

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-129191- -00006-0000

Fecha: 2012-11-09 16:25:26 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 523 RESPUESTA Folios: 82

Carlos R. Olarte
Juan G. Moure

Alexander Agudelo
Carlos A. Parra
Juan Felipe Acosta
Andrés Rincón
Mónica Guevara
Andres Alvarado
Ella Ponce
Liliana Galindo
María Clara Calderón
Mauricio Ávila
Laura Escobar
Jose Jairo Dangond

Medellín
María Clara Múnera

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. 07-129191

Solicitud de Patente de Invención titulada: "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR INHIBIDORES DE RENINA".

Solicitante: NOVARTIS AG

Nuestra Ref.: P2007/000182

RESPUESTA AL OFICIO No. 11409, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 371
DE FECHA 29 DE JUNIO DE 2012
(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, conformado por 61 Reivindicaciones, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado el 01 de diciembre de 2008.

Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto contiene los siguientes cambios:

- se retiraron de la Reivindicación 1 las expresiones “que se puede remover a través de hidrólisis” y “halogenuro”;
- se eliminaron las expresiones “uno o más”, “sobre todo”, “si se desea” “especialmente”, “en especial”, “por ejemplo”, “preferiblemente”, “cualquiera” y las posibilidades que introducían dichos términos;
- se retiró la reivindicación 8 dirigida a la obtención de compuestos de fórmula IVa;
- se corrigió la estructura del compuesto de Fórmula IX en la nueva Reivindicación 19 (antigua Reivindicación 21), de acuerdo con la página 11 del Capítulo Descriptivo;
- la Reivindicación 22 se hace dependiente de la Reivindicación 19;
- se especifican los radicales R , R¹ y PG en los compuestos de Fórmula XXI (de acuerdo a las definiciones en compuestos de Fórmula III) de la Reivindicación 45
- se modificó la antigua Reivindicación 46 (ahora 44) de forma tal que ya no menciona la obtención de los compuestos de fórmula IVa;
- se limitaron los significados de alquilo, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo inferior;
- se enmendaron inconsistencias de las antiguas reivindicaciones 4, 11, 34, 47 y 59, conforme a las observaciones y sugerencias realizadas por la Examinadora.

Para facilitar el reconocimiento de los cambios realizados en las reivindicaciones, adjunto un Capítulo Reivindicatorio Modificado con los cambios marcados.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial, éstas por el contrario, corresponden a una drástica limitación de la materia reivindicada.

2. a- La Examinadora considera que las reivindicaciones contienen expresiones generales e indefinidas como “uno o más”, “sobre todo”, “si lo desea”, “metalo-orgánico”, “reactivo capaz de transformar hidroxilo”, “uno extraíble mediante hidrólisis”, “condiciones de Grignard”, “oxidante” y “apertura del anillo reductiva o hidrogenolítica”, que no limitan el alcance de la materia reivindicada.

Adicionalmente, la Examinadora señala que el Capítulo Reivindicatorio no es conciso porque contiene un excesivo número de reivindicaciones independientes, lo cual hace difícil definir el objeto que se busca proteger.

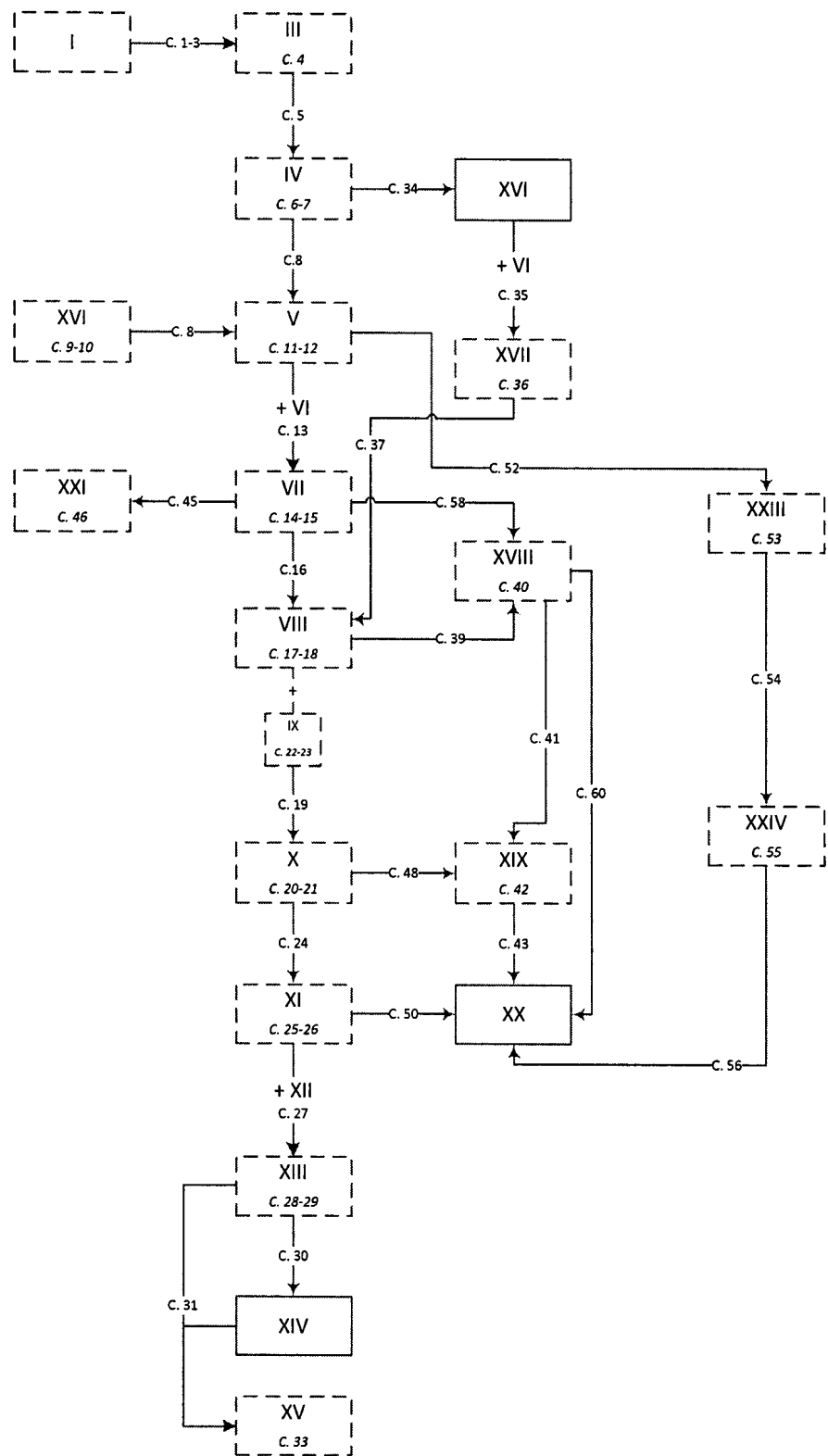
b- Al respecto, me permito aclarar que las reivindicaciones no deben incluir los elementos no-esenciales del procedimiento inventivo, sino simplemente se deben describir aquellas características esenciales que lo distinguen del arte previo y que brindan características novedosas e inventivas. Proporcionar condiciones específicas adicionales únicamente limitaría la protección de la patente e iría en contra del derecho que tiene el inventor de reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado. En el presente caso, la característica esencial de la invención es la secuencia específica de etapas enumeradas en las reivindicaciones que producen compuestos de fórmula XV, útiles como inhibidores de renina.

Es más, el sistema de patentes debe proporcionar protección para la totalidad de dicho concepto inventivo, sin importar la amplitud de éste, siempre y cuando se conserve el principio de unidad de invención y no haya arte previo que afecte su patentabilidad. Es decir, un capítulo reivindicatorio puede ser tan amplio como se requiera para así poder enmarcar la totalidad del concepto inventivo desarrollado.

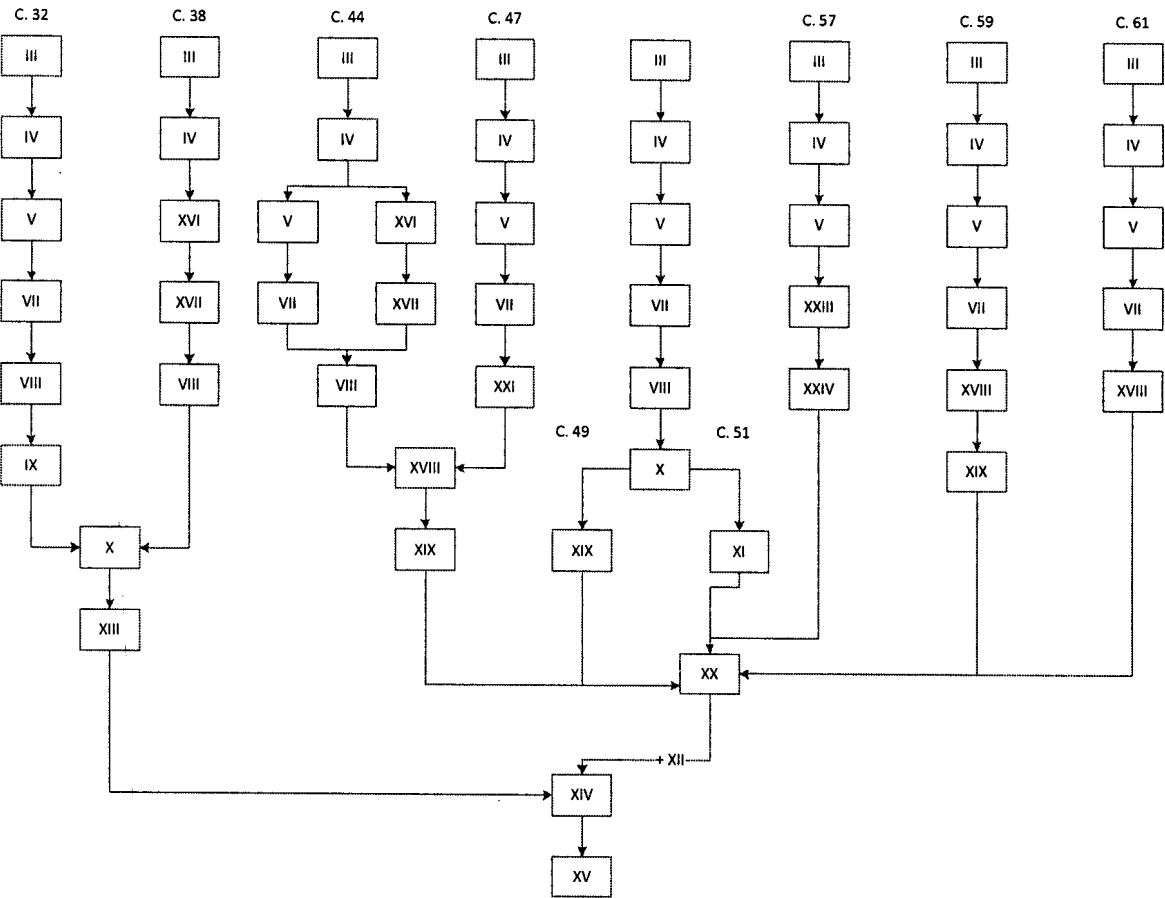
De cualquier manera, como lo podrá observar la Examinadora en el Capítulo Reivindicatorio Modificado (en particular el Capítulo Reivindicatorio Modificado con los cambios marcados adjunto), términos objetados por claridad como “uno o más”, “sobre todo”, “si se desea” “especialmente”, “en especial”, “por ejemplo”, “preferiblemente”, “cualquiera”, entre otros, y las posibilidades que introducían dichos términos, fueron eliminados del Capítulo Reivindicatorio Modificado.

3. a- La Examinadora considera que la solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención porque se refiere a aproximadamente 50 grupos inventivos.

b- i) Al respecto, me permito resaltar que la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de compuestos inhibidores de renina de Formula XV (por ejemplo, aliskiren), que se pueden representar según los siguientes esquemas:



* Los cuadros rojos indican los compuestos reivindicados.
* "C" se refiere a la(s) reivindicación(es) donde se reclama lo ilustrado.



Por otra parte, el Capítulo Reivindicatorio reclaman también algunos de los compuestos involucrados en el proceso de la invención: Reiv. 3 (III), Reiv. 4 (I), Reivs. 6 y 7 (IV), Reiv. 9 (XVI), Reivs. 11 y 12 (V), Reivs. 14 y 15 (VII), Reivs. 17 y 18 (VIII), Reivs. 20 y 21 (X), Reivs. 22 y 23 (IX), Reivs. 25 y 26 (XI), Reivs. 28 y 29 (XIII), Reiv. 36 (XVII), Reiv. 40 (XVIII), Reiv. 42 (XIX), Reiv. 46 (XXI), Reiv. 53 (XXIII) y Reiv. 55 (XXIV).

ii) En ese punto, vale la pena aclarar que la evaluación de unidad de invención en solicitudes que reclaman procedimientos químicos y compuestos involucrados, se reconoce indudablemente cuando los compuestos intermediarios están interconectados estructuralmente con el producto final mediante la incorporación de elementos estructuralmente esenciales dentro de dicho producto, como evidentemente ocurre en la presente solicitud, independientemente del número de pasos que puedan estar envueltos en la transformación de los productos intermedios en productos finales.¹

¹ EPO Boards of Appeal, Número de Caso T0110/82-3.3.1

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

En el presente caso, teniendo en cuenta que todos los compuestos finales e intermedios, reclamados en el Capítulo Reivindicatorio Modificado comprenden características estructurales comunes, que permiten una interconexión técnica cercana entre ellos, evidente en la secuencia de pasos de síntesis que relaciona los elementos reivindicados, conformando un único concepto común inventivo, cumpliendo a cabalidad con las disposiciones del Artículo 25 de la Decisión 486.

6. Agradezco la opinión favorable de la Examinadora sobre la inexistencia de arte previo relacionado con la materia reclamada en la presente solicitud de patente.

7. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por la Examinadora en su primer examen de fondo han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad y proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,

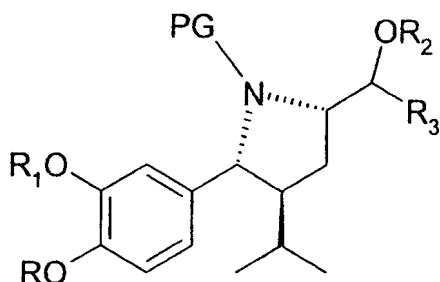


CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

Anexo: - Capítulo Reivindicatorio Modificado.
 - Capítulo Reivindicatorio Modificado con los cambios marcados.

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO**Primer Examen de Fondo**

1. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula III:



(III)

en donde

R es hidrógeno, alquilo C₁-C₇ o alcoxialquilo C₁-C₇;

R₁ es hidrógeno, alquilo C₁-C₇ o alcoxialquilo C₁-C₇;

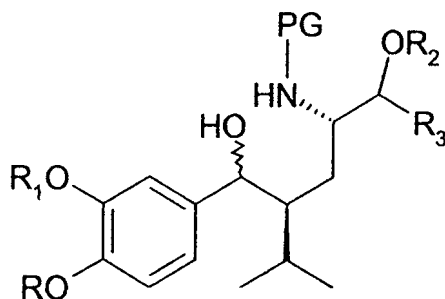
R₂ es hidrógeno o un grupo hidroxilo-protector;

- 15 R₃ es hidrógeno o alquilo C₁-C₇ no sustituido o sustituido; y

PG es un grupo amino-protector;

o una sal del mismo;

tal procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto en la fórmula I



(I)

- 25 en donde R, R₁, R₂, R₃ y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III, con un reactivo capaz de transformar el hidroxilo en la fórmula I a X, en donde X es un grupo distinto a hidroxilo o hidrógeno.

2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en donde en los compuestos de la fórmula III y los compuestos de la fórmula I:

R₁ es alcoxialquilo C₁-C₇;

R es alquilo C₁-C₇; y

R₃ es hidrógeno,

mientras que los restantes grupos son como se definieron en la reivindicación 1.

3. Un compuesto de la fórmula III tal y como se muestra en la reivindicación 1, en donde

R es hidrógeno, alquilo C₁-C₇ o alcoxialquilo C₁-C₇;

R₁ es hidrógeno, alquilo C₁-C₇ o alcoxialquilo C₁-C₇;

R₂ es hidrógeno o un grupo hidroxilo-protector;

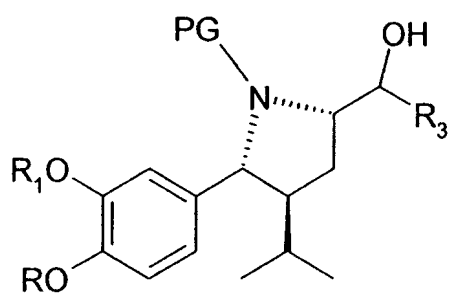
R₃ es hidrógeno o alquilo C₁-C₇ no sustituido o sustituido; y

PG es un grupo amino-protector;

o una sal del mismo.

4. Un compuesto de la fórmula III de acuerdo con la reivindicación 3 con el nombre éster ter-butílico del ácido (1S, 3S, 5S)-5-ter-butoxicarboniloximetil-3-isopropil-2-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]pirrolidin-1-carboxílico, o una sal del mismo.

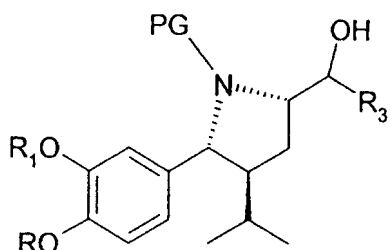
5. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula IV



(IV)

en donde R, R₁, R₃ y PG son como se definieron bajo la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que comprende remover el grupo hidroxilo-protector R₂ en el compuesto de la fórmula III o una sal del mismo.

6. Un compuesto de la fórmula IV:



(IV)

en donde

R es hidrógeno, alquilo C₁-C₇ o alcoxialquilo C₁-C₇;

10 R₁ es hidrógeno, alquilo C₁-C₇ o alcoxialquilo C₁-C₇;

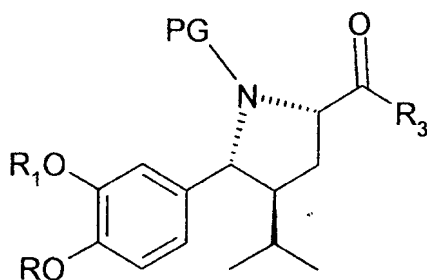
R₃ es hidrógeno o alquilo C₁-C₇ no sustituido o sustituido; y

PG es un grupo amino-protector;

o una sal del mismo.

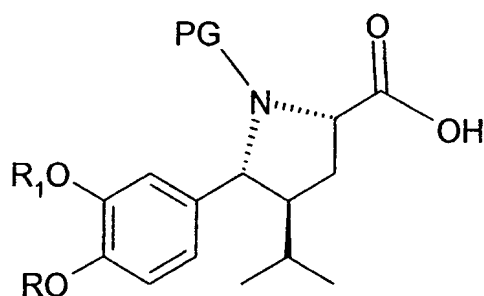
15 7. Un compuesto de la fórmula IV de acuerdo con la reivindicación 5 con el nombre éster ter-butilico del ácido (2R, 3S, 5S)-5-hidroximetil-3-isopropil-2-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-pirrolidin-1-carboxílico, o una sal del mismo.

8. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto oxo de la fórmula V,



(V)

25 en donde R, R₁, R₃ y PG son como se definieron bajo la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que comprende oxidar un compuesto de la fórmula IV, o una sal del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7; y en caso en el que R₃ en el
30 compuesto de la fórmula IV sea hidrógeno, la oxidación puede dar lugar directamente al compuesto oxo de la fórmula V o dar lugar primero a un ácido de la fórmula XVI,



(XVI)

en donde R, R₁, y PG son como se definieron anteriormente para un compuesto de la fórmula V, o una sal del mismo, el cual es reducido después con un agente de reducción para dar lugar al correspondiente aldehído de la fórmula V, en donde R₃ es hidrógeno y el resto de grupos son como se mencionaron anteriormente.

9. Un compuesto de la fórmula XVI tal y como se muestra en la reivindicación 8, en donde:

R es hidrógeno, alquilo C₁-C₇ o alcoxialquilo C₁-C₇;

R₁ es hidrógeno, alquilo C₁-C₇ o alcoxialquilo C₁-C₇;

PG es un grupo amino-protector;

o una sal del mismo.

10. Un compuesto de la fórmula XVI de acuerdo con la reivindicación 9 con el nombre de éster 1-ter-butílico del ácido (2R, 3S, 5S)-4-isopropil-5-[4-metoxi-3-(3 metoxi-propoxi)-fenil]pirrolidin-1,2-dicarboxílico, o una sal del mismo.

11. Un compuesto de la fórmula V tal y como se muestra en la reivindicación 8, en donde:

R es hidrógeno, alquilo C₁-C₇ o alcoxialquilo C₁-C₇;

R₁ es hidrógeno, alquilo C₁-C₇ o alcoxialquilo C₁-C₇;

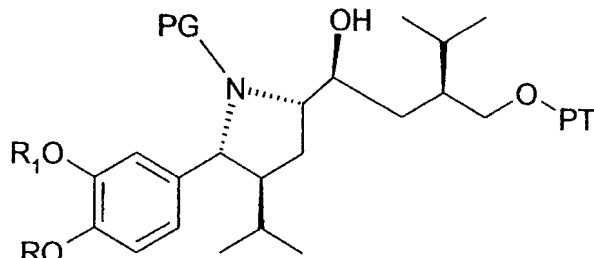
R₃ es hidrógeno o alquilo C₁-C₇ no sustituido o sustituido; y

PG es un grupo amino-protector;

o una sal del mismo.

12. Un compuesto de la fórmula V de acuerdo con la reivindicación 11, con el nombre éster ter-butílico del ácido (2R, 3S, 5S)-5-formil-3-isopropil-2-[4-metoxi-3-(3 metoxi-propoxi)-fenil]-pirrolidin-1-carboxílico, o una sal del mismo.

13. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula VII,



(VII)

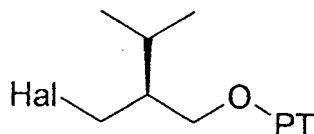
en donde R, R₁ y PG son como se definieron bajo la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, y PT es un grupo hidroxilo-protector, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula V tal y como se muestra en la reivindicación 8, en donde:

15 R es hidrógeno, alquilo C₁-C₇ o alcoxialquilo C₁-C₇;

R₁ es hidrógeno, alquilo C₁-C₇ o alcoxialquilo C₁-C₇;

R₃ es hidrógeno; y

PG es un grupo amino-protector, o una sal del mismo, bajo condiciones de Grignard o condiciones de tipo Grignard con un reactivo preparado mediante la reacción de un compuesto de la fórmula VI,



(VI)

en donde Hal es halógeno y PT es un grupo hidroxilo-protector,

25 con un metal.

14. Un compuesto de la fórmula VII tal y como se muestra en la reivindicación 13 en donde

R es hidrógeno, alquilo C₁-C₇ o alcoxialquilo C₁-C₇;

30 R₁ es hidrógeno, alquilo C₁-C₇ o alcoxialquilo C₁-C₇;

R₃ es hidrógeno; y

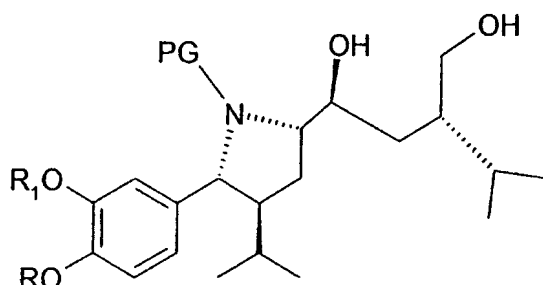
PG es un grupo amino-protector; o una sal del mismo.

15. Un compuesto de la fórmula VII de acuerdo con la reivindicación 14, con el nombre éster ter-butilico del ácido (2R, 3S, 5S)-5-((1S, 3S)-3-benciloximetil-1-hidroxi-4-metil-pentil)-3-isopropil-2-[4-metoxi-3-(3 metoxi-propoxi)-fenil]pirrolidin-1-carboxílico, o una sal del mismo.

5

16. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula VIII,

10



(VIII)

15

en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que comprende desproteger un compuesto de la fórmula VII de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15 mediante la eliminación del grupo hidroxi-protector PT.

20

17. Un compuesto de la fórmula VIII tal y como se muestra en la reivindicación 16, o una sal del mismo, en donde

R es hidrógeno, alquilo C₁-C₇ o alcoxialquilo C₁-C₇;

R₁ es hidrógeno, alquilo C₁-C₇ o alcoxialquilo C₁-C₇; y

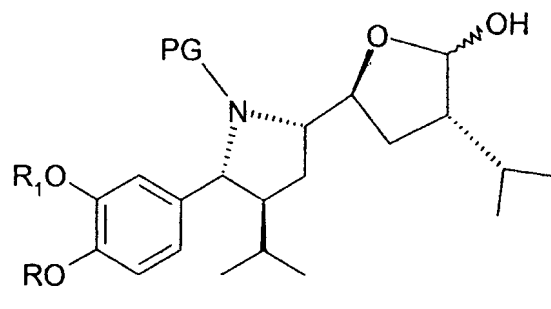
PG es un grupo amino-protector, o una sal del mismo.

25

18. Un compuesto de la fórmula VIII de acuerdo con la reivindicación 17, con el nombre éster ter-butilico del ácido (2R, 3S, 5S)-5-((1S,3S)-1-hidroximetil-3-hidroximetil-4-metil-pentil)-3-isopropil-2-[4-metoxi-3-(3 metoxi-propoxi)-fenil]pirrolidin-1-carboxílico, o una sal del mismo.

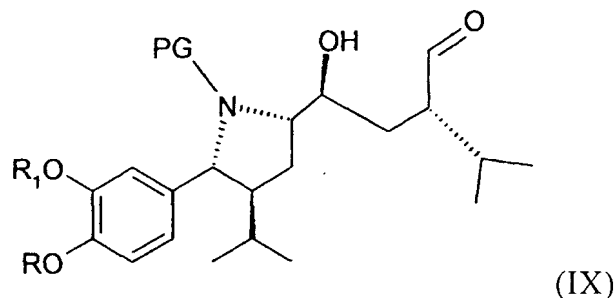
30

19. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto lactol de la fórmula X,



en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que comprende:

10 oxidar un compuesto de la fórmula VIII o una sal del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 16 a 18, en el grupo hidroxilo primario para dar lugar a un compuesto aldehído de la fórmula IX,



en donde R, R₁, y PG son como se definieron bajo la fórmula X anterior o una sal del mismo, el cual después cicla de forma espontánea para dar lugar a un lactol de la fórmula X, o una sal del mismo.

20. Un lactol de la fórmula X tal y como se muestra en la reivindicación 19, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R es hidrógeno, alquilo C₁-C₇ o alcoxialquilo C₁-C₇;

25 R₁ es hidrógeno, alquilo C₁-C₇ o alcoxialquilo C₁-C₇; y

PG es un grupo amino-protector, o una sal del mismo.

21. Un lactol de la fórmula X de acuerdo con la reivindicación 20, con el nombre éster ter-butilico del ácido (2R, 3S, 5S)-5-((2S, 4S)-5-hidroxi-4-isopropil-tetrahidrofurano-2-il)-3-isopropil-2-[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)-fenil]pirrolidin-1-carboxílico, o una sal del mismo.

5

22. Un compuesto aldehído de la fórmula IX tal y como se muestra en la reivindicación 19, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

R es hidrógeno, alquilo C₁-C₇ o alcoxialquilo C₁-C₇;

R₁ es hidrógeno, alquilo C₁-C₇ o alcoxialquilo C₁-C₇;

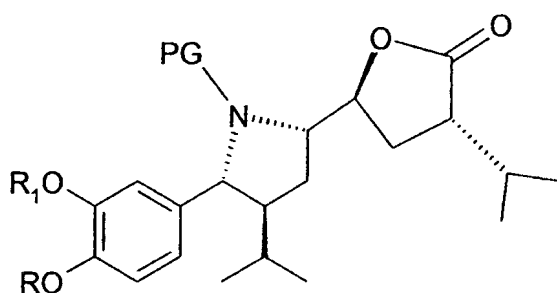
10 y PG es un grupo amino-protector, o una sal del mismo.

23. Un compuesto aldehído de la fórmula IX de acuerdo con la reivindicación 22, con el nombre éster ter-butilico del ácido (2R, 3S, 5S)-5-((1S,3S)-3-formil-1-hidroxi-4-metil-pentil)-2-[4-hidroxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-3-isopropil-pirrolidin-1-carboxílico, o una sal del mismo.

15

24. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto lactona de la fórmula XI

20



(XI)

25

en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, que comprende oxidar un compuesto de la fórmula X de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 19 o 21 para dar lugar a un compuesto de la fórmula XI, o una sal del mismo.

30

25. Un compuesto de la fórmula XI tal y como se muestra en la reivindicación 24, en donde

R es hidrógeno, alquilo C₁-C₇ o alcoxialquilo C₁-C₇;

R₁ es hidrógeno, alquilo C₁-C₇ o alcoxialquilo C₁-C₇;

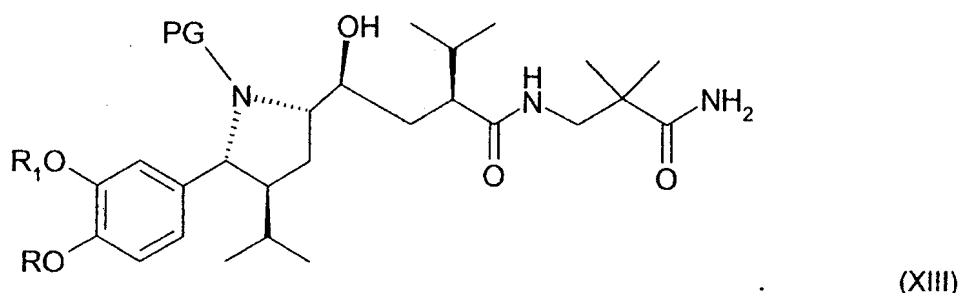
5 y PG es un grupo amino-protector, o una sal del mismo.

26. Un compuesto de la fórmula XI de acuerdo con la reivindicación 25, con el nombre éster ter-butílico del ácido (2R, 3S, 5S)-3-isopropil-5-((2S, 4S)-4-isopropil-5-oxo-tetrahidrofuran-2-il)-3-isopropil-2-[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)-fenil]pirrolidin-1-carboxílico, o una sal del mismo.

10

27. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula XIII,

15



20 en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula XI como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 24 a 26, o una sal del mismo, con una amina de la fórmula XII,

25



30 en donde el amido-nitrógeno puede hallarse opcionalmente protegido y el grupo protector después puede ser eliminado en el correspondiente compuesto protegido de la fórmula XIII, o una sal del mismo.

28. Un compuesto de la fórmula XIII como se muestra en la reivindicación 27, en donde:

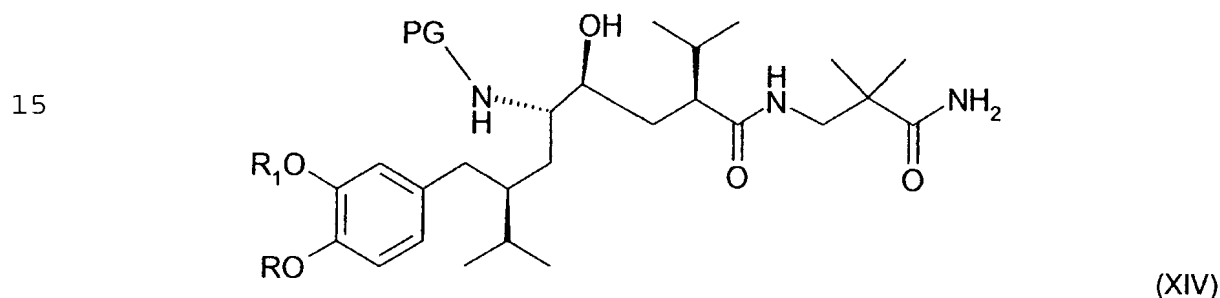
R es hidrógeno, alquilo C₁-C₇ o alcoxialquilo C₁-C₇i;

R₁ es hidrógeno, alquilo C₁-C₇ o alcoxialquilo C₁-C₇;

5 y PG es un grupo amino-protector, o una sal del mismo.

29. Un compuesto de la fórmula XIII de acuerdo con la reivindicación 28, con el nombre de éster ter-butílico del ácido (2R,3S,5S)-5-[(1S,3S)-3-(2-carbamoyl-2-metil-propilcarbamoyl)-1-hidroxi-4-metil-pentil]-3-isopropil-2-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]pirrolidin-1-carboxílico, o una sal del mismo.

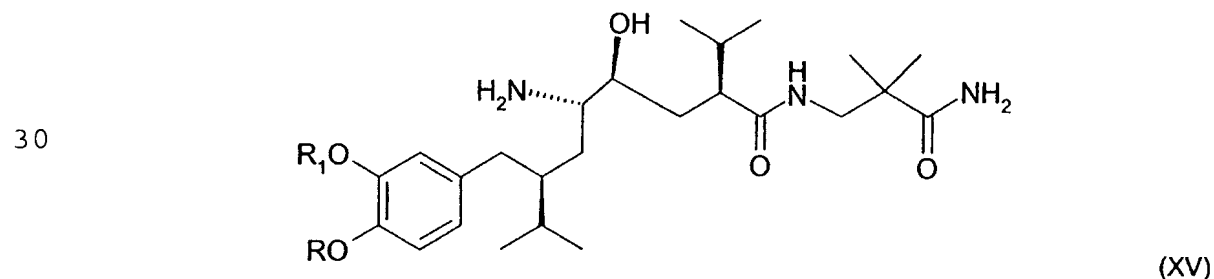
30. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula XIV,



20 en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que comprende abrir el anillo en un compuesto de la fórmula XIII tal y como se muestra en cualquiera de las reivindicaciones 27 a 29 a través de una abertura de anillo reductiva o hidrogenolítica para dar lugar a un compuesto de la fórmula

25 XIV, o una sal del mismo.

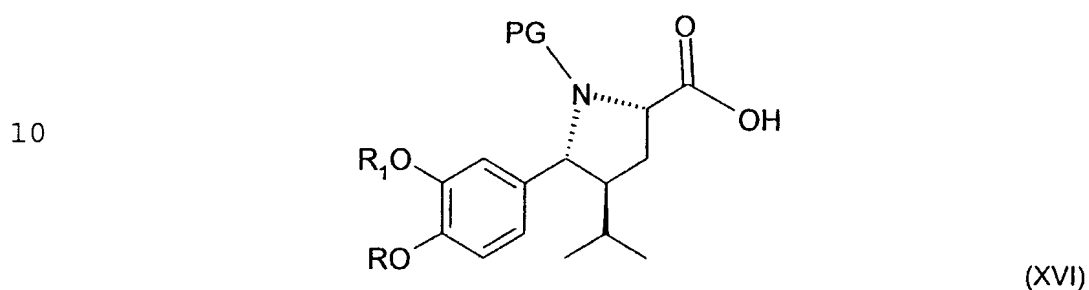
31. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula XV,



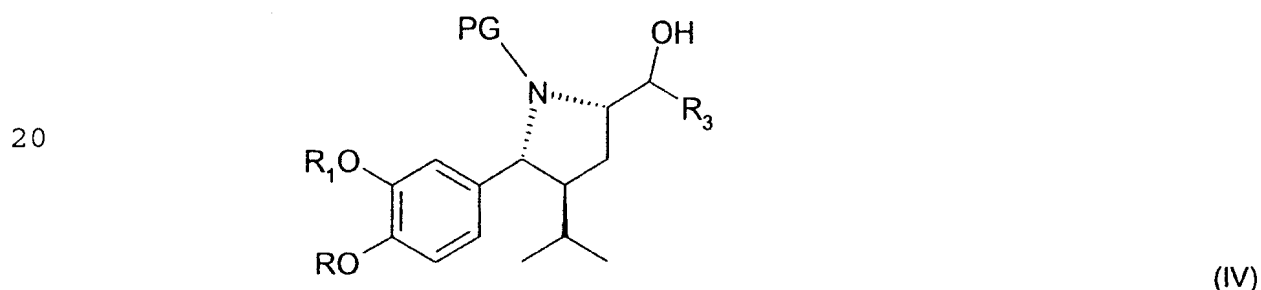
- en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que comprende abrir el anillo en un compuesto de la fórmula XIII como se muestra en cualquiera de las reivindicaciones 27 a 29 a través de una abertura de anillo reductiva o hidrogenolítica para dar lugar a un compuesto de la fórmula XIV, o una sal del mismo tal y como se define en la reivindicación 30, y remover el grupo protector PG; y, opcionalmente, convertir un compuesto libre de la fórmula XV a una sal del mismo o una sal del mismo a una sal diferente a la inicialmente obtenida.
32. Un procedimiento para la fabricación de la fórmula XV como se muestra en la reivindicación 31, en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 que comprende los pasos de:
- (i) la fabricación de un compuesto de la fórmula III de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal del mismo; la fabricación de un compuesto de la fórmula IV de acuerdo con la reivindicación 5, o una sal del mismo, o
- (ii) la fabricación de un compuesto de la fórmula V de acuerdo con la reivindicación 8, o una sal del mismo, siempre que en los materiales de partida e intermediarios de las fórmulas III y IV, R₃ sea hidrógeno; la fabricación de un compuesto de la fórmula VII de acuerdo con la reivindicación 13, o una sal del mismo; la fabricación de un compuesto de la fórmula VIII de acuerdo con la reivindicación 16, o una sal del mismo; la fabricación de un lactol de la fórmula X de acuerdo con la reivindicación 19, o una sal del mismo; la fabricación de una lactona de la fórmula XI de acuerdo con la reivindicación 24, o una sal del mismo; la fabricación de un compuesto de la fórmula XIII de acuerdo con la reivindicación 27, o una sal del mismo; la fabricación de un compuesto de la fórmula XIV de acuerdo con la reivindicación 30, o una sal del mismo; y la desprotección del mismo de acuerdo con la reivindicación 31 para dar lugar a un compuesto de la fórmula XV o una sal del mismo, y, opcionalmente, convertir un compuesto libre de la fórmula XV a una sal del mismo, o una sal del mismo a una sal diferente a la inicialmente obtenida.

33. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 32, en donde el compuesto de la fórmula XV es (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-amino-N-(2-carbamoil-2-metilpropil)-4-hidroxi-2-isopropil-7-[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)-bencil]-8-metilnonanamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende utilizar materiales de partida e intermediarios con los correspondientes sustituyentes.

34. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto en la fórmula XVI,



15 en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula IV,



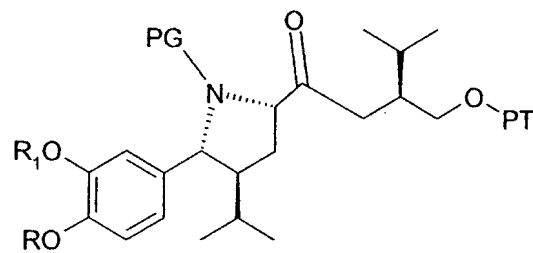
en donde

- 25 R es hidrógeno, alquilo C₁-C₇ o alcoxialquilo C₁-C₇;
R₁ es hidrógeno, alquilo C₁-C₇ o alcoxialquilo C₁-C₇;
R₃ es hidrógeno; y

PG es un grupo amino-protector; o una sal del mismo, en presencia de un oxidante para dar lugar a un compuesto de la fórmula XVI o una sal del mismo.

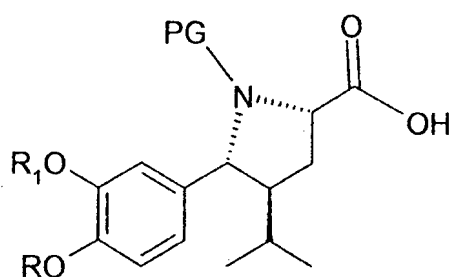
30

35. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula XVII



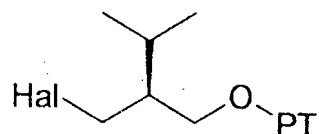
(XVII)

en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula XVI,



(XVI)

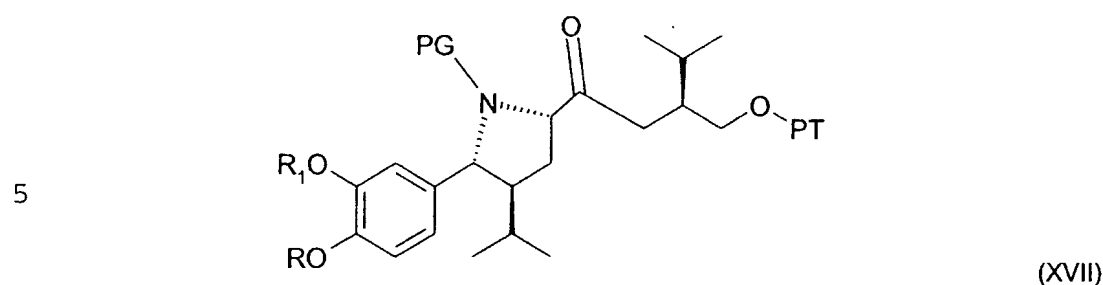
en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, primero con un reactivo capaz de activar el grupo carboxilo y después con un derivado metalo-orgánico de la fórmula VI,



(VI)

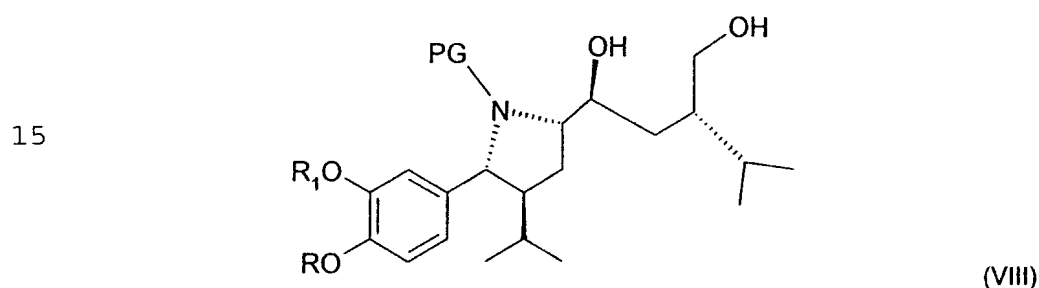
en donde Hal es halógeno, y PT es un grupo hidroxilo-protector.

36. Un compuesto de la fórmula XVII,



10 en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, y PT es un grupo hidroxilo-protector, o una sal del mismo.

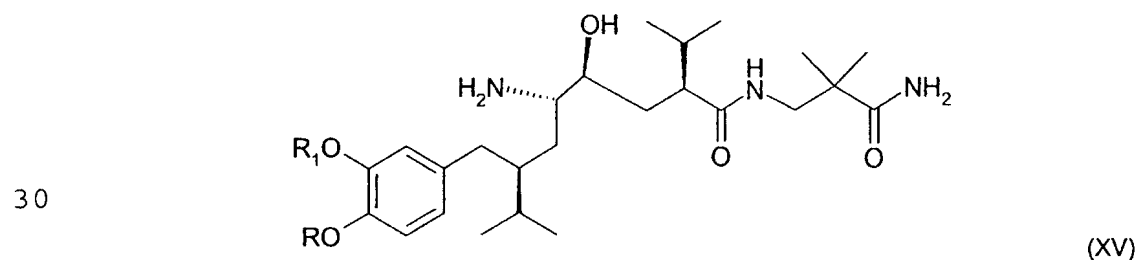
37. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula VIII,



20 en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que comprende reducir un compuesto de la fórmula XVII como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 35 o 36 bajo condiciones estereoselectivas y desproteger parcialmente el compuesto resultante mediante la eliminación del grupo

25 hidroxilo-protector PT, o una sal de mismo.

38. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto la fórmula XV,

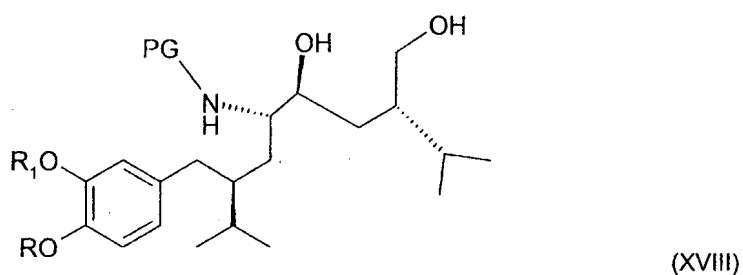


en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que comprende los pasos de:

5 (i) la fabricación de un compuesto de la fórmula III de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal del mismo; la fabricación de un compuesto de la fórmula IV de acuerdo con la reivindicación 5, o una sal del mismo, o

(ii) la fabricación de un compuesto de la fórmula XVI de acuerdo con la reivindicación 34, o una sal del mismo, siempre que en los materiales de partida e intermedios de fórmulas III y IV, R₃ sea hidrógeno; la fabricación de un compuesto de la fórmula XVII de acuerdo con la reivindicación 35, o una sal del mismo; la fabricación de un compuesto de la fórmula VIII de acuerdo con la reivindicación 37, o una sal del mismo; la fabricación de un lactol de la fórmula X de acuerdo con la reivindicación 19, o una sal del mismo; la fabricación de una lactona de la fórmula XI de acuerdo con la reivindicación 24, o una sal del mismo; la fabricación de un compuesto de la fórmula XIII de acuerdo con la reivindicación 27, o una sal del mismo; la fabricación de un compuesto de la fórmula XIV de acuerdo con la reivindicación 30, o una sal del mismo; y la desprotección del mismo de acuerdo con la reivindicación 31 para dar lugar a un compuesto de la fórmula XV o una sal del mismo, y, opcionalmente, convertir un compuesto libre de la fórmula XV a una sal de mismo, o una sal del mismo a una sal diferente a la inicialmente obtenida.

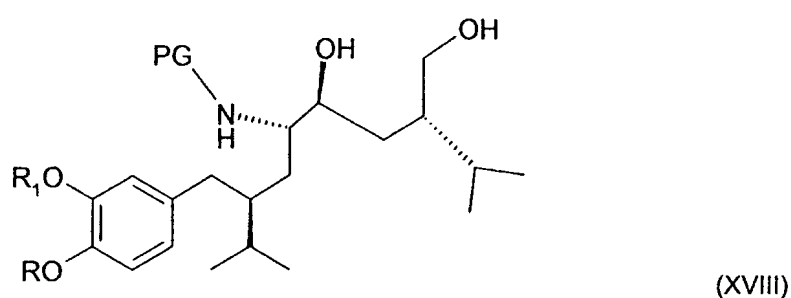
39. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula XVIII,



en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal

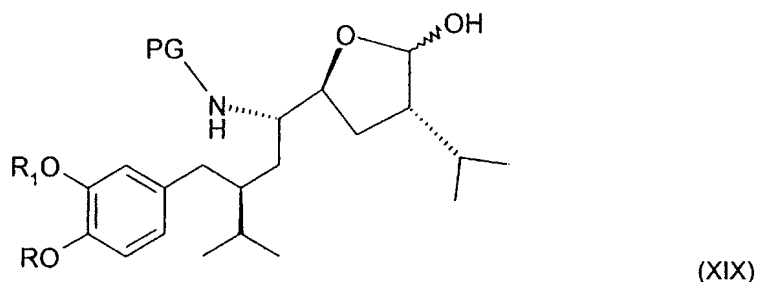
del mismo, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula VIII como se definió en la reivindicación 37, mediante abertura reductiva o hidrogenolítica del anillo pirrolidina.

40. Un compuesto de la fórmula XVIII,



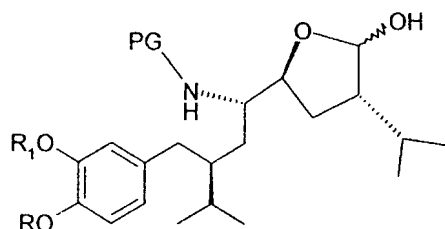
en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo.

41. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula XIX,



en donde R, R₁, y PG son como se definen para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que comprende oxidar un compuesto de la fórmula XVIII, como se definió en las reivindicaciones 39 o 40, para dar lugar al lactol de la fórmula XIX, o una sal del mismo.

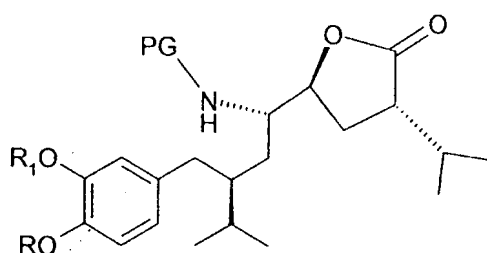
42. Un lactol de la fórmula XIX,



(XIX)

en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo.

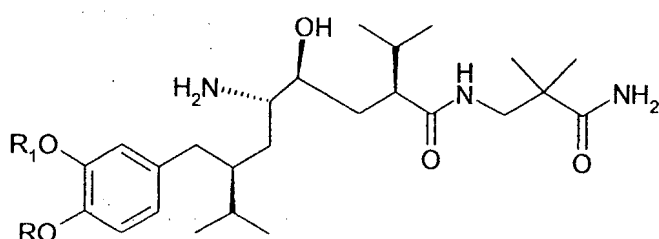
43. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto lactona de la fórmula XX,



(XX)

en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que comprende oxidar un lactol de la fórmula XIX, tal y como se definió en las reivindicaciones 41 o 42, para dar lugar a un compuesto de la fórmula XX, o una sal del mismo.

44. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula XV,



(XV)

en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que comprende los pasos de:

(i) la fabricación de un compuesto de la fórmula III de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal del mismo; la fabricación de un compuesto de la fórmula IV de acuerdo con la reivindicación 5, o una sal del mismo;

y después:

5

a) ya sea la fabricación de un compuesto de la fórmula V, o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 8; la fabricación de un compuesto de la fórmula VII, o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 13, o la fabricación de un compuesto de la fórmula VIII, o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 16;

10

b) la fabricación de un compuesto de la fórmula XVI de acuerdo con la reivindicación 34, o una sal del mismo, siempre que en los materiales de partida e intermediarios de las fórmulas III y IV R_3 sea hidrógeno; la fabricación de un compuesto de la fórmula XVII de acuerdo con la reivindicación 35 o una sal del mismo, y la fabricación de un compuesto de la fórmula VIII, o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 37,

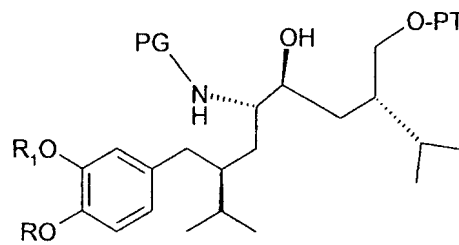
15

seguido por la fabricación, a partir de un compuesto de la fórmula VIII o una sal del mismo, obtenido de acuerdo con la variante a) o variante b), de un compuesto de la fórmula XVIII o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 39; la fabricación de un compuesto de la fórmula XIX o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 41; la fabricación de un compuesto de la fórmula XX o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 43; la fabricación de un compuesto de la fórmula XIV o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 30, y la desprotección del mismo de acuerdo con la reivindicación 31 para dar lugar a un compuesto de la fórmula XV o una sal del mismo, y, opcionalmente, convertir un compuesto libre de la fórmula XV a una sal del mismo, o una sal del mismo a una sal diferente a la inicialmente obtenida.

25

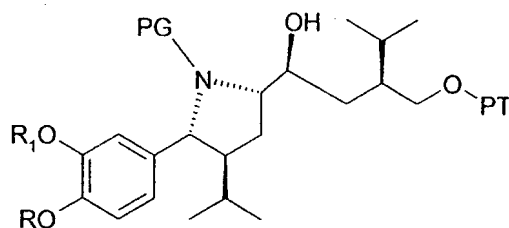
30

45. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula XXI,



(XXI)

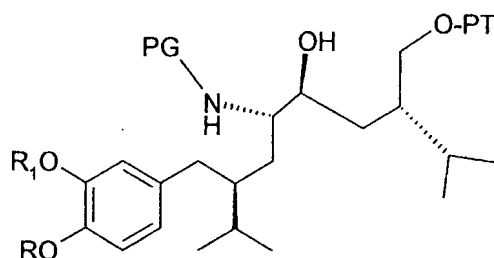
en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, y PT es un grupo hidroxi-protector, o una sal del mismo, a partir de un compuesto de la fórmula VII,



(VII)

en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula XXI, y PT es un grupo hidroxi-protector, a través de una abertura de anillo reductiva o hidrogenolítica.

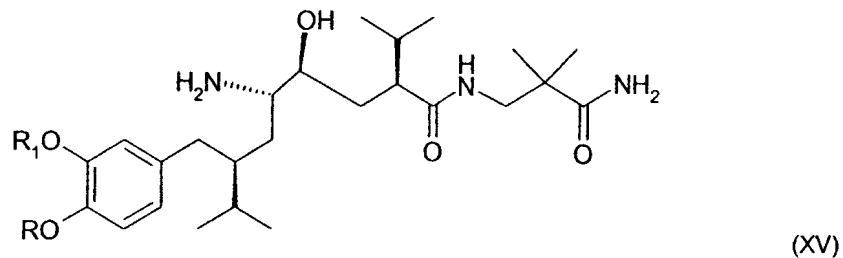
46. Un compuesto de la fórmula XXI,



(XXI)

en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula I, en cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, y PT es un grupo hidroxi-protector, o una sal del mismo.

47. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula XV,



10 en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que comprende los pasos de:

15 (i) la fabricación de un compuesto de la fórmula III de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal del mismo; la fabricación de un compuesto de la fórmula IV de acuerdo con la reivindicación 5, o una sal del mismo;

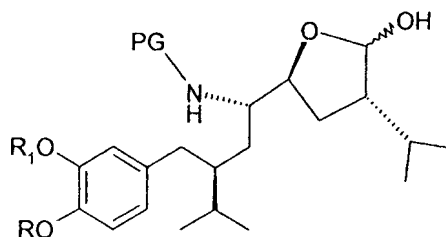
20 (ii) la fabricación de un compuesto de la fórmula V o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 8; la fabricación de un compuesto de la fórmula VII o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 13; la fabricación de un compuesto de la fórmula XXI o una sal de mismo, de acuerdo con la reivindicación 45; la fabricación de un compuesto de la fórmula XVIII, o una sal del mismo, mediante la eliminación del grupo hidroxi-protector P'T de acuerdo con la reivindicación 39; la fabricación de un compuesto de la fórmula XIX o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 41; la fabricación de un compuesto de la fórmula XX o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 43; la fabricación de un compuesto de la fórmula XIV o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 30, y la desprotección del mismo de acuerdo con la reivindicación 31 para dar lugar a un compuesto de la fórmula XV, o una sal del mismo, y, opcionalmente, convertir un compuesto libre de la fórmula XV a una sal de mismo, o una sal del mismo a una sal diferente a la inicialmente obtenida.

30

17

48. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula XIX,

5

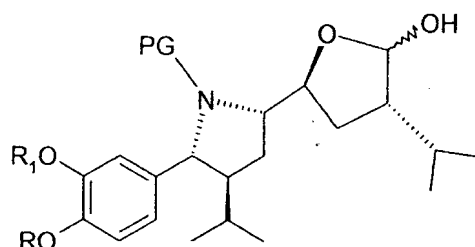


(XIX)

10

en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula X,

15



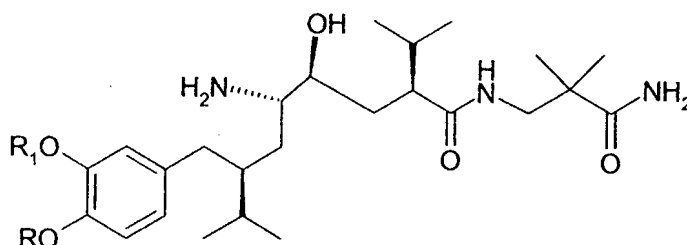
(X)

20

en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, bajo abertura de anillo reductiva o hidrogenolítica.

25

49. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula XV,



(XV)

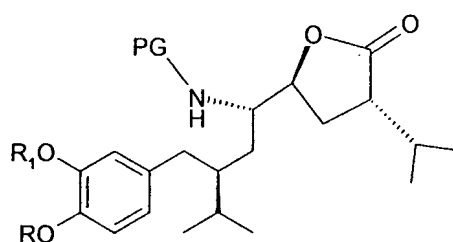
30

en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que comprende los pasos de:

(i) la fabricación de un compuesto de la fórmula III de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal del mismo; la fabricación de un compuesto de la fórmula IV de acuerdo con la reivindicación 5, o una sal del mismo;

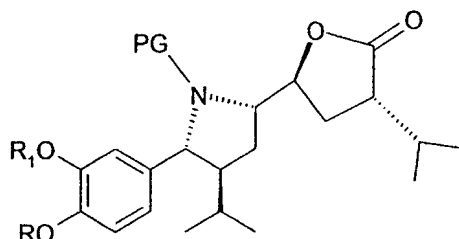
(ii) la fabricación de un compuesto de la fórmula V o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 8; la fabricación de un compuesto de la fórmula VII o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 13; la fabricación de un compuesto de la fórmula VIII o una sal de mismo, de acuerdo con la reivindicación 16; la fabricación de un compuesto de la fórmula X, o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 19; la fabricación de un compuesto de de la fórmula XIX o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 48; la fabricación de un compuesto de la fórmula XX o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 43; la fabricación de un compuesto de la fórmula XIV o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 30, y la desprotección del mismo de acuerdo con la reivindicación 31 para dar lugar a un compuesto de la fórmula XV, o una sal del mismo, y, opcionalmente, convertir un compuesto libre de la fórmula XV a una sal del mismo, o una sal del mismo a una sal diferente a la inicialmente obtenida.

50. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula XX,



(XX)

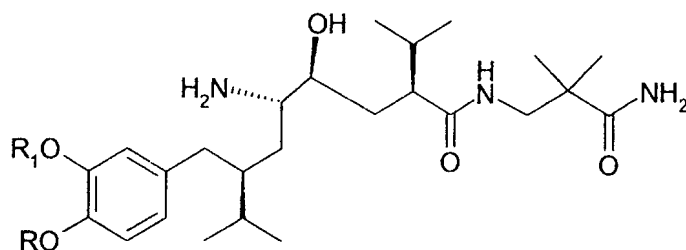
en donde R , R_1 , y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula XI,



(XI)

en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, mediante abertura de anillo reductiva o hidrogenolítica.

- 5 51. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula XV,



(XV)

en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que comprende los pasos de:

15

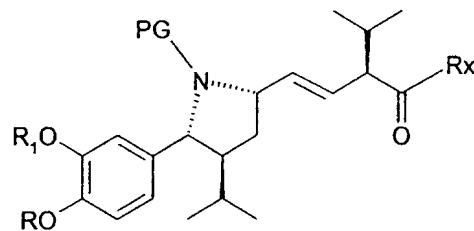
(i) la fabricación de un compuesto de la fórmula III de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal del mismo; la fabricación de un compuesto de la fórmula IV de acuerdo con la reivindicación 5, o una sal del mismo;

20

(ii) la fabricación de un compuesto de la fórmula V o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 8; la fabricación de un compuesto de la fórmula VII o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 13; la fabricación de un compuesto de la fórmula VIII o una sal de mismo, de acuerdo con la reivindicación 16; la fabricación de un compuesto de la fórmula X, o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 19; la fabricación de un compuesto de la fórmula XI o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 24; la fabricación de un compuesto de la fórmula XX o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 50; la fabricación de un compuesto de la fórmula XIV o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 30, y la desprotección del mismo de acuerdo con la reivindicación 31 para dar lugar a un compuesto de la fórmula XV, o una sal del mismo, y, opcionalmente, convertir un compuesto libre de la fórmula XV a una sal del mismo, o una sal del mismo a una sal diferente a la inicialmente obtenida.

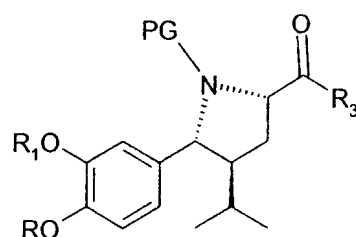
30

52. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula XXIII,



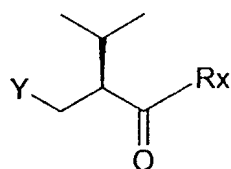
(XXIII)

en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, y Rx es hidroxilo, hidroxilo protegido, amino o NH-CH₂C(CH₃)₂-CONH₂, o una sal del mismo, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula V,



(V)

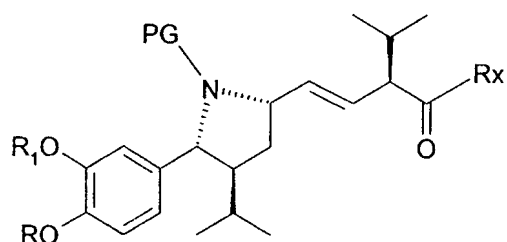
en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4 y R₃ es hidrógeno, o una sal del mismo, con un compuesto de la fórmula XXII,



(XXII)

en donde Y es PH₃P⁺ o (AlkO)₂P(O) en donde Alk es alquilo C₁-C₇ y Rx es hidroxilo, hidroxilo protegido, amino o NH-CH₂C(CH₃)₂-CONH₂.

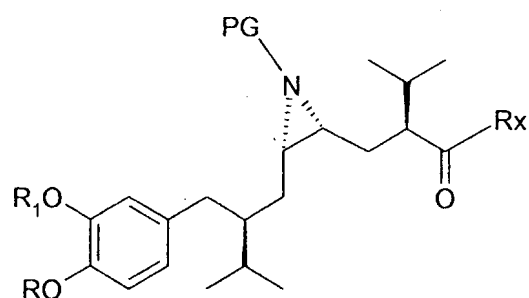
53. Un compuesto de la fórmula XXIII,



(XXIII)

en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, y Rx es hidroxí, hidroxí protegido, amino o NH-CH₂C(CH₃)₂-CONH₂, o una sal del mismo

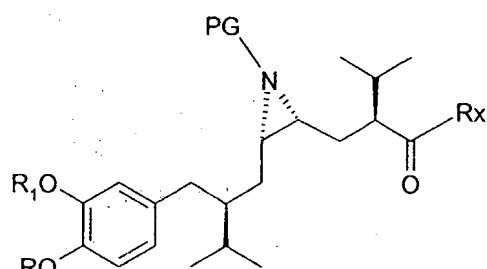
54. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula XXIV,



(XXIV)

en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, y Rx es hidroxí, hidroxí protegido, amino o NH-CH₂C(CH₃)₂-CONH₂, o una sal del mismo, que comprende someter a un compuesto de la fórmula XXIII tal y como se define en la reivindicación 53, o una sal del mismo, a una abertura de anillo reductiva o hidrogenolítica.

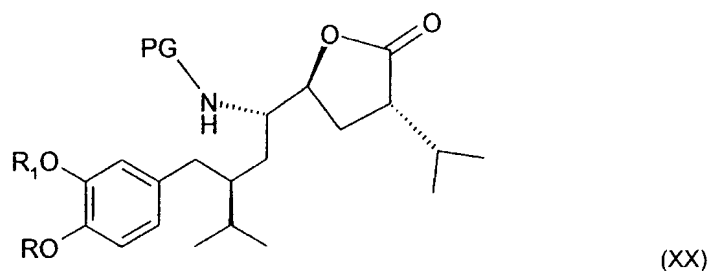
55. Un compuesto de la fórmula XXIV,



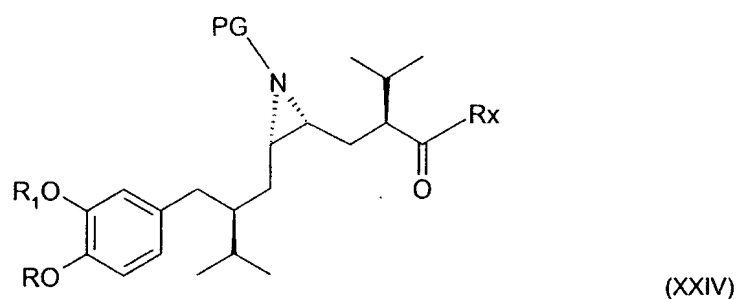
(XXIV)

en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, y Rx es hidroxil, hidroxil protegido, amino o NH-CH₂C(CH₃)₂-CONH₂, o una sal del mismo.

56. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto en la fórmula XX,

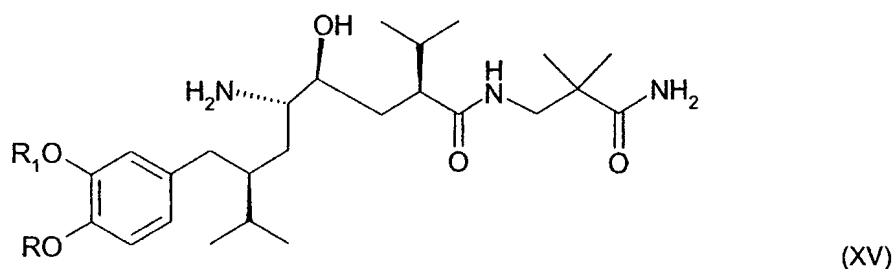


en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que comprende someter a un compuesto de la fórmula XXIV,



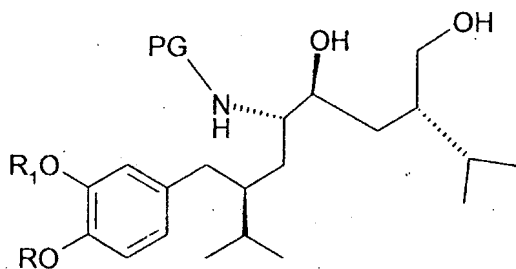
en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, y Rx es hidroxil, hidroxil protegido, amino o NH-CH₂C(CH₃)₂-CONH₂, o una sal del mismo, a una abertura de anillo.

57. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula XV,



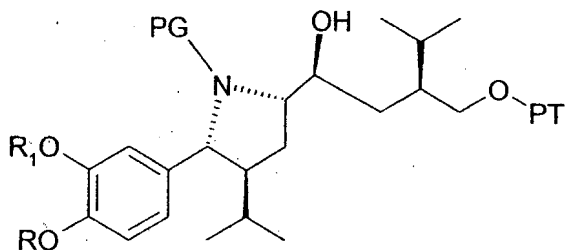
en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que comprende los pasos de:

- 5 (i) la fabricación de un compuesto de la fórmula III de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal del mismo; la fabricación de un compuesto de la fórmula IV de acuerdo con la reivindicación 5, o una sal del mismo;
- (ii) la fabricación de un compuesto de la fórmula V o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 8; la fabricación de un compuesto de la fórmula XXIII o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 52; la fabricación de un compuesto de la
- 10 fórmula XXIV o una sal de mismo, de acuerdo con la reivindicación 54; la fabricación de un compuesto de la fórmula XX, o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 56; la fabricación de un compuesto de la fórmula XIV o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 30, y la desprotección del mismo de acuerdo con la reivindicación 31 para dar lugar a un compuesto de la fórmula XV, o una sal del mismo, y, opcionalmente, convertir un compuesto libre de la fórmula XV a una sal de mismo, o una sal del mismo a una sal diferente a la inicialmente obtenida.
- 15 58. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula XVIII,



(XVIII)

- 25 en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que comprende hacer reaccionar un compuesto en la fórmula VII,

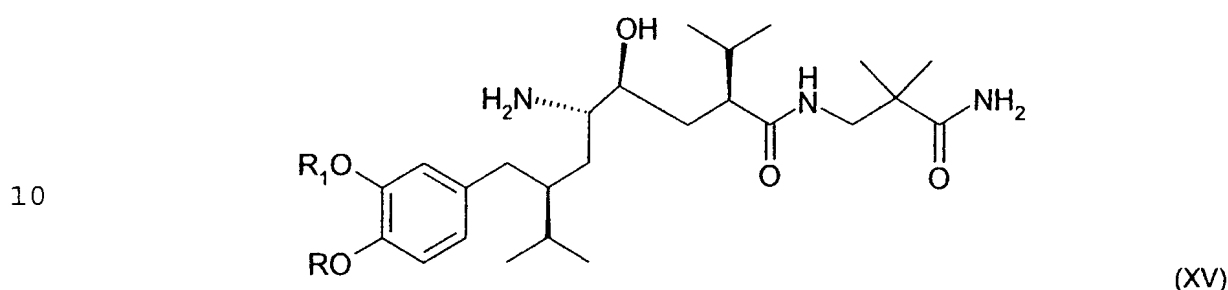


(VII)

en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, y PT es un grupo hidroxilo protector, o una sal del mismo, a través de abertura reductiva o hidrogenolítica del anillo de pirrolidina.

5

59. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula XV,



15 en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que comprende los pasos de:

20

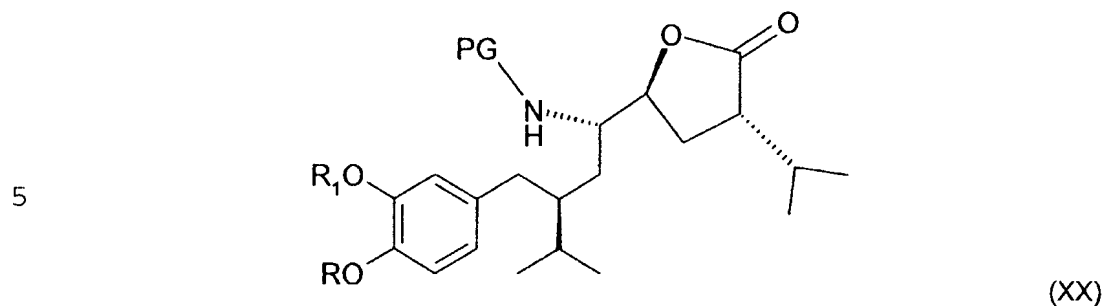
(i) la fabricación de un compuesto de la fórmula III de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal del mismo; la fabricación de un compuesto de la fórmula IV de acuerdo con la reivindicación 5, o una sal del mismo;

25

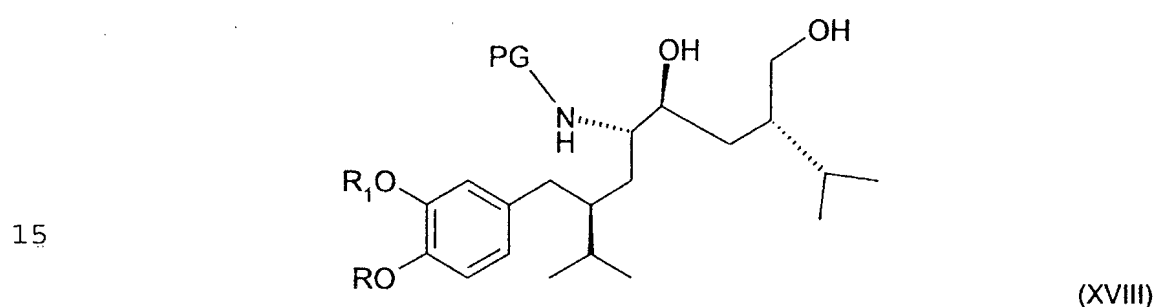
(ii) la fabricación de un compuesto de la fórmula V o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 8; la fabricación de un compuesto de la fórmula VII o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 13; la fabricación de un compuesto de la fórmula XVIII o una sal de mismo, de acuerdo con la reivindicación 58; la fabricación de un compuesto de la fórmula XIX, o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 41; la fabricación de un compuesto de la fórmula XX o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 43; la fabricación de un compuesto de la fórmula XIV o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 30, y la desprotección del mismo de acuerdo con la reivindicación 31 para dar lugar a un compuesto de la fórmula XV, o una sal del mismo, y, opcionalmente, convertir un compuesto libre de la fórmula XV a una sal del mismo, o una sal del mismo a una sal diferente a la inicialmente obtenida.

30

60. Un procedimiento para a fabricación de un compuesto lactona de la fórmula XX,

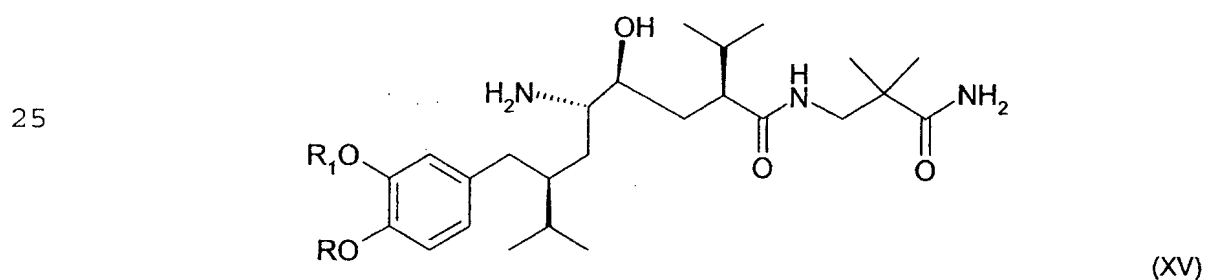


10 en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal de mismo, que comprende oxidar un compuesto de la fórmula XVIII,



20 en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal de mismo, para dar lugar a la lactona de la fórmula XX, o una sal del mismo.

61. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula XV,



30 en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que comprende los pasos de:

(i) la fabricación de un compuesto de la fórmula III de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal del mismo; la fabricación de un compuesto de la fórmula IV de acuerdo con la reivindicación 5, o una sal del mismo;

- 5 (ii) la fabricación de un compuesto de la fórmula V o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 8; la fabricación de un compuesto de la fórmula VII o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 13; la fabricación de un compuesto de la fórmula XVIII o una sal de mismo, de acuerdo con la reivindicación 58; la fabricación de un compuesto de la fórmula XX, o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 60; la fabricación de un compuesto de la fórmula XIV o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 30, y la desprotección del mismo de acuerdo con la reivindicación 31 para dar lugar a un compuesto de la fórmula XV, o una sal del mismo, y, opcionalmente, convertir un compuesto libre de la fórmula XV a una sal el mismo, o una sal del mismo a una sal diferente a la inicialmente obtenida.
- 10

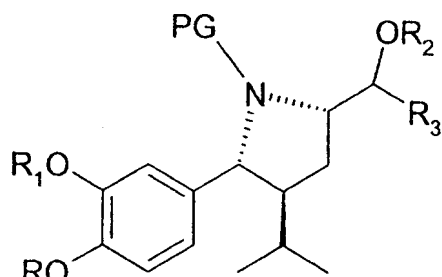
15

22

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

Primer Examen de Fondo

1. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula III:



(III)

en donde

R es hidrógeno, alquilo C₁-C₇ o alcoxialquilo C₁-C₇;

R₁ es hidrógeno, alquilo C₁-C₇ o alcoxialquilo C₁-C₇;

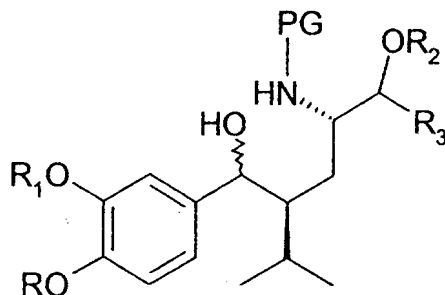
R₂ es hidrógeno o un grupo hidroxilo-protector;

- 15 R₃ es hidrógeno o alquilo C₁-C₇ no sustituido o sustituido; y

PG es un grupo amino-protector;

o una sal del mismo;

tal procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto en la fórmula I



(I)

- 25 en donde R, R₁, R₂, R₃ y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III, con un reactivo capaz de transformar el hidroxilo en la fórmula I a X, en donde X es un grupo distinto a hidroxilo o hidrógeno.

2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en donde en los compuestos de la fórmula III y los compuestos de la fórmula I:

R₁ es alcoxialquilo C₁-C₇;

R es alquilo C₁-C₇; y

R₃ es hidrógeno,

mientras que los restantes grupos son como se definieron en la reivindicación 1.

3. Un compuesto de la fórmula III tal y como se muestra en la reivindicación 1, en donde

R es hidrógeno, alquilo C₁-C₇ o alcoxialquilo C₁-C₇;

R₁ es hidrógeno, alquilo C₁-C₇ o alcoxialquilo C₁-C₇;

R₂ es hidrógeno o un grupo hidroxilo-protector;

R₃ es hidrógeno o alquilo C₁-C₇ no sustituido o sustituido; y

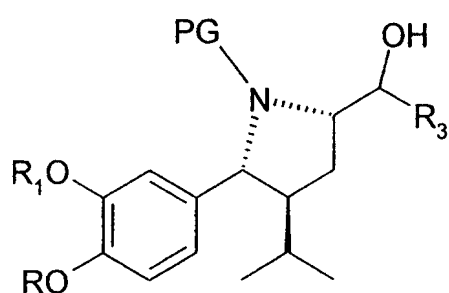
PG es un grupo amino-protector;

o una sal del mismo.

4. Un compuesto de la fórmula III de acuerdo con la reivindicación 3 con el nombre éster ter-butílico del ácido (1S, 3S, 5S)-5-ter-butoxicarboniloximetil-3-isopropil-2-

[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]pirrolidin-1-carboxílico, o una sal del mismo.

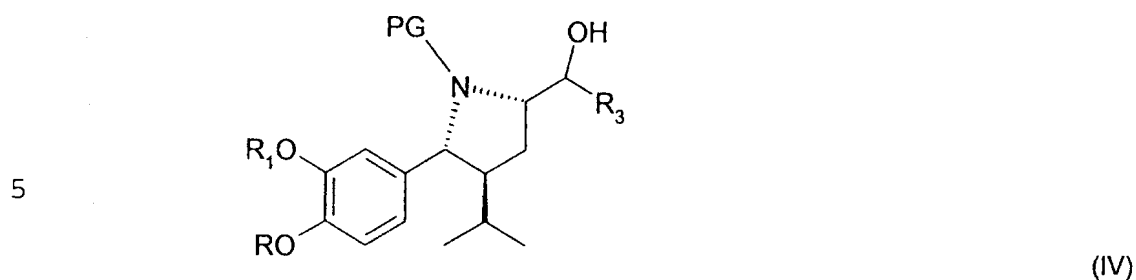
5. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula IV



(IV)

en donde R, R₁, R₃ y PG son como se definieron bajo la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que comprende remover el grupo hidroxilo-protector R₂ en el compuesto de la fórmula III o una sal del mismo.

6. Un compuesto de la fórmula IV:



en donde

R es hidrógeno, alquilo C₁-C₇ o alcoxialquilo C₁-C₇;

10 R₁ es hidrógeno, alquilo C₁-C₇ o alcoxialquilo C₁-C₇;

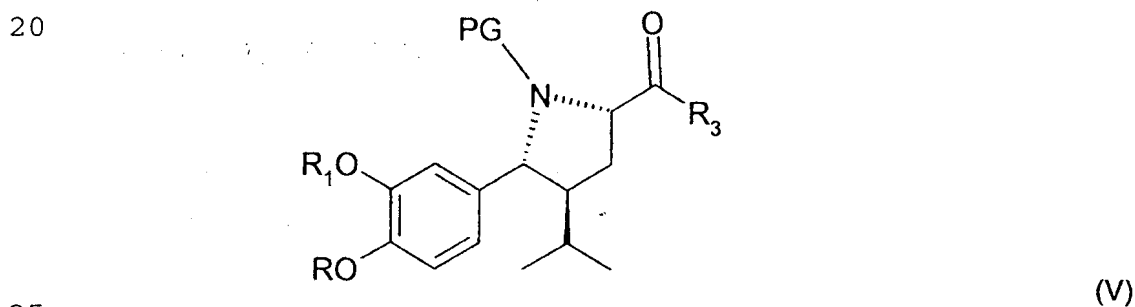
R₃ es hidrógeno o alquilo C₁-C₇ no sustituido o sustituido; y

PG es un grupo amino-protector;

o una sal del mismo.

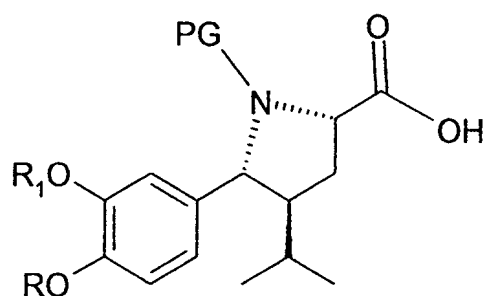
15 7. Un compuesto de la fórmula IV de acuerdo con la reivindicación 5 con el nombre éster ter-butílico del ácido (2R, 3S, 5S)-5-hidroximetil-3-isopropil-2-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-pirrolidin-1-carboxílico, o una sal del mismo.

8. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto oxo de la fórmula V,



en donde R, R₁, R₃ y PG son como se definieron bajo la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que comprende oxidar un compuesto de la fórmula IV, o una sal del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7; y en caso en el que R₃ en el

30 compuesto de la fórmula IV sea hidrógeno, la oxidación puede dar lugar directamente al compuesto oxo de la fórmula V o dar lugar primero a un ácido de la fórmula XVI,



(XVI)

en donde R, R₁, y PG son como se definieron anteriormente para un compuesto de la fórmula V, o una sal del mismo, el cual es reducido después con un agente de reducción para dar lugar al correspondiente aldehído de la fórmula V, en donde R₃ es hidrógeno y el resto de grupos son como se mencionaron anteriormente.

9. Un compuesto de la fórmula XVI tal y como se muestra en la reivindicación 8, en donde:

R es hidrógeno, alquilo C₁-C₇ o alcoxialquilo C₁-C₇;

R₁ es hidrógeno, alquilo C₁-C₇ o alcoxialquilo C₁-C₇;

PG es un grupo amino-protector;

o una sal del mismo.

10. Un compuesto de la fórmula XVI de acuerdo con la reivindicación 9 con el nombre de éster 1-ter-butílico del ácido (2R, 3S, 5S)-4-isopropil-5-[4-metoxi-3-(3 metoxi-propoxi)-fenil]pirrolidin-1,2-dicarboxílico, o una sal del mismo.

11. Un compuesto de la fórmula V tal y como se muestra en la reivindicación 8, en donde:

R es hidrógeno, alquilo C₁-C₇ o alcoxialquilo C₁-C₇;

R₁ es hidrógeno, alquilo C₁-C₇ o alcoxialquilo C₁-C₇;

R₃ es hidrógeno o alquilo C₁-C₇ no sustituido o sustituido; y

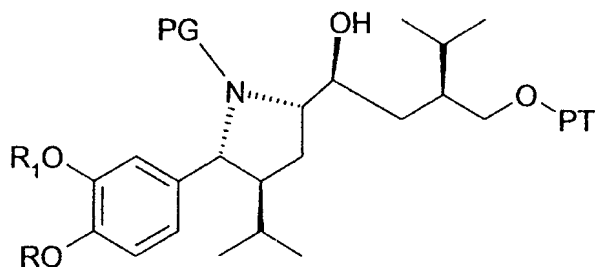
PG es un grupo amino-protector;

o una sal del mismo.

12. Un compuesto de la fórmula V de acuerdo con la reivindicación 11, con el nombre éster ter-butílico del ácido (2R, 3S, 5S)-5-formil-3-isopropil-2-[4-metoxi-3-(3 metoxi-propoxi)-fenil]-pirrolidin-1-carboxílico, o una sal del mismo.

13. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula VII,

5



10

(VII)

en donde R, R₁ y PG son como se definieron bajo la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, y PT es un grupo hidroxilo-protector, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula V tal y como se muestra en la reivindicación 8, en donde:

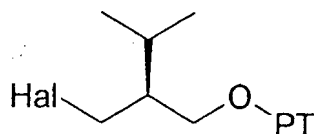
15 R es hidrógeno, alquilo C₁-C₇ o alcoxialquilo C₁-C₇;

R₁ es hidrógeno, alquilo C₁-C₇ o alcoxialquilo C₁-C₇;

R₃ es hidrógeno; y

PG es un grupo amino-protector, o una sal del mismo, bajo condiciones de Grignard o condiciones de tipo Grignard con un reactivo preparado mediante la reacción de

20 un compuesto de la fórmula VI,



(VI)

en donde Hal es halógeno y PT es un grupo hidroxilo-protector,

25 con un metal.

14. Un compuesto de la fórmula VII tal y como se muestra en la reivindicación 13 en donde

R es hidrógeno, alquilo C₁-C₇ o alcoxialquilo C₁-C₇;

30 R₁ es hidrógeno, alquilo C₁-C₇ o alcoxialquilo C₁-C₇;

R₃ es hidrógeno; y

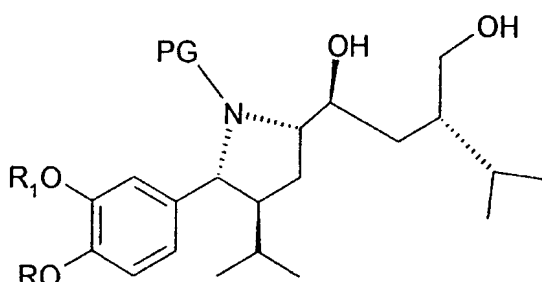
PG es un grupo amino-protector; o una sal del mismo.

15. Un compuesto de la fórmula VII de acuerdo con la reivindicación 14, con el nombre éster ter-butilico del ácido (2R, 3S, 5S)-5-((1S, 3S)-3-benciloximetil-1-hidroxi-4-metil-pentil)-3-isopropil-2-[4-metoxi-3-(3 metoxi-propoxi)-fenil]pirrolidin-1-carboxílico, o una sal del mismo.

5

16. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula VIII,

10



(VIII)

15 en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que comprende desproteger un compuesto de la fórmula VII de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15 mediante la eliminación del grupo hidroxi-protector PT.

20 17. Un compuesto de la fórmula VIII tal y como se muestra en la reivindicación 16, o una sal del mismo, en donde

R es hidrógeno, alquilo C₁-C₇ o alcoxialquilo C₁-C₇;

R₁ es hidrógeno, alquilo C₁-C₇ o alcoxialquilo C₁-C₇; y

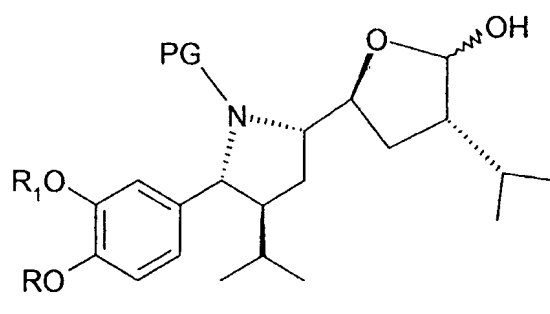
PG es un grupo amino-protector, o una sal del mismo.

25

18. Un compuesto de la fórmula VIII de acuerdo con la reivindicación 17, con el nombre éster ter-butilico del ácido (2R, 3S, 5S)-5-((1S,3S)-1-hidroximetil-3-hidroximetil-4-metil-pentil)-3-isopropil-2-[4-metoxi-3-(3 metoxi-propoxi)-fenil]pirrolidin-1-carboxílico, o una sal del mismo.

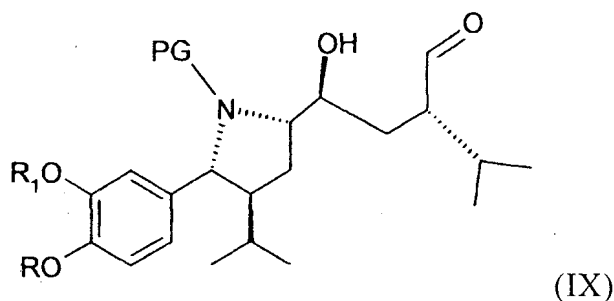
30

19. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto lactol de la fórmula X,



en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que comprende:

oxidar un compuesto de la fórmula VIII o una sal del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 16 a 18, en el grupo hidroxilo primario para dar lugar a un compuesto aldehído de la fórmula IX,



en donde R, R₁, y PG son como se definieron bajo la fórmula X anterior o una sal del mismo, el cual después cicla de forma espontánea para dar lugar a un lactol de la fórmula X, o una sal del mismo.

20. Un lactol de la fórmula X tal y como se muestra en la reivindicación 19, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R es hidrógeno, alquilo C₁-C₇ o alcoxialquilo C₁-C₇;

R₁ es hidrógeno, alquilo C₁-C₇ o alcoxialquilo C₁-C₇; y

PG es un grupo amino-protector, o una sal del mismo.

21. Un lactol de la fórmula X de acuerdo con la reivindicación 20, con el nombre éster ter-butilico del ácido (2R, 3S, 5S)-5-((2S, 4S)-5-hidroxi-4-isopropil-tetrahidrofurano-2-il)-3-isopropil-2-[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)-fenil]pirrolidin-1-carboxílico, o una sal del mismo.

5

22. Un compuesto aldehído de la fórmula IX tal y como se muestra en la reivindicación 19, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

R es hidrógeno, alquilo C₁-C₇ o alcoxialquilo C₁-C₇;

R₁ es hidrógeno, alquilo C₁-C₇ o alcoxialquilo C₁-C₇;

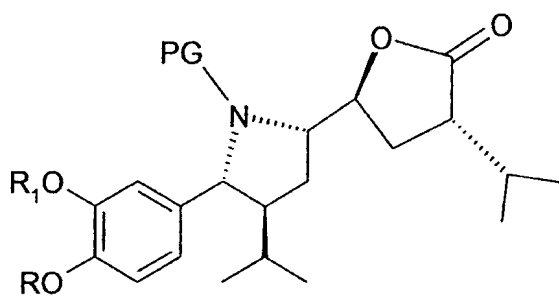
10 y PG es un grupo amino-protector, o una sal del mismo.

23. Un compuesto aldehído de la fórmula IX de acuerdo con la reivindicación 22, con el nombre éster ter-butilico del ácido (2R, 3S, 5S)-5-((1S,3S)-3-formil-1-hidroxi-4-metil-pentil)-2-[4-hidroxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-3-isopropil-pirrolidin-1-carboxílico, o una sal del mismo.

15

24. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto lactona de la fórmula XI

20



(XI)

25

en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, que comprende oxidar un compuesto de la fórmula X de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 19 o 21 para dar lugar a un compuesto de la fórmula XI, o una sal del mismo.

30

26

25. Un compuesto de la fórmula XI tal y como se muestra en la reivindicación 24, en donde

R es hidrógeno, alquilo C₁-C₇ o alcoxialquilo C₁-C₇;

R₁ es hidrógeno, alquilo C₁-C₇ o alcoxialquilo C₁-C₇;

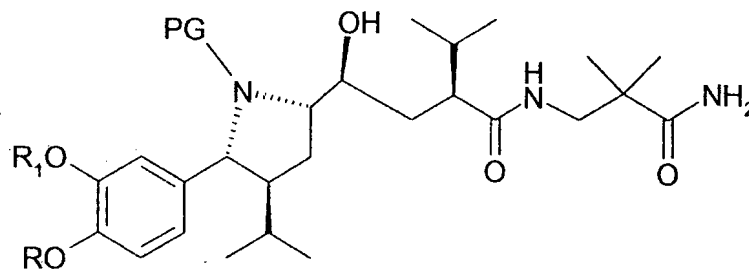
5 y PG es un grupo amino-protector, o una sal del mismo.

26. Un compuesto de la fórmula XI de acuerdo con la reivindicación 25, con el nombre éster ter-butílico del ácido (2R, 3S, 5S)-3-isopropil-5-((2S, 4S)-4-isopropil-5-oxo-tetrahidrofuran-2-il)-3-isopropil-2-[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)-fenil]pirrolidin-1-carboxílico, o una sal del mismo.

10

27. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula XIII,

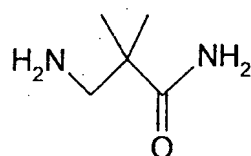
15



(XIII)

20 en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula XI como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 24 a 26, o una sal del mismo, con una amina de la fórmula XII,

25



(XII)

30 en donde el amido-nitrógeno puede hallarse opcionalmente protegido y el grupo protector después puede ser eliminado en el correspondiente compuesto protegido de la fórmula XIII, o una sal del mismo.

28. Un compuesto de la fórmula XIII como se muestra en la reivindicación 27, en donde:

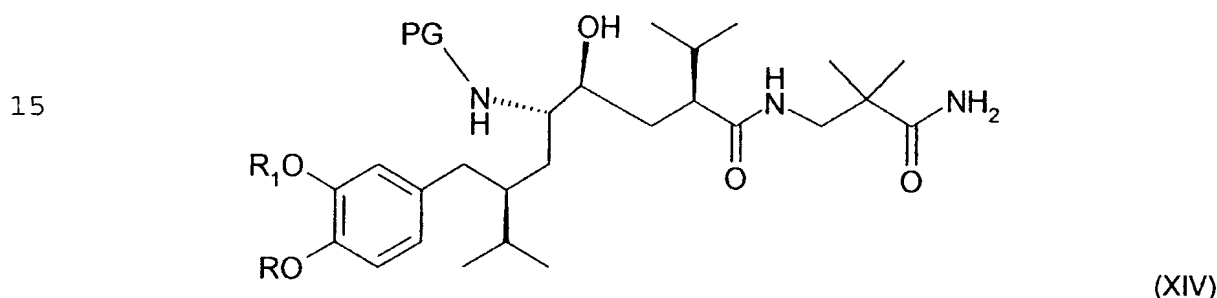
R es hidrógeno, alquilo C₁-C₇ o alcoxialquilo C₁-C₇i;

R₁ es hidrógeno, alquilo C₁-C₇ o alcoxialquilo C₁-C₇;

5 y PG es un grupo amino-protector, o una sal del mismo.

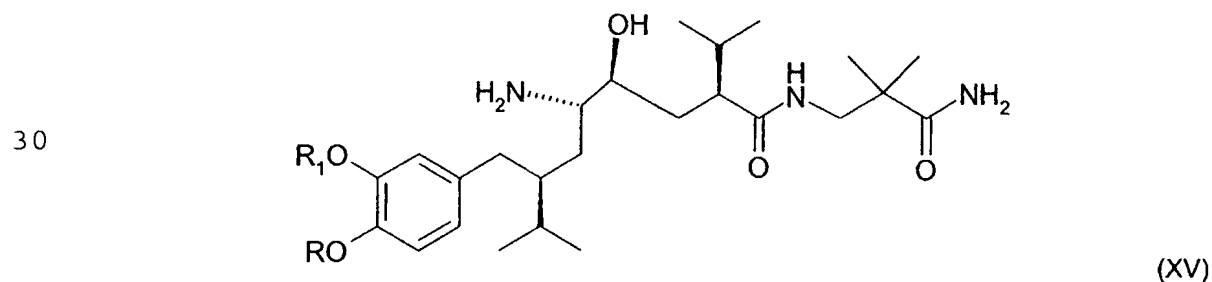
29. Un compuesto de la fórmula XIII de acuerdo con la reivindicación 28, con el nombre de éster ter-butílico del ácido (2R,3S,5S)-5-[(1S,3S)-3-(2-carbamoyl-2-metil-propilcarbamoyl)-1-hidroxi-4-metil-pentil]-3-isopropil-2-[4-metoxi-3-(3-metoxi-
10 propoxi)-fenil]pirrolidin-1-carboxílico, o una sal del mismo.

30. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula XIV,



20 en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que comprende abrir el anillo en un compuesto de la fórmula XIII tal y como se muestra en cualquiera de las reivindicaciones 27 a 29 a través de una abertura de anillo reductiva o hidrogenolítica para dar lugar a un compuesto de la fórmula
25 XIV, o una sal del mismo.

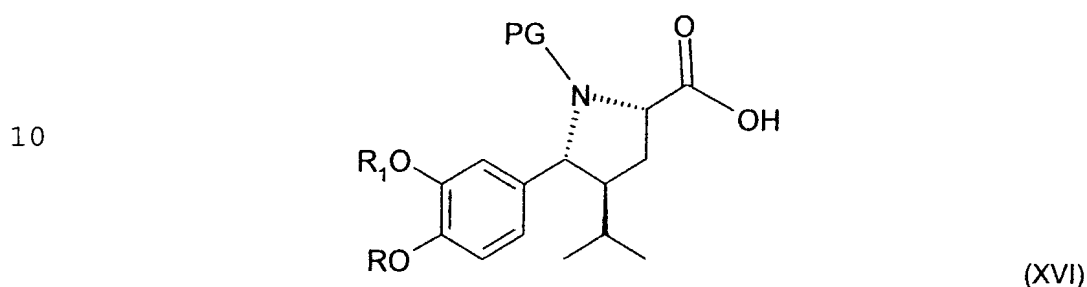
31. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula XV,



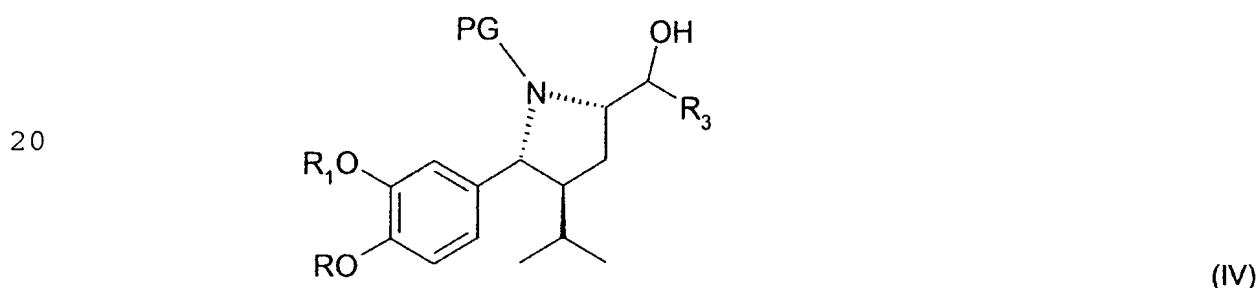
- en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que comprende abrir el anillo en un compuesto de la fórmula XIII como se muestra en cualquiera de las reivindicaciones 27 a 29 a través de una abertura de anillo reductiva o hidrogenolítica para dar lugar a un compuesto de la fórmula XIV, o una sal del mismo tal y como se define en la reivindicación 30, y remover el grupo protector PG; y, opcionalmente, convertir un compuesto libre de la fórmula XV a una sal del mismo o una sal del mismo a una sal diferente a la inicialmente obtenida.
32. Un procedimiento para la fabricación de la fórmula XV como se muestra en la reivindicación 31, en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 que comprende los pasos de:
- (i) la fabricación de un compuesto de la fórmula III de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal del mismo; la fabricación de un compuesto de la fórmula IV de acuerdo con la reivindicación 5, o una sal del mismo, o
- (ii) la fabricación de un compuesto de la fórmula V de acuerdo con la reivindicación 8, o una sal del mismo, siempre que en los materiales de partida e intermediarios de las fórmulas III y IV, R₃ sea hidrógeno; la fabricación de un compuesto de la fórmula VII de acuerdo con la reivindicación 13, o una sal del mismo; la fabricación de un compuesto de la fórmula VIII de acuerdo con la reivindicación 16, o una sal del mismo; la fabricación de un lactol de la fórmula X de acuerdo con la reivindicación 19, o una sal del mismo; la fabricación de una lactona de la fórmula XI de acuerdo con la reivindicación 24, o una sal del mismo; la fabricación de un compuesto de la fórmula XIII de acuerdo con la reivindicación 27, o una sal del mismo; la fabricación de un compuesto de la fórmula XIV de acuerdo con la reivindicación 30, o una sal del mismo; y la desprotección del mismo de acuerdo con la reivindicación 31 para dar lugar a un compuesto de la fórmula XV o una sal del mismo, y, opcionalmente, convertir un compuesto libre de la fórmula XV a una sal del mismo, o una sal del mismo a una sal diferente a la inicialmente obtenida.

33. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 32, en donde el compuesto de la fórmula XV es (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-amino-N-(2-carbamoil-2-metilpropil)-4-hidroxi-2-isopropil-7-[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)-bencil]-8-metilnonanamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende utilizar materiales de partida e intermediarios con los correspondientes sustituyentes.

34. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto en la fórmula XVI,



15 en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula IV,



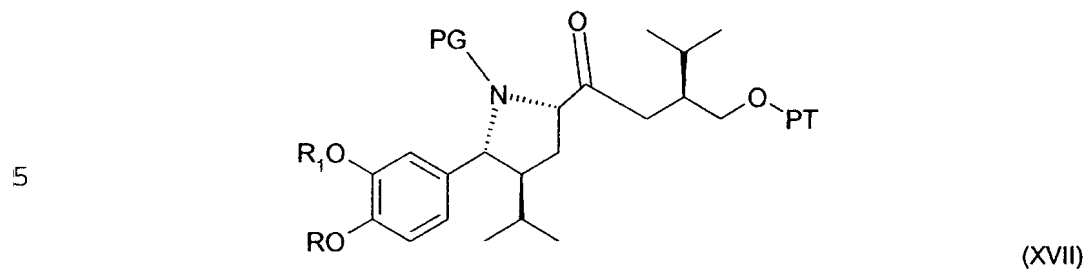
en donde

25 R es hidrógeno, alquilo C₁-C₇ o alcoxialquilo C₁-C₇;
R₁ es hidrógeno, alquilo C₁-C₇ o alcoxialquilo C₁-C₇;
R₃ es hidrógeno; y

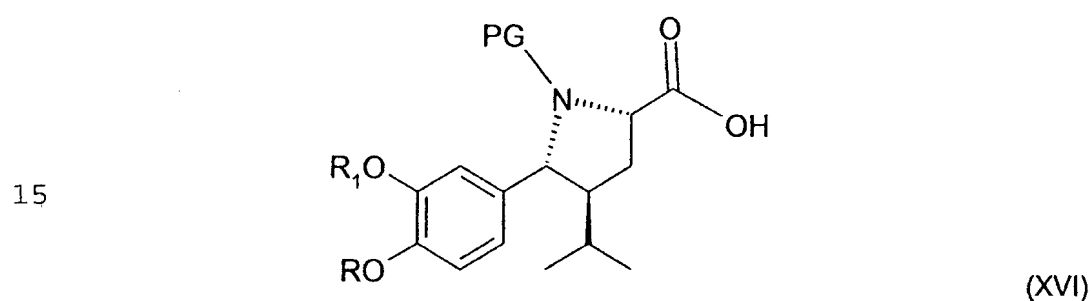
PG es un grupo amino-protector; o una sal del mismo, en presencia de un oxidante para dar lugar a un compuesto de la fórmula XVI o una sal del mismo.

30

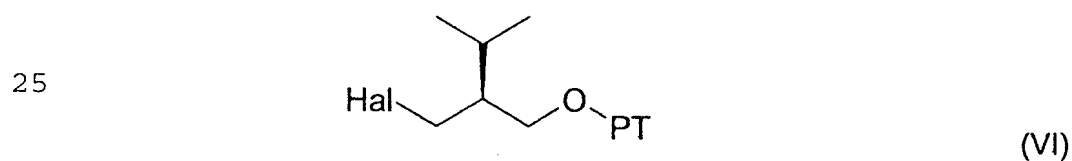
35. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula XVII



10 en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula XVI,



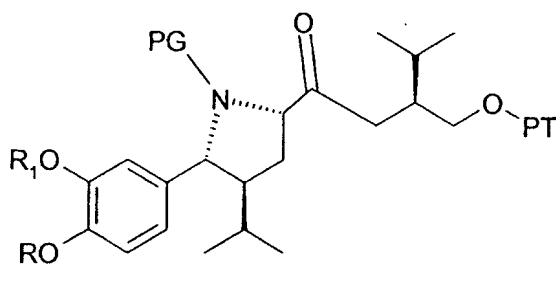
20 en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, primero con un reactivo capaz de activar el grupo carboxilo y después con un derivado metalo-orgánico de la fórmula VI,



en donde Hal es halógeno, y PT es un grupo hidroxilo-protector.

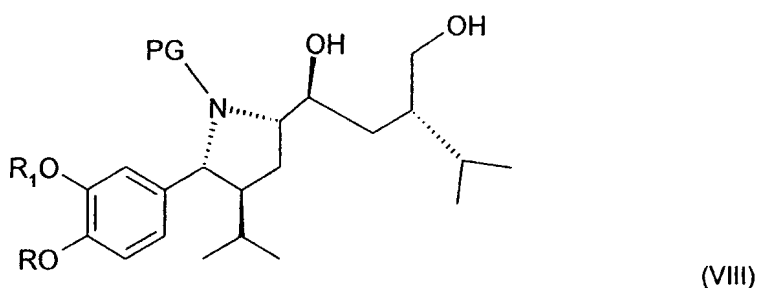
30

36. Un compuesto de la fórmula XVII,



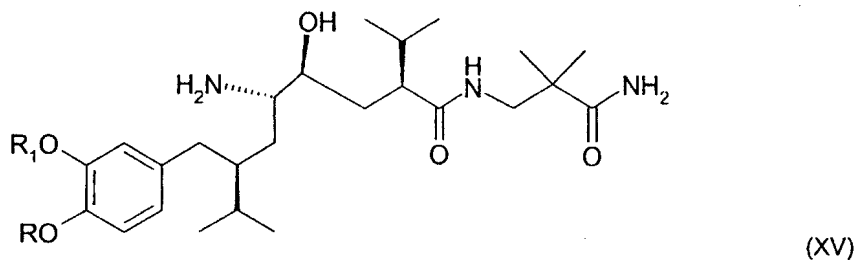
10 en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, y PT es un grupo hidroxilo-protector, o una sal del mismo.

37. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula VIII,



20 en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que comprende reducir un compuesto de la fórmula XVII como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 35 o 36 bajo condiciones estereoselectivas y desproteger parcialmente el compuesto resultante mediante la eliminación del grupo hidroxilo-protector PT, o una sal de mismo.

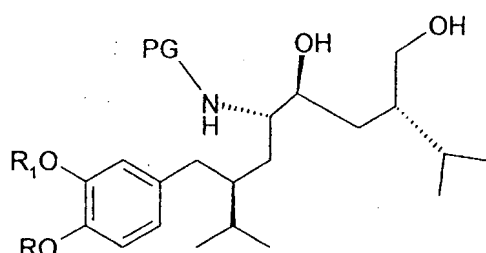
25 38. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto la fórmula XV,



en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que comprende los pasos de:

- 5 (i) la fabricación de un compuesto de la fórmula III de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal del mismo; la fabricación de un compuesto de la fórmula IV de acuerdo con la reivindicación 5, o una sal del mismo, o
- (ii) la fabricación de un compuesto de la fórmula XVI de acuerdo con la reivindicación 34, o una sal del mismo, siempre que en los materiales de partida e intermedios de fórmulas III y IV, R₃ sea hidrógeno; la fabricación de un compuesto de la fórmula XVII de acuerdo con la reivindicación 35, o una sal del mismo; la fabricación de un compuesto de la fórmula VIII de acuerdo con la reivindicación 37, o una sal del mismo; la fabricación de un lactol de la fórmula X de acuerdo con la reivindicación 19, o una sal del mismo; la fabricación de una lactona de la fórmula XI de acuerdo con la reivindicación 24, o una sal del mismo; la fabricación de un compuesto de la fórmula XIII de acuerdo con la reivindicación 27, o una sal del mismo; la fabricación de un compuesto de la fórmula XIV de acuerdo con la reivindicación 30, o una sal del mismo; y la desprotección del mismo de acuerdo con la reivindicación 31 para dar lugar a un compuesto de la fórmula XV o una sal del mismo, y, opcionalmente, convertir un compuesto libre de la fórmula XV a una sal de mismo, o una sal del mismo a una sal diferente a la inicialmente obtenida.

39. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula XVIII,

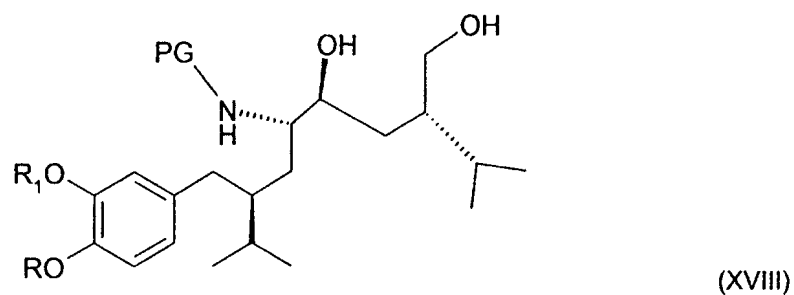


(XVIII)

en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal

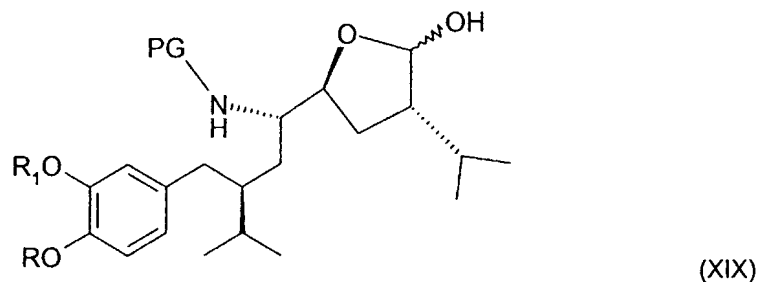
del mismo, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula VIII como se definió en la reivindicación 37, mediante abertura reductiva o hidrogenolítica del anillo pirrolidina.

40. Un compuesto de la fórmula XVIII,



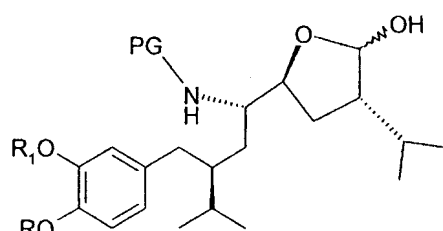
en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo.

41. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula XIX,



en donde R, R₁, y PG son como se definen para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que comprende oxidar un compuesto de la fórmula XVIII, como se definió en las reivindicaciones 39 o 40, para dar lugar al lactol de la fórmula XIX, o una sal del mismo.

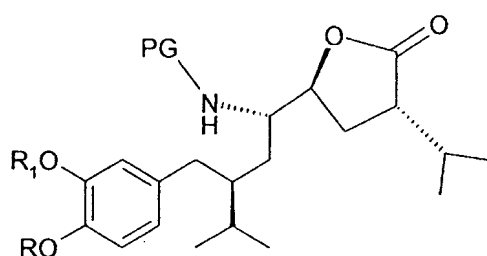
42. Un lactol de la fórmula XIX,



(XIX)

en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo.

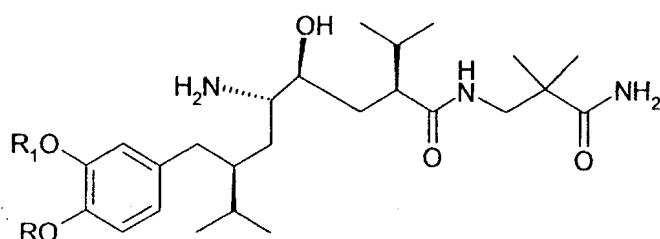
43. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto lactona de la fórmula XX,



(XX)

en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que comprende oxidar un lactol de la fórmula XIX, tal y como se definió en las reivindicaciones 41 o 42, para dar lugar a un compuesto de la fórmula XX, o una sal del mismo.

44. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula XV,



(XV)

en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que comprende los pasos de:

(i) la fabricación de un compuesto de la fórmula III de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal del mismo; la fabricación de un compuesto de la fórmula IV de acuerdo con la reivindicación 5, o una sal del mismo;

y después:

5

a) ya sea la fabricación de un compuesto de la fórmula V, o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 8; la fabricación de un compuesto de la fórmula VII, o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 13, o la fabricación de un compuesto de la fórmula VIII, o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 16;

10

b) la fabricación de un compuesto de la fórmula XVI de acuerdo con la reivindicación 34, o una sal del mismo, siempre que en los materiales de partida e intermediarios de las fórmulas III y IV R_3 sea hidrógeno; la fabricación de un compuesto de la fórmula XVII de acuerdo con la reivindicación 35 o una sal del mismo, y la fabricación de un compuesto de la fórmula VIII, o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 37,

15

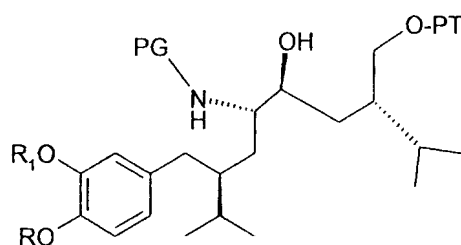
seguido por la fabricación, a partir de un compuesto de la fórmula VIII o una sal del mismo, obtenido de acuerdo con la variante a) o variante b), de un compuesto de la fórmula XVIII o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 39; la fabricación de un compuesto de la fórmula XIX o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 41; la fabricación de un compuesto de la fórmula XX o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 43; la fabricación de un compuesto de la fórmula XIV o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 30, y la desprotección del mismo de acuerdo con la reivindicación 31 para dar lugar a un compuesto de la fórmula XV o una sal del mismo, y, opcionalmente, convertir un compuesto libre de la fórmula XV a una sal del mismo, o una sal del mismo a una sal diferente a la inicialmente obtenida.

25

30

45. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula XXI,

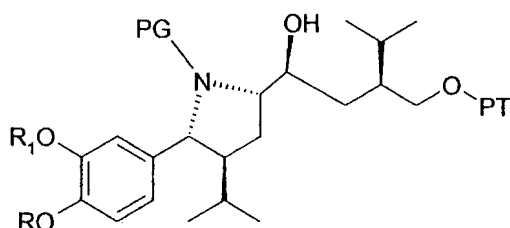
5



(XXI)

en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, y PT es un grupo hidroxiprotector, o una sal del mismo, a partir de un compuesto de la fórmula VII,

15



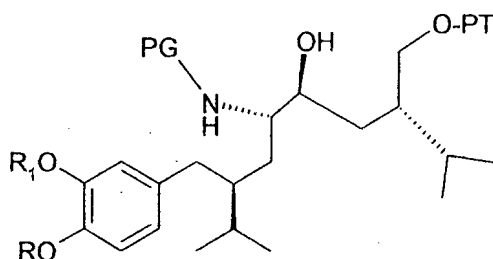
(VII)

en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula XXI, y PT es un grupo hidroxiprotector, a través de una abertura de anillo reductiva o hidrogenolítica.

20

46. Un compuesto de la fórmula XXI,

25

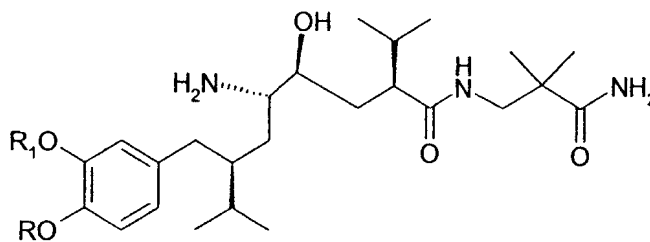


(XXI)

en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula I, en cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, y PT es un grupo hidroxiprotector, o una sal del mismo.

30

47. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula XV,



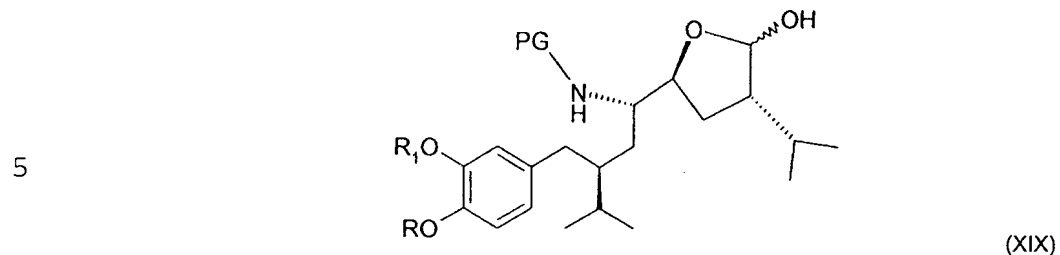
(XV)

en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que comprende los pasos de:

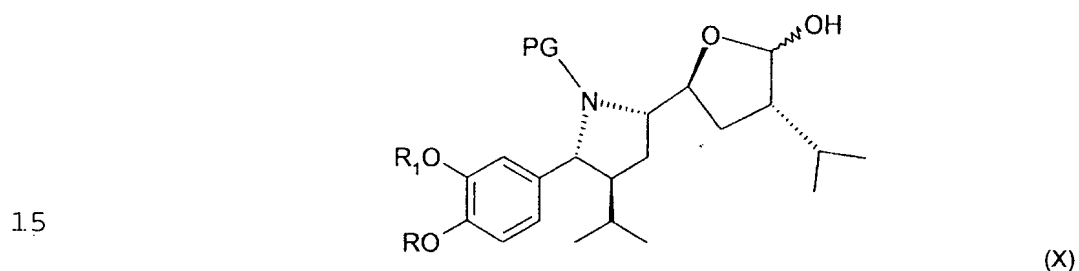
(i) la fabricación de un compuesto de la fórmula III de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal del mismo; la fabricación de un compuesto de la fórmula IV de acuerdo con la reivindicación 5, o una sal del mismo;

(ii) la fabricación de un compuesto de la fórmula V o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 8; la fabricación de un compuesto de la fórmula VII o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 13; la fabricación de un compuesto de la fórmula XXI o una sal de mismo, de acuerdo con la reivindicación 45; la fabricación de un compuesto de la fórmula XVIII, o una sal del mismo, mediante la eliminación del grupo hidroxi-protector PT de acuerdo con la reivindicación 39; la fabricación de un compuesto de la fórmula XIX o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 41; la fabricación de un compuesto de la fórmula XX o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 43; la fabricación de un compuesto de la fórmula XIV o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 30, y la desprotección del mismo de acuerdo con la reivindicación 31 para dar lugar a un compuesto de la fórmula XV, o una sal del mismo, y, opcionalmente, convertir un compuesto libre de la fórmula XV a una sal de mismo, o una sal del mismo a una sal diferente a la inicialmente obtenida.

48. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula XIX,

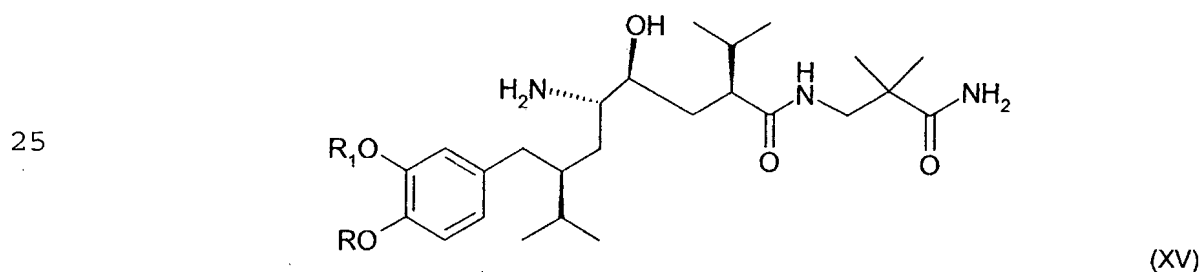


10 en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula X,



20 en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, bajo abertura de anillo reductiva o hidrogenolítica.

49. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula XV,



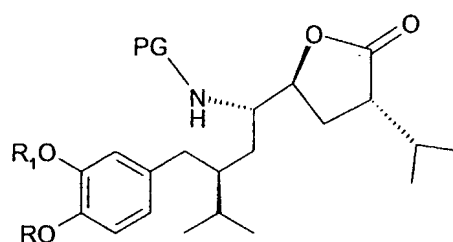
30 en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que comprende los pasos de:

(i) la fabricación de un compuesto de la fórmula III de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal del mismo; la fabricación de un compuesto de la fórmula IV de acuerdo con la reivindicación 5, o una sal del mismo;

(ii) la fabricación de un compuesto de la fórmula V o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 8; la fabricación de un compuesto de la fórmula VII o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 13; la fabricación de un compuesto de la fórmula VIII o una sal de mismo, de acuerdo con la reivindicación 16; la fabricación de un compuesto de la fórmula X, o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 19; la fabricación de un compuesto de de la fórmula XIX o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 48; la fabricación de un compuesto de la fórmula XX o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 43; la fabricación de un compuesto de la fórmula XIV o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 30, y la desprotección del mismo de acuerdo con la reivindicación 31 para dar lugar a un compuesto de la fórmula XV, o una sal del mismo, y, opcionalmente, convertir un compuesto libre de la fórmula XV a una sal del mismo, o una sal del mismo a una sal diferente a la inicialmente obtenida.

50. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula XX,

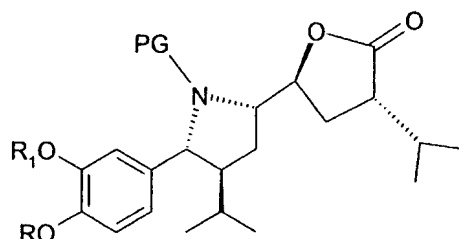
20



(XX)

en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula XI,

30

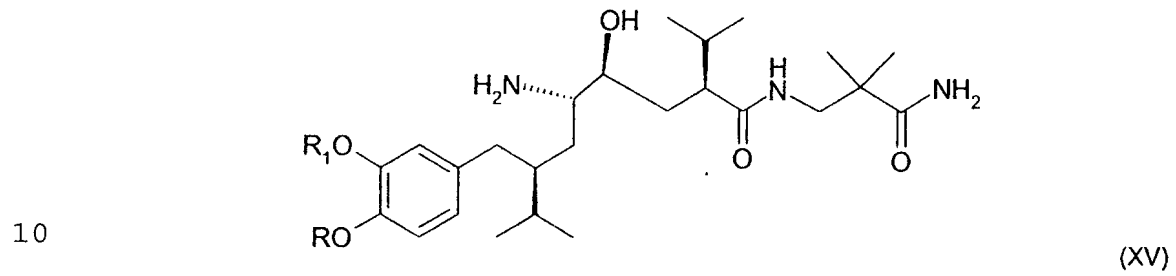


(XI)

33

en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, mediante abertura de anillo reductiva o hidrogenolítica.

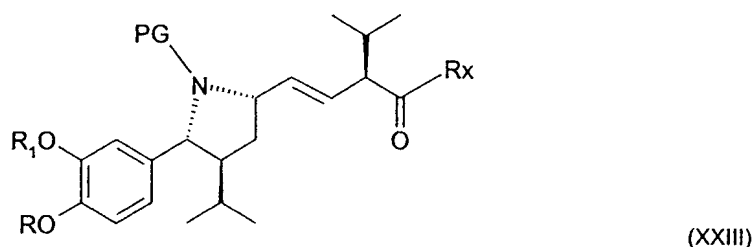
- 5 51. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula XV,



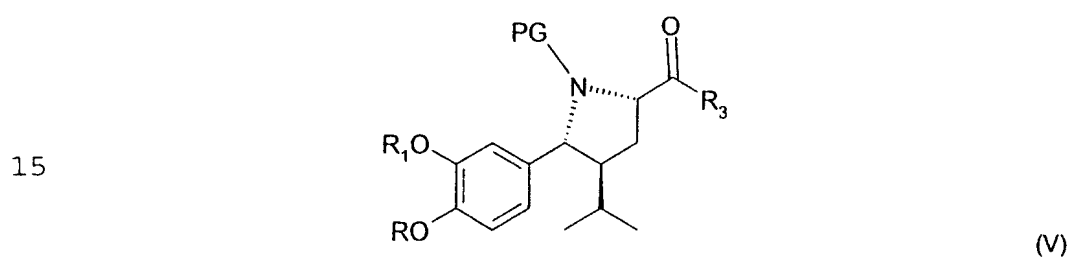
en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que comprende los pasos de:

- 15
- (i) la fabricación de un compuesto de la fórmula III de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal del mismo; la fabricación de un compuesto de la fórmula IV de acuerdo con la reivindicación 5, o una sal del mismo;
- 20
- (ii) la fabricación de un compuesto de la fórmula V o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 8; la fabricación de un compuesto de la fórmula VII o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 13; la fabricación de un compuesto de la fórmula VIII o una sal de mismo, de acuerdo con la reivindicación 16; la fabricación de un compuesto de la fórmula X, o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 19; la fabricación de un compuesto de la fórmula XI o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 24; la fabricación de un compuesto de la fórmula XX o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 50; la fabricación de un compuesto de la fórmula XIV o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 30, y la desprotección del mismo de acuerdo con la reivindicación 31 para dar lugar a un
- 25
- compuesto de la fórmula XV, o una sal del mismo, y, opcionalmente, convertir un compuesto libre de la fórmula XV a una sal del mismo, o una sal del mismo a una sal diferente a la inicialmente obtenida.
- 30

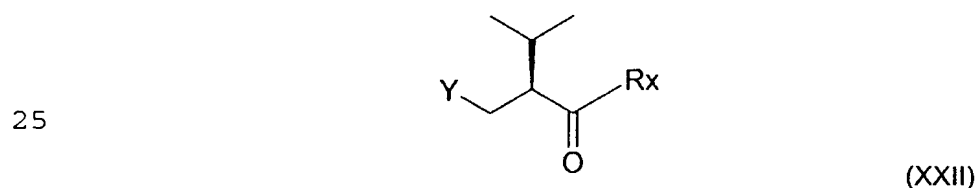
52. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula XXIII,



en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, y Rx es
10 hidroxí, hidroxí protegido, amino o NH-CH₂C(CH₃)₂-CONH₂, o una sal del mismo, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula V,

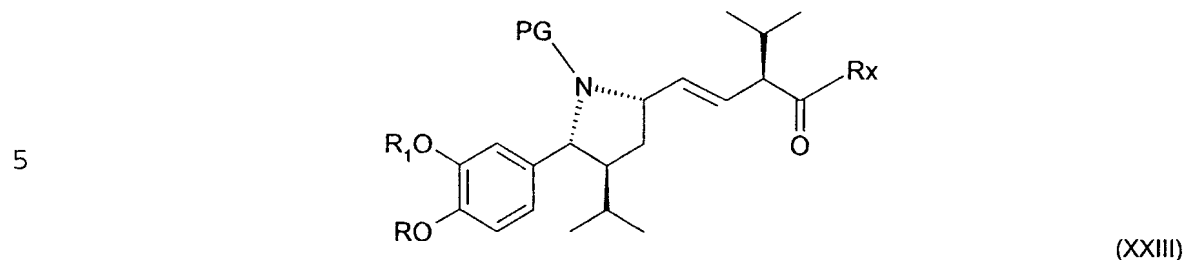


en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4 y R₃ es
20 hidrógeno, o una sal del mismo, con un compuesto de la fórmula XXII,



en donde Y es PH₃P⁺ o (AlkO)₂P(O) en donde Alk es alquilo C₁-C₇ y Rx es hidroxí,
30 hidroxí protegido, amino o NH-CH₂C(CH₃)₂-CONH₂.

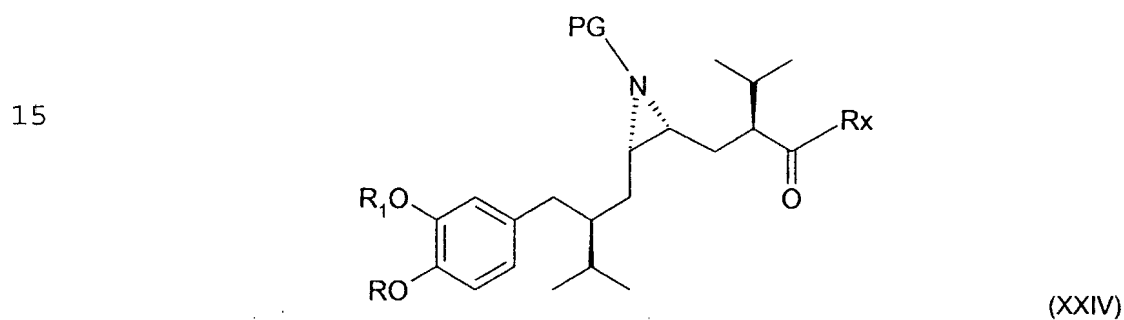
53. Un compuesto de la fórmula XXIII,



en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, y Rx es

10 hidroxí, hidroxí protegido, amino o NH-CH₂C(CH₃)₂-CONH₂, o una sal del mismo

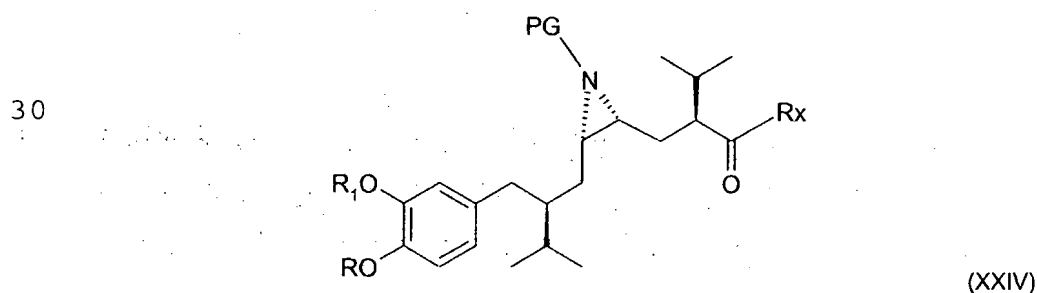
54. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula XXIV,



20 en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, y Rx es hidroxí, hidroxí protegido, amino o NH-CH₂C(CH₃)₂-CONH₂, o una sal del mismo, que comprende someter a un compuesto de la fórmula XXIII tal y como se define en la reivindicación 53, o una sal del mismo, a una abertura de anillo reductiva o hidro-

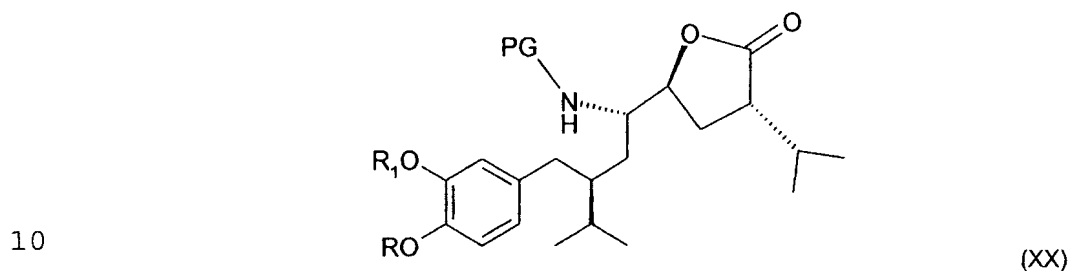
25 genolítica.

55. Un compuesto de la fórmula XXIV,

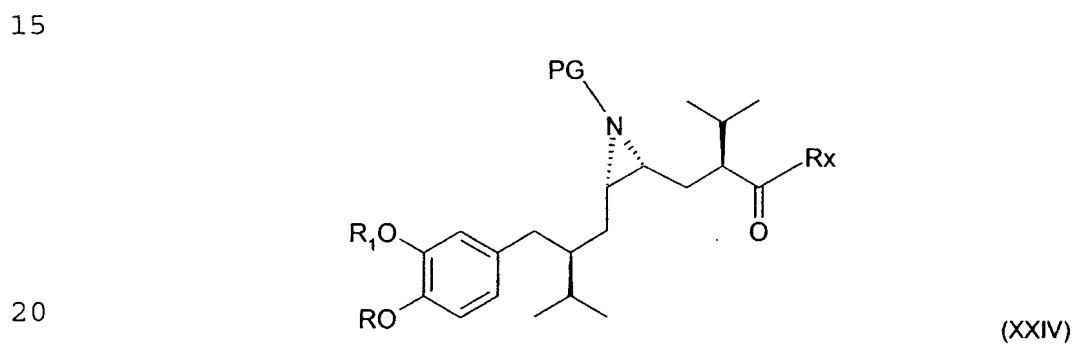


en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, y Rx es hidroxilo, hidroxilo protegido, amino o NH-CH₂C(CH₃)₂-CONH₂, o una sal del mismo.

5 56. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto en la fórmula XX,

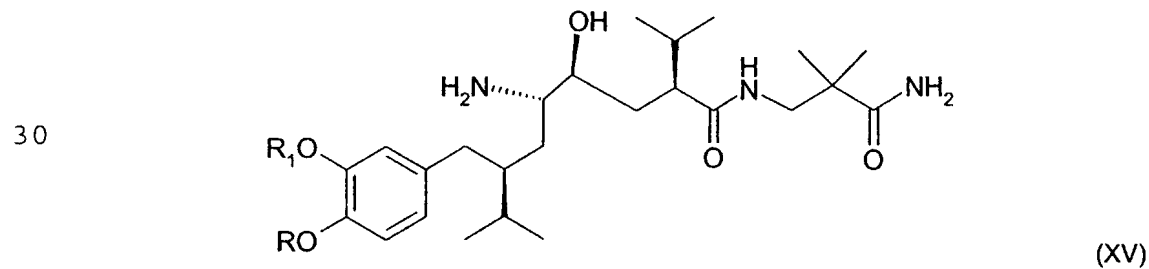


en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que comprende someter a un compuesto de la fórmula XXIV,



en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, y Rx es hidroxilo, hidroxilo protegido, amino o NH-CH₂C(CH₃)₂-CONH₂, o una sal del mismo, a una abertura de anillo.

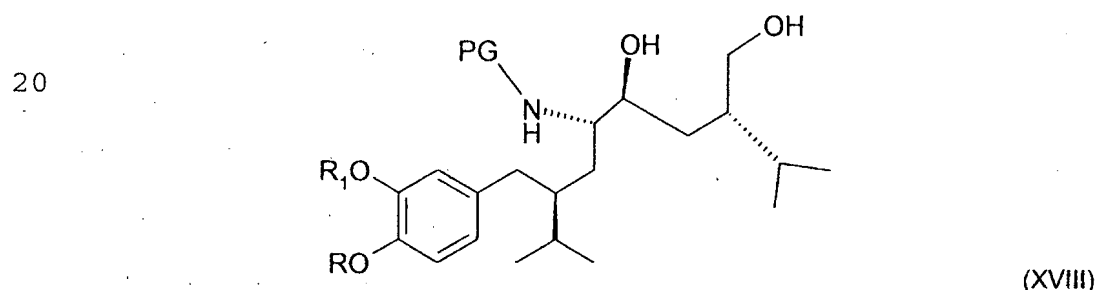
57. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula XV,



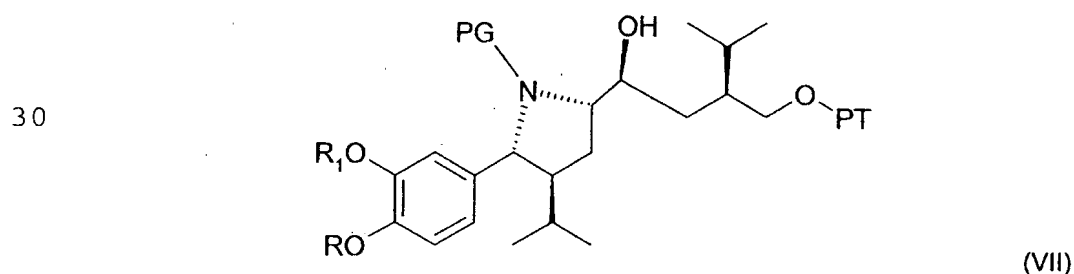
33

en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que comprende los pasos de:

- 5 (i) la fabricación de un compuesto de la fórmula III de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal del mismo; la fabricación de un compuesto de la fórmula IV de acuerdo con la reivindicación 5, o una sal del mismo;
- (ii) la fabricación de un compuesto de la fórmula V o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 8; la fabricación de un compuesto de la fórmula XXIII o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 52; la fabricación de un compuesto de la
- 10 fórmula XXIV o una sal de mismo, de acuerdo con la reivindicación 54; la fabricación de un compuesto de la fórmula XX, o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 56; la fabricación de un compuesto de la fórmula XIV o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 30, y la desprotección del mismo de acuerdo con la reivindicación 31 para dar lugar a un compuesto de la fórmula XV, o una sal del mismo, y, opcionalmente, convertir un compuesto libre de la fórmula XV a una sal de mismo, o una sal del mismo a una sal diferente a la inicialmente obtenida.
- 15 58. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula XVIII,



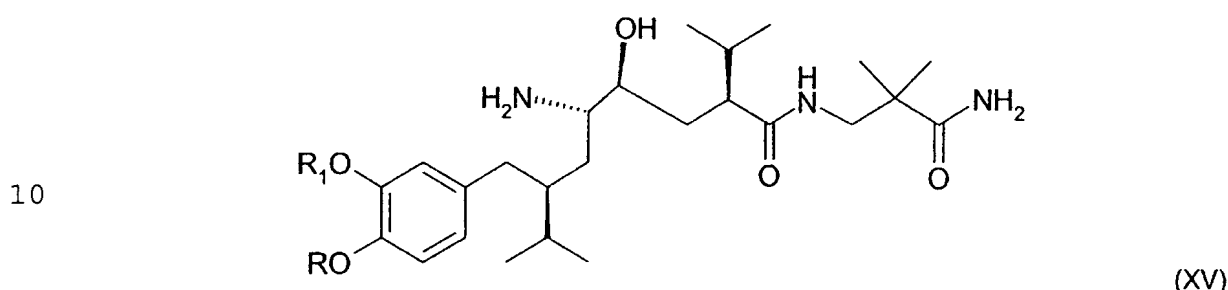
- 25 en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que comprende hacer reaccionar un compuesto en la fórmula VII,



en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, y PT es un grupo hidroxilo protector, o una sal del mismo, a través de abertura reductiva o hidrogenolítica del anillo de pirrolidina.

5

59. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula XV,



en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que comprende los pasos de:

15

(i) la fabricación de un compuesto de la fórmula III de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal del mismo; la fabricación de un compuesto de la fórmula IV de acuerdo con la reivindicación 5, o una sal del mismo;

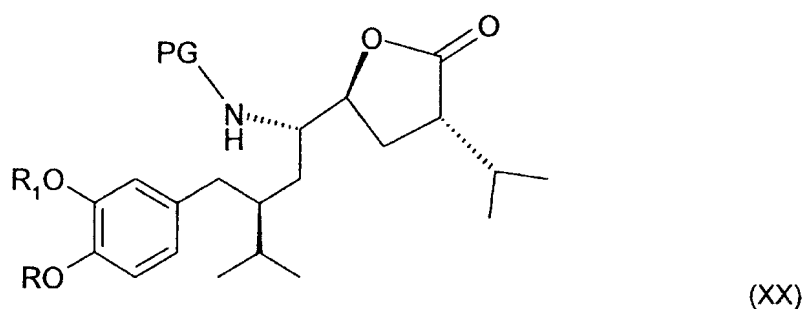
20

(ii) la fabricación de un compuesto de la fórmula V o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 8; la fabricación de un compuesto de la fórmula VII o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 13; la fabricación de un compuesto de la fórmula XVIII o una sal de mismo, de acuerdo con la reivindicación 58; la fabricación de un compuesto de la fórmula XIX, o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 41; la fabricación de un compuesto de la fórmula XX o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 43; la fabricación de un compuesto de la fórmula XIV o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 30, y la desprotección del mismo de acuerdo con la reivindicación 31 para dar lugar a un compuesto de la fórmula XV, o una sal del mismo, y, opcionalmente, convertir un compuesto libre de la fórmula XV a una sal del mismo, o una sal del mismo a una sal diferente a la inicialmente obtenida.

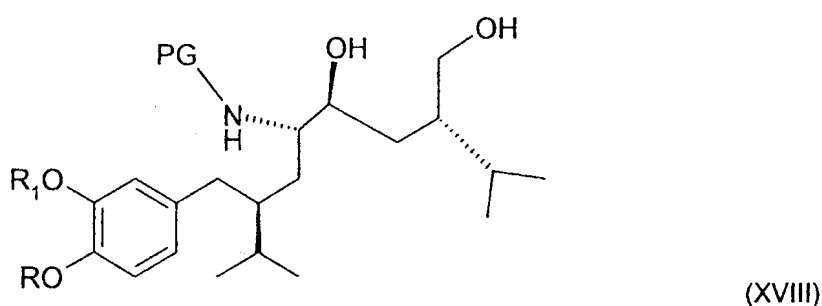
25

30

60. Un procedimiento para a fabricación de un compuesto lactona de la fórmula XX,

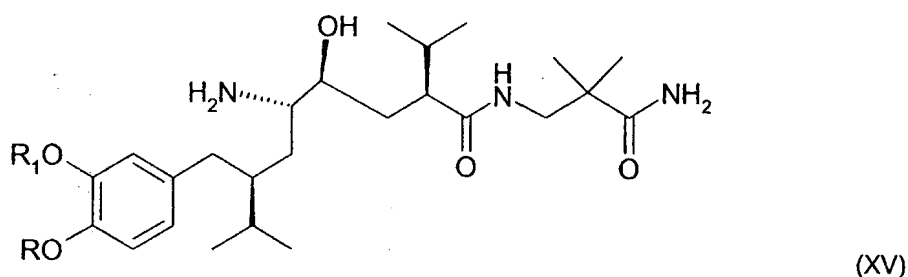


en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal de mismo, que comprende oxidar un compuesto de la fórmula XVIII,



en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal de mismo, para dar lugar a la lactona de la fórmula XX, o una sal del mismo.

61. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula XV,



30 en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que comprende los pasos de:

(i) la fabricación de un compuesto de la fórmula III de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal del mismo; la fabricación de un compuesto de la fórmula IV de acuerdo con la reivindicación 5, o una sal del mismo;

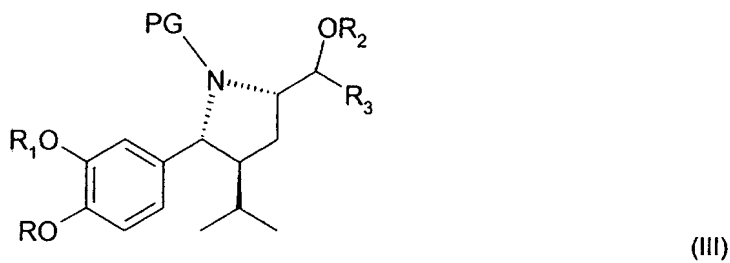
- 5 (ii) la fabricación de un compuesto de la fórmula V o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 8; la fabricación de un compuesto de la fórmula VII o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 13; la fabricación de un compuesto de la fórmula XVIII o una sal de mismo, de acuerdo con la reivindicación 58; la fabricación de un compuesto de la fórmula XX, o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 60; la fabricación de un compuesto de la fórmula XIV o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 30, y la desprotección del mismo de acuerdo con la reivindicación 31 para dar lugar a un compuesto de la fórmula XV, o una sal del mismo, y, opcionalmente, convertir un compuesto libre de la fórmula XV a una sal el mismo, o una sal del mismo a una sal diferente a la inicialmente obtenida.
- 10

15

38

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
Primer Examen de Fondo

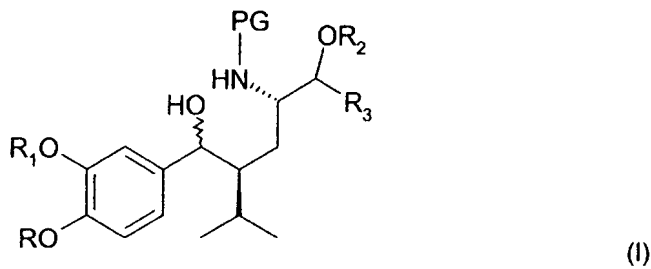
1. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula III:



en donde

R es hidrógeno, alquilo C₁-C₇ o alcoxialquilo C₁-C₇;
R₁ es hidrógeno, alquilo C₁-C₇ o alcoxialquilo C₁-C₇;
R₂ es hidrógeno o de preferencia un grupo hidroxilo-protector;
R₃ es hidrógeno o alquilo C₁-C₇ no sustituido o sustituido; y
PG es un grupo amino-protector, ~~especialmente uno que se puede remover a través de hidrólisis, por ejemplo, alcoxycarbonilo inferior, tal como ter-butoxicarbonilo o beniloxycarbonilo;~~
o una sal del mismo;

tal procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto en la fórmula I



en donde R, R₁, R₂, R₃ y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III, con un reactivo ~~residuo~~ capaz de

transformar el hidroxilo en la fórmula I a X, en donde X es un grupo distinto a hidroxilo o hidrógeno, especialmente un grupo saliente, en especial un reactor seleccionado de ácido hidrohálico, un halogenuro de tionilo, PX^*_3 , POX^*_3 , PX^*_s o POX^*_s en donde X^* es un halogenuro, una combinación de trifenilfosfina y halógeno, y un derivado activo de un ácido sulfónico orgánico.

2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en donde en los compuestos de la fórmula III y los compuestos de la fórmula I:

R_1 es alcoxialquilo C_1-C_7 alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, especialmente 3-metoxipropilo;

R es alquilo C_1-C_7 alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, especialmente metoxi; y

R_3 es hidrógeno,

mientras que las porciones los restantes grupos son como se definieron en cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2.

3. Un compuesto de la fórmula III tal y como se muestramostrada en la reivindicación 1, en donde

R es hidrógeno, alquilo C_1-C_7 o alcoxialquilo C_1-C_7 alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, especialmente metoxi;

R_1 es hidrógeno, alquilo C_1-C_7 o alcoxialquilo C_1-C_7 alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, en especial metoxipropilo;

R_2 es hidrógeno o preferiblemente un grupo hidroxilo-protector;

R_3 es hidrógeno o alquilo C_1-C_7 no sustituido o sustituido; y

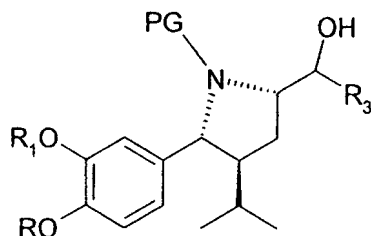
38

PG es un grupo amino-protector, ~~especialmente uno que se puede remover a través de hidrólisis, por ejemplo, alcóxicarbonilo inferior, tal como ter-butoxicarbonilo;~~

o una sal del mismo.

4. Un compuesto de la fórmula III de acuerdo con la reivindicación 3 con el nombre éster ter-butílico del ácido (1S, 3S, 5S)-5-ter-butoxicarboniloximetil-3-isopropil-2-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]pirrolidin-1-carboxílico, o una sal del mismo.

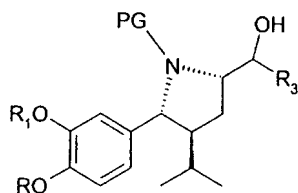
5. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula IV



(IV)

en donde R, R₁, R₃ y PG son como se definieron bajo la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que comprende remover ~~el un~~ grupo hidroxi-protector R₂ en el compuesto de la fórmula III o una sal del mismo.

6. Un compuesto de la fórmula IV:



(IV)

en donde

R es hidrógeno, alquilo C₁-C₇ o alcóxialquilo C₁-C₇,

preferiblemente alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono, en especial metoxi;

R₁ es hidrógeno, alquilo C₁-C₇ o alcoxialquilo C₁-C₇, alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, en especial metoxipropilo;

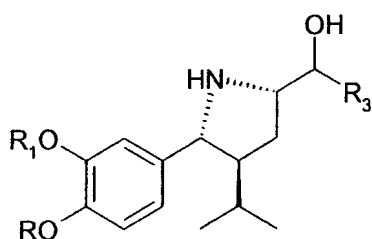
R₃ es hidrógeno o alquilo C₁-C₇ no sustituido o sustituido; y

PG es un grupo amino-protector en especial uno que se puede remover a través de hidrólisis, por ejemplo, alcóxicarbonilo inferior, tal como ter-butoxicarbonilo;

o una sal del mismo.

7. Un compuesto de la fórmula IV de acuerdo con mostrada en la reivindicación 5 con el nombre éster ter-butilico del ácido (2S,2R, 3S, 5S)-5-hidroxi-3-isopropil-2-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-pirrolidin-1-carboxílico, o una sal del mismo.

8. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula IVa:



(IVa)

en donde

R es hidrógeno, alquilo o alcoxialquilo;

R₁ es hidrógeno, alquilo o alcoxialquilo;

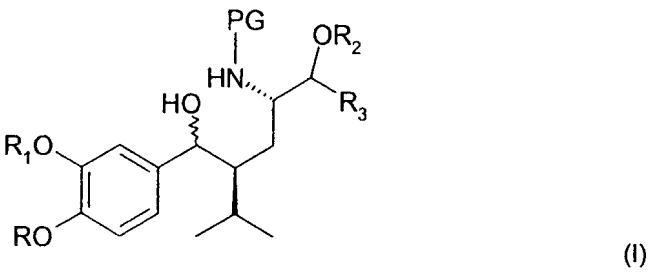
R₃ es hidrógeno o alquilo no sustituido o sustituido; y

PG es un grupo amino-protector, especialmente uno que se

34

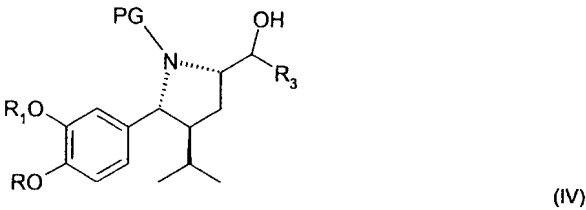
puede remover a través de hidrólisis, por ejemplo, alcoxycarbonilo inferior, tal como ter butoxycarbonilo o benciloxycarbonilo;
o una sal del mismo;

tal procedimiento comprende remover un grupo protector R₂ y PG en un compuesto en la fórmula I, o una sal del mismo y formar el anillo pirrolidina,



en donde R₁, R₄, R₂, y R₃ son como se definieron para un compuesto de la fórmula III y PG es un grupo amino protector, especialmente uno que se puede remover a través de hidrólisis, por ejemplo, alcoxycarbonilo inferior, tal como ter butoxycarbonilo o benciloxycarbonilo.

9. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula IV:



en donde

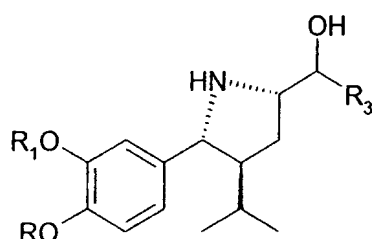
R es hidrógeno, alquilo o alcoxialquilo;

R₄ es hidrógeno, alquilo o alcoxialquilo;

R₃ es hidrógeno o alquilo no sustituido o sustituido; y

PG es un grupo amino-protector, especialmente uno que se puede remover a través de hidrólisis, por ejemplo, alcoxycarbonilo inferior, tal como ter-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo; o una sal del mismo.

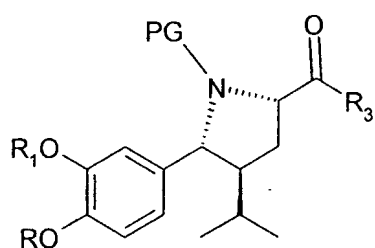
tal procedimiento comprende proteger la pirrolidina-nitrógeno con un grupo protector PG en un compuesto en la fórmula (IVa), o una sal del mismo.



(IVa)

en donde R, R₁, R₂ y R₃ son como se definieron para un compuesto de la fórmula III.

840. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto oxo de la fórmula V,

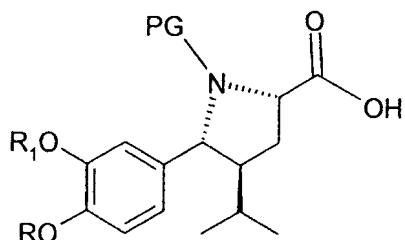


(V)

en donde R, R₁, R₃ y PG son como se definieron bajo la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que comprende oxidar un compuesto de la fórmula IV, o una sal del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7 o 9; y en caso en el que R₃ en el compuesto de la fórmula IV sea hidrógeno, la oxidación

40

puede ~~dar lugar presentarse directamente alen el~~ compuesto oxo de la fórmula V ~~ou oxidando dar lugar primero a un ácido de la~~ fórmula XVI,



(XVI)

en donde R, R₁, y PG son como se definieron anteriormente para un compuesto de la fórmula V, o una sal del mismo, ~~que el cual es reducido después se reduce con un agente de reducción para dar lugar al correspondiente aldehído de la fórmula V, en donde R₃ es hidrógeno y el resto de grupos las otras porciones son como se mencionaron anteriormente.~~

944. Un compuesto de la fórmula XVI tal y como se muestra en la reivindicación 8, en donde:

R es hidrógeno, alquilo C₁-C₇ o alcoxialquilo C₁-C₇, ~~preferiblemente alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono, especialmente metoxi;~~

R₁ es hidrógeno, alquilo C₁-C₇ o alcoxialquilo C₁-C₇, ~~alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, en especial 3-metoxipropilo;~~

PG es un grupo amino-protector, ~~especialmente uno que se puede remover a través de hidrólisis, por ejemplo, alcoxycarbonilo inferior, tal como ter-butoxycarbonilo;~~

o una sal del mismo.

1012. Un compuesto de la fórmula XVI de acuerdo con la reivindicación 911 con el nombre de éster 1-ter-butílico del ácido (2S,2R, 3S, 5S)-4-isopropil-5-[4-metoxi-3-(3 metoxi-propoxi)-fenil]pirrolidin-1,2-dicarboxílico, o una sal del mismo.

1113. Un compuesto de la fórmula V tal y como se muestra en la reivindicación 810, en donde:

R es hidrógeno, alquilo C_1-C_7 o alcoxialquilo C_1-C_7 , preferiblemente alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono, en especial metoxi;

R₁ es hidrógeno, alquilo C_1-C_7 o alcoxialquilo C_1-C_7 , alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, en especial 3-metoxipropilo;

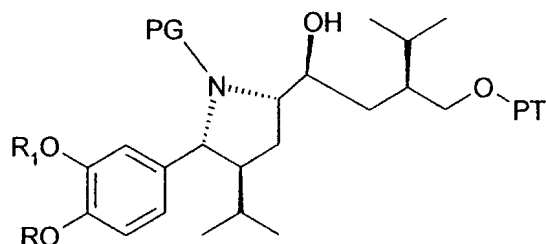
R₃ es hidrógeno o alquilo C_1-C_7 no sustituido o sustituido; y

PG es un grupo amino-protector, en especial uno que se puede remover a través de hidrólisis, por ejemplo, alcóxicarbonilo inferior, tal como ter-butoxicarbonilo;

o una sal del mismo.

1214. Un compuesto de la fórmula V de acuerdo con la reivindicación 1113, con el nombre éster ter-butílico del ácido (2S,2R, 3S, 5S)-5-formil-3-isopropil-2-[4-metoxi-3-(3 metoxi-propoxi)-fenil]-pirrolidin-1-carboxílico, o una sal del mismo.

1315. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula VII,



(VII)

41

en donde R, R₁ y PG son como se definieron bajo la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, y PT es un grupo hidroxilo-protector, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula V mostrada tal y como se muestra en la reivindicación 810, en donde:

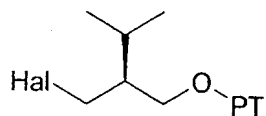
R es hidrógeno, alquilo C₁-C₇ o alcoxialquilo C₁-C₇, ~~preferiblemente alcoxide de 1 a 7 átomos de carbono, especialmente metoxi;~~

R₁ es hidrógeno, alquilo C₁-C₇ o alcoxialquilo C₁-C₇, ~~alcoxide de 1 a 7 átomos de carbono alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, en especial~~

~~3-metoxipropilo;~~

R₃ es hidrógeno; y

PG es un grupo amino-protector, ~~especialmente uno que se puede remover a través de hidrólisis, por ejemplo, alcoxycarbonilo inferior, tal como ter-butoxycarbonilo; o una sal del mismo, bajo condiciones de Grignard o condiciones de tipo Grignard con un reactivo preparado a través mediante la reacción de un compuesto de la fórmula VI,~~



(VI)

en donde Hal es halógeno, ~~preferiblemente cloro, bromo o yodo,~~

y PT es un grupo hidroxilo-protector,

con un metal.

1416. Un compuesto de la fórmula VII tal y como se muestra en la reivindicación 1315 en donde

R es hidrógeno, alquilo C_1-C_7 o alcoxialquilo C_1-C_7 , preferiblemente alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono, especialmente metoxi;

R₁ es hidrógeno, alquilo C_1-C_7 o alcoxialquilo C_1-C_7 , alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, en especial

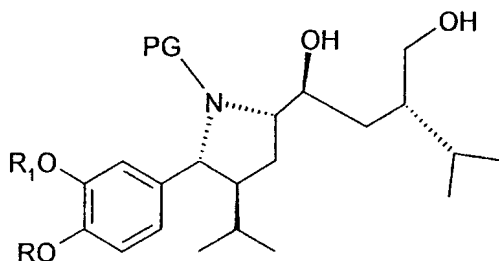
3-metoxipropilo;

R₃ es hidrógeno; y

PG es un grupo amino-protector, especialmente uno que se puede remover a través de hidrólisis por ejemplo, alcóxicarbonilo inferior, tal como ter-butoxicarbonilo; o una sal del mismo.

1517. Un compuesto de la fórmula VII de acuerdo con la reivindicación 1416, con el nombre éster ter-butílico del ácido (2R, 3S, 5S)-5-((1S, 3S)-3-benciloximetil-1-hidroxi-4-metil-pentil)-3-isopropil-2-[4-metoxi-3-(3 metoxi-propoxi)-fenil]pirrolidin-1-carboxílico, o una sal del mismo.

1618. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula VIII,



(VIII)

12

Expediente No 07-129191

P2007/000182

en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que comprende desproteger un compuesto de la fórmula VII de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones ~~1345~~ a ~~1547~~ mediante ~~bajo la remoción~~ eliminación del grupo hidroxi-protector PT.

1749. Un compuesto de la fórmula VIII tal y como se muestra en la reivindicación ~~1648~~, o una sal del mismo, en donde R es hidrógeno, alquilo C₁-C₇ o alcoxialquilo C₁-C₇, ~~preferiblemente alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono, especialmente metoxi;~~

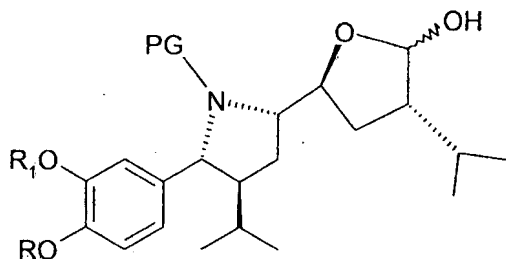
R₁ es hidrógeno, alquilo C₁-C₇ o alcoxialquilo C₁-C₇, ~~alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, en especial~~

~~3-metoxipropilo;~~ y

PG es un grupo amino-protector, o una sal del mismo.

1820. Un compuesto de la fórmula VIII de acuerdo con la reivindicación ~~1749~~, con el nombre éster ter-butílico del ácido (2R, 3S, 5S)-5-((1S,3S)-1-hidroximetil-3-hidroximetil-4-metil-pentil)-3-isopropil-2-[4-metoxi-3-(3 metoxi-propoxi)-fenil]pirrolidin-1-carboxílico, o una sal del mismo.

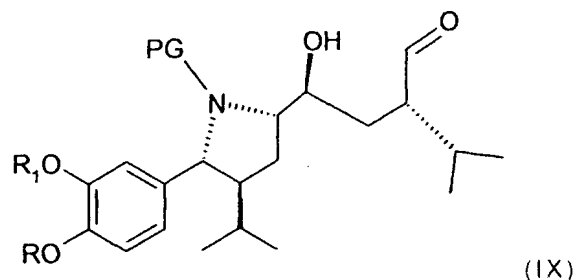
1924. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto lactol deen la fórmula X,



(X)

en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que comprende:

oxidar un compuesto de la fórmula VIII o una sal del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1648 a 1820, en el grupo hidroxilo primario para dar lugar a un compuesto aldehído de la fórmula IX,



Con formato: Centrado

en donde R, R₁, y PG son como se definieron bajo la fórmula X anterior o una sal del mismo,

el cual que después cicla de forma se cicla espontáneamente para dar lugar a un lactol de la fórmula X, o una sal del mismo.

2022. Un lactol de la fórmula X tal y como se muestra en la reivindicación 1924, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R es hidrógeno, alquilo C₁-C₇, o alcoxialquilo C₁-C₇, preferiblemente alcoxil de 4 a 7 átomos de carbono en especial

43

metoxi;

R₁ es hidrógeno, alquilo C₁-C₇ o alcoxialquilo C₁-C₇, ~~alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, en especial~~

~~3-metoxipropilo;~~ y

PG es un grupo amino-protector, o una sal del mismo.

2123. Un lactol de la fórmula X de acuerdo con la reivindicación 2022, con el nombre éster ter-butílico del ácido (2R, 3S, 5S)-5-((2S, 4S)-5-hidroxi-4-isopropil-tetrahidrofurano-2-il)-3-isopropil-2-[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)-fenil]pirrolidin-1-carboxílico, o una sal del mismo.

2224. Un compuesto aldehído de la fórmula IX tal y como se muestramostreade en la reivindicación 1924, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

R es hidrógeno, alquilo C₁-C₇ o alcoxialquilo C₁-C₇, ~~preferiblemente alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono, en especial metoxi;~~

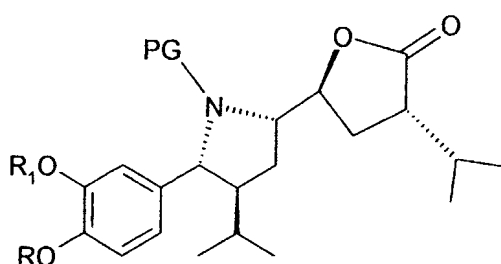
R₁ es hidrógeno, alquilo C₁-C₇ o alcoxialquilo C₁-C₇, ~~alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, en especial~~

~~3-metoxipropilo;~~

y PG es un grupo amino-protector, o una sal del mismo.

2325. Un compuesto aldehído de la fórmula IX de acuerdo con la reivindicación 2224, con el nombre éster ter-butílico del ácido (2R, 3S, 5S)-5-((1S,3S)-3-formil-1-hidroxi-4-metil-pentil)-2-[4-hidroxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-3-isopropil-pirrolidin-1-carboxílico, o una sal del mismo.

2426. Un procedimiento para la fabricación de una compuesto lactona de la fórmula XI



(XI)

en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, que comprende oxidar un compuesto de la fórmula X ~~como se muestra en la reivindicación 24~~ de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones ~~1924~~ o ~~2123~~ para dar lugar a un compuesto de la fórmula XI, o una sal del mismo.

2527. Un compuesto de la fórmula XI tal y como se muestra en la reivindicación 2426, en donde

R es hidrógeno, alquilo C₁-C₇ o alcoxialquilo C₁-C₇, ~~preferiblemente alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono, en especial metoxi;~~

R₁ es hidrógeno, alquilo C₁-C₇ o alcoxialquilo C₁-C₇, ~~alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, en especial~~

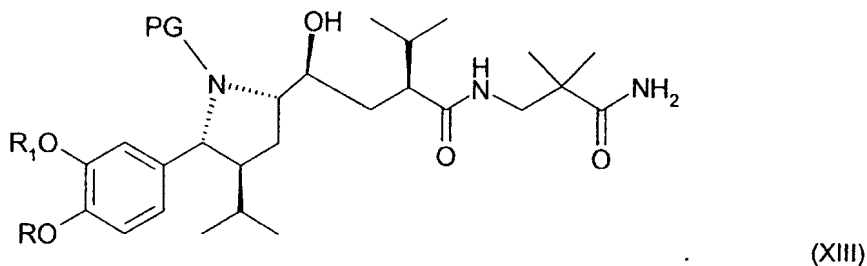
~~3-metoxipropilo;~~

y PG es un grupo amino-protector, o una sal del mismo.

2628. Un compuesto de la fórmula XI de acuerdo con la reivindicación 2527, con el nombre éster ter-butílico del ácido

(2R, 3S, 5S)-3-isopropil-5-((2S, 4S)-4-isopropil-5-oxo-tetrahidrofuran-2-il)-3-isopropil-2-[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)-fenil]pirrolidin-1-carboxílico, o una sal del mismo.

2729. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula XIII,



en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula XI como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 2426 a 2628, o una sal del mismo, con una amina de la fórmula XII,



(en donde el amido-nitrógeno también puede hallarse opcionalmente ~~ser protegido si se desea~~ y el grupo protector después puede ser eliminado ~~removido~~ en el correspondiente ~~compuesto protegido correspondiente en de~~ la fórmula XIII), o una sal del mismo.

2830. Un compuesto de la fórmula XIII como se muestra en la reivindicación 2729, en donde:

R es hidrógeno, alquilo C_1-C_7 o alcoxialquilo C_1-C_7 , preferiblemente alcoxido de 1 a 7 átomos de carbono, especialmente metoxi;

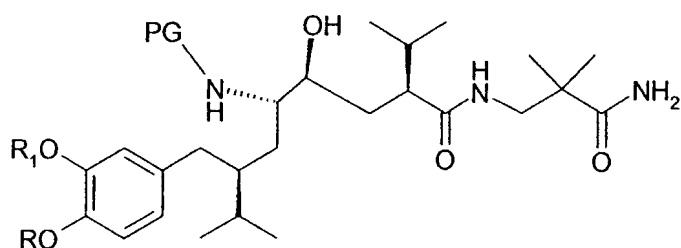
R_1 es hidrógeno, alquilo C_1-C_7 o alcoxialquilo C_1-C_7 , alcoxido de 1 a 7 átomos de carbono alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, en especial

3-metoxipropilo;

y PG es un grupo amino-protector, o una sal del mismo.

2931. Un compuesto de la fórmula XIII de acuerdo con la reivindicación 2830, con el nombre de éster ter-butilico del ácido (2R,3S,5S)-5-[(1S,3S)-3-(2-carbamoyl-2-metil-propilcarbamoyl)-1-hidroxi-4-metil-pentil]-3-isopropil-2-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]pirrolidin-1-carboxílico, o una sal del mismo.

3032. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula XIV,



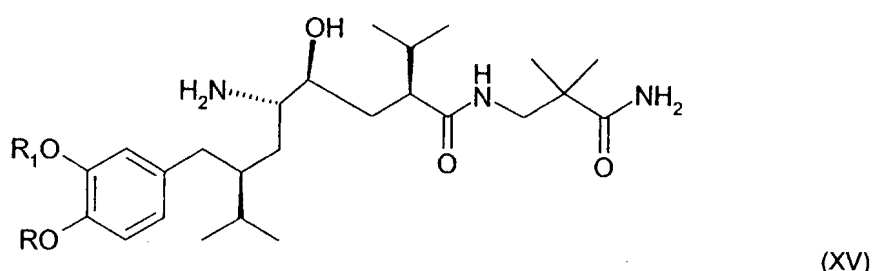
(XIV)

en donde R, R_1 , y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que comprende abrir el anillo en un compuesto de la fórmula XIII tal y como se muestra en cualquiera de las reivindicaciones 2729 a 2931 a través de una abertura de anillo reductiva o

43

hidrogenolítica para dar lugar a un compuesto de la fórmula XIV, o una sal del mismo, ~~y, si se desea, convertir un compuesto libre obtenible de la fórmula XV a una sal o una sal obtenible al compuesto libre de la fórmula XV o una sal diferente del mismo.~~

3133. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula XV,



en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que comprende abrir el anillo en un compuesto de la fórmula XIII como se muestra en cualquiera de las reivindicaciones 2729 a 2934 a través de una abertura de anillo reductiva o hidrogenolítica para dar lugar a un compuesto de la fórmula XIV, o una sal del mismo tal y como se define en la reivindicación 30, y remover el grupo protector PG; ~~y, si se desea~~ opcionalmente, convertir un compuesto libre ~~obtenible de la fórmula XV a una sal del mismo o una sal del mismo~~ obtenible al compuesto libre de la fórmula XV o a una sal diferente a la inicialmente obtenida del mismo.

3234. Un procedimiento para la fabricación de la fórmula XV como se muestra en la reivindicación 31, en donde R, R₁, y

PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 que comprende uno o más, por ejemplo todos los pasos de:

(i) la fabricación de un compuesto de la fórmula III de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal del mismo, la fabricación de un compuesto de la fórmula IV de acuerdo con la reivindicación 5, o una sal del mismo, o

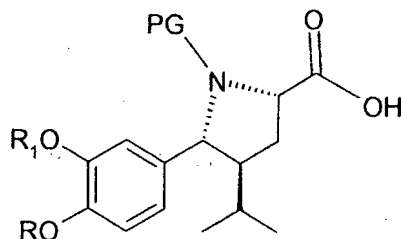
(ii) ~~la fabricación de un compuesto de la fórmula IVa de acuerdo con la reivindicación 8, o una sal del mismo, la fabricación de un compuesto de la fórmula IV de acuerdo con la reivindicación 9, o una sal del mismo, la fabricación de un compuesto de la fórmula V de acuerdo con la reivindicación 840, o una sal del mismo, siempre que en los materiales de partida e intermediarios de las fórmulas III y IV, R₃ sea hidrógeno, la fabricación de un compuesto de la fórmula VII de acuerdo con la reivindicación 1315, o una sal del mismo, la fabricación de un compuesto de la fórmula VIII de acuerdo con la reivindicación 1618, o una sal del mismo, la fabricación de un lactol de la fórmula XIX de acuerdo con la reivindicación 1921, o una sal del mismo, la fabricación de una lactona de la fórmula XIX de acuerdo con la reivindicación 2426, o una sal del mismo, la fabricación de un compuesto de la fórmula XIII de acuerdo con la reivindicación 2729, o una sal del mismo, la fabricación de un compuesto de la fórmula XIV de acuerdo con la reivindicación 3032, o una sal del mismo, y la desprotección del mismo de acuerdo con la reivindicación 3133~~

46

para dar lugar a un compuesto de la fórmula XV o una sal del mismo, y, ~~opcionalmente se desea~~, convertir un compuesto libre obtenible ~~ende~~ la fórmula XV a una sal del mismo, o una sal del mismo ~~obtenible al compuesto libre de la fórmula XV o a una sal del mismo diferente a la inicialmente obtenida.~~

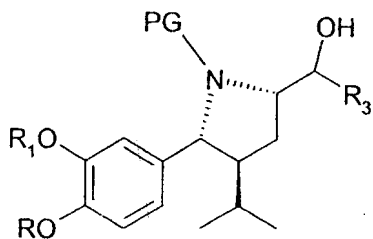
~~3335.~~ Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación ~~3234~~, en donde el compuesto de la fórmula XV es (2S,4S,5S,7S)-5-amino-N-(2-carbamoyl-2-metilpropil)-4-hidroxi-2-isopropil-7-[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)-bencil]-8-metilnonanamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende utilizar materiales de partida e intermediarios con los correspondientes ~~sustituyentes correspondientes.~~

~~3436.~~ Un procedimiento para la fabricación de un compuesto en la fórmula XVI,



(XVI)

en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula IV,



(IV)

en donde

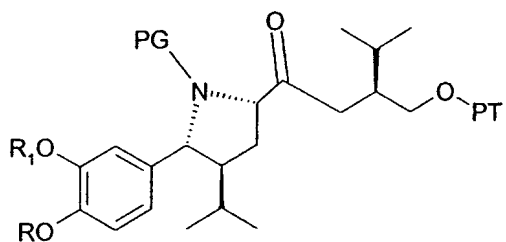
R es hidrógeno, alquilo C_1-C_7 o alcoxialquilo C_1-C_7 , preferiblemente alcoxide de 1 a 7 átomos de carbono, en especial metoxi;

R_1 es hidrógeno, alquilo C_1-C_7 o alcoxialquilo C_1-C_7 , alcoxide de 1 a 7 átomos de carbono, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, en especial 3-metoxipropilo;

R_3 es hidrógeno; y

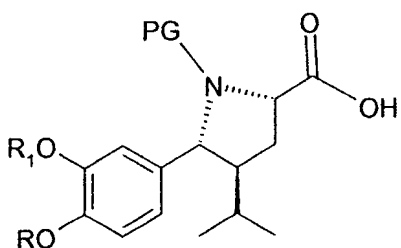
PG es un grupo amino-protector, en especial uno que se remueve a través de hidrólisis, por ejemplo, alcóxicarbonilo inferior, tal como ter-butoxicarbonilo; o una sal del mismo, en presencia de un oxidante para dar lugar a un compuesto de la fórmula XVI o una sal del mismo.

3537. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula XVII



(XVII)

en donde R, R_1 , y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula XVI,



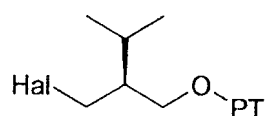
(XVI)

97

Expediente No 07-129191

P2007/000182

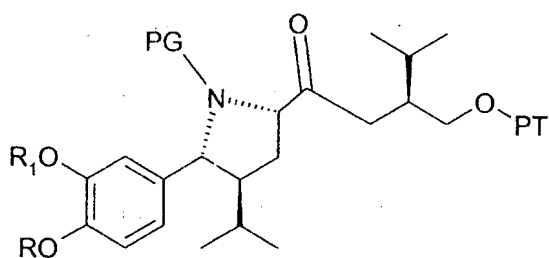
en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, primero con un reactivo capaz de activar el grupo carboxilo y después con un derivado metalo-orgánico de la fórmula VI,



(VI)

en donde Hal es halógeno, ~~preferiblemente cloro, bromo o yodo~~ y PT es un grupo hidroxilo-protector.

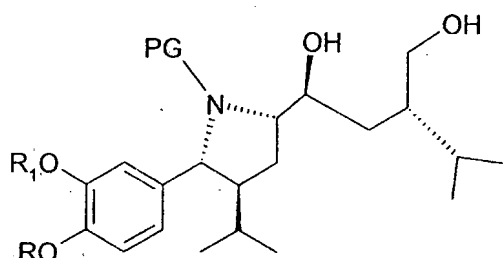
3638. Un compuesto de la fórmula XVII,



(XVII)

en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, y PT es un grupo hidroxilo-protector, o una sal del mismo.

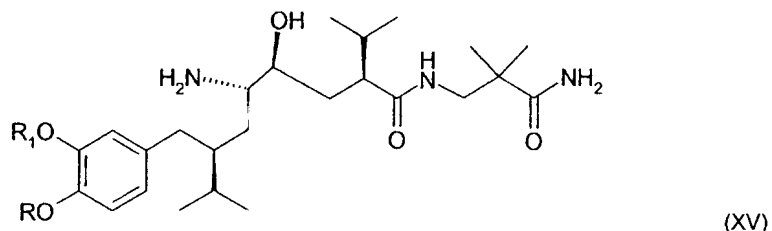
3739. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula VIII,



(VIII)

en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que comprende reducir un compuesto de la fórmula XVII como se da ~~definido~~ en cualquiera de las reivindicaciones ~~35 o 36~~38 bajo condiciones estéreoselectivas y desproteger (parcialmente) el compuesto resultante ~~bajo~~ mediante la remoción/eliminación del grupo hidroxi-protector PT, o una sal de mismo.

3840. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto la fórmula XV,



en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que comprende ~~uno o más, por ejemplo todos los~~ pasos de:

(i) la fabricación de un compuesto de la fórmula III de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal del mismo; la fabricación de un compuesto de la fórmula IV de acuerdo con la reivindicación 5, o una sal del mismo, o

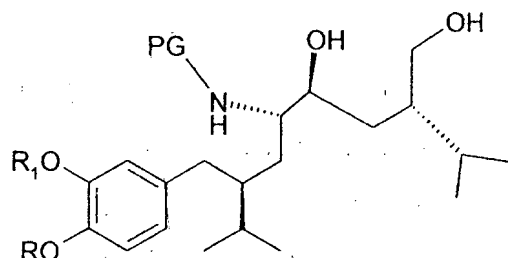
18

Expediente No 07-129191

P2007/000182

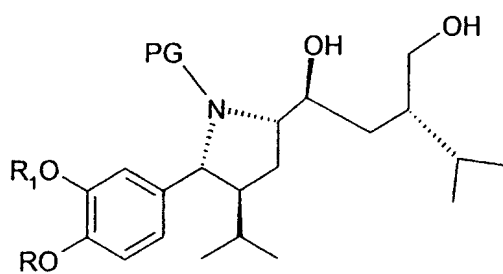
(ii) ~~la fabricación de un compuesto de la fórmula IVa de acuerdo con la reivindicación 8, o una sal del mismo, la fabricación de un compuesto de la fórmula IV de acuerdo con la reivindicación 9, o una sal del mismo, la fabricación de un compuesto de la fórmula XVI de acuerdo con la reivindicación 3436, o una sal del mismo, siempre que en los materiales de partida e intermediarios de las fórmulas III y IV, R₃ sea hidrógeno;~~ la fabricación de un compuesto de la fórmula XVII de acuerdo con la reivindicación ~~3537~~, o una sal del mismo; la fabricación de un compuesto de la fórmula VIII de acuerdo con la reivindicación ~~3739~~, o una sal del mismo; la fabricación de un lactol de la fórmula X de acuerdo con la reivindicación ~~1924~~, o una sal del mismo; la fabricación de una lactona de la fórmula XIX de acuerdo con la reivindicación ~~2426~~, o una sal del mismo; la fabricación de un compuesto de la fórmula XIII de acuerdo con la reivindicación ~~2729~~, o una sal del mismo; la fabricación de un compuesto de la fórmula XIV de acuerdo con la reivindicación ~~3032~~, o una sal del mismo; y la desprotección del mismo de acuerdo con la reivindicación ~~3133~~ para dar lugar a un compuesto de la fórmula XV o una sal del mismo, y, ~~si se desea~~ opcionalmente, convertir un compuesto libre obtenible de la fórmula XV a una sal de mismo, o una sal del mismo ~~obtenible al compuesto libre obtenible de la fórmula XV o a una sal del mismo diferente a la inicialmente obtenida.~~

3944. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula XVIII,



(XVIII)

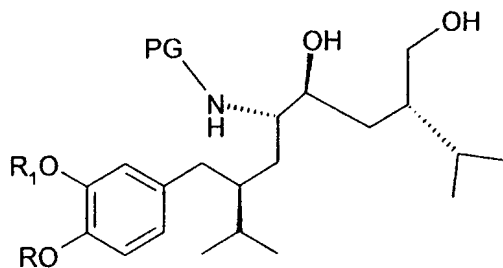
en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula VIII como se definió en la reivindicación 37,



(VIII)

en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, a través mediante de abertura de anillo reductiva o hidrogenolítica del anillo pirrolidina.

4042. Un compuesto de la fórmula XVIII,

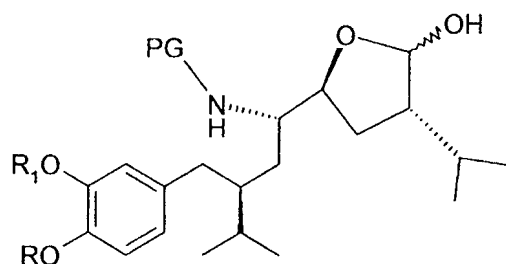


(XVIII)

19

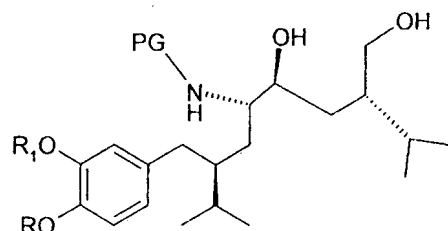
en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo.

4143. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula XIX,



(XIX)

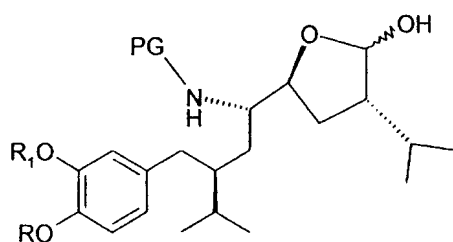
en donde R, R₁, y PG son como se definen para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que comprende oxidar un compuesto de la fórmula XVIII, como se definió en las reivindicaciones 39 o 40,



(XVIII)

~~en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, para dar lugar al lactol de la fórmula XIX, o una sal del mismo.~~

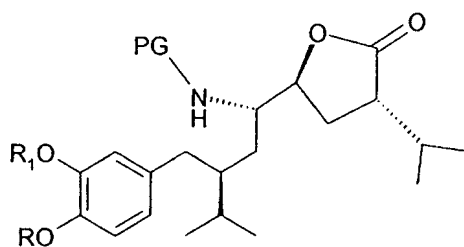
4244. Un lactol de la fórmula XIX,



(XIX)

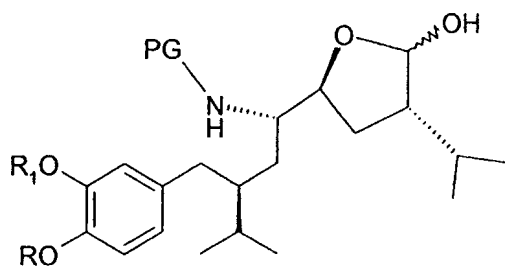
en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo.

4345. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto lactona de la fórmula XX,



(XX)

en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que comprende oxidar un lactol de la fórmula XIX, tal y como se definió en las reivindicaciones 41 o 42.



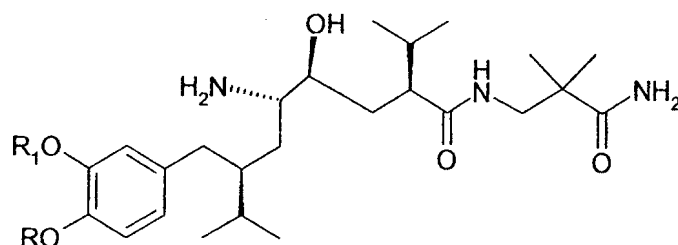
(XIX)

~~en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto~~

56

de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, para dar lugar a un compuesto de la fórmula XX, o una sal del mismo.

4446. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula XV,



(XV)

en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que comprende uno o más, por ejemplo, todos los pasos de:

(i) la fabricación de un compuesto de la fórmula III de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal del mismo; la fabricación de un compuesto de la fórmula IV de acuerdo con la reivindicación 5, o una sal del mismo; o

(ii) ~~la fabricación de un compuesto de la fórmula IVa de acuerdo con la reivindicación 8, o una sal del mismo, la fabricación de un compuesto de la fórmula IV de acuerdo con la reivindicación 9, o una sal del mismo, y después:~~

a) ya sea la fabricación de un compuesto de la fórmula V, o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 840; la fabricación de un compuesto de la fórmula VII, o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1345, o

la fabricación de un compuesto de la fórmula VIII, o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 16;

- b) la fabricación de un compuesto de la fórmula XVI de acuerdo con la reivindicación 3436, o una sal del mismo, siempre que en los materiales de partida e intermediarios de las fórmulas III y IV, R_3 sea hidrógeno; la fabricación de un compuesto de la fórmula XVII de acuerdo con la reivindicación 3537 o una sal del mismo, y la fabricación de un compuesto de la fórmula VIII, o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 3739,

seguido por la fabricación, a partir de un compuesto de la fórmula VIII o una sal del mismo, ~~obtenible~~ de acuerdo con la variante a) o variante b), de un compuesto de la fórmula XVIII o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 3941; la fabricación de un compuesto de la fórmula XIX o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 4143; la fabricación de un compuesto de la fórmula XX o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 4345; la fabricación de un compuesto de la fórmula XIV o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 30, y la desprotección del mismo de acuerdo con la reivindicación 3133 para dar lugar a un compuesto de la fórmula XV o una sal del mismo, y, ~~si se desea~~ opcionalmente, convertir un compuesto libre ~~obtenible~~ de la fórmula XV a una sal del mismo, o una sal del mismo ~~obtenible al compuesto libre de la fórmula XV o a una sal del mismo~~ diferente a la inicialmente obtenida.

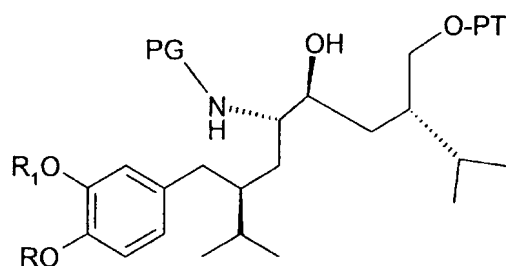
4547. Un procedimiento para la fabricación de un

51

Expediente No 07-129191

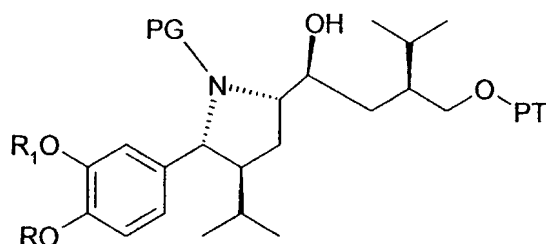
P2007/000182

compuesto de la fórmula XXI,



(XXI)

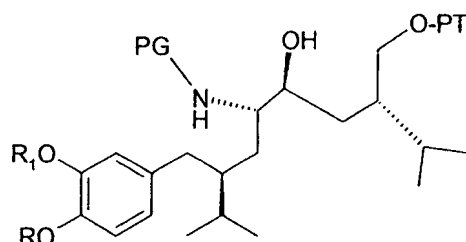
en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, y PT es un grupo hidroxiprotector, o una sal del mismo, a partir de un compuesto de la fórmula VII,



(VII)

en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula XXI, y PT es un grupo hidroxiprotector, a través de una abertura de anillo reductiva o hidrogenolítica.

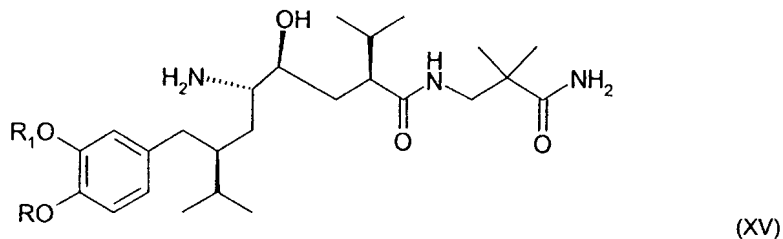
4648. Un compuesto de la fórmula XXI,



(XXI)

en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula I, en cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2a 3 o como se da en la reivindicación 4, y PT es un grupo hidroxiprotector, o una sal del mismo, o preferiblemente en donde PG = benciloxycarbonilo y PT es bencilo o en donde PG es hidrógeno y PT es bencilo, y R y R₁ son como se definieron para un compuesto de la fórmula I en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, respectivamente.

4749. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula XV,



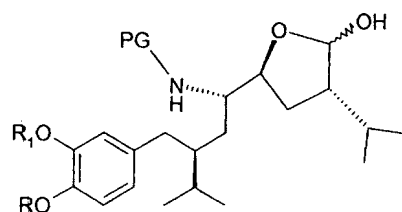
en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que comprende uno o más, por ejemplo todos los pasos de:

- (i) la fabricación de un compuesto de la fórmula III de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal del mismo, la fabricación de un compuesto de la fórmula IV de acuerdo con la reivindicación 5, o una sal del mismo, o
- (ii) la fabricación de un compuesto de la fórmula IVa de acuerdo con la reivindicación 8, o una sal del mismo, la fabricación de un compuesto de la fórmula IV de acuerdo con la reivindicación 9, o

52

~~una sal del mismo, la fabricación de un compuesto de la fórmula V o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 840, la fabricación de un compuesto de la fórmula VII o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1345, la fabricación de un compuesto de la fórmula XXI o una sal de mismo, de acuerdo con la reivindicación 4547, la fabricación de un compuesto de la fórmula XVIII, o una sal del mismo, a través mediante de desprotección bajo la eliminación/remoción del grupo hidroxiprotector PT de acuerdo con la reivindicación 39, la fabricación de un compuesto de la fórmula XIX o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 4143, la fabricación de un compuesto de la fórmula XX o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 4345, la fabricación de un compuesto de la fórmula XIV o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 30, y la desprotección del mismo de acuerdo con la reivindicación 3133 para dar lugar a un compuesto de la fórmula XV, o una sal del mismo, y, opcionalmente si se desea, convertir un compuesto libre obtenible en la fórmula XV a una sal de mismo, o una sal del mismo obtenible al compuesto libre obtenible de la fórmula XV o a una sal diferente a la inicialmente obtenida del mismo.~~

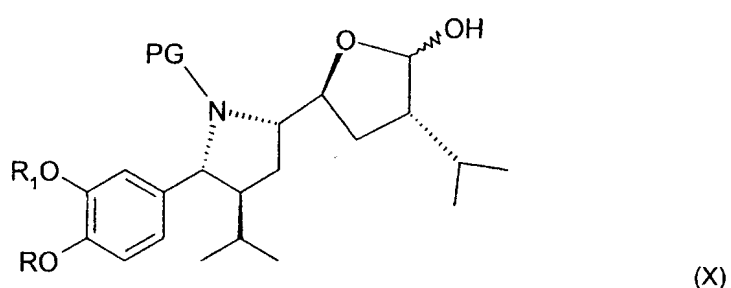
4850. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula XIX,



(XIX)

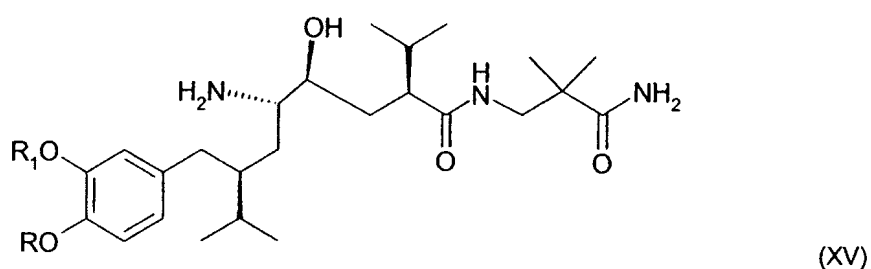
en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto

de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula X,



en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, bajo abertura de anillo reductiva o hidrogenolítica.

4951. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula XV,



en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que comprende uno o más, por ejemplo todos los pasos de:

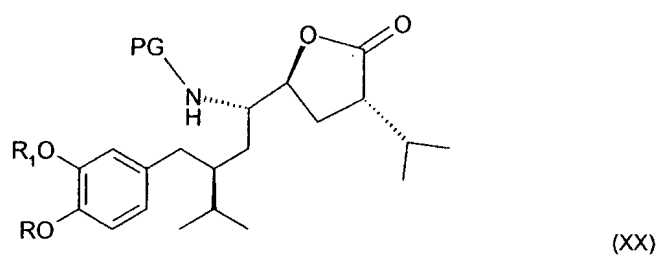
(i) la fabricación de un compuesto de la fórmula III de acuerdo

53

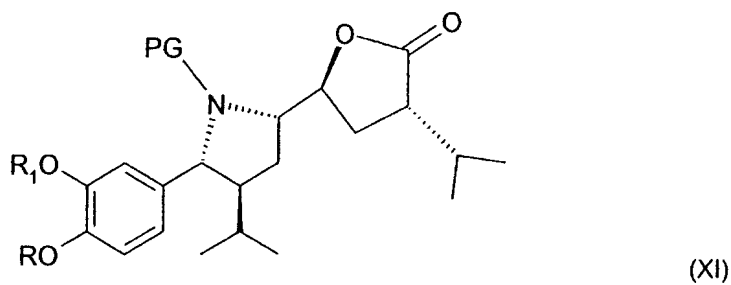
con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal del mismo; la fabricación de un compuesto de la fórmula IV de acuerdo con la reivindicación 5, o una sal del mismo; o

(ii) ~~la fabricación de un compuesto de la fórmula IVa de acuerdo con la reivindicación 8, o una sal del mismo, la fabricación de un compuesto de la fórmula IV de acuerdo con la reivindicación 9, o una sal del mismo, la fabricación de un compuesto de la fórmula V o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 840; la fabricación de un compuesto de la fórmula VII o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1345; la fabricación de un compuesto de la fórmula VIII o una sal de mismo, de acuerdo con la reivindicación 1648; la fabricación de un compuesto de la fórmula X, o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1924; la fabricación de un compuesto de de la fórmula XIX o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 4850; la fabricación de un compuesto de la fórmula XX o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 4345; la fabricación de un compuesto de la fórmula XIV o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 30, y la desprotección del mismo de acuerdo con la reivindicación 3133 para dar lugar a un compuesto de la fórmula XV, o una sal del mismo, y, si se desea opcionalmente, convertir un compuesto libre obtenible de la fórmula XV a una sal del mismo, o una sal del mismo obtenible al compuesto libre de la fórmula XV o a una sal diferente a la inicialmente obtenida del mismo.~~

5052. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula XX,

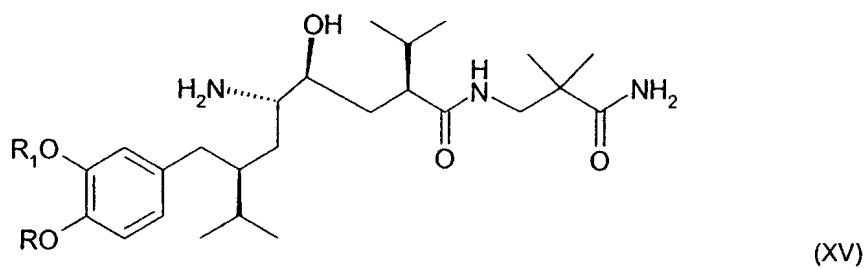


en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula XI,



en donde la fórmula X y XI, R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, bajo mediante abertura de anillo reductiva o hidrogenolítica

5153. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula XV,



59

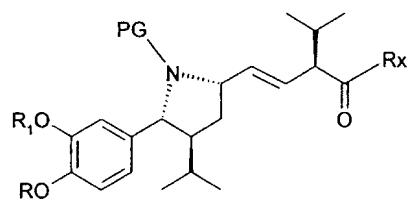
en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que comprende uno o más, ~~por ejemplo todos los~~ pasos de:

(i) la fabricación de un compuesto de la fórmula III de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal del mismo; ~~la fabricación de un compuesto de la fórmula IV de acuerdo con la reivindicación 5, o una sal del mismo;~~ o

(ii) ~~la fabricación de un compuesto de la fórmula IVa de acuerdo con la reivindicación 8, o una sal del mismo, la fabricación de un compuesto de la fórmula IV de acuerdo con la reivindicación 9, o una sal del mismo, la fabricación de un compuesto de la fórmula V o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 810;~~ la fabricación de un compuesto de la fórmula VII o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación ~~1315;~~ la fabricación de un compuesto de la fórmula VIII o una sal de mismo, de acuerdo con la reivindicación ~~1648;~~ la fabricación de un compuesto de la fórmula X, o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación ~~1924;~~ la fabricación de un compuesto de la fórmula XI o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación ~~2426;~~ la fabricación de un compuesto de la fórmula XX o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación ~~5054;~~ la fabricación de un compuesto de la fórmula XIV o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 30, y la desprotección del mismo de acuerdo con

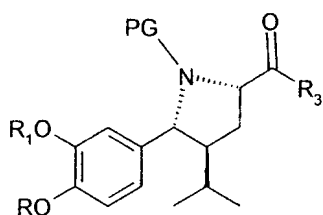
la reivindicación 3133 para dar lugar a un compuesto de la fórmula XV, o una sal del mismo, y, opcionalmente si se desea, convertir un compuesto libre obtenible de la fórmula XV a una sal del mismo, o una sal del mismo obtenible al compuesto libre de la fórmula XV o a una sal diferente del mismo la inicialmente obtenida.

5254. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula XXIII,



(XXIII)

en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, y Rx es hidroxí, hidroxí protegido, amino o NH-CH₂C(CH₃)₂-CONH₂, o una sal del mismo, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula V,



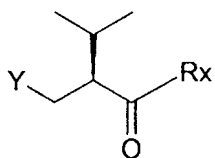
(V)

en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4 los anteriores y R₃ es hidrógeno, o una sal del mismo, con un compuesto de la fórmula XXII,

55

Expediente No 07-129191

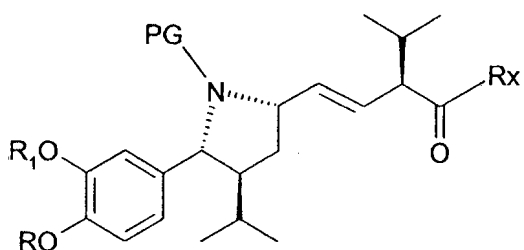
P2007/000182



(XXII)

en donde Y es PH_3P^+ o $(\text{AlkO})_2\text{P}(\text{O})$ en donde Alk es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_7$, por ejemplo, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, y Rx es hidroxí, hidroxí protegido, amino o $\text{NH-CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-CONH}_2$.

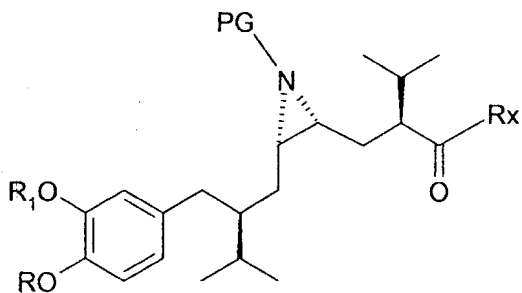
5355. Un compuesto de la fórmula XXIII,



(XXIII)

en donde R, R_1 , y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, y Rx es hidroxí, hidroxí protegido, amino o $\text{NH-CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-CONH}_2$, o una sal del mismo

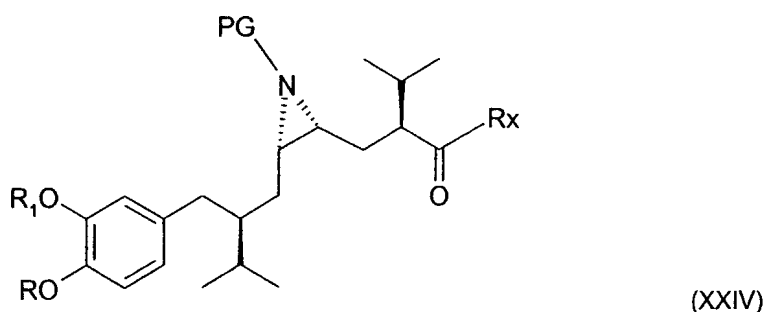
5456. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula XXIV,



(XXIV)

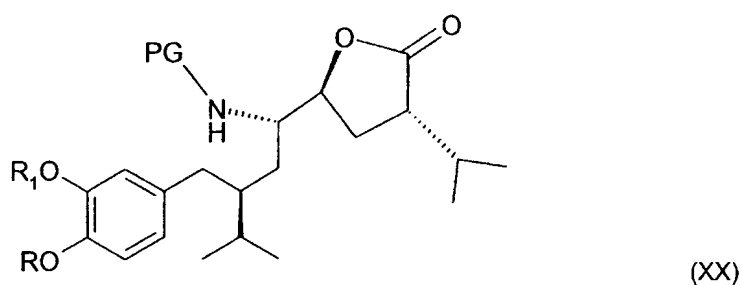
en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, y Rx es hidroxil, hidroxil protegido, amino o NH-CH₂C(CH₃)₂-CONH₂, o una sal del mismo, que comprende hacer reaccionar someter a un compuesto de la fórmula XXIII tal y como se da define en la reivindicación 5355, o una sal del mismo, a una abertura de anillo reductiva o hidrogenolítica.

5557. Un compuesto de la fórmula XXIV,



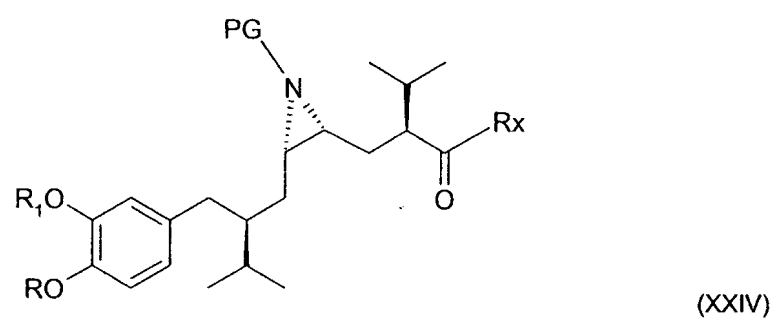
en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, y Rx es hidroxil, hidroxil protegido, amino o NH-CH₂C(CH₃)₂-CONH₂, o una sal del mismo.

5558. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto en la fórmula XX,



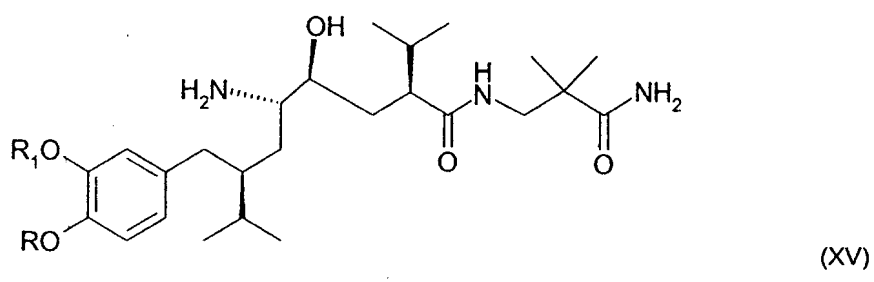
56

en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que comprende ~~hacer reaccionar~~ someter a un compuesto de la fórmula XXIV,



en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, y Rx es hidroxil, hidroxil protegido, amino o NH-CH₂C(CH₃)₂-CONH₂, o una sal del mismo, bajo a una abertura de anillo.

5759. Un procedimiento para la ~~La~~ fabricación de un ~~compuesto deen~~ la fórmula XV,



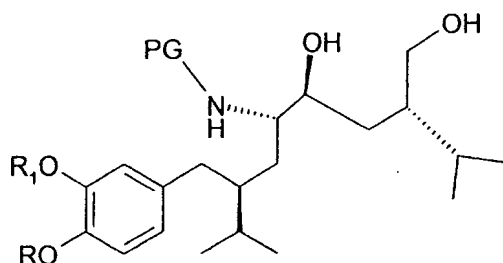
en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o

como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que comprende uno o más ~~por ejemplo todos los~~ pasos de:

(i) la fabricación de un compuesto de la fórmula III de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal del mismo; la fabricación de un compuesto de la fórmula IV de acuerdo con la reivindicación 5, o una sal del mismo; o

(ii) ~~la fabricación de un compuesto de la fórmula IVa de acuerdo con la reivindicación 8, o una sal del mismo, la fabricación de un compuesto de la fórmula IV de acuerdo con la reivindicación 9, o una sal del mismo, la fabricación de un compuesto de la fórmula V o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 840, la fabricación de un compuesto de la fórmula XXIII o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 5254, la fabricación de un compuesto de la fórmula XXIV o una sal de mismo, de acuerdo con la reivindicación 5456, la fabricación de un compuesto de la fórmula XX, o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 5658, la fabricación de un compuesto de la fórmula XIV o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 30, y la desprotección del mismo de acuerdo con la reivindicación 3133 para dar lugar a un compuesto de la fórmula XV, o una sal del mismo, y, opcionalmente si se desea, convertir un compuesto libre obtenible de la fórmula XV a una sal de mismo, o una sal del mismo obtenible al compuesto libre de la fórmula XV o a una sal diferente del mismo a la inicialmente obtenida.~~

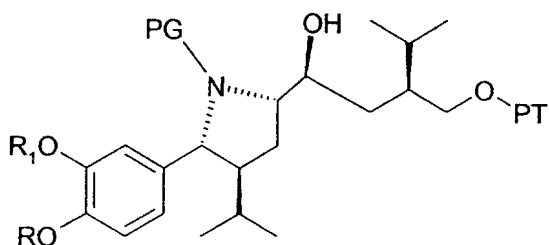
5860. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula XVIII,



(XVIII)

57

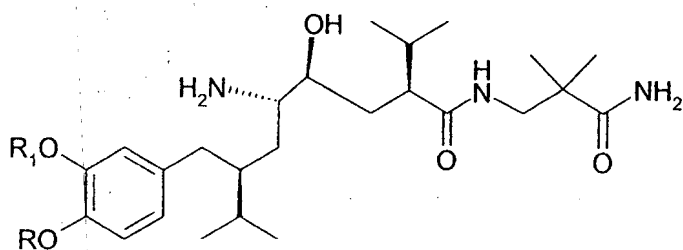
en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que comprende hacer reaccionar un compuesto en la fórmula VII,



(VII)

en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, y PT es un grupo hidroxilo protector, o una sal del mismo, a través de abertura de anillo reductiva o hidrogenolítica del anillo de pirrolidina.

5964. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula XV,



(XV)

en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que comprende uno o mas, por ejemplo todos los pasos de:

(i) la fabricación de un compuesto de la fórmula III de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal del mismo, la fabricación de un compuesto de la fórmula IV de acuerdo con la reivindicación 5, o una sal del mismo, o

(ii) la fabricación de un compuesto de la fórmula IVa de acuerdo con la reivindicación 8 o una sal del mismo, la fabricación de un compuesto de la fórmula IV de acuerdo con la reivindicación 9 o una sal del mismo, la fabricación de un compuesto de la fórmula V o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 810, la fabricación de un compuesto de la fórmula VII o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1315, la fabricación de un compuesto de la fórmula XVIII o una sal de mismo, de acuerdo con la reivindicación 5860, la fabricación de un compuesto de la fórmula XIX, o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 4143, la fabricación de un compuesto de la fórmula XX o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 4345, la fabricación de un compuesto de la fórmula XIV o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 30, y la desprotección del mismo de acuerdo con la reivindicación 3133 para dar lugar a un compuesto de la fórmula XV, o una sal del mismo, y, opcionalmente si se desea, convertir un compuesto libre obtenible de la fórmula XV a una sal del mismo, o una sal del

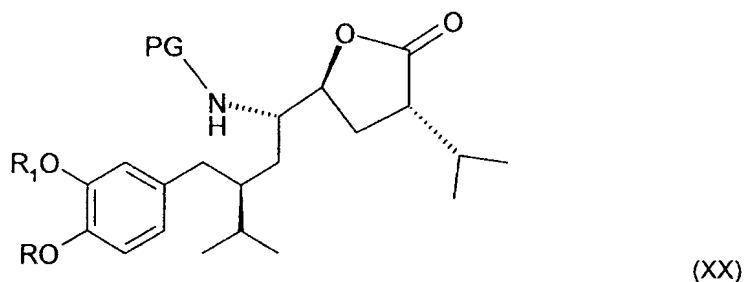
50

Expediente No 07-129191

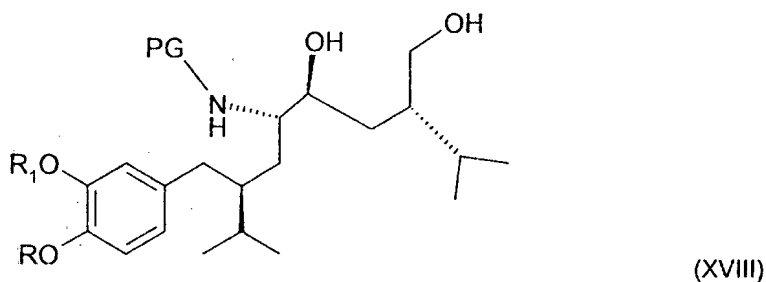
P2007/000182

~~mismo~~obtenible al compuesto libre de la fórmula XV o a una sal diferente del mismo la inicialmente obtenida.

6062. Un procedimiento para a fabricación de un compuesto lactona de la fórmula XX,

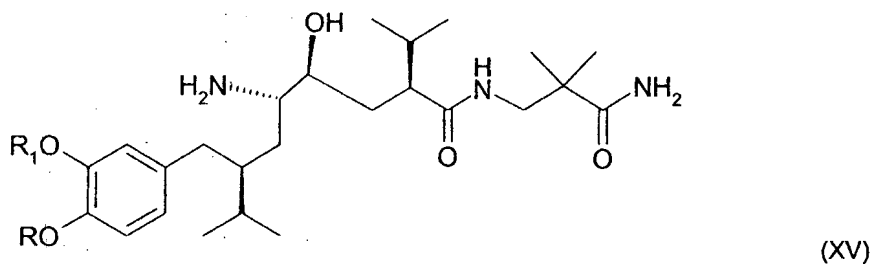


en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal de mismo, que comprende oxidar un compuesto de la fórmula XVIII,



en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal de mismo, para dar lugar a la lactona de la fórmula XX, o una sal del mismo.

6163. Un procedimiento para la fabricación de un procedimiento compuesto de la fórmula XV,



en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que comprende uno o más, por ejemplo todos los pasos de:

(i) la fabricación de un compuesto de la fórmula III de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal del mismo; la fabricación de un compuesto de la fórmula IV de acuerdo con la reivindicación 5, o una sal del mismo; o

(ii) ~~la fabricación de un compuesto de la fórmula IVa de acuerdo con la reivindicación 8, o una sal del mismo; la fabricación de un compuesto de la fórmula IV de acuerdo con la reivindicación 9, o una sal del mismo; la fabricación de un compuesto de la fórmula V o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 810; la fabricación de un compuesto de la fórmula VII o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1315; la fabricación de un compuesto de la fórmula XVIII o una sal de mismo, de acuerdo con la reivindicación 5860; la fabricación de un compuesto de la fórmula XX, o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 6062; la fabricación de un compuesto de la fórmula XIV o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 30, y la desprotección del mismo de acuerdo con la reivindicación 3133 para dar lugar a un compuesto de la fórmula XV, o una sal~~

59

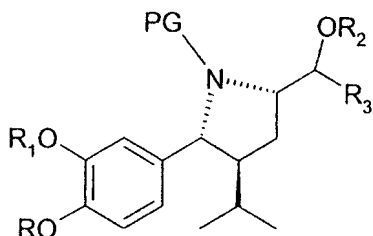
Expediente No 07-129191

P2007/000182

del mismo, y, ~~opcionalmente si se desea~~, convertir un compuesto libre ~~obtenible de la fórmula XV a una sal~~ el mismo, o una sal del mismo ~~obtenible al compuesto libre de la fórmula XV o a una sal~~ diferente a la inicialmente obtenida ~~del mismo~~.

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO**Primer Examen de Fondo**

1. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula III:



(III)

en donde

R es hidrógeno, alquilo C₁-C₇ o alcoxialquilo C₁-C₇;

R₁ es hidrógeno, alquilo C₁-C₇ o alcoxialquilo C₁-C₇;

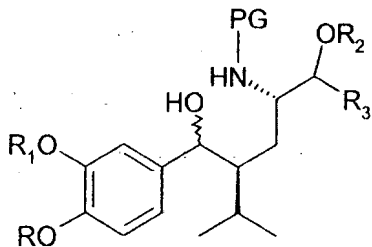
R₂ es hidrógeno o de preferencia un grupo hidroxilo-protector;

R₃ es hidrógeno o alquilo C₁-C₇ no sustituido o sustituido; y

PG es un grupo amino-protector, especialmente uno que se puede remover a través de hidrólisis, por ejemplo, alcóxicarbonilo inferior, tal como ter-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo;

o una sal del mismo;

tal procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto en la fórmula I



(I)

en donde R, R₁, R₂, R₃ y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III, con un reactivo ~~residuo~~ capaz de

transformar el hidroxilo en la fórmula I a X, en donde X es un grupo distinto a hidroxilo o hidrógeno, especialmente un grupo saliente, en especial un reactivo seleccionado de ácido hidrohálico, un halogenuro de tionilo, PX^* , POX^* , PX^* o POX^* , en donde X^* es un halogenuro, una combinación de trifenilfosfina y halógeno, y un derivado activo de un ácido sulfónico orgánico.

2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en donde en los compuestos de la fórmula III y los compuestos de la fórmula I:

R_1 es alcóxialquilo C_1-C_7 alcóxi de 1 a 7 átomos de carbono, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, especialmente 3-metoxipropilo;

R es alquilo C_1-C_7 alcóxi de 1 a 7 átomos de carbono, especialmente metoxi; y

R_3 es hidrógeno,

mientras que las porciones los restantes grupos son como se definieron en cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2.

3. Un compuesto de la fórmula III tal y como se muestramostrada en la reivindicación 1, en donde

R es hidrógeno, alquilo C_1-C_7 o alcóxialquilo C_1-C_7 , preferiblemente alcóxi de 1 a 7 átomos de carbono, especialmente metoxi;

R_1 es hidrógeno, alquilo C_1-C_7 o alcóxialquilo C_1-C_7 alcóxi de 1 a 7 átomos de carbono, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, en especial metoxipropilo;

R_2 es hidrógeno o preferiblemente un grupo hidroxilo-protector;

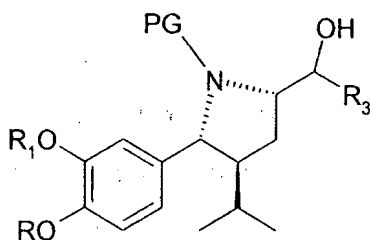
R_3 es hidrógeno o alquilo C_1-C_7 no sustituido o sustituido; y

62

PG es un grupo amino-protector, ~~especialmente uno que se puede remover a través de hidrólisis, por ejemplo, alcóxicarbonilo inferior, tal como ter-butoxicarbonilo;~~
o una sal del mismo.

4. Un compuesto de la fórmula III de acuerdo con la reivindicación 3 con el nombre éster ter-butílico del ácido (1S, 3S, 5S)-5-ter-butoxicarboniloximetil-3-isopropil-2-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]pirrolidin-1-carboxílico, o una sal del mismo.

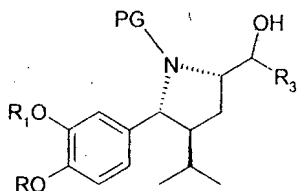
5. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula IV



(IV)

en donde R, R₁, R₃ y PG son como se definieron bajo la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que comprende remover ~~el~~ un grupo hidroxi-protector R₂ en el compuesto de la fórmula III o una sal del mismo.

6. Un compuesto de la fórmula IV:



(IV)

en donde

R es hidrógeno, alquilo C₁-C₇ o alcóxialquilo C₁-C₇,

preferiblemente alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono, en especial metoxi;

R_1 es hidrógeno, alquilo C_1-C_7 o alcoxialquilo C_1-C_7 , alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono alquilo de 1 a 7 átomos de carbono en especial metoxipropilo;

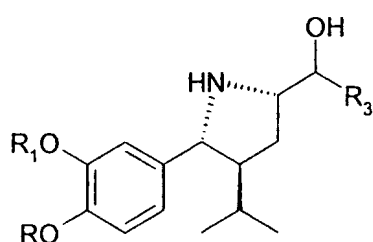
R_3 es hidrógeno o alquilo C_1-C_7 no sustituido o sustituido; y

PG es un grupo amino-protector, en especial uno que se puede remover a través de hidrólisis, por ejemplo, alcóxicarbonilo inferior, tal como ter-butoxicarbonilo;

o una sal del mismo.

7. Un compuesto de la fórmula IV de acuerdo con mostrada en la reivindicación 5 con el nombre éster ter-butilico del ácido (2S,2R, 3S, 5S)-5-hidroxi-3-metil-3-isopropil-2-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-pirrolidin-1-carboxílico, o una sal del mismo.

8. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula IVa:



(IVa)

en donde

R es hidrógeno, alquilo o alcoxialquilo;

R_1 es hidrógeno, alquilo o alcoxialquilo;

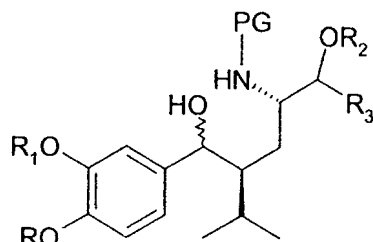
R_3 es hidrógeno o alquilo no sustituido o sustituido; y

PG es un grupo amino-protector, especialmente uno que se

62

puede remover a través de hidrólisis, por ejemplo, alcoxycarbonilo inferior, tal como ter-butoxicarbonilo o benciloxycarbonilo; o una sal del mismo;

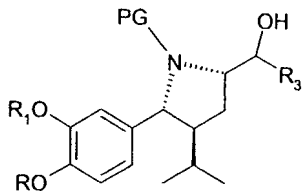
tal procedimiento comprende remover un grupo protector R_2 y PG en un compuesto en la fórmula I, o una sal del mismo y formar el anillo pirrolidina,



(I)

en donde R, R₁, R₂, y R₃ son como se definieron para un compuesto de la fórmula III y PG es un grupo amino-protector, especialmente uno que se puede remover a través de hidrólisis, por ejemplo, alcoxycarbonilo inferior, tal como ter-butoxicarbonilo o benciloxycarbonilo.

9. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula IV:



(IV)

en donde

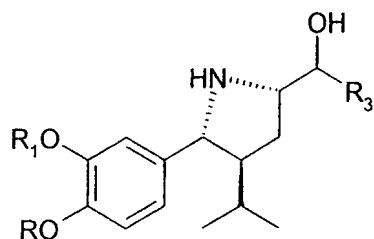
R es hidrógeno, alquilo o alcoxialquilo;

R₁ es hidrógeno, alquilo o alcoxialquilo;

R₃ es hidrógeno o alquilo no sustituido o sustituido; y

PG es un grupo amino protector, especialmente uno que se puede remover a través de hidrólisis, por ejemplo, alcoxycarbonilo inferior, tal como ter-butoxicarbonilo o benzyloxycarbonilo; o una sal del mismo;

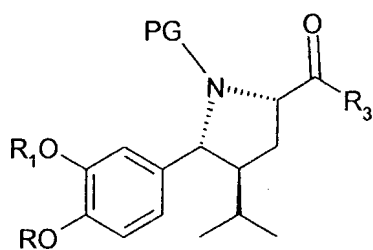
tal procedimiento comprende proteger la pirrolidina-nitrógeno con un grupo protector PG en un compuesto en la fórmula (IVa), o una sal del mismo.



(IVa)

en donde R, R₁, R₂ y R₃ son como se definieron para un compuesto de la fórmula III;

810. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto oxo de la fórmula V,

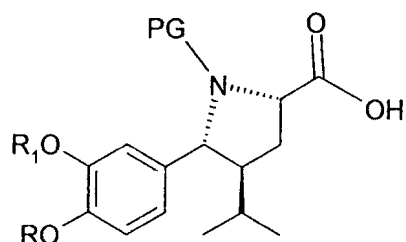


(V)

en donde R, R₁, R₃ y PG son como se definieron bajo la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que comprende oxidar un compuesto de la fórmula IV, o una sal del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7 o 9; y en caso en el que R₃ en el compuesto de la fórmula IV sea hidrógeno, la oxidación

63

puede ~~dar lugar~~ ~~presentarse directamente~~ ~~al~~ ~~el~~ compuesto oxo de la fórmula V ~~o~~ ~~oxidando~~ ~~dar lugar primero~~ a un ácido de la fórmula XVI,



(XVI)

en donde R, R₁, y PG son como se definieron anteriormente para un compuesto de la fórmula V, o una sal del mismo, ~~que el cual es reducido después se reduce con un agente de reducción para dar lugar al~~ correspondiente aldehído de la fórmula V, en donde R₃ es hidrógeno y ~~el resto de grupos las otras porciones~~ son como se mencionaron anteriormente.

944. Un compuesto de la fórmula XVI ~~tal y~~ como se muestra en la reivindicación 8, en donde:

R es hidrógeno, alquilo C₁-C₇ o alcoxialquilo C₁-C₇, ~~preferiblemente alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono, especialmente metoxi;~~

R₁ es hidrógeno, alquilo C₁-C₇ o alcoxialquilo C₁-C₇, ~~alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, en especial 3-metoxipropilo;~~

PG es un grupo amino-protector, ~~especialmente uno que se puede remover a través de hidrólisis, por ejemplo, alcóxicarbonilo inferior, tal como ter-butoxicarbonilo;~~

o una sal del mismo.

1012. Un compuesto de la fórmula XVI de acuerdo con la reivindicación 911 con el nombre de éster 1-ter-butilico del ácido (2S,2R, 3S, 5S)-4-isopropil-5-[4-metoxi-3-(3 metoxi-propoxi)-fenil]pirrolidin-1,2-dicarboxílico, o una sal del mismo.

1113. Un compuesto de la fórmula V tal y como se muestra en la reivindicación 810, en donde:

R es hidrógeno, alquilo C_1-C_7 o alcoxialquilo C_1-C_7 , preferiblemente alcoxi de 4 a 7 átomos de carbono, en especial metoxi;

R₁ es hidrógeno, alquilo C_1-C_7 o alcoxialquilo C_1-C_7 , alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, en especial 3-metoxipropilo;

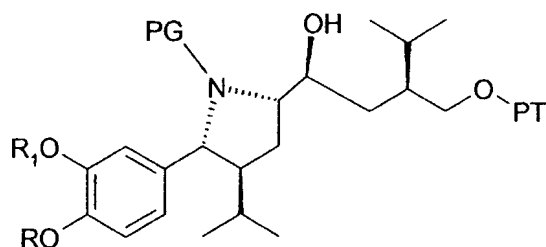
R₃ es hidrógeno o alquilo C_1-C_7 no sustituido o sustituido; y

PG es un grupo amino-protector, en especial uno que se puede remover a través de hidrólisis, por ejemplo, alcoxicarbonilo inferior tal como ter-butoxicarbonilo;

o una sal del mismo.

1214. Un compuesto de la fórmula V de acuerdo con la reivindicación 1113, con el nombre éster ter-butilico del ácido (2S,2R, 3S, 5S)-5-formil-3-isopropil-2-[4-metoxi-3-(3 metoxi-propoxi)-fenil]-pirrolidin-1-carboxílico, o una sal del mismo.

1315. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula VII,



(VII)

69

en donde R, R₁ y PG son como se definieron bajo la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, y PT es un grupo hidroxilo-protector, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula V mostrada tal y como se muestra en la reivindicación 8-10, en donde:

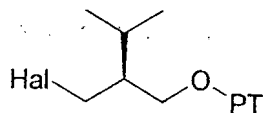
R es hidrógeno, alquilo C₁-C₇ o alcoxialquilo C₁-C₇, ~~preferiblemente alcoxide de 1 a 7 átomos de carbono, especialmente metoxi;~~

R₁ es hidrógeno, alquilo C₁-C₇ o alcoxialquilo C₁-C₇, ~~alcoxide de 1 a 7 átomos de carbono alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, en especial~~

~~3-metoxipropilo;~~

R₃ es hidrógeno; y

PG es un grupo amino-protector, ~~especialmente uno que se puede remover a través de hidrólisis, por ejemplo, alcoxycarbonilo inferior, tal como ter-butoxycarbonilo; o una sal del mismo, bajo condiciones de Grignard o condiciones de tipo Grignard con un reactivo preparado a través mediante la reacción de un compuesto de la fórmula VI,~~



(VI)

en donde Hal es halógeno, ~~preferiblemente cloro, bromo o yodo,~~

y PT es un grupo hidroxilo-protector,
con un metal.

1416. Un compuesto de la fórmula VII tal y como se muestra en la reivindicación 1315 en donde

R es hidrógeno, alquilo C_1-C_7 o alcoxialquilo C_1-C_7 , preferiblemente alcoxide de 1 a 7 átomos de carbono, especialmente metoxi;

R₁ es hidrógeno, alquilo C_1-C_7 o alcoxialquilo C_1-C_7 , alcoxide de 1 a 7 átomos de carbono alquilo de 1 a 7 átomos de carbono en especial

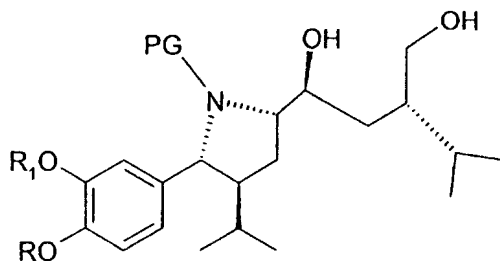
3-metoxipropilo;

R₃ es hidrógeno; y

PG es un grupo amino-protector, especialmente uno que se puede remover a través de hidrólisis, por ejemplo, alcóxicarbonilo inferior, tal como ter-butoxicarbonilo; o una sal del mismo.

1517. Un compuesto de la fórmula VII de acuerdo con la reivindicación 1416, con el nombre éster ter-butílico del ácido (2R, 3S, 5S)-5-((1S, 3S)-3-benciloximetil-1-hidroxi-4-metil-pentil)-3-isopropil-2-[4-metoxi-3-(3 metoxi-propoxi)-fenil]pirrolidin-1-carboxílico, o una sal del mismo.

1618. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula VIII,



(VIII)

68

Expediente No 07-129191

P2007/000182

en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que comprende desproteger un compuesto de la fórmula VII de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones ~~1345~~ a ~~1517~~ mediante la remoción-eliminación del grupo hidroxi-protector PT.

1749. Un compuesto de la fórmula VIII tal y como se muestra en la reivindicación ~~1648~~, o una sal del mismo, en donde R es hidrógeno, alquilo C₁-C₇ o alcoxialquilo C₁-C₇, ~~preferiblemente alcoxide de 1 a 7 átomos de carbono, especialmente metoxi;~~

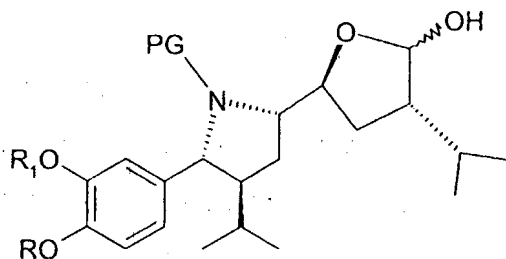
R₁ es hidrógeno, alquilo C₁-C₇ o alcoxialquilo C₁-C₇, ~~alcoxide de 1 a 7 átomos de carbono alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, en especial~~

~~3-metoxipropilo;~~ y

PG es un grupo amino-protector, o una sal del mismo.

1820. Un compuesto de la fórmula VIII de acuerdo con la reivindicación 1749, con el nombre éster ter-butílico del ácido (2R, 3S, 5S)-5-((1S,3S)-1-hidroximetil-3-hidroximetil-4-metil-pentil)-3-isopropil-2-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]pirrolidin-1-carboxílico, o una sal del mismo.

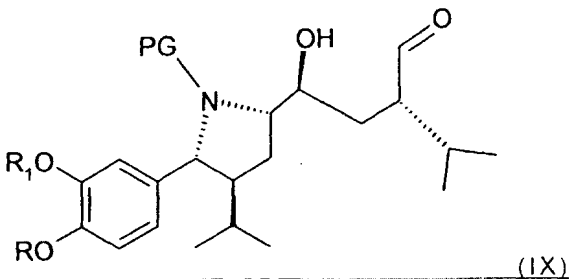
1924. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto lactol de la fórmula X,



(X)

en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que comprende:

oxidar un compuesto de la fórmula VIII o una sal del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1618 a 1820, en el grupo hidroxilo primario para dar lugar a un compuesto aldehído de la fórmula IX,



Con formato: Centrado

en donde R, R₁, y PG son como se definieron bajo la fórmula X anterior o una sal del mismo, el cual que después cicla de forma se cicla espontáneamente para dar lugar a un lactol de la fórmula X, o una sal del mismo.

2022. Un lactol de la fórmula X tal y como se muestra en la reivindicación 1924, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R es hidrógeno, alquilo C_1-C_7 o alcoxialquilo C_1-C_7 , preferiblemente alcox, de 1 a 7 átomos de carbono, en especial

metoxi;

R₁ es hidrógeno, alquilo C₁-C₇ o alcoxialquilo C₁-C₇, ~~alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, en especial~~

3-metoxipropilo; y

PG es un grupo amino-protector, o una sal del mismo.

2123. Un lactol de la fórmula X de acuerdo con la reivindicación 2022, con el nombre éster ter-butílico del ácido (2R, 3S, 5S)-5-((2S, 4S)-5-hidroxi-4-isopropil-tetrahidrofurano-2-il)-3-isopropil-2-[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)-fenil]pirrolidin-1-carboxílico, o una sal del mismo.

2224. Un compuesto aldehído de la fórmula IX tal y como se muestramestrado en la reivindicación 1924, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

R es hidrógeno, alquilo C₁-C₇ o alcoxialquilo C₁-C₇, ~~preferiblemente alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono, en especial metoxi;~~

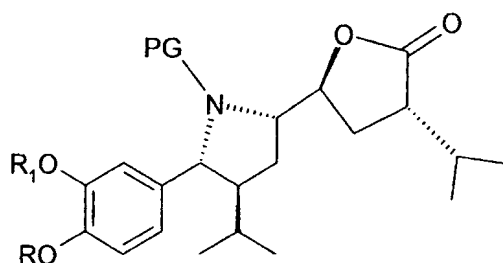
R₁ es hidrógeno, alquilo C₁-C₇ o alcoxialquilo C₁-C₇, ~~alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, en especial~~

3-metoxipropilo;

y PG es un grupo amino-protector, o una sal del mismo.

2325. Un compuesto aldehído de la fórmula IX de acuerdo con la reivindicación 2224, con el nombre éster ter-butílico del ácido (2R, 3S, 5S)-5-((1S,3S)-3-formil-1-hidroxi-4-metil-pentil)-2-[4-hidroxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-3-isopropil-pirrolidin-1-carboxílico, o una sal del mismo.

2426. Un procedimiento para la fabricación de una compuesto lactona de la fórmula XI



(XI)

en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, que comprende oxidar un compuesto de la fórmula X como se muestra en la reivindicación 24 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1924 o 2123 para dar lugar a un compuesto de la fórmula XI, o una sal del mismo.

2527. Un compuesto de la fórmula XI tal y como se muestra en la reivindicación 2426, en donde

R es hidrógeno, alquilo C₁-C₇ o alcoxialquilo C₁-C₇, preferiblemente alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono en especial metoxi;

R₁ es hidrógeno, alquilo C₁-C₇ o alcoxialquilo C₁-C₇, alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono alquilo de 1 a 7 átomos de carbono en especial

3-metoxipropilo;

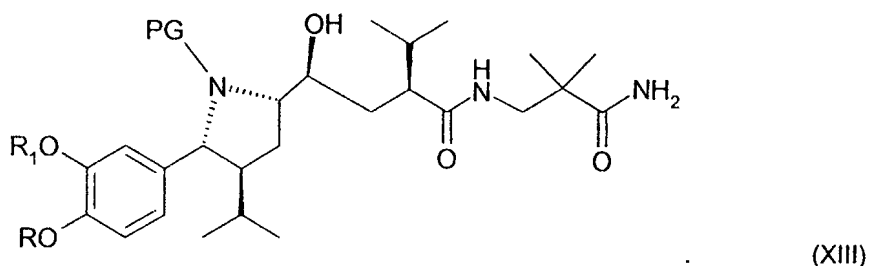
y PG es un grupo amino-protector, o una sal del mismo.

2628. Un compuesto de la fórmula XI de acuerdo con la reivindicación 2527, con el nombre éster ter-butilico del ácido

67

(2R, 3S, 5S)-3-isopropil-5-((2S, 4S)-4-isopropil-5-oxo-tetrahydrofuran-2-il)-3-isopropil-2-[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)-fenil]pirrolidin-1-carboxílico, o una sal del mismo.

2729. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula XIII,



en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula XI como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 2426 a 2628, o una sal del mismo, con una amina de la fórmula XII,



(en donde el amido-nitrógeno ~~también puede~~ hallarse opcionalmente ser protegido si se desea y el grupo protector después puede ser eliminado ~~removido~~ en el correspondiente ~~compuesto protegido correspondiente en de~~ la fórmula XIII), o una sal del mismo.

2830. Un compuesto de la fórmula XIII como se muestra en la reivindicación 2729, en donde:

R es hidrógeno, alquilo C_1-C_7 o alcoxialquilo C_1-C_7 , preferiblemente alcoxido de 1 a 7 átomos de carbono, especialmente metoxi;

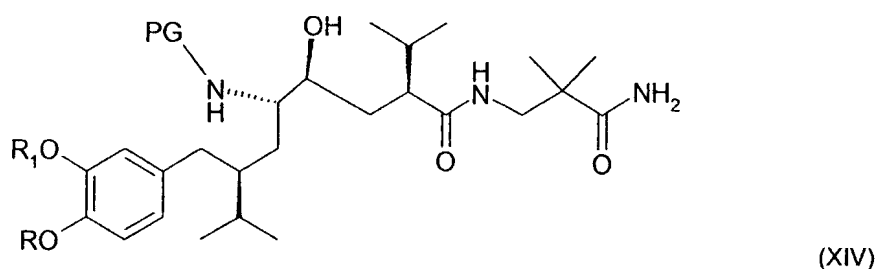
R_1 es hidrógeno, alquilo C_1-C_7 o alcoxialquilo C_1-C_7 , alcoxido de 1 a 7 átomos de carbono alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, en especial

3-metoxipropilo;

y PG es un grupo amino-protector, o una sal del mismo.

2931. Un compuesto de la fórmula XIII de acuerdo con la reivindicación 2830, con el nombre de éster ter-butilico del ácido (2R,3S,5S)-5-[(1S,3S)-3-(2-carbamoyl-2-metil-propilcarbamoyl)-1-hidroxi-4-metil-pentil]-3-isopropil-2-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]pirrolidin-1-carboxílico, o una sal del mismo.

3032. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula XIV,

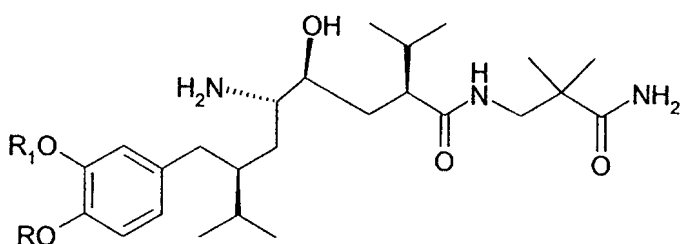


en donde R, R_1 , y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que comprende abrir el anillo en un compuesto de la fórmula XIII tal y como se muestra en cualquiera de las reivindicaciones 2729 a 2931 a través de una abertura de anillo reductiva o

68

hidrogenolítica para dar lugar a un compuesto de la fórmula XIV, o una sal del mismo, y, ~~si se desea, convertir un compuesto libre obtenible de la fórmula XV a una sal o una sal obtenible al compuesto libre de la fórmula XV o una sal diferente del mismo.~~

3133. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula XV,



(XV)

en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que comprende abrir el anillo en un compuesto de la fórmula XIII como se muestra en cualquiera de las reivindicaciones 2729 a 2934 a través de una abertura de anillo reductiva o hidrogenolítica para dar lugar a un compuesto de la fórmula XIV, o una sal del mismo, tal y como se define en la reivindicación 30, y remover el grupo protector PG; y, ~~si se desea~~ opcionalmente, convertir un compuesto libre ~~obtenible~~ de la fórmula XV a una sal del mismo o una sal del mismo ~~obtenible al compuesto libre de la fórmula XV o a una sal diferente a la inicialmente obtenida~~ del mismo.

3234. Un procedimiento para la fabricación de la fórmula XV como se muestra en la reivindicación 31, en donde R, R₁, y

PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 que comprende uno o más, por ejemplo todos los pasos de:

(i) la fabricación de un compuesto de la fórmula III de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal del mismo; la fabricación de un compuesto de la fórmula IV de acuerdo con la reivindicación 5, o una sal del mismo, o

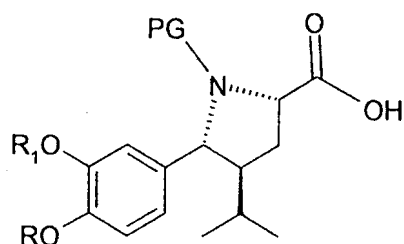
(ii) ~~la fabricación de un compuesto de la fórmula IVa de acuerdo con la reivindicación 8, o una sal del mismo; la fabricación de un compuesto de la fórmula IV de acuerdo con la reivindicación 9, o una sal del mismo; la fabricación de un compuesto de la fórmula V de acuerdo con la reivindicación 840, o una sal del mismo, siempre que en los materiales de partida e intermediarios de las fórmulas III y IV, R₃ sea hidrógeno; la fabricación de un compuesto de la fórmula VII de acuerdo con la reivindicación 1345, o una sal del mismo; la fabricación de un compuesto de la fórmula VIII de acuerdo con la reivindicación 1648, o una sal del mismo; la fabricación de un lactol de la fórmula XIX de acuerdo con la reivindicación 1924, o una sal del mismo; la fabricación de una lactona de la fórmula XIX de acuerdo con la reivindicación 2426, o una sal del mismo; la fabricación de un compuesto de la fórmula XIII de acuerdo con la reivindicación 2729, o una sal del mismo; la fabricación de un compuesto de la fórmula XIV de acuerdo con la reivindicación 3032, o una sal del mismo; y la desprotección del mismo de acuerdo con la reivindicación 3133~~

GA

para dar lugar a un compuesto de la fórmula XV o una sal del mismo, y, ~~opcionalmente si se desea~~, convertir un compuesto libre obtenible ~~ende~~ la fórmula XV a una sal del mismo, o una sal del mismo ~~obtenible al compuesto libre de la fórmula XV o a~~ una sal del mismo ~~diferente a la inicialmente obtenida~~.

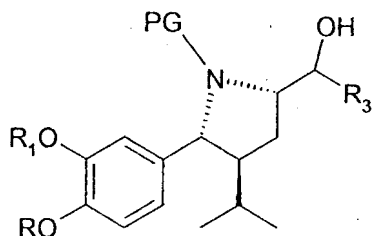
3335. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3234, en donde el compuesto de la fórmula XV es (2S,4S,5S,7S)-5-amino-N-(2-carbamoyl-2-metilpropil)-4-hidroxi-2-isopropil-7-[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)-bencil]-8-metilnonanamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende utilizar materiales de partida e intermediarios con los correspondientes ~~sustituyentes correspondientes~~.

3436. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto en la fórmula XVI,



(XVI)

en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula IV,



(IV)

en donde

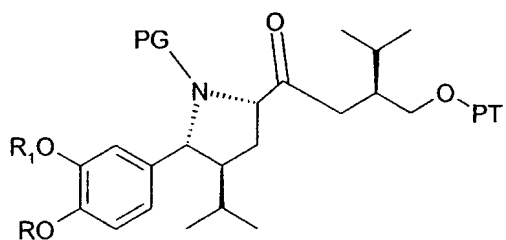
R es hidrógeno, alquilo C_1-C_7 o alcoxialquilo C_1-C_7 , preferiblemente alcoxide 1 a 7 átomos de carbono, en especial metoxi;

R_1 es hidrógeno, alquilo C_1-C_7 o alcoxialquilo C_1-C_7 , alcoxide 1 a 7 átomos de carbono alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, en especial 3-metoxipropilo;

R_3 es hidrógeno; y

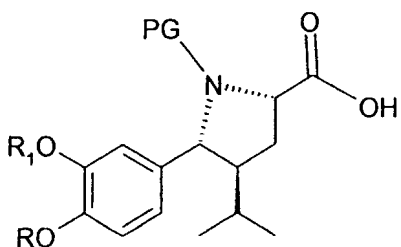
PG es un grupo amino-protector, en especial uno que se remueve a través de hidrólisis, por ejemplo, alcoxycarbonilo inferior, tal como ter-butoxycarbonilo; o una sal del mismo, en presencia de un oxidante para dar lugar a un compuesto de la fórmula XVI o una sal del mismo.

3537. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula XVII



(XVII)

en donde R, R_1 , y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula XVI,



(XVI)

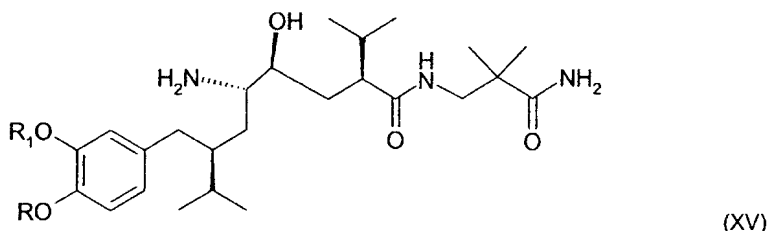
CC(C)COC(=O)C1=CC=C(C=C1)C2=CC=CC=C2

Chemical structure of a substituted pyrrolidine derivative. The pyrrolidine ring has a nitrogen atom substituted with a 'PG' group. The 2-position of the pyrrolidine is substituted with a 4-(R₁O)phenyl group and an isopropyl group. The 3-position is substituted with a 4-(RO)phenyl group and an isopropyl group. The 4-position is substituted with a 3-(isopropoxy)propanoyl group.

(VIII)

en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que comprende reducir un compuesto de la fórmula XVII como se da ~~definido~~ en cualquiera de las reivindicaciones ~~35 o 36~~38 bajo condiciones estéreoselectivas y desproteger (parcialmente) el compuesto resultante ~~bajo mediante la remoción~~eliminación del grupo hidroxi-protector PT, o una sal de mismo.

3840. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto la fórmula XV,

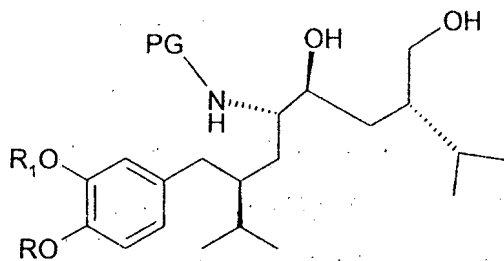


en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que comprende ~~uno o más, por ejemplo todos los pasos de:~~
(i) la fabricación de un compuesto de la fórmula III de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal del mismo, la fabricación de un compuesto de la fórmula IV de acuerdo con la reivindicación 5, o una sal del mismo, o

71

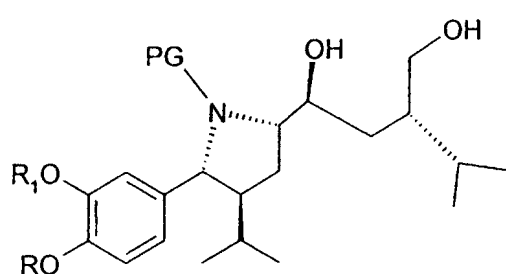
(ii) ~~la fabricación de un compuesto de la fórmula IVa de acuerdo con la reivindicación 8, o una sal del mismo, la fabricación de un compuesto de la fórmula IV de acuerdo con la reivindicación 9, o una sal del mismo, la fabricación de un compuesto de la fórmula XVI de acuerdo con la reivindicación 3436, o una sal del mismo, siempre que en los materiales de partida e intermediarios de las fórmulas III y IV, R₃ sea hidrógeno; la fabricación de un compuesto de la fórmula XVII de acuerdo con la reivindicación 3537, o una sal del mismo; la fabricación de un compuesto de la fórmula VIII de acuerdo con la reivindicación 3739, o una sal del mismo; la fabricación de un lactol de la fórmula X de acuerdo con la reivindicación 1924, o una sal del mismo; la fabricación de una lactona de la fórmula XIX de acuerdo con la reivindicación 2426, o una sal del mismo; la fabricación de un compuesto de la fórmula XIII de acuerdo con la reivindicación 2729, o una sal del mismo; la fabricación de un compuesto de la fórmula XIV de acuerdo con la reivindicación 3032, o una sal del mismo; y la desprotección del mismo de acuerdo con la reivindicación 3133 para dar lugar a un compuesto de la fórmula XV o una sal del mismo, y, si se desea opcionalmente, convertir un compuesto libre obtenible de la fórmula XV a una sal de mismo, o una sal del mismo obtenible al compuesto libre obtenible de la fórmula XV o a una sal del mismo diferente a la inicialmente obtenida.~~

3944. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula XVIII,



(XVIII)

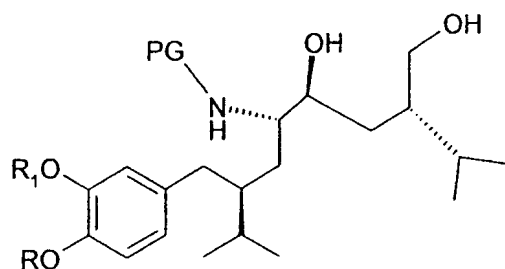
en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula VIII como se definió en la reivindicación 37,



(VIII)

en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, a través mediante de abertura de anillo reductiva o hidrogenolítica del anillo pirrolidina.

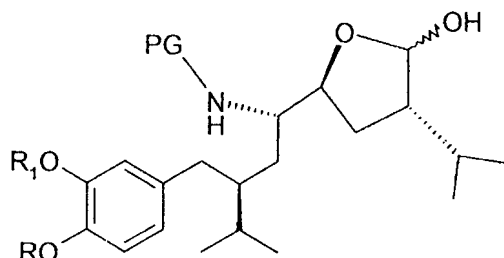
4042. Un compuesto de la fórmula XVIII,



(XVIII)

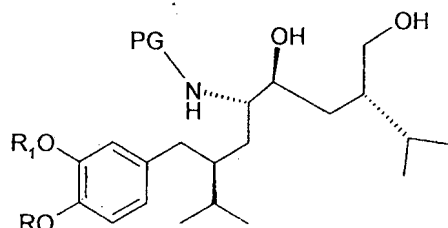
en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo.

4143. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula XIX,



(XIX)

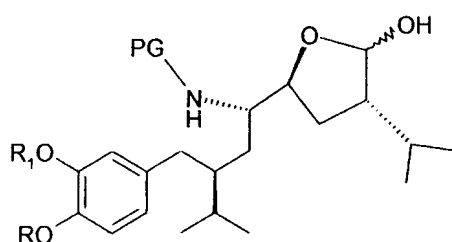
en donde R, R₁, y PG son como se definen para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que comprende oxidar un compuesto de la fórmula XVIII, como se definió en las reivindicaciones 39 o 40,



(XVIII)

~~en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, para dar lugar al lactol de la fórmula XIX, o una sal del mismo.~~

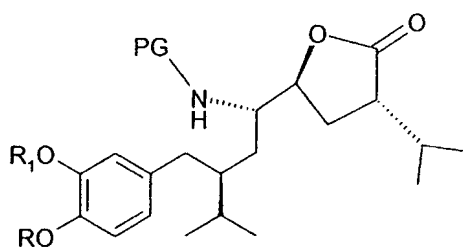
4244. Un lactol de la fórmula XIX,



(XIX)

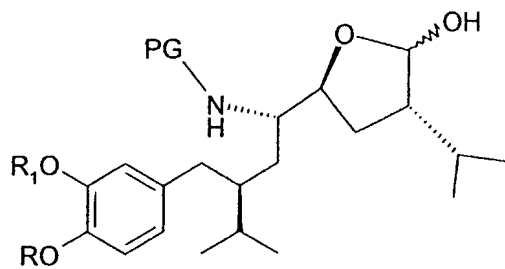
en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo.

4345. Un procedimiento para la fabricación de un compuestoa lactona de la fórmula XX,



(XX)

en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que comprende oxidar un lactol de la fórmula XIX, tal y como se definio en las reivindicaciones 41 o 42.



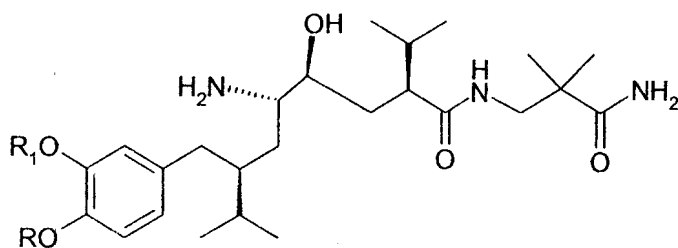
(XIX)

en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto

73

de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, para dar lugar a un compuesto de la fórmula XX, o una sal del mismo.

4446. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula XV,



(XV)

en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que comprende uno o más, por ejemplo, todos los pasos de:

- (i) la fabricación de un compuesto de la fórmula III de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal del mismo; la fabricación de un compuesto de la fórmula IV de acuerdo con la reivindicación 5, o una sal del mismo; o
- (ii) la fabricación de un compuesto de la fórmula IVa de acuerdo con la reivindicación 8, o una sal del mismo, la fabricación de un compuesto de la fórmula IV de acuerdo con la reivindicación 9, o una sal del mismo, y después:

- a) ya sea la fabricación de un compuesto de la fórmula V, o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 810; o la fabricación de un compuesto de la fórmula VII, o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1315, o

la fabricación de un compuesto de la fórmula VIII, o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 16;

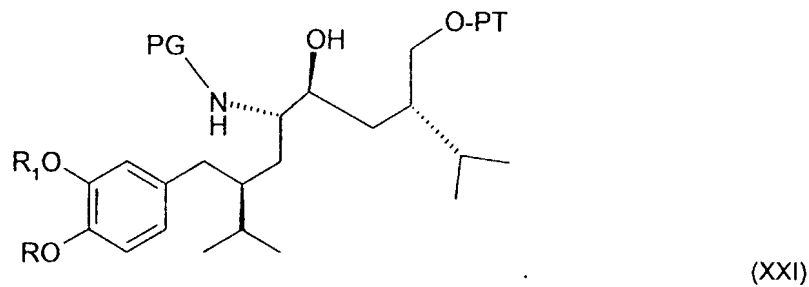
- b) la fabricación de un compuesto de la fórmula XVI de acuerdo con la reivindicación 3436, o una sal del mismo, siempre que en los materiales de partida e intermediarios de las fórmulas III y IV: R_3 sea hidrógeno; la fabricación de un compuesto de la fórmula XVII de acuerdo con la reivindicación 3537 o una sal del mismo, y la fabricación de un compuesto de la fórmula VIII, o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 3739,

seguido por la fabricación, a partir de un compuesto de la fórmula VIII o una sal del mismo, ~~obtenible~~ de acuerdo con la variante a) o variante b), de un compuesto de la fórmula XVIII o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 3941; la fabricación de un compuesto de la fórmula XIX o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 4143; la fabricación de un compuesto de la fórmula XX o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 4345; la fabricación de un compuesto de la fórmula XIV o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 30, y la desprotección del mismo de acuerdo con la reivindicación 3133 para dar lugar a un compuesto de la fórmula XV o una sal del mismo, y, ~~si se desea~~ opcionalmente, convertir un compuesto libre ~~obtenible~~ de la fórmula XV a una sal del mismo, o una sal del mismo ~~obtenible~~ al compuesto libre ~~de la fórmula XV o a una sal del mismo~~ diferente a la inicialmente obtenida.

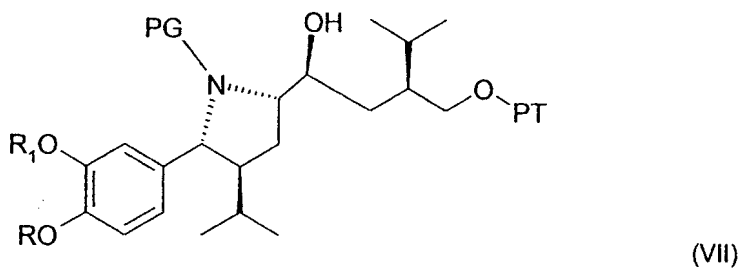
4547. Un procedimiento para la fabricación de un

79

compuesto de la fórmula XXI,

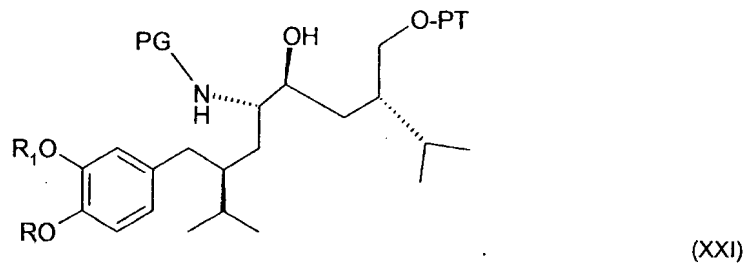


en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, y PT es un grupo hidroxiprotector, o una sal del mismo, a partir de un compuesto de la fórmula VII,



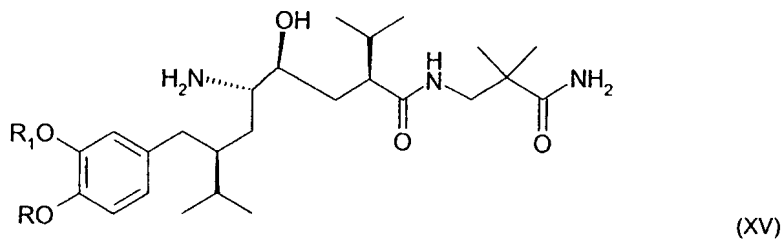
en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula XXI, y PT es un grupo hidroxiprotector, a través de una abertura de anillo reductiva o hidrogenolítica.

4648. Un compuesto de la fórmula XXI,



en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula I, en cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2a 3 o como se da en la reivindicación 4, y PT es un grupo hidroxiprotector, o una sal del mismo, o preferiblemente en donde PG = benzoiloxycarbonilo y PT es bencilo o en donde PG es hidrógeno y PT es bencilo, y R y R₁ son como se definieron para un compuesto de la fórmula I en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, respectivamente.

4749. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula XV,



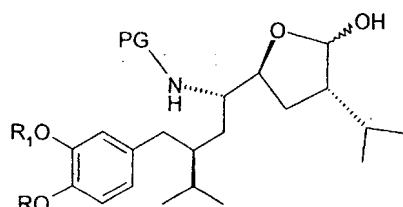
en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que comprende uno o más, por ejemplo todos los pasos de:

- (i) la fabricación de un compuesto de la fórmula III de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal del mismo; la fabricación de un compuesto de la fórmula IV de acuerdo con la reivindicación 5, o una sal del mismo; o
- (ii) la fabricación de un compuesto de la fórmula IVa de acuerdo con la reivindicación 8, o una sal del mismo; la fabricación de un compuesto de la fórmula IV de acuerdo con la reivindicación 9, o

75

~~una sal del mismo, la fabricación de un compuesto de la fórmula V o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 840; la fabricación de un compuesto de la fórmula VII o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1345; la fabricación de un compuesto de la fórmula XXI o una sal de mismo, de acuerdo con la reivindicación 4547; la fabricación de un compuesto de la fórmula XVIII, o una sal del mismo, a través mediante de desprotección bajo la eliminación/remoción del grupo hidroxiprotector PT de acuerdo con la reivindicación 39; la fabricación de un compuesto de la fórmula XIX o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 4143; la fabricación de un compuesto de la fórmula XX o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 4345; la fabricación de un compuesto de la fórmula XIV o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 30, y la desprotección del mismo de acuerdo con la reivindicación 3133 para dar lugar a un compuesto de la fórmula XV, o una sal del mismo, y, opcionalmente si se desea, convertir un compuesto libre obtenible ende la fórmula XV a una sal de mismo, o una sal del mismo obtenible al compuesto libre obtenible de la fórmula XV o a una sal diferente a la inicialmente obtenida del mismo.~~

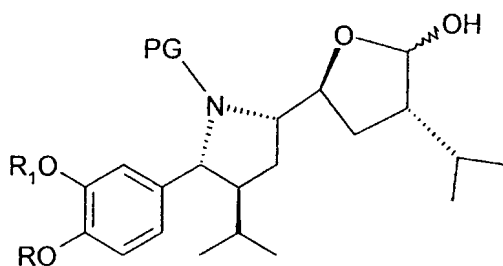
4850. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula XIX,



(XIX)

en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto

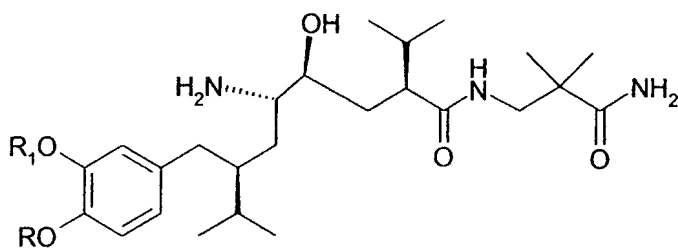
de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula X,



(X)

en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, bajo abertura de anillo reductiva o hidrogenolítica.

4954. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula XV,



(XV)

en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que comprende uno o más, por ejemplo todos los pasos de:

(i) la fabricación de un compuesto de la fórmula III de acuerdo

7 6

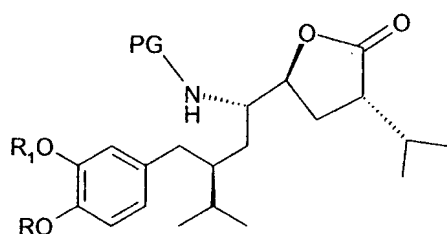
con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal del mismo; la fabricación de un compuesto de la fórmula IV de acuerdo con la reivindicación 5, o una sal del mismo; o

(ii) ~~la fabricación de un compuesto de la fórmula IVa de acuerdo con la reivindicación 8, o una sal del mismo, la fabricación de un compuesto de la fórmula IV de acuerdo con la reivindicación 9, o una sal del mismo, la fabricación de un compuesto de la fórmula V o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 840; la fabricación de un compuesto de la fórmula VII o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1345; la fabricación de un compuesto de la fórmula VIII o una sal de mismo, de acuerdo con la reivindicación 1648; la fabricación de un compuesto de la fórmula X, o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1924; la fabricación de un compuesto de de la fórmula XIX o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 4850; la fabricación de un compuesto de la fórmula XX o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 4345; la fabricación de un compuesto de la fórmula XIV o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 30, y la desprotección del mismo de acuerdo con la reivindicación 3133 para dar lugar a un compuesto de la fórmula XV, o una sal del mismo, y, si se desea opcionalmente, convertir un compuesto libre obtenible de la fórmula XV a una sal del mismo, o una sal del mismo obtenible al compuesto libre de la fórmula XV o a una sal diferente a la inicialmente obtenida del mismo.~~

5052. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula XX,

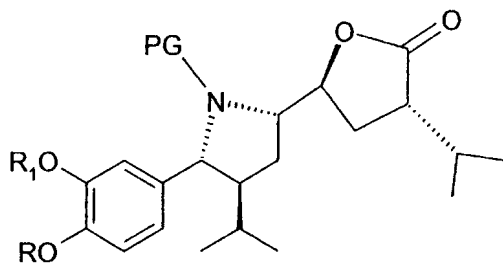
Expediente No 07-129191

P2007/000182



(XX)

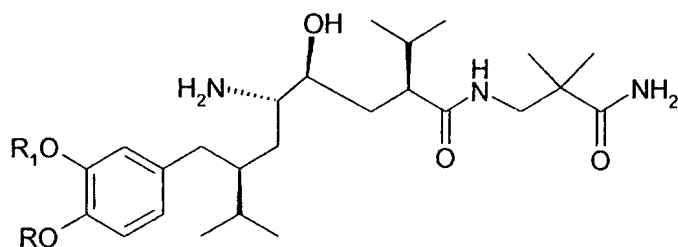
en donde R , R_1 , y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula XI,



(XI)

en donde la fórmula X y XI, R , R_1 , y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, ~~bajo~~ mediante apertura de anillo reductiva o hidrogenolítica.

5153. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula XV,



(XV)

71

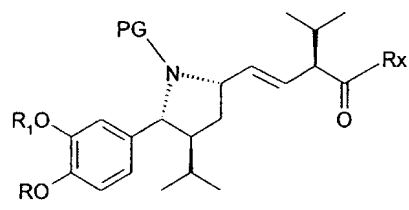
en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que comprende uno o más, por ejemplo todos los pasos de:

(i) la fabricación de un compuesto de la fórmula III de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal del mismo; ~~la fabricación de un compuesto de la fórmula IV de acuerdo con la reivindicación 5, o una sal del mismo;~~ o

~~(ii) la fabricación de un compuesto de la fórmula IVa de acuerdo con la reivindicación 8, o una sal del mismo, la fabricación de un compuesto de la fórmula IV de acuerdo con la reivindicación 9, o una sal del mismo, la fabricación de un compuesto de la fórmula V o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 810;~~ la fabricación de un compuesto de la fórmula VII o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1345; la fabricación de un compuesto de la fórmula VIII o una sal de mismo, de acuerdo con la reivindicación 1648; la fabricación de un compuesto de la fórmula X, o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1924; la fabricación de un compuesto de la fórmula XI o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 2426; la fabricación de un compuesto de la fórmula XX o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 5054; la fabricación de un compuesto de la fórmula XIV o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 30, y la desprotección del mismo de acuerdo con

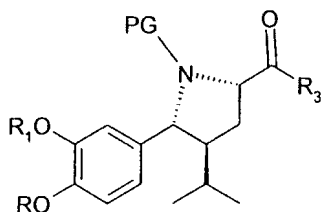
la reivindicación 3133 para dar lugar a un compuesto de la fórmula XV, o una sal del mismo, y, opcionalmente ~~se se desea~~, convertir un compuesto libre obtenible de la fórmula XV a una sal del mismo, o una sal del mismo obtenible al compuesto libre de la fórmula XV o a una sal diferente del mismo a la inicialmente obtenida.

5254. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula XXIII,



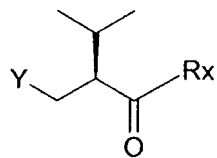
(XXIII)

en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, y Rx es hidroxil, hidroxil protegido, amino o NH-CH₂C(CH₃)₂-CONH₂, o una sal del mismo, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula V,



(V)

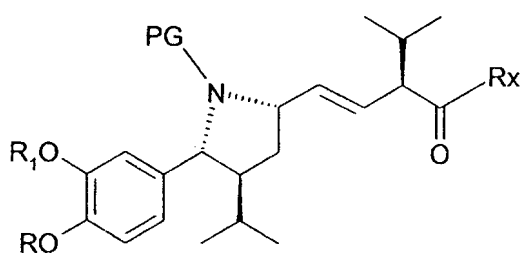
en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4 los anteriores y R₃ es hidrógeno, o una sal del mismo, con un compuesto de la fórmula XXII,



(XXII)

en donde Y es PH_3P^+ o $(\text{AlkO})_2\text{P}(\text{O})$ en donde Alk es alquilo C_{1-7} , por ejemplo, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, y Rx es hidroxilo, hidroxilo protegido, amino o $\text{NH-CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-CONH}_2$.

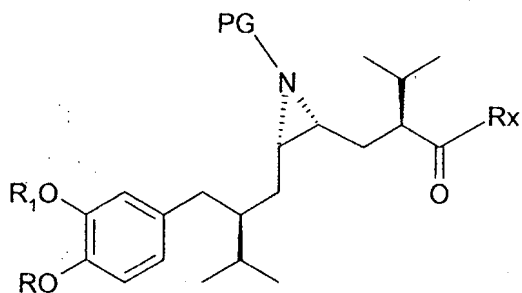
5355. Un compuesto de la fórmula XXIII,



(XXIII)

en donde R, R_1 , y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, y Rx es hidroxilo, hidroxilo protegido, amino o $\text{NH-CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-CONH}_2$, o una sal del mismo

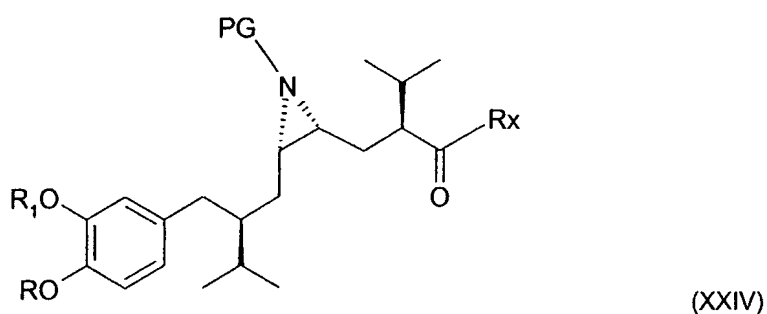
5456. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula XXIV,



(XXIV)

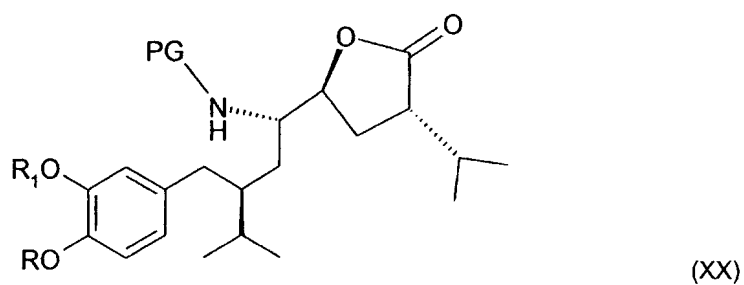
en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, y Rx es hidroxí, hidroxí protegido, amino o NH-CH₂C(CH₃)₂-CONH₂, o una sal del mismo, que comprende ~~hacer reaccionar~~ someter a un compuesto de la fórmula XXIII ~~tal y como se da~~ define en la reivindicación ~~5355~~, o una sal del mismo, ~~a una~~ abertura de anillo reductiva o hidrogenolítica.

~~5557~~. Un compuesto de la fórmula XXIV.

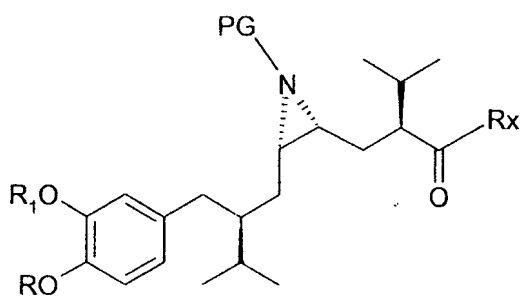


en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, y Rx es hidroxí, hidroxí protegido, amino o NH-CH₂C(CH₃)₂-CONH₂, o una sal del mismo.

~~5658~~. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto en la fórmula XX,



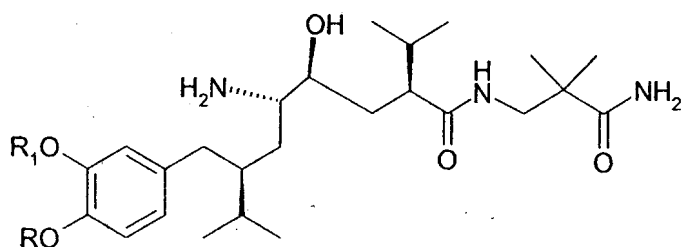
en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que comprende ~~hacer reaccionar~~ someter a un compuesto de la fórmula XXIV,



(XXIV)

en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, y Rx es hidroxil, hidroxil protegido, amino o NH-CH₂C(CH₃)₂-CONH₂, o una sal del mismo, ~~bajo a una~~ abertura de anillo.

5759. Un procedimiento para la ~~la~~ fabricación de un ~~de~~ compuesto en la fórmula XV,



(XV)

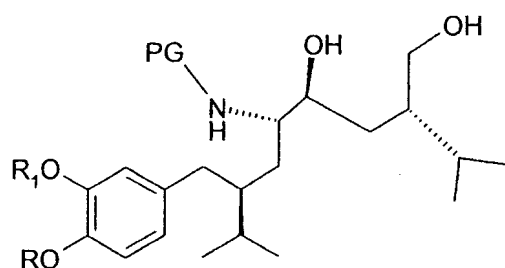
en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o

como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que comprende uno o más, por ejemplo todos los pasos de:

(i) la fabricación de un compuesto de la fórmula III de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal del mismo; la fabricación de un compuesto de la fórmula IV de acuerdo con la reivindicación 5, o una sal del mismo; o

(ii) la fabricación de un compuesto de la fórmula IVa de acuerdo con la reivindicación 8, o una sal del mismo, la fabricación de un compuesto de la fórmula IV de acuerdo con la reivindicación 9, o una sal del mismo; la fabricación de un compuesto de la fórmula V o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 10; la fabricación de un compuesto de la fórmula XXIII o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 54; la fabricación de un compuesto de la fórmula XXIV o una sal de mismo, de acuerdo con la reivindicación 56; la fabricación de un compuesto de la fórmula XX, o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 58; la fabricación de un compuesto de la fórmula XIV o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 30, y la desprotección del mismo de acuerdo con la reivindicación 31-33 para dar lugar a un compuesto de la fórmula XV, o una sal del mismo, y, opcionalmente si se desea, convertir un compuesto libre obtenible de la fórmula XV a una sal de mismo, o una sal del mismo obtenible al compuesto libre de la fórmula XV o a una sal diferente del mismo a la inicialmente obtenida.

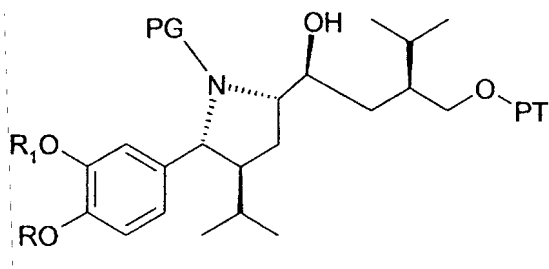
5860. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula XVIII,



(XVIII)

60

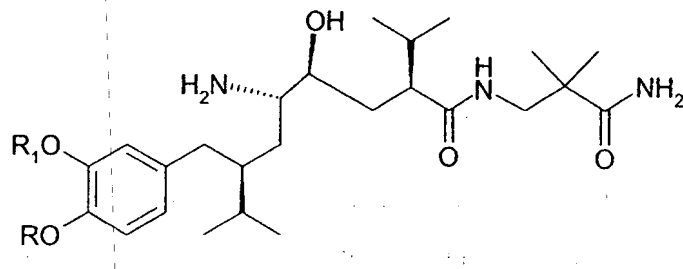
en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que comprende hacer reaccionar un compuesto en la fórmula VII,



(VII)

en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, y PT es un grupo hidroxilo protector, o una sal del mismo, a través de abertura de anillo reductiva o hidrogenolítica del anillo de pirrolidina.

5964. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula XV,



(XV)

en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que comprende uno o más, por ejemplo todos los pasos de:

(i) la fabricación de un compuesto de la fórmula III de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal del mismo, la fabricación de un compuesto de la fórmula IV de acuerdo con la reivindicación 5, o una sal del mismo, o

(ii) ~~la fabricación de un compuesto de la fórmula IVa de acuerdo con la reivindicación 8, o una sal del mismo, la fabricación de un compuesto de la fórmula IV de acuerdo con la reivindicación 9, o una sal del mismo, la fabricación de un compuesto de la fórmula V o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 810, la fabricación de un compuesto de la fórmula VII o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1315, la fabricación de un compuesto de la fórmula XVIII o una sal de mismo, de acuerdo con la reivindicación 5860, la fabricación de un compuesto de la fórmula XIX, o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 4143, la fabricación de un compuesto de la fórmula XX o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 4345, la fabricación de un compuesto de la fórmula XIV o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 30, y la desprotección del mismo de acuerdo con la reivindicación 3133 para dar lugar a un compuesto de la fórmula XV, o una sal del mismo, y, opcionalmente si se desea, convertir un compuesto libre obtenible de la fórmula XV a una sal del mismo, o una sal del~~

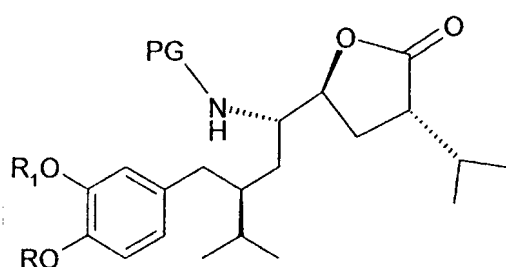
81

Expediente No 07-129191

P2007/000182

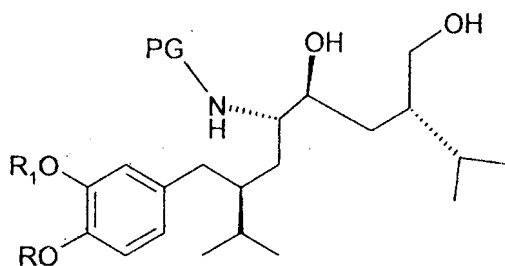
~~mismo~~obtenible al compuesto libre de la fórmula XV o a una sal diferente del mismo la inicialmente obtenida.

6062. Un procedimiento para a fabricación de un compuestoa lactona de la fórmula XX,



(XX)

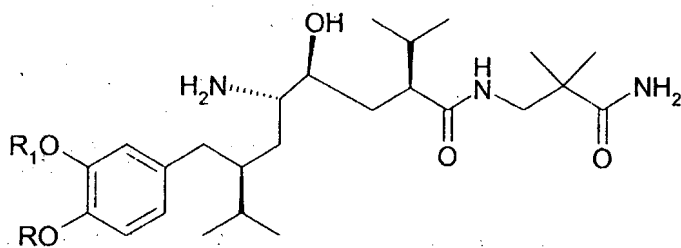
en donde R, R₁ y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal de mismo, que comprende oxidar un compuesto de la fórmula XVIII,



(XVIII)

en donde R, R₁ y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal de mismo, para dar lugar a la lactona de la fórmula XX, o una sal del mismo.

6163. Un procedimiento para la fabricación de un procedimiento compuesto de la fórmula XV,



(XV)

en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que comprende uno o mas, por ejemplo todos los pasos de:

(i) la fabricación de un compuesto de la fórmula III de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal del mismo; la fabricación de un compuesto de la fórmula IV de acuerdo con la reivindicación 5, o una sal del mismo; o

(ii) ~~la fabricación de un compuesto de la fórmula IVa de acuerdo con la reivindicación 8, o una sal del mismo; la fabricación de un compuesto de la fórmula IV de acuerdo con la reivindicación 9, o una sal del mismo; la fabricación de un compuesto de la fórmula V o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 810; la fabricación de un compuesto de la fórmula VII o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1315; la fabricación de un compuesto de la fórmula XVIII o una sal de mismo, de acuerdo con la reivindicación 5860; la fabricación de un compuesto de la fórmula XX, o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 6062; la fabricación de un compuesto de la fórmula XIV o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 30, y la desprotección del mismo de acuerdo con la reivindicación 3133 para dar lugar a un compuesto de la fórmula XV, o una sal~~

62

Expediente No 07-129191

P2007/000182

del mismo, y, opcionalmente ~~si se desea~~, convertir un compuesto libre ~~obtenible de la fórmula XV a una sal~~ el mismo, o una sal del mismo ~~obtenible al compuesto libre de la fórmula XV o a una sal diferente a la inicialmente obtenida~~ del mismo.