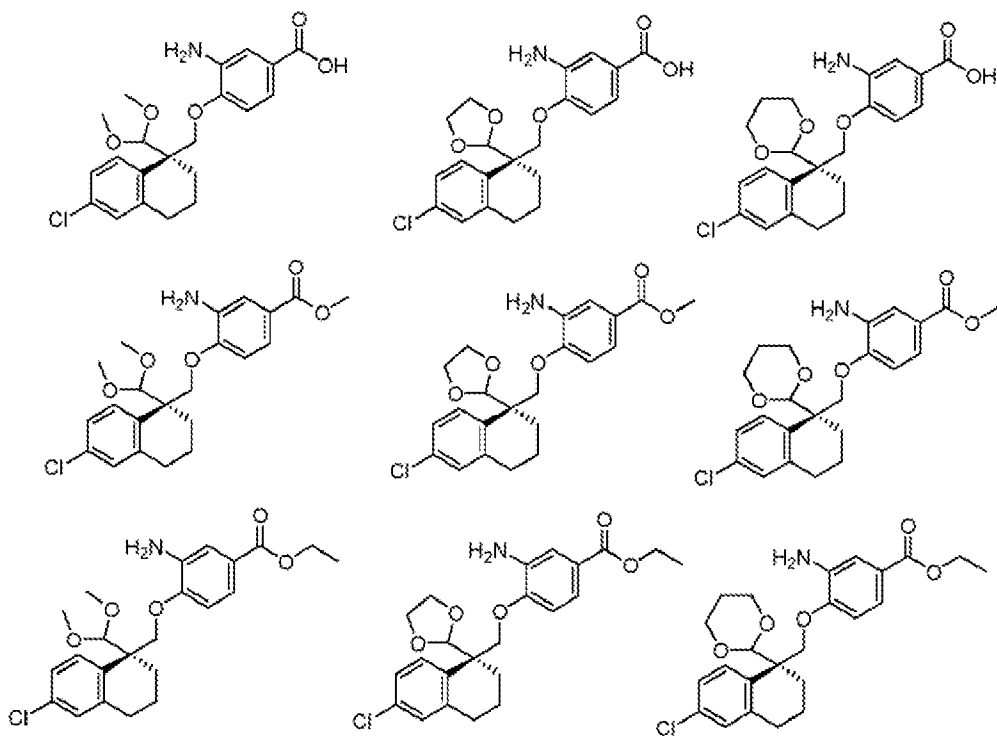
40

45

50

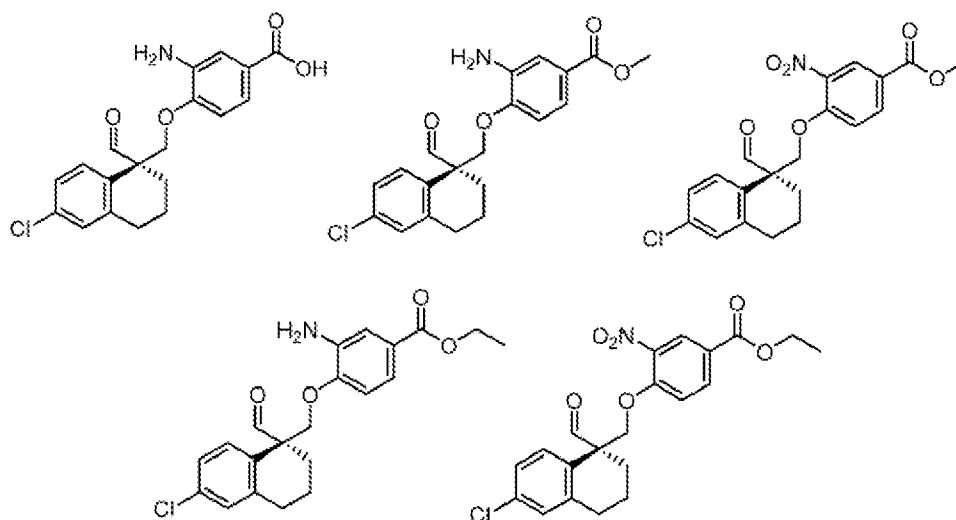
55

60

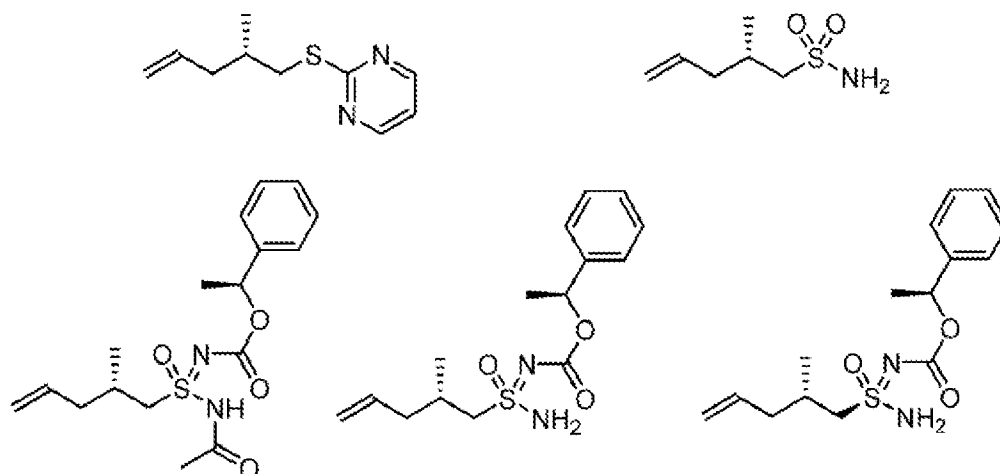


6.161 Un compuesto según cualquiera de las fórmulas 6.1-6.156, en el que el compuesto se selecciona entre:

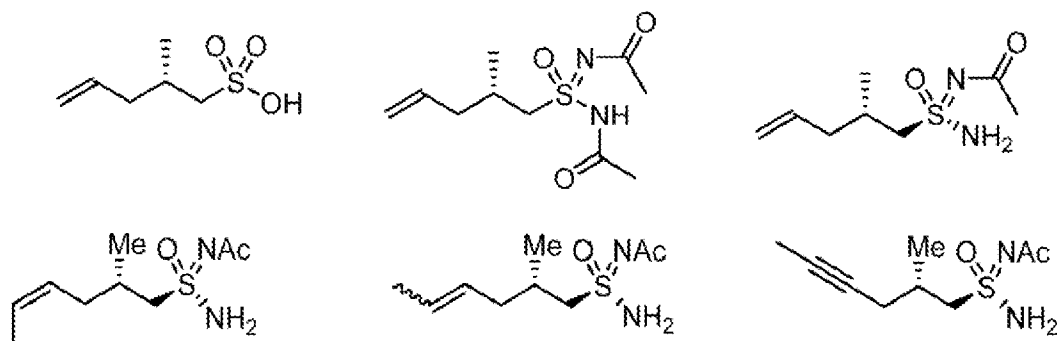
65



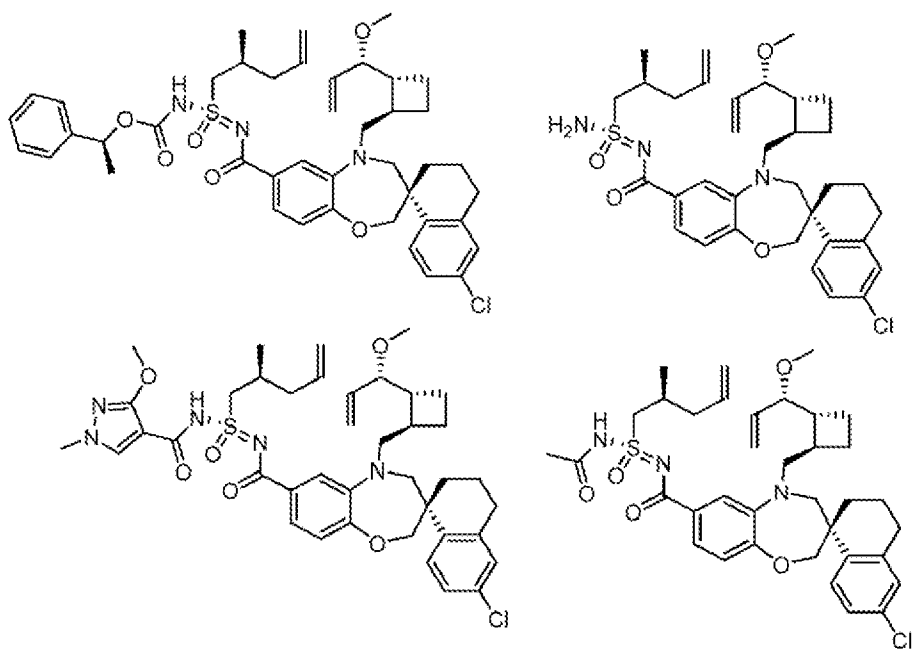
6.162 Un compuesto según cualquiera de las fórmulas 6.1-6.156, en el que el compuesto se selecciona entre:



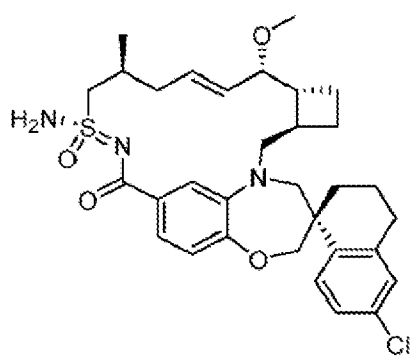
6.163 Un compuesto según cualquiera de las fórmulas 6.1-6.156, en el que el compuesto se selecciona entre:



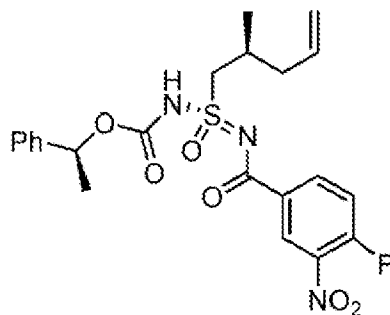
6.164 Un compuesto según cualquiera de las fórmulas 6.1-6.156, en el que el compuesto se selecciona entre:



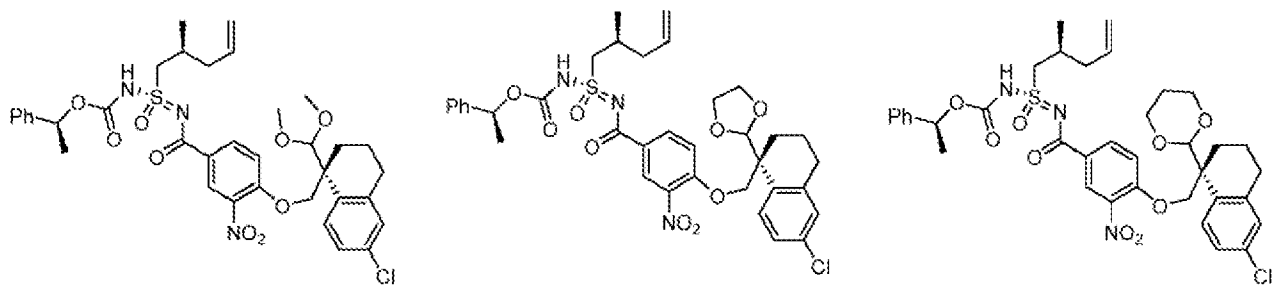
6.165 Un compuesto según cualquiera de las fórmulas 6.1-6.156, en el que el compuesto es:



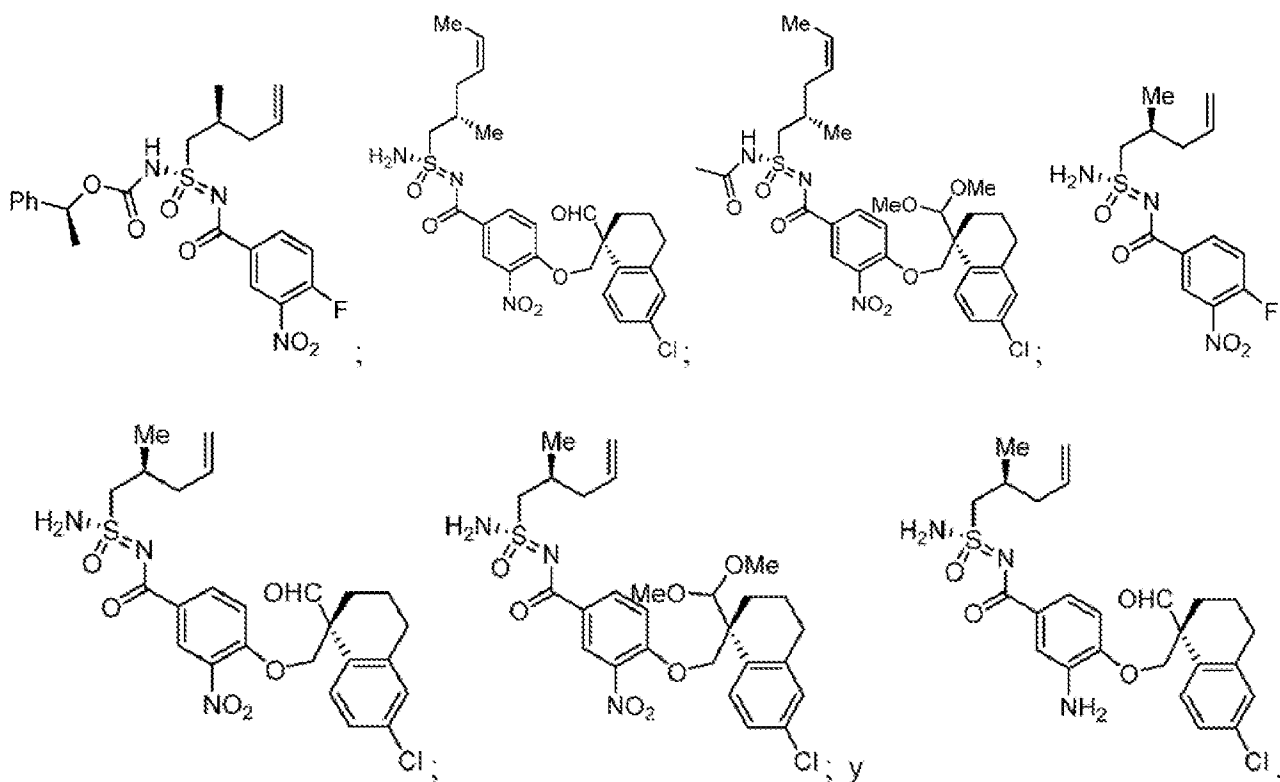
6.166 Un compuesto según cualquiera de las fórmulas 6.1-6.156, en el que el compuesto es:



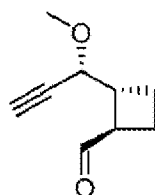
6.167 Un compuesto según cualquiera de las fórmulas 6.1-6.156, en el que el compuesto se selecciona entre:



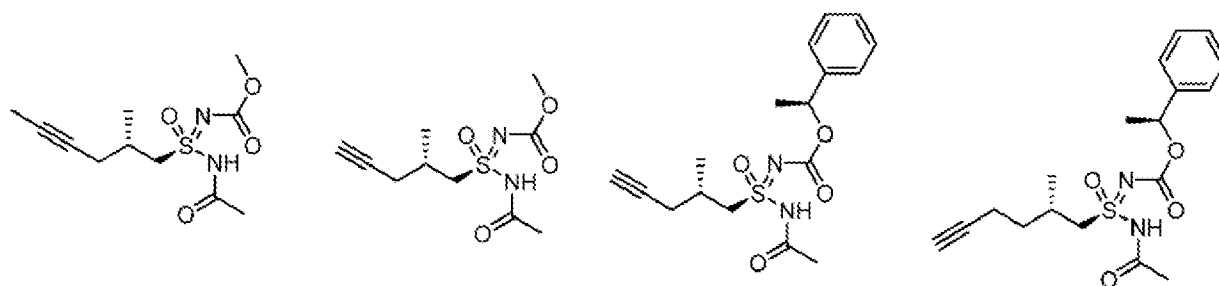
6.168 Un compuesto según cualquiera de las fórmulas 6.1-6.156, en el que el compuesto se selecciona entre:



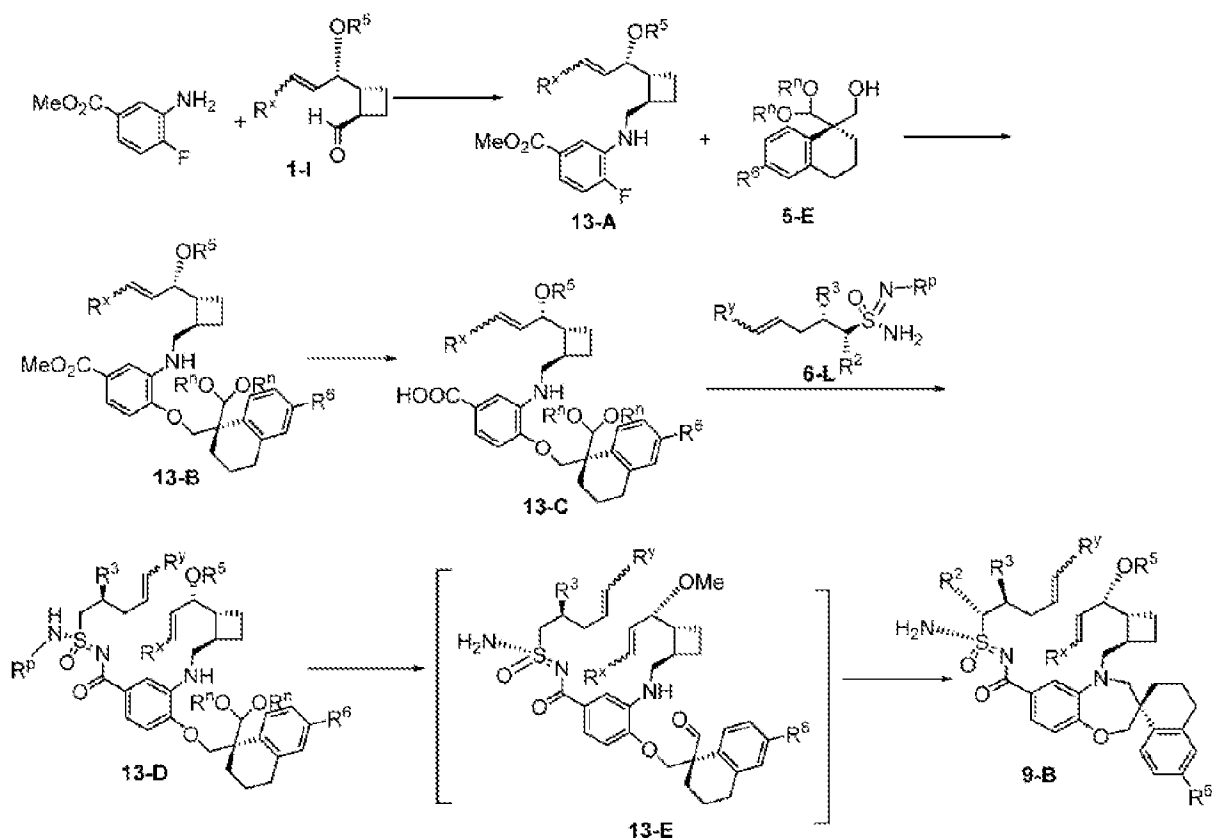
6.169 Un compuesto según cualquiera de las fórmulas 6.1-6.156, en el que el compuesto es:



6.170 Un compuesto según cualquiera de las fórmulas 6.1-6.156, en el que el compuesto se selecciona entre:



[0030] En una realización, también se divulga un método para hacer un compuesto seleccionado de 13-A, 13-B, 13-C, 13-D, 13-E, y 9-B, como se muestra en el Esquema 13, en el que R^x y R^y son independientemente H, alquilo C_{1-6} , o arilo C_{6-10} , en el que el alquilo está opcionalmente sustituido con arilo C_{6-10} , arilo C_{6-10} (por ejemplo, fenilo), y arilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, fenilo), R^2 y R^3 son independientemente H o alquilo C_{1-6} , R^5 es alquilo C_{1-6} , R^6 es halógeno, cada R^n es independientemente alquilo C_{1-6} , o las dos moléculas R^n se unen para formar un puente alquilo C_{2-4} , en el que el puente está opcionalmente sustituido por uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-3} y fenilo, y R^p se selecciona entre H, $-C(=O)$ -alquilo C_{1-6} , $-C(=O)$ -heteroarilo, $-C(=O)$ -O-alquilo C_{1-6} y $-C(=O)$ -O-alquilo C_{1-6} -fenilo, donde cada fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido por uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-3} y -Oalquilo C_{1-3} , donde cada heteroarilo tiene de uno a cuatro heteroátomos; donde cada heteroátomo se selecciona independientemente entre N, O y S, y donde cada heteroarilo tiene de 5 a 10 miembros en anillo.



Esquema 13

[0031] En una realización, también se divulga un método para preparar un compuesto 13-A a partir de un compuesto 1-I, en el que R^x es H, alquilo C_{1-6} , o arilo C_{6-10} , en el que el alquilo está opcionalmente sustituido con arilo C_{6-10} , y R^5 es alquilo C_{1-6} . En una realización, R^x es H, en la que R^5 es metilo.

[0032] En una realización, el método comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto 3-amino-4-fluorobenzoato de metilo con un compuesto 1-I en condiciones de aminación reductora, utilizando un ácido, un agente reductor y un

agente deshidratante en un disolvente adecuado, durante un tiempo y en condiciones eficaces para formar un compuesto 13-A.

[0033] En una realización, el ácido se selecciona entre ácido cítrico, ácido píválico, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido clorhídrico y ácido trifluoroacético (TFA). En una realización, el ácido es ácido trifluoroacético (TFA).

[0034] En una realización, el agente reductor se selecciona a partir de silanos (triisopropilsilano, trifenilsilano, dietilsilano, etc.), borohidruro de sodio, borohidruro de sodio/ácido acético, cianoborohidruro de sodio, isopropóxido de titanio/cianoborohidruro de sodio, zinc/ácido acético, borohidruro de sodio/perclorato de magnesio, borohidruro de zinc/cloruro de zinc, triacetoxiborohidruro de tetrametilamonio y trietilsilano (Et_3SiH). En una realización, el agente reductor es trietilsilano (Et_3SiH).

[0035] En una realización, el agente deshidratante se selecciona entre tamices moleculares, sulfato de sodio y sulfato de magnesio (MgSO_4). En una realización, el agente deshidratante es sulfato de magnesio (MgSO_4).

[0036] En una realización, el disolvente se selecciona entre éteres (p. ej., 2-metiltetrahydrofurano, tetrahydrofurano, metil *terc*-butil éter, ciclopentilo metil éter), disolventes de hidrocarburos (p. ej., tolueno, *n*-heptano), disolventes halogenados (p. ej., diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, clorobenceno), disolventes apróticos polares (por ejemplo, *N,N*-dimetilacetamida, *N,N*-dimetilformamida, *N*-metil-2-pirrolidinona, dimetilsulfóxido) y acetonitrilo (MeCN). En una realización, el disolvente es acetonitrilo (MeCN).

[0037] En una realización, la temperatura de la reacción es de 0 a 40 °C. En una realización, la temperatura de la reacción es de aproximadamente 20 °C.

[0038] En una realización, también se divulga un método para preparar un compuesto 13-B a partir de un compuesto 13-A y un compuesto 5-E, en el que R^6 es halógeno, cada R^n es independientemente alquilo C_{1-6} , o las dos moléculas R^n se unen para formar un puente alquilo C_{2-4} , en el que el puente está opcionalmente sustituido por uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de alquilo C_{1-3} y fenilo. En una realización, R^6 es Cl. En una realización, cada R^n es independientemente CH_3 .

[0039] En una realización, el método comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto 13-A con un compuesto 5-E, utilizando una base en un disolvente adecuado, durante un tiempo y en condiciones eficaces para formar el compuesto 13-B. En una realización, R^6 es Cl y cada R^n es independientemente CH_3 .

[0040] En una realización, la base se selecciona a partir de alcóxidos (*terc*-butóxido de sodio, *terc*-butóxido de potasio, etóxido de sodio, metóxido de sodio, etc.), aminas terciarias (triethylamina, *tri-n*-butilamina, *N,N,N',N'*-tetrametiletildiamina, *N*-metilmorfolina, *N*-metilpiperidina, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]-octano, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, 1,5-diazabicyclo-4 .3.0]non-5-eno, etc.), bases inorgánicas (bicarbonato sódico, carbonato sódico, fosfato sódico monobásico, fosfato sódico dibásico, bicarbonato potásico, carbonato potásico, fosfato potásico monobásico, fosfato potásico dibásico, etc.), bis(trimetilsilil)amida de litio, bis(trimetilsilil)amida de sodio y *terc*-pentóxido de sodio (NaOt -pentóxido). En una realización, la base es *terc*-pentóxido de sodio (NaOt -pentóxido).

[0041] En una realización, el disolvente se selecciona entre ésteres (acetato de etilo, acetato de butilo, acetato de isobutilo, etc.), éteres (metil *terc*-butil éter, tetrahydrofurano, 2-metiltetrahydrofurano, 1,4-dioxano, etc.), disolventes aromáticos (tolueno, benceno, xilenos, trifluorotolueno, etc.), apróticos polares (*N,N*-dimetilacetamida, *N*-metil-2-pirrolidona, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, propionitrilo, butironitrilo, etc.), disolventes clorados (1,2-dicloroetano, clorobenceno, etc.), *N,N*-dimetilformamida (DMF) o cualquier combinación de los disolventes enumerados. En una realización, el disolvente es *N,N*-dimetilformamida (DMF).

[0042] En una realización, la temperatura de la reacción es de 50 a 100 °C. En una realización, la temperatura de la reacción es de aproximadamente 70 °C.

[0043] En una realización, también se divulga un método para preparar un compuesto 13-C a partir de un compuesto 13-B.

[0044] En una realización, el método comprende la etapa de tratar un compuesto 13-B con una base o un ácido, en un disolvente adecuado, durante un tiempo y en condiciones efectivas para formar el compuesto 13-C.

[0045] En una realización, la base se selecciona entre bases inorgánicas (hidróxidos tales como sodio, potasio, litio y cesio; carbonatos tales como litio, sodio, potasio y cesio; fosfatos tribásicos tales como sodio, potasio). En una realización, la base es hidróxido de litio (LiOH).

[0046] En una realización, el ácido se selecciona entre ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido bromhídrico, ácido metanosulfónico y ácido trifluoroacético.

- 5 **[0047]** En una realización, el disolvente se selecciona entre alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol e isopropanol), éteres (por ejemplo, 2-metiltetrahidrofurano, tetrahidrofurano y 1,4-dioxano), apróticos polares (por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida y *N,N*-dimetilacetamida), con o sin mezcla con agua. En una realización, el disolvente es una mezcla de tetrahidrofurano y agua. En una realización, el disolvente es una mezcla de tetrahidrofurano y agua en proporción 1:1 en volumen.
- [0048]** En una realización, la temperatura de la reacción es de 30 a 100 °C. En una realización, la temperatura de la reacción es de aproximadamente 70 °C.
- 10 **[0049]** En una realización, también se divulga un método para preparar un compuesto 13-D a partir de un compuesto 13-C y un compuesto 6-L. En una realización, R^p se selecciona entre -C(=O)-alquilo C₁₋₆, -C(=O)-fenilo, -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆-fenilo, y -C(=O)-O-fenilo. En una realización, R² es H. En una realización, R³ es metilo. En una realización, R^p es 1-feniletoxicarbonilo, opcionalmente en forma (*R*) o (*S*); En una realización, R^p es 1-feniletoxicarbonilo, en forma (*S*).
- 15 **[0050]** En una realización, el método comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto 13-C con un compuesto 6-L, utilizando un activador ácido, un promotor, una base en un disolvente adecuado, durante un tiempo y en condiciones eficaces para formar un compuesto 13-D.
- 20 **[0051]** En una realización, el activador ácido se selecciona entre carbonildiidimidazol (CDI), anhídrido propilfosfónico (T3P), 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido hexafluorofosfato (HATU), cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metil-morfolinio (DMTMM), cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, cloruro de (clorometileno)-dimetiliminio, cloroformato de isobutilo, *N,N,N,N'*-tetrametilcloroformamidinio hexafluorofosfato (TCFH), *N,N'*-diisopropilcarbodiimida, *N,N'*-diclohexilcarbodiimida, clorofosfato de difenilo, cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo, 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (CDMT) y clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDC-HCl). En una
- 25 realización, el activador ácido es clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDC-HCl).
- [0052]** En una realización, el promotor se selecciona entre *N*-metilimidazol, 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt), 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), *N,N*-dimetilacetamida, *N*-metilimidazol y 4-dimetilaminopiridina (DMAP). En una realización, el promotor es 4-dimetilaminopiridina (DMAP).
- 30 **[0053]** En una realización, la base se selecciona entre aminas terciarias (por ejemplo, *N*-metilmorfolina, tripropilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, tributilamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, DABCO), aminas aromáticas (por ejemplo, piridina, 2,6-lutidina, colidina, 1-metilimidazol, *N*-metilimidazol), bases inorgánicas (por ejemplo, carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de calcio y derivados del bicarbonato, fosfato mono, di y tri básico de potasio y sodio). En un embodiment, la base es *N*-metilimidazole (NMI).
- 35 **[0054]** En una realización, el disolvente se selecciona entre éteres (por ejemplo, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, metil *tert*-butil éter, ciclopentilo metil éter), ésteres (por ejemplo, acetato de etilo, acetato de isopropilo), disolventes apróticos polares (por ejemplo, *N,N*-dimetilacetamida, *N*-metil-2-pirrolidinona, dimetilsulfóxido), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo), disolventes de hidrocarburos (por ejemplo, tolueno), disolventes halogenados (por ejemplo, diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, clorobenceno). En una realización, el disolvente es acetonitrilo (MeCN).
- 40 **[0055]** En una realización, la temperatura de la reacción es de -50 a 50 °C. En una realización, la temperatura de la reacción es de 10 a 30 °C.
- [0056]** En una realización, también se divulga un método para preparar un compuesto 13-E a partir de un compuesto 13-D.
- 50 **[0057]** En una realización, el método comprende la etapa de tratar un compuesto 13-D con un ácido en un disolvente adecuado, durante un tiempo y en condiciones eficaces para formar el compuesto 13-E.
- [0058]** En una realización, el ácido se selecciona entre ácidos minerales (ácido clorhídrico, ácido bromhídrico y ácido sulfúrico); ácidos sulfónicos (ácido *p*-toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico y ácido metanosulfónico); ácidos orgánicos (ácido trifluoroacético, ácido oxálico y ácido fórmico). En una realización, el ácido es ácido metanosulfónico (MsOH).
- 55 **[0059]** En una realización, el disolvente se selecciona entre éteres (por ejemplo, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, metil *tert*-butil éter, ciclopentilo metil éter y tetrahidrofurano), ésteres (por ejemplo, acetato de etilo, acetato de isopropilo), disolventes apróticos polares (por ejemplo, *N,N*-dimetilacetamida, *N*-metil-2-pirrolidinona, dimetilsulfóxido), nitrilos (p. ej., acetonitrilo), disolventes de hidrocarburos (p. ej., tolueno), disolventes halogenados (p. ej., diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, clorobenceno), agua o una combinación de los mismos. En una realización, el disolvente es una mezcla de tetrahidrofurano y agua. En una realización, el disolvente es una mezcla de tetrahidrofurano y agua en proporción 1:1 en volumen.
- 60 **[0060]** En una realización, la temperatura de la reacción es de 40 a 100 °C. La temperatura de la reacción es de 60 a 70 °C.
- 65

[0061] En una realización, también se divulga un método para preparar un compuesto 9-B a partir de un compuesto 13-E.

[0062] En una realización, el método comprende la etapa de tratar un compuesto 13-E con un ácido, un agente reductor y un agente deshidratante en un disolvente adecuado, durante un tiempo y en condiciones efectivas para formar el compuesto 9-B.

[0063] En una realización, el ácido se selecciona entre ácido cítrico, ácido píválico, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido clorhídrico y ácido trifluoroacético. En una realización, el ácido es ácido trifluoroacético.

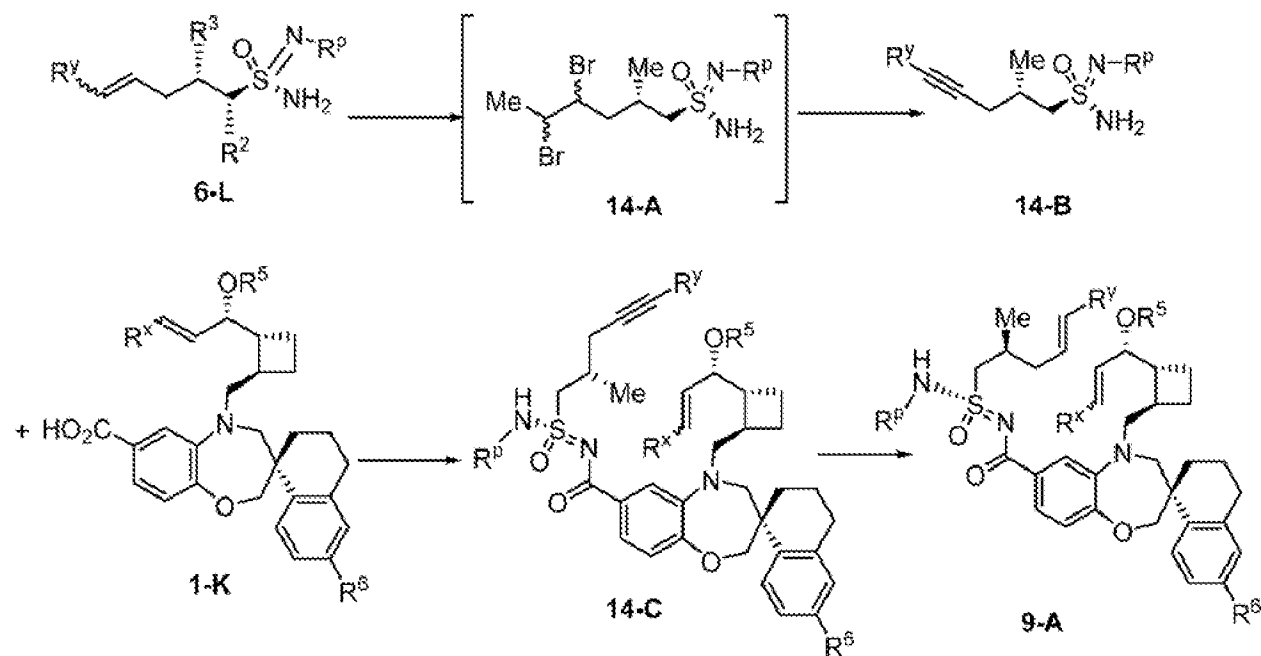
[0064] En una realización, el agente reductor se selecciona entre silanos (triisopropilsilano, trifenilsilano, dietilsilano, trietilsilano), borohidruro de sodio, borohidruro de sodio/ácido acético, cianoborohidruro de sodio, isopropóxido de titanio/cianoborohidruro de sodio, zinc/ácido acético, borohidruro de sodio/perclorato de magnesio, borohidruro de zinc/cloruro de zinc, triacetoxiborohidruro de tetrametilamonio. En una realización, el agente reductor es trietilsilano (Et_3SiH).

[0065] En una realización, el agente deshidratante se selecciona entre tamices moleculares, sulfato de sodio y sulfato de magnesio. En una realización, el agente deshidratante es sulfato de magnesio.

[0066] En una realización, el disolvente se selecciona entre éteres (p. ej., 2-metiltetrahydrofurano, tetrahydrofurano, metil *tert*-butil éter, ciclopentilo metil éter), disolventes de hidrocarburos (p. ej., tolueno, *n*-heptano), disolventes halogenados (p. ej., diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, clorobenceno), disolventes apróticos polares (por ejemplo, *N,N*-dimetilacetamida, *N,N*-dimetilformamida, *N*-metil-2-pirrolidinona, dimetilsulfóxido, acetonitrilo). En una realización, el disolvente es acetonitrilo.

[0067] En una realización, la temperatura de la reacción es de 0 a 40 °C. En una realización, la temperatura de la reacción es de aproximadamente 20 °C.

[0068] En una realización, también se divulga un método para preparar un compuesto 9-B a partir de un compuesto 13-A, 13-B, 13-C, 13-D, 13-E, 1-I, 5-E o 6-L.



Esquema 14

[0069] En una realización, también se divulga un método para hacer un compuesto seleccionado de 14-A, 14-B, 14-C y 9-A, como se muestra en el Esquema 14, en el que R^x y R^y son independientemente H, alquilo C_{1-6} , o arilo C_{6-10} , en el que el alquilo está opcionalmente sustituido con arilo C_{6-10} , R^2 y R^3 son independientemente H o C_{1-6} alquilo, R^5 es alquilo C_{1-6} , R^6 es halógeno, R^p se selecciona entre H, $-\text{C}(=\text{O})$ -alquilo C_{1-6} , $-\text{C}(=\text{O})$ -heteroarilo, $-\text{C}(=\text{O})$ -O-alquilo C_{1-6} y $-\text{C}(=\text{O})$ -O-alquilo C_{1-6} -fenilo, donde cada fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-3} y -O-alquilo C_{1-3} , donde cada heteroarilo tiene de uno a cuatro heteroátomos; donde

cada heteroátomo se selecciona independientemente entre N, O y S, y donde cada heteroarilo tiene de 5 a 10 miembros en anillo.

[0070] En una realización, también se divulga un método para preparar un compuesto 14-A a partir de un compuesto 6-L. En una realización, R^p se selecciona entre -C(=O)-alquilo C₁₋₆, -C(=O)-fenilo, -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, -C(=O)-O--alquilo C₁₋₆-fenilo y -C(=O)-O-fenilo. En una realización, R^p es -C(=O)-CH₃. En una realización, R^y es metilo. En una realización, R² es H. En una realización, R³ es metilo.

[0071] En una realización, el método comprende el setp de tratar un compuesto 6-L con un promotor en un disolvente adecuado, durante un tiempo y en condiciones eficaces para formar un compuesto 14-A. En una realización, R^y es metilo, R² es H, R³ es metilo y R^p es -C(=O)-CH₃.

[0072] En una realización, el promotor se selecciona a partir de perbromuro de piridinio hidrobromuro, ácido bromhídrico en combinación con oxidantes (p. ej. permanganato de potasio), peróxido de hidrógeno o dimetilsulfóxido, bromuro de oxalilo en combinación con dimetilsulfóxido; bromuro de litio, bromuro de sodio o bromuro de potasio en combinación con oxidantes (p. ej., ácido periódico, oxona o nitrato de cerio(IV) de amonio) y bromo. En una realización, el promotor es bromo.

[0073] En una realización, el disolvente se selecciona entre éteres (p. ej., 2-metiltetrahydrofurano, tetrahydrofurano, metil *tert*-butil éter, ciclopentilo metil éter), disolventes de hidrocarburos (p. ej., tolueno, *n*-heptano), disolventes halogenados (p. ej., diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, clorobenceno) y disolventes apróticos polares (por ejemplo, *N,N*-dimetilacetamida, *N,N*-dimetilformamida, *N*-metil-2-pirrolidinona, dimetilsulfóxido). En una realización, el disolvente es diclorometano.

[0074] En una realización, la temperatura de la reacción es de -80 a 80 °C. En una realización, la temperatura de la reacción es de -80 a 10 °C.

[0075] En una realización, también se divulga un método para preparar un compuesto 14-B a partir de un compuesto 14-A.

[0076] En una realización, el método comprende la etapa de tratar un compuesto 14-A con una base en un disolvente adecuado, durante un tiempo y en condiciones efectivas para formar un compuesto 14-B.

[0077] En una realización, la base se selecciona de hidruro de sodio, hidruro de potasio, hidruro de calcio, *tert*-butóxido de potasio, *tert*-butóxido de sodio, *tert*-butóxido de litio, *tert*-butóxido de magnesio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, *tert*-pentóxido de potasio, *tert*-pentóxido de sodio, *tert*-pentóxido de litio, hexametildisilazida de sodio, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida de potasio, diisopropilamida de litio, diisopropilamida de sodio, diisopropilamida de potasio, *n*-butilitio, *s*-butilitio, *t*-butilitio, o una combinación de los mismos. En una realización, la base es *tert*-butóxido de potasio.

[0078] En una realización, el disolvente se selecciona entre éteres (p. ej., 2-metiltetrahydrofurano, tetrahydrofurano, metil *tert*-butil éter, ciclopentilo metil éter), disolventes de hidrocarburos (p. ej., tolueno, *n*-heptano), disolventes halogenados (p. ej., diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, clorobenceno), disolventes apróticos polares (por ejemplo, *N,N*-dimetilacetamida, *N,N*-dimetilformamida, *N*-metil-2-pirrolidinona, dimetilsulfóxido). En una realización, el disolvente es *N,N*-dimetilformamida.

[0079] En una realización, la temperatura de la reacción es de -80 a 80 °C. En una realización, la temperatura de la reacción es de -80 a 20 °C.

[0080] En una realización, también se divulga un método para preparar un compuesto 14-C a partir de un compuesto 14-B y un compuesto 1-K, en el que R^x es H o alquilo C₁₋₆, R⁶ es halógeno y R⁵ es alquilo C₁₋₆. En una realización, R^x es H. En una realización, R⁶ es Cl. En una realización, y R⁵ es metilo.

[0081] En una realización, el método comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto 14-B con un compuesto 1-K, con un agente activador, un promotor y una base en un disolvente adecuado, durante un tiempo y en condiciones eficaces para formar un compuesto 14-C. En una realización, R^x es H, R⁶ es Cl, y R⁵ es metilo.

[0082] En una realización, el agente activador se selecciona entre carbonildiimidazol (CDI), anhídrido propilfosfónico (T3P), 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido hexafluorofosfato (HATU), cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metil-morfolinio (DMTMM), cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, cloruro de (clorometileno)-dimetiliminio, cloroformato de isobutilo, *N,N,N,N'*-tetrametilcloroformamidinio hexafluorofosfato (TCFH), *N,N'*-diisopropilcarbodiimida, *N,N'*-diclohexilcarbodiimida, clorofosfato de difenilo, cloruro de 2,4,6-triclorobenzilo, 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (CDMT) y clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDC-HCl). En una realización, el agente activador es clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDC-HCl).

[0083] En una realización, el promotor se selecciona entre 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt), 1-hidroxibenzotriazol

(HOBt), *N,N*-dimetilacetamida, *N*-metilimidazol y 4-dimetilaminopiridina (DMAP). En una realización, el promotor es 4-dimetilaminopiridina (DMAP).

[0084] En una realización, la base se selecciona de 1-metilimidazol, aminas terciarias (por ejemplo, *N*-metilmorfolina, trietilamina, tripropilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, tributilamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, DABCO), aminas aromáticas (p. ej., piridina, 2,6-lutidina, colidina), bases inorgánicas (por ejemplo, carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de calcio y derivados del bicarbonato, fosfato mono, di y tri básico de potasio y sodio). En una realización, la base es 1-metilimidazol.

[0085] En una realización, el disolvente se selecciona entre ésteres (por ejemplo, acetato de etilo, acetato de isopropilo), carbonatos (por ejemplo, carbonato de dimetilo), éteres (por ejemplo, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, metil *tert*-butil éter, ciclopentilo metil éter), disolventes clorados (por ejemplo, diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo), disolventes hidrocarbonados (por ejemplo, tolueno), disolventes apróticos polares (por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, *N*-metil-2-pirrolidona), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo, propionitrilo), agua o una combinación de los mismos. En una realización, el disolvente es acetonitrilo.

[0086] En una realización, la temperatura de la reacción es de 0 a 60 °C. En una realización, la temperatura de la reacción es de 10 a 30 °C.

[0087] En una realización, también se divulga un método para preparar un compuesto 9-A a partir de un compuesto 14-C.

[0088] En una realización, el método comprende la etapa de tratar un compuesto 14-C con un promotor, un silano y una fuente de fluoruro en un disolvente adecuado, durante un tiempo y en condiciones eficaces para formar un compuesto 9-A.

[0089] En una realización, el promotor se selecciona entre dímero de bencenodichloro(II), dímero de dicloro(paracimeno)rutenio(II), tetrafluoroborato de rodio (bis(1,5-ciclooctadieno)rodio(II) hidratado, cloruro de (bisciclo[2.2.2]hepta-2,5-dieno)cloruro de rodio(I) dímero, cloruro de tris(trifenilfosfina)rodio(I), platino (hidrato de ácido cloroplátinico, platino(0)-1,3-divinil-1,1,3,3-tetrametildisiloxano) y hexafluorofosfato de pentametilciclopentadieniltris(acetonitrilo)rutenio(II) ([Cp*Ru(MeCN)₃]PF₆). En una realización, el promotor es hexafluorofosfato de pentametilciclopentadieniltris(acetonitrilo)rutenio(II) ([Cp*Ru(MeCN)₃]PF₆).

[0090] En una realización, el silano se selecciona entre 1,1,3,3-tetrametildisiloxano, trimetoxihidrosilano, trimetildisiloxano, bencildimetilsilano, dimetilclorosilano, etoxi(dimetil)silano, trietilsilano y trietoxisilano. En una realización, el silano es trietoxisilano.

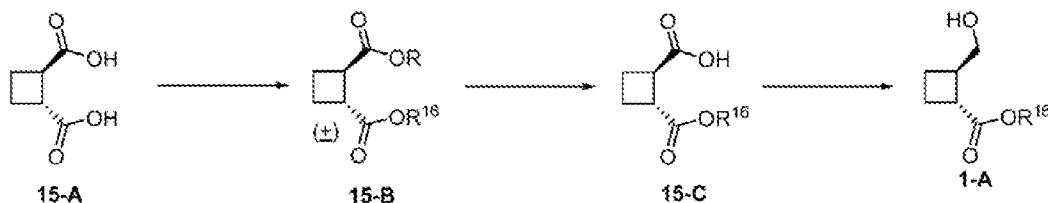
[0091] En una realización, la fuente de fluoruro se selecciona entre fluoruro de tetrabutilamonio, fluoruro de hidrógeno de piridina, trihidrofluoruro de trietilamina, difluorotriphenilsilicato de tetrabutilamonio y fluoruro de plata(I). En una realización, la fuente de fluoruro es fluoruro de plata(I).

[0092] En una realización, el disolvente se selecciona entre éteres (por ejemplo, 2-metiltetrahidrofurano, tetrahidrofurano, metil *tert*-butil éter, ciclopentilo metil éter), disolventes de hidrocarburos (p. ej., tolueno, *n*-heptano), alcoholes (p. ej., metanol, etanol), disolventes halogenados (por ejemplo, diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, clorobenceno), disolventes apróticos polares (p. ej., *N,N*-dimetilacetamida, *N,N*-dimetilformamida, *N*-metil-2-pirrolidinona, dimetilsulfóxido), o una combinación de los disolventes mencionados. En una realización, el disolvente es una combinación de diclorometano (DCM), tetrahidrofurano (THF) y metanol (MeOH).

[0093] En una realización, la temperatura de la reacción es de -80 a 100 °C. En una realización, la temperatura de la reacción es de 0 a 30 °C.

[0094] En una realización, también se divulga un método para preparar un compuesto 9-A a partir de un compuesto 6-L, 14-A, 14-B, 1-K, o 14-C.

[0095] En una realización, también se divulga un método para hacer un compuesto seleccionado de 15-B, 15-C y 1-A, como se muestra en el Esquema 15, en el que R¹⁶ es alquilo C₁₋₆ o alquifenilo C₁₋₆.



Esquema 15

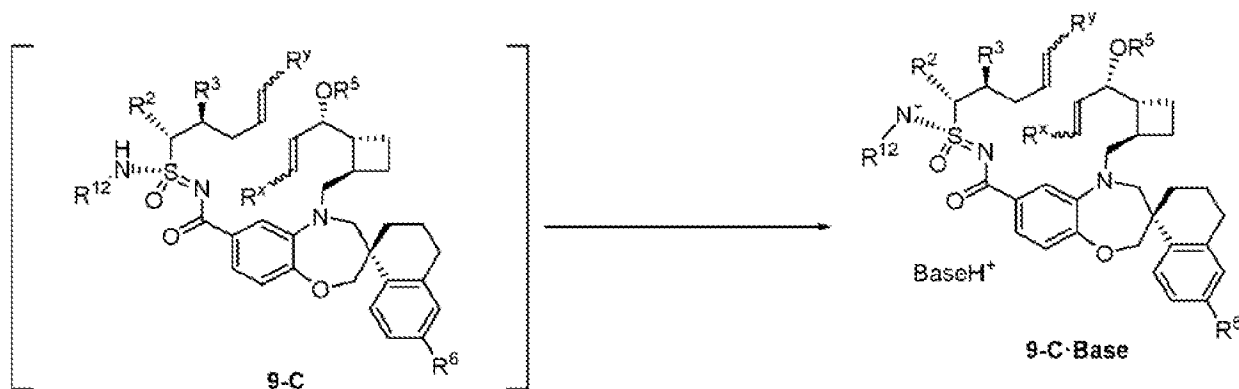
- 5 **[0096]** En una realización, también se divulga un método para preparar un compuesto 15-B a partir de un compuesto 15-A.
- [0097]** En una realización, el método comprende la etapa de tratar un compuesto 15-A con un ácido o un agente alternativo en un disolvente adecuado durante un tiempo y en condiciones efectivas para formar un compuesto 15-B. En una realización, R¹⁶ es metilo, etilo, iso-propilo, n-butilo o bencilo. En una realización, R¹⁶ es metilo.
- 10 **[0098]** En una realización, el ácido se selecciona entre ácido clorhídrico, ácido píválico, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, cloruro de sulfonilo, cloruro de acetilo, clorotrimetilsilano y ácido sulfúrico. En una realización, el ácido es ácido sulfúrico.
- 15 **[0099]** En una realización, el agente alternativo se selecciona entre yodometano, sulfato de dimetilo, trifluorometanosulfonato de metilo, cloroetano, bromoetano, yodoetano, bromuro de isopropilo, yoduro de isopropilo, bromuro de bencilo, cloruro de bencilo, yoduro de bencilo, carbonyldiimidazole, ethylcarbodiimide hydrochloride, y otros reactivos de acoplamiento sabidos en el estado del arte para promover la esterificación de ésteres, carbonato de potasio, otras bases que son sabidas en el estado del arte para promover la esterificación de ácidos carboxílicos.
- 20 **[0100]** En una realización, el disolvente se selecciona entre metanol, etanol, isopropanol, alcohol bencílico, éteres (p. ej., 2-metiltetrahydrofurano, tetrahydrofurano, metil *terc*-butil éter, ciclopentilo metil éter), disolventes de hidrocarburos (p. ej., tolueno, *n*-heptano), disolventes halogenados (p. ej., 1,2-dicloroetano, cloroformo, clorobenceno), disolventes apróticos polares (por ejemplo, *N,N*-dimetilacetamida, *N,N*-dimetilformamida, *N*-metil-2-pirrolidinona, dimetilsulfóxido). En una realización, el disolvente es metanol.
- 25 **[0101]** En una realización, la temperatura de la reacción es de -20 a 125 °C. En una realización, la temperatura de la reacción es de aproximadamente 65 °C.
- 30 **[0102]** En una realización, también se divulga un método para preparar un compuesto 15-C a partir de un compuesto 15-B.
- [0103]** En una realización, el método comprende la etapa de tratar un compuesto 15-B en un disolvente adecuado, con una enzima en una solución tampón adecuada, durante un tiempo y en condiciones eficaces para formar un compuesto 35 15-C.
- [0104]** En una realización, la enzima se selecciona entre Lipozyme CALB L, Novozyme 435, Novozyme 40086, Novozyme 51032, Palatase 20000L, Resinase HT, Lipase TL y esterasas. En una realización, la enzima es Lipozyme CALB L.
- 40 **[0105]** En una realización, el tampón se selecciona un tampón acuoso, por ejemplo, tampón fosfato de sodio o tampón fosfato de potasio, opcionalmente con un pH de 5-8 (por ejemplo, aproximadamente pH 7). En una realización, el tampón es un tampón fosfato de pH 7.
- 45 **[0106]** En una realización, el disolvente se selecciona entre cetonas (p. ej., acetona, metiletilcetona), éteres (p. ej., tetrahydrofurano, 2-metiltetrahydrofurano, metil *terc*-butil éter, ciclopentilo metil éter), disolventes apróticos polares (p. ej., *N,N*-dimetilacetamida, *N,N*-dimetilformamida, *N*-metilpirrolidinona, dimetilsulfóxido), nitrilos (p. ej., acetonitrilo), disolventes de hidrocarburos (p. ej., tolueno, *n*-heptano), disolventes halogenados (p. ej., diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, clorobenceno), agua o combinaciones de los disolventes mencionados. En una realización, el disolvente es acetona.
- 50 **[0107]** En una realización, la temperatura de la reacción es de -10 a 60 °C. En una realización, la temperatura de la reacción es de aproximadamente 35 °C.
- [0108]** En una realización, también se divulga un método para preparar un compuesto 1-A a partir de un compuesto 15-C.
- 55 **[0109]** En una realización, el método comprende la etapa de tratar un compuesto 15-C, con un agente reductor en un disolvente adecuado durante un tiempo y en condiciones efectivas para formar un compuesto 1-A.
- 60 **[0110]** En una realización, el agente reductor se selecciona del complejo de borano tetrahydrofurano, diborano, otros complejos de borano conocidos en el estado de la técnica que promueven la reducción de ácidos carboxílicos, I₂/NaBH₄, clorofornato de fenilo/NaBH₄ u otros clorofornatos conocidos en el estado de la técnica que promueven la reducción de anhídridos mixtos con NaBH₄, complejo de borano dimetil sulfuro. En una realización, el agente reductor es un complejo de dimetil sulfuro de borano.
- 65 **[0111]** En una realización, el disolvente se selecciona entre éteres (por ejemplo, tetrahydrofurano, 2-metiltetrahydrofurano,

metil terc-butil éter, ciclopentilo metil éter), disolventes apróticos polares (por ejemplo, *N,N*-dimetilacetamida, *N,N*-dimetilformamida, *N*-metilpirrolidinona, dimetilsulfóxido), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo), disolventes de hidrocarburos (por ejemplo, tolueno, *n*-heptano), disolventes halogenados (por ejemplo, diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, clorobenceno), agua o una combinación de los mismos. En una realización, el disolvente es 2-metiltetrahidrofurano.

[0112] En una realización, la temperatura de la reacción es de -10 a 40 °C. En una realización, la temperatura de la reacción es de 0 a 20 °C.

[0113] En una realización, también se divulga un método para preparar un compuesto 1-A a partir de un compuesto 15-A, 15-B, o 15-C.

[0114] En una realización, también se divulga un método para preparar una sal 9-C-Base a partir de un compuesto 9-C, como se muestra en el Esquema 16, en el que R^x y R^y son independientemente H, alquilo C_{1-6} , o arilo C_{6-10} , en el que el alquilo está opcionalmente sustituido con arilo C_{6-10} , R^2 y R^3 son independientemente H o alquilo C_{1-6} , R^5 es alquilo C_{1-6} , R^6 es halógeno, y R^{12} es H o -C(O)- R^1 , en el que R^1 se selecciona de alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido (p. ej., metilo), alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido (p. ej., (S)-1-feniletoksi), o heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido (por ejemplo, 1-metil-3-metoxi-1*H*-pirazol-4-ilo). En una realización, R^x y R^y son independientemente H. En una realización, R^5 es metilo. En una realización, R^6 es Cl. En una realización, R^{12} es -C(O)-1-metil-3-metoxi-1*H*-pirazol-4-il.



Esquema 16

[0115] En una realización, el método comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto 9-C con una base en un disolvente adecuado durante un tiempo y en condiciones eficaces para formar una sal 9-C-Base.

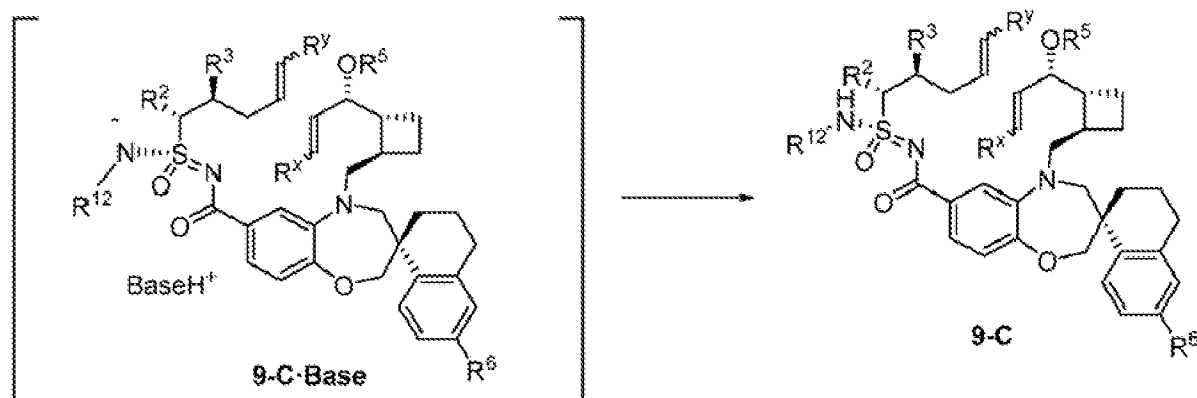
[0116] En una realización, la base se selecciona entre 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno, (-)-cinconidina, (-)-quinina y dicitohexilamina. En una realización, la base es dicitohexilamina.

[0117] En una realización, el disolvente se selecciona entre éteres (p. ej., dibutil éter, metil terc-butil éter), disolventes de hidrocarburos (p. ej., metilciclohexano, heptano, tolueno), alcoholes (p. ej., alcohol isopropílico). En una realización, el disolvente es una combinación de metil *terc*-butil éter y heptano.

[0118] En una realización, la temperatura de la reacción es de -0 a 60 °C. En una realización, la temperatura de la reacción es de 10 a 30 °C.

[0119] En una realización, también se divulga un método para preparar un **Compuesto 1** a partir de un compuesto 9-C o una sal 9-C Base.

[0120] En una realización, también se divulga un método para preparar un compuesto 9-C a partir de una sal 9-C Base, como se muestra en el Esquema 17, en el que R^x y R^y son independientemente H, alquilo C_{1-6} , o arilo C_{6-10} , en el que el alquilo está opcionalmente sustituido con arilo C_{6-10} , R^2 y R^3 son independientemente H o alquilo C_{1-6} , R^5 es alquilo alquilo C_{1-6} , R^6 es halógeno, y R^{12} es H o -C(O)- R^1 , en el que R^1 se selecciona de alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo), alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido (por ejemplo, (S)-1-feniletoksi), o heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido (por ejemplo, 1-metil-3-metoxi-1*H*-pirazol-4-ilo). En una realización, R^x y R^y son independientemente H. En una realización, R^5 es metilo. En una realización, R^6 es Cl. En una realización, R^{12} es -C(O)-1-metil-3-metoxi-1*H*-pirazol-4-il.



Esquema 17

[0121] En una realización, el método comprende la etapa de hacer reaccionar una sal 9-C Base con un ácido en un disolvente adecuado durante un tiempo y en condiciones eficaces para formar un compuesto 9-C.

[0122] En una realización, el ácido se selecciona entre ácido clorhídrico acuoso, ácido sulfúrico acuoso, ácido fosfórico acuoso, ácido cítrico acuoso, ácido acético acuoso, ácido fórmico acuoso. En una realización, el ácido es ácido clorhídrico acuoso.

[0123] En una realización, el disolvente se selecciona entre acetato de etilo, acetato de isopropilo y tolueno. En una realización, el disolvente es acetato de etilo, acetato de isopropilo.

[0124] En una realización, la temperatura de la reacción es de 0 °C a 60 °C. En una realización, la temperatura de la reacción es de 10 a 30 °C.

[0125] En una realización, también se divulga un método para preparar un **Compuesto 1** a partir de un compuesto 9-C o una sal 9-C Base.

[0126] La descripción aquí expuesta se realiza en el entendimiento de que la presente divulgación debe considerarse como una ejemplificación de la materia reivindicada, y no pretende limitar las reivindicaciones anexas a las realizaciones específicas ilustradas. Los títulos utilizados en la presente divulgación se proporcionan por comodidad y no deben interpretarse como una limitación de las reivindicaciones. Las realizaciones ilustradas bajo cualquier epígrafe pueden combinarse con realizaciones ilustradas bajo cualquier otro epígrafe. A menos que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que el comúnmente entendido por un experto en la materia.

[0127] Cuando se utilizan nombres comerciales en el presente documento, se pretende incluir de forma independiente el producto de nombre comercial y el ingrediente(s) farmacéutico(s) activo(s) del producto de nombre comercial.

[0128] Tal como se utilizan en el presente documento y en las reivindicaciones anexas, las formas singulares "a" y "an", y "the" incluyen referentes plurales a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. Así, por *ejemplo*, la referencia a "el compuesto" incluye una pluralidad de tales compuestos y la referencia a "el ensayo" incluye la referencia a uno o más ensayos, y así sucesivamente.

[0129] Los "isómeros" son compuestos diferentes que tienen la misma fórmula molecular. Los isómeros incluyen estereoisómeros, enantiómeros y diastereómeros.

[0130] Los "estereoisómeros" son isómeros que difieren únicamente en la forma en que los átomos están dispuestos en el espacio.

[0131] Los "enantiómeros" son un par de estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles entre sí. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". Una mezcla de enantiómeros en una proporción distinta de 1:1 es una mezcla "escalémica".

[0132] Los "diastereoisómeros" o "diastereómeros" son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares entre sí.

[0133] La estereoquímica absoluta se especifica según el sistema Cahn Ingold Prelog R S. Cuando un compuesto es un enantiómero puro, la estereoquímica en cada carbono quiral puede especificarse mediante R o S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta se desconoce pueden designarse (+) o (-) en función de la dirección (dextrógira o levógira) en la que giran la luz polarizada plana a la longitud de onda de la línea D del sodio. Alaproximadamente de los compuestos aquí descritos contienen uno o más centros asimétricos y/o rotación impedida alrededor de un eje de enlace y, por tanto, pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)-. La presente divulgación pretende incluir todos los isómeros posibles, incluidas las mezclas racémicas, las mezclas escalémicas, las mezclas diastereoméricas, las formas ópticamente puras y las mezclas intermedias. Los isómeros (R) y (S) ópticamente activos pueden prepararse utilizando sintrones quirales o reactivos quirales, o resolverse mediante técnicas convencionales.

[0134] Salvo que se defina expresamente lo contrario, la presente divulgación incluye todos los tautómeros de los compuestos detallados en el presente documento, incluso si sólo se representa expresamente un tautómero (*p. ej.*, ambas formas tautoméricas se pretenden y describen mediante la presentación de una forma tautomérica cuando puede existir un par de dos tautómeros). Por ejemplo, si se hace referencia a un compuesto que contiene una amida (por ejemplo, por estructura o nombre químico), se entiende que el tautómero del ácido imídico correspondiente está incluido en esta divulgación y se describe igual que si la amida se mencionara expresamente sola o junto con el ácido imídico. Cuando puedan existir más de dos tautómeros, la presente divulgación incluye todos esos tautómeros aunque sólo se represente una única forma tautomérica por nombre químico y/o estructura.

[0135] Los compuestos descritos en el presente documento pueden tener centros quirales y/o centros isoméricos geométricos (isómeros E y Z), y debe entenderse que se incluyen todos estos isómeros ópticos, enantioméricos, diastereoisoméricos y geométricos. Cuando los compuestos se representan en su forma quiral, se entiende que la realización abarca, pero no se limita a, la forma específica enriquecida diastereoméricamente o enantioméricamente. Cuando no se especifica la quiralidad pero está presente, se entiende que la realización se dirige a la forma específica enriquecida diastereoméricamente o enantioméricamente; o a una mezcla racémica o escalémica de dicho(s) compuesto(s).

[0136] En algunas realizaciones divulgadas en el presente documento, un catalizador utilizado para una reacción puede ser "asimétrico" o catalizador. El término "catalizador asimétrico", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un catalizador que promueve la transformación enantioselectiva y/o diastereoselectiva de un centro o molécula aciral en un centro o molécula quiral, respectivamente. Por ejemplo, un catalizador asimétrico puede generar un exceso enantiomérico de un producto. Los catalizadores asimétricos ejemplares comprenden un metal de transición y un ligando quiral. Ejemplos no limitantes de ligandos quirales incluyen BINAP/SEGPPOS®, salenos, bisoxazolininas, ligandos tartrato, alcaloides de quina, fosfolanos DuPhos, fosfolanos BPE, fosforamiditas DSM, familias Solvias® Josiphos, fosfina-oxazolininas, los ligandos Reetz y Trost, y fosfinas ChiralQuest.

[0137] También se proporcionan hidratos, solvatos, cocristales, formas tautoméricas, polimorfos y profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos aquí descritos.

[0138] El término "hidrato" se refiere al complejo formado por la combinación de un compuesto de Fórmula I, o de cualquier Fórmula divulgada en el presente documento, y agua.

[0139] El término "solvato" se refiere a un complejo formado por la combinación de un compuesto de Fórmula I, o de cualquier otra Fórmula según se divulga en el presente documento, y un disolvente o un sólido cristalino que contiene cantidades de un disolvente incorporado dentro de la estructura cristalina. En el presente documento, el término "solvato" incluye los hidratos.

[0140] Cualquier fórmula o estructura dada en el presente documento, incluyendo la Fórmula A o Fórmula I o Fórmula I(a), o cualquier Fórmula divulgada en el presente documento, también pretende representar formas no etiquetadas así como formas isotópicamente etiquetadas de los compuestos. Los compuestos isotópicamente marcados tienen estructuras representadas por las fórmulas dadas en este documento, excepto que uno o más átomos se sustituyen por un átomo que tiene una masa atómica seleccionada o un número másico. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse a los compuestos de la divulgación incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como, pero no limitados a ²H (deuterio, D), ³H (tritio), ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸F, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ³⁶Cl, y ¹²⁵I. Diversos compuestos marcados isotópicamente de la presente divulgación, por ejemplo aquellos a los que se incorporan isótopos radiactivos como ³H, ¹³C, y ¹⁴C. Dichos compuestos marcados isotópicamente pueden ser útiles en estudios metabólicos, estudios cinéticos de reacción, técnicas de detección o formación de imágenes, como la tomografía por emisión de positrones (PET) o la tomografía computarizada por emisión monofotónica (SPECT), incluidos los ensayos de distribución tisular de fármacos o sustratos, o en el tratamiento radiactivo de pacientes.

[0141] La divulgación también incluye compuestos de Fórmula A o Fórmula I o Fórmula I(a), o cualquier Fórmula divulgada en el presente documento, en los que de 1 a "n" hidrógenos unidos a un átomo de carbono son sustituidos por deuterio, en el que n es el número de hidrógenos en la molécula. Dichos compuestos pueden presentar una mayor resistencia al metabolismo y, por tanto, pueden ser útiles para aumentar la semivida de cualquier compuesto de Fórmula I cuando se

administra a un mamífero. Véase, por ejemplo, Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism", Trends Pharmacol. Sci. 5(12):524-527 (1984). Tales compuestos se sintetizan por medios bien conocidos en el arte, por ejemplo empleando materiales de partida en los que uno o más átomos de hidrógeno han sido sustituidos por deuterio.

5 **[0142]** Los compuestos terapéuticos marcados con deuterio o sustituidos de la divulgación pueden tener propiedades DMPK (metabolismo de fármacos y farmacocinética) mejoradas, relacionadas con la distribución, el metabolismo y la excreción (ADME). La sustitución por isótopos más pesados, como el deuterio, puede ofrecer ciertas ventajas terapéuticas derivadas de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, un aumento de la semivida in vivo o una reducción de las necesidades de dosificación. Un compuesto marcado con ^{18}F puede ser útil para estudios PET o SPECT. Los compuestos isotópicamente marcados de la presente divulgación y sus profármacos pueden prepararse generalmente llevando a cabo los procedimientos divulgados en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones descritos a continuación, sustituyendo un reactivo isotópicamente marcado fácilmente disponible por un reactivo no isotópicamente marcado. Además, la sustitución por isótopos más pesados, en particular el deuterio (es decir, ^2H o D), puede ofrecer ciertas ventajas terapéuticas derivadas de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo una mayor semivida in vivo o menores necesidades de dosificación o una mejora del índice terapéutico. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera un sustituyente en el compuesto de la Fórmula I, o de cualquier Fórmula divulgada en el presente documento.

20 **[0143]** La concentración de dicho isótopo más pesado, específicamente el deuterio, puede definirse por un factor de enriquecimiento isotópico. En los compuestos de esta divulgación, cualquier átomo no designado específicamente como un isótopo particular se entiende que representa cualquier isótopo estable de ese átomo. A menos que se indique lo contrario, cuando una posición se designa específicamente como "H" o "hidrógeno", se entiende que la posición tiene hidrógeno en su composición isotópica de abundancia natural. En consecuencia, en los compuestos de esta divulgación cualquier átomo específicamente designado como deuterio (D) se entiende que representa al deuterio.

25 **[0144]** El modificador "aproximadamente" utilizado en relación con una cantidad incluye el valor declarado y tiene el significado dictado por el contexto (*p. ej.*, incluye el grado de error asociado a la medición de la cantidad concreta). En ausencia de cualquier otra definición o de cualquier contexto que indique lo contrario, el término aproximadamente puede interpretarse como $\pm 10\%$, $\pm 5\%$, $\pm 3\%$, $\pm 2\%$, o $\pm 1\%$.

30 **[0145]** El término "quiral" se refiere a las moléculas que tienen la propiedad de no superponerse a su pareja de imagen especular, y el término "aciral" se refiere a las moléculas que son superponibles a su pareja de imagen especular.

35 **[0146]** Un prefijo como " C_{u-v} " o $(\text{C}_u\text{-C}_v)$ indica que el siguiente grupo tiene de u a v átomos de carbono, donde u y v son números enteros. Por ejemplo, "alquilo C_{1-6} " indica que el grupo alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

40 **[0147]** Un guión ("-" o "-") que no esté entre dos letras o símbolos se utiliza para indicar un punto de unión para un sustituyente. Por ejemplo, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ se une a través del átomo de carbono. Un guión al principio o al final de un grupo químico es una cuestión de conveniencia; los grupos químicos pueden representarse con o sin uno o más guiones sin perder su significado ordinario. A menos que sea necesario desde el punto de vista químico o estructural, el orden en que se escribe o nombra un grupo químico no indica ni implica direccionalidad alguna.

[0148] Una línea garabateada "  " que se encuentra entre dos grupos químicos se utiliza para indicar una mezcla de isómeros en este punto.

45 **[0149]** Una línea garabateada en un grupo químico como se muestra a continuación, por ejemplo,



indica un punto de unión, es decir, muestra el enlace roto por el que el grupo está conectado a otro grupo descrito.

50 **[0150]** El término "sustituido" u "opcionalmente sustituido" significa que uno o más átomos de hidrógeno de un átomo de carbono (ya sea alifático o aromático) se sustituyen por uno o más átomos o grupos distintos del hidrógeno, siempre que no se supere la valencia normal del átomo de carbono designado. Un "sustituyente" es un átomo o grupo que sustituye a un átomo de hidrógeno en un carbono cuando está "sustituido". A menos que se especifique lo contrario, cuando un grupo se describe como opcionalmente sustituido, cualquier sustituyente del grupo es a su vez no sustituido. El término "opcionalmente sustituido", si no se modifica de otro modo, incluye al menos los siguientes sustituyentes opcionales
55 halógeno, hidroxi, amino, tiol, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , arilo C_{6-10} , heterocicloalquilo de 3-12 miembros y heteroarilo de 5-10 miembros, -Oalquilo C_{1-6} , - $\text{C}(\text{O})$ -alquilo C_{1-6} , - $\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alquilo C_{1-6} - $\text{C}(\text{O})$ -OH, - $\text{C}(\text{O})$ - NH_2 , - $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$, - $\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$ -, - $\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$, - $\text{OC}(\text{O})\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$ -, - $\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$ -, - $\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$ -, - $\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$ - $\text{C}(\text{O})$ -(alquilo C_{1-6}), - $\text{NH}-\text{C}(\text{O})$ -(alquilo C_{1-6}), - $\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$ - $\text{C}(\text{O})\text{O}$ -(alquilo C_{1-6}), - $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, - $\text{S}(\text{O})_{(1 \text{ o } 2)}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$ -, - $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$ -, - $\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$ -, - N_3 -, CN, y - NO_2 .
60

[0151] Tal como se utiliza en el presente documento, "alquilo" es un hidrocarburo monovalente saturado lineal o ramificado. Ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo (Me, $-\text{CH}_3$), etilo (Et, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1-propilo (*n*-

Pr, *n*-propilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-propilo (*i*-Pr, *i*-propilo, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1-butilo (*n*-Bu, *n*-butilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-metilo-1-propilo (*i*-Bu, *i*-butilo, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2-butilo (*s*-Bu, *s*-butilo, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-metilo-2-propilo (*t*-Bu, *t*-butilo, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1-pentilo (*n*-pentilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-pentilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-pentilo ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 2-metilo-2-butilo ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-metilo-2-butilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3-metilo-1-butilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2-metilo-1-butilo ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1-hexilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-hexilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-hexilo ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$), 2-metilo-2-pentilo ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-metilo-2-pentilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4-metilo-2-pentilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3-metilo-3-pentilo ($-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 2-metilo-3-pentilo ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2,3-dimetilo-2-butilo ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), y 3,3-dimetilo-2-butilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$). Siempre que cualquier grupo alquilo pueda existir en más de una forma isomérica, por ejemplo *n*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo, cualquier referencia aquí contenida que carezca de prefijo, por ejemplo, "butilo", debe interpretarse como el isómero normal (por ejemplo, "*n*-butilo"). Así, "propilo" significa "*n*-propilo" y "butilo" significa "*n*-butilo".

[0152] "Alqueno" se refiere a un grupo alifático que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Algunos ejemplos de grupos alqueno son el etenilo, el propenilo, el butadienilo (incluidos el 1,2-butadienilo y el 1,3-butadienilo).

[0153] "Alcoxi", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un radical de la fórmula $-\text{OR}_A$ donde R_A es un radical alquilo tal como se ha definido anteriormente. Ejemplos no limitantes de alcoxi incluyen metoxi, etoxi, propoxi y butoxi.

[0154] "Alquino" se refiere a un grupo alifático que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono.

[0155] "Ariilo" se refiere a un grupo carbocíclico aromático monorradical o diradical con un solo anillo (p. ej., monocíclico) o múltiples anillos (p. ej., bicíclico o tricíclico), incluidos sistemas de anillos fusionados en los que uno o más anillos fusionados están total o parcialmente insaturados. Ejemplos no limitantes de grupos ariilo como se usan aquí incluyen fenilo, naftilo, fluorenilo, indanilo, tetrahidroindanilo y antrilo. El ariilo, sin embargo, no engloba ni se solapa en modo alguno con el heteroarilo definido a continuación. Si uno o más grupos ariilo se fusionan con un anillo heteroarilo, el sistema de anillos resultante es heteroarilo. La clasificación de mono o diradical indica si el grupo ariilo termina la cadena (monoradical) o está dentro de una cadena (diradical). La definición anterior no excluye sustituyentes adicionales en el grupo ariilo. Por ejemplo, tal como se utiliza aquí, el grupo ariilo en "A-ariilo-B" es un diradical mientras que el grupo ariilo en "A-B-ariilo" es monoradical, aunque pueden estar presentes sustituyentes adicionales en cada grupo ariilo.

[0156] El término "ariloxi" se refiere al grupo $-\text{O}$ -ariilo.

[0157] "Cicloalquilo" se refiere a un grupo alquilo cíclico saturado o parcialmente saturado con un anillo único o múltiples anillos, incluidos los sistemas de anillos fusionados, en puente y espiro. Algunos ejemplos de grupos cicloalquilo son el ciclopropilo, el ciclobutilo, el ciclopentilo y el ciclohexilo. "Cicloalquilo" no incluye ningún anillo que contenga heteroátomos en el anillo.

[0158] "Halo" y "halógeno" se utilizan aquí para referirse a fluoro ($-\text{F}$), cloro ($-\text{Cl}$), bromo ($-\text{Br}$) y yodo ($-\text{I}$).

[0159] Cuando el prefijo "halo" se añade a otro término, se refiere a que uno o más de los hidrógenos asociados con ese término se sustituyen independientemente por un átomo de halógeno. Así, el término "haloalquilo", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un alquilo, tal como se define en el presente documento, en el que uno o más átomos de hidrógeno del alquilo se sustituyen independientemente por un sustituyente halógeno, que puede ser el mismo o diferente. Por ejemplo, haloalquilo C_{1-6} (o halo-alquilo C_{1-6}) es un alquilo C_{1-6} en el que uno o más de los átomos de hidrógeno del alquilo C_{1-6} han sido sustituidos por un sustituyente halo. Los ejemplos de grupos haloalquilo incluyen, entre otros, fluorometilo, fluoroclorometilo, difluorometilo, difluoroclorometilo, trifluorometilo, 1,1,1-trifluoroetilo y pentafluoroetilo. Hasta todos los átomos de hidrógeno del término asociado pueden sustituirse por halógeno, dando lugar así a un sustituyente perfluorado (por ejemplo, perfluoroalquilo).

[0160] "Heteroarilo" se refiere a un grupo aromático monorradical o diradical que tiene un anillo único, múltiples anillos o múltiples anillos fusionados, con uno o más heteroátomos de anillo seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Los heteroátomos dentro del "heteroarilo" pueden estar oxidados, por ejemplo, $-\text{N}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$. El término incluye sistemas de anillos fusionados en los que uno o más anillos fusionados son total o parcialmente insaturados. La clasificación de mono o diradical indica si el grupo heteroarilo termina la cadena (monoradical) o está dentro de una cadena (diradical). La definición anterior no excluye sustituyentes adicionales en el grupo heteroarilo. Por ejemplo, el grupo heteroarilo en "A-heteroarilo-B" es un diradical mientras que el grupo heteroarilo en "A-B-heteroarilo" es monoradical, aunque puede haber sustituyentes adicionales en cada grupo heteroarilo. El heteroarilo no engloba ni se solapa con el ariilo definido anteriormente. Ejemplos no limitantes de grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, azepinilo, acridinilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzindolilo, benzodioxolilo, benzofuranoilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo[b][1,4]dioxepinilo, 1,4-benzodioxanilo, benzoanftofuranoilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzopiranilo, benzopiranonilo, benzofuranoilo, benzofuranoonilo, benzotienilo (benzotiofenilo), benzotriazolilo, benzo[4,6]imidazo[1,2-*a*]piridinilo, carbazolilo, cinolinilo, dibenzofuranoilo, dibenzotiofenilo, furanilo, furanonilo, isotiazolilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, isoxinolilo, indolizinoilo, isoxazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, oxiranilo, 1-oxidopiridinilo, 1-oxidopirimidinilo, 1-oxidopirazinilo, 1-oxidopiridazinilo, 1-fenil -1H-pirrolilo, fenazinilo, fenotiazinilo,

fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirrolilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, quinuclidinilo, isoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo y tiofenilo.

5 **[0161]** El término "heteroariloxi" se refiere al grupo -O-heteroarilo.

10 **[0162]** El término "heterociclo", "heterociclo", "heterocíclico" o "heterocicloalquilo" se refiere a un grupo monoradical o diradical saturado o insaturado que tiene un anillo único o múltiples anillos condensados con uno o más heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, azufre, fósforo y/u oxígeno dentro del anillo. Los heteroátomos dentro del "heterociclilo" pueden estar oxidados, por ejemplo -N(O)-, -S(O)-, -S(O)₂. Un heterociclilo puede ser un anillo único o múltiples anillos en los que los múltiples anillos pueden estar fusionados, unidos por puentes o ser espirales. Cualquier anillo no aromático que contenga al menos un heteroátomo se considera un heterociclilo, independientemente de la unión (es decir, puede estar unido a través de un átomo de carbono o de un heteroátomo). Grupos heterocíclicos ejemplares incluyen, pero no se limitan a, azetidínilo, dioxolanilo, tienil[1,3]ditianilo, decahidroisoquinolinilo, imidazolinilo, imidazolidínilo, isotiazolidínilo, isoxazolidínilo, morfolínilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidínilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidínilo, quinuclidínilo, tiazolidínilo, tetrahydrofurilo, tietanilo, tritánilo, tetrahidropiranilo, tiomorfolínilo, tiamorfolínilo, 1-oxo-tiomorfolínilo y 1,1-dioxo-tiomorfolínilo.

20 **[0163]** El término "ciano" se refiere al grupo -CN.

[0164] El término "oxo" se refiere a un grupo =O.

[0165] El término "carboxi" se refiere a un grupo -C(O)-OH.

25 **[0166]** El término "dioxano" se refiere al "1,4-dioxano".

30 **[0167]** Los compuestos aquí descritos pueden prepararse y/o formularse como sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables son sales no tóxicas de una forma de base libre de un compuesto que posee la actividad farmacológica deseada de la base libre. Estas sales pueden derivarse de ácidos o bases inorgánicos u orgánicos. Por ejemplo, un compuesto que contiene un nitrógeno básico puede prepararse como una sal farmacéuticamente aceptable poniendo en contacto el compuesto con un ácido inorgánico u orgánico. Ejemplos no limitantes de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sulfatos, piro-sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, monohidrógeno-fosfatos, dihidrógeno-fosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formiatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butileno-1,4-dioatos, hexino-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, hidroxibenzoatos, ftalatos, sulfonatos, metilsulfonatos, propilsulfonatos, besilatos, xilenosulfonatos, naftaleno-1-sulfonatos, naftaleno-2-sulfonatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos, γ-hidroxibutiratos, glicolatos, tartratos y mandelatos. Las listas de otras sales farmacéuticamente aceptables adecuadas se encuentran en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 40 21ª edición, Lippincott Williams and Wilkins, Filadelfia, Pa., 2006.

45 **[0168]** Ejemplos no limitantes de "sales farmacéuticamente aceptables" de los compuestos aquí divulgados también incluyen sales derivadas de una base apropiada, tal como un metal alcalino (p. ej., sodio, potasio), un metal alcalinotérreo (p. ej., magnesio), amonio, y NX₄⁺ donde X es alquilo C₁-C₄). También se incluyen las sales de adición de bases, como las sales de sodio o de potasio.

50 **[0169]** "Sal" se refiere a sales ácidas o básicas de los compuestos utilizados en los métodos de la presente divulgación. Las sales útiles en la presente divulgación incluyen, pero no se limitan a, un metal alcalino (por ejemplo, sodio, potasio), un metal alcalinotérreo (por ejemplo, magnesio), amonio, sales de aminas orgánicas (por ejemplo, sal de dicitohexilamina (DCA), sal de 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno (TBD), sal de (-)-cinconidina, sal de (-)-quinina y sal de NX₄⁺, en la que X es un alquilo C₁-C₄. 4.0]dec-5-eno (TBD), sal de (-)-cinconidina, sal de (-)-quinina y sal de NX₄⁺, en la que X es un alquilo C₁-C₄).

55 **[0170]** Los términos "no polar", "aprótico polar" y "prótico polar", tal como se utilizan en el presente documento para referirse a los disolventes, pretenden ser un medio de clasificar los disolventes para su uso en los diversos métodos y etapas descritos en el presente documento. A efectos de clasificación en el presente documento, el término "disolvente no polar" significa cualquier disolvente etéreo, disolvente de hidrocarburo o disolvente halogenado, dióxido de carbono y disulfuro de carbono, así como otros disolventes tradicionalmente clasificados como disolventes no polares. Los disolventes etéreos incluyen el éter dimetilico, el éter dietílico, el éter dipropílico, el éter diisopropílico, el éter dibutílico, el éter isopropílico metílico, el éter t-butílico metílico, el éter ciclopentílico metílico, el tetrahydrofurano, el 2-metiltetrahydrofurano, el 1,4-dioxano, el 1,2-dimetoxietano, el éter dietílico de dietilenglicol, el éter dimetilico de trietilenglicol y el anisol. Los disolventes de hidrocarburos incluyen éter de petróleo, pentano (o mezcla de pentanos), heptano (o mezcla de heptanos), hexano (o mezcla de hexanos), octano, isooctano, decano, dodecano, ciclopentano, ciclohexano, metilciclohexano, benceno, tolueno, o-xileno, m-xileno, p-xileno, piridina, clorobenceno, 1,2-diclorobenceno, 65 fluorobenceno, fenol, anisol, trifluorotolueno, hexaclorobenceno y benzonitrilo. Los disolventes halogenados incluyen diclorometano, tetraclorometano, cloroformo, 1,1-dicloroetano, 1,1,1-tricloroetano, cloruro de vinilo,

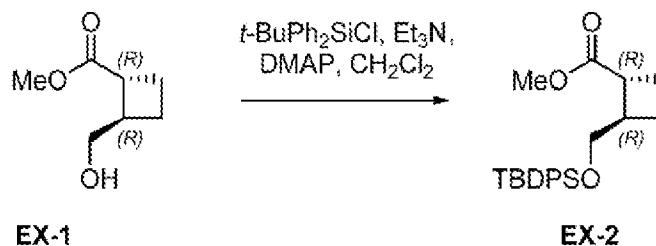
dicloruro de vinilideno, tricloroetileno, percloroetileno, clorobenceno, 1,2-diclorobenceno, fluorobenceno, trifluorotolueno, hexaclorobenceno y hexafluorobenceno. A efectos de clasificación en el presente documento, el término "disolvente aprótico polar" significa cualquier disolvente éster, nitrilo o cetona, así como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, sulfolano, N-metil-2-pirrolidinona, N,N-dimetiletilenurea, N,N-dimetilpropilenurea, triamida de ácido hexametilfosfórico, carbonato de dimetilo, carbonato de dietilo, carbonato de etileno, carbonato de propileno y nitrometano, así como otros disolventes tradicionalmente clasificados como disolventes próticos polares. Los disolventes éster incluyen acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de isopropilo, acetato de butilo, acetato de isobutilo, acetato de t-butilo, acetato de vinilo, acetato de 2,2,2-tricloroetileno y acetato de 2-etoxietilo. Los disolventes de nitrilo incluyen el acetonitrilo, el propionitrilo y el benzonitrilo. Los disolventes cetónicos incluyen acetona, metiletilcetona, metiln-butilcetona, metilisobutilcetona, metilt-butilcetona, 3-pentanona, ciclopentanona, ciclohexanona y 2,5-hexanediona. A efectos de clasificación en el presente documento, el término "disolventes próticos polares" significa cualquier disolvente alcohólico o ácido, o agua, o amoníaco, así como otros disolventes tradicionalmente clasificados como disolventes próticos polares. Los disolventes alcohólicos incluyen metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, sec-butanol, terc-butanol, pentanol, 3-metil-1-butanol, ciclopentanol, ciclohexanol, fenol, 2-metoxietanol, 2-etoxietanol, etilenglicol, 1,2-propilenglicol, 1,3-propilenglicol, glicerol, 1,4-butanodiol y 1,4-ciclohexanodiol. Los disolventes ácidos incluyen el ácido fórmico, el ácido acético, el ácido tricloroacético y el ácido trifluoroacético.

EJEMPLOS

[0171] Los siguientes ejemplos EX-2 a EX-6 y EX-10 son conformes a la presente invención. Los demás ejemplos se dan sólo a efectos comparativos.

Protección de EX-1 a EX-2:

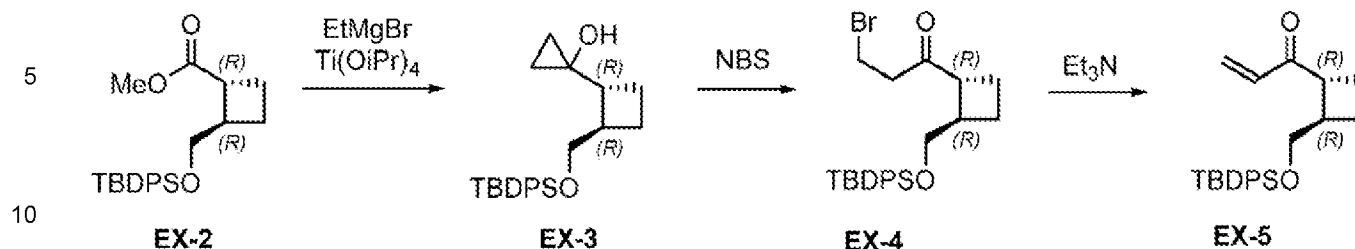
[0172]



[0173] Se cargó un reactor con 4-(dimetilamino)piridina (0,05 equiv.) seguido de una solución de **EX-1** (1,0 equiv., factor de escalado) en diclorometano (10 volúmenes) y trietilamina (1,2 equiv.) y se enfrió hasta aproximadamente 0 °C. Se añadió *tert*-butildifenilclorosilano (1,05 equiv.) durante aproximadamente 2 min y después se calentó la mezcla hasta aproximadamente 25 °C. La mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 6 h y luego se extinguió con una solución acuosa de bicarbonato sódico al 15% en peso (5 volúmenes). Las fases se separaron y la capa acuosa se lavó con diclorometano (10 volúmenes). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa de cloruro sódico al 15% en peso (10 volúmenes), se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando acetato de etilo y heptano para obtener **EX-2**. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.56-7.71 (m, 4H), 7.32-7.48 (m, 6H), 3.56-3.71 (m, 5H), 3.08 (q, J = 8.8 Hz, 1H), 2.68-2.84 (m, 1H), 2.00-2.24 (m, 2H), 1.87 (ddd, J = 5.7, 7.8, 9.3 Hz, 2H), 1.06 (s, 9H).

Ciclopropanación Kulinkovich de EX-2 a EX-5:

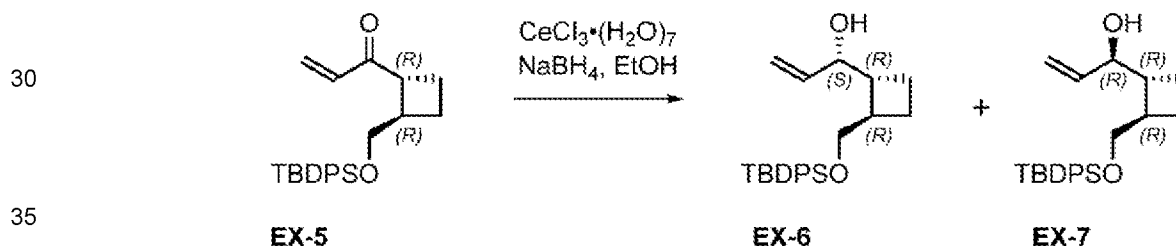
[0174] Se cargó un reactor con **EX-2** (1,0 equiv., factor de escala) y tetrahidrofurano (10 volúmenes) y se enfrió a aproximadamente 0 °C. El isopropóxido de titanio(IV) (1,0 equiv.) se cargó en la mezcla a aproximadamente 10 °C y después se añadió 40 % en peso de bromuro de etilmagnesio en 2-metiltetrahidrofurano (3,0 equiv.) a lo largo de aproximadamente 2 h a aproximadamente 0 °C. La mezcla se agitó durante aproximadamente 2 h a aproximadamente 0 °C y después se extinguió con una solución acuosa de cloruro de amonio al 25% en peso (6 volúmenes) seguida de una solución de ácido cítrico al 20% en peso (6 volúmenes) a aproximadamente 0 °C. La mezcla se calentó hasta aproximadamente 20 °C y la capa acuosa se eliminó y se volvió a extraer con metil *tert*-butil éter (10 volúmenes). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución acuosa de cloruro sódico al 15% en peso (5 volúmenes), se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron para obtener **EX-3**. **EX-3**. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.62-7.76 (m, 4H), 7.34-7.51 (m, 6H), 3.62 (dd, J = 4.5, 10.0, 1H), 3.51 (t, J = 9.7 Hz, 1H), 2.62 (q, J = 8.7 Hz, 1H), 2.32-2.46 (m, 1H), 1.63-1.80 (m, 2H), 1.41-1.54 (m, 1H), 1.22-1.37 (m, 1H), 1.04 (s, 9H), 0.74-0.82 (m, 1H), 0.60-0.67 (m, 2H), 0.41 (ddd, J = 5.1, 7.7, 9.1 Hz, 1H).



[0175] Se cargó un reactor con **EX-3** (1,0 equiv., factor de escala) en diclorometano (10 volúmenes) y se enfrió hasta aproximadamente 0 °C. Se cargó *N*-bromosuccinimida (1,05 equiv.) en una porción y se agitó durante aproximadamente 1,5 h a aproximadamente 0 °C. Se cargó trietilamina (2,0 equiv.) a 0 °C y se agitó durante aproximadamente 2,5 h a aproximadamente 0 °C. La mezcla de reacción se extinguió con una solución de ácido cítrico al 20% en peso (10 volúmenes) y se calentó a aproximadamente 20 °C. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con solución de bicarbonato sódico al 5% en peso (10 volúmenes) seguida de solución acuosa de cloruro sódico al 15% en peso (5 volúmenes), se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró para obtener **EX-5**. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.66 (ddt, *J* = 1.1, 2.8, 6.4 Hz, 4H), 7.33-7.47 (m, 6H), 6.28-6.39 (m, 1H), 6.19 (dd, *J* = 1.4, 17.7 Hz, 1H), 5.74 (dt, *J* = 1.1, 10.5 Hz, 1H), 3.67 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 3.48 (q, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.73 (ddt, *J* = 4.2, 8.4, 13.4 Hz, 1H), 2.19 (dq, *J* = 8.9, 10.8 Hz, 1H), 1.98-2.11 (m, 1H), 1.83-1.94 (m, 2H), 1.07 (s, 9H).

Reducción de **EX-5** a **EX-6**:

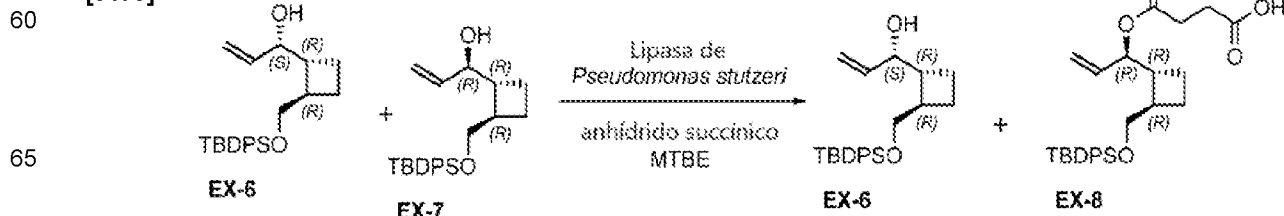
[0176]



[0177] Se cargó un reactor con cloruro de cerio(III) heptahidratado (0,30 equiv.) seguido de EtOH (5 volúmenes) y se calentó a aproximadamente 30 °C. El contenido del reactor se agitó hasta que se homogeneizó y después se enfrió a aproximadamente -10 °C. Se añadió una solución de **EX-5** (1,0 equiv., factor de escala) en etanol (5 volúmenes) a aproximadamente -10 °C. Se añadió borohidruro sódico (1,50 equiv.) en tres porciones iguales a intervalos de aproximadamente 30 min manteniendo la temperatura interna por debajo de aproximadamente -10 °C. La mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 2 h y, a continuación, se cargó acetona (10 equiv.) y la mezcla se calentó hasta aproximadamente 0 °C. Se cargó lentamente una solución de ácido cítrico al 10 % en peso (10 volúmenes) en la mezcla de reacción a aproximadamente 0 °C y, a continuación, se diluyó la mezcla con diclorometano (10 volúmenes) y se calentó hasta aproximadamente 20 °C. La capa acuosa se separó y se retroextrajo dos veces con diclorometano (5 volúmenes). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa de cloruro sódico al 15% en peso (5 volúmenes), se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron. **EX-6** y **EX-7** se purificó por cromatografía utilizando acetato de etilo y heptano. **EX-6**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.69 (tt, *J* = 1.7, 6.1 Hz, 4H), 7.34-7.50 (m, 6H), 5.77 (ddd, *J* = 6.5, 10.4, 17.0 Hz, 1H), 5.29 (td, *J* = 1.5, 17.1 Hz, 1H), 5.10 (ddd, *J* = 1.0, 1.9, 10.4 Hz, 1H), 3.91-4.01 (m, 1H), 3.76 (s, 1H), 3.61 (dd, *J* = 4.4, 10.0 Hz, 1H), 3.42 (t, *J* = 10.1 Hz, 1H), 2.33-2.48 (m, 1H), 2.14 (p, *J* = 8.7 Hz, 1H), 1.36-1.89 (m, 4H), 1.05 (s, 9H). **EX-7**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.67 (ddd, *J* = 1.6, 5.0, 8.0 Hz, 4H), 7.34-7.48 (m, 6H), 5.89 (ddd, *J* = 5.9, 10.5, 17.2 Hz, 1H), 5.24-5.32 (m, 1H), 5.17 (td, *J* = 1.6, 10.5 Hz, 1H), 4.06 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.57 (dd, *J* = 4.5, 10.1 Hz, 1H), 3.47 (dd, *J* = 7.5, 10.1 Hz, 1H), 2.66 (s, 1H), 2.47-2.35 (m, 2H), 1.66-1.94 (m, 3H), 1.50-1.65 (m, 1H), 1.06 (s, 9H).

Resolución de una mezcla de **EX-6** y **EX-7**:

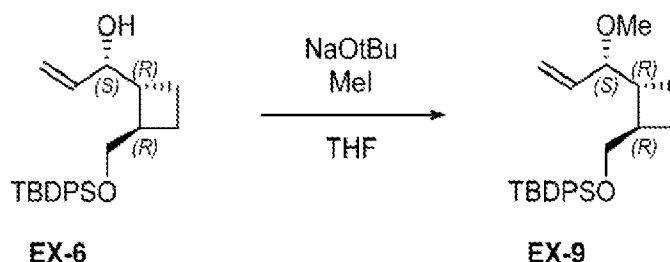
[0178]



[0179] Se cargó un reactor con una mezcla de **EX-6** y **EX-7** (1,0 equiv., factor de escala; mezcla de alcoholes), metil *tert*-butil éter (20 volúmenes), anhídrido succínico (1,5 equiv.) y lipasa de *Pseudomonas stutzeri* (10 % en peso). La mezcla se agitó a aproximadamente 20 °C durante aproximadamente 24 h, se filtró a través de una almohadilla de Celite y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía utilizando acetato de etilo y hexanos para separar **EX-6** y **EX-8**. Los datos de ¹H NMR para **EX-6** coinciden con la entrada anterior. **EX-8**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.65 (d, 4H), 7.36-7.44 (m, 6H), 5.59-5.67 (m, 1H), 5.16-5.23 (m, 2H), 5.07-5.10 (d, 1H), 3.54-3.61 (m, 2H), 2.60-2.69 (m, 4H), 2.37-2.43 (m, 1H), 2.22-2.31 (m, 1H), 1.84-1.91 (m, 2H), 1.68-1.82 (m, 2H), 1.06 (s, 9H).

Metilación de **EX-6** a **EX-9**:

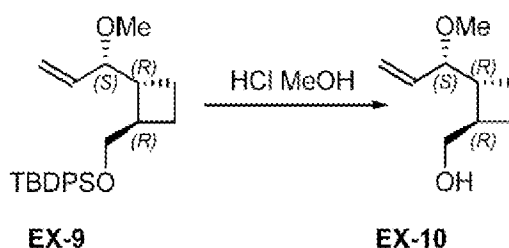
[0180]



[0181] Se cargó un reactor con **EX-6** (1,0 equiv., factor de escala), tetrahydrofurano (10 volúmenes) y yodometano (4,7 equiv.) y se enfrió a aproximadamente 0 °C. Se cargó *tert*-butoxido sódico (1,4 equiv., 2 M en tetrahydrofurano) y la mezcla se agitó a aproximadamente 0 °C durante aproximadamente 2 h. Se cargó trietilamina (4,1 equiv.) y la mezcla se diluyó con metil *tert*-butil éter (20 volúmenes). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de metabisulfito sódico (5 equiv.) en agua (10 volúmenes), después con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (10 volúmenes) y, a continuación, se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía con acetato de etilo y hexanos para obtener **EX-9**. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.67 (d, *J* = 7.5 Hz, 4H), 7.38 (m, 6H), 5.59 (m, 1H), 5.19 (s, 1H), 5.15 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.69 (dd, 4.9, *J* = 10.3 Hz, 1H), 3.60 (dd, 6.1, *J* = 10.3 Hz, 1H), 3.44 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.37 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 1.76 (m, 4H), 1.06, (s, 9H).

Desprotección de **EX-9** a **EX-10**:

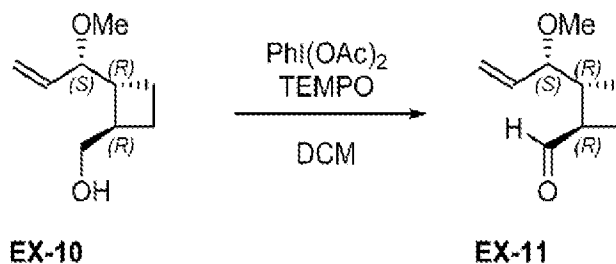
[0182]



[0183] Se cargó un reactor con **EX-9** (1,0 equiv, factor de escala) y metanol (10 volúmenes) a aproximadamente 20 °C. Se añadió ácido clorhídrico (37% en agua, 3 equiv) a la mezcla de reacción a lo largo de aproximadamente 5 minutos y después se envejeció la mezcla de reacción durante aproximadamente 4 horas. La mezcla de reacción se combinó con bicarbonato sódico acuoso (4 equiv en 10 volúmenes de agua) y diclorometano (10 volúmenes). Se separaron las capas y se recogió la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo dos veces más con diclorometano (10 volúmenes cada una) y los extractos orgánicos se combinaron, concentraron y purificaron mediante cromatografía en columna utilizando acetato de etilo y hexanos para obtener **EX-10**. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.50 (m, 1 H), 5.25 (s, 1H), 5.22 (dd, 1.6, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.58 (dd, *J* = 4.3, 10.3 Hz, 1H), 3.36 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.32 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.82 (m, 2H), 1.55 (m, 2H).

Oxidación **EX-10** a **EX-11**:

[0184]



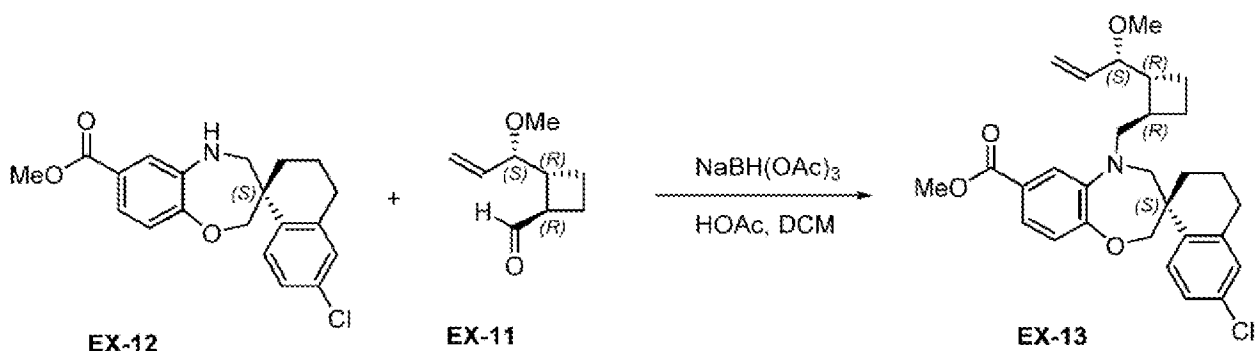
[0185] Se cargó un reactor con **EX-10** (1,0 equiv., factor de escala) y diclorometano (10 volúmenes). El contenido se ajustó a aproximadamente 20 °C y se añadieron diacetato de yodobenceno (1,05 equiv.) y (2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxilo (0,025 equiv.). La mezcla se agitó durante aproximadamente 20 h para generar una solución de **EX-11** en diclorometano que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

*Oxidación **EX-10** a **EX-11**:*



[0187] Se cargó un reactor con **EX-10** (1,0 equiv, factor de escala) y acetonitrilo (9 volúmenes). El contenido se ajustó a aproximadamente 20 °C y se añadió diacetato de yodobenceno (1,05 equiv). Se añadió una solución de (2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxilo (0,05 equiv) en acetonitrilo (1 volumen) durante aproximadamente 1 hora. La mezcla se agitó durante aproximadamente 3 h, con lo que se obtuvo una solución de **EX-11** en acetonitrilo que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

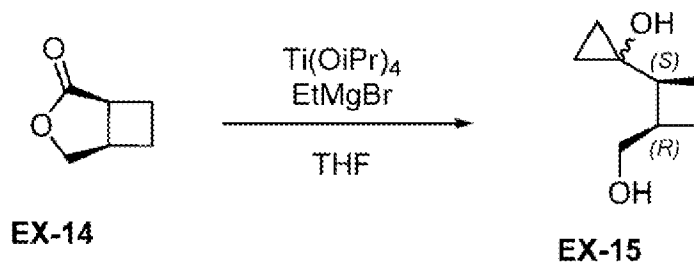
*Aminación reductora de **EX-11** a **EX-13**:*



[0189] Se cargó un reactor con **EX-12** (1 equiv., factor de escala) y una solución de **EX-11** (1,2 equiv.) en diclorometano (3 volúmenes). Se añadió ácido acético (1 equiv.), se enfrió el contenido a aproximadamente -20 °C y se añadió triacetoxiborohidruro sódico (1,6 equiv.). La mezcla se agitó durante aproximadamente 20 h a aproximadamente -20 °C. Se ajustó la temperatura a aproximadamente 0 °C y se añadió bicarbonato sódico saturado (6 volúmenes). Las capas se separaron y la fase acuosa se lavó con diclorometano (6 volúmenes). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía con acetato de etilo y hexanos para obtener **EX-13**. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.63 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.09 (dd, 2.3, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.51 (m, 1H), 5.14 (s, 1H), 5.11 (m, 1H), 4.01 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.64 (dd, 3.5, 14.9 Hz, 1H), 3.57 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 3.42 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.24 (m, 3H), 3.12 (dd, 9.3, *J* = 14.9 Hz, 1H), 2.69 (m, 2H), 2.46 (m, 1H), 1.97 (m, 3H), 1.76 (m, 3H), 1.50 (m, 3H).

*Ciclopropanación Kulinkovich de **EX-14** a **EX-15**:*

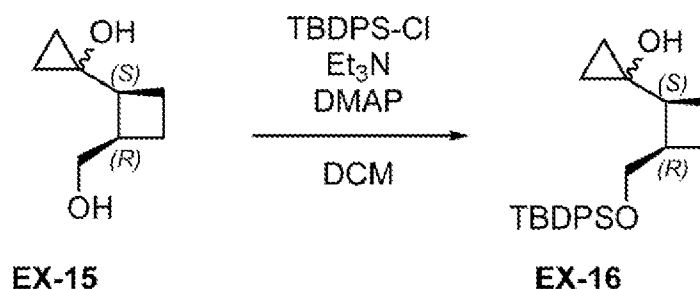
[0190]



[0191] Se cargó un reactor con **EX-14** (1 equiv., factor de escala) y tetrahidrofurano (20 volúmenes). La mezcla se enfrió hasta aproximadamente 0 °C y se cargó el reactor con tetraisopropóxido de titanio (1,1 equiv.). Se cargó bromuro de etilmagnesio (1 M en tetrahidrofurano, 3,0 equiv.) durante aproximadamente 4 h. El contenido del reactor se ajustó a aproximadamente 10 °C y se agitó durante aproximadamente 20 h. El contenido se enfrió hasta aproximadamente 0 °C y se cargó cloruro de amonio acuoso (20 % en peso en agua, 10 volúmenes) en el reactor mientras se mantenía el contenido a no más de aproximadamente 5 °C. Una vez completada la adición, el contenido del reactor se calentó a aproximadamente 20 °C y se filtró. El filtrado se concentró y se filtró a través de gel de sílice con metanol y diclorometano para obtener **EX-15**. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.05 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 3.70 (dd, J = 4.2, 10.9 Hz, 1H), 2.99 (br s, 2H), 2.81-2.89 (m, 1H), 2.69-2.81 (m, 1H), 1.89-2.06 (m, 2H), 1.45-1.57 (m, 2H), 0.61-0.83 (m, 3H), 0.33 (ddd, J = 4.9, 6.8, 10.2 Hz, 1H).

Protección de EX-15 a EX-16:

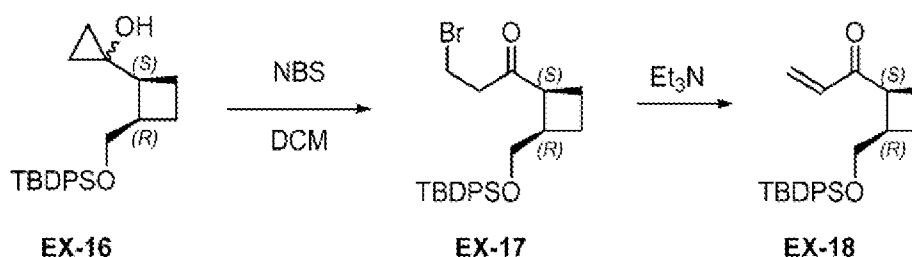
[0192]



[0193] Se cargó un reactor con **EX-15** (1,0 equiv., factor de escala) y diclorometano (15 volúmenes) y se enfrió a aproximadamente 0 °C. Se cargaron en el reactor trietilamina (1,2 equiv.) y 4-(dimetilamino)piridina (0,05 equiv.), y después se cargó terc-butildifenilclorosilano (1,1 equivalentes) durante aproximadamente 5 min. La mezcla de reacción se dejó calentar a aproximadamente 20 °C y se agitó durante aproximadamente 15 h. Se cargó agua (5 volúmenes) en el reactor y se añadió ácido cítrico acuoso al 20% en peso hasta que el pH de la mezcla fue aproximadamente 7. La capa acuosa se separó y se volvió a extraer con diclorometano (5 volúmenes). Las capas orgánicas combinadas se combinaron y concentraron y se purificaron por cromatografía utilizando acetato de etilo y diclorometano para obtener **EX-16**. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.66-7.74 (m, 4H), 7.35-7.50 (m, 6H), 4.87 (s, 1H), 4.13 (t, J = 10.9 Hz, 1H), 3.60 (dd, J = 4.2, 10.8 Hz, 1H), 2.91-3.00 (m, 1H), 2.71-2.83 (m, 1H), 1.80-1.95 (m, 2H), 1.41-1.53 (m, 1H), 1.28-1.40 (m, 1H), 1.04 (s, 9H), 0.78-0.85 (m, 1H), 0.68-0.77 (m, 2H), 0.28-0.38 (m, 1H).

Apertura del anillo y eliminación EX-16 a EX-18

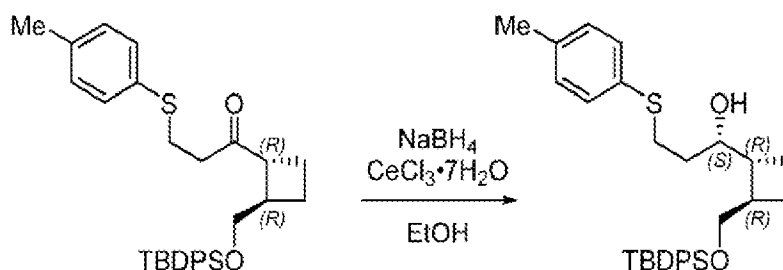
[0194]



[0195] Se cargó un reactor con **EX-16** (1,0 equiv., factor de escala) y diclorometano (8 volúmenes) y se enfrió a

[0196]

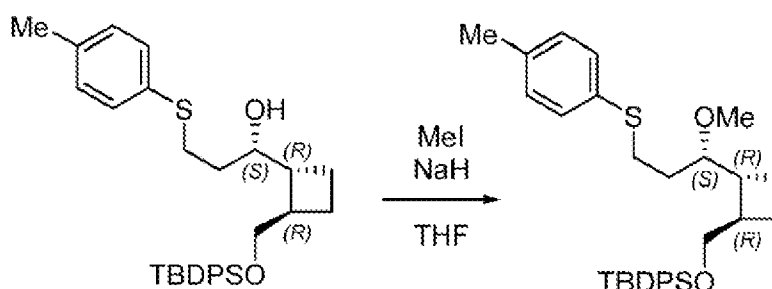


**EX-19****EX-20**

[0201] Se cargó un reactor con **EX-19** (1,0 equiv., factor de escala), cloruro de cerio(III) heptahidratado (0,3 equiv.) y etanol (10 volúmenes) y se enfrió a -15°C aproximadamente. Se añadió borohidruro sódico (1,5 equiv.) y la mezcla se dejó calentar a aproximadamente 20°C y se agitó durante aproximadamente 70 h para obtener una solución de **EX-20**. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.63-7.66 (m, 4H), 7.33-7.49 (m, 6H), 7.25 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 3.68 (ddd, $J = 2.8, 5.3, 9.2$ Hz, 2H), 3.56 (dd, $J = 4.5, 10.3$ Hz, 1H), 3.49 (dd, $J = 6.7, 10.3$ Hz, 1H) 3.12 (ddd, $J = 5.1, 8.6, 13.4$ Hz, 1H), 2.94 (ddd, $J = 7.2, 8.4, 13.0$ Hz, 1H), 2.24-2.33 (m, 4H), 1.54-1.87 (m, 6H), 1.05 (s, 9H).

Metilación de **EX-21** a **EX-22**:

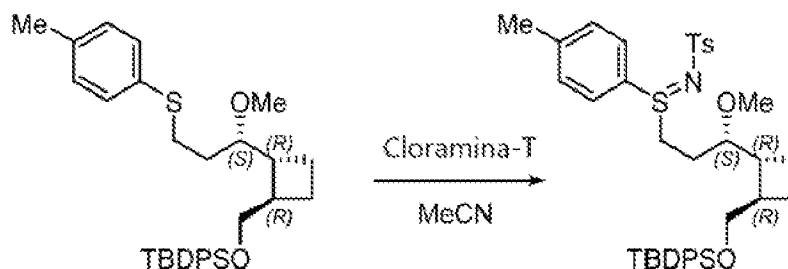
[0202]

**EX-21****EX-22**

[0203] Se cargó un reactor con **EX-21** (1,0 equiv., factor de escala), tetrahidrofurano (10 volúmenes) y yodometano (5 equivalentes) a aproximadamente 20°C . Se cargó hidruro sódico en aceite mineral (60 % en peso, 3 equiv.) y la reacción se agitó a aproximadamente 20°C durante aproximadamente 17 h. La mezcla de reacción se diluyó con heptano (20 volúmenes), se filtró a través de Celite y se concentró hasta sequedad. El producto bruto se purificó por cromatografía utilizando acetato de etilo y heptano para obtener **EX-22**. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.65-7.67 (m, 4H), 7.32-7.45 (m, 6H), 7.23 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 3.67 (dd, $J = 4.4, 10.3$ Hz, 1H), 3.59 (dd, $J = 5.9, 10.3$ Hz, 1H), 3.22-3.28 (m, 4H), 2.90 (ddq, $J = 6.7, 8.3, 12.7$ Hz, 2H), 2.24-2.36 (m, 5H), 1.54-1.89 (m, 6H), 1.05 (s, 9H).

Oxidación de **EX-22** a **EX-23**:

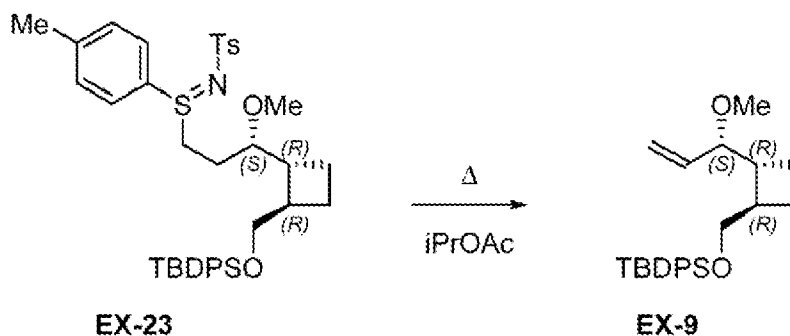
[0204]

**EX-22****EX-23**

[0205] Se cargó un reactor con **EX-22** (1,0 equiv., factor de escala), acetonitrilo (20 volúmenes) y cloramina-T (1,2 equiv.) a aproximadamente 20 °C y se agitó durante aproximadamente 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con metil terc-butil éter (20 volúmenes), se filtró a través de Celite y se concentró para obtener **EX-23**.

Termólisis de **EX-23** a **EX-9**:

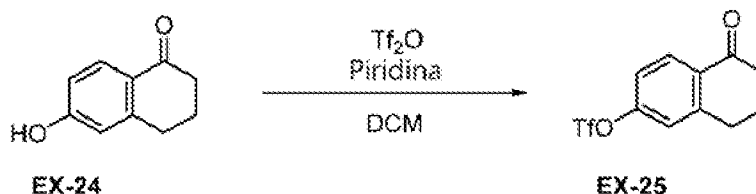
[0206]



[0207] Se cargó un reactor con **EX-23** y acetato de isopropilo (10 volúmenes) y se calentó a aproximadamente 90 °C durante aproximadamente 24 h. La mezcla de reacción se concentró para obtener **EX-9**. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.69-7.71 (m, 4H), 7.32-7.48 (m, 6H), 5.51-5.72 (m, 1H), 5.08-5.26 (m, 2H), 3.71 (dd, *J* = 4.8, 10.2 Hz, 1H), 3.63 (dd, *J* = 6.2, 10.2 Hz, 1H), 3.46 (dd, *J* = 6.7, 7.8 Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.26-2.44 (m, 2H), 1.63-1.96 (m, 4H), 1.08 (s, 9H).

Triflación de **EX-24** a **EX-25**:

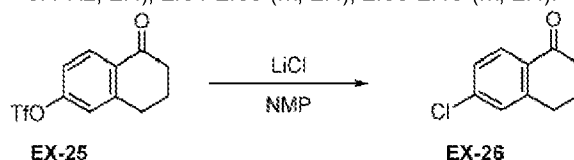
[0208]



[0209] Se cargó un reactor con **EX-24** (1,0 equiv., factor de escala) y diclorometano (15 volúmenes). La mezcla se enfrió hasta aproximadamente 0 °C y se cargó piridina (1,4 equiv.) en el reactor. A continuación, se cargó anhídrido triflico (1,2 equiv.) mientras se mantenía una temperatura interna inferior a aproximadamente 10 °C. La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 0 °C durante aproximadamente 30 min, y después se extinguió cargando una solución acuosa saturada de carbonato sódico (10 volúmenes) y mezclando la mezcla bifásica durante aproximadamente 5 min. La mezcla se ajustó a aproximadamente 20 °C y la capa orgánica se separó, se lavó con agua (10 volúmenes), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía con acetato de etilo y hexanos para obtener **EX-25**. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.18-7.27 (m, 2H), 3.04 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.67-2.75 (m, 2H), 2.15-2.26 (m, 2H).

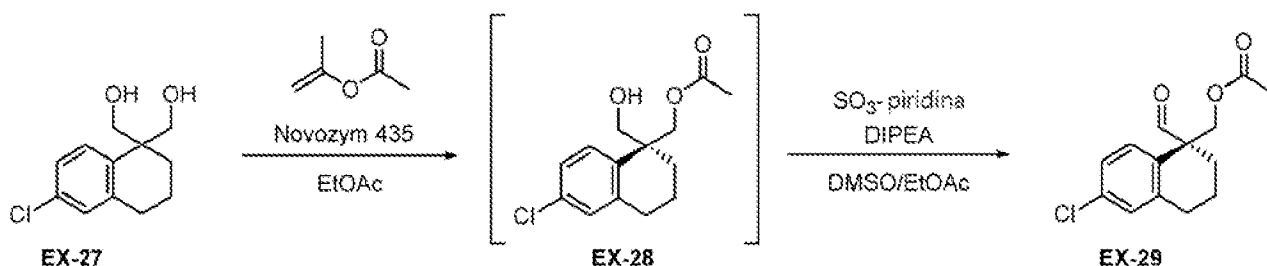
Cloración de **EX-25** a **EX-26**:

[0210] Se cargó un reactor con **EX-25** (1,0 equiv., factor de escala), cloruro de litio (1,4 equiv.) y A-metil-2-pirrolidinona (8 volúmenes). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 140 °C y se agitó durante aproximadamente 72 h. La mezcla de reacción se enfrió a aproximadamente 40 °C y, a continuación, se cargó con una solución acuosa de hidróxido sódico 1 M (15 volúmenes) y la mezcla se agitó durante aproximadamente 1 h a aproximadamente 40 °C. La mezcla de reacción se enfrió a aproximadamente 20 °C y, a continuación, se cargó heptano (15 volúmenes) y se agitó la mezcla bifásica durante aproximadamente 5 min. Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con heptano (10 volúmenes). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro sódico (5 volúmenes), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para obtener **EX-26**. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.97 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.23-7.31 (m, 2H), 2.94 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.61-2.69 (m, 2H), 2.08-2.19 (m, 2H).



Acetilación y oxidación enzimáticas del **EX-27** a **EX-29**:

[0211]

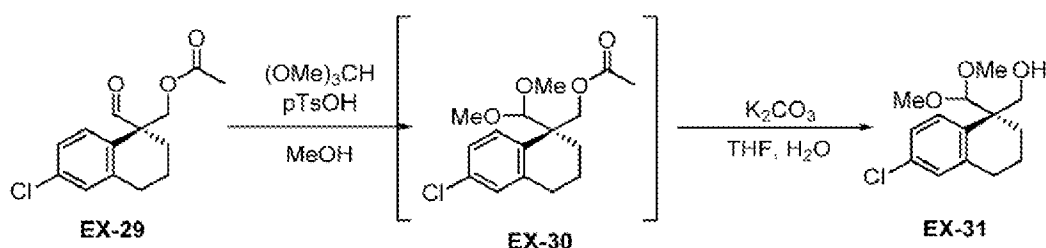


[0212] Se cargó un reactor con **EX-27** (1,0 equiv., factor de escala) y acetato de etilo (10 volúmenes) y se calentó a aproximadamente 25 °C para disolver los sólidos. La solución se enfrió a aproximadamente 20 °C y se cargó con acetato de isopropenilo (1,12 equiv.) y Novozym 435 (20% en peso). La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 20 °C durante aproximadamente 17 h. Las perlas de enzima se eliminaron por filtración y el reactor se enjuagó hacia delante con acetato de etilo (1 volumen) para obtener una solución de **EX-28** en acetato de etilo. Una porción se purificó por cromatografía utilizando acetato de etilo y hexanos para obtener una muestra de **EX-28**. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.37 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.08-7.17 (m, 2H), 4.23, 4.22 (ABq, 2H, *J* = 11.5 Hz), 3.71, 3.67 (ABq, 2H, *J* = 11.5 Hz), 2.75 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.74-1.87 (m, 4H).

[0213] Se cargó un reactor con la solución de **EX-28** en acetato de etilo y se enfrió a aproximadamente 0 °C. Se introdujo en el reactor *N,N*-diisopropiletilamina (3,5 equiv.), seguida de una solución de trióxido de azufre-piridina (2,5 equiv.) en dimetilsulfóxido (6 volúmenes). La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 0 °C durante aproximadamente 30 min. Se añadió agua (6 volúmenes) y la mezcla bifásica se agitó durante aproximadamente 5 minutos. La mezcla se ajustó a aproximadamente 20 °C y se separaron las capas. La capa orgánica se lavó dos veces con una solución acuosa de ácido cítrico al 10% en peso (5 volúmenes) y una vez con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (7 volúmenes). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para obtener **EX-29**. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.51 (s, 1H), 7.13-7.21 (m, 2H), 7.04-7.12 (m, 1H), 4.51 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.27 (d, *J* = 11.4, 1H), 2.76-2.83 (m, 2H), 2.07-2.18 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.82-1.97 (m, 3H).

Formación de acetal e hidrólisis de acetato de **EX-29** a **EX-31**:

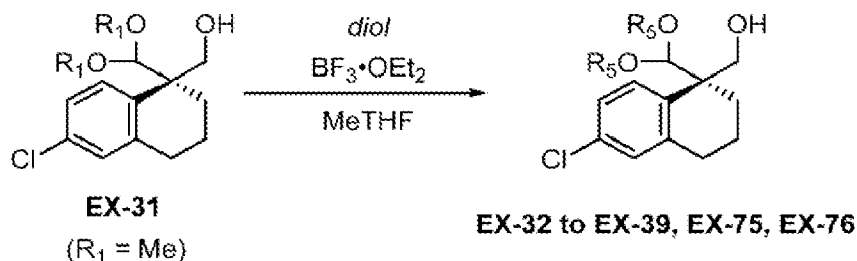
[0214]



[0215] Se cargó un reactor con **EX-29** (1,0 equiv, factor de escala), trimetil ortoformato (3,0 equiv), ácido *p*-toluenosulfónico (0,05 equiv) y metanol (15 volúmenes). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 45 °C y se agitó durante aproximadamente 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a aproximadamente 15 °C y se cargó carbonato potásico (3,0 equiv) en el reactor. La temperatura se ajustó a aproximadamente 45 °C y la mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a aproximadamente 15 °C, se extinguió con agua (10 volúmenes) y se concentró para eliminar el metanol. Se cargó acetato de etilo (10 volúmenes) y se agitó la mezcla bifásica durante aproximadamente 5 minutos. Se separaron las capas y la acuosa se retroextrajo una vez con acetato de etilo (5 volúmenes). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (10 volúmenes), solución acuosa saturada de cloruro sódico (10 volúmenes), se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron para obtener **EX-31**. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.35 (d, 1H), 7.07-7.13 (m, 2H), 4.49 (s, 1H), 3.90 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.49-3.57 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 2.64-2.82 (m, 2H), 1.79-2.08 (m, 3H), 1.65-1.81 (m, 1H).

Procedimiento general de transacetalización de **EX-31** a **EX-32-39**:

[0216]



[0217] Se cargó un reactor con **EX-31** (1,0 equiv., factor de escala), diol (2 equiv.), trifluoruro de boro dietil eterato (1 equiv.) y 2-metiltetrahidrofurano (10 volúmenes). La mezcla se calentó a aproximadamente 50 °C durante aproximadamente 15 minutos. La temperatura se ajustó a aproximadamente 20 °C y la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (30 volúmenes). La capa orgánica se lavó dos veces con agua (20 volúmenes), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía usando acetato de etilo y heptano para obtener **EX-32 a EX-39, EX-75 y EX-76** dependiendo del diol, como se muestra a continuación.

EX-32: diol = etilenglicol, R₅ = -CH₂CH₂-, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.37 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.12 (m, 2H), 5.11 (s, 1H), 4.05 - 3.88 (m, 4H), 3.81 (dd, *J* = 7.4, 3.5 Hz, 1H), 3.64 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.74 (q, *J* = 6.6, 5.8 Hz, 2H), 2.31 (s, 1H), 2.13 - 1.97 (m, 1H), 1.91 (ddd, *J* = 14.4, 8.4, 3.3 Hz, 2H), 1.77 (tdt, *J* = 8.2, 6.7, 4.1 Hz, 1H).

EX-33: diol = 2,3-butanodiol, R₅ = -CH(CH₃)CH(CH₃)-, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.40 - 7.33 (m, 1H), 7.11 (m, 2H), 5.46 - 5.04 (m, 1H), 4.31 - 4.01 (m, 1H), 3.99 - 3.81 (m, 1H), 3.73 - 3.49 (m, 2H), 2.74 (q, *J* = 6.3, 5.4 Hz, 2H), 2.40 (s, 1H), 2.06 - 1.84 (m, 3H), 1.83 - 1.70 (m, 1H), 1.37 - 1.04 (m, 6H).

EX-34: diol = pinacol, R₅ = -C(CH₃)₂C(CH₃)₂-, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.37 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 5.27 (s, 1H), 3.89 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.56 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.74 (q, *J* = 7.2, 6.1 Hz, 2H), 2.04 - 1.88 (m, 3H), 1.83 - 1.69 (m, 1H), 1.59 (s, 1H), 1.26 - 1.14 (m, 12H).

EX-35: diol = propilenglicol, R₅ = -CH₂CH₂CH₂-, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.35 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.11 - 7.04 (m, 2H), 4.83 (s, 1H), 4.14 (dddt, *J* = 35.4, 11.6, 5.3, 1.8 Hz, 2H), 3.90 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.86 - 3.75 (m, 1H), 3.68 (td, *J* = 12.0, 2.5 Hz, 1H), 3.50 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.83 - 2.63 (m, 2H), 2.05 (ddd, *J* = 21.6, 8.1, 5.2 Hz, 3H), 1.86 (dt, *J* = 13.4, 5.4 Hz, 1H), 1.74 (td, *J* = 8.1, 4.0 Hz, 1H), 1.42 - 1.30 (m, 1H).

EX-36: diol = 2,4-pentanodiol, R₅ = -CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)-, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.38 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.07 (m, 2H), 4.79 (s, 1H), 4.02 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.74 (dq, *J* = 12.3, 6.0, 2.2 Hz, 1H), 3.62 (ddd, *J* = 11.1, 6.5, 2.6 Hz, 1H), 3.45 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.73 (q, *J* = 7.3, 6.5 Hz, 2H), 2.17 - 1.94 (m, 2H), 1.87 - 1.63 (m, 1H), 1.52 (dt, *J* = 13.2, 2.4 Hz, 1H), 1.23 (d, *J* = 6.1 Hz, 4H), 1.15 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H).

EX-37: diol = 2-metil-1,3-propanodiol, R₅ = -CH₂CH(CH₃)CH₂-, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.35 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.09 (m, 2H), 4.74 (s, 1H), 4.05 (dddt, *J* = 36.2, 11.2, 4.7, 2.3 Hz, 2H), 3.89 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.50 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.32 (t, *J* = 11.1 Hz, 1H), 3.20 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.79 - 2.62 (m, 2H), 2.20 - 1.97 (m, 2H), 1.93 - 1.80 (m, 1H), 1.80 - 1.66 (m, 1H), 0.69 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

EX-38: diol = 2,2-dimetil-1,3-propanodiol, R₅ = -CH₂C(CH₃)₂CH₂-, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.35 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.09 (m, 2H), 4.74 (s, 1H), 3.90 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.68 (dd, *J* = 11.0, 2.8 Hz, 1H), 3.59 (dd, *J* = 11.1, 2.8 Hz, 1H), 3.53 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.47 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.35 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 2.83 - 2.66 (m, 2H), 2.07 (dd, *J* = 7.4, 4.8 Hz, 2H), 1.88 (dt, *J* = 13.4, 5.4 Hz, 1H), 1.78 - 1.67 (m, 1H), 1.17 (s, 3H), 0.71 (s, 3H).

EX-39: diol = 2,2-diethyl-1,3-propanediol, R₅ = -CH₂C(CH₂CH₃)₂CH₂-, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.33 - 7.30 (m, 1H), 7.09 (m, 2H), 4.75 (s, 1H), 3.95 - 3.82 (m, 2H), 3.78 (dd, *J* = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 3.51 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.43 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.29 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 2.85 - 2.67 (m, 2H), 2.05 (dd, *J* = 7.1, 5.1 Hz, 2H), 1.87 (dt, *J* = 13.5, 5.4 Hz, 1H), 1.79 - 1.64 (m, 3H), 1.05 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 0.84 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 0.75 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).

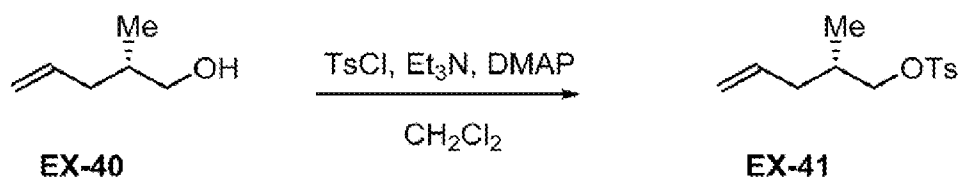
EX-75: diol = meso-1,2-difenil-1,2-etanodiol, R₅ = -CH(C₆H₅)CH(C₆H₅)-, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.54 - 7.47 (m, 1H), 7.36 - 6.68 (m, 12H), 5.28 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 5.25 - 5.12 (m, 1H), 4.05 (dd, *J* = 11.5, 4.3 Hz, 1H), 3.79 (ddd, *J* = 28.1, 11.4, 6.6 Hz, 1H), 2.73 (tt, *J* = 16.3, 6.6 Hz, 2H), 2.21 (dddt, *J* =

22.2, 13.6, 8.4, 3.9 Hz, 2H), 2.08 - 1.94 (m, 2H), 1.87 - 1.64 (m, 1H).

EX-76: diol = 2-fenil-1,3-propanodiol, $R_5 = -CH_2CH(C_6H_5)CH_2-$, 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J = 8.1, 6.3$ Hz, 2H), 7.27 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.20 - 7.14 (m, 2H), 7.11 (t, $J = 2.9$ Hz, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.27 (ddd, $J = 11.2, 4.7, 2.3$ Hz, 1H), 4.19 (ddd, $J = 11.3, 4.7, 2.4$ Hz, 1H), 3.95 (dd, $J = 11.5, 3.4$ Hz, 1H), 3.87 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.76 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 3.57 (dd, $J = 11.4, 8.9$ Hz, 1H), 3.21 (ddd, $J = 11.4, 6.8, 4.5$ Hz, 1H), 2.74 (tq, $J = 11.0, 5.6$ Hz, 2H), 2.60 (dd, $J = 9.1, 3.8$ Hz, 1H), 2.17 - 2.01 (m, 2H), 1.99 - 1.84 (m, 1H), 1.84 - 1.68 (m, 1H).

Conversión de **EX-40** a **EX-41**:

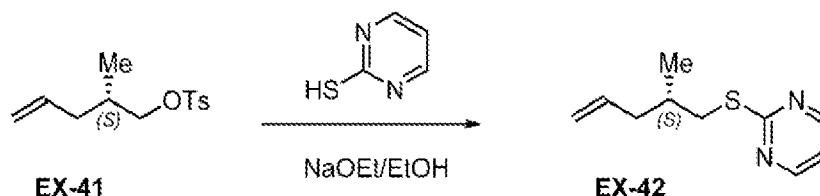
[0218]



[0219] Se cargó un reactor con **EX-40** (1,0 equiv., factor de escala) y diclorometano (8 volúmenes). La mezcla de reacción se enfrió hasta aproximadamente 0 °C y se dosificó secuencialmente con 4-dimetilaminopiridina (0,1 equiv.), cloruro de 4-toluenosulfonilo (1,0 equiv.) y trietilamina (1,3 equiv.). La mezcla se calentó a aproximadamente 20 °C y se agitó durante aproximadamente 2 h. La mezcla se lavó secuencialmente con HCl 0,5 M (5 volúmenes), solución acuosa de bicarbonato sódico al 5% en peso (5 volúmenes) y agua (5 volúmenes). La capa orgánica se concentró para obtener **EX-41**. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.67 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.55 (m, 1H), 4.81-4.89 (m, 2H), 3.78 (dd, $J = 5.6, 9.2$ Hz, 1H), 3.72 (dd, $J = 5.6, 9.2$ Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.70-2.05 (m, 3H), 0.78 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

Conversión de **EX-41** a tiopirimidina **EX-42**:

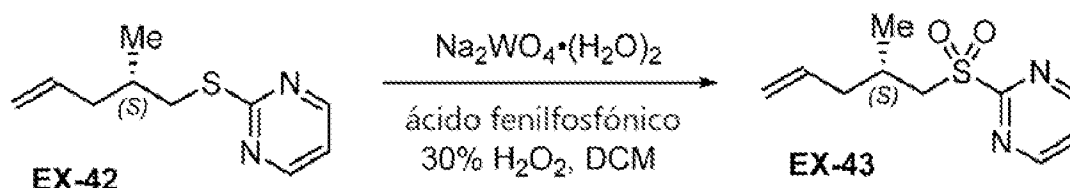
[0220]



[0221] Se cargó un reactor con 2-mercaptopirimidina (1,05 equiv.), etanol (6 volúmenes), etóxido de sodio (1,05 equiv.) y una solución de **EX-41** (1,0 equiv., factor de escala) en etanol (0,5 volúmenes). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 65 °C y se agitó durante aproximadamente 4 h antes de enfriarse a aproximadamente 20 °C. La mezcla de reacción se extinguió con una solución acuosa de cloruro de amonio al 5% en peso (3 volúmenes) y se diluyó con diclorometano (10 volúmenes). Se separaron las capas y la acuosa se retroextrajo con diclorometano (5 volúmenes). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron dos veces con solución acuosa saturada de cloruro sódico (3 volúmenes cada una). La capa orgánica se concentró a presión reducida para obtener **EX-42**. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 8.58 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 7.16 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 5.75 (m, 1H), 4.90-5.10 (m, 2H), 3.13 (dd, $J = 6.3, 13.3$ Hz, 1H), 2.96 (dd, $J = 7.4, 13.3$ Hz, 1H), 2.26 (m, 1H), 1.85-2.05 (m, 2H), 0.93 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).

Oxidación de **EX-42** a **EX-43**:

[0222]

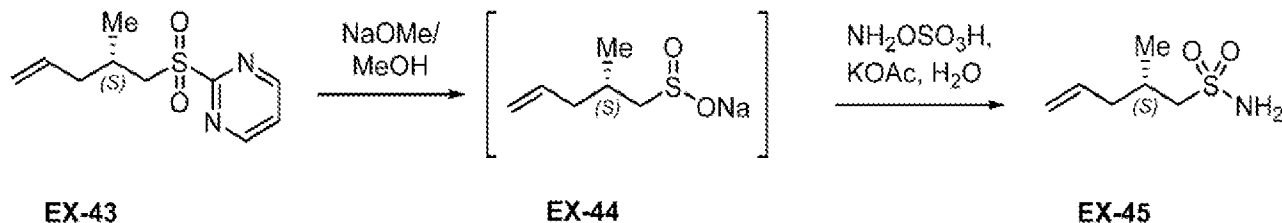


[0223] Se cargó un reactor con **EX-42** (1,0 equiv., factor de escala), tolueno (4 volúmenes), tungstato sódico dihidratado (0,1 equiv.), ácido fenilfosfónico (0,1 equiv.) e hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (0,1 equiv.). La mezcla de reacción se enfrió a aproximadamente 10 °C y se dosificó con una solución acuosa de peróxido de hidrógeno al 30% en peso (2,0 equiv.). La mezcla de reacción se calentó hasta aproximadamente 20 °C, se agitó durante aproximadamente 1 h, se enfrió hasta aproximadamente 10 °C y se extinguió con una solución acuosa de sulfito sódico al 10% en peso (5 volúmenes).

La mezcla se diluyó con acetato de etilo (4 volúmenes), se separaron las fases y la capa acuosa se retroextrajo con acetato de etilo (4 volúmenes). Las capas orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con solución acuosa de bicarbonato sódico al 15% en peso (3 volúmenes), solución acuosa saturada de cloruro sódico (3 volúmenes) y agua (3 volúmenes). La capa orgánica se concentró a presión reducida para obtener **EX-43**. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.91 (d, $J = 4.7$ Hz, 2H), 7.56 (t, $J = 4.7$ Hz, 1H), 5.72 (m, 1H), 5.04-5.12 (m, 2H), 3.53 (dd, $J = 4.7$, 14.5 Hz, 1H), 3.30 (dd, $J = 8.2$, 14.5 Hz, 1H), 2.13-2.40 (m, 3H), 1.07 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H).

Conversión de **EX-43** a **EX-45**:

[0224]

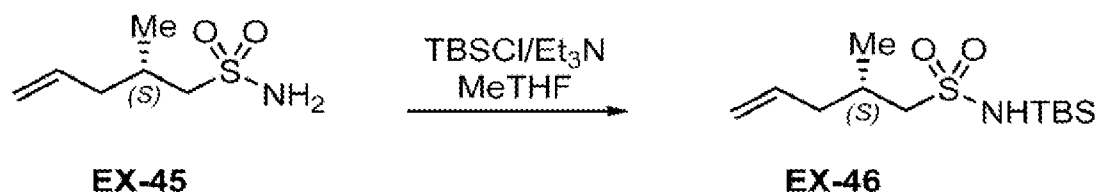


[0225] Se cargó un reactor con **EX-43** (1,0 equiv., factor de escala) y metanol (8 volúmenes). La mezcla de reacción se enfrió hasta aproximadamente 0°C y se dosificó con una solución de metóxido sódico (1,1 equiv.) en metanol (2 volúmenes). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 20°C y se agitó durante aproximadamente 1 h. Los volátiles se eliminaron a presión reducida para dar el **EX-44** crudo.

[0226] El **EX-44** crudo se disolvió en agua (6 volúmenes), se lavó dos veces con metil *tert*-butil éter (4 volúmenes cada una) y dos veces con diclorometano (2 volúmenes cada una). Se añadió acetato de potasio (2,5 equiv.) a la solución acuosa de **EX-44**, se calentó la mezcla a aproximadamente 45°C y se añadió ácido hidroxilamino-O-sulfónico (1,0 equiv.). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 45°C durante aproximadamente 1,5 h. Tras enfriar a aproximadamente 20°C , la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (13 volúmenes), se separaron las capas y la capa orgánica se lavó secuencialmente con solución acuosa 1 M de HCl (2,5 volúmenes), solución acuosa 15 % en peso de bicarbonato sódico (2,5 volúmenes) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (2,5 volúmenes). La capa orgánica se concentró para obtener **EX-45**. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 5.75 (m, 1H), 5.39 (s, br, 2H), 5.04-5.11 (m, 2H), 3.20 (dd, $J = 4.4$, 14.0 Hz, 1H), 2.96 (dd, $J = 7.2$, 14.0 Hz, 1H), 2.05-2.30 (m, 3H), 1.13 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

Sililación de **EX-45** a **EX-46**:

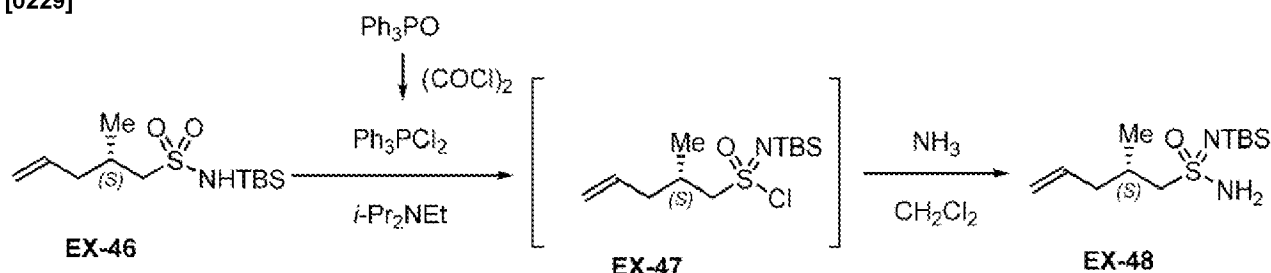
[0227]



[0228] Se cargó un reactor con **EX-45** (1,0 equiv., factor de escala), 2-metiltetrahydrofurano (4,5 volúmenes) y *tert*-butildimetilclorosilano (1,6 equiv.). Se cargó trietilamina (2,3 equiv.) y la mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 45°C durante aproximadamente 20 h. La mezcla se enfrió a aproximadamente 20°C , se extinguió con una solución acuosa de ácido cítrico al 5% en peso (20 volúmenes) y se lavó con metil *tert*-butil éter (20 volúmenes). La capa de metil *tert*-butil éter se lavó dos veces con agua (10 volúmenes cada una) y se concentró para obtener **EX-46**. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 5.74 (m, 1H), 5.14 - 5.02 (m, 2H), 4.27 (s, br, 1H), 3.09 (dd, $J = 3.2$, 14.0 Hz, 1H), 2.82 (dd, $J = 8.0$, 14.0 Hz, 1H), 2.27 - 2.05 (m, 3H), 1.14 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.94 (s, 9H), 0.28 (s, 6H).

Desoxicloración y Aminación de **EX-46** a **EX-48** con una cantidad estequiométrica de óxido de trifenilfosfina:

[0229]



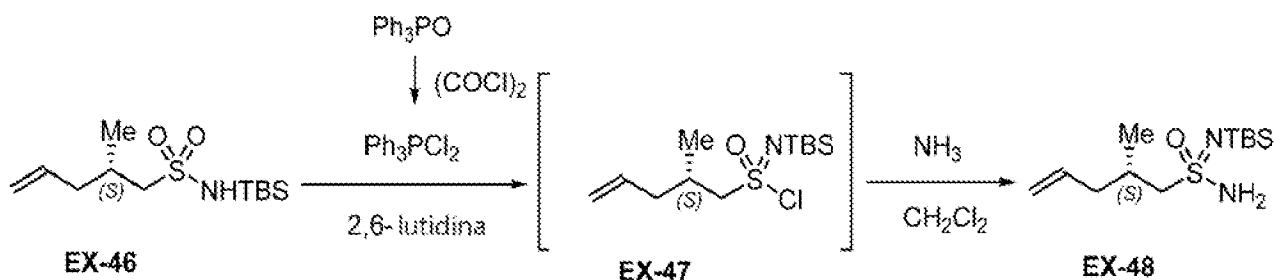
[0230] Se cargó un reactor con óxido de trifenilfosfina (1,1 equiv.), y diclorometano (10 volúmenes) y se enfrió hasta aproximadamente 0 °C. Se cargó cloruro de oxalilo (1,3 equiv.). La mezcla se agitó a aproximadamente 0 °C durante aproximadamente 0,5 h y después se enfrió a aproximadamente -10 °C. Se cargó *N,N*-diisopropiletilamina (2,0 equiv.) seguido de la adición de una solución de **EX-46** (1,0 equiv., factor de escala) en diclorometano (4 volúmenes). La solución resultante se calentó hasta aproximadamente 0 °C y se agitó durante 1 h para obtener una solución de **EX-47**.

[0231] Se cargó otro reactor con diclorometano (4 volúmenes), se enfrió a aproximadamente -10 °C y se cargó con amoníaco anhidro mediante rociado subsuperficial hasta saturar la solución. La solución de **EX-47** se transfirió a esta solución de amoníaco que se había preenfriado a aproximadamente -10 °C) mientras se mantenía una corriente de gas amoníaco mediante rociado subsuperficial y se mantenía la temperatura de reacción por debajo de aproximadamente 0 °C. A continuación, la suspensión resultante se agitó a aproximadamente 0 °C durante aproximadamente 0,5 h y se calentó a aproximadamente 20 °C. La mezcla de reacción se lavó dos veces con solución acuosa de cloruro amónico al 20% p/v (12 volúmenes) y dos veces con agua (5 volúmenes cada una) y se concentró para obtener **EX-48**. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, mixture of about 1:1 diastereomers): δ 5.76 ppm (m, 1H), 5.02-5.13 (m, 2H), 4.37 (s, br, 2H), 3.16 (dd, *J* = 4.2, 13.7 Hz, 0.5H), 3.13 (dd, *J* = 4.8, 13.8 Hz, 0.5H), 2.93 (dd, *J* = 6.9, 13.8 Hz, 0.5H), 2.88 (dd, *J* = 7.4, 13.7 Hz, 0.5H), 2.05-2.30 (m, 3H), 1.13 (d, *J* = 6.4 Hz, 1.5H), 1.11 (d, *J* = 6.5 Hz, 1.5H), 0.89 (s, 9H), 0.12 (s, 3H), 0.11 (s, 3H).

Desoxicloración y Aminación de EX-46 a EX-48 con una cantidad catalítica de óxido de trifenilfosfina:

[0232] Se cargó un reactor con **EX-46** (1,0 equiv., factor de escalado), óxido de trifenilfosfina (0,05 equiv.), 2,6-lutidina (2,0 equiv.) y diclorometano (8 volúmenes) y se enfrió a aprox.

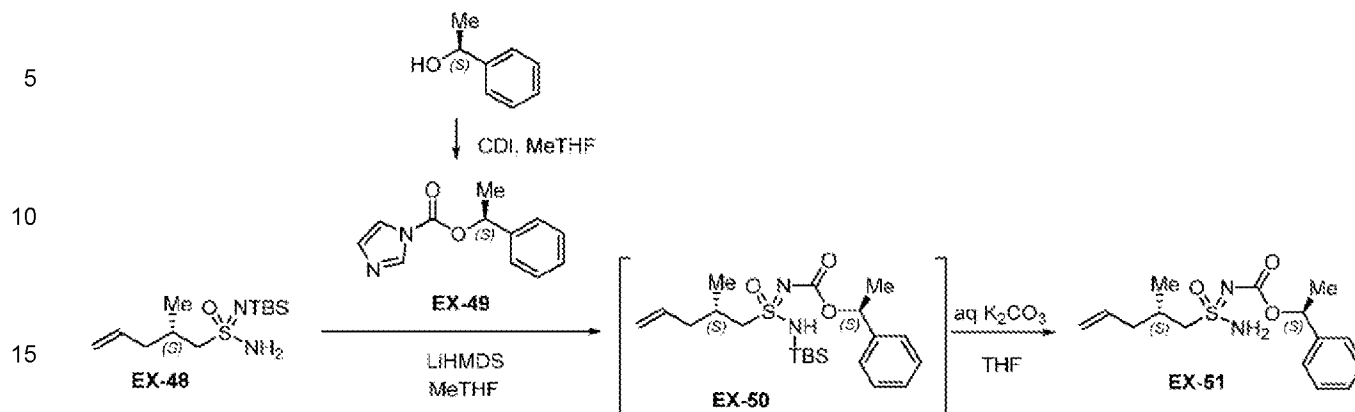
[0233] -10 °C. Se añadió cloruro de oxalilo (1,4 equiv.) a lo largo de aproximadamente 1 h. La mezcla se agitó a aproximadamente 0 °C durante aproximadamente 4 h para obtener una solución de **EX-47**.



[0234] Se cargó otro reactor con diclorometano (8 volúmenes), se enfrió a aproximadamente -10 °C, y se cargó con amoníaco anhidro mediante pulverización subsuperficial hasta saturar la solución. La solución de **EX-47** se transfirió a esta solución de amoníaco que se había preenfriado a aproximadamente -10 °C mientras se mantenía una corriente de gas de amoníaco mediante rociado subsuperficial y se mantenía la temperatura de reacción por debajo de aproximadamente 0 °C. A continuación, la suspensión resultante se agitó a aproximadamente 0 °C durante aproximadamente 1 h, se calentó a aproximadamente 20 °C y se filtró. La torta se enjuagó con diclorometano (2 volúmenes) y el filtrado se devolvió al reactor. El filtrado combinado se lavó con una solución acuosa de cloruro de amonio al 20% p/v (6 volúmenes) y dos veces con una solución acuosa de ácido cítrico al 5% p/v (8 volúmenes cada una). A continuación, la capa orgánica se lavó dos veces con agua (7 volúmenes cada una) y se concentró para obtener **EX-48**. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, mixture of about 1:1 diastereomers): δ 5.76 ppm (m, 1H), 5.02-5.13 (m, 2H), 4.37 (s, br, 2H), 3.16 (dd, *J* = 4.2, 13.7 Hz, 0.5H), 3.13 (dd, *J* = 4.8, 13.8 Hz, 0.5H), 2.93 (dd, *J* = 6.9, 13.8 Hz, 0.5H), 2.88 (dd, *J* = 7.4, 13.7 Hz, 0.5H), 2.05-2.30 (m, 3H), 1.13 (d, *J* = 6.4 Hz, 1.5H), 1.11 (d, *J* = 6.5 Hz, 1.5H), 0.89 (s, 9H), 0.12 (s, 3H), 0.11 (s, 3H).

Conversión de EX-48 a EX-51:

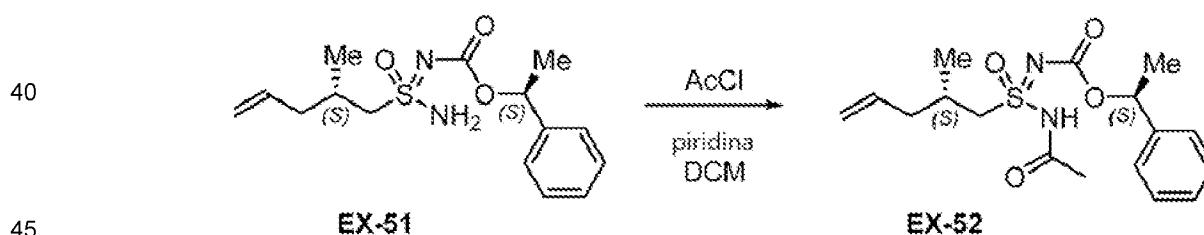
[0235]



[0236] Se cargó un reactor con 1,1'-carbonildiimidazol (CDI, 1,30 equiv.), (S)-1-feniletanol (1,36 equiv.) y 2-metiltetrahidrofurano (7 volúmenes) y se agitó a aproximadamente 25 °C durante 1 h. Se añadió una solución de **EX-48** (1,0 equiv., factor de escalado) en 2-metiltetrahidrofurano (7 volúmenes) y la mezcla se enfrió a aproximadamente -10 °C. Se añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (1 M en tetrahidrofurano, 1,8 equiv.) y la mezcla se calentó hasta aproximadamente 0 °C y se agitó durante aproximadamente 1 h. La mezcla de reacción se lavó con solución acuosa de HCl 0,5 M (10 volúmenes). La capa orgánica separada se combinó con una solución acuosa de carbonato potásico 2,5 M (10 volúmenes) y la mezcla se calentó a aproximadamente 50 °C y se agitó durante aproximadamente 16 h. Se eliminó la capa acuosa y la capa orgánica se diluyó con heptano (4 volúmenes) y se extrajo con dos porciones de solución acuosa 0,1 M de hidróxido sódico (10 volúmenes). Las fases acuosas combinadas de hidróxido de sodio se lavaron con tolueno (10 volúmenes), y la capa acuosa se dosificó con ácido fosfórico acuoso 2 M hasta aproximadamente pH 7. La capa acuosa se extrajo con 10 volúmenes, y la capa orgánica se concentró para obtener **EX-51**. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, mixture of about 1:1 diastereomers, NH₂ signal appeared as a broad peak between 4-6 ppm): δ 7.21-7.40 (m, 5H), 5.55-5.76 (m, 2H), 4.95-5.12 (m, 2H), 3.40 (dd, *J* = 4.4, 14.4 Hz, 0.5H), 3.34 (dd, *J* = 4.4, 14.4 Hz, 0.5H), 3.17 (dd, *J* = 7.6, 14.4 Hz, 0.5H), 3.05 (dd, *J* = 7.6, 14.4 Hz, 0.5H), 2.00-2.29 (m, 3H), 1.55 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.10 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

Acilación de **EX-51** a **EX-52**:

[0237]



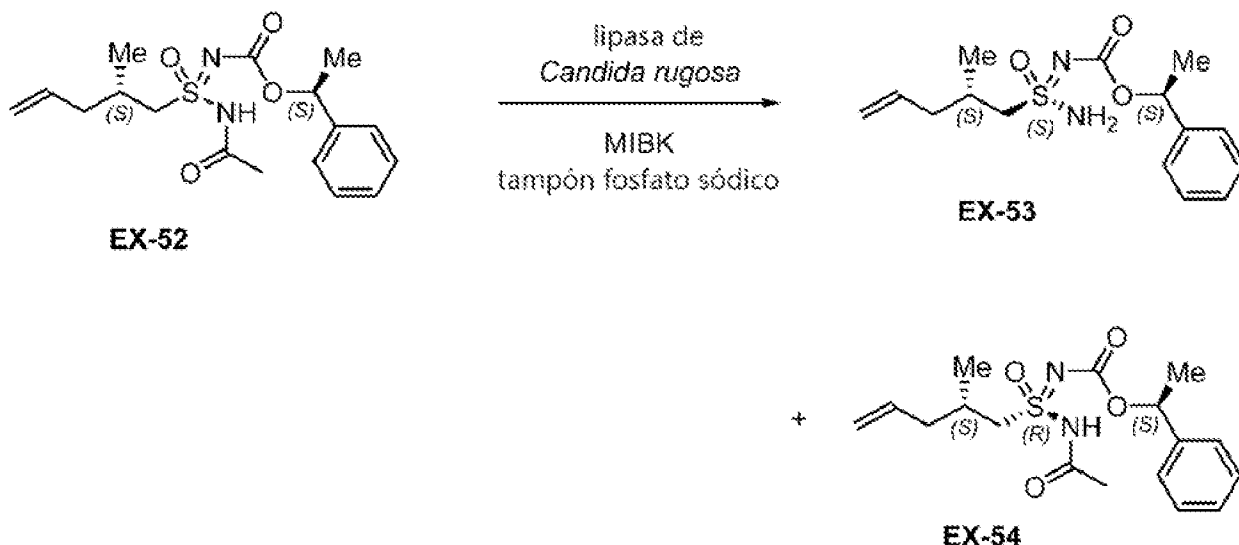
[0238] Se cargó un reactor con **EX-51** (1,0 equiv., factor de escala), diclorometano (8 volúmenes) y piridina (1,5 equiv.). Se añadió una solución de cloruro de acetilo en diclorometano (1,0 M, 1,2 equiv.) y la mezcla se agitó a aproximadamente 20 °C durante aproximadamente 1 h. La mezcla se diluyó con agua (0,5 volúmenes) y solución acuosa de HCl 1,0 M (10 volúmenes). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (10 volúmenes) y se concentró hasta sequedad. El concentrado crudo se disolvió en acetato de isopropilo (5 volúmenes), se diluyó con heptano (20 volúmenes) y la suspensión se enfrió hasta aproximadamente 0 °C. La suspensión se agitó a aproximadamente 0 °C durante aproximadamente 20 h y se filtró para obtener **EX-52**. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, mixture of about 1:1 diastereomers, NH signal appears as a broad peak from 9.5-10.5 ppm): δ 7.25-7.37 (m, 5H), 5.54-5.80 (m, 2H), 4.97-5.14 (m, 2H), 3.67 (dd, *J* = 4.5, 11.8 Hz, 0.5H), 3.63 (dd, *J* = 4.5, 11.8 Hz, 0.5H), 3.45 (dd, *J* = 8.0, 11.0 Hz, 0.5H), 3.41 (dd, *J* = 8.0, 11.0 Hz, 0.5H), 1.96-2.32 (m, 6H), 1.58 (d, *J* = 1.8 Hz, 1.5H), 1.56 (d, *J* = 1.8 Hz, 1.5H), 1.11 (d, *J* = 3.3 Hz, 1.5H), 1.09 (d, *J* = 3.3 Hz, 1.5H).

Resolución de **EX-52** a **EX-53**:

[0239]

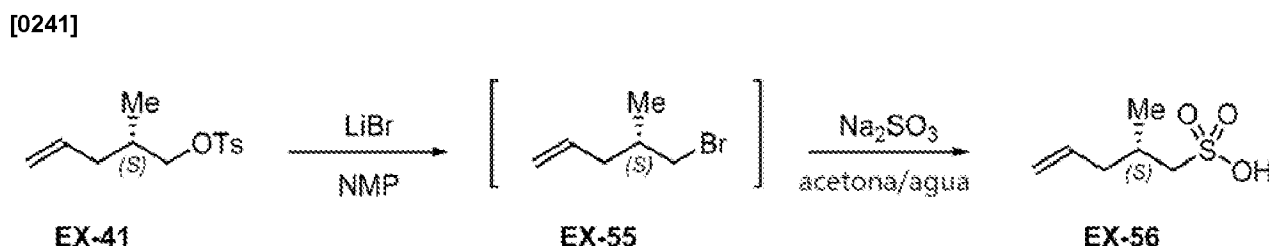
60

65



[0240] Se cargó un reactor con EX-52 (1,0 equiv., factor de escala), MIBK (5 volúmenes), tampón fosfato sódico (0,1 M, pH 7, 25 volúmenes) y lipasa de *Candida rugosa* (30 % en peso). La mezcla se agitó a unos 20 °C durante aproximadamente 3 días. La mezcla se diluyó con MIBK (10 volúmenes) y se eliminó la capa acuosa. La capa orgánica se cargó con coadyuvante de filtración y se filtró con enjuague de MIBK (5 volúmenes). La solución filtrada se lavó aproximadamente tres veces con solución de NaHCO₃ 0,1 M (20 volúmenes) y una vez con agua (20 volúmenes). La solución se concentró, se diluyó con heptano (10 volúmenes) y se volvió a concentrar. Los sólidos resultantes se recrystalizaron en heptano (5 volúmenes) de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 20 °C, se filtraron y se aclararon con heptano (2 volúmenes). La torta se secó a aproximadamente 40 °C para obtener EX-53. EX-53 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.26-7.40 (m, 5H), 5.71 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.60 (m, 1H), 5.41 (br s, 2H), 5.01 (m, 2H), 3.41 (dd, *J* = 4.4, 14.4 Hz, 1H), 3.04 (dd, *J* = 8.0, 14.4 Hz, 1H), 2.24 (m, 1H), 2.09 (m, 2H), 1.56 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.11 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). EX-54 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.24-7.39 (m, 5H), 5.75 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 5.65 (m, 1H), 4.99-5.01 (m, 2H), 3.67 (dd, *J* = 4.6, 14.5 Hz, 1H), 3.04 (dd, *J* = 7.8, 14.5 Hz, 1H), 2.07-2.30 (m, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.57 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.09 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

Desplazamiento de EX-41 para formar EX-56:

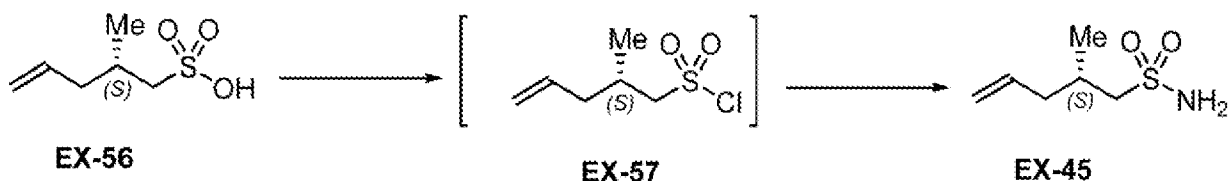


[0242] Se cargó un reactor con EX-41 (1,0 equiv., factor de escala), bromuro de litio (1,8 equiv.), NMP (5 volúmenes), y se calentó a aproximadamente 50 °C durante aproximadamente 2 h. La mezcla se enfrió a aproximadamente 20 °C y se diluyó con metil *tert*-butil éter (23 volúmenes) y agua (23 volúmenes). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (8 volúmenes) y se concentró a aproximadamente 4 volúmenes para obtener EX-55 como solución en metil *tert*-butil éter. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 5.91 (ddt, *J* = 7.1, 10.2, 17.3 Hz, 1H), 5.15-5.24 (m, 2H), 3.47-3.62 (m, 2H), 2.27-2.38 (m, 1H), 2.17 (ddt, *J* = 1.3, 7.1, 13.9 Hz, 1H), 2.00 (qt, *J* = 5.4, 6.7 Hz, 1H), 1.15 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

[0243] Una solución de EX-55 en metil *tert*-butil éter (4 volúmenes) se cargó con sulfito sódico (1,5 equiv.), acetona (4 volúmenes) y agua (3 volúmenes). La mezcla se calentó a aproximadamente 65 °C durante aproximadamente 17 h mientras se destilaba metil *tert*-butil éter a presión atmosférica. Se añadieron sulfito sódico (1,5 equiv.) y agua (1 volumen) y la reacción se calentó a aproximadamente 65 °C durante aproximadamente 48 h. La mezcla se enfrió a aproximadamente 20 °C y se añadió acetona (70 volúmenes). La suspensión se filtró para eliminar los sólidos y el filtrado se concentró para obtener EX-56. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 5.76-5.91 (m, 1H), 5.01-5.16 (m, 2H), 2.89 (dd, *J* = 5.0, 13.9 Hz, 1H), 2.64 (dd, *J* = 7.4, 13.9 Hz, 1H), 2.24-2.35 (m, 1H), 2.03-2.23 (m, 2H), 1.12 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

Cloración de EX-56 y amidación para formar EX-45:

[0244]

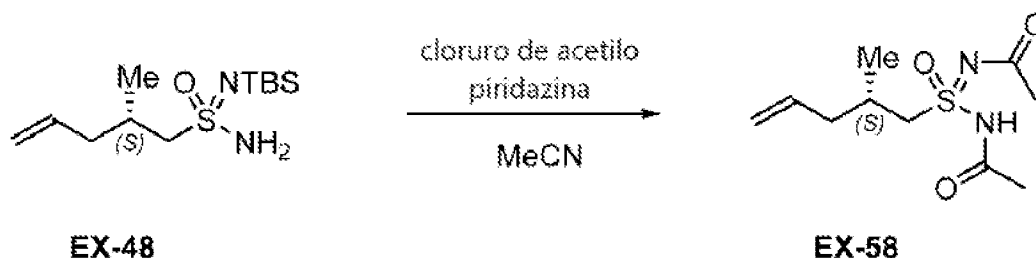


[0245] Se cargó un reactor con **EX-56** (1,0 equiv. factor de escala), tetrahidrofurano (10 volúmenes) y DMF (0,5 equiv.). A continuación se añadió gota a gota cloruro de tionilo (2,3 equiv.) y la mezcla se agitó a aproximadamente 20 °C durante aproximadamente 30 min para obtener una solución de **EX-57**.

[0246] Otro reactor que contenía hidróxido de amonio concentrado (aproximadamente 28% en peso, 10 volúmenes) se cargó con la solución de **EX-57**, y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (40 volúmenes) y agua (20 volúmenes), y la capa orgánica se concentró para obtener **EX-45**. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.75 (m, 1H), 5.39 (s, br, 2H), 5.04-5.11 (m, 2H), 3.20 (dd, J = 4.4, 14.0 Hz, 1H), 2.96 (dd, J = 7.2, 14.0 Hz, 1H), 2.05-2.30 (m, 3H), 1.13 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

Bis-acetilación de EX-48 a EX-58:

[0247]



[0248] Se cargó un reactor con **EX-48** (1,0 equiv., factor de escala) y acetonitrilo (10 volúmenes). La solución se cargó con una mezcla de cloruro de acetilo (3,0 equiv.) y piridazina (3,0 equiv.) en acetonitrilo (18 volúmenes) y se agitó a aproximadamente 20 °C durante aproximadamente 4 h. Se añadió metanol (5,0 equiv.) y la mezcla se agitó a aproximadamente 20 °C durante aproximadamente 1 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (30 volúmenes) y se lavó con solución acuosa 1 M de HCl (5 volúmenes). La capa orgánica se concentró y se purificó por cromatografía utilizando acetato de etilo y heptano para obtener **EX-58**. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.74 (m, 1H), 5.11 (m, 2H), 3.65 (dd, J = 4.4, 14.4 Hz, 1H), 3.45 (dd, J = 8.0, 14.4 Hz, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.18 (m, 2H), 2.17 (s, 6H), 1.15 (d, J = 6.8, 3H).

Desimetrización de EX-58 a EX-59:

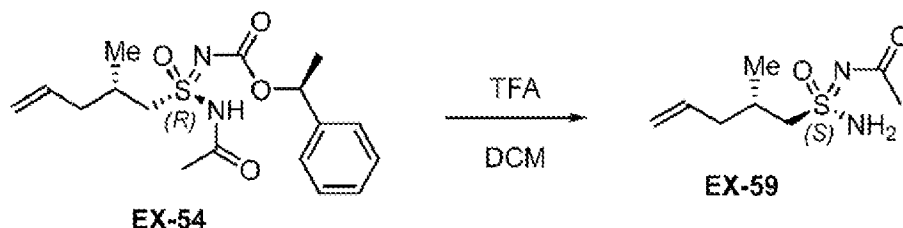
[0249]



[0250] Se cargó un reactor con **EX-58** (1,0 equiv., factor de escala), metil isobutil cetona (5 volúmenes), tampón fosfato sódico (0,1 M, pH 7, 25 volúmenes) y lipasa de *Carica papaya* (50 % en peso). La mezcla se agitó a aproximadamente 30 °C durante aproximadamente 48 h. La mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se concentró y se purificó por cromatografía con acetato de etilo y heptano para obtener **EX-59**. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.74 (m, 1H), 5.11 (m, 2H), 3.47 (dd, J = 4.8, 14.4 Hz, 1H), 3.11 (dd, J = 7.2, 14.4 Hz, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.18 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.17 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

Desprotección de EX-54 a EX-59:

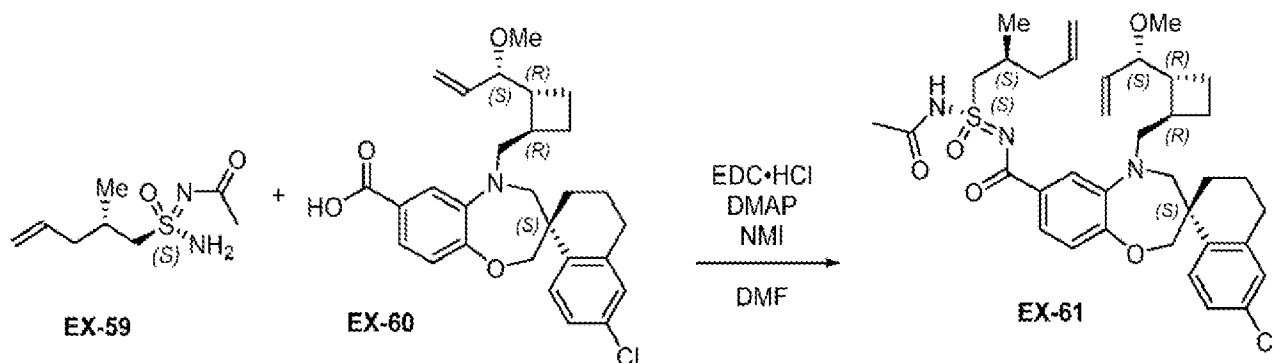
[0251]



[0252] Se cargó un reactor con **EX-54** (1,0 equiv., factor de escala), diclorometano (20 volúmenes) y ácido trifluoroacético (10 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 20 °C durante aproximadamente 2,5 h. La mezcla se concentró y a continuación se concentró con ayuda de acetato de isopropilo seguido de heptano. La mezcla de reacción concentrada se disolvió en heptano (5 volúmenes) y los sólidos resultantes se recogieron por filtración al vacío y se secaron para obtener **EX-59**. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.71 (m, 1H), 5.52 (br. s, 1H), 5.08 (m, 2H), 3.45 (dd, *J* = 14.4, 4.7 Hz, 1H), 3.09 (dd, *J* = 14.4, 7.5 Hz, 1H), 2.26 (m, 1H), 2.26 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.15 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

Acoplamiento de **EX-59** y **EX-60** a **EX-61**:

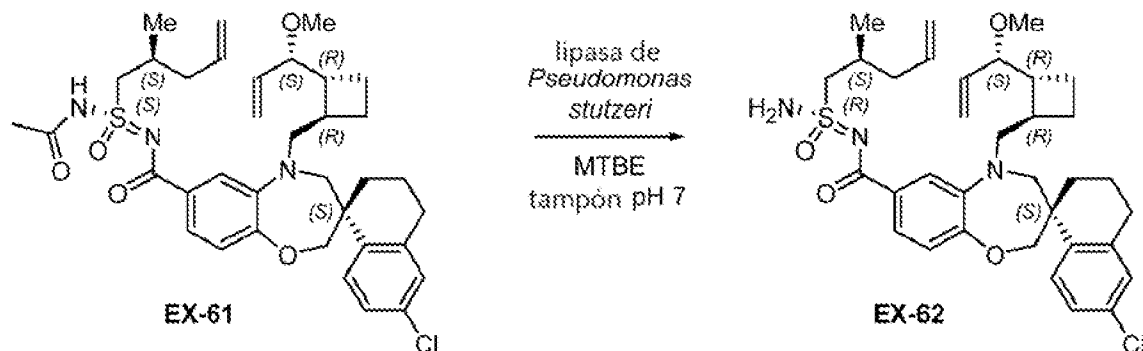
[0253]



[0254] Se cargó un reactor con **EX-60** (1,0 equiv., factor de escala), *N,N*-dimetilformamida (10 volúmenes) y 1-metilimidazol (3,0 equiv.). Se añadió al reactor 4-dimetilaminopiridina (1,0 equiv.) seguida de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopiridil)-3-etilcarbodiimida (1,30 equiv.). El contenido se agita durante aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 20 °C. A continuación, se añadió **EX-59** (1,06 equiv.) al reactor. El contenido se agitó durante aproximadamente 8 h a aproximadamente 20 °C. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de isopropilo (10 volúmenes) y se lavó con una solución acuosa de cloruro sódico (24 % en peso, 10 volúmenes). La capa orgánica se lavó con ácido cítrico acuoso al 5% en peso (10 volúmenes), solución acuosa de carbonato sódico 0,1 M (10 volúmenes) dos veces y, a continuación, una solución acuosa de cloruro sódico (24% en peso, 10 volúmenes). La capa orgánica se concentró hasta sequedad y se purificó mediante cromatografía en columna flash utilizando acetato de etilo y heptano para obtener **EX-61**. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 7.67 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J* = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.26 (dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.85 - 5.71 (m, 1H), 5.54-5.65 (m, 1H), 5.15-5.24 (m, 2H), 5.02-5.11 (m, 2H), 4.01-4.10 (m, 2H), 3.43-3.72 (m, 6H), 3.17-3.33 (m, 5H), 2.68-2.87 (m, 2H), 2.47 (dd, *J* = 11.0, 5.7 Hz, 1H), 2.05-2.34 (m, 3H), 1.78-2.04 (m, 7H), 1.47-1.78 (m, 4H), 1.07 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

Desacetilación de **EX-61** a **EX-62**:

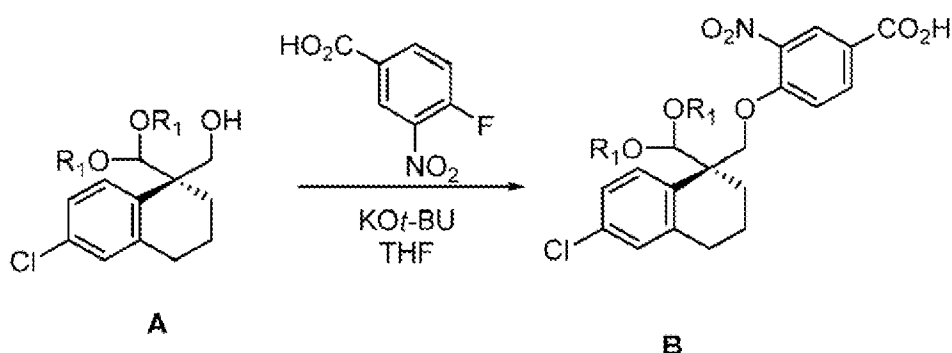
[0255]



[0256] Se cargó un reactor con **EX-61** (1,0 equiv., factor de escala), metil *terc*-butil éter (30 volúmenes), tampón fosfato potásico (0,1 M, pH 7, 90 volúmenes) y lipasa de *Pseudomonas stutzeri* (100 % en peso). La mezcla se agitó a aproximadamente 20 °C durante aproximadamente 40 h. La mezcla se calentó a aproximadamente 40 °C durante aproximadamente 6 días y se enfrió a aproximadamente 20 °C. La mezcla se diluyó con metil *terc*-butil éter (50 volúmenes) y diclorometano (100 volúmenes) y se filtró. La mezcla se diluyó con agua (100 volúmenes) y se separaron las fases. La capa acuosa se retroextrajo tres veces con diclorometano (200 volúmenes por extracción) y las capas orgánicas combinadas se concentraron para obtener **EX-62**. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.70 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.49-7.55 (m, 2H), 7.17 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.70-5.83 (m, 3H), 5.59 (ddd, *J* = 16.8, 10.4, 7.6 Hz, 1H), 5.04-5.22 (m, 4H), 4.12, 4.06 (ABq, *J* = 12.0 Hz, 2H), 3.57-3.69 (m, 2H), 3.41-3.54 (m, 2H), 3.17-3.36 (m, 6H), 2.70-2.84 (m, 2H), 2.48-2.59 (m, 1H), 2.31-2.40 (m, 1H), 2.08-2.29 (m, 3H), 1.95-2.06 (m, 2H), 1.46-1.94 (m, 6H), 1.15 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

S_NAr de **A** y ácido 4-fluoro-3-nitrobenzoico a **B**:

[0257]



[0258] Se cargó un reactor con **A** (**EX-31**, **EX-32** o **EX-35**) (1,0 equiv., factor de escala), ácido 4-fluoro-3-nitrobenzoico (1,2 equiv.) y tetrahidrofurano (15 volúmenes). La mezcla de reacción se cargó con una solución de *terc*-butoxido potásico en tetrahidrofurano (2,5 equiv.) durante aproximadamente 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 20 °C durante aproximadamente 1 hora. La mezcla de reacción se extinguió con cloruro de amonio acuoso saturado (20 volúmenes) y se extrajo con acetato de etilo (80 volúmenes). La capa orgánica se lavó con agua (20 volúmenes), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía utilizando acetato de etilo, heptano y ácido acético para obtener **B** (**EX-63**, **EX-64**, **EX-65**).

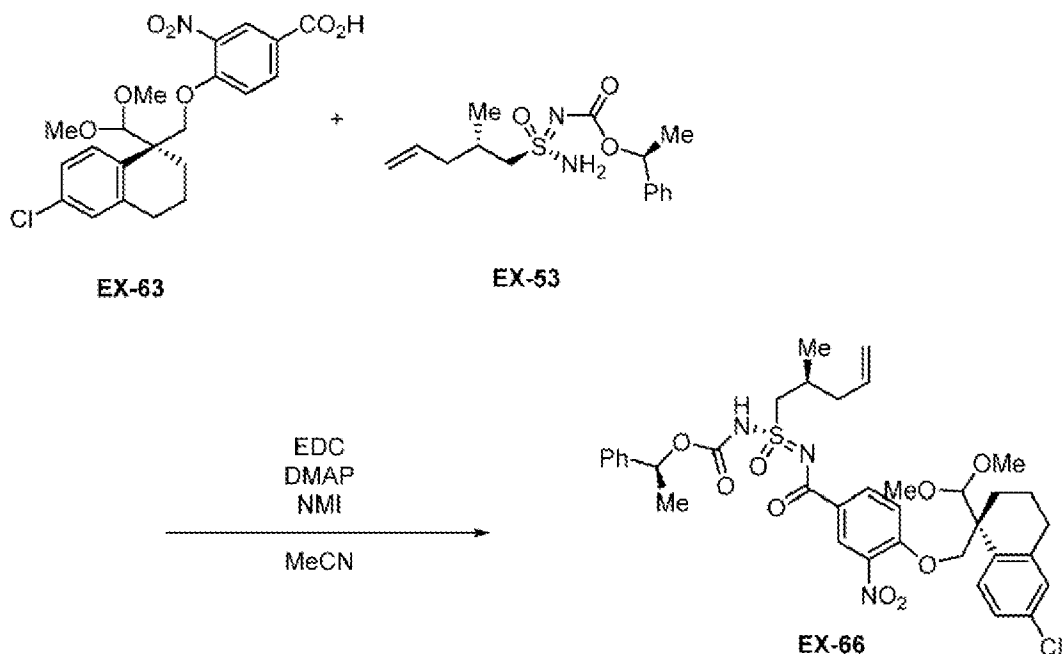
EX-63: **R**₁ = **CH**₃, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.59 (s, 1H), 8.36 - 8.16 (m, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.15 - 7.06 (m, 3H), 4.73 (s, 1H), 4.28 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.19 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 2.75 (td, *J* = 16.7, 13.4, 8.4 Hz, 2H), 2.11 (t, *J* = 10.9 Hz, 1H), 2.04 - 1.90 (m, 2H), 1.71 (dt, *J* = 10.6, 5.2 Hz, 1H).

EX-64: **R**₁ = **cíclico**, **-CH₂CH₂-**, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.57 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.21 (dd, *J* = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.71 - 7.43 (m, 1H), 7.13 (dd, *J* = 5.7, 3.3 Hz, 3H), 5.30 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.27 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.01 - 3.77 (m, 4H), 2.79 (q, *J* = 5.4 Hz, 2H), 2.23 - 2.09 (m, 1H), 2.09 - 1.96 (m, 2H), 1.85 - 1.72 (m, 1H).

EX-65: **R**₁ = **cíclico**, **-CH₂CH₂CH₂-**, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.59 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.22 (dd, *J* = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.17 - 7.09 (m, 3H), 4.96 (s, 1H), 4.31 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.19 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.08 (dt, *J* = 11.5, 3.5 Hz, 2H), 3.77 (dtd, *J* = 18.6, 12.0, 2.5 Hz, 2H), 2.76 (dt, *J* = 12.6, 5.4 Hz, 2H), 2.23 - 2.09 (m, 1H), 2.09 - 1.87 (m, 2H), 1.78 - 1.65 (m, 1H), 1.35 - 1.23 (m, 2H).

Acoplamiento de EX-63 y EX-53 a EX-66:

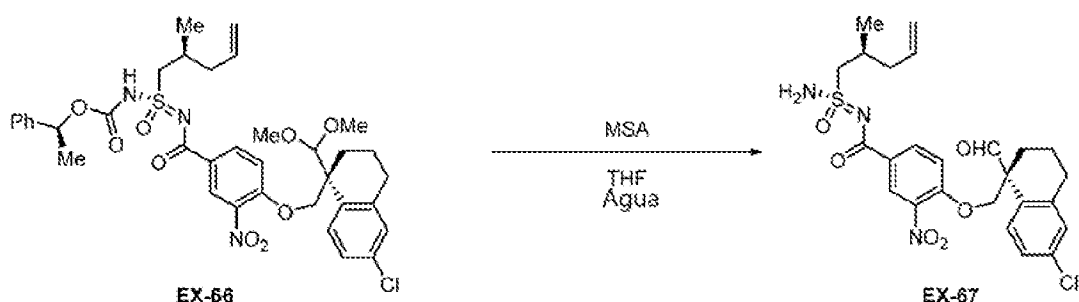
[0259]



[0260] Se cargó un reactor con **EX-63** (1,0 equiv., factor de escala), EDC-HCl (1,3 equiv.), DMAP (1,0 equiv.), acetonitrilo (50 volúmenes), NMI (3,0 equiv.) y **EX-53** (1,1 equiv.). La mezcla se agitó a unos 20 °C durante aproximadamente 5 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (300 volúmenes) y la capa orgánica se lavó con ácido cítrico acuoso al 5% en peso (150 volúmenes), NaOH acuoso al 10% (150 volúmenes) y agua (150 volúmenes). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía con acetato de etilo para obtener **EX-66**. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.51 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.22 - 8.04 (m, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J* = 13.2, 6.1 Hz, 1H), 7.21 - 7.06 (m, 7H), 6.83 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.57 (dddd, *J* = 37.3, 31.1, 17.6, 7.2 Hz, 3H), 4.97 (dd, *J* = 13.6, 8.6 Hz, 2H), 4.73 (s, 1H), 4.28 - 4.00 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.24 - 2.90 (m, 2H), 2.83 - 2.62 (m, 2H), 2.12 - 2.00 (m, 2H), 1.95 - 1.83 (m, 2H), 1.69 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 1.32 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.96 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H).

Desprotección de EX-66 a EX-67:

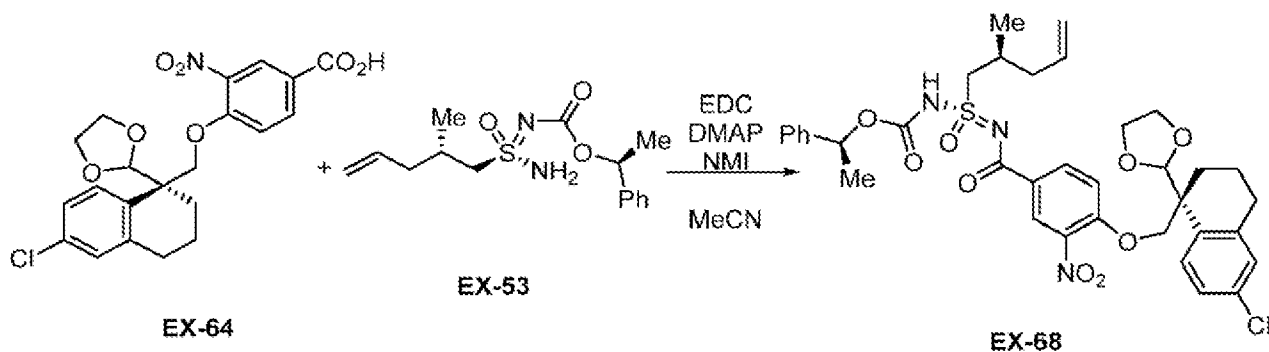
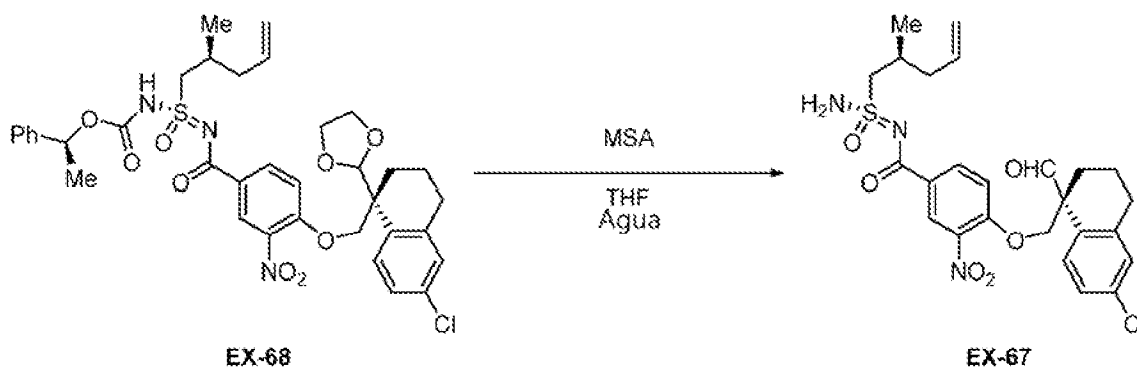
[0261]



[0262] Se cargó un reactor con **EX-66** (1,0 equiv., factor de escala) y 15% de agua en tetrahidrofurano (20 volúmenes). La solución se cargó con ácido metanosulfónico (1 volumen) y se agitó a aproximadamente 65 °C durante aproximadamente 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a aproximadamente 20 °C y se diluyó con acetato de etilo (40 volúmenes). La capa orgánica se lavó con carbonato potásico acuoso al 20% en peso (20 volúmenes) y agua (20 volúmenes). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró hasta sequedad. El producto bruto se purificó mediante cromatografía con acetato de etilo y heptano para obtener **EX-67**. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.55 (s, 1H), 8.59 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.26 (dd, *J* = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 7.24 - 7.15 (m, 2H), 7.10 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.90 - 5.61 (m, 3H), 5.33 - 4.86 (m, 2H), 4.57 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.25 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.46 (dd, *J* = 14.3, 4.3 Hz, 1H), 3.28 (dd, *J* = 14.4, 8.1 Hz, 1H), 2.86 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 2.50 - 2.14 (m, 4H), 1.95 (h, *J* = 6.9, 5.5 Hz, 2H), 1.30 - 1.20 (m, 1H), 1.14 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

Acoplamiento de **EX-64** y **EX-53** a **EX-68**:

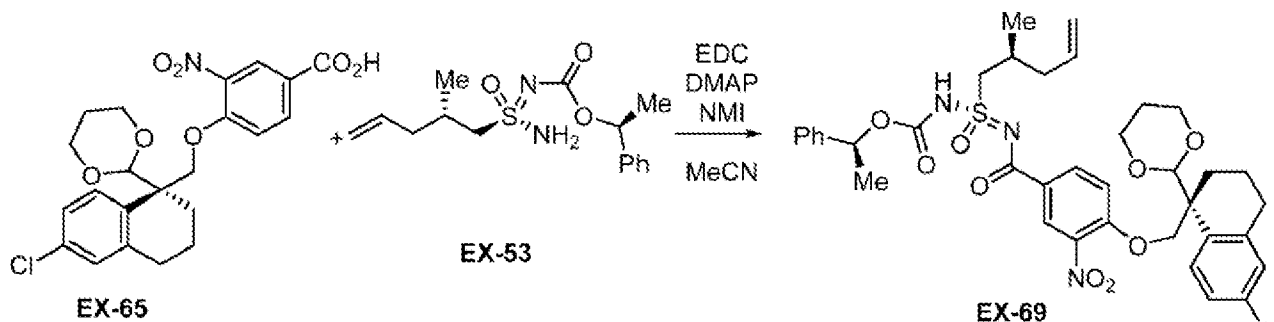
[0263] Se cargó un reactor con **EX-64** (1,0 equiv., factor de escala), EDC-HCl (1,3 equiv.), DMAP (1,0 equiv.), acetonitrilo (10 volúmenes), NMI (3,0 equiv.) y **EX-53** (1,1 equiv.). La mezcla se agitó a unos 20 °C durante aproximadamente 5 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (50 volúmenes) y la capa orgánica se lavó con ácido cítrico acuoso al 5% en peso (25 volúmenes), NaOH acuoso al 10% (25 volúmenes) y agua (25 volúmenes). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía con acetato de etilo y heptano para obtener **EX-68**. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.58 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.21 (dd, *J* = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.41 - 7.30 (m, 6H), 7.17 - 7.03 (m, 3H), 5.89 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 5.68 (ddt, *J* = 17.2, 10.2, 6.9 Hz, 1H), 5.30 (s, 1H), 5.19 - 4.99 (m, 2H), 4.41 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.24 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.94 - 3.68 (m, 5H), 3.55 (dd, *J* = 14.5, 7.8 Hz, 1H), 2.80 - 2.73 (m, 2H), 2.31 (qd, *J* = 6.9, 4.4 Hz, 1H), 2.19 - 2.08 (m, 4H), 2.03 - 1.91 (m, 1H), 1.77 (td, *J* = 10.9, 9.2, 4.6 Hz, 1H), 1.63 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.13 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

[0264] Desprotección de **EX-68** a **EX-67**:

[0265] Se cargó un reactor con **EX-68** (1,0 equiv., factor de escala) y 15% de agua en tetrahidrofurano (30 volúmenes). La solución se cargó con ácido metanosulfónico (1 volumen) y se agitó a aproximadamente 65 °C durante aproximadamente 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió a aproximadamente 20 °C y se diluyó con acetato de etilo (300 volúmenes). La capa orgánica se lavó con carbonato potásico acuoso al 20% en peso (150 volúmenes) y agua (150 volúmenes). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró hasta sequedad. El producto bruto se purificó mediante cromatografía con acetato de etilo y heptano para obtener **EX-67**. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.55 (s, 1H), 8.59 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.26 (dd, *J* = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 7.24 - 7.15 (m, 2H), 7.10 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.90 - 5.61 (m, 3H), 5.33 - 4.86 (m, 2H), 4.57 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.25 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.46 (dd, *J* = 14.3, 4.3 Hz, 1H), 3.28 (dd, *J* = 14.4, 8.1 Hz, 1H), 2.86 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 2.50 - 2.14 (m, 4H), 1.95 (h, *J* = 6.9, 5.5 Hz, 2H), 1.30 - 1.20 (m, 1H), 1.14 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

Acoplamiento de **EX-65** y **EX-53** a **EX-69**:

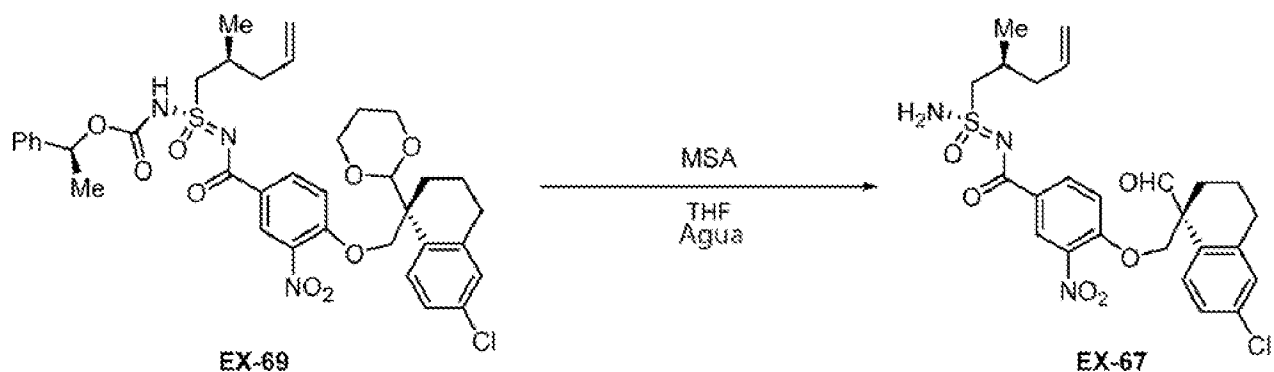
[0266]



[0267] Se cargó un reactor con **EX-65** (1,0 equiv., factor de escala), EDC-HCl (1,3 equiv.), DMAP (1,0 equiv.), acetonitrilo (10 volúmenes), NMI (3,0 equiv.) y **EX-53** (1,1 equiv.). La mezcla se agitó a unos 20 °C durante aproximadamente 5 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 volúmenes) y la capa orgánica se lavó con ácido cítrico acuoso al 5% en peso (50 volúmenes), NaOH acuoso al 10% (50 volúmenes) y agua (50 volúmenes). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía con acetato de etilo para obtener **EX-69**. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.58 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.35 (q, J = 4.2, 3.6 Hz, 7H), 7.18 - 6.95 (m, 3H), 5.88 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 5.77 - 5.49 (m, 1H), 5.14 - 4.93 (m, 4H), 4.27 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.20 - 4.03 (m, 4H), 3.90 - 3.68 (m, 3H), 3.55 (dd, J = 14.5, 7.8 Hz, 1H), 2.75 (dt, J = 13.7, 5.2 Hz, 2H), 2.32 (td, J = 7.0, 4.5 Hz, 1H), 2.23 - 2.08 (m, 4H), 1.98 (td, J = 10.0, 9.3, 4.5 Hz, 1H), 1.62 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.13 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

Desprotección de **EX-69** a **EX-67**:

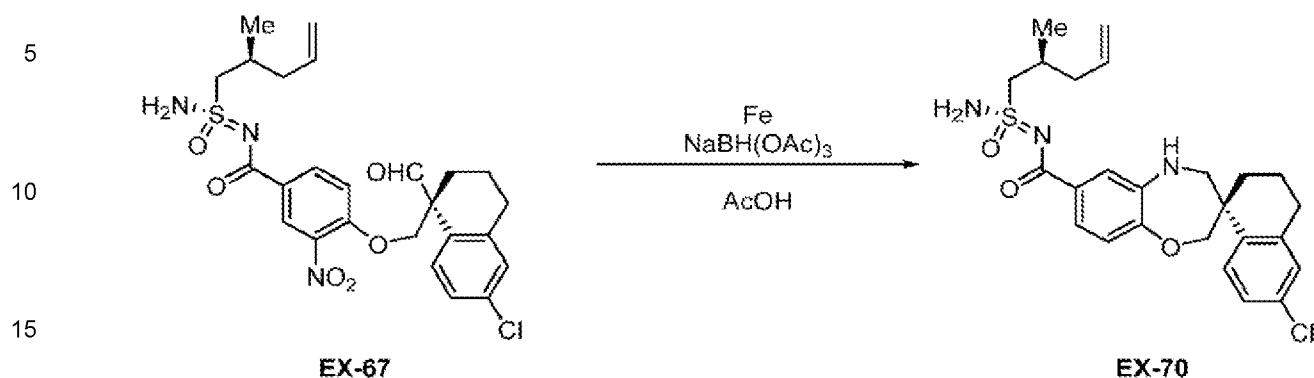
[0268]



[0269] Se cargó un reactor con **EX-69** (1,0 equiv., factor de escala) y 15% de agua en tetrahidrofurano (30 volúmenes). La solución se cargó con ácido metanosulfónico (1 volumen) y se agitó a aproximadamente 65 °C durante aproximadamente 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió a aproximadamente 20 °C y se diluyó con acetato de etilo (300 volúmenes). La capa orgánica se lavó con carbonato potásico acuoso al 20% en peso (150 volúmenes) y agua (150 volúmenes). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró hasta sequedad. El producto bruto se purificó mediante cromatografía con acetato de etilo y heptano para obtener **EX-67**. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.55 (s, 1H), 8.59 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.26 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 7.24 - 7.15 (m, 2H), 7.10 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 5.90 - 5.61 (m, 3H), 5.33 - 4.86 (m, 2H), 4.57 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.46 (dd, J = 14.3, 4.3 Hz, 1H), 3.28 (dd, J = 14.4, 8.1 Hz, 1H), 2.86 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 2.50 - 2.14 (m, 4H), 1.95 (h, J = 6.9, 5.5 Hz, 2H), 1.30 - 1.20 (m, 1H), 1.14 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

Ciclización reductora de **EX-67** a **EX-70**:

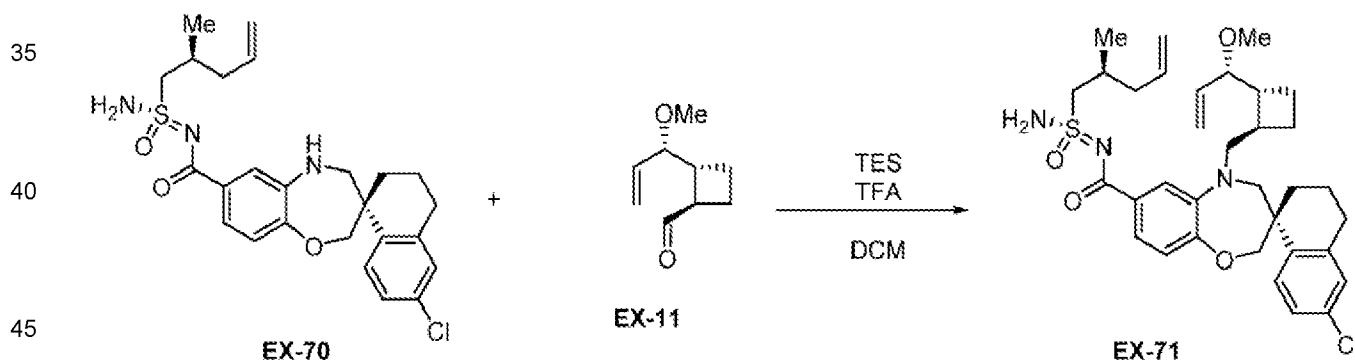
[0270]



[0271] Se cargó un reactor con **EX-67** (1,0 equiv., factor de escala), hierro (30 equiv.) y ácido acético (10 volúmenes). La mezcla se agitó a aproximadamente 70 °C durante aproximadamente 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a aproximadamente 20 °C y se cargó con triacetoxiborohidruro sódico (3,0 equiv.). La mezcla se agitó a aproximadamente 20 °C durante aproximadamente 40 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (40 volúmenes) y se filtró a través de Celite. La capa orgánica se lavó dos veces con carbonato potásico acuoso al 20% en peso (20 volúmenes) y una vez con agua (20 volúmenes). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró hasta sequedad. El producto bruto se purificó mediante cromatografía con acetato de etilo y heptano para obtener **EX-70**. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.86 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.68 - 7.38 (m, 2H), 7.16 (dd, *J* = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.83 - 5.67 (m, 3H), 5.25 - 4.80 (m, 2H), 4.28 - 4.03 (m, 3H), 3.63 - 3.38 (m, 2H), 3.38 - 3.22 (m, 2H), 2.73 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.33 (dq, *J* = 11.1, 6.6 Hz, 1H), 2.23 - 2.09 (m, 2H), 2.05 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 1.97 - 1.61 (m, 2H), 1.26 (td, *J* = 7.2, 0.8 Hz, 1H), 1.14 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

30 Acoplamiento de **EX-70** y **EX-11** a **EX-71**:

[0272]

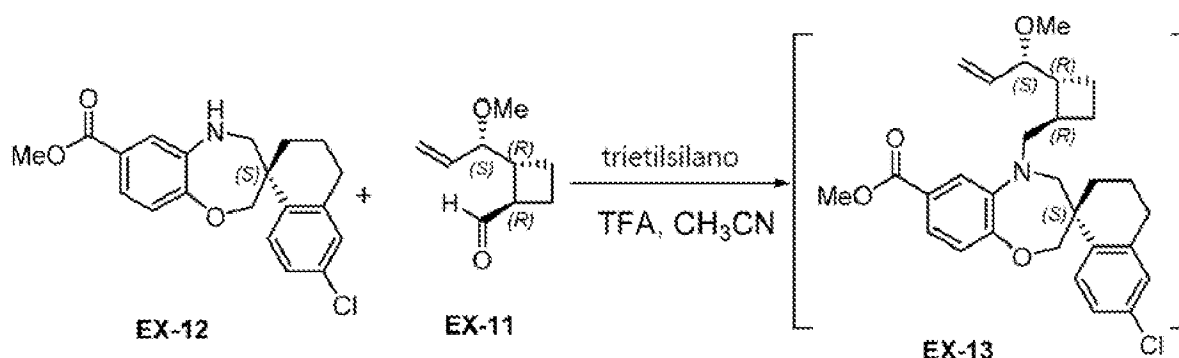


[0273] Se cargó un reactor con **EX-70** (1 equiv., factor de escala), **EX-11** (1,1 equiv.), sulfato de magnesio (200% en peso) y diclorometano (20 volúmenes). La mezcla se agitó a aproximadamente 20 °C durante aproximadamente 1 hora. La mezcla se cargó con trietilsilano (2,0 equiv.) y TFA (2 equiv.) y se agitó a aproximadamente 20 °C durante aproximadamente 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (100 volúmenes) y se filtró a través de Celite. La capa orgánica se lavó con carbonato potásico acuoso 2M (50 volúmenes) y agua (50 volúmenes). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró hasta sequedad. El producto bruto se purificó mediante cromatografía con acetato de etilo y heptano para obtener **EX-71**. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.68 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.59 - 7.43 (m, 2H), 7.16 (dd, *J* = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.75 (ddt, *J* = 17.2, 10.4, 7.1 Hz, 1H), 5.58 (ddd, *J* = 16.9, 10.7, 7.8 Hz, 1H), 5.22 - 4.96 (m, 4H), 4.08 (q, *J* = 12.0 Hz, 2H), 3.72 - 3.55 (m, 2H), 3.53 - 3.39 (m, 2H), 3.35 - 3.18 (m, 6H), 2.76 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 2.52 (td, *J* = 8.5, 3.6 Hz, 1H), 2.40 - 2.26 (m, 1H), 2.15 (dt, *J* = 29.2, 8.4 Hz, 3H), 2.06 - 1.94 (m, 2H), 1.93 - 1.46 (m, 6H), 1.15 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

60 Aminación reductora de **EX-11** a **EX-13** e hidrólisis de **EX-13** a **EX-60**:Etapa 1

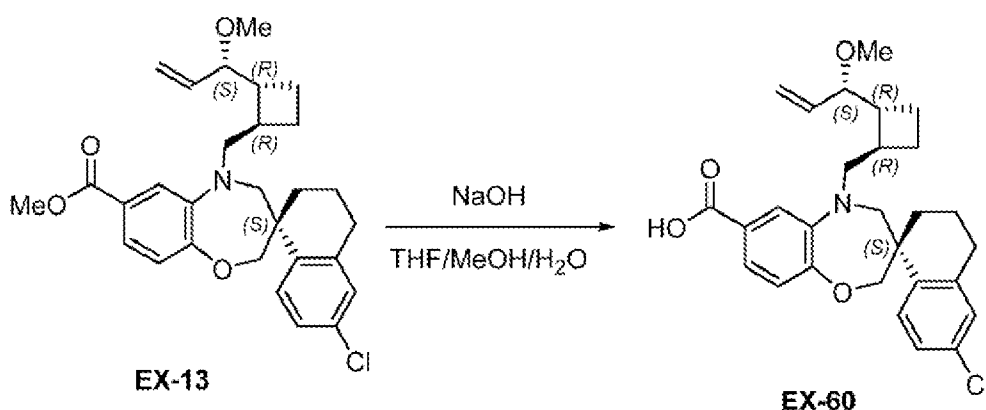
[0274]

65



Etapa 2

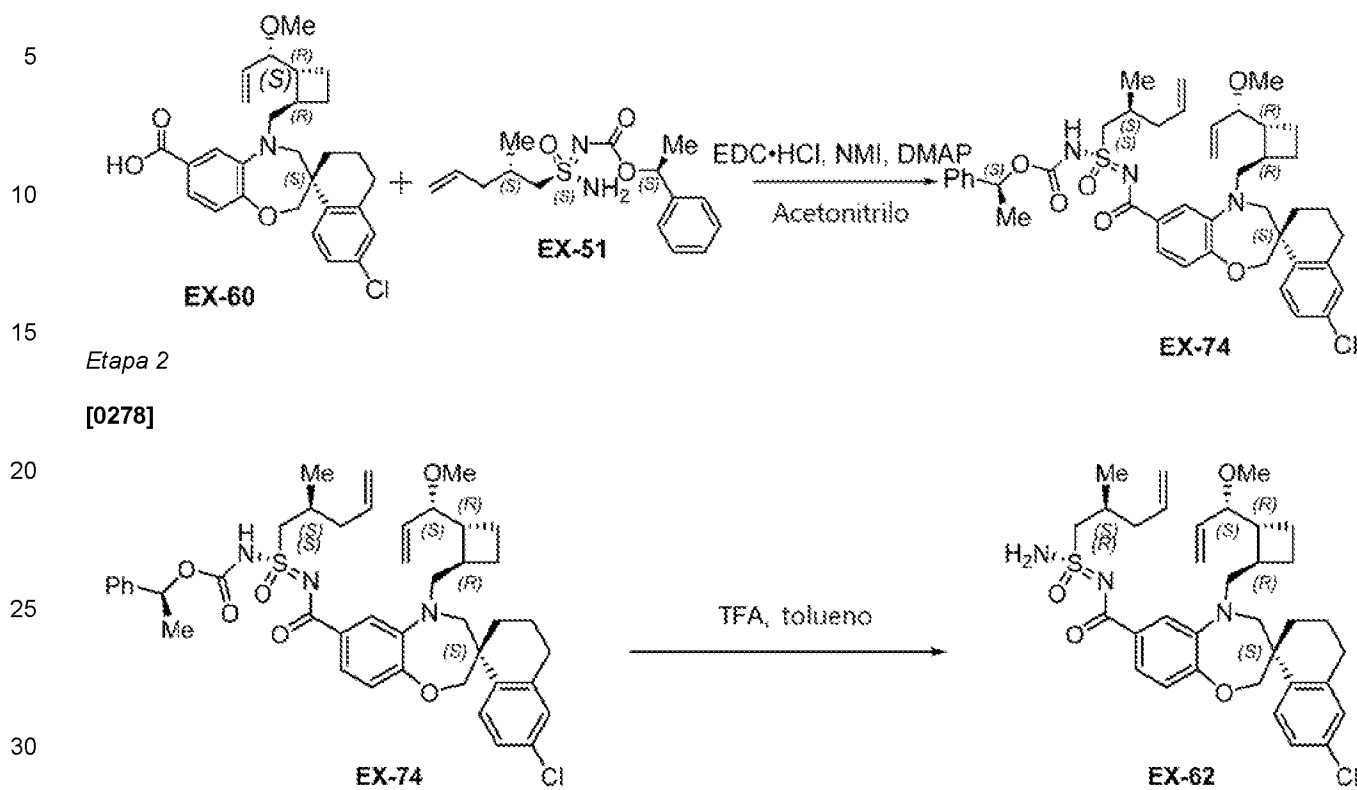
[0275]



[0276] Una solución previamente preparada de **EX-11** (1,2 equiv) en aproximadamente 10 volúmenes de acetonitrilo se combinó con acetonitrilo (4 volúmenes) y se enfrió a aproximadamente 0 °C, combinándose a continuación con trietilsilano (2,0 equiv) y ácido trifluoroacético (0,5 equiv). Una solución de **EX-12** (1 equiv, factor de escala) en acetonitrilo (1 volumen) se cargó a esta mezcla durante aproximadamente 10 minutos. La mezcla se calentó a aproximadamente 20 °C y se envejeció durante aproximadamente 25 horas. A continuación, la mezcla de reacción se combinó con fosfato potásico tribásico acuoso (2 M, 5 volúmenes) y metil terc-butil éter (5 volúmenes). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (5 volúmenes), obteniéndose **EX-13**. Esta solución se concentró, tras lo cual se añadió tetrahidrofurano (4 volúmenes), agua (0,7 volúmenes) e hidróxido sódico (50% en peso en agua, 2 equiv). Esta mezcla se calentó a aproximadamente 60 °C durante aproximadamente 13 h, después se enfrió a 20 °C y se combinó con metil terc-butil éter (8 volúmenes) y bisulfato sódico monohidratado (2,5 equiv) disuelto en agua (8 volúmenes). Tras agitar durante aproximadamente 45 minutos, se separaron las capas y la solución orgánica resultante se lavó tres veces con agua (5 volúmenes cada una). La solución se concentró hasta aproximadamente 3 volúmenes, tras lo cual se cargó 2-metil-2-butanol (12 volúmenes). La mezcla se concentró de nuevo hasta un volumen total de aproximadamente 12 volúmenes y después se ajustó a aproximadamente 55 °C. Se añadieron cristales de semilla de **EX-60** (aprox. 0,1 % en peso), tras lo cual la mezcla se ajustó a 5 °C durante aproximadamente 4 horas y se envejeció durante aproximadamente 2 horas. La suspensión se filtró y el solvato de **EX-60** bis(alcohol t-amilo) resultante se combinó con acetonitrilo (15 volúmenes) y se envejeció a 20 °C durante aproximadamente 6 h, después se enfrió a 5 °C durante 2 h y se mantuvo durante otras 6 h aproximadamente. La suspensión se filtró y se secó en un horno de vacío a aproximadamente 50 °C durante aproximadamente 23 h para obtener **EX-60**. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.71 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.54 - 7.42 (m, 2H), 7.17 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.64 - 5.51 (m, 1H), 5.26 - 5.15 (m, 2H), 4.18 - 4.05 (m, 2H), 3.76 (dd, J = 14.8, 3.3 Hz, 1H), 3.67 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.49 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 3.39 - 3.27 (m, 4H), 3.19 (dd, J = 14.9, 9.4 Hz, 1H), 2.87 - 2.68 (m, 2H), 2.54 (tq, J = 11.8, 4.7, 3.0 Hz, 1H), 2.17 - 1.96 (m, 3H), 1.97 - 1.73 (m, 3H), 1.73 - 1.41 (m, 3H).

Acoplamiento amida de **EX-51** y **EX-60** a **EX-74** y desprotección de **EX-74** a **EX-62**: Etapa 1

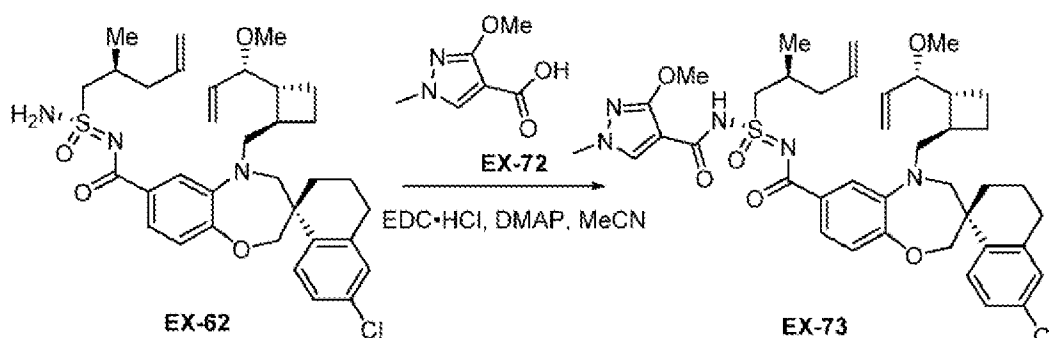
[0277]



[0279] Se cargó un reactor con EX-60 (1,0 equiv, factor de escala), EX-51 (1,06 equiv), 4-dimetilaminopiridina (1,0 equiv) y acetonitrilo (8 volúmenes). La mezcla se agitó a aproximadamente 20 °C. Se cargaron en el reactor 1-metilimidazol (3,0 equiv), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (1,3 equiv) y acetonitrilo (2 volúmenes). La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 20 °C durante aproximadamente 22 horas. Se cargaron en el reactor tolueno (10 volúmenes) e hidróxido sódico 0,2M (8 volúmenes). Se separaron las capas. Una segunda porción de hidróxido sódico 0,2M (8 volúmenes) se cargó en el reactor. La mezcla se calentó a aproximadamente 40 °C y luego se separaron las capas. Los orgánicos se lavaron con ácido cítrico acuoso al 10% (8 volúmenes) a aproximadamente 40 °C. A continuación, los orgánicos se calentaron a aproximadamente 50 °C y se destilaron al vacío hasta alcanzar aproximadamente 5 volúmenes. Se cargó tolueno (3 volúmenes) en el reactor y se ajustó la temperatura de la mezcla a aproximadamente 20 °C. Se cargó ácido trifluoroacético (15,0 equiv) en el reactor. La mezcla se envejeció aproximadamente tres horas. A continuación, esta corriente se transfirió a un reactor separado que contenía hidróxido sódico 2M (16 volúmenes) durante aproximadamente 20 minutos. La mezcla bifásica se calentó a aproximadamente 40 °C y se separaron las capas. Los orgánicos se lavaron con ácido cítrico acuoso al 10% (8 volúmenes) y agua (16 volúmenes). Los orgánicos se transfirieron a un reactor limpio y la temperatura se ajustó a aproximadamente 45 °C. Se cargó n-Heptano (3 volúmenes) en el reactor seguido de semillas de EX-62 (0,01 equiv). La mezcla se envejeció durante aproximadamente 1 hora y luego se enfrió a aproximadamente 0 °C durante aproximadamente tres horas. Se cargó n-Heptano (9 volúmenes) al reactor durante aproximadamente dos horas y luego la mezcla se envejeció durante aproximadamente 18 horas. La mezcla se filtró, se lavó con 9:1 n-Heptano/tolueno (5 volúmenes) y se secó en estufa de vacío a aproximadamente 50 °C durante aproximadamente 21 horas para obtener EX-62. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.71 - 7.65 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.56 - 7.47 (m, 2H), 7.18 - 7.13 (m, 1H), 7.09 - 7.06 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.92 - 6.87 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.82 - 5.69 (m, 1H), 5.63 - 5.52 (m, 1H), 5.22 - 5.04 (m, 4H), 4.14 - 4.02 (q, J = 12.0 Hz, 2H), 3.68 - 3.57 (m, 2H), 3.53 - 3.41 (m, 2H), 3.35 - 3.21 (m, 6H), 2.81 - 2.71 (m, 2H), 2.58 - 2.46 (m, 1H), 2.40 - 2.28 (m, 1H), 2.22 - 2.07 (m, 3H), 2.05 - 1.95 (m, 2H), 1.94 - 1.47 (m, 6H), 1.18 - 1.10 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

Amidación EX-62 y EX-72 a EX 73:

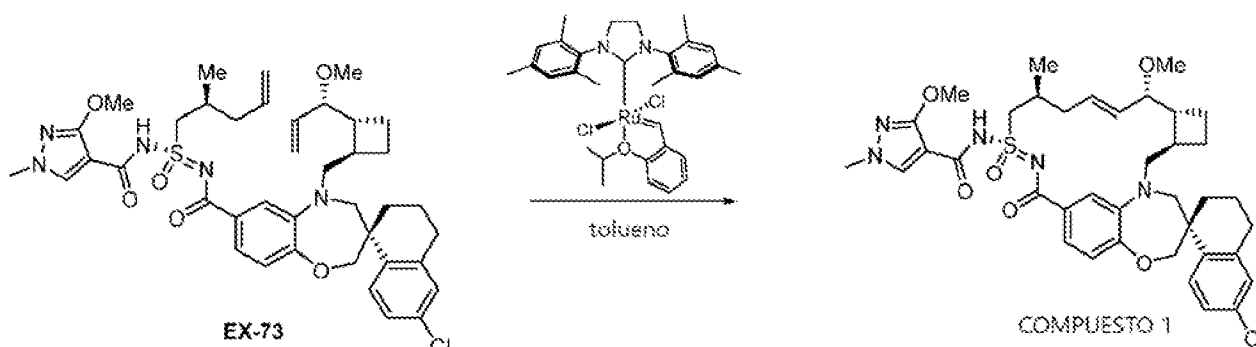
[0280]



[0281] Se cargó un recipiente de reacción con **EX-62** (1,0 equiv, factor de escala), **EX-72** (1,1 equiv), 4-dimetilaminopiridina (1,0 equiv) y acetonitrilo (10 volúmenes). A esta mezcla se cargó 1-metilimidazol (3,0 equiv), e hidrocloreto de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*'-etilcarbodiimida (1,2 equiv), y el contenido se agitó a aproximadamente 20 °C durante aproximadamente 12 horas. Se cargaron en el reactor acetato de etilo (10 volúmenes) y ácido cítrico acuoso al 10% (10 volúmenes), y se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con cloruro sódico acuoso al 15% en peso (10 volúmenes) y se separaron las capas. La capa orgánica se disolvió en tolueno y se llevó a la siguiente etapa. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.25 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 2H), 7.16 (dd, *J* = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.76 (ddt, *J* = 17.4, 10.5, 7.1 Hz, 1H), 5.55 (ddd, *J* = 16.9, 10.4, 7.9 Hz, 1H), 5.21 - 5.03 (m, 4H), 4.11 (t, *J* = 11.9 Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.85 - 3.56 (m, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.46 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.32 (dd, *J* = 14.4, 5.2 Hz, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.81 - 2.72 (m, 2H), 2.58 - 1.56 (m, 14H), 1.15 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

Metátesis de cierre de anillo de EX-73 a Compuesto 1:

[0282]

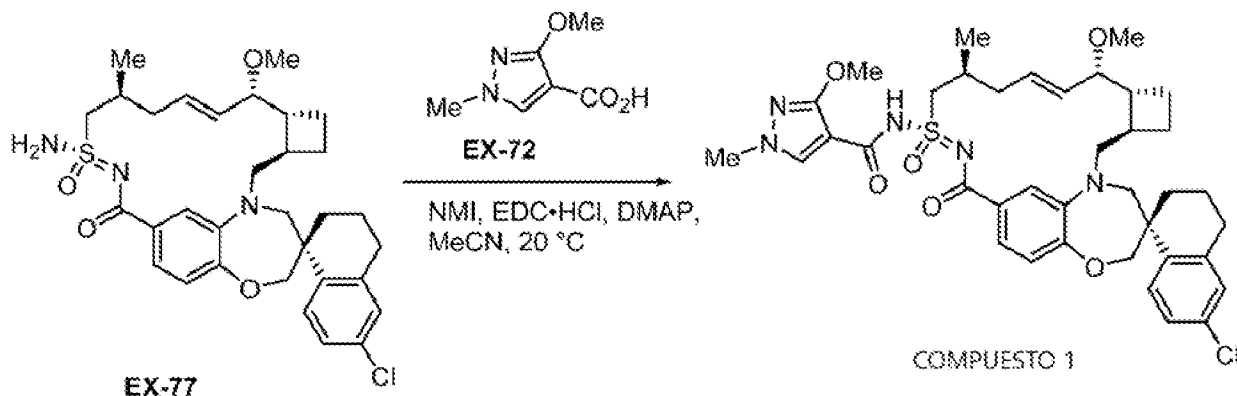


[0283] Se cargó un recipiente de reacción con una solución de **EX-73** (1,0 equiv, factor de escala) en tolueno (9 volúmenes). Se cargó tolueno (180 volúmenes) y se calentó el contenido hasta aproximadamente 85 °C. Se cargó una solución de catalizador Hoveyda-Grubbs II (0,10 equiv) en tolueno (8 volúmenes) durante aproximadamente 1 h. Se cargó tolueno (2 volúmenes) y se agitó el contenido durante aproximadamente 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a aproximadamente 70 °C y se cargó acetonitrilo (2 volúmenes). El contenido se concentró para obtener **el compuesto 1**. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.58 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.26 (dd, *J* = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.22 (dd, *J* = 8.2 Hz, 1.0 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.00 (ddd, *J* = 14.2 Hz, 6.6 Hz, 6.6 Hz, 1H), 5.51 (dd, *J* = 15.4 Hz, 8.1 Hz, 1H), 4.05 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.94 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.88 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.67 (dd, *J* = 8.0 Hz, 2.6 Hz, 1H), 3.61 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.26 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.01 (dd, *J* = 15.0 Hz, 10.2 Hz, 1H), 2.80 (ddd, *J* = 17.2 Hz, 3.3 Hz, 3.3 Hz, 1H), 2.69 (ddd, *J* = 16.8 Hz, 8.3 Hz, 8.3 Hz, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.99 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 1.85 (m, 2H), 1.76 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.37 (ddd, *J* = 14.3 Hz, 7.6 Hz, 7.6 Hz, 1H), 1.02 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.75 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.13 (dd, *J* = 8.4 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.01 (dt, *J* = 15.6 Hz, 6.4 Hz, 1H), 5.58 (dd, *J* = 15.6 Hz, 7.2 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 4.06 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.99 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.81 (dd, *J* = 14.8 Hz, 2.5 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.72 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.30 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.97 (dd, *J* = 15.2 Hz, 11.2 Hz, 1H), 2.76 (m, 2H), 2.51 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.36 (m, 1H), 1.07

(d, $J = 7.2$ Hz, 3H).

Acoplamiento de **EX-72** y **EX-77** a **Compuesto 1**:

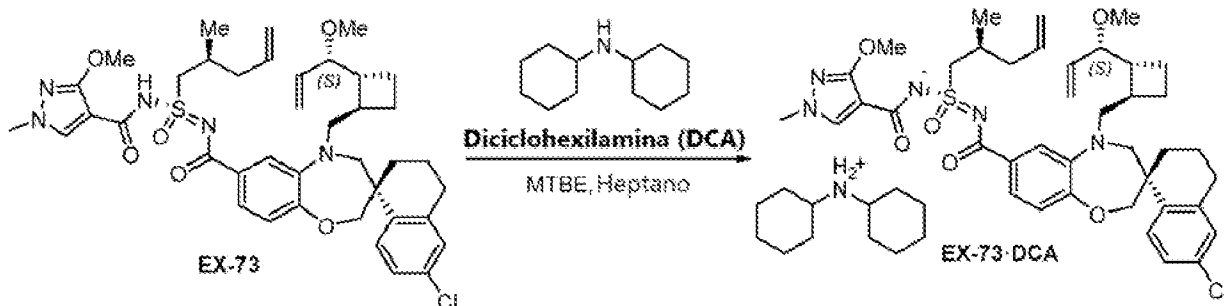
[0284]



[0285] Se cargó un reactor con **EX-77** (1 equiv, factor de escala), **EX-72** (1,25 equiv), DMAP (1,0 equiv), MeCN (10 V), NMI (2,0 equiv), y EDC-HCl (1,5 equiv) a aproximadamente 20 °C y luego se agitó durante aproximadamente 14 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 V) y a continuación se añadió una solución acuosa de ácido cítrico al 10% en peso (10 V). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (10 V). Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico. El agente desecante se eliminó por filtración y el filtrado se concentró hasta sequedad para obtener el **compuesto 1**.

Formación de sales del intermedio **EX-73-DCA**:

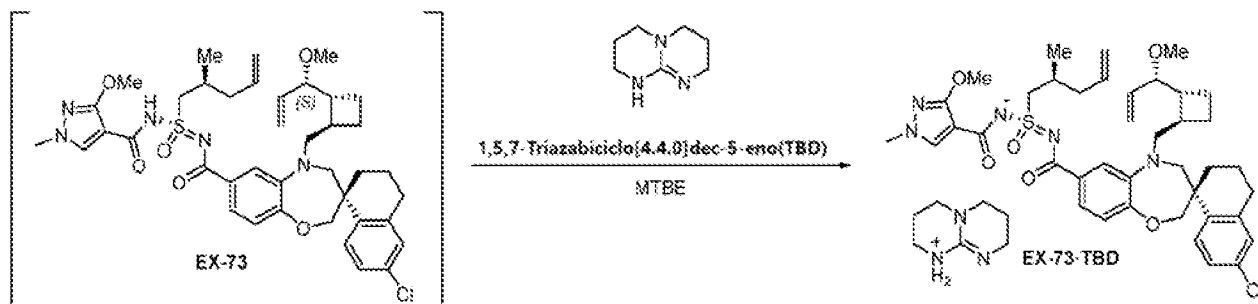
[0286]



[0287] Se cargó un recipiente de reacción con una solución de **EX-73** en acetato de etilo. La solución se destiló al vacío hasta alcanzar 5 volúmenes. A esta mezcla se le añadió metil *tert*-butil éter (10 V) y la solución se destiló al vacío hasta alcanzar 3 volúmenes. A esta mezcla se le añadió metil *tert*-butil éter (10 V) y la solución se destiló al vacío hasta alcanzar 5 volúmenes. A esta mezcla se le añadió metil *tert*-butil éter (10 volúmenes), y la mezcla se filtró en un reactor limpio. En este reactor, se cargó dicitohexilamina (1,1 equiv) durante aproximadamente 30 minutos. Al final de la adición, se cargaron semillas de **EX-73-DCA** (0,5 equiv), y la mezcla se envejeció durante aproximadamente 2 horas. *n*-Heptano (10 volúmenes) se cargó en el reactor durante 2 horas, y la mezcla se envejeció durante aproximadamente 12 horas. La suspensión se filtró y se lavó con 3:2 (v/v) MTBE/heptano (5 volúmenes), y después se secó en un horno de vacío a 60 °C durante aproximadamente 24 horas para obtener **EX-73.DCA**. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.75 (s, 1H), 7.64 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.58 - 7.48 (m, 2H), 7.14 (dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.83 - 5.68 (m, 1H), 5.54 (ddd, $J = 17.1, 10.4, 7.9$ Hz, 1H), 5.19 - 4.98 (m, 4H), 4.15 - 3.94 (m, 5H), 3.73 (s, 4H), 3.64 (dd, $J = 13.9, 7.8$ Hz, 1H), 3.56 - 3.42 (m, 3H), 3.41 - 3.26 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.95 - 2.72 (m, 4H), 2.53 - 2.44 (m, 1H), 2.36 (m, $J = 6.4$ Hz, 1H), 2.32 - 2.21 (m, 1H), 2.18 - 2.05 (m, 2H), 1.99 (d, $J = 10.2$ Hz, 6H), 1.92 - 1.81 (m, 2H), 1.80 - 1.71 (m, 5H), 1.70 - 1.48 (m, 6H), 1.47 - 1.29 (m, 4H), 1.28 - 1.01 (m, 11H).

Formación de sales del intermedio **EX-73-TBD**:

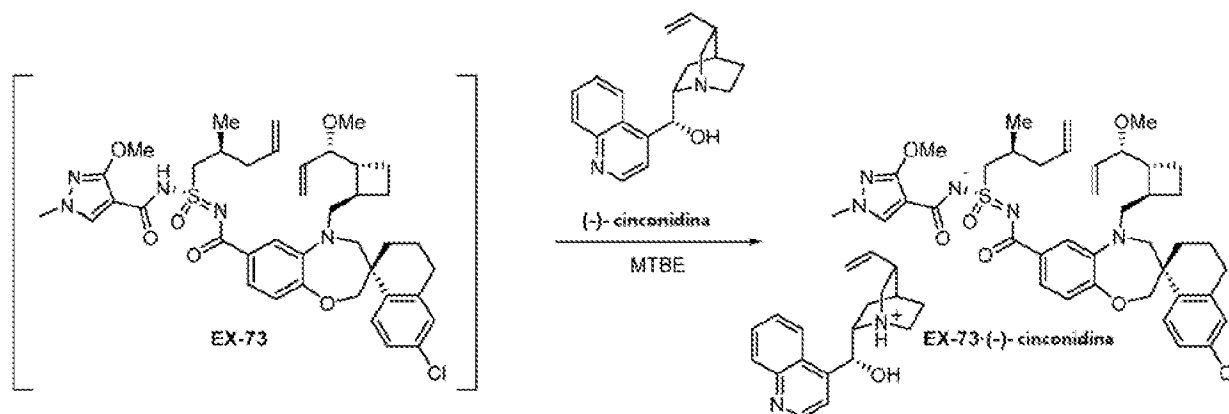
[0288]



[0289] Se mezcló un recipiente de reacción con **EX-73** (1,0 equiv), metil *tert*-butil éter (10 volúmenes) y 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno (1,0 equiv) a aproximadamente 20 °C durante aproximadamente 3 días. La suspensión se filtró, el matraz se enjuagó con metil *tert*-butil éter (4 volúmenes) y la torta se secó a aproximadamente 60 °C en un horno de vacío durante aproximadamente 5 días para obtener **EX-73-TBD**. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.52 (s, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.65 - 7.56 (m, 2H), 7.53 (dd, *J* = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J* = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.79 (ddt, *J* = 17.1, 10.2, 7.0 Hz, 1H), 5.52 (ddd, *J* = 17.2, 10.4, 7.8 Hz, 1H), 5.17 - 5.06 (m, 2H), 5.06 - 4.97 (m, 2H), 4.09 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 3.98 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.77 - 3.68 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.60 (dd, *J* = 13.8, 7.3 Hz, 1H), 3.52 - 3.43 (m, 2H), 3.45 - 3.40 (m, 1H), 3.40 - 3.29 (m, 5H), 3.29 - 3.16 (m, 8H), 2.76 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 2.54 - 2.28 (m, 3H), 2.17 - 2.04 (m, 2H), 1.95 (dp, *J* = 11.9, 5.8 Hz, 5H), 1.85 (s, 2H), 1.72 (dd, *J* = 19.5, 9.5 Hz, 1H), 1.67 - 1.60 (m, 2H), 1.55 (q, *J* = 9.9, 9.3 Hz, 1H), 1.19 (s, 1H), 1.12 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

Formación de sales del intermedio **EX-73(-)-Cinconidina**:

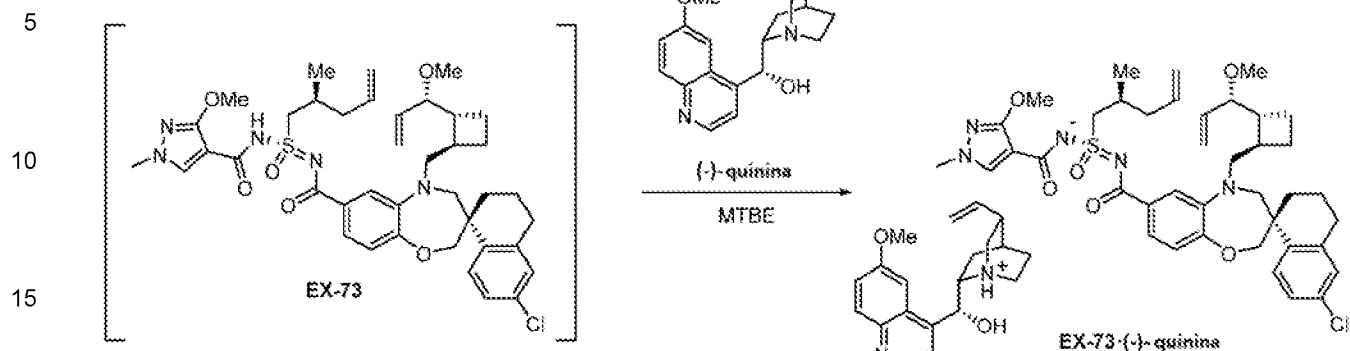
[0290]



[0291] Un recipiente de reacción con **EX-73** (1,0 equiv), metil *tert*-butil éter (10 volúmenes) y (-)-cinconidina (1,0 equiv) se agitó a aproximadamente 20 °C durante aproximadamente 3 días. La suspensión se filtró, el matraz se enjuagó con metil *tert*-butil éter (4 volúmenes) y, a continuación, la torta se secó a aproximadamente 60 °C en un horno de vacío durante aproximadamente 5 días para obtener **EX-73(-)-Cinconidina**. ¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.91 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.09 (dd, *J* = 8.5, 1.3 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.72 - 7.59 (m, 3H), 7.57 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.55 - 7.46 (m, 2H), 7.15 (dd, *J* = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.83 (ddt, *J* = 17.3, 10.3, 7.1 Hz, 1H), 5.62 - 5.42 (m, 2H), 5.15 - 4.98 (m, 5H), 4.94 (dt, *J* = 10.4, 1.2 Hz, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.11 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.02 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.67 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.56 - 3.22 (m, 5H), 3.20 (s, 3H), 2.76 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.59 (s, 1H), 2.52 (dt, *J* = 12.6, 6.4 Hz, 1H), 2.38 (s, 1H), 2.46 - 2.30 (m, 1H), 2.24 - 2.12 (m, 1H), 2.07 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 2.03 (s, 3H), 2.01 - 1.83 (m, 2H), 1.79 - 1.55 (m, 2H), 1.49 - 1.38 (m, 1H), 1.19 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

Formación de sales del intermedio **EX-73(-)-Quinina**:

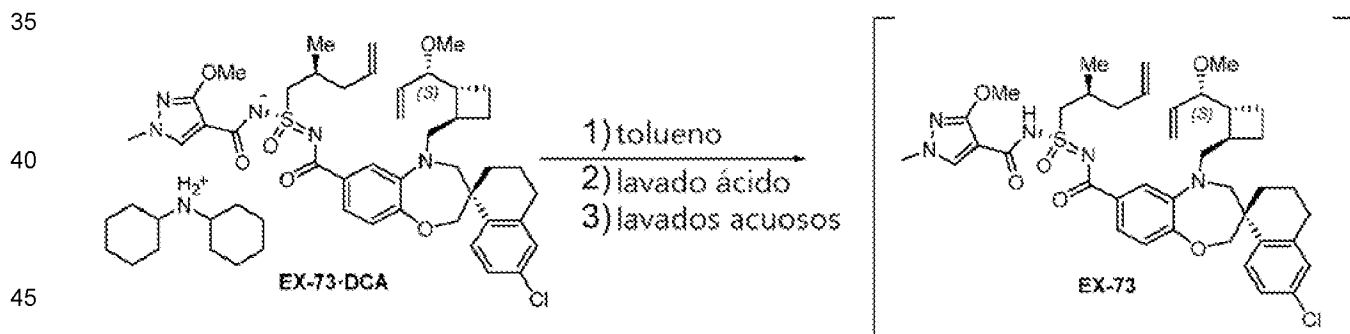
[0292]



[0293] Se cargó un recipiente de reacción con **EX-73** (1,0 equiv) y metil terc-butil éter (20 volúmenes) y (-)-quinina (1,0 equiv) y se agitó a aproximadamente 50 °C durante aproximadamente 1 día. La mezcla de reacción se enfrió a aproximadamente 20 °C y se agitó durante aproximadamente 3 días. La mezcla de reacción se enfrió a aproximadamente 20 °C y se agitó durante aproximadamente 3 días. La suspensión se filtró y la torta se secó a aproximadamente 60 °C en un horno de vacío durante aproximadamente 3 días para obtener **EX-73-(-)-Quinina**. ¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.76 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.68 - 7.61 (m, 2H), 7.55 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.52 - 7.45 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.33 (dd, *J* = 9.2, 2.6 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.83 (ddt, *J* = 17.4, 10.4, 7.1 Hz, 1H), 5.64 (ddd, *J* = 17.1, 10.4, 6.7 Hz, 1H), 5.51 (ddd, *J* = 17.1, 10.4, 7.8 Hz, 1H), 5.15 (dd, *J* = 10.4, 1.9 Hz, 1H), 5.13 - 5.00 (m, 5H), 4.46 (s, 1H), 4.13 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.03 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 3.50 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.43 (s, 7H), 3.44 - 3.33 (m, 2H), 3.35 - 3.26 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.80 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.64 (s, 1H), 2.58 - 2.30 (m, 2H), 2.17 (dt, *J* = 14.2, 7.4 Hz, 1H), 2.12 - 1.91 (m, 2H), 1.87 (s, 1H), 1.79 - 1.70 (m, 1H), 1.67 - 1.56 (m, 1H), 1.59 - 1.45 (m, 1H), 1.40 (s, 1H), 1.20 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

Ruptura salina de Intermedio **EX-73-DCA** a **EX-73**:

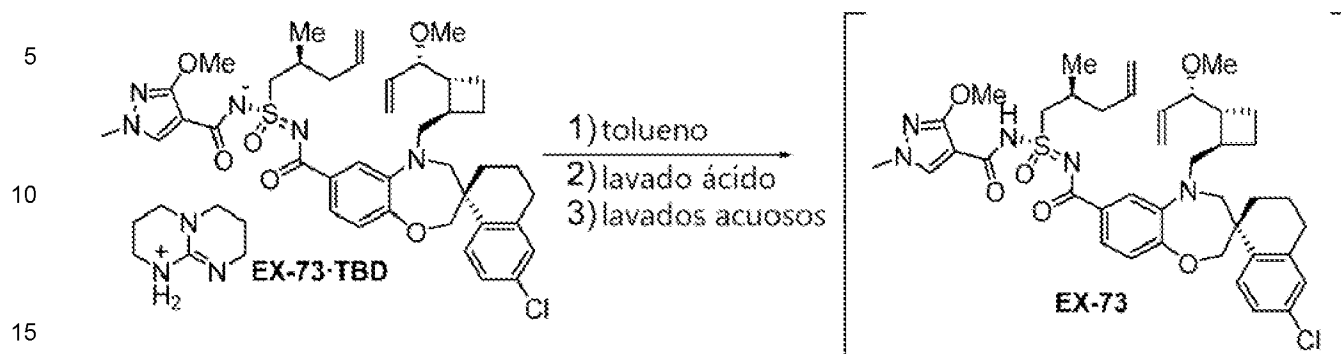
[0294]



[0295] Se cargó un recipiente de reacción con **EX-73-DCA** (1,0 equiv, factor de escala) y tolueno (75 volúmenes) y se agitó a aproximadamente 20 °C para conseguir una solución. Se cargó ácido clorhídrico acuoso (75 volúmenes) en el recipiente, se agitó la mezcla bifásica resultante y se separaron las capas. Se cargó agua (75 volúmenes) en el recipiente que contenía la capa orgánica, se agitó la mezcla bifásica resultante y se separaron las capas. Se cargó cloruro sódico acuoso (75 volúmenes) en el recipiente que contenía la capa orgánica, se agitó la mezcla bifásica resultante y se separaron las capas. Se cargó cloruro sódico acuoso (75 volúmenes) en el recipiente que contenía la capa orgánica, se agitó la mezcla bifásica resultante y se separaron las capas. La capa orgánica se trasladó sin aislar a la siguiente etapa.

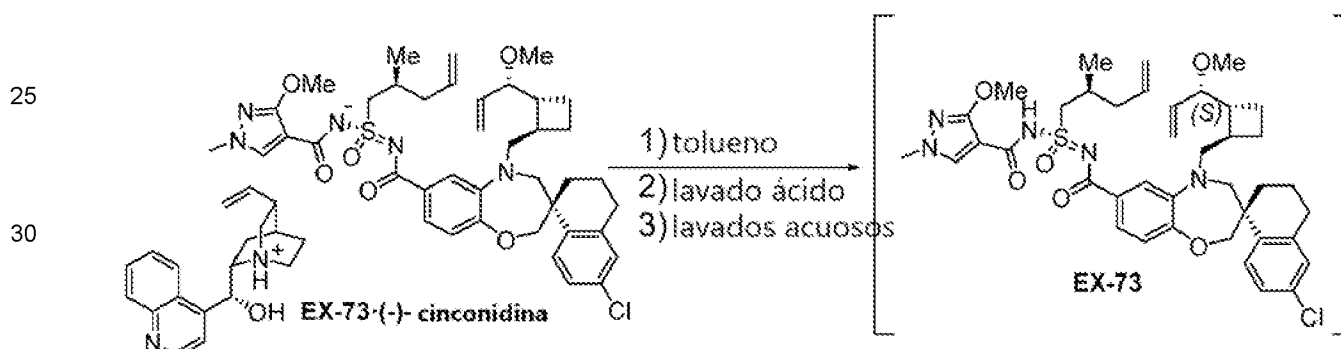
Ruptura salina de Intermedio **EX-73-TBD** a **EX-73**:

[0296] Se cargó un recipiente de reacción con **EX-73-TBD** (1,0 equiv, factor de escala) y tolueno (75 volúmenes) y se agitó a temperatura elevada para conseguir una solución. Se cargó ácido clorhídrico acuoso (75 volúmenes) en el recipiente, se agitó la mezcla bifásica resultante y se separaron las capas. Se cargó agua (75 volúmenes) en el recipiente que contenía la capa orgánica, se agitó la mezcla bifásica resultante y se separaron las capas. Se cargó cloruro sódico acuoso (75 volúmenes) en el recipiente que contenía la capa orgánica, se agitó la mezcla bifásica resultante y se separaron las capas. Se cargó cloruro sódico acuoso (75 volúmenes) en el recipiente que contenía la capa orgánica, se agitó la mezcla bifásica resultante y se separaron las capas. La capa orgánica se trasladó sin aislar a la siguiente etapa.



Ruptura salina del intermedio **EX-73-(-)-Cinconidina** a **EX-73**:

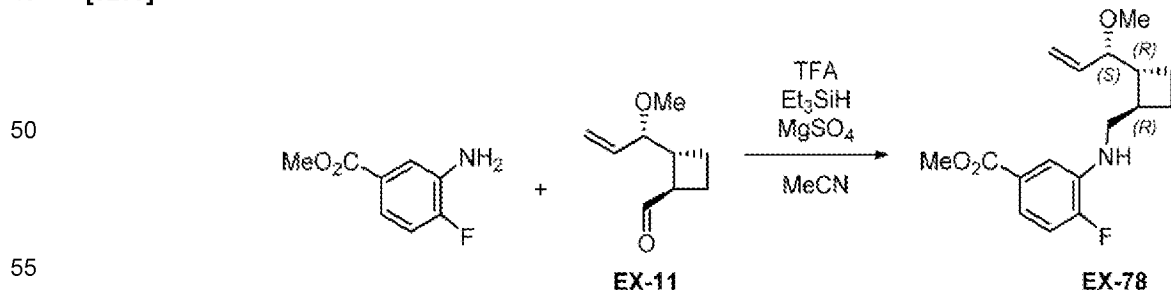
[0297]



[0298] Se cargó un recipiente de reacción con **EX-73-(-)-Cinconidina** (1,0 equiv, factor de escala) y tolueno (75 volúmenes) y se agitó a aproximadamente 20 °C para conseguir una solución. Se cargó ácido clorhídrico acuoso (75 volúmenes) en el recipiente, se agitó la mezcla bifásica resultante y se separaron las capas. Se cargó agua (75 volúmenes) en el recipiente que contenía la capa orgánica, se agitó la mezcla bifásica resultante y se separaron las capas. Se cargó cloruro sódico acuoso (75 volúmenes) en el recipiente que contenía la capa orgánica, se agitó la mezcla bifásica resultante y se separaron las capas. Se cargó cloruro sódico acuoso (75 volúmenes) en el recipiente que contenía la capa orgánica, se agitó la mezcla bifásica resultante y se separaron las capas. La capa orgánica se trasladó sin aislar a la siguiente etapa.

Aminación reductora de 3-amino-4-fluorobenzoato de metilo con **EX-11** a **EX-78**:

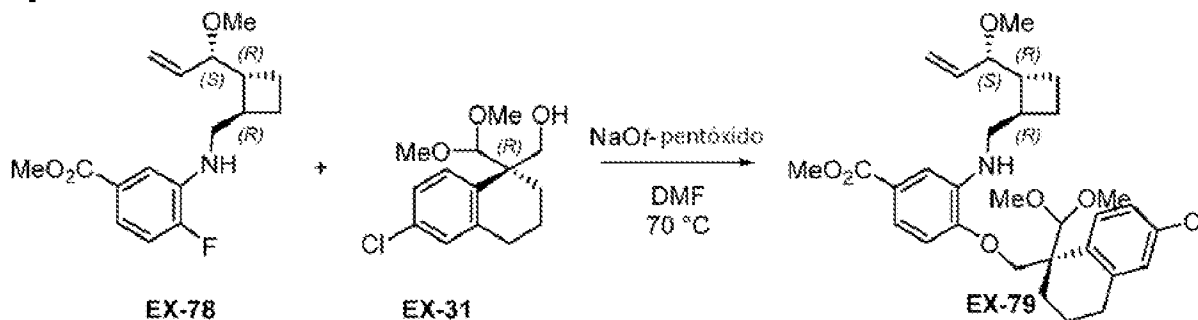
[0299]



[0300] Se cargó un recipiente de reacción con 3-amino-4-fluorobenzoato de metilo (1,0 equiv), sulfato de magnesio (1,3 equiv), acetonitrilo (30 volúmenes) y **EX-11** (factor de escala, 1,00 equiv) como solución en diclorometano (12 volúmenes). La mezcla se agitó a aproximadamente 20 °C durante aproximadamente 0,5 h y, a continuación, se añadieron trietilsilano (2 equiv) y ácido trifluoroacético (2 equiv). La mezcla se agitó durante aproximadamente 17 h a aproximadamente 20 °C. Una vez que la reacción se consideró completa, la mezcla se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía con hexanos y EtOAc para obtener **EX-78**. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.34-7.21 (m, 2H), 6.96 (dd, *J* = 11.2, 8.2 Hz, 1H), 5.76 (br s, 1H), 5.57-5.43 (m, 1H), 5.28-5.15 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.45-3.34 (m, 4H), 3.30 (dd, *J* = 11.0, 4.4 Hz, 1H), 2.93-2.81 (m, 1H), 2.55-2.40 (m, 1H), 2.19-1.97 (m, 2H), 1.92-1.80 (m, 1H), 1.76-1.49 (m, 2H).

S_NAr con **EX-31** a **EX-79**:

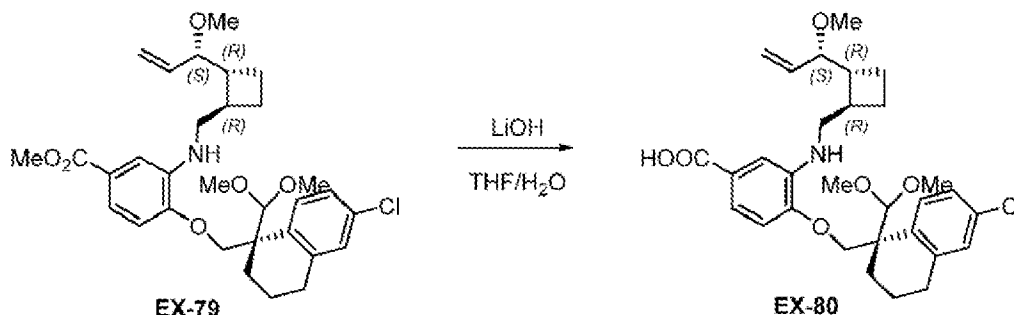
[0301]



[0302] Se cargó un recipiente de reacción con **EX-31** (1,1 equiv) y *N,N*-dimetilformamida (10 volúmenes). A este recipiente se añadió terc-pentóxido sódico (40 % en peso en tolueno, 1,5 equiv). La mezcla se agitó a aproximadamente 20 °C durante aproximadamente 10 min, y a continuación se cargó una solución de **EX-78** (factor de escala, 1,00 equiv) en *N,N*-dimetilformamida (10 volúmenes). La mezcla se agitó a aproximadamente 70 °C durante aproximadamente 1 h. Una vez que la reacción se consideró completa, la mezcla se cargó en un recipiente que contenía agua (200 volúmenes) y 2-metiltetrahidrofurano (200 volúmenes). Se dejaron separar las fases y se particionó la capa acuosa. La fase acuosa se extrajo con 2-metiltetrahidrofurano (100 volúmenes). Se dejaron separar las fases y se particionó la capa acuosa. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (200 volúmenes). Se dejaron separar las fases y se particionó la capa acuosa. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía con hexanos y EtOAc para dar **EX-79**. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.61-7.51 (m, 1H), 7.43-7.32 (m, 1H), 7.21 (br s, 1H), 7.16-7.06 (m, 2H), 6.76 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.63-5.49 (m, 1H), 5.26-5.16 (m, 2H), 4.53 (s, 1H), 4.26-4.02 (m, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.50-3.35 (m, 7H), 3.33-3.17 (m, 4H), 3.07 (dd, *J* = 11.7, 7.7 Hz, 1H), 2.85-2.67 (m, 2H), 2.49-2.36 (m, 1H), 2.18-1.84 (m, 6H), 1.82-1.71 (m, 1H), 1.71-1.61 (m, 1H), 1.60-1.48 (m, 1H).

Hidrólisis de ésteres **EX-79** a **EX-80**:

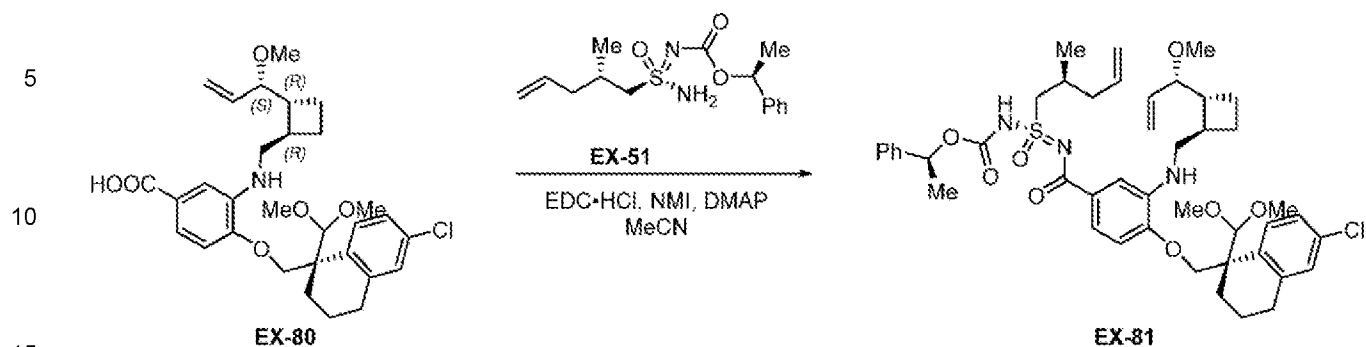
[0303]



[0304] Se cargó un recipiente de reacción con **EX-79** (factor de escala, 1,00 equiv), tetrahidrofurano (20 volúmenes) y agua (20 volúmenes). Se cargó hidróxido de litio monohidratado (11 equiv). La mezcla se agitó a aproximadamente 70 °C durante aproximadamente 22 h. Una vez que la reacción se consideró completa, la mezcla se enfrió hasta aproximadamente 20 °C y se acidificó hasta aproximadamente pH 1 con ácido clorhídrico acuoso 1 M. A continuación, se extrajo la mezcla con 2-metiltetrahidrofurano (40 volúmenes). Se dejaron separar las capas y se particionó la fase acuosa. Los orgánicos se concentraron y se purificaron mediante cromatografía con hexanos y EtOAc para dar **EX-80**. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.60-7.53 (m, 1H), 7.50-7.39 (m, 1H), 7.31-7.15 (m, 1H - overlaps with solvent peak), 7.14-7.06 (m, 2H), 6.80 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.63-5.49 (m, 1H), 5.28-5.16 (m, 2H), 4.54 (s, 1H), 4.29-4.13 (m, 2H), 3.51-3.36 (m, 7H), 3.33-3.15 (m, 4H), 3.08 (dd, *J* = 11.6, 7.6 Hz, 1H), 2.86-2.69 (m, 2H), 2.54-2.39 (m, 1H), 2.18-2.02 (m, 3H), 2.00-1.84 (m, 3H), 1.83-1.73 (m, 1H), 1.72-1.62 (m, 1H), 1.60-1.48 (m, 1H).

Acoplamiento de **EX-80** y **EX-51** a **EX-81**:

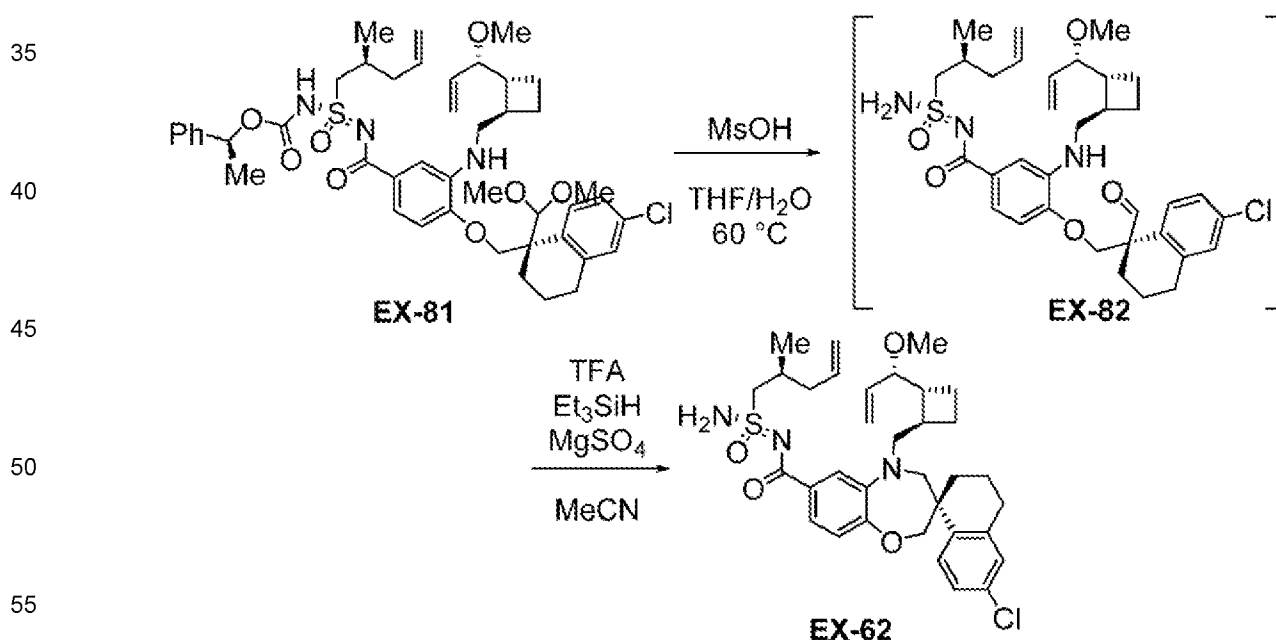
[0305]



[0306] Se cargó un recipiente de reacción con **EX-80** (1,00 equiv, factor de escala), acetonitrilo (50 volúmenes), *N*-metilimidazol (3 equiv), 4-dimetilaminopiridina (1 equiv) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-2-etilcarbodiimida (1,3 equiv) y se agitó el contenido. Se cargó **EX-51** (1,1 equiv) en el recipiente y se agitó el contenido a aproximadamente 20 °C durante aproximadamente 20 h. Cuando la reacción se consideró completa, el contenido se diluyó con acetato de etilo (150 volúmenes) y ácido cítrico acuoso al 5% (100 volúmenes). Se agitó el contenido y se dejó que las capas se separaran. La capa acuosa se dividió y los orgánicos se lavaron con hidróxido sódico acuoso 0,5 M (100 volúmenes). Se agitó el contenido y se dejó que las capas se separaran. La capa acuosa se particionó y los orgánicos se concentraron y purificaron mediante cromatografía con hexanos y EtOAc para obtener **EX-81**. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.65-7.53 (m, 1H), 7.46-7.37 (m, 1H), 7.34-7.28 (m, 1H), 7.25-7.19 (m, 2H), 7.19-7.02 (m, 5H), 6.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.67-5.42 (m, 3H), 5.25-5.12 (m, 2H), 5.01-4.87 (m, 2H), 4.54 (s, 1H), 4.19-3.86 (m, 3H), 3.45-3.33 (m, 7H), 3.23 (s, 3H), 3.19-2.99 (m, 4H), 2.83-2.67 (m, 2H), 2.42-2.30 (m, 1H), 2.14-1.98 (m, 5H), 1.97-1.79 (m, 5H), 1.78-1.68 (m, 1H), 1.67-1.57 (m, 1H), 1.54-1.44 (m, 1H), 1.34 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 0.92 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H).

30 *Hidrólisis del acetal, escisión del carbamato, aminación reductora para formar EX-62:*

[0307]

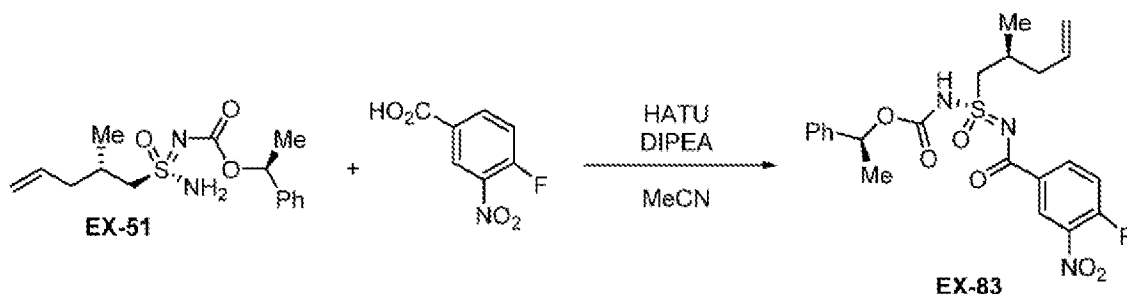


[0308] Se cargó un recipiente de reacción con **EX-81** (1,00 equiv, factor de escala), tetrahidrofurano (20 volúmenes) y agua (4 volúmenes) y se agitó el contenido. Se cargó ácido metanosulfónico (10 equiv) en el recipiente y se agitó el contenido a aproximadamente 65 °C durante aproximadamente 18 h. Cuando la reacción se consideró completa, el contenido se diluyó con bicarbonato sódico acuoso saturado (40 volúmenes) y 2-metiltetrahidrofurano (80 volúmenes). Se agitó el contenido y se dejó que las capas se separaran. La capa acuosa se particionó y los orgánicos se lavaron con agua (80 volúmenes). Se agitó el contenido y se dejó que las capas se separaran. La capa acuosa se particionó, los orgánicos se concentraron y se utilizaron inmediatamente sin más purificación. Se cargó un recipiente de reacción con **EX-82** (1 equiv, el factor de escala es **EX-81** de la etapa anterior), acetonitrilo (20 volúmenes) y sulfato de magnesio (17 equiv) y se agitó el contenido. Se cargaron en el recipiente trietilsilano (8 equiv) y ácido trifluoroacético (20 equiv) y se

agitó el contenido a aproximadamente 20 °C durante aproximadamente 46 h. Cuando la reacción se consideró completa, el contenido se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía con hexanos y EtOAc para obtener **EX-62**. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.70 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.49-7.55 (m, 2H), 7.17 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.70-5.83 (m, 3H), 5.59 (ddd, *J* = 16.8, 10.4, 7.6 Hz, 1H), 5.04-5.22 (m, 4H), 4.12, 4.06 (ABq, *J* = 12.0 Hz, 2H), 3.57-3.69 (m, 2H), 3.41-3.54 (m, 2H), 3.17-3.36 (m, 6H), 2.70-2.84 (m, 2H), 2.48-2.59 (m, 1H), 2.31-2.40 (m, 1H), 2.08-2.29 (m, 3H), 1.95-2.06 (m, 2H), 1.46-1.94 (m, 6H), 1.15 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

Acoplamiento de ácido 4-fluoro-3-nitrobenzoico y EX-51 a EX-83:

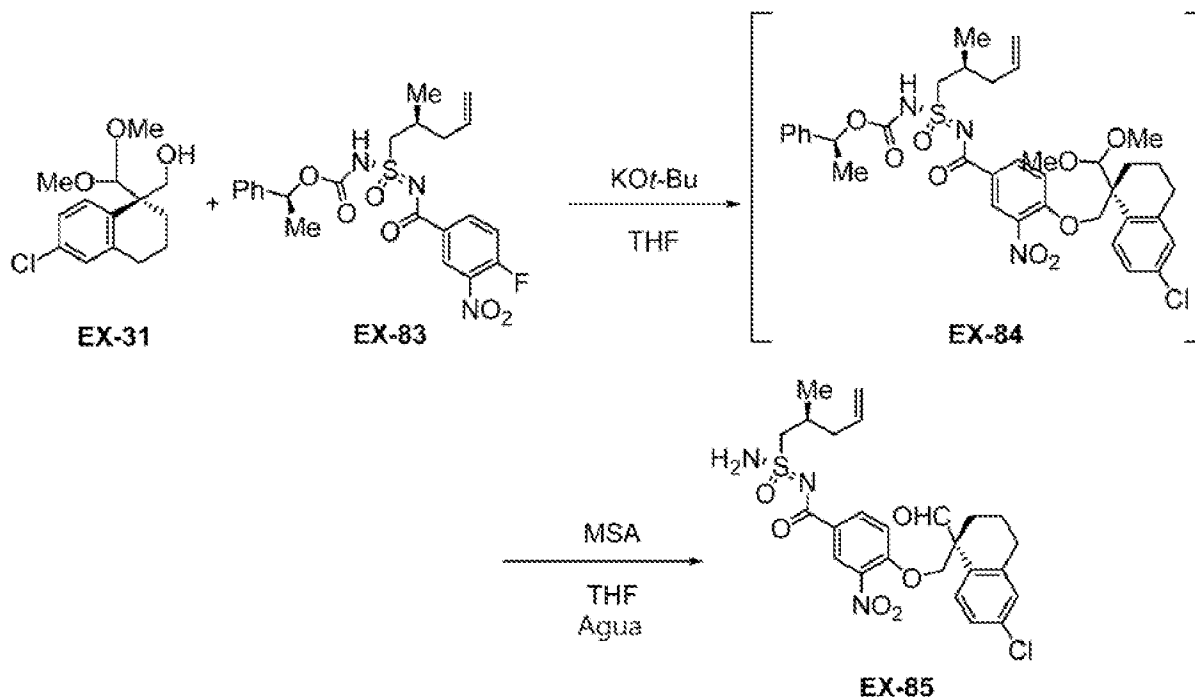
[0309]



[0310] Se cargó un reactor con **EX-51** (1,0 equiv., factor de escala), ácido 4-fluoro-3-nitrobenzoico (1,2 equiv.), N,N-diisopropilamina (3,0 equiv.), HATU (1,2 equiv.) y acetonitrilo (10 volúmenes). La mezcla se agitó a aproximadamente 20 °C durante aproximadamente 15 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 volúmenes) y la capa orgánica se lavó con ácido cítrico acuoso al 5% en peso (25 volúmenes) y agua (25 volúmenes). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía para obtener **EX-83**. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.91 (s, 1H), 8.78 (dd, *J* = 7.3, 2.2 Hz, 1H), 8.35 (ddd, *J* = 8.7, 4.3, 2.2 Hz, 1H), 7.40 - 7.26 (m, 6H), 5.90 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 5.68 (ddt, *J* = 17.2, 10.2, 7.1 Hz, 1H), 5.14 - 5.02 (m, 2H), 3.77 (dd, *J* = 14.5, 4.4 Hz, 1H), 3.57 (dd, *J* = 14.5, 7.9 Hz, 1H), 2.33 (ddd, *J* = 13.6, 7.0, 4.4 Hz, 1H), 2.17 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.64 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.15 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

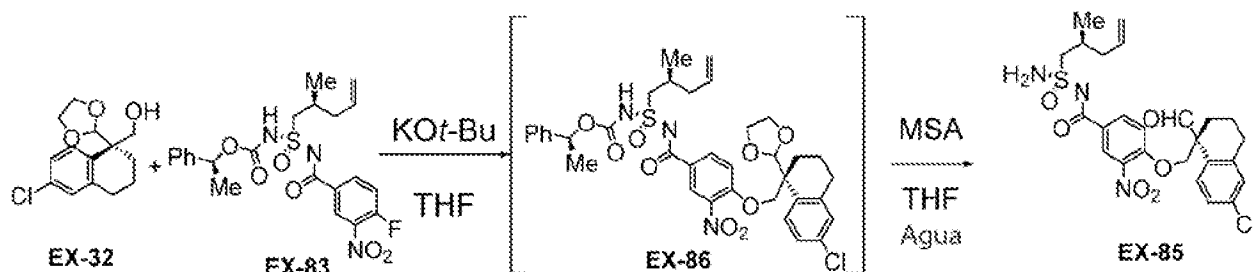
S_NAr de EX-31 y EX-83 a EX-84 seguido de desprotección a EX-85:

[0311] Se cargó un reactor con **EX-83** (1,0 equiv., factor de escala), **EX-31** (1,2 equiv.) y tetrahidrofurano (15 volúmenes). La mezcla de reacción se cargó con una solución de terc-butoxido potásico en tetrahidrofurano (2,5 equiv.) durante aproximadamente 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 20 °C durante aproximadamente 1 hora. La mezcla de reacción se extinguió con ácido acético acuoso al 5% (130 volúmenes) y se extrajo con acetato de etilo (160 volúmenes). La capa orgánica se lavó con agua (130 volúmenes), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El producto bruto se disolvió en agua al 10% en tetrahidrofurano (25 volúmenes). La solución se cargó con ácido metanosulfónico (2 volúmenes) y se agitó a aproximadamente 65 °C durante aproximadamente 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a aproximadamente 20 °C y se diluyó con acetato de etilo (160 volúmenes). La capa orgánica se lavó con carbonato potásico acuoso al 20% (130 volúmenes) y agua (130 volúmenes). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró hasta sequedad. El producto bruto se purificó mediante cromatografía con acetato de etilo y heptano para obtener **EX-85**. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.55 (s, 1H), 8.60 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.26 (dd, *J* = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 7.23 - 7.17 (m, 2H), 7.10 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.82 - 5.67 (m, 3H), 5.17 - 5.04 (m, 2H), 4.57 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.25 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.46 (dd, *J* = 14.4, 4.3 Hz, 1H), 3.28 (dd, *J* = 14.4, 8.1 Hz, 1H), 2.86 (q, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.31 (dddd, *J* = 20.7, 10.8, 8.7, 5.6 Hz, 2H), 2.22 - 2.14 (m, 3H), 1.95 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.14 (dd, *J* = 6.8, 1.8 Hz, 3H).



S_NAr de **EX-32** y **EX-83** a **EX-86** seguido de desprotección a **EX-85**:

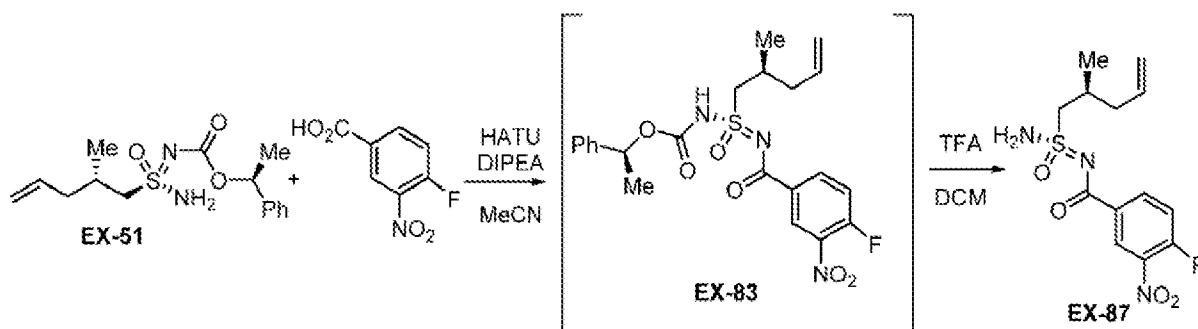
[0312]



[0313] Se cargó un reactor con **EX-83** (1,0 equiv., factor de escala), **EX-32** (1,5 equiv.) y tetrahidrofurano (15 volúmenes). La mezcla de reacción se cargó con una solución de terc-butoxido potásico en tetrahidrofurano (2,5 equiv.) durante aproximadamente 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 20 °C durante aproximadamente 1 hora. La mezcla de reacción se extinguió con ácido acético acuoso al 5% (160 volúmenes) y se extrajo con acetato de etilo (160 volúmenes). La capa orgánica se lavó con agua (160 volúmenes), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El producto bruto se disolvió en agua al 10% en tetrahidrofurano (30 volúmenes). La solución se cargó con ácido metanosulfónico (2 volúmenes) y se agitó a aproximadamente 65 °C durante aproximadamente 21 horas. La mezcla de reacción se enfrió a aproximadamente 20 °C y se diluyó con acetato de etilo (160 volúmenes). La capa orgánica se lavó con carbonato potásico acuoso al 20% en peso (160 volúmenes) y agua (160 volúmenes). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró hasta sequedad. El producto bruto se purificó mediante cromatografía con acetato de etilo y heptano para obtener **EX-85**. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.55 (s, 1H), 8.60 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.26 (dd, *J* = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 7.23 - 7.17 (m, 2H), 7.10 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.82 - 5.67 (m, 3H), 5.17 - 5.04 (m, 2H), 4.57 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.25 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.46 (dd, *J* = 14.4, 4.3 Hz, 1H), 3.28 (dd, *J* = 14.4, 8.1 Hz, 1H), 2.86 (q, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.31 (dddd, *J* = 20.7, 10.8, 8.7, 5.6 Hz, 2H), 2.22 - 2.14 (m, 3H), 1.95 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.14 (dd, *J* = 6.8, 1.8 Hz, 3H).

Acoplamiento de ácido 4fluoro-3-nitrobenzoico y **EX- 51** a **EX-83** seguida de desprotección a **EX-87**:

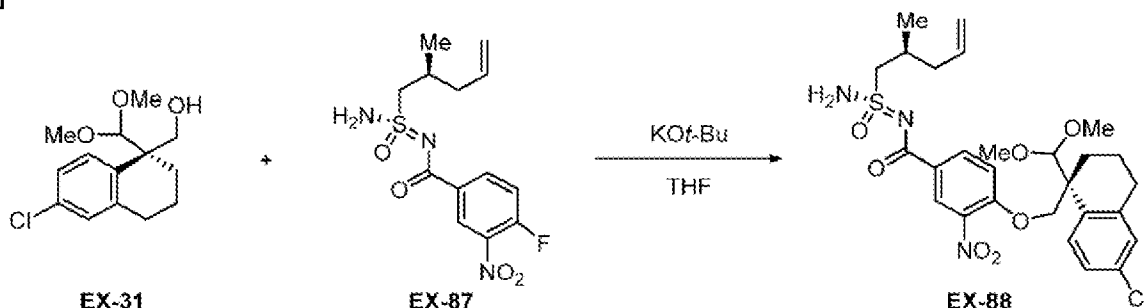
[0314]



[0315] Se cargó un reactor con **EX-51** (1,0 equiv., factor de escala), ácido 4-fluoro-3-nitrobenzoico (1,2 equiv.), N,N-diisopropilamina (3,0 equiv.), HATU (1,2 equiv.) y acetonitrilo (20 volúmenes). La mezcla se agitó a aproximadamente 20 °C durante aproximadamente 15 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (200 volúmenes) y la capa orgánica se lavó con ácido cítrico acuoso al 5% (100 volúmenes) y agua (100 volúmenes). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró hasta sequedad. El material bruto se diluyó con diclorometano (20 volúmenes) y ácido trifluoroacético (30,0 equiv.) y la mezcla se agitó durante aproximadamente 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (200 volúmenes) y se lavó con agua (100 volúmenes). La capa acuosa se neutralizó hasta pH 6 aproximadamente con ácido cítrico acuoso al 10% en peso y se extrajo con acetato de etilo (100 volúmenes). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. El producto bruto se purificó mediante cromatografía con acetato de etilo y heptano para obtener **EX-87**. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.78 (dd, *J* = 7.3, 2.2 Hz, 1H), 8.36 (ddd, *J* = 8.7, 4.3, 2.2 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J* = 10.3, 8.7 Hz, 1H), 5.92 - 5.80 (m, 2H), 5.80 - 5.67 (m, 1H), 5.16 - 5.05 (m, 2H), 3.50 (dd, *J* = 14.4, 4.3 Hz, 1H), 3.30 (dd, *J* = 14.4, 8.0 Hz, 1H), 2.35 (ddt, *J* = 12.9, 10.9, 6.8 Hz, 1H), 2.19 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.16 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

S_NAr de **EX-31** y **EX-87** a **EX-88**:

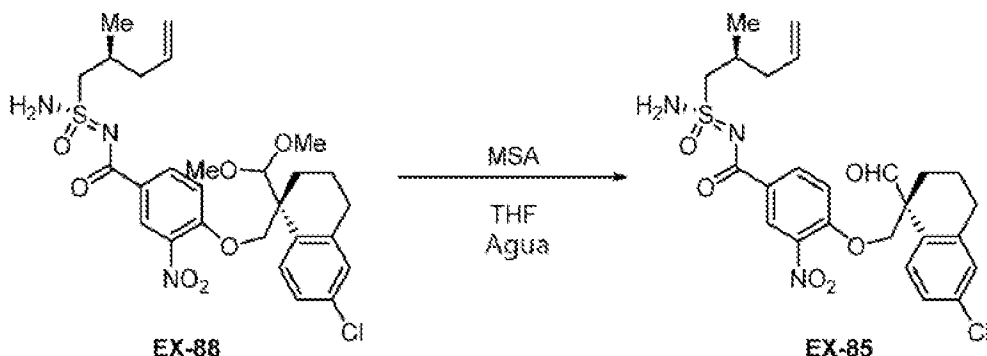
[0316]



[0317] Se cargó un reactor con **EX-87** (1,0 equiv., factor de escala), **EX-31** (1,2 equiv.) y tetrahidrofurano (10 volúmenes). La mezcla de reacción se cargó con una solución de terc-butoxido potásico en tetrahidrofurano (2,5 equiv.) durante aproximadamente 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 20 °C durante aproximadamente 30 minutos. La mezcla de reacción se extinguió con ácido acético acuoso al 5% en peso (10 volúmenes) y acetato de etilo (20 volúmenes). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 volúmenes). Las capas orgánicas se lavaron con cloruro sódico acuoso saturado (10 volúmenes), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía con acetato de etilo y heptano para obtener **EX-88**. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.63 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.25 (dd, *J* = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.18 - 6.94 (m, 3H), 5.86 - 5.61 (m, 3H), 5.21 - 5.02 (m, 2H), 4.76 (s, 1H), 4.25 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.15 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.45 (d, *J* = 28.5 Hz, 7H), 3.28 (dd, *J* = 14.3, 8.1 Hz, 1H), 2.85 - 2.69 (m, 2H), 2.33 (ddd, *J* = 13.3, 6.6, 3.4 Hz, 1H), 2.23 - 2.16 (m, 2H), 2.11 (t, *J* = 10.7 Hz, 1H), 1.93 (d, *J* = 10.9 Hz, 2H), 1.79 - 1.64 (m, 1H), 1.15 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

Desprotección de EX-88 a EX-85:

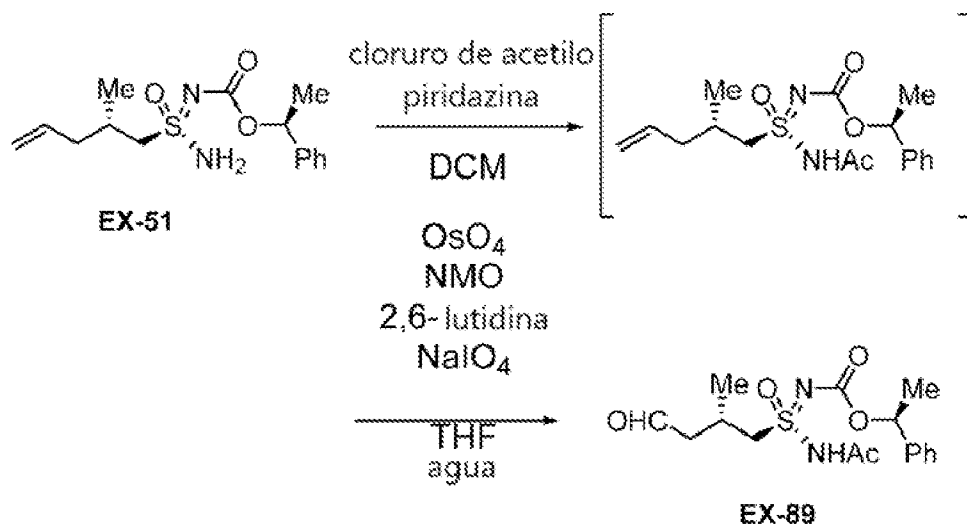
[0318]



[0319] Se cargó un reactor con **EX-88** (1,0 equiv., factor de escala) y 15% de agua en tetrahydrofurano (20 volúmenes). La solución se cargó con ácido metanosulfónico (0,5 volumen) y se agitó a aproximadamente 65 °C durante aproximadamente 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a aproximadamente 20 °C y se diluyó con acetato de etilo (80 volúmenes). La capa orgánica se lavó con carbonato potásico acuoso al 20% en peso (20 volúmenes) y agua (20 volúmenes). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró hasta sequedad. El producto bruto se purificó mediante cromatografía con acetato de etilo y heptano para obtener **EX-85**. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.55 (s, 1H), 8.60 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.26 (dd, *J* = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 7.23 - 7.17 (m, 2H), 7.10 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.82 - 5.67 (m, 3H), 5.17 - 5.04 (m, 2H), 4.57 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.25 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.46 (dd, *J* = 14.4, 4.3 Hz, 1H), 3.28 (dd, *J* = 14.4, 8.1 Hz, 1H), 2.86 (q, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.31 (dddd, *J* = 20.7, 10.8, 8.7, 5.6 Hz, 2H), 2.22 - 2.14 (m, 3H), 1.95 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.14 (dd, *J* = 6.8, 1.8 Hz, 3H).

Acilación de **EX-51** y escisión oxidativa a **EX-89**:

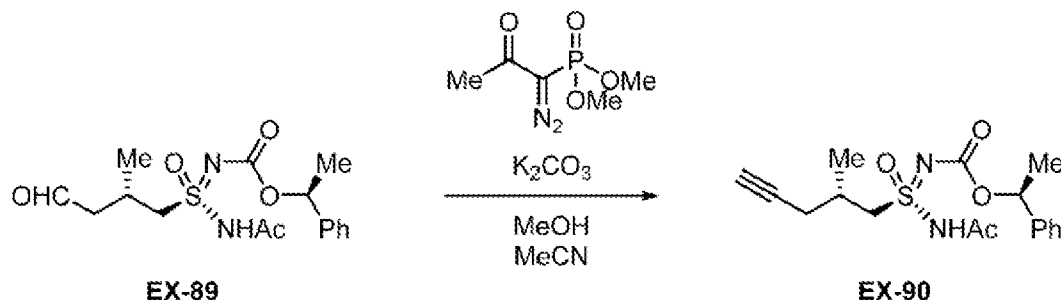
[0320]



[0321] Se cargó un reactor con **EX-51** (1,0 equiv., factor de escala), piridazina (1,5 equiv.), cloruro de acetilo (1,5 equiv.) y acetonitrilo (10 volúmenes). La mezcla se agitó a aproximadamente 20 °C durante aproximadamente 15 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 volúmenes) y se lavó con tres porciones de agua (10 volúmenes). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El material bruto se disolvió en tetrahydrofurano: agua (10:1 v/v, 10 volúmenes) y se añadió 4-metilmorfolina (1,5 equiv.). Se añadieron 2,6-lutidina (2,0 equiv.) y tetraóxido de osmio (4% en peso en agua, 0,02 equiv.) y la mezcla se agitó a aproximadamente 20 °C durante aproximadamente 15 horas. Se añadió periodato sódico (2,0 equiv.) y la mezcla se agitó durante aproximadamente 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con ácido acético acuoso al 5% en peso (20 volúmenes) y agua (40 volúmenes) y la capa acuosa se extrajo con cinco porciones de acetato de etilo (20 volúmenes). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con dos porciones de agua (10 volúmenes), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía utilizando acetato de etilo, heptano y ácido acético para obtener **EX-89**. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.70 (s, 1H), 7.38 - 7.27 (m, 5H), 6.14 (s, 1H), 5.74 (dq, *J* = 23.3, 6.6 Hz, 1H), 3.72 - 3.53 (m, 1H), 3.07 - 2.92 (m, 1H), 2.83 - 2.64 (m, 1H), 2.54 (s, 2H), 2.16-2.07 (m, 3H), 1.64 - 1.52 (m, 3H), 1.19 - 1.07 (m, 3H).

Homologación Seyferth-Gilbert de **EX-89** a **EX-90**:

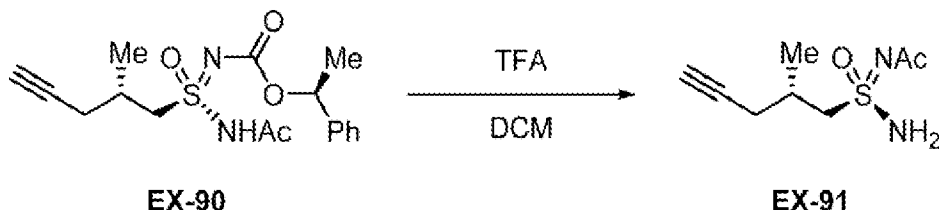
[0322]



[0323] En un reactor se cargó **EX-89** (1,0 equiv., factor de escala), carbonato potásico (3,0 equiv.) y metanol (10 volúmenes). Se añadió fosfonato de dimetilo (1-diazo-2-oxopropil) (10% en peso en acetonitrilo, 2,0 equiv.) y la mezcla se agitó a aproximadamente 20 °C durante aproximadamente 8 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 volúmenes) y se lavó con dos porciones de agua (10 volúmenes). La capa acuosa se acidificó a pH 4 con ácido acético y se extrajo con dos porciones de acetato de etilo (10 volúmenes). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para obtener **EX-90**. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39 - 7.28 (m, 5H), 5.77 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 3.80 - 3.75 (m, 1H), 3.55 (dd, J = 14.5, 6.3 Hz, 1H), 2.49 - 2.34 (m, 2H), 2.33 - 2.22 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.98 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 1.58 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.19 (d, J = 6.5 Hz, 3H):

Desprotección de EX-90 a EX-91:

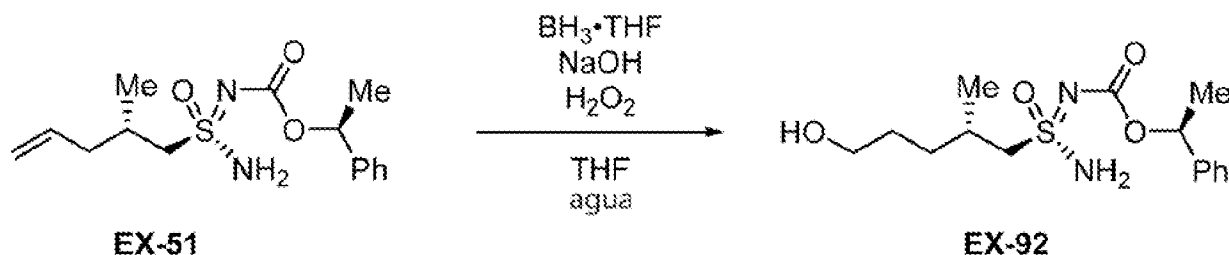
[0324]



[0325] En un reactor se cargó **EX-90** (1,0 equiv., factor de escala), diclorometano (20 volúmenes) y ácido trifluoroacético (15,0 equiv.). La mezcla se calentó a aproximadamente 40 °C y se agitó durante aproximadamente 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y el producto bruto se purificó mediante cromatografía con acetato de etilo y heptano para obtener **EX-91**. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.57 (s, 2H), 3.52 (dd, J = 14.3, 5.6 Hz, 1H), 3.30 (dd, J = 14.4, 6.4 Hz, 1H), 2.52 - 2.25 (m, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.06 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 1.21 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

Hidroboración de EX-51 a EX-92:

[0326]

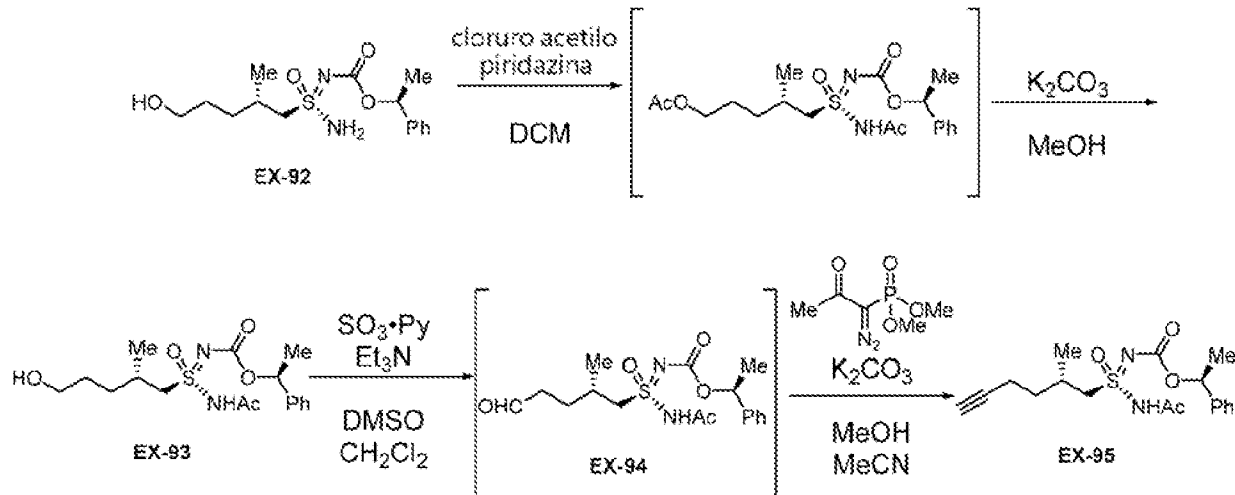


[0327] Se cargó un reactor con **EX-51** (1,0 equiv., factor de escala) y tetrahidrofurano (20 volúmenes). La mezcla se enfrió en un baño de agua helada y se añadió el complejo borano-THF (1 M en tetrahidrofurano, 1,2 equiv.) en aproximadamente 1 minuto. La mezcla se calentó a aproximadamente 20 °C y se agitó durante aproximadamente 30 minutos. Se añadió complejo borano-THF adicional (1 M en tetrahidrofurano, 1,2 equiv.) en aproximadamente 1 minuto y la mezcla se agitó durante aproximadamente 15 minutos. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de agua helada y se añadió hidróxido sódico 6 M (20,0 equiv.). Se añadió peróxido de hidrógeno (30% en peso en agua, 20,0 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 20 °C y se agitó durante aproximadamente 30 minutos. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4 con ácido acético y se diluyó con acetato de etilo (100 volúmenes). La capa orgánica se lavó con tiosulfato sódico acuoso al 10% en peso (20 volúmenes), agua (20 volúmenes), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró, y el producto bruto se purificó por cromatografía usando acetato de etilo, heptano y ácido acético para obtener **EX-92**. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41 - 7.30 (m, 4H), 7.30 - 7.27 (m, 1H), 5.72 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 3.57 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.38 (dd, J = 14.4, 5.5 Hz, 1H), 3.13 (dd, J = 14.3, 6.9 Hz, 1H), 2.17 (dt, J = 12.7, 6.6 Hz, 1H), 1.63 - 1.41 (m, 6H), 1.37 - 1.28 (m, 1H),

1.09 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).

Acetilación de **EX-92** a **EX-93**, oxidación Parikh Doering del **EX-93** a **EX-94** y Homologación Seyferth-Gilbert a **EX-95**:

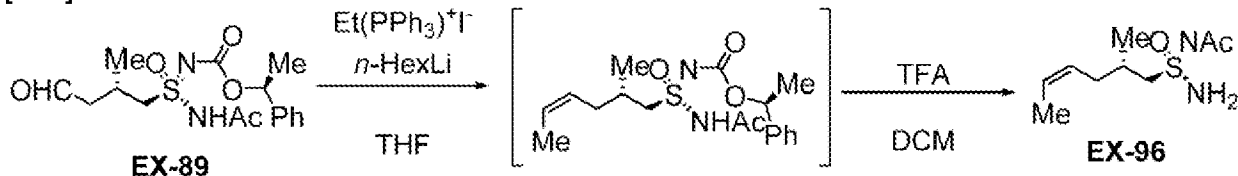
[0328]



[0329] Se cargó un reactor con **EX-92** (1,0 equiv., factor de escala) y acetonitrilo (10 volúmenes). Se añadieron piridazina (1,5 equiv.) y cloruro de acetilo (1,5 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 20 °C durante aproximadamente 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 volúmenes) y con dos porciones de agua (50 volúmenes). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El producto bruto se cargó con metanol (10 volúmenes) y se añadió carbonato potásico (5,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 20 °C durante aproximadamente 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 volúmenes) y ácido acético acuoso al 5 % en peso (50 volúmenes). La capa acuosa se extrajo con dos porciones de acetato de etilo (50 volúmenes). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 volúmenes), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para obtener **EX-93** (1,0 equiv., factor de escalado) que se cargó en un reactor con complejo de trióxido de azufre-piridina (3,0 equiv.), diclorometano (100 volúmenes), dimetilsulfóxido (5 volúmenes) y trietilamina (3,0 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 20 °C durante aproximadamente 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y ácido acético acuoso al 5 % en peso (500 volúmenes). La capa orgánica se lavó con dos porciones de cloruro sódico al 10 % en peso (500 volúmenes), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para obtener el **EX-94**. El material bruto se diluyó con metanol (1000 volúmenes). Se cargaron carbonato potásico (5,0 equiv.) y fosfonato de dimetilo (1-diazo-2-oxopropilo) (10 % en peso en acetonitrilo, 2,0 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 20 °C durante aproximadamente 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (1000 volúmenes) y ácido acético acuoso al 5 % en peso (500 volúmenes). La capa orgánica se lavó con dos porciones de cloruro sódico al 10 % en peso (500 volúmenes), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para obtener **EX-95**. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37 - 7.28 (m, 5H), 5.76 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.70 - 3.56 (m, 1H), 3.54 - 3.41 (m, 1H), 2.32 (dt, $J = 12.0, 5.4$ Hz, 1H), 2.20 (tdd, $J = 7.2, 4.3, 2.7$ Hz, 2H), 2.14 - 2.07 (m, 3H), 1.92 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H), 1.76 - 1.63 (m, 1H), 1.57 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.48 (dt, $J = 14.3, 7.1$ Hz, 1H), 1.10 (t, $J = 6.5$ Hz, 3H).

Wittig olefinación de **EX-89** con yoduro de etiltrifenilfosfonio a **EX-96**:

[0330]

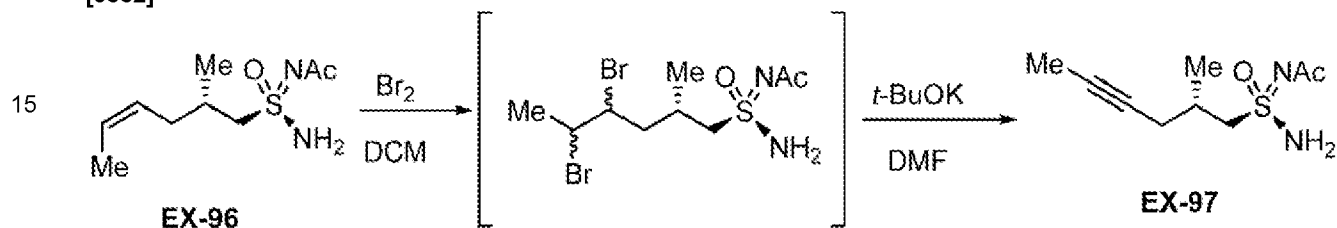


[0331] Se cargó un reactor con yoduro de etiltrifenilfosfonio (2,0 equiv.) y tetrahydrofurano (20 volúmenes). La mezcla de reacción se enfrió a aproximadamente -78 °C y se añadió n-hexilitio (2,3 M en hexano, 2,0 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 20 °C y se agitó durante aproximadamente 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a aproximadamente -78 °C y se añadió **EX-89** (1,0 equiv., factor de escalado) como solución en tetrahydrofurano (20 volúmenes). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 20 °C y se agitó durante aproximadamente 1 hora. La mezcla de reacción se extinguió con ácido acético acuoso al 5 % en peso (50 volúmenes) y acetato de etilo (100 volúmenes). La capa orgánica se lavó con dos porciones de agua (20 volúmenes), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El producto bruto se cargó con diclorometano (15 volúmenes) y ácido trifluoroacético (3 volúmenes). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 40 °C y se agitó durante aproximadamente 2 horas. La mezcla de reacción se concentró. El producto bruto se diluyó con 2-metiltetrahydrofurano (30 volúmenes) y la capa orgánica se extrajo

con tres porciones de hidróxido sódico acuoso 0,5 M (30 volúmenes). Las capas acuosas combinadas se lavaron con metil terc-butil éter (20 volúmenes) y después se acidificaron a pH 4 con ácido acético. La capa acuosa se extrajo con tres porciones de acetato de etilo (50 volúmenes) y la capa orgánica combinada se lavó con dos porciones de agua (10 volúmenes). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía utilizando acetato de etilo, heptano y ácido acético para obtener **EX-96**. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.68 - 5.55 (m, 1H), 5.36 (dtd, $J = 10.9, 7.3, 1.8$ Hz, 1H), 3.34 (dd, $J = 14.3, 4.2$ Hz, 1H), 3.26 - 3.11 (m, 1H), 2.33 - 2.12 (m, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.61 (dtd, $J = 6.8, 1.8, 0.9$ Hz, 3H), 1.17 - 1.09 (m, 3H).

Bromación de EX-96 y posterior doble eliminación a EX-97:

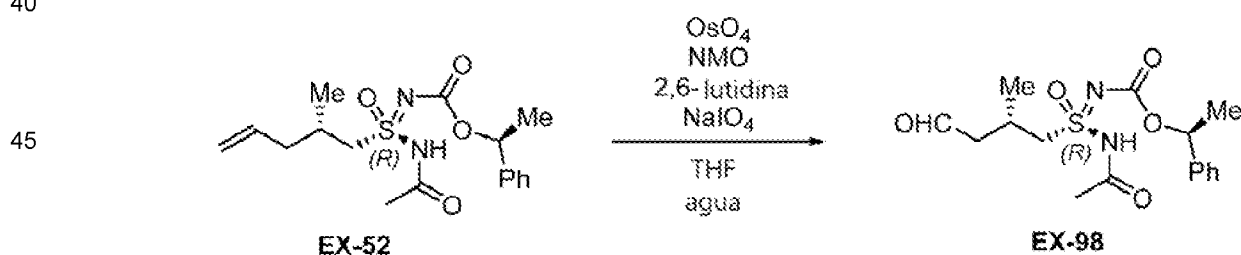
[0332]



[0333] Se cargó un reactor con **EX-96** (1,0 equiv., factor de escala) y diclorometano (10 volúmenes). La mezcla de reacción se enfrió a aproximadamente -78°C . Se añadió bromo (1,2 equiv.) y la mezcla de reacción se calentó hasta aproximadamente 0°C . La mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 30 minutos y luego se extinguió con tiosulfato sódico acuoso al 10% en peso (10 volúmenes). La mezcla se diluyó de nuevo con ácido acético acuoso al 5% en peso (20 volúmenes) y la capa acuosa se extrajo con tres porciones de diclorometano (50 volúmenes). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se cargó con dimetilformamida (10 volúmenes) y la mezcla de reacción se enfrió hasta aproximadamente 0°C . Se añadió *tert*-butoxido potásico (7,0 equiv.) en porciones y la mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 20°C . La mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 1 hora y se extinguió con ácido acético acuoso al 5% en peso (50 volúmenes). La capa acuosa se extrajo con cuatro porciones de acetato de etilo (50 volúmenes). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con tres porciones de cloruro de litio acuoso al 5% en peso (20 volúmenes), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía con acetato de etilo, heptano y ácido acético para obtener **EX-97**. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.53 (dd, $J = 14.4, 5.1$ Hz, 1H), 3.27 (dd, $J = 14.3, 6.7$ Hz, 1H), 2.37 (ddddd, $J = 13.8, 11.7, 6.8, 5.2, 2.0$ Hz, 2H), 2.28 - 2.17 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.80 (t, $J = 2.4$ Hz, 3H), 1.19 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

Escisión oxidativa de EX-52 a EX-98:

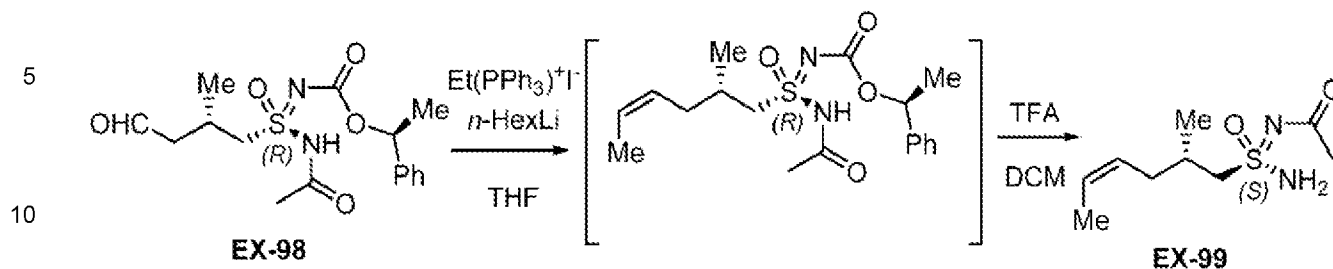
[0334]



[0335] Se cargó un reactor con **EX-52** (1,0 equiv., factor de escala), tetrahidrofurano: agua (10:1 v/v, 10 volúmenes) y 4-metilmorfolina (1,5 equiv.). Se añadieron 2,6-lutidina (2,0 equiv.) y tetraóxido de osmio (4% en peso en agua, 0,02 equiv.) y la mezcla se agitó a aproximadamente 20°C durante aproximadamente 18 horas. Se añadió periodato sódico (1,3 equiv.) y la mezcla se agitó durante aproximadamente 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con ácido acético acuoso al 5% en peso (15 volúmenes) y agua (15 volúmenes) y la capa acuosa se extrajo con cinco porciones de acetato de etilo (15 volúmenes). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con dos porciones de agua (10 volúmenes), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y el producto bruto se purificó por cromatografía usando acetato de etilo, heptano y ácido acético para obtener **EX-98**. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.68 (s, 1H), 7.35 (dd, $J = 21.4, 4.7$ Hz, 5H), 5.79 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H), 3.66 (s, 2H), 2.74 (s, 2H), 2.51 (t, $J = 10.9$ Hz, 1H), 2.13 (d, $J = 9.1$ Hz, 3H), 1.60 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.17 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

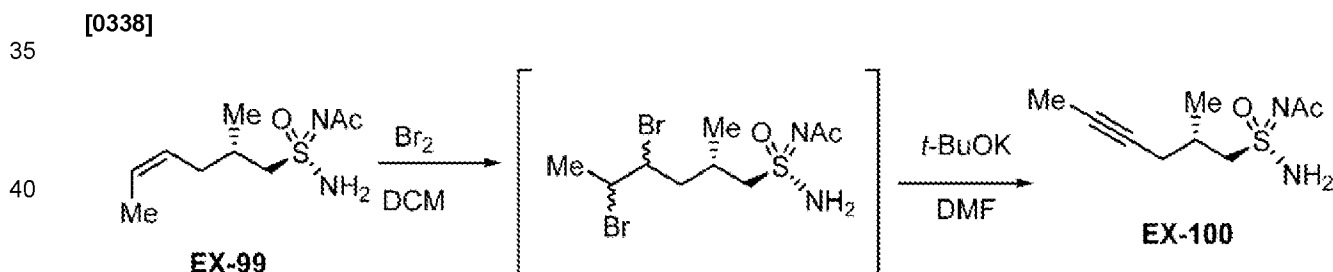
Reacción de Wittig de EX-98 con yoduro de etiltrifenilfosfonio a EX-99:

[0336]



[0337] Se cargó un reactor con yoduro de etiltrifenilfosfonio (2,0 equiv.) y tetrahydrofurano (30 volúmenes). La mezcla de reacción se enfrió a aproximadamente -78 °C y se añadió n-hexilitio (2,3 M en hexano, 2,0 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 20 °C y se agitó durante aproximadamente 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a aproximadamente -78 °C y se añadió **EX-98** (1,0 equiv., factor de escalado) como solución en tetrahydrofurano (30 volúmenes). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 20 °C y se agitó durante aproximadamente 1 hora. La mezcla de reacción se extinguió con ácido acético acuoso al 5% en peso (30 volúmenes) y la capa acuosa se extrajo con dos porciones de acetato de etilo (50 volúmenes). La capa orgánica se lavó con dos porciones de agua (15 volúmenes), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El producto bruto se cargó con diclorometano (12 volúmenes) y ácido trifluoroacético (3 volúmenes). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 40 °C y se agitó durante aproximadamente 2 horas. La mezcla de reacción se concentró. El producto bruto se diluyó con 2-metiltetrahydrofurano (10 volúmenes) y la capa orgánica se extrajo con tres porciones de hidróxido sódico acuoso 0,5 M (15 volúmenes). Las capas acuosas combinadas se lavaron con metil terc-butil éter (10 volúmenes) y después se acidificaron a pH 4 con ácido acético. La capa acuosa se extrajo con tres porciones de acetato de etilo (25 volúmenes) y la capa orgánica combinada se lavó con dos porciones de agua (3 volúmenes). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, se concentraron y el producto bruto se purificó por cromatografía utilizando acetato de etilo, heptano y ácido acético para obtener **EX-99**. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.72 (s, 2H), 5.67 - 5.54 (m, 1H), 5.34 (dtd, J = 10.7, 7.2, 1.8 Hz, 1H), 3.43 (dd, J = 14.3, 4.4 Hz, 1H), 3.11 (dd, J = 14.3, 7.4 Hz, 1H), 2.30 - 2.04 (m, 6H), 1.64 - 1.57 (m, 3H), 1.15 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

Bromación del EX-99 y posterior doble eliminación a EX-100:



[0339] Se cargó un reactor con **EX-99** (1,0 equiv., factor de escala) y diclorometano (20 volúmenes). La mezcla de reacción se enfrió a aproximadamente -78 °C. Se añadió bromo (1,2 equiv.) y la mezcla de reacción se calentó hasta aproximadamente 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 30 minutos y luego se extinguió con tiosulfato sódico acuoso al 10% en peso (10 volúmenes). La mezcla se diluyó de nuevo con ácido acético acuoso al 5% en peso (20 volúmenes) y la capa acuosa se extrajo con tres porciones de diclorometano (30 volúmenes). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se cargó con dimetilformamida (30 volúmenes) y la mezcla de reacción se enfrió hasta aproximadamente 0 °C. Se añadió *tert*-butoxido potásico (6,0 equiv.) en porciones y la mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 20 °C. La mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 1 hora y se extinguió con agua fría (40 volúmenes) y ácido acético acuoso al 5% en peso (60 volúmenes). La capa acuosa se extrajo con tres porciones de acetato de etilo (60 volúmenes). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con tres porciones de cloruro de litio acuoso al 5% en peso (30 volúmenes), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía con acetato de etilo, heptano y ácido acético para obtener **EX-100**. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.76 (s, 2H), 3.64 (dd, J = 14.3, 6.0 Hz, 1H), 3.16 (dd, J = 14.3, 6.3 Hz, 1H), 2.49 - 2.28 (m, 2H), 2.22 (ddq, J = 16.1, 5.0, 2.5 Hz, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.79 (t, J = 2.5 Hz, 3H), 1.19 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

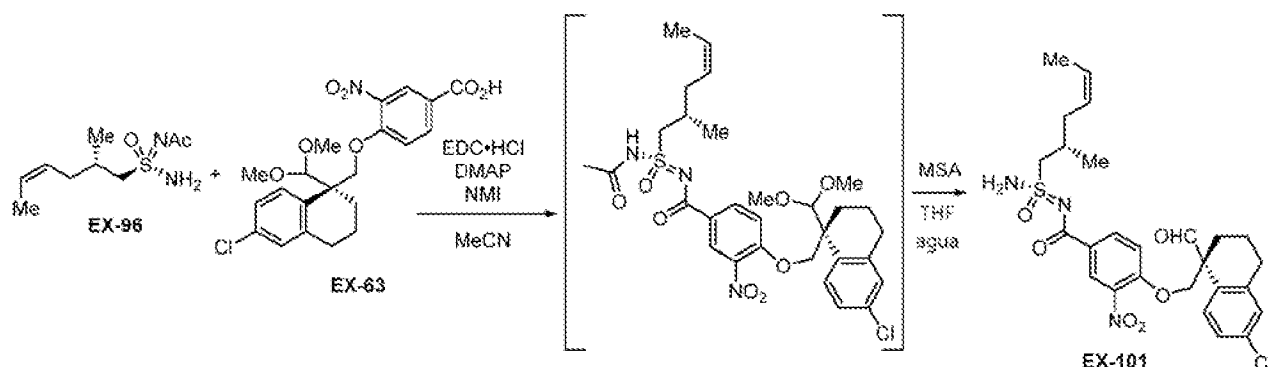
Acoplamiento de EX-63 y EX-96 y desprotección a EX-1 01:

[0340]

5

10

15



20

25

30

[0341] Se cargó un reactor con **EX-63** (1,0 equiv., factor de escala), EDC-HCl (1,3 equiv.), DMAP (1,1 equiv.), acetonitrilo (10 volúmenes), NMI (3,5 equiv.) y **EX-96** (1,1 equiv.). La mezcla se agitó a unos 20 °C durante aproximadamente 3 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (10 volúmenes) y la capa orgánica se lavó con ácido acético acuoso al 5% en peso (5 volúmenes), hidróxido de sodio acuoso al 10% (5 volúmenes) y agua (5 volúmenes). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El producto bruto se cargó con 15 v/v% de agua en tetrahidrofurano (10 volúmenes). La solución se cargó con ácido metanosulfónico (2 volúmenes) y se agitó a aproximadamente 65 °C durante aproximadamente 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a aproximadamente 20 °C y se diluyó con acetato de etilo (60 volúmenes). La capa orgánica se lavó con tres porciones de agua (10 volúmenes). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró hasta sequedad. El producto bruto se purificó mediante cromatografía con acetato de etilo y heptano para obtener **EX-101**. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.56 (s, 1H), 8.62 - 8.50 (m, 1H), 8.30 - 8.19 (m, 1H), 7.24 - 7.02 (m, 4H), 5.71 (s, 2H), 5.67 - 5.58 (m, 1H), 5.37 (dtd, *J* = 10.9, 7.4, 1.8 Hz, 1H), 4.57 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.25 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.44 (dd, *J* = 14.3, 4.3 Hz, 1H), 3.39 - 3.23 (m, 1H), 2.86 (q, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.37 - 2.08 (m, 5H), 1.95 (s, 2H), 1.64 - 1.56 (m, 3H), 1.13 (t, *J* = 6.5 Hz, 3H).

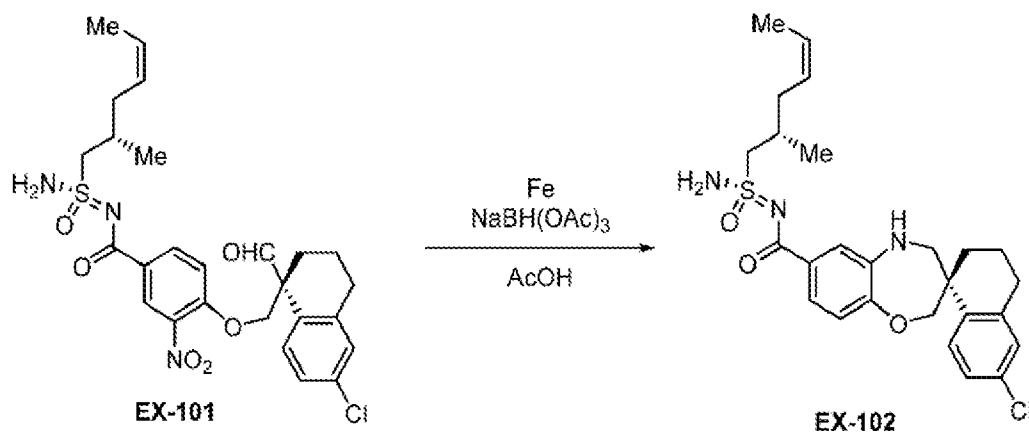
Ciclización reductora de EX-101 a EX-102:

35

40

45

50



55

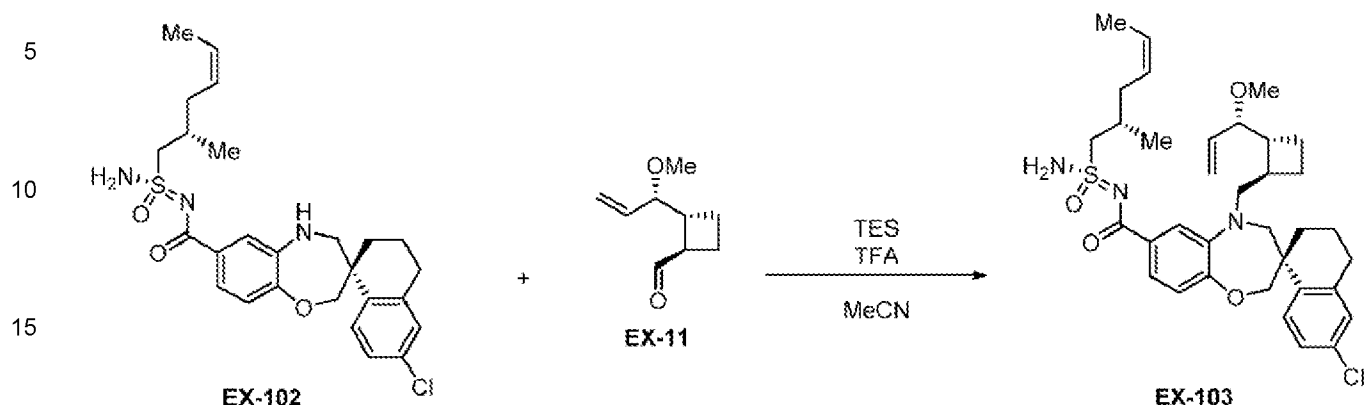
60

[0343] Se cargó un reactor con **EX-101** (1,0 equiv., factor de escala), hierro (10,0 equiv.) y ácido acético (10 volúmenes). La mezcla se agitó a aproximadamente 70 °C durante aproximadamente 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a aproximadamente 20 °C y se cargó con triacetoxiborohidruro sódico (3,0 equiv.). La mezcla se agitó a aproximadamente 20 °C durante aproximadamente 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 volúmenes) y se filtró a través de Celite. La capa orgánica se lavó con dos porciones de agua (25 volúmenes). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, se concentró hasta sequedad y el producto bruto se purificó mediante cromatografía con acetato de etilo y heptano para obtener **EX-102**. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.87 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.16 (dd, *J* = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.82 - 5.67 (m, 2H), 5.67 - 5.55 (m, 1H), 5.43 - 5.28 (m, 1H), 4.25 - 4.07 (m, 2H), 3.50 - 3.37 (m, 2H), 3.37 - 3.25 (m, 2H), 2.73 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.37 - 2.26 (m, 1H), 2.17 (dtd, *J* = 27.4, 13.8, 13.2, 6.7 Hz, 2H), 1.95 - 1.72 (m, 3H), 1.72 - 1.64 (m, 1H), 1.64 - 1.57 (m, 3H), 1.14 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

Acoplamiento de EX-102 y EX-11 a EX-103:

65

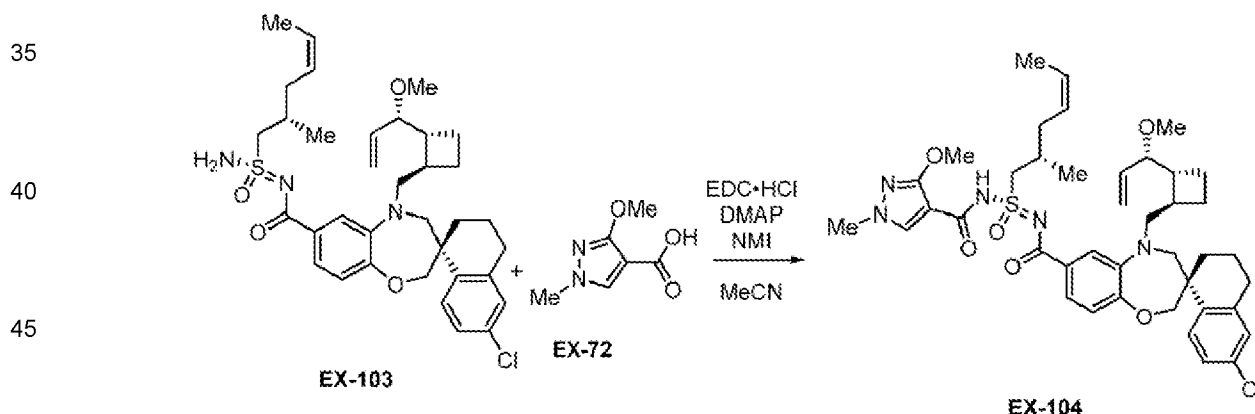
[0344]



[0345] Se cargó un reactor con **EX-102** (1,0 equiv., factor de escala), **EX-11** (1,4 equiv.), sulfato de magnesio (200% en peso) y acetonitrilo (10 volúmenes). La mezcla de reacción se cargó con trietilsilano (2,0 equiv.) y TFA (2,0 equiv.) y se agitó a aproximadamente 20 °C durante aproximadamente 5 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se concentró y el producto bruto se purificó por cromatografía utilizando acetato de etilo y heptano para obtener **EX-103**. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.69 (d, J = 31.4 Hz, 1H), 5.65 - 5.58 (m, 1H), 5.58 - 5.51 (m, 1H), 5.41 - 5.32 (m, 1H), 5.19 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.16 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.11 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.64 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.60 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 3.50 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.47 - 3.38 (m, 1H), 2.76 (q, J = 6.0, 5.5 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.60 - 7.47 (m, 2H), 7.16 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.38 - 3.18 (m, 6H), 2.57 - 2.48 (m, 1H), 2.31 (q, J = 6.3 Hz, 1H), 2.16 (ddt, J = 36.2, 16.1, 7.6 Hz, 4H), 2.01 (dt, J = 19.7, 7.3 Hz, 2H), 1.86 (s, 1H), 1.80 - 1.72 (m, 1H), 1.67 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.58 - 1.47 (m, 2H), 1.16 (dd, J = 6.7, 3.7 Hz, 4H).

30 *Acoplamiento de EX-103 y EX-72 a EX-104:*

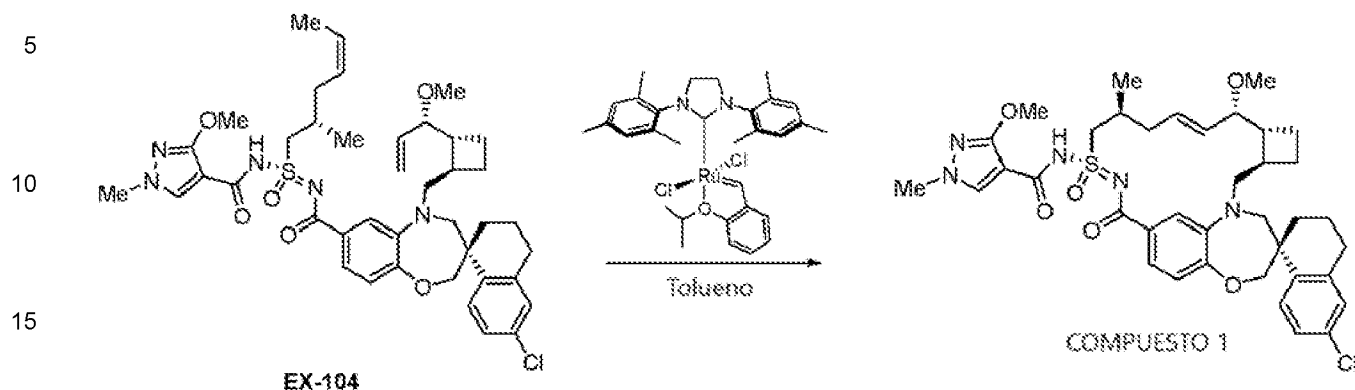
[0346]



50 [0347] Se cargó un reactor con **EX-103** (1,0 equiv., factor de escala), EDC-HCl (1,2 equiv.), DMAP (1,0 equiv.), acetonitrilo (10 volúmenes), NMI (3,0 equiv.) y **EX-72** (1,2 equiv.). La mezcla se agitó a unos 20 °C durante aproximadamente 15 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 volúmenes) y la capa orgánica se lavó con ácido acético acuoso al 5% en peso (30 volúmenes) y agua (15 volúmenes). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, se concentró y el producto bruto se purificó por cromatografía utilizando diclorometano y metanol para obtener **EX-104**. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.77 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.57 - 7.47 (m, 2H), 7.16 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.66 - 5.48 (m, 2H), 5.38 (dtd, J = 10.9, 7.3, 1.8 Hz, 1H), 5.21 - 5.10 (m, 2H), 4.13 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 8.5 Hz, 4H), 3.84 (dd, J = 14.3, 4.7 Hz, 1H), 3.78 (s, 4H), 3.64 - 3.54 (m, 2H), 3.46 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 3.37 - 3.22 (m, 5H), 2.77 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 2.51 (td, J = 8.5, 4.0 Hz, 1H), 2.40 (dq, J = 13.3, 6.8 Hz, 1H), 2.27 (dt, J = 14.0, 6.7 Hz, 1H), 2.20 - 1.95 (m, 4H), 1.87 (s, 2H), 1.73 (dq, J = 35.2, 9.1, 8.5 Hz, 2H), 1.62 - 1.47 (m, 5H), 1.15 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

Metátesis de cierre de anillo de EX-104 a Compuesto 1:

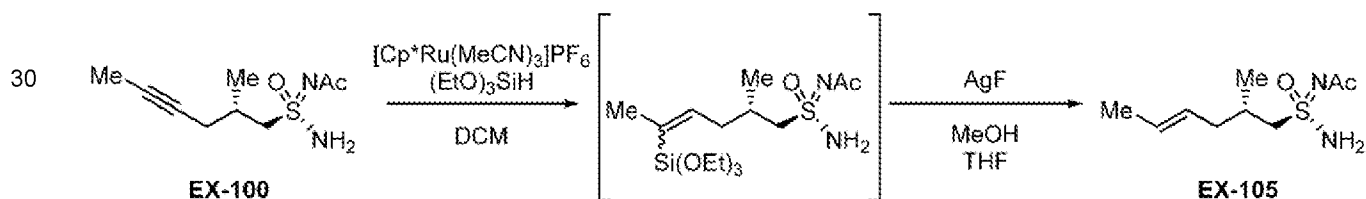
[0348]



[0349] Se cargó un reactor con **EX-104** (1,0 equiv., factor de escala), catalizador Hoveyda Grubbs II (0,10 equiv.) y tolueno (200 volúmenes). El contenido se calentó a aproximadamente 80 °C y se agitó durante aproximadamente 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a aproximadamente 20 °C y se cargó acetonitrilo (50 volúmenes). El contenido se concentró y se purificó por cromatografía utilizando diclorometano y metanol para obtener el **Compuesto 1**.

25 *Hidrosililación de EX-100 a EX-105:*

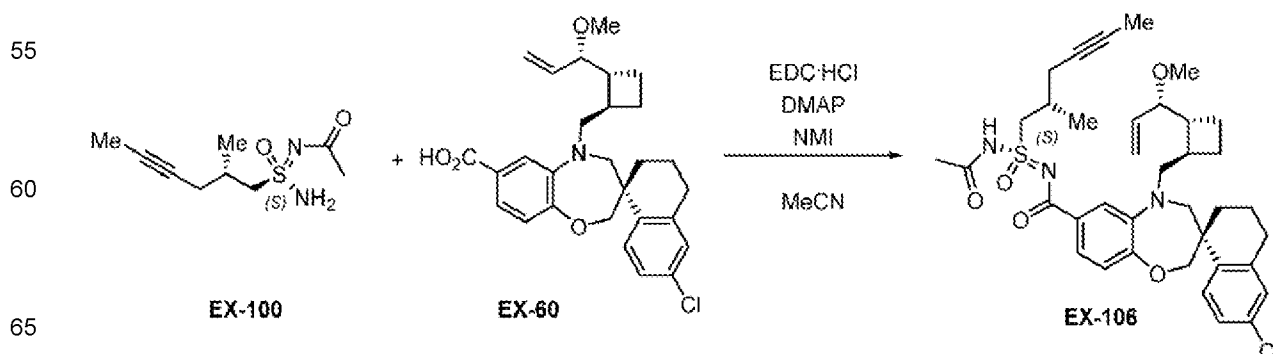
[0350]



[0351] Se cargó un reactor con **EX-100** (1,0 equiv., factor de escala), tris(acetonitrilo)ciclopenta-dienilrutenio(II) hexafluorofosfato (0,05 equiv.) y diclorometano (10 volúmenes). La mezcla de reacción se enfrió hasta aproximadamente 0 °C y se añadió trietoxisilano (1,3 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 15 minutos y se añadió tris(hidroximetil)fosfina (0,5 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 20 °C y se agitó durante aproximadamente 15 minutos. Se añadió Florisil (500% en masa), se filtró la mezcla de reacción y se concentró el filtrado. El producto bruto se cargó en 1: 1 v/v tetrahidrofurano:metanol (20 volúmenes) y se añadió fluoruro de plata (2,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 3 horas y se añadieron N-acetil-L-cisteína (5 equiv.) y agua (20 volúmenes). La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 volúmenes) y se filtró a través de Celite. El filtrado se lavó con ácido acético acuoso al 5% en peso (50 volúmenes). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía con acetato de etilo, heptano y ácido acético para obtener **EX-105**. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.88 - 5.58 (m, 2H), 5.49 (dt, J = 14.7, 6.6 Hz, 1H), 5.45 - 5.28 (m, 1H), 3.44 (ddd, J = 14.4, 4.7, 2.3 Hz, 1H), 3.06 (ddd, J = 14.2, 7.6, 2.2 Hz, 1H), 2.20 (dd, J = 13.0, 6.6 Hz, 1H), 2.10 (d, J = 2.2 Hz, 5H), 1.66 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.12 (dd, J = 6.7, 2.3 Hz, 3H).

50 *Acoplamiento de EX-100 y EX-60 a EX-106:*

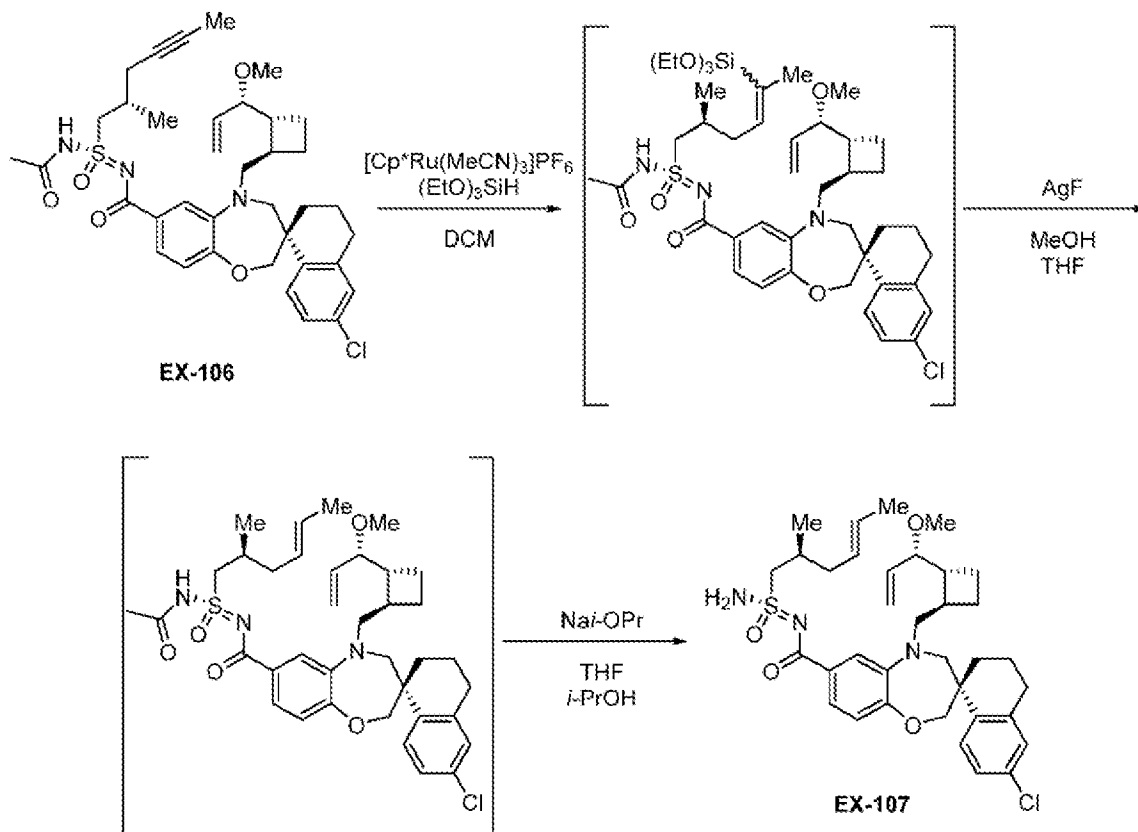
[0352]



[0353] Se cargó un reactor con **EX-60** (1,0 equiv., factor de escala), EDC-HCl (1,3 equiv.), DMAP (1,1 equiv.), acetonitrilo (10 volúmenes), NMI (3,5 equiv.) y **EX-100** (1,1 equiv.). La mezcla se agitó a unos 20 °C durante aproximadamente 3 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (10 volúmenes) y la capa orgánica se lavó con ácido acético acuoso al 5% en peso (30 volúmenes). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para obtener **EX-106**. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.69 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.44 - 7.37 (m, 1H), 7.16 (dd, *J* = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.12 (s, 0H), 7.08 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.64 - 5.51 (m, 1H), 5.23 - 5.13 (m, 2H), 4.17 - 4.04 (m, 2H), 3.92 (dd, *J* = 14.4, 5.1 Hz, 1H), 3.74 - 3.58 (m, 3H), 3.51 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.29 (s, 5H), 2.76 (q, *J* = 6.0, 5.5 Hz, 2H), 2.52 (td, *J* = 8.4, 3.7 Hz, 1H), 2.47 - 2.34 (m, 2H), 2.33 - 2.23 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.15 - 2.07 (m, 1H), 2.07 - 1.95 (m, 2H), 1.91 - 1.77 (m, 5H), 1.61 (ddt, *J* = 40.5, 17.4, 9.0 Hz, 4H), 1.30 - 1.18 (m, 3H).

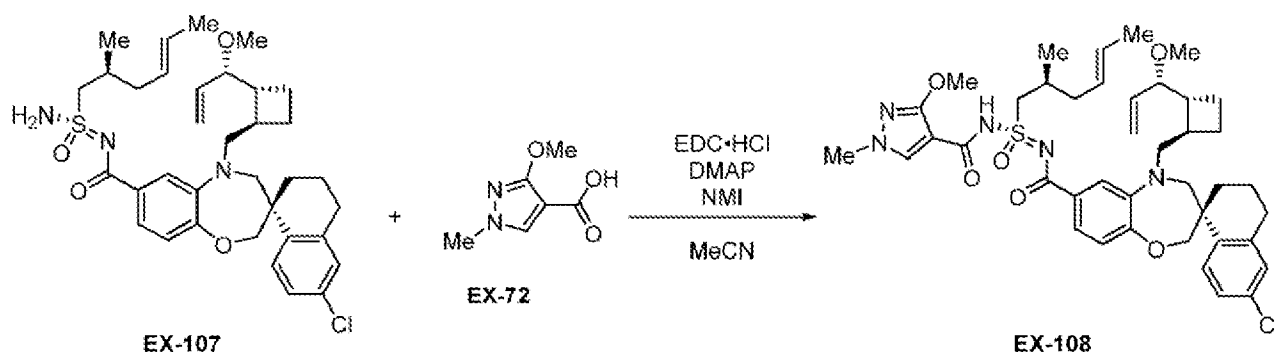
Hidrosililación de **EX-106** y desprotección a **EX-107**:

[0354] Se cargó un reactor con **EX-106** (1,0 equiv., factor de escala), tris(acetonitrilo)ciclopenta-dienilrutenio(II) hexafluorofosfato (0,05 equiv.) y diclorometano (10 volúmenes). La mezcla de reacción se enfrió hasta aproximadamente 0 °C y se añadió trietoxisilano (1,3 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 30 minutos y se añadió tris(hidroximetil)fosfina (0,5 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 20 °C y se agitó durante aproximadamente 1 hora. Se añadió Florisil (300% en masa), se filtró la mezcla de reacción y se concentró el filtrado. El producto bruto se cargó en tetrahidrofurano:metanol 1:1 v/v (20 volúmenes) y se añadió fluoruro de plata (3,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 5 horas y se añadieron N-acetil-L-cisteína (5,0 equiv.) y agua (30 volúmenes). La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (30 volúmenes) y se filtró a través de Celite. El filtrado se lavó con ácido acético acuoso al 5% en peso (30 volúmenes) y cloruro sódico acuoso saturado (30 volúmenes). La capa acuosa se extrajo con tres porciones de acetato de etilo (100 volúmenes). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se diluyó con 2-propanol (50 volúmenes) e isopropóxido sódico (20 % en peso en tetrahidrofurano, 55 volúmenes). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 60-70 °C y se agitó durante aproximadamente 9 horas. La mezcla de reacción se enfrió a aproximadamente 20 °C y se diluyó con acetato de etilo (250 volúmenes). El pH se ajustó a aproximadamente 4 con ácido acético y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 volúmenes). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 volúmenes), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía utilizando acetato de etilo y heptano para obtener **EX-107**. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.68 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.57 - 7.47 (m, 2H), 7.16 (dd, *J* = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.64 - 5.43 (m, 2H), 5.36 (dt, *J* = 15.1, 7.0 Hz, 1H), 5.22 - 5.12 (m, 2H), 4.11 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.05 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 3.62 (dd, *J* = 14.5, 10.7 Hz, 2H), 3.53 - 3.39 (m, 2H), 3.34 (s, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.28 - 3.21 (m, 2H), 2.76 (q, *J* = 5.9, 5.4 Hz, 2H), 2.57 - 2.48 (m, 1H), 2.33 - 2.25 (m, 1H), 2.22 - 2.02 (m, 4H), 2.02 - 1.94 (m, 2H), 1.87 (s, 1H), 1.83 - 1.54 (m, 7H), 1.13 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).



Acoplamiento de **EX-107** y **EX-72** a **EX-108**:

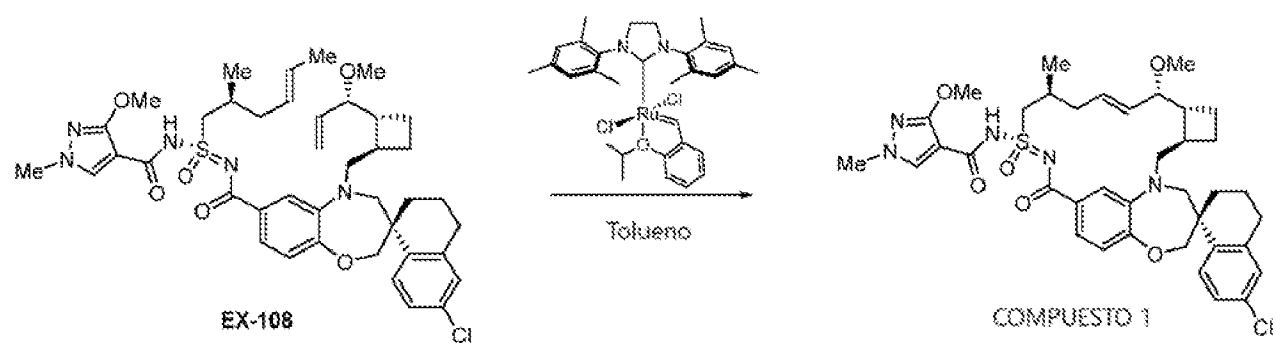
[0355]



[0356] Se cargó un reactor con **EX-107** (1,0 equiv., factor de escala), EDC-HCl (1,2 equiv.), DMAP (1,0 equiv.), acetonitrilo (20 volúmenes), NMI (3,0 equiv.) y **EX-72** (1,2 equiv.). La mezcla se agitó a unos 20 °C durante aproximadamente 15 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (300 volúmenes) y la capa orgánica se lavó con ácido acético acuoso al 5% en peso (50 volúmenes), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía con diclorometano y metanol para obtener **EX-108**. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.76 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.56 - 7.46 (m, 2H), 7.16 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.61 - 5.42 (m, 2H), 5.42 - 5.28 (m, 1H), 5.21 - 5.10 (m, 2H), 4.13 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.10 - 4.03 (m, 4H), 3.83 (dd, J = 14.3, 4.5 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.69 (dd, J = 14.3, 7.9 Hz, 1H), 3.64 - 3.54 (m, 2H), 3.46 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 3.37 - 3.24 (m, 5H), 2.77 (s, 2H), 2.51 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 2.36 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 2.13 (dt, J = 16.4, 7.4 Hz, 3H), 2.00 (s, 1H), 1.87 (s, 1H), 1.76 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 1.71 - 1.63 (m, 4H), 1.56 (d, J = 29.1 Hz, 4H), 1.13 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

Metátesis de cierre de anillo de **EX-108** a **compuesto 1**:

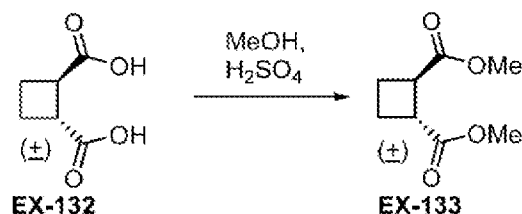
[0357]



[0358] Se cargó un reactor con **EX-108** (1,0 equiv., factor de escala), catalizador Hoveyda Grubbs II (0,10 equiv.) y tolueno (200 volúmenes). El contenido se calentó a aproximadamente 80 °C y se agitó durante aproximadamente 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a aproximadamente 20 °C y se cargó acetonitrilo (50 volúmenes). El contenido se concentró y se purificó por cromatografía utilizando diclorometano y metanol para obtener el **Compuesto 1**.

Esterificación de **EX-132** a **EX-133**:

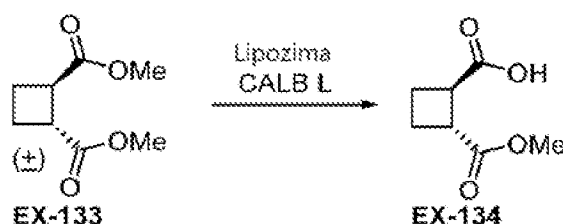
[0359]



[0360] Se cargó un recipiente de reacción con **EX-132** (1,0 equiv, factor de escala), metanol (5 volúmenes, y ácido sulfúrico (0,02 volúmenes). La solución resultante se calentó a aproximadamente 60 °C y se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad al vacío. A continuación, el residuo se diluyó con metil terc-butil éter (5 volúmenes) y se añadió carbonato potásico ~0,5 M (5 volúmenes). Se separaron las capas, se lavó la capa orgánica con cloruro sódico saturado (2,5 volúmenes) y se secó sobre sulfato de magnesio. El agente desecante se eliminó por filtración y el filtrado se concentró y purificó sobre gel de sílice, obteniéndose **EX-133**. ¹H NMR (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 3.68 (s, 6H), 3.44-3.38 (m, 2 H), 2.18-2.16 (m, 4H)

Hidrólisis enzimática de EX-133 a EX-134:

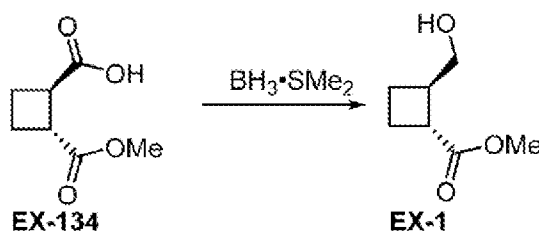
[0361]



[0362] Se cargó un reactor con **EX-133** (1,0 equiv, factor de escala), acetona (2 volúmenes), tampón fosfato 0,1 M pH 7 (18 volúmenes) y Lipozyme CALB L (0,05 volúmenes). La mezcla de reacción se calentó a 30 °C y el pH se mantuvo entre 7,0-7,5 mediante la adición de NaOH 1 N. Tras aproximadamente 4 h, la mezcla de reacción se diluyó con metil terc-butil éter (10 volúmenes) y se separaron las capas. La capa acuosa se retroextrajo con metil *terc*-butil éter (5 volúmenes). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con carbonato potásico 0,5 M (5 V). La capa acuosa se separó y luego se ajustó a ~pH 1 con HCl concentrado (1 volúmenes). La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo (5 volúmenes), la capa orgánica se lavó con cloruro sódico saturado (5 volúmenes) y, a continuación, se secó sobre sulfato de magnesio. El agente desecante se eliminó por filtración y el filtrado se concentró hasta sequedad al vacío, obteniéndose **EX-134**. ¹H NMR (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 3.70 (s, 3H), 3.47-3.41 (m, 2 H), 2.25-2.16 (m, 4H).

Reducción de EX-134 a EX-1:

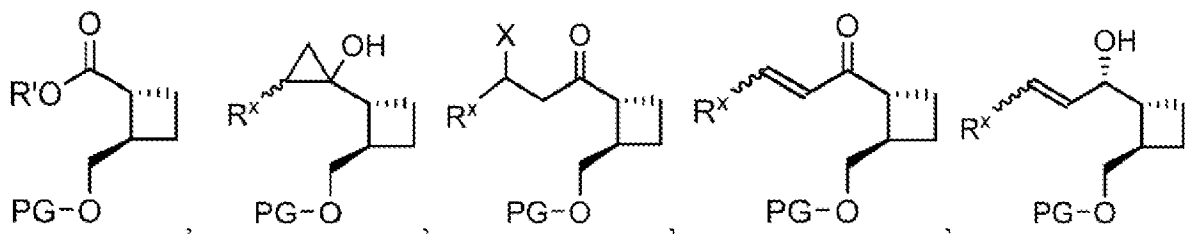
[0363]



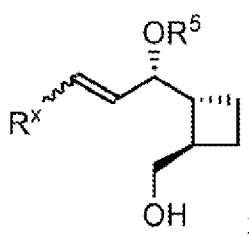
[0364] En un reactor se cargó **EX-134** (1,0 equiv, factor de escala) y 2-metiltetrahydrofurano (10 volúmenes). La solución resultante se enfrió hasta aproximadamente 0 °C y a continuación se añadió el complejo de dimetil sulfuro de borano en tetrahydrofurano (1,5 equiv) a una velocidad tal que mantuviera la temperatura interna por debajo de aproximadamente 10 °C. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente 1 h. La mezcla de reacción se extinguió mediante la adición lenta de HCl acuoso 3 M (5 equiv) seguida de la adición de cloruro sódico saturado (3,3 volúmenes) y acetato de etilo (10 volúmenes). A continuación, se calentó suavemente la mezcla de reacción bifásica y se separaron las capas. La capa acuosa se retroextrajo con acetato de etilo (5 volúmenes), se combinaron las capas orgánicas y se secaron sobre sulfato de magnesio. El agente desecante se eliminó por filtración, el filtrado se concentró y se purificó sobre gel de sílice obteniéndose **EX-1**. ¹H NMR (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 3.68 - 3.57 (m, 5H), 2.94 (q, *J* = 9.0 Hz, 1H), 2.79 - 2.67 (m, 1H), 2.25 - 2.02 (m, 2H), 1.97 - 1.86 (m, 1H), 1.79 - 1.66 (m, 2H).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado entre:



y



en el que PG se selecciona entre un grupo tri-alquilo C₁₋₆-sililo, un grupo di-alquilo C₁₋₆-fenil-sililo,

un grupo alquilo C₁₋₆-di-fenil sililo, y un grupo tri-fenil sililo;

R' es alquilo C₁₋₆;

R^x es H o alquilo C₁₋₆;

X es Br, Cl o I; y

R⁵ es alquilo C₁₋₆.

2. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado entre:

