

PROCESOS PARA LA PREPARACIÓN DE COMPUESTOS FUNGICIDAS

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

[0001] Esta solicitud reivindica el beneficio bajo 35 U.S.C. § 119 (e) a la Solicitud Provisional de Estados Unidos Número 62/466,944, presentada el 3 de Marzo de 2017, la totalidad de la cual se incorpora aquí como referencia.

CAMPO

[0002] Se proporcionan aquí procedimientos para la preparación de compuestos enriquecidos estereoméricamente que son útiles como fungicidas.

ANTECEDENTES

[0003] La acetil-CoA carboxilasa ("ACCase") es un catalizador esencial para la etapa de limitación de velocidad de la biosíntesis de ácidos grasos tanto en eucariotas como en procariotas. Los hongos fitopatógenos pueden infectar plantas de cultivo en el campo o después de la cosecha, lo que resulta en pérdidas económicas considerables para los agricultores y productores de todo el mundo. Además del impacto agrícola, cuando los alimentos y el pasto contaminados con hongos o las toxinas que producen son ingeridos por humanos o ganado, pueden producirse varias enfermedades debilitantes o la muerte. Se sabe que aproximadamente 10.000 especies de hongos dañan los cultivos y afectan la calidad y el rendimiento. La rotación de cultivos, la cría de cultivares resistentes, la aplicación de agroquímicos y la combinación de estas estrategias se emplean comúnmente para frenar la propagación de patógenos fúngicos y las enfermedades que causan.

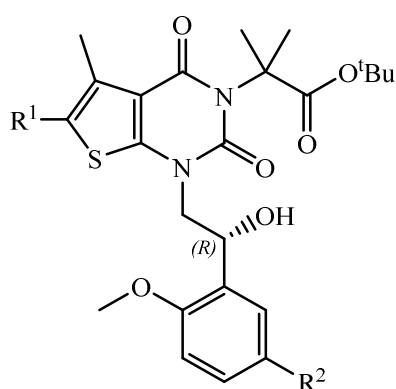
[0004] Los compuestos que exhiben actividad fungicida, y que son útiles en la preparación de composiciones de acuerdo con los métodos para el control de patógenos fúngicos, se describen en las Publicaciones de Patente de los Estados Unidos Núms. 2017/0166584, 2017/0166582, 2017/0166583, y 2017/0166585, cada solicitud presentada el 22 de Noviembre de 2016, la totalidad de los cuales se incorporan aquí como referencia.

[0005] Existe una necesidad en la técnica de proporcionar procedimientos y métodos para la síntesis de estos y otros compuestos que exhiban actividad fungicida.

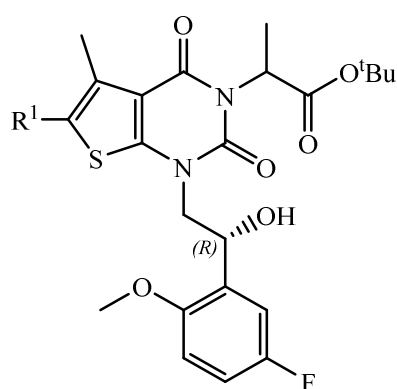
RESUMEN

[0006] Se proporcionan aquí procedimientos que son útiles para preparar compuestos enriquecidos estereoméricamente de Fórmulas **I-014, I-020, I-064, I-074, I-082, I-089, I-090, I-095, I-171, I-181, I-184, I-186, I-189, I-191, I-192, I-193, I-205, I-206, I-208, I-211, I-212, I-213, I-220, I-229, I-231, I-233, I-234, I-246, I-251, I-258, I-259, I-262, I-263, I-285, I-323, e I-400** sales de los mismos, e intermediarios y precursores de los mismos.

[0007] Por ejemplo, se proporciona aquí un proceso para preparar un compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **V-1 o V-2-F**:

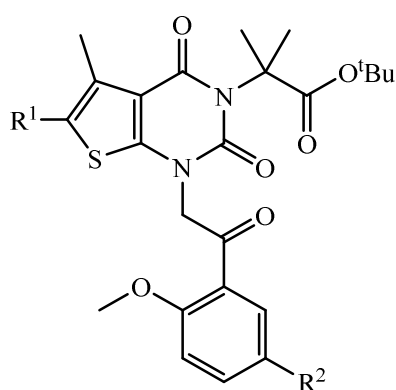


Fórmula V-1

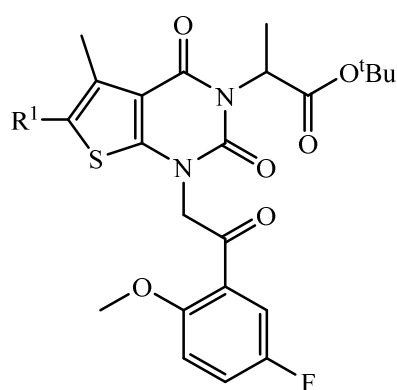


Fórmula V-2-F

o una sal del mismo, comprendiendo el proceso poner en contacto un compuesto de Fórmula **IV-1 o IV-2-F**:



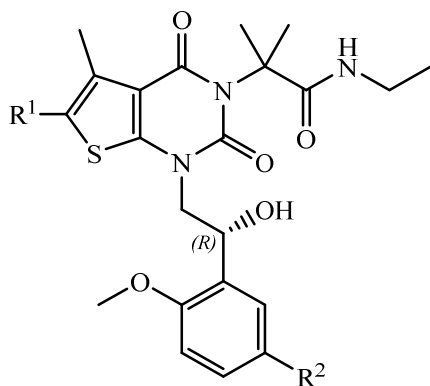
Fórmula IV-1



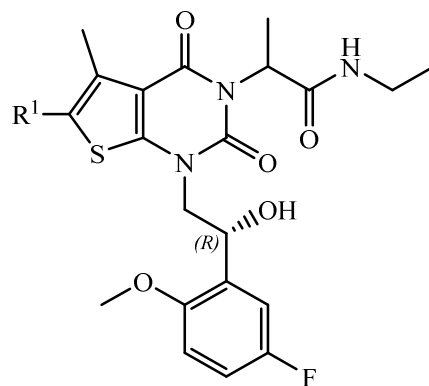
Fórmula IV-2-F

o una sal del mismo, con una fuente de hidrógeno en presencia de un catalizador organometálico quiral en una zona de reducción asimétrica que comprende un medio de reacción, proporcionando de este modo el compuesto o sal enriquecido estereoméricamente de Fórmula **V-1 o V-2-F**, respectivamente; en donde R¹ es 2H-1,2,3-triazol-2-ilo, 1-pirazolilo o -C(O)OCH₂CH₃; y R² es hidrógeno o F.

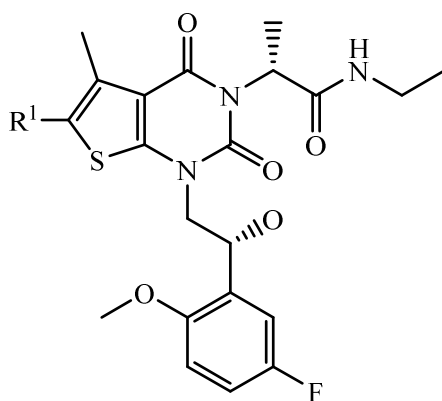
[0008] También se proporciona aquí un proceso para preparar un compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **V-3**, **V-4-F** o **V-4-F-1a**:



Fórmula V-3

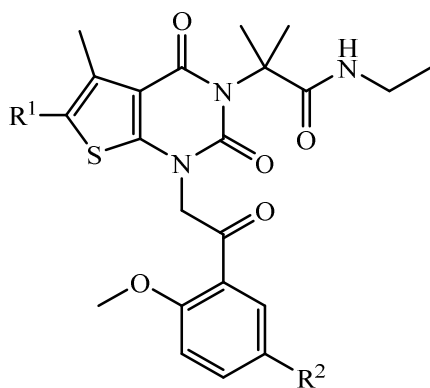


Fórmula V-4-F

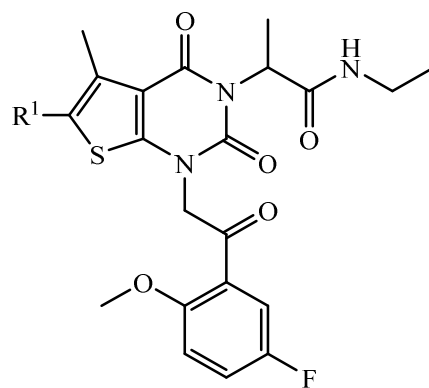


Fórmula V-4-F-1a

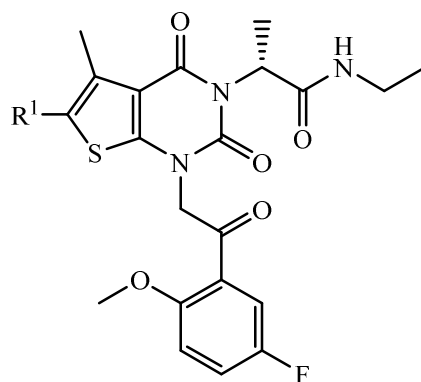
o una sal del mismo, el proceso comprendiendo poner en contacto un compuesto de Fórmula **IV-3**, **IV-4-F** or **IV-4-F-1a**:



Fórmula IV-3

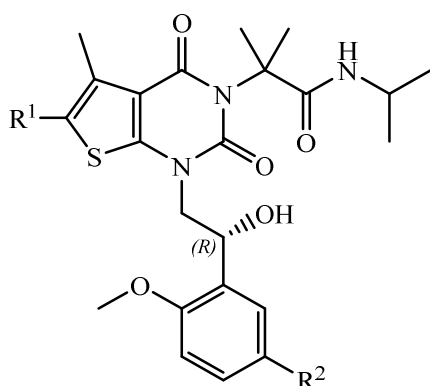
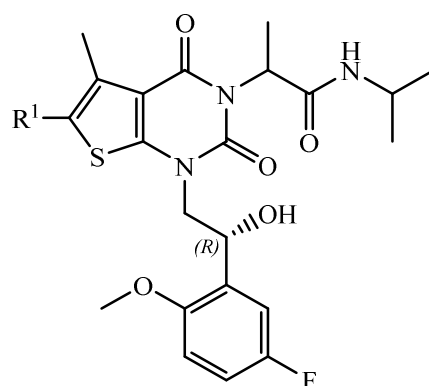
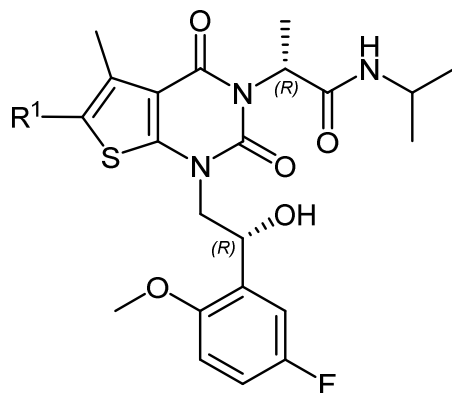


Fórmula IV-4-F

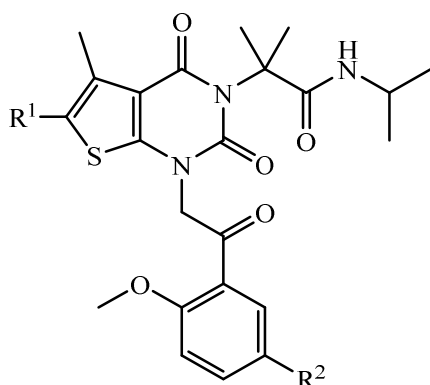
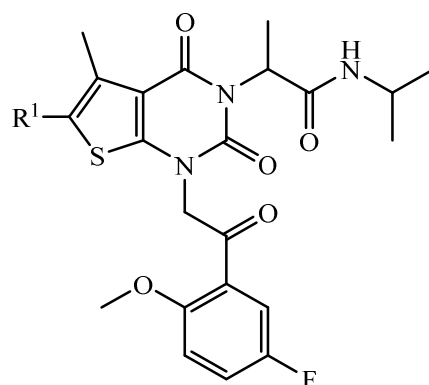
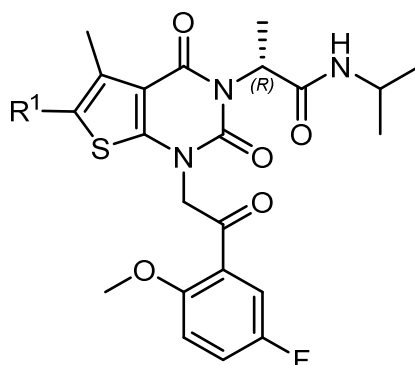
**IV-4-F-1a**

o una sal del mismo, con una fuente de hidrógeno en presencia de un catalizador organometálico quiral en una zona de reducción asimétrica que comprende un medio de reacción para proporcionar el compuesto estereoméricamente enriquecido o sal de Fórmula **V-3 o V-4-F**, respectivamente; en donde R¹ es 2H-1,2,3-triazol-2-ilo o -C (O) OCH₂CH₃; y R² es hidrógeno o F.

[0009] También se proporciona aquí un proceso para preparar un compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **V-5, V-6-F o V-6-F-1a**:

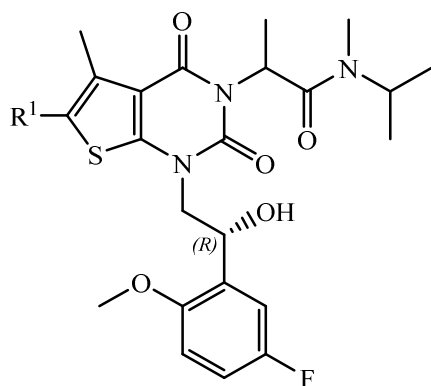
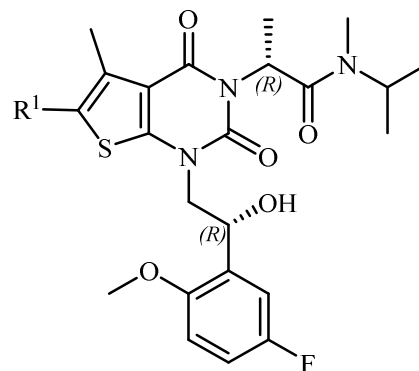
**Fórmula V-5****Fórmula V-6-F****Fórmula V-6-F-1a**

o una sal del mismo, el proceso comprendiendo poner en contacto un compuesto de Fórmula **IV-5, IV-6-F or IV-6-F-1a**:

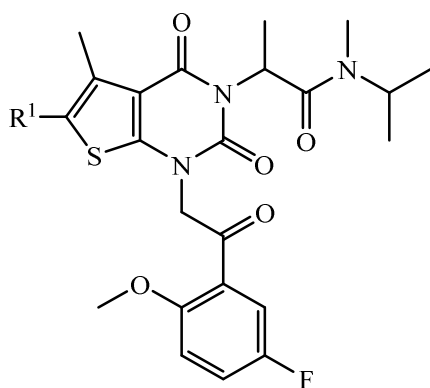
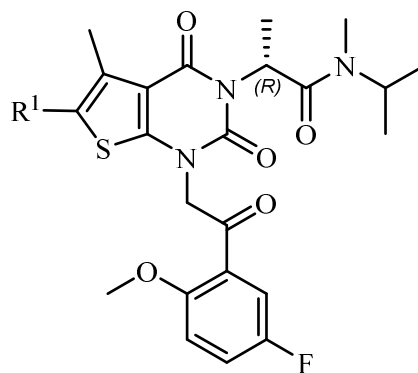
**Fórmula IV-5****Fórmula IV-6-F****IV-6-F-1a**

o una sal del mismo, con una fuente de hidrógeno en presencia de un catalizador organometálico quiral en una zona de reducción asimétrica que comprende un medio de reacción para proporcionar el compuesto enriquecido estereoméricamente o la sal de **Fórmula V-5, V-6-F o V-6-F-1a**, respectivamente; en donde R^1 es 2H-1,2,3-triazol-2-ilo, 1-pirazolilo o $-C(O)OCH_2CH_3$; y R^2 es hidrógeno o F.

[0010] También se proporciona aquí un proceso para preparar un compuesto estereoméricamente enriquecido de **Fórmula V-7-F o V-7-F-1a**:

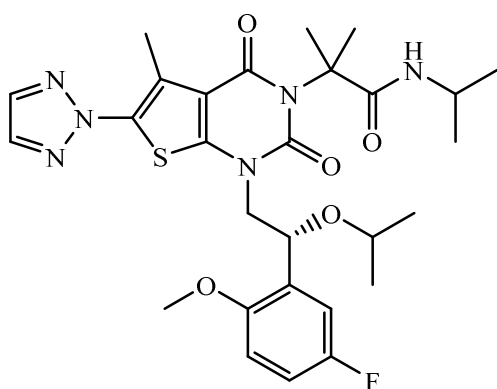
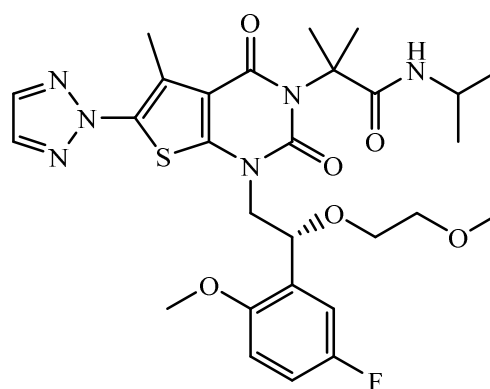
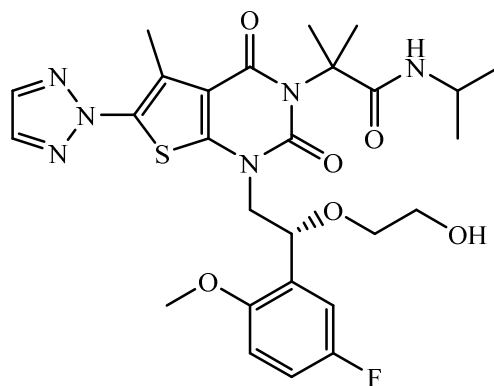
**Fórmula V-7-F****Fórmula V-7-F-1a**

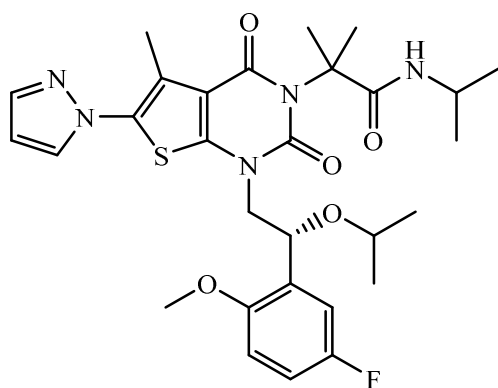
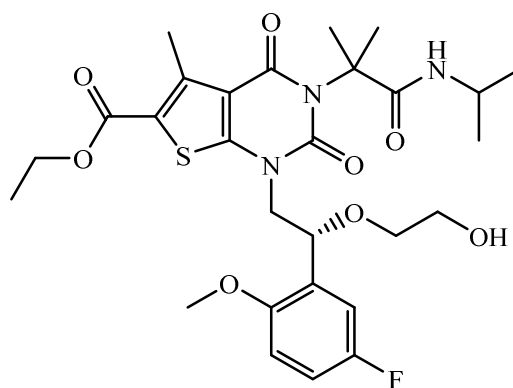
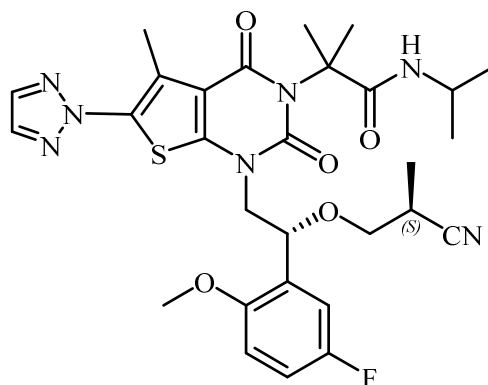
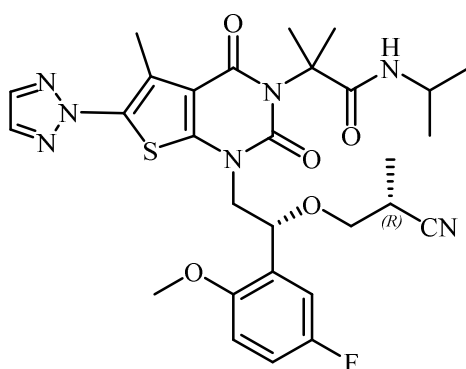
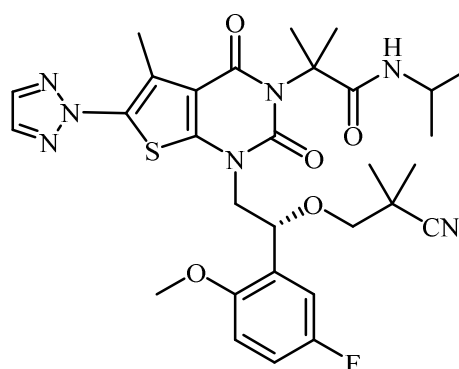
o una sal del mismo, el proceso comprendiendo poner en contacto un compuesto de **Fórmula IV-7-F or IV-7-F-1a**:

**Fórmula IV-7-F****Fórmula IV-1-F-1a**

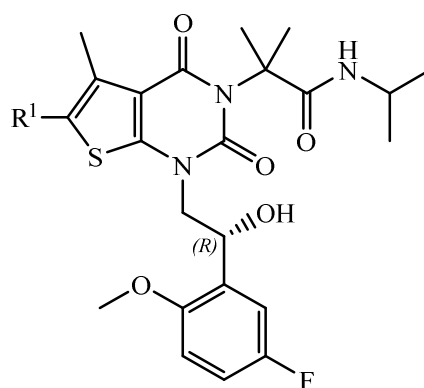
o una sal del mismo, con una fuente de hidrógeno en presencia de un catalizador organometálico quiral en una zona de reducción asimétrica que comprende un medio de reacción para proporcionar el compuesto o sal enriquecido estereoméricamente de Fórmula **V-7-F** o **V-7-F-1a**; en donde R¹ es 2H-1,2,3-triazol-2-ilo o -C(O)OCH₂CH₃.

[0011] También se proporciona aquí un proceso para preparar un compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **I-020**, **I-074**, **I-064**, **I-014**, **I-184**, **I-211**, **I-212** o **I-213**:

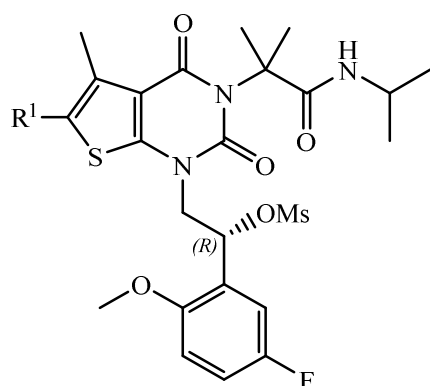
**I-020****I-074****I-064**

**I-014****I-184****I-211****I-212****I-213**

o una sal del mismo, comprendiendo el proceso poner en contacto un compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula V-5-F:

**Fórmula V-5-F**

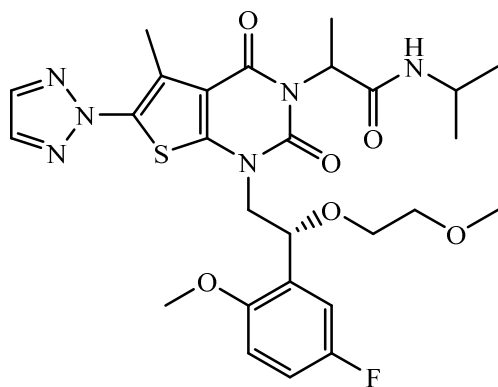
o una sal del mismo, con anhídrido metanosulfónico en presencia de una base en una zona de mesilación que comprende un medio de reacción, proporcionando de este modo un compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **VI-5-F**:



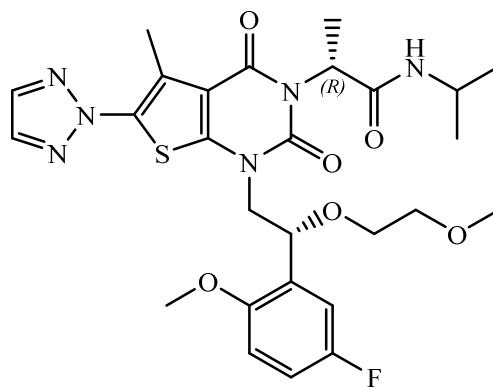
Fórmula VI-5-F

o una sal del mismo; y hacer reaccionar el compuesto o sal de Fórmula **VI-5-F** con un alcohol seleccionado del grupo que consiste en isopropanol, metoxietanol, etilenglicol, (R) -3-hidroxi-2-metilpropanonitrilo, (S) -3-hidroxi-2 -metilpropanonitrilo, y 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanonitrilo, proporcionando de ese modo el compuesto enriquecido estereoméricamente o sal de Fórmula **I-020, I-074, I-064, I-014, I-184, I-211, I- 212, o I- 213** en donde R¹ es 2H-1,2,3-triazol-2-ilo, 1-pirazolilo o -C (O) OCH₂CH₃.

[0012] También se proporciona aquí un proceso para preparar un compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **I-082 o I-171**:



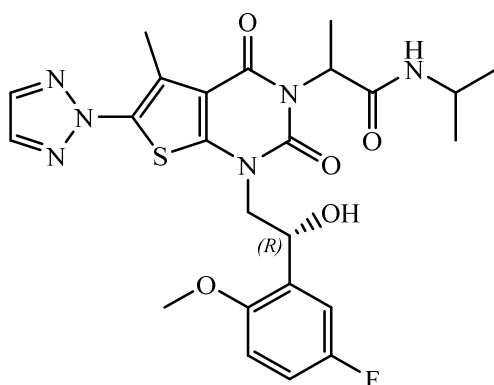
I-082



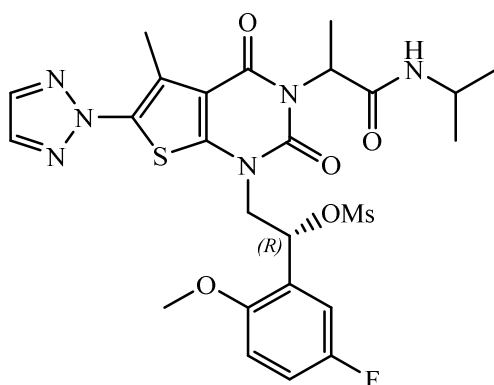
I-171

o una sal del mismo, el proceso comprendiendo:

poner en contacto un compuesto estereoquímicamente enriquecido de Fórmula **V-6-T-F**:

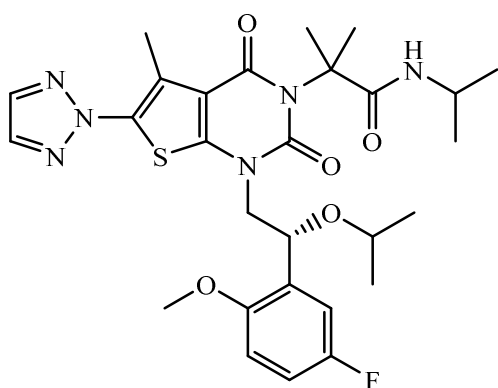
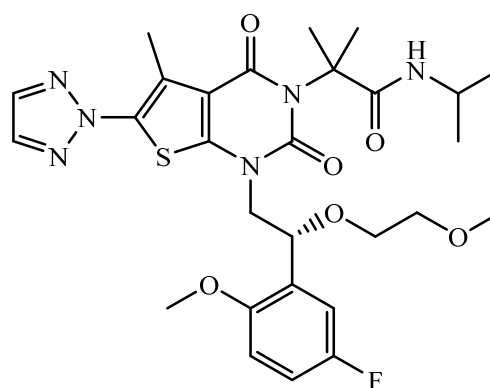
**Fórmula V-6-T-F**

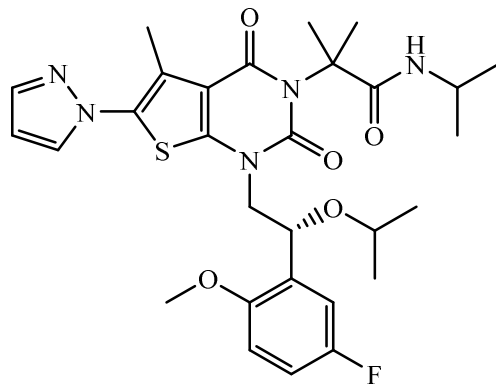
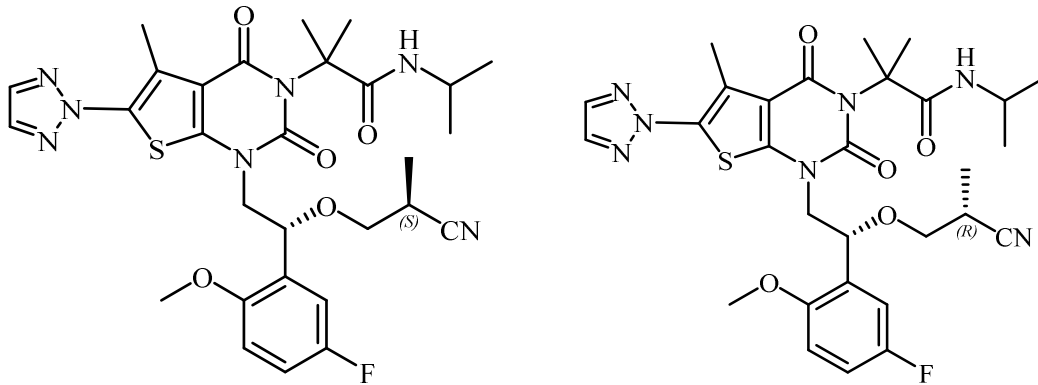
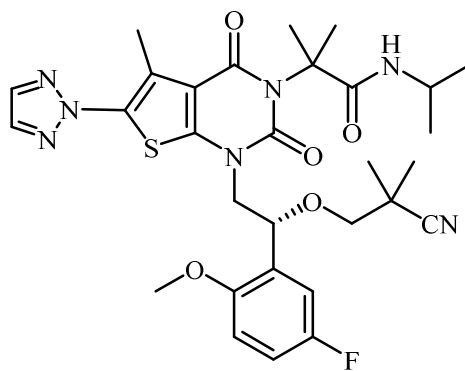
o una sal del mismo, con anhídrido metanosulfónico en presencia de una base en una zona de mesilación que comprende un medio de reacción, proporcionando de ese modo un compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **VI-6-T-F**:

**Fórmula VI-6-T-F**

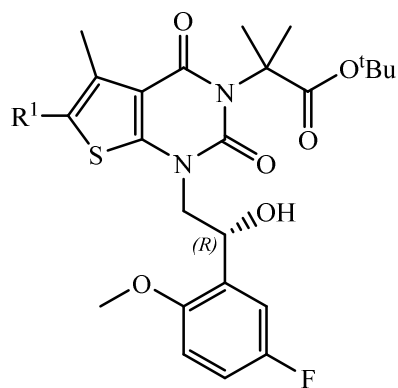
o una sal del mismo; hacer reaccionar el compuesto o sal de Fórmula **VI-6-T-F** con metoxietanol, proporcionando de este modo el compuesto o sal enriquecido estereoméricamente de Fórmula **I-082**; y separando el compuesto o sal de Fórmula **I-082**, proporcionando de este modo el compuesto o sal enriquecido estereoméricamente de Fórmula **I-171**.

[0013] También se proporciona aquí un proceso para preparar un compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **I-020**, **I-074**, **I-014**, **I-211**, **I-212** o **I-213**:

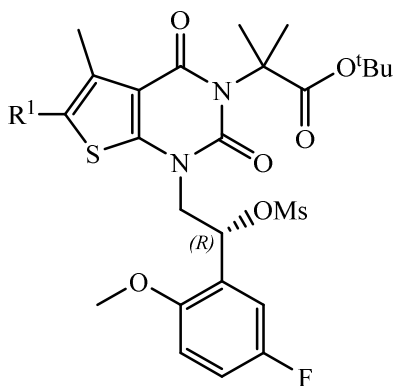
**I-020****I-074**

**I-014****I-211 I-212****I-213**

o una sal del mismo, comprendiendo el proceso poner en contacto un compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula V-1-F:

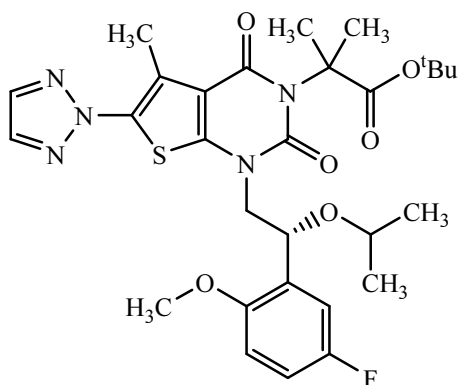
**Fórmula V-1-F**

o una sal del mismo, con anhídrido metanosulfónico en presencia de una base en una zona de mesilación que comprende un medio de reacción, proporcionando de ese modo un compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **VI-1-F**:

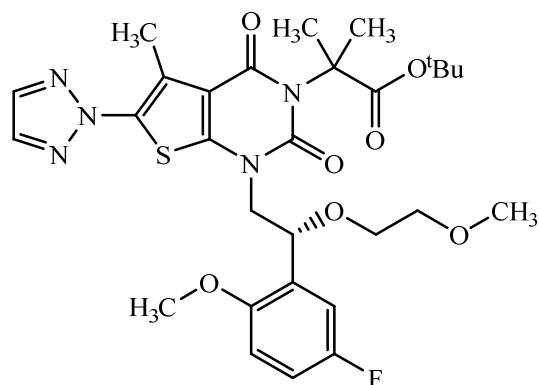


Fórmula VI-1-F

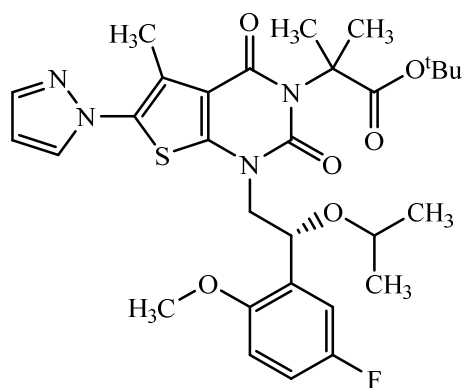
o una sal del mismo; hacer reaccionar el compuesto o sal de Fórmula **VI-1-F** con un alcohol seleccionado del grupo que consiste en isopropanol, metoxietanol, (S) -3-hidroxi-2-metilpropanonitrilo, (R) -3-hidroxi-2-metilpropanonitrilo, y 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanonitrilo, proporcionando de este modo un compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **VII-1-TF-1**, **VII-1-TF-2**, **VII-1-PF-1**, **VII-1-TF-3**, **VII-1-TF-4**, o **VII-1-TF-5**:



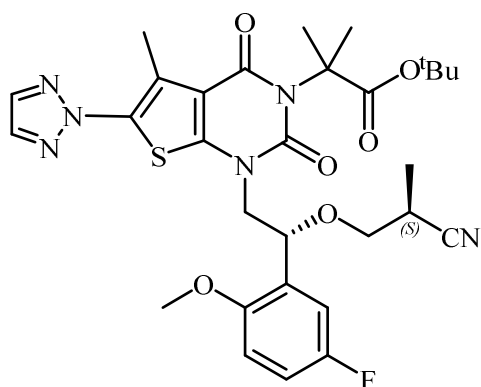
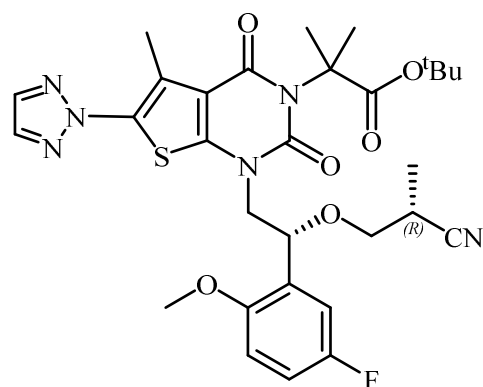
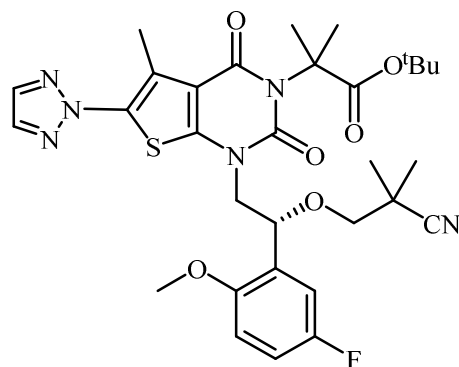
VII-1-T-F-1



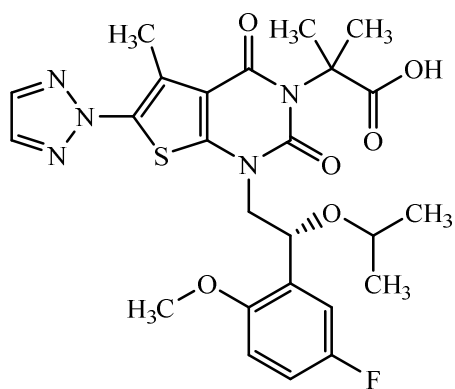
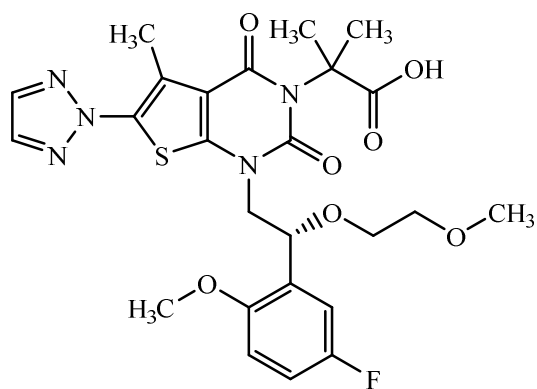
VII-1-T-F-2

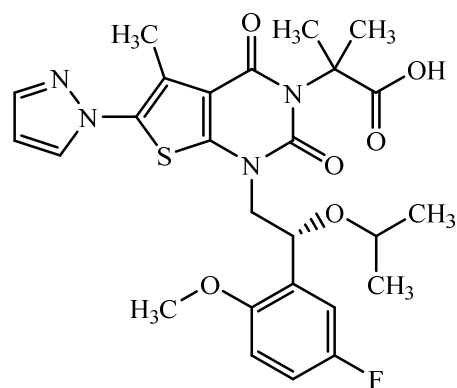
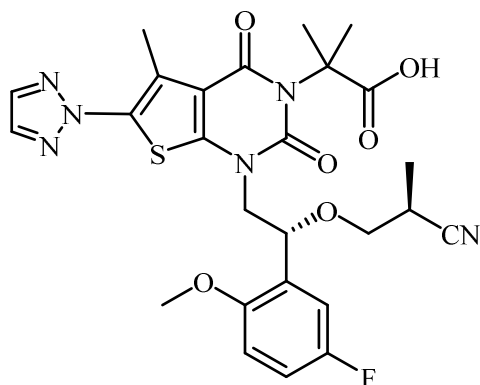
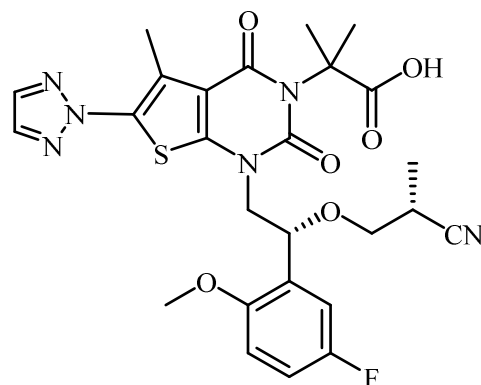
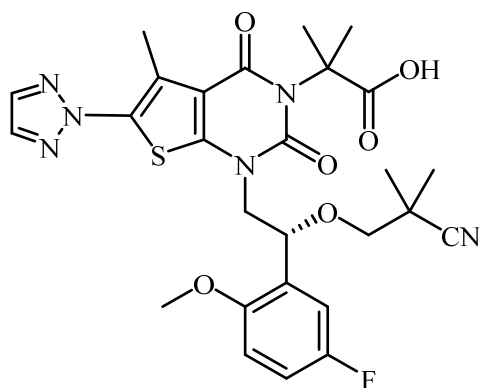


VII-1-P-F-1

**VII-1-T-F-3****VII-1-T-F-4****VII-1-T-F-5**

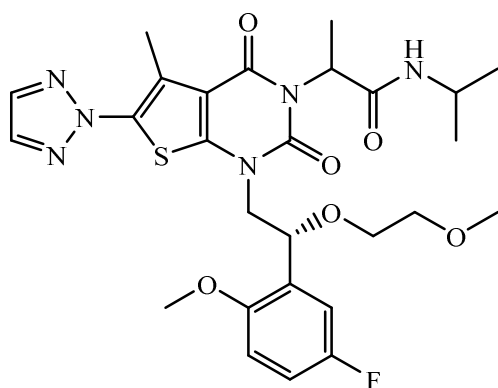
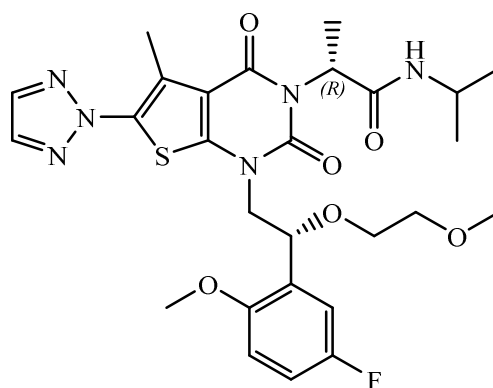
o una sal del mismo; tratar el compuesto o sal de Fórmula **VII-1-TF-1**, **VII-1-TF-2**, **VII-1-PF-1**, **VII-1-TF-3**, **VII-1-TF-4** o **VII-1-TF-5** con un ácido en una zona de desprotección, proporcionando de ese modo un compuesto de ácido carboxílico correspondiente de Fórmula **VIII-1-TF-1**, **VIII-1-TF-2**, **VIII-1-PF-1**, **VIII-1-TF-3**, **VIII-1-TF-4** o **VIII-1-TF-5**:

**VIII-1-T-F-1****VIII-1-T-F-2**

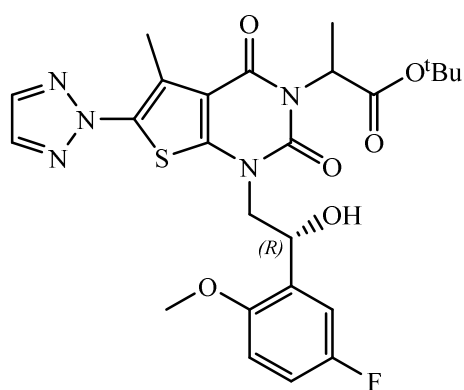
**VIII-1-P-F-1****VIII-1-T-F-3****VIII-1-T-F-4****VIII-1-T-F-5**

o una sal del mismo; y formar una amida con isopropilamina en una zona de formación de amida, proporcionando de ese modo el compuesto o sal enriquecido estereoméricamente de Fórmula **I-020**, **I-074**, **I-014**, **I-211**, **I-212** o **I-213**; en donde R¹ es 2H-1,2,3-triazol-2-ilo o 1-pirazolilo.

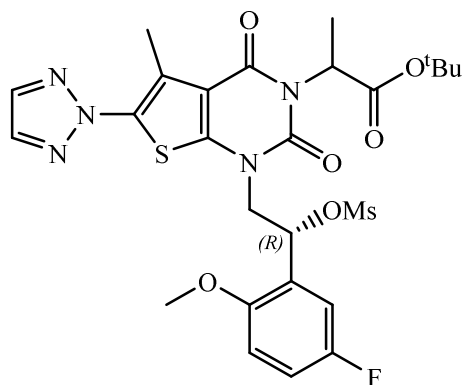
[0014] También se proporciona aquí un proceso para preparar un compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **I-082** o **I-171**:

**I-082****I-171**

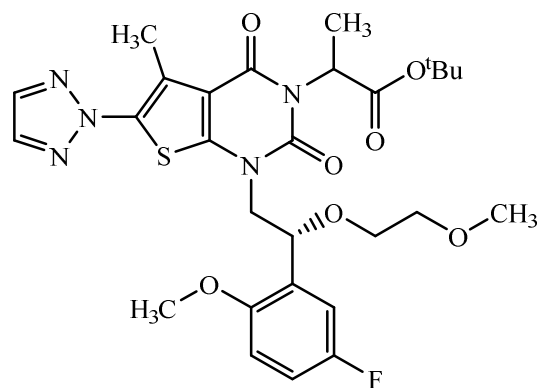
o una sal del mismo, comprendiendo el proceso poner en contacto un compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **V-2-T-F**:

**Fórmula V-2-T-F**

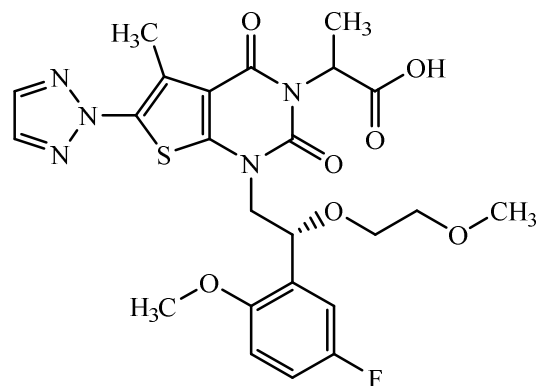
o una sal del mismo, con anhídrido metanosulfónico en presencia de una base en una zona de mesilación que comprende un medio de reacción, proporcionando de ese modo un compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **VI-2-T-F**:

**Fórmula VI-2-T-F**

o una sal del mismo; hacer reaccionar el compuesto o sal de Fórmula **VI-2-T-F** con metoxietanol, proporcionando de ese modo un compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **VII-2-T-F-2**:

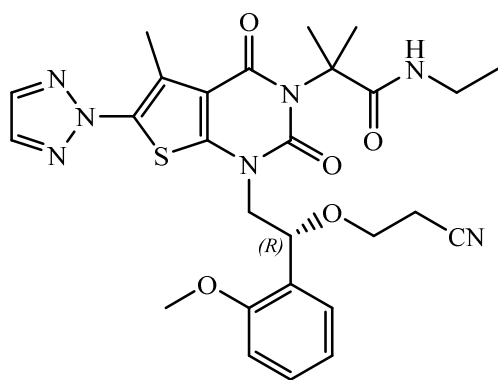
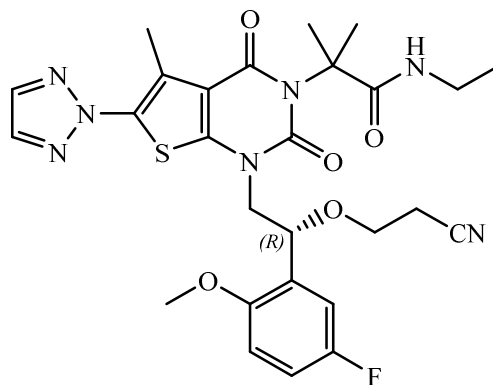
**VII-2-T-F-2**

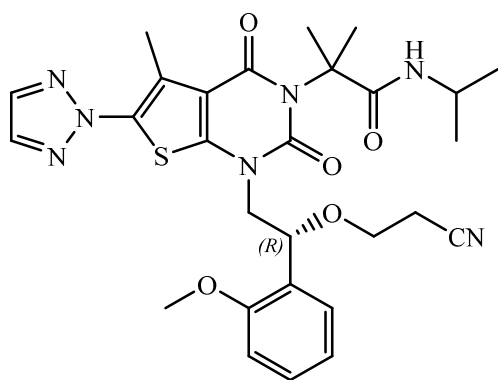
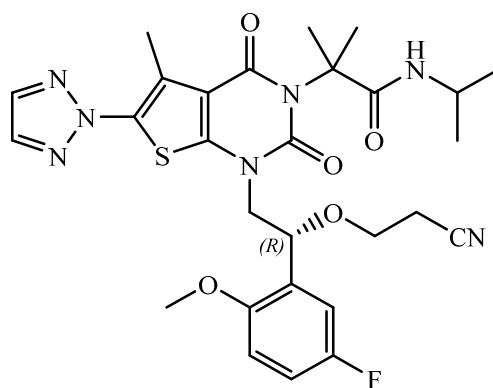
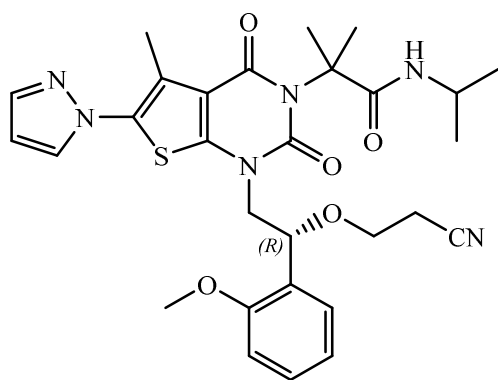
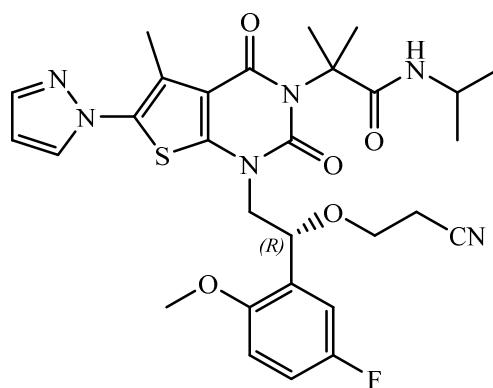
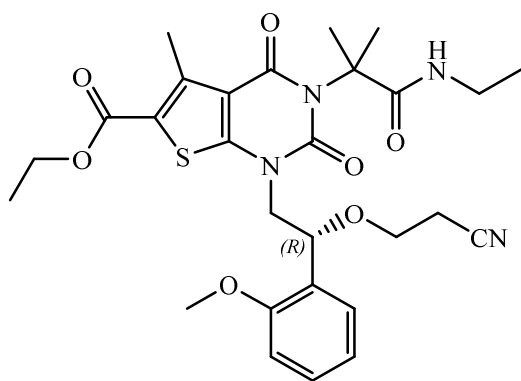
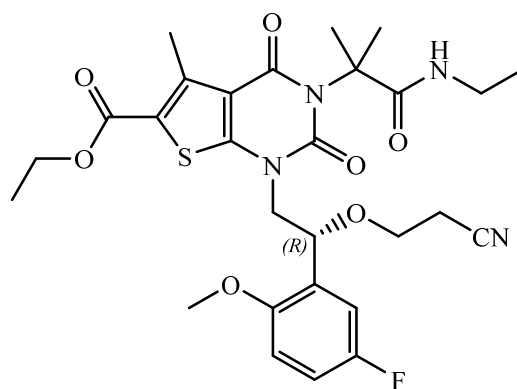
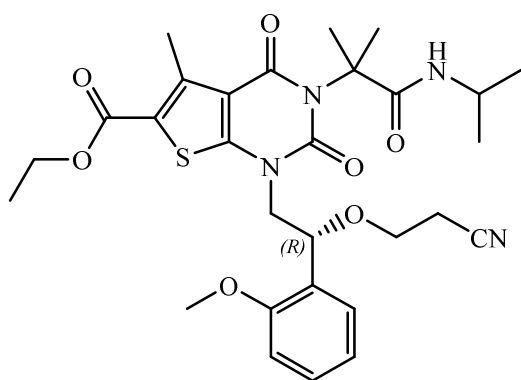
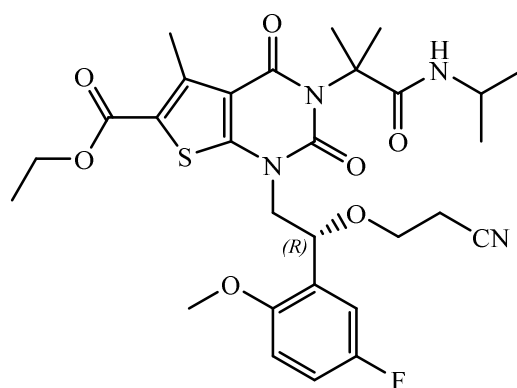
o una sal del mismo; tratar el compuesto o sal de Fórmula **VII-2-T-F-2** con un ácido en una zona de desprotección, proporcionando de ese modo un compuesto de ácido carboxílico correspondiente de Fórmula **VIII-2-T-F-2**:

**VIII-2-T-F-2**

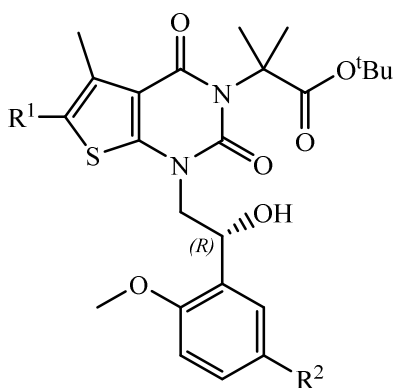
o una sal del mismo; formar una amida con isopropilamina en una zona de formación de amida, proporcionando de ese modo el compuesto o sal enriquecido estereoméricamente de Fórmula **I-082**; y separando el compuesto o sal de Fórmula **I-082**, proporcionando de este modo el compuesto o sal enriquecido estereoméricamente de Fórmula **I-171**.

[0015] También se proporciona aquí un proceso para preparar un compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **I-208**, **I-206**, **I-193**, **I-095**, **I-192**, **I-191**, **I-234**, **I-231**, **I-233**, o **I-181**:

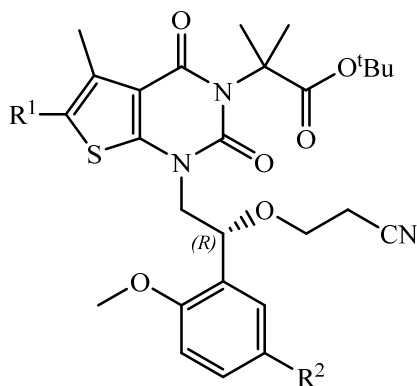
**I-208****I-206**

**I-193****I-095****I-192****I-191****I-234****I-231****I-233****I-181**

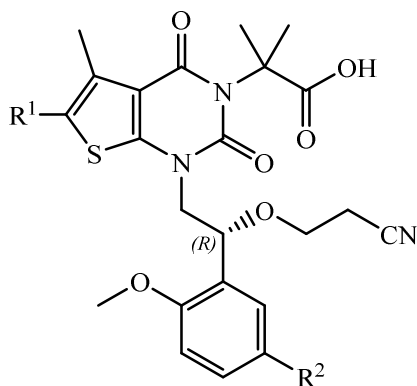
una sal del mismo, comprendiendo el proceso poner en contacto un compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula V-1:

**Fórmula V-1**

o una sal del mismo, con un compuesto alquénico de $\text{CH}_2 = \text{CHCN}$ en presencia de una base en una zona de adición de Michael que comprende un medio de reacción, proporcionando de este modo un compuesto estereoméricamente enriquecido de **Fórmula VII-1-4**:

**Fórmula VII-1-4**

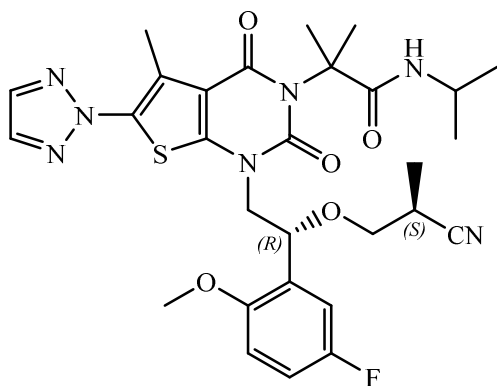
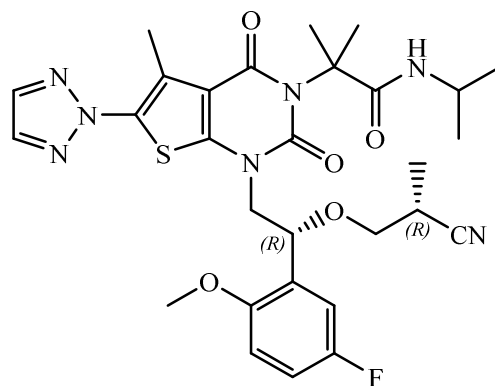
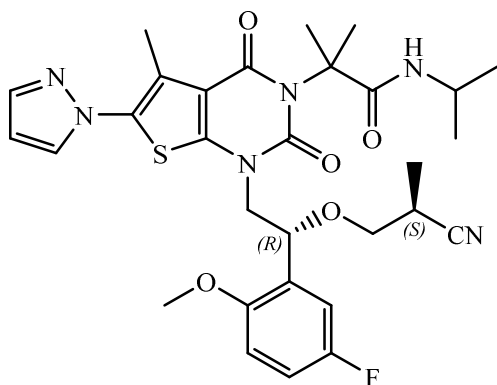
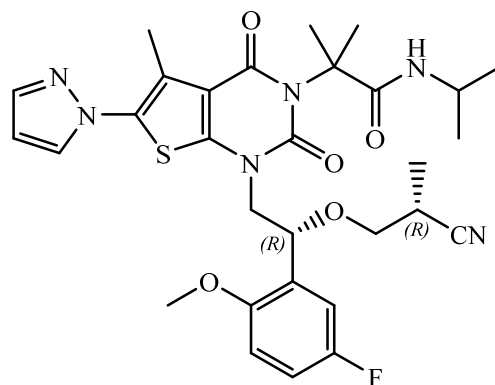
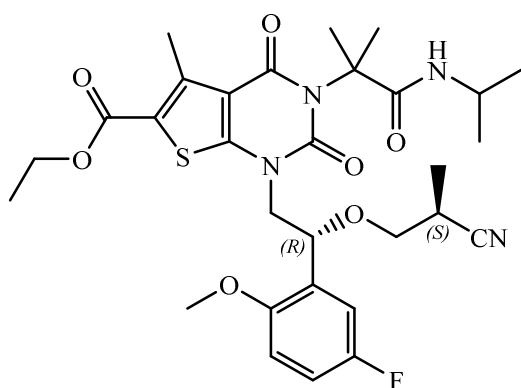
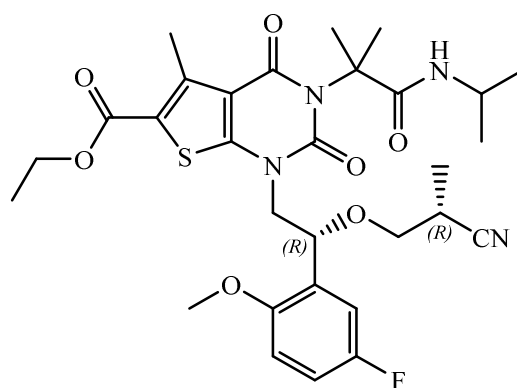
o una sal del mismo; tratar el compuesto o sal de **Fórmula VII-1-4** con un ácido en una zona de desprotección, proporcionando de ese modo un compuesto de ácido carboxílico correspondiente de **VIII-1-4**:

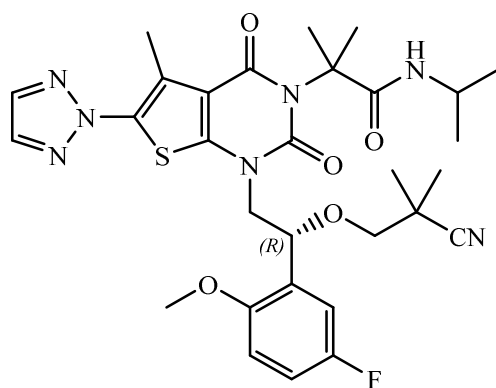
**Fórmula VIII-1-4**

o una sal del mismo; y formar una amida con una amina seleccionada del grupo que consiste en etilamina e isopropilamina en una zona de formación de amida, proporcionando de este modo el compuesto o sal enriquecido estereoméricamente de

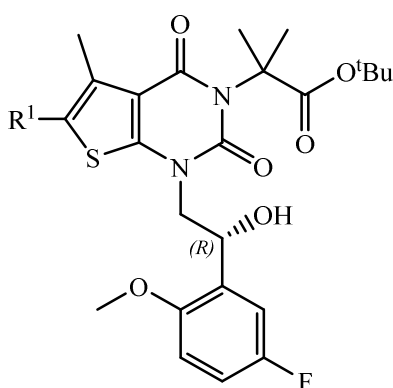
Fórmula **I-208**, **I-206**, **I-193**, **I-095**, **I-192**, **I-191**, **I-234**, **I-231**, **I-233** o **I-181**; en donde R^1 es 2H-1,2,3-triazol-2-ilo, 1-pirazolilo o $-C(O)OCH_2CH_3$; y R^2 es hidrógeno o F.

[0016] También se proporciona aquí un proceso para preparar un compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **I-211**, **I-212**, **I-262**, **I-263**, **I-258**, **I-259** o **I-213**:

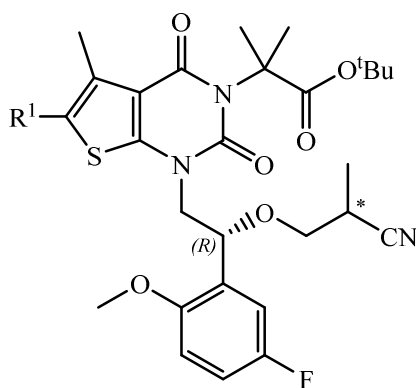
**I-211****I-212****I-262****I-263****I-258****I-259**

**I-213**

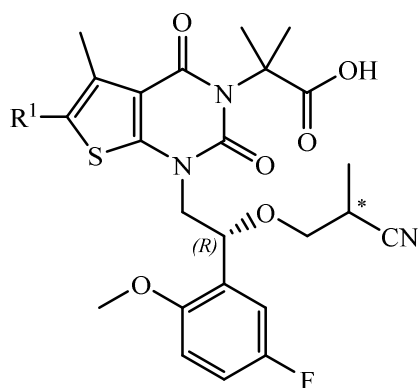
o una sal del mismo, comprendiendo el proceso poner en contacto un compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **V-1-F**:

**Fórmula V-1-F**

o una sal del mismo, con un compuesto alquenílico de $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CN}$ en presencia de una base en una zona de adición de Michael que comprende un medio de reacción, proporcionando de este modo un compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **VII-1-F-5**:

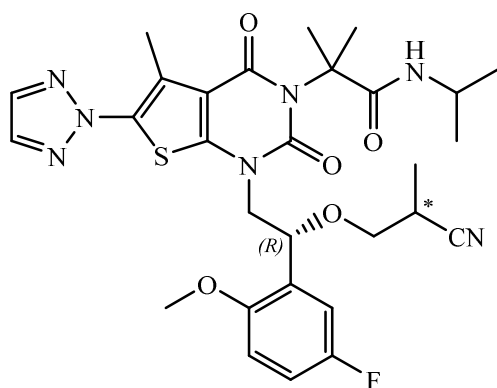
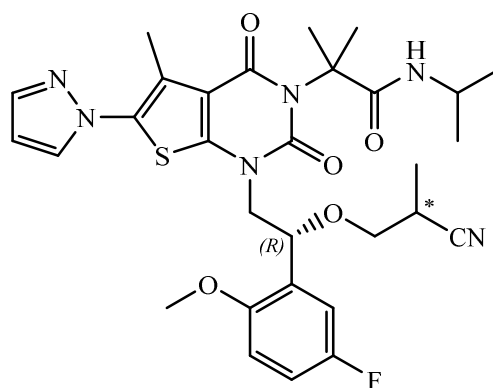
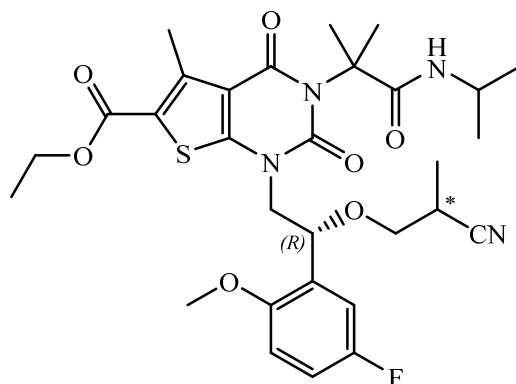
**Fórmula VII-1-F-5**

o una sal del mismo; tratar el compuesto o sal de Fórmula **VII-1-F-5** con un ácido en una zona de desprotección, proporcionando de ese modo un compuesto de ácido carboxílico correspondiente de **VIII-1-F-5**:

**Fórmula VIII-1-F-5**

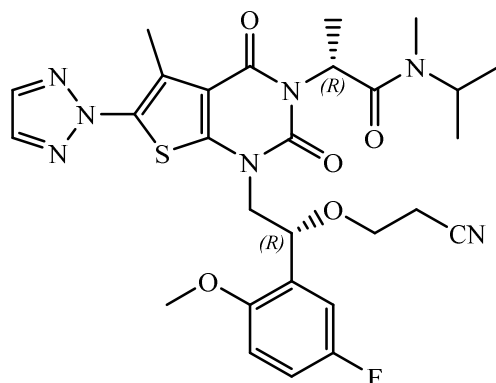
o una sal del mismo;

formar una amida con isopropilamina en una zona de formación de amida, proporcionando de ese modo un compuesto de **Fórmula I-211/212, I-262/263 o I-258/259**:

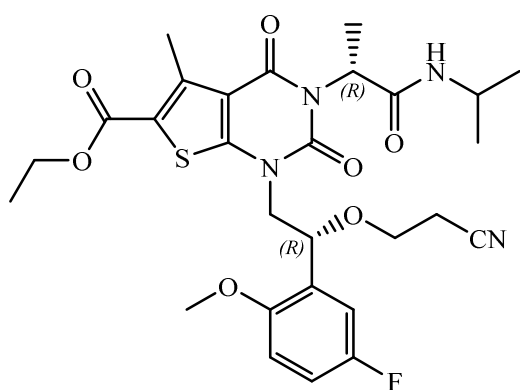
**Fórmula I-211/212****Fórmula I-262/263****I-258/259**

o una sal del mismo; y separando el compuesto o sal de **Fórmula I-211/212, I-262/263 o I-258/259**, proporcionando de ese modo el compuesto o sal enriquecido estereoméricamente de **Fórmula I-211, I-212, I-262, I-263, I-258 o I-259**; o hacer reaccionar el compuesto o sal de **Fórmula I-211/212** con haluro de metilo en presencia de una base en una zona de metilación, proporcionando de ese modo el compuesto o sal enriquecido estereoméricamente de **Fórmula I-213**; en donde R¹ es 2H-1,2,3-triazol-2-ilo, 1-pirazolilo o -C(O)OCH₂CH₃.

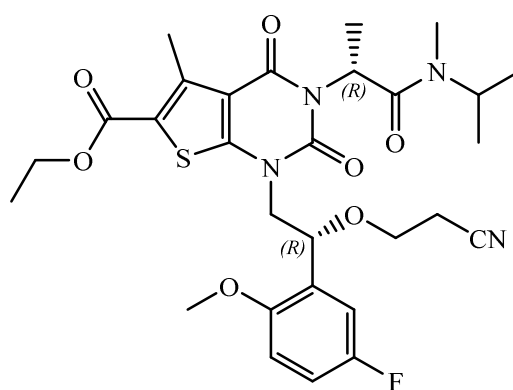
[0017] También se proporciona aquí un proceso para preparar un compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **I-205**, **I-220** o **I-229**:



I-205

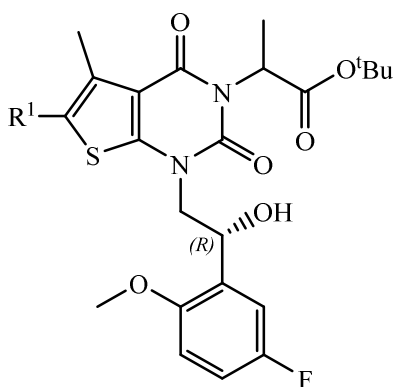


I-220



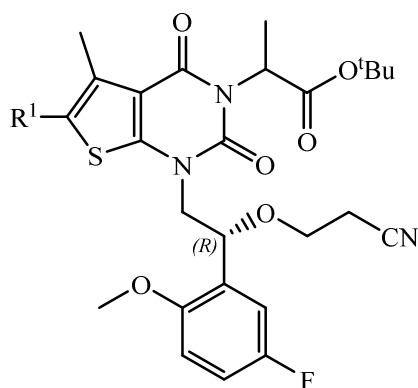
I-229

o una sal del mismo, comprendiendo el proceso poner en contacto un compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **V-2-F**:

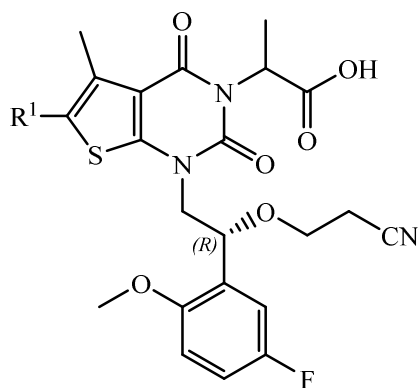


Fórmula V-2-F

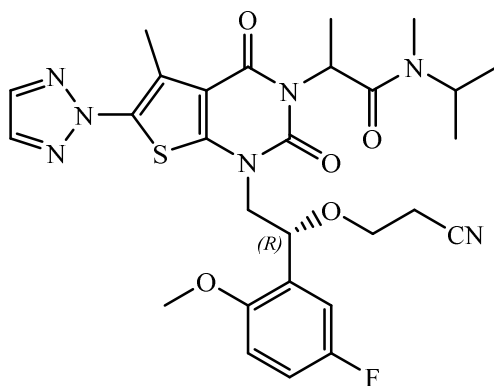
o una sal del mismo, con un compuesto alquenílico de $\text{CH}_2=\text{CHCN}$ en presencia de una base en una zona de adición de Michael que comprende un medio de reacción, proporcionando de este modo un compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **VII-2-F-4**:

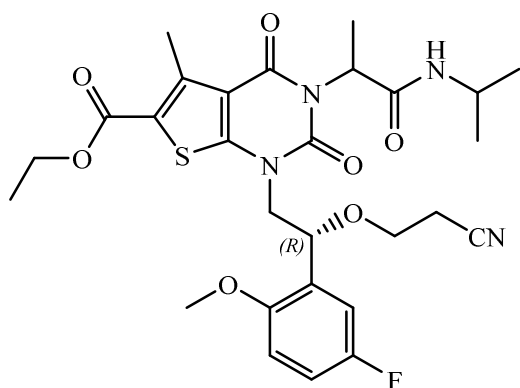
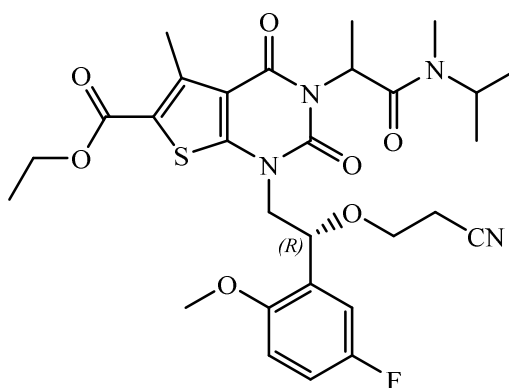
**Fórmula VII-2-F-4**

o una sal del mismo; tratar el compuesto o sal de Fórmula **VII-2-F-4** con un ácido en una zona de desprotección, proporcionando de ese modo un compuesto de ácido carboxílico correspondiente de **VIII-2-F-4**:

**Fórmula VIII-2-F-4**

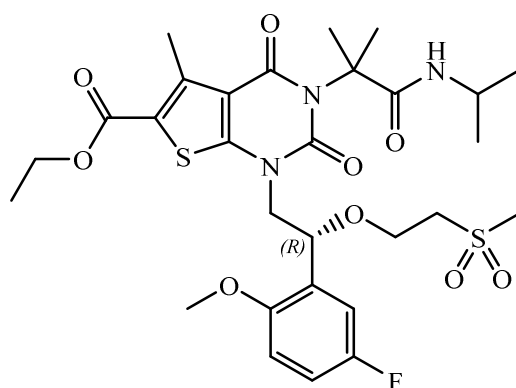
o una sal del mismo; formar una amida con una amina seleccionada del grupo que consiste en isopropilamina y N-metilisopropilamina en una zona de formación de amida, proporcionando de este modo un compuesto de Fórmula **I-205-RR / RS**, **I-220-RR / RS** o **I-229- RR / RS**:

**I-205-RR/RS**

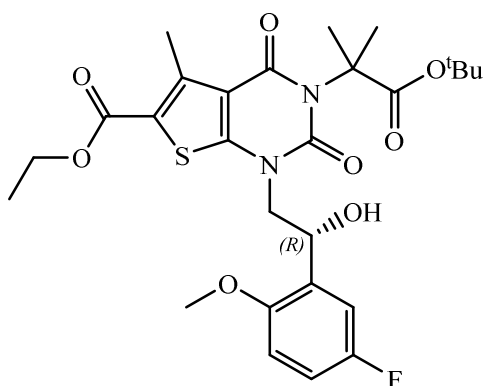
**I-220-RR/RS****I-229-RR/RS**

o una sal del mismo; y separando el compuesto o sal de Fórmula **I-205-RR/RS**, **I-220-RR/RS** o **I-229-RR/RS**, proporcionando de este modo el compuesto o sal enriquecido estereoméricamente de Fórmula **I-205**, **I-220** , o **I-229**; en donde R^1 es 2H-1,2,3-triazol-2-ilo o $-C(O)OCH_2CH_3$.

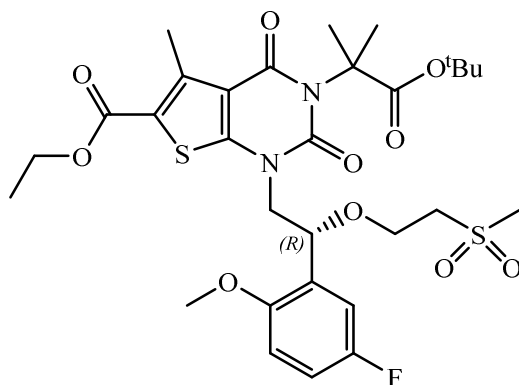
[0018] También se proporciona aquí un proceso para preparar un compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **I-285**:

**I-285**

o una sal del mismo, comprendiendo el proceso poner en contacto un compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **V-1-E-F**:

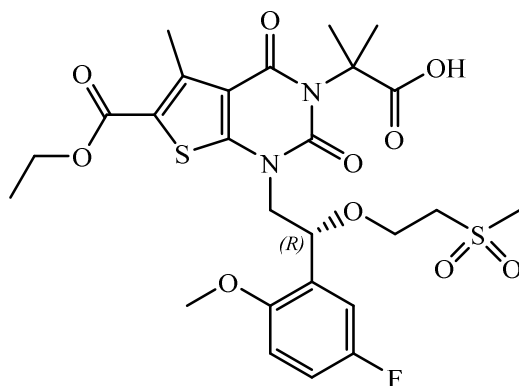
**Fórmula V-1-E-F**

o una sal del mismo, con un compuesto alquenílico de $\text{CH}_2=\text{CHSO}_2\text{CH}_3$ en presencia de una base en una zona de adición de Michael que comprende un medio de reacción, proporcionando de este modo un compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **VII-1-E-F-6**:



Fórmula VII-1-E-F-6

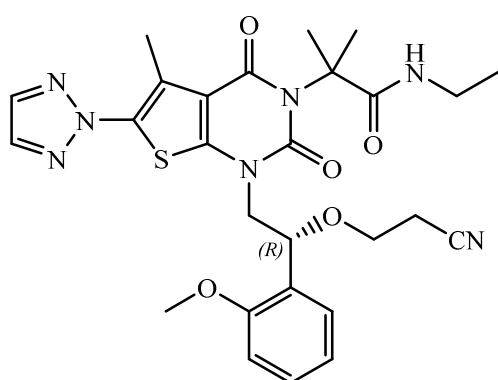
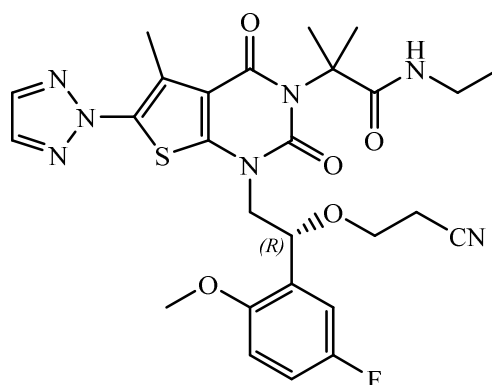
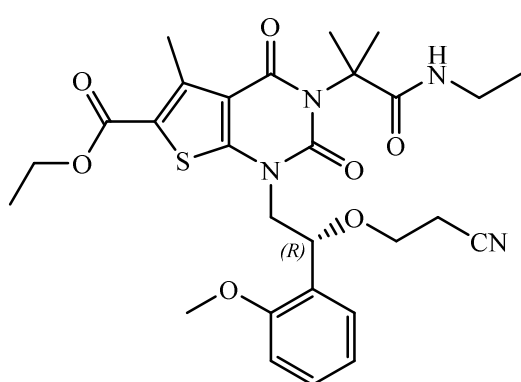
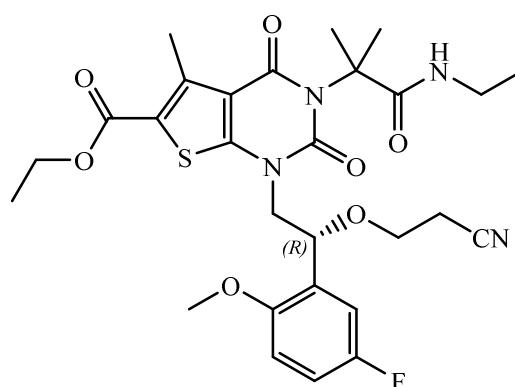
o una sal del mismo; tratar el compuesto o sal de Fórmula **VII-1-E-F-6** con un ácido en una zona de desprotección, proporcionando de ese modo un compuesto de ácido carboxílico correspondiente de **VIII-1-E-F-6**:



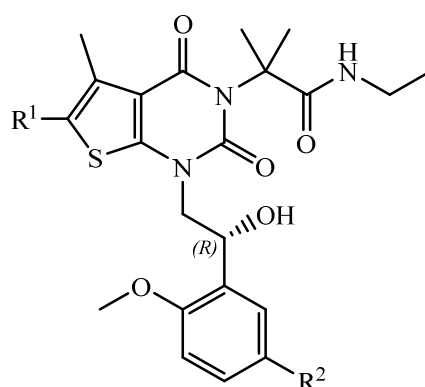
Fórmula VIII-1-E-F-6

o una sal del mismo; y formar una amida con isopropilamina en una zona de formación de amida, proporcionando de este modo el compuesto o sal enriquecido estereoméricamente de Fórmula **I-285**.

[0019] También se proporciona aquí un proceso para preparar un compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **I-208, I-206, I-234 o I-231**:

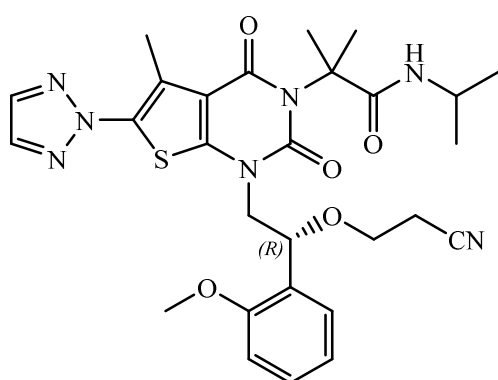
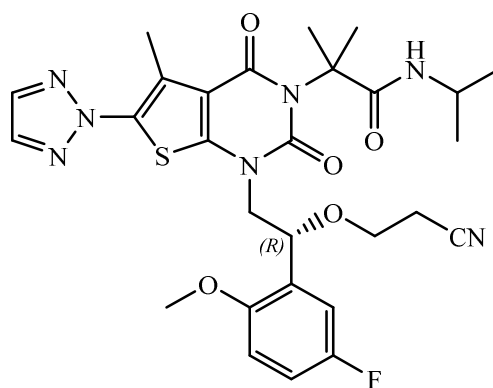
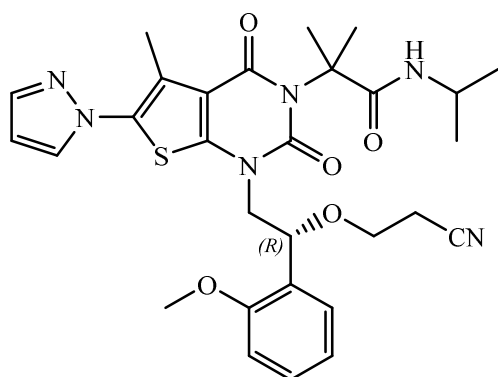
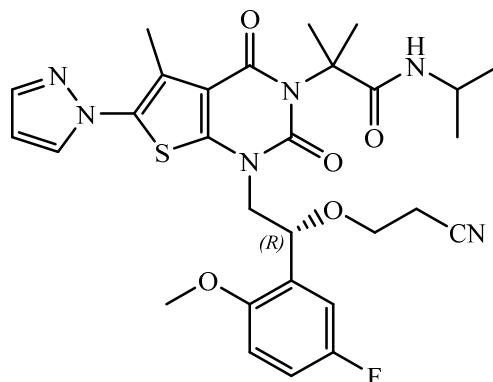
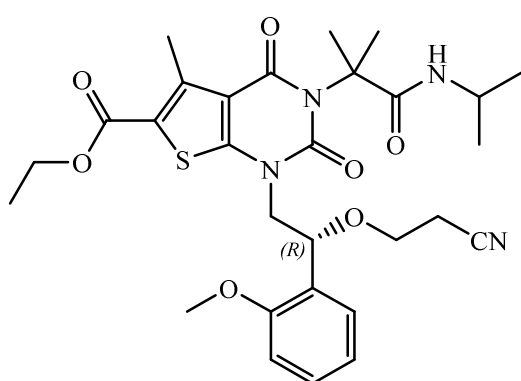
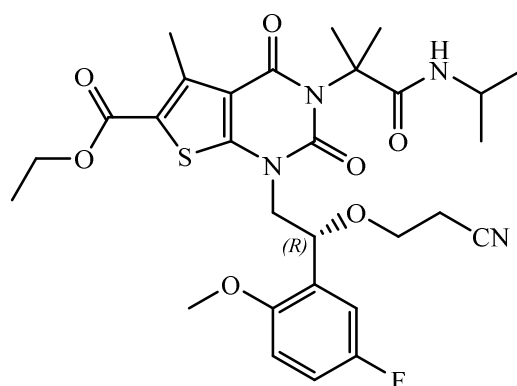
**I-208****I-206****I-234****I-231**

o una sal del mismo, comprendiendo el proceso poner en contacto un compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula V-3:

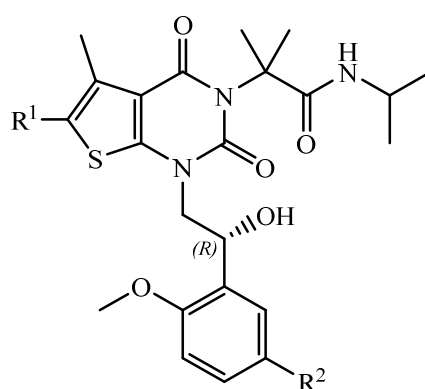
**Fórmula V-3**

o una sal del mismo, con un compuesto alquénico de $\text{CH}_2=\text{CHCN}$ en presencia de una base en una zona de adición de Michael que comprende un medio de reacción, proporcionando de este modo el compuesto o sal enriquecido estereoméricamente de Fórmula I-208, I-206, I-234, o I-231; en donde R^1 es 2H-1,2,3-triazol-2-ilo o $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$; y R^2 es hidrógeno o F.

[0020] También se proporciona aquí un proceso para preparar un compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula I-193, I-095, I-192, I-191, I-233 o I-181:

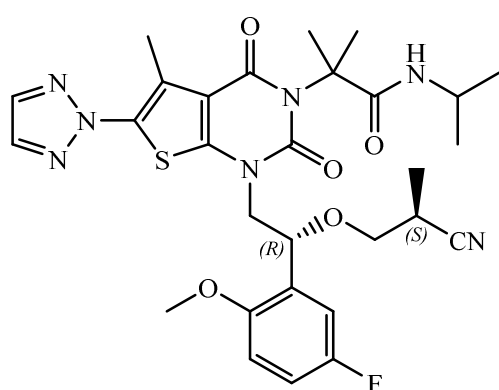
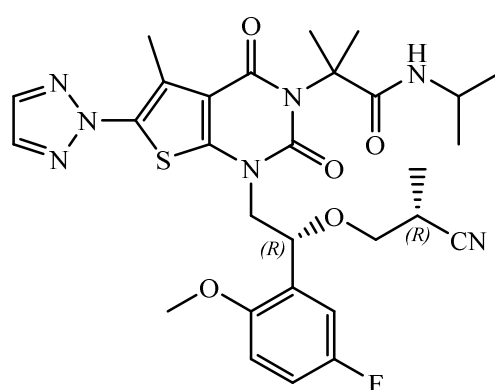
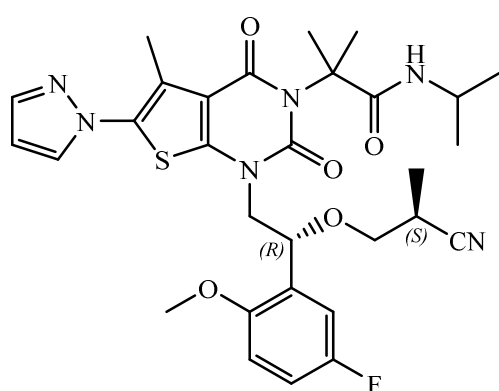
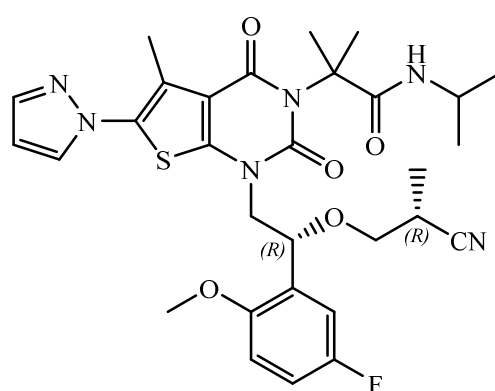
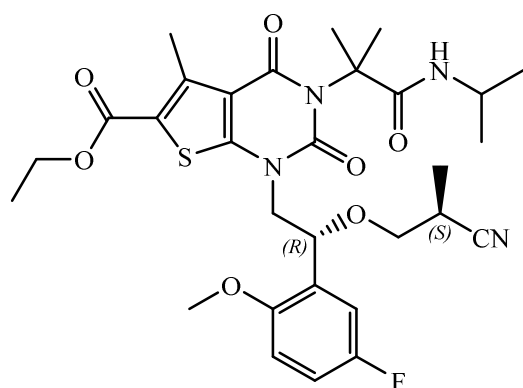
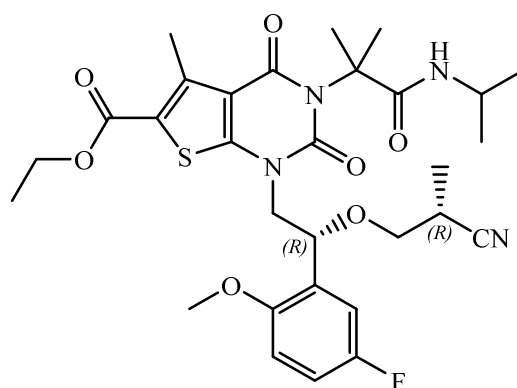
**I-193****I-095****I-192****I-191****I-233****I-181**

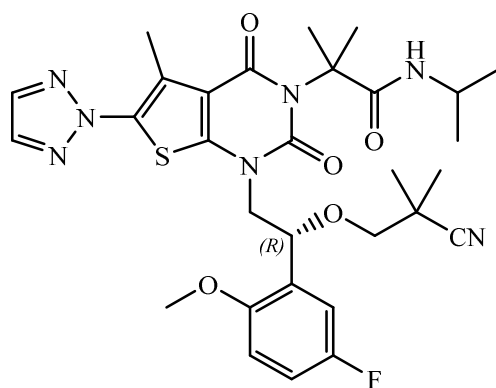
o una sal del mismo, comprendiendo el proceso poner en contacto un compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula V-5:

**Fórmula V-5**

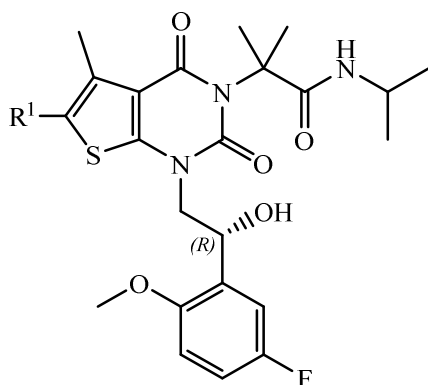
o una sal del mismo, con un compuesto alquénico de $\text{CH}_2=\text{CHCN}$ en presencia de una base en una zona de adición de Michael que comprende un medio de reacción, proporcionando de este modo el compuesto o sal enriquecido estereoméricamente de Fórmula **I-193**, **I-095**, **I-192**, **I-191**, **I-233** o **I-181**; en donde R^1 es 2H-1,2,3-triazol-2-ilo, 1-pirazolilo o $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$; y R^2 es hidrógeno o F.

[0021] También se proporciona aquí un proceso para preparar un compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **I-211**, **I-212**, **I-262**, **I-263**, **I-258**, **I-259** o **I-213**:

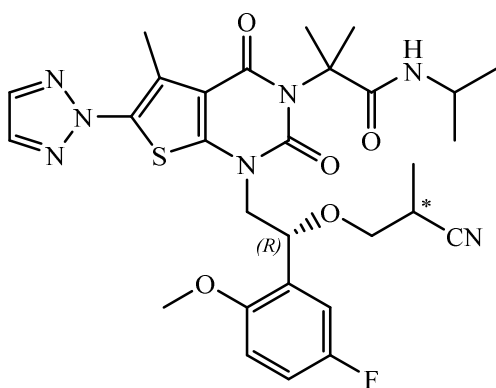
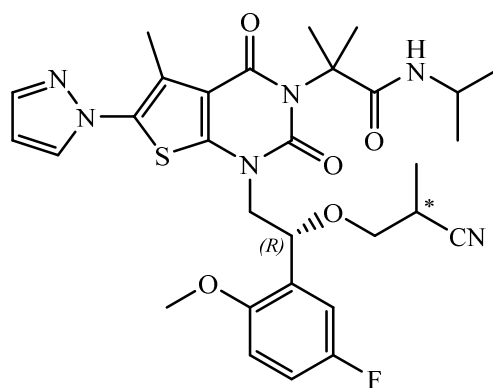
**I-211****I-212****I-262****I-263****I-258****I-259**

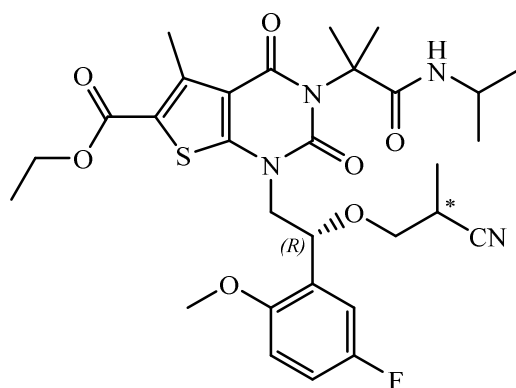
**I-213**

o una sal del mismo, comprendiendo el proceso poner en contacto un compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **V-5-F**:

**Fórmula V-5-F**

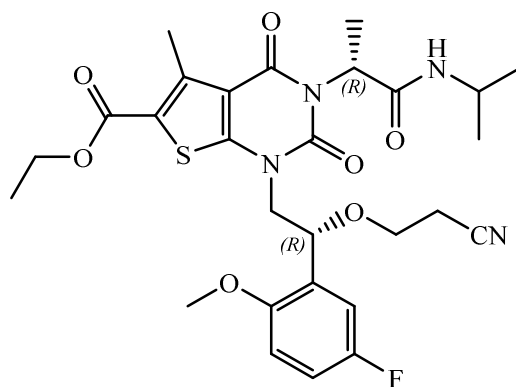
o una sal del mismo, con un compuesto alquenílico de $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CN}$ en presencia de una base en una zona de adición de Michael que comprende un medio de reacción, proporcionando de ese modo un compuesto de Fórmula **I-211/212**, **I-262 / 263**, o **I-258/259**:

**Fórmula I-211/212****Fórmula I-262/263**

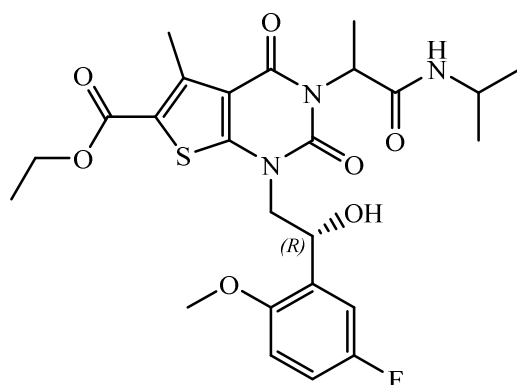
**I-258/259**

o una sal del mismo; y separando el compuesto o sal de Fórmula **I-211/212**, **I-262/263** o **I-258/259**, proporcionando de ese modo el compuesto o sal enriquecido estereoméricamente de Fórmula **I-211**, **I-212**, **I-262**, **I-263**, **I-258** o **I-259**; o hacer reaccionar el compuesto o sal de Fórmula **I-211/212** con haluro de metilo en presencia de una base en una zona de metilación, proporcionando de ese modo el compuesto o sal enriquecido estereoméricamente de Fórmula **I-213**; en donde R^1 es 2H-1,2,3-triazol-2-ilo, 1-pirazolilo o $-C(O)OCH_2CH_3$.

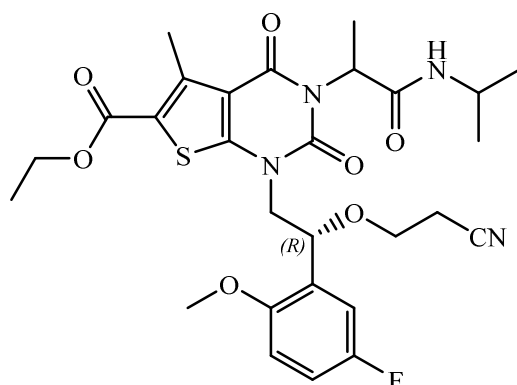
[0022] También se proporciona aquí un proceso para preparar un compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **I-220**:

**I-220**

o una sal del mismo, comprendiendo el proceso poner en contacto un compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **V-6-E-F**:

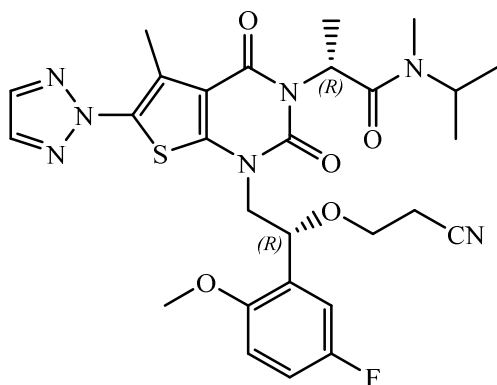
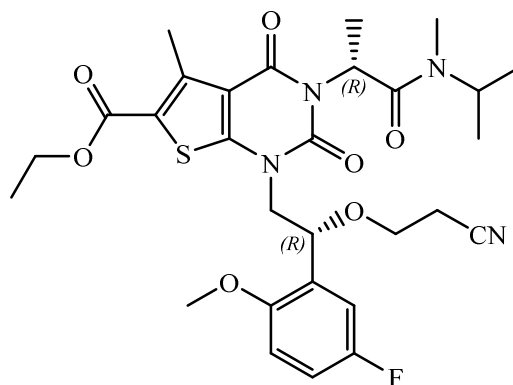
**Fórmula V-6-E-F**

o una sal del mismo, con un compuesto alquenílico de $\text{CH}_2=\text{CHCN}$ en presencia de una base en una zona de adición de Michael que comprende un medio de reacción, proporcionando de este modo un compuesto de Fórmula **I-220-RR / RS**:

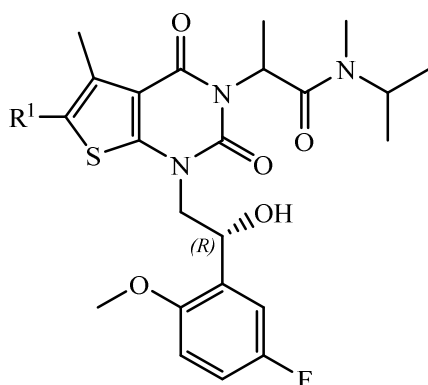
**I-220-RR/RS**

o una sal del mismo; y separando el compuesto o sal de Fórmula **I-220-RR / RS**, proporcionando de ese modo el compuesto o sal enriquecido estereoméricamente de Fórmula **I-220**.

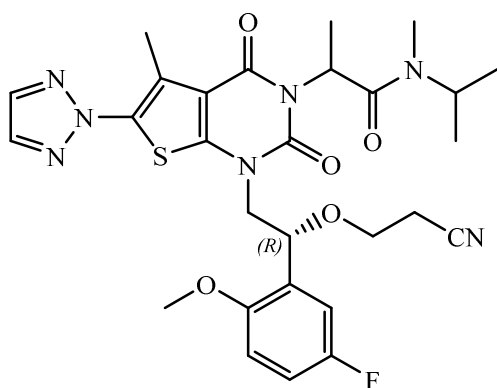
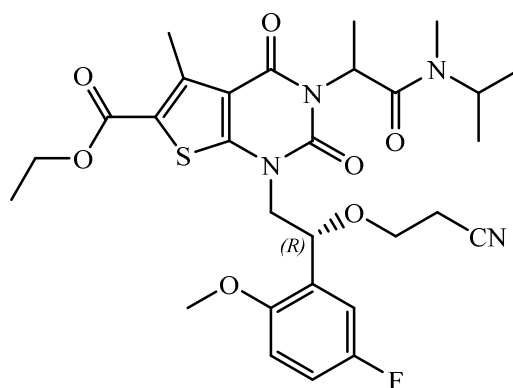
[0023] También se proporciona aquí un proceso para preparar un compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **I-205 o I-229**:

**I-205****I-229**

o una sal del mismo, comprendiendo el proceso poner en contacto un compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **V-7-F**:

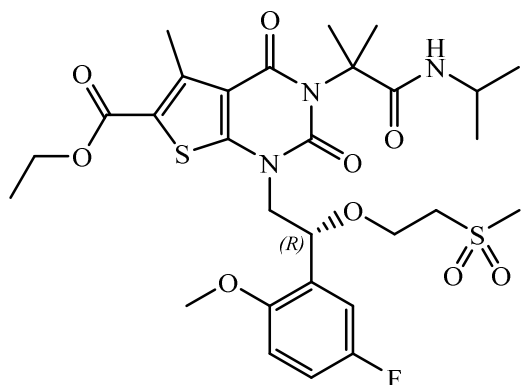
**Fórmula V-7-F**

o una sal del mismo, con un compuesto alquenílico de $\text{CH}_2=\text{CHCN}$ en presencia de una base en una zona de adición de Michael que comprende un medio de reacción, proporcionando de ese modo un compuesto de Fórmula **I-205-RR / RS** o **I-229-RR / RS**:

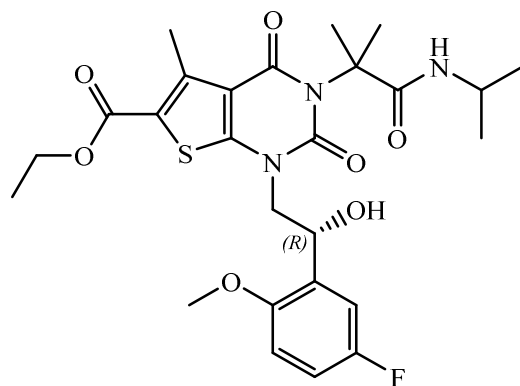
**I-205-RR/RS****I-229-RR/RS**

o una sal del mismo; y separando el compuesto o sal de Fórmula **I-205-RR / RS** o **I-229-RR / RS**, proporcionando de ese modo el compuesto o sal enriquecido estereoméricamente de Fórmula **I-205** o **I-229**; en donde R^1 es 2H-1,2,3-triazol-2-ilo o $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$.

[0024] También se proporciona aquí un proceso para preparar un compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **I-285**:

**I-285**

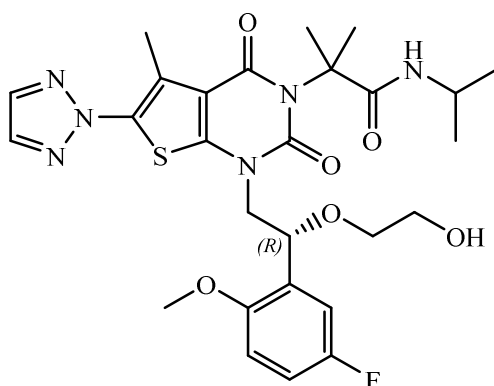
o una sal del mismo, comprendiendo el proceso poner en contacto un compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **V-5-E-F**:



Fórmula V-5-E-F

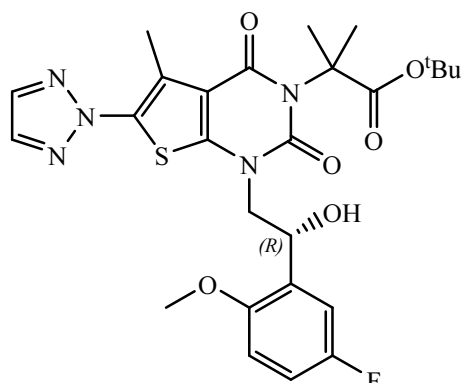
o una sal del mismo, con un compuesto alquénico de $\text{CH}_2=\text{CHSO}_2\text{CH}_3$ en presencia de una base en una zona de adición de Michael que comprende un medio de reacción, proporcionando de este modo el compuesto o sal enriquecido estereoméricamente de Fórmula **I-285**.

[0025] También se proporciona aquí un proceso para preparar un compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **I-064**:



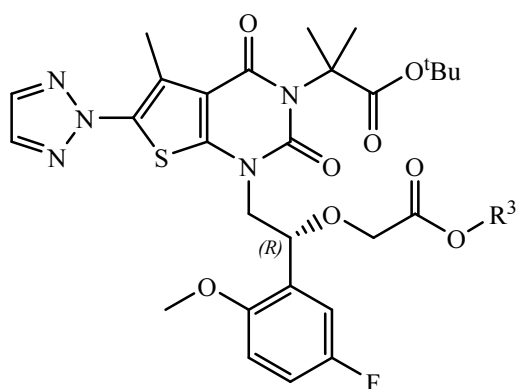
I-064

o una sal del mismo, comprendiendo el proceso poner en contacto un compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **V-1-T-F**:



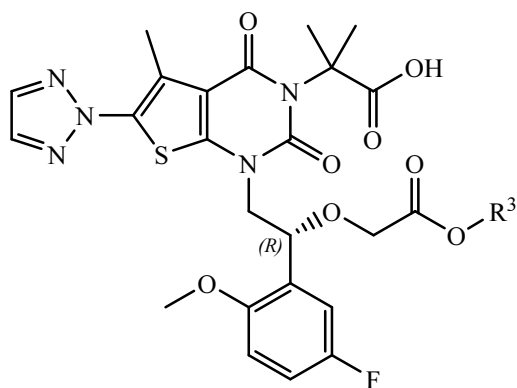
Fórmula V-1-T-F

o una sal del mismo, con un agente fuerte de desprotonización en una zona de alquilación comprising que comprende un medio de reacción; hacer reaccionar el producto con un compuesto de $XCH_2C(O)OR_3$ en la zona de α -alquilación, proporcionando así un compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **VII-1-T-F-7**:



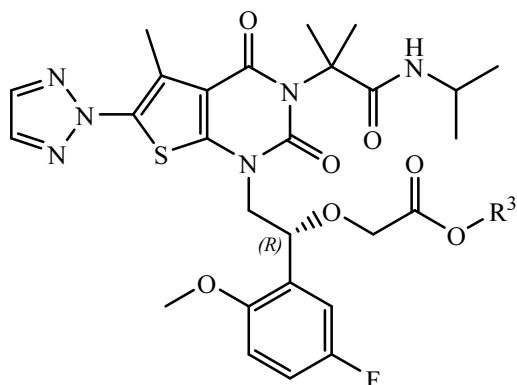
Fórmula VII-1-T-F-7

o una sal del mismo; tratar el compuesto o sal de Fórmula **VII-1-T-F-7** con un ácido en una zona de desprotección, proporcionando de ese modo un compuesto de ácido carboxílico correspondiente de Fórmula **VIII-1-T-F-7**:



Fórmula VIII-1-T-F-7

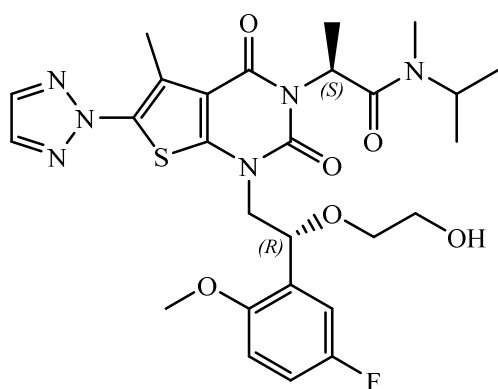
o una sal del mismo; formar una amida con isopropilamina en una zona de formación de amida, proporcionando de ese modo un compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **IX-1-T-F-7**:



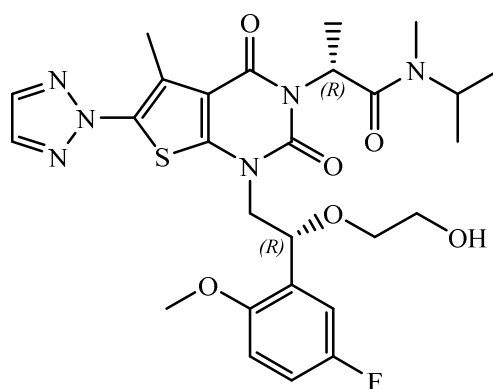
Fórmula IX-1-T-F-7

o una sal del mismo; y poner en contacto el compuesto o sal de Fórmula **IX-1-T-F-7** con un agente reductor en una zona de reducción, proporcionando de este modo el compuesto o sal enriquecido estereoméricamente de Fórmula **I-064**; en donde X es Cl o Br, y R₃ se selecciona del grupo que consiste en metilo y etilo.

[0026] También se proporciona aquí un proceso para preparar un compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **I-089 o I-090**:

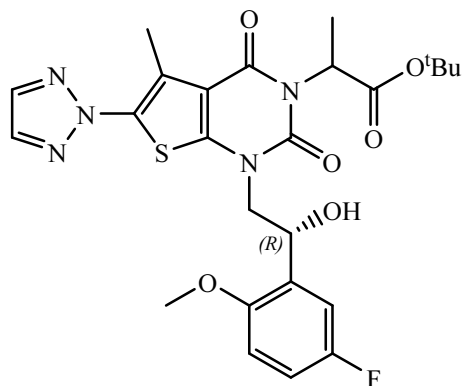


I-089



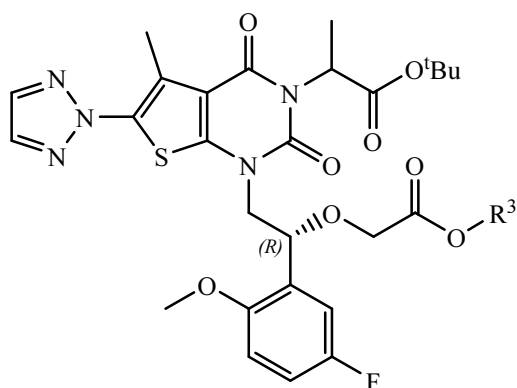
I-090

o una sal del mismo, comprendiendo el proceso poner en contacto un compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **V-2-T-F**:



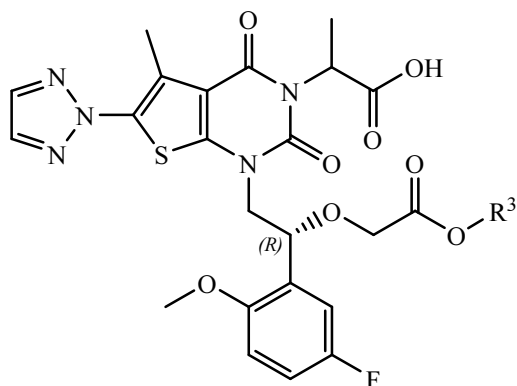
Fórmula V-2-T-F

o una sal del mismo, con un agente fuerte de desprotonización en una zona de alquilación comprising que comprende un medio de reacción; hacer reaccionar con un compuesto de $XCH_2C(O)OR_3$ en la zona de α -alquilación, proporcionando de este modo un compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **VII-2-T-F-7**:



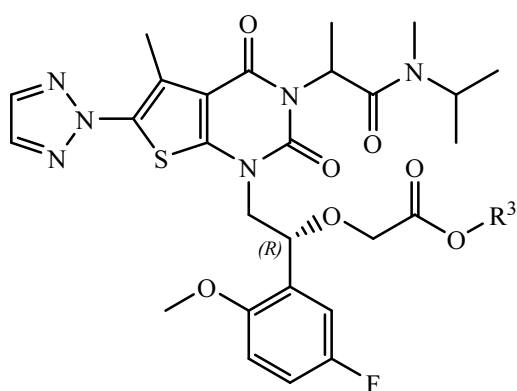
Fórmula VII-2-T-F-7

o una sal del mismo; tratar el compuesto o sal de Fórmula **VII-2-T-F-7** con un ácido en una zona de desprotección, proporcionando de ese modo un compuesto de ácido carboxílico correspondiente de Fórmula **VIII-2-T-F-7**:



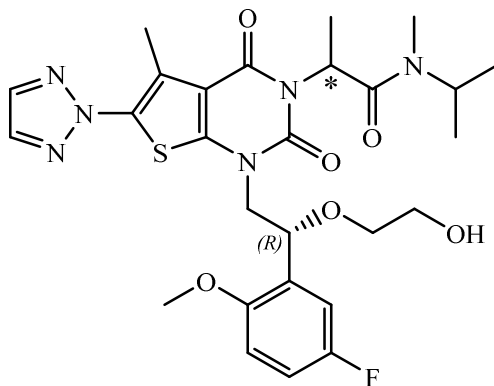
Fórmula VIII-2-T-F-7

o una sal del mismo; formar una amida con N-metilisopropilamina en una zona de formación de amida, proporcionando de ese modo un compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **IX-2-T-F-7**:



Fórmula IX-2-T-F-7

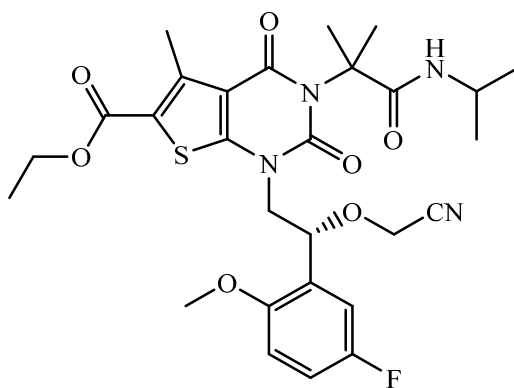
o una sal del mismo; poner en contacto el compuesto o sal de Fórmula **IX-2-T-F-7** con un agente reductor en una zona de reducción, proporcionando de este modo un compuesto de Fórmula **I-I-089/090**:



I-089/090

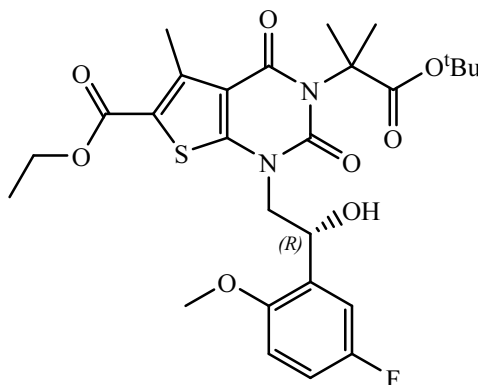
o una sal del mismo; y separando el compuesto o sal de Fórmula **I-089/090**, proporcionando de este modo el compuesto o sal enriquecido estereoméricamente de Fórmula **I-089 o I-090**; en donde X es Cl o Br, y R₃ se selecciona del grupo que consiste en metilo y etilo.

[0027] También se proporciona aquí un proceso para preparar un compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **I-251**:



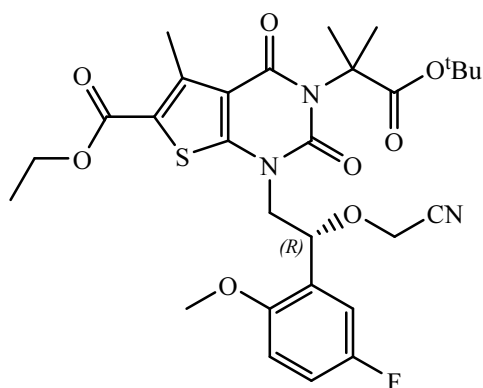
I-251

o una sal del mismo, comprendiendo el proceso poner en contacto un compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **V-1-E-F**:



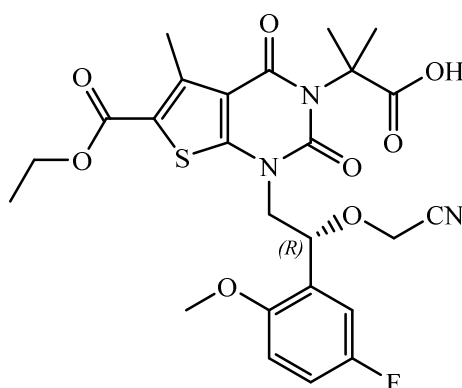
Fórmula V-1-E-F

o una sal del mismo, con un agente fuerte de desprotonización en una zona de alquilación comprising que comprende un medio de reacción; hacer reaccionar el producto con un compuesto de XCH_2CN en la zona de α -alquilación, proporcionando así un compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **VII-1-E-F-8**:



Fórmula VII-1-E-F-8

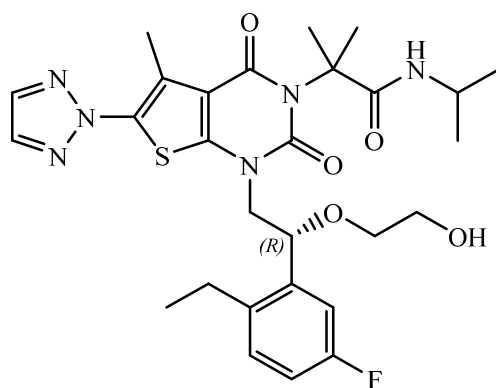
o una sal del mismo; tratar el compuesto o sal de Fórmula **VII-1-E-F-8** con un ácido en una zona de desprotección, proporcionando de ese modo un compuesto de ácido carboxílico correspondiente de Fórmula **VIII-1-E-F-8**:



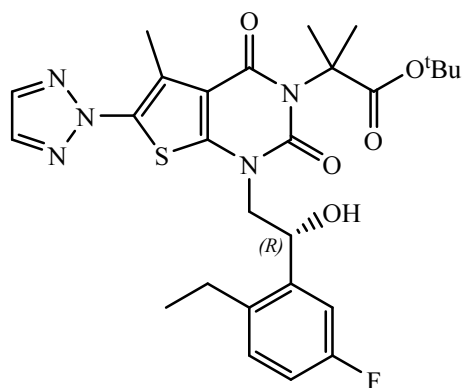
Fórmula VIII-1-E-F-8

o una sal del mismo; y formar una amida con isopropilamina en una zona de formación de amida, proporcionando de ese modo el compuesto o sal enriquecido estereoméricamente de Fórmula **I-251**; en donde X es Cl o Br.

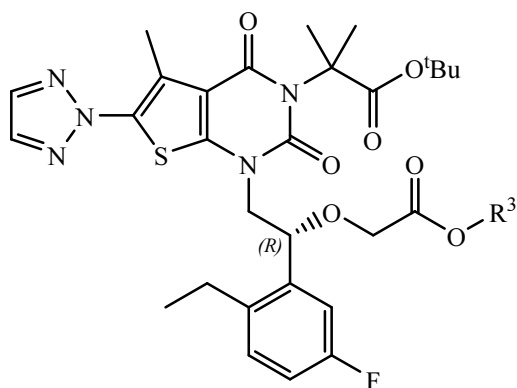
[0028] También se proporciona aquí un proceso para preparar un compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **I-246**:

**I-246**

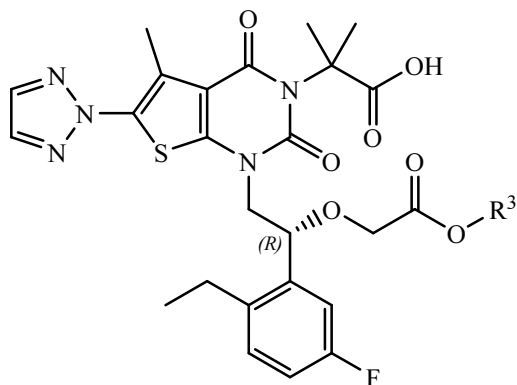
o una sal del mismo, comprendiendo el proceso poner en contacto un compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **V-8-T-F**:

**Fórmula V-8-T-F**

o una sal del mismo, con un agente fuerte de desprotonización en una zona de alquilación comprising que comprende un medio de reacción; hacer reaccionar el producto con un compuesto de $XCH_2C(O)OR_3$ en la zona de α -alquilación, proporcionando de este modo un compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **VII-8-T-F-7**:

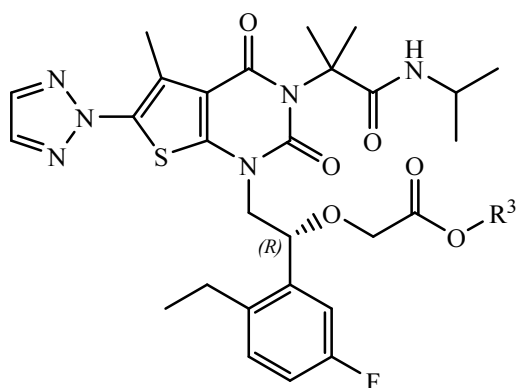
**Fórmula VII-8-T-F-7**

o una sal del mismo; tratar el compuesto o sal de Fórmula **VII-8-T-F-7** con un ácido en una zona de desprotección, proporcionando de ese modo un compuesto de ácido carboxílico correspondiente de Fórmula **VIII-8-T-F-7**:



Fórmula VIII-8-T-F-7

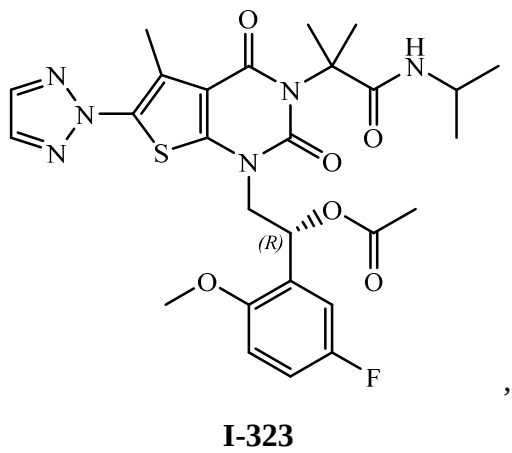
o una sal del mismo; formar una amida con isopropilamina en una zona de formación de amida, proporcionando de este modo un compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **IX-8-T-F-7**:



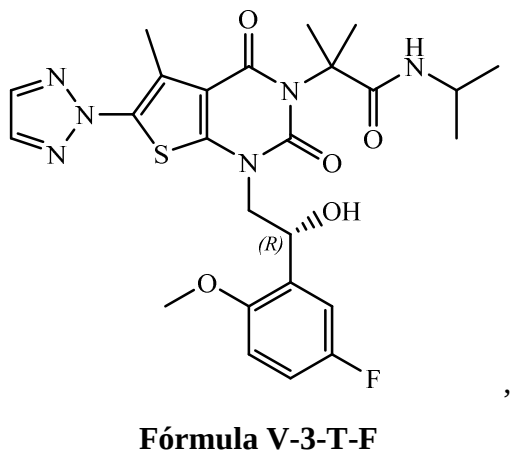
Fórmula IX-8-T-F-7

o una sal del mismo; y poner en contacto el compuesto o sal de Fórmula **IX-8-T-F-7** con un agente reductor en una zona de reducción, proporcionando de este modo el compuesto o sal enriquecido estereoméricamente de Fórmula **I-246**; en donde X es Cl o Br, y R³ se selecciona del grupo que consiste en metilo y etilo.

[0029] También se proporciona aquí un proceso para preparar un compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **I-323**:

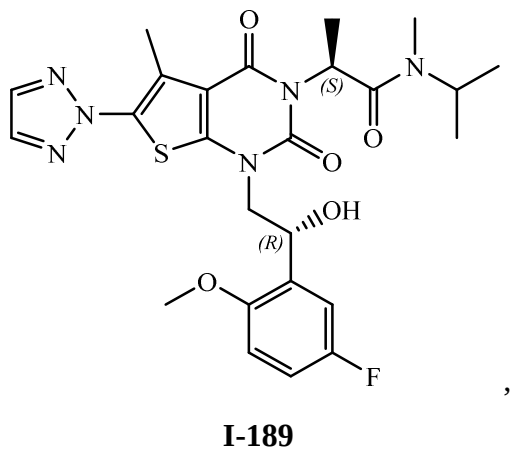


o una sal del mismo, comprendiendo el proceso poner en contacto un compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **V-3-T-F**:

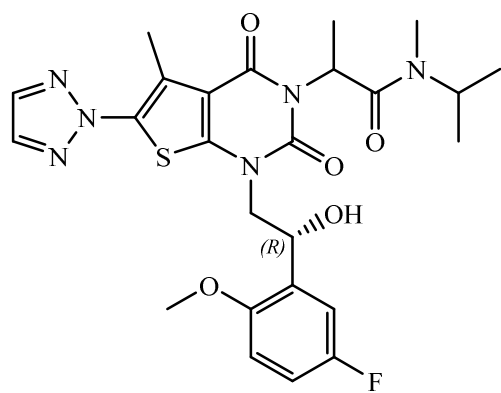


o una sal del mismo, con anhídrido acético o cloruro de acetilo en presencia de una base en una zona de acetilación que comprende un medio de reacción, proporcionando de este modo el compuesto o sal enriquecido estereoméricamente de Fórmula **I-323**.

[0030] También se proporciona aquí un proceso para preparar un compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **I-189**:

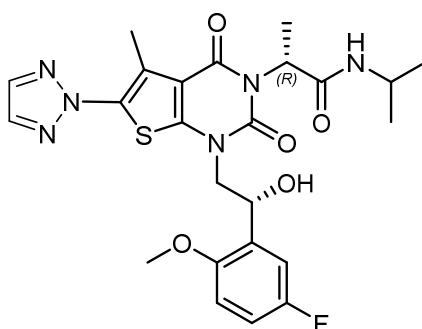


o una sal del mismo, comprendiendo el proceso la separación de un compuesto de Fórmula **V-7-T-F**:

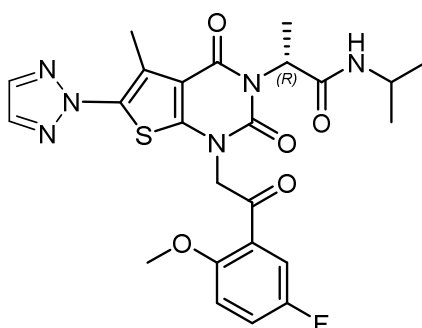
**Fórmula V-7-T-F**

o una sal del mismo, proporcionando de este modo el compuesto o sal enriquecido estereoméricamente de Fórmula **I-189**.

[0031] También se proporciona aquí un proceso para preparar un compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **I-400**:

**Fórmula I-400**

o una sal del mismo, comprendiendo el proceso poner en contacto un compuesto de Fórmula **IV-6-T-F-1a**:

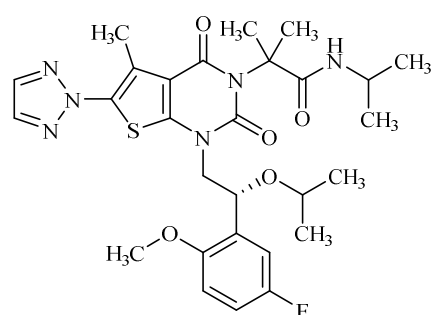
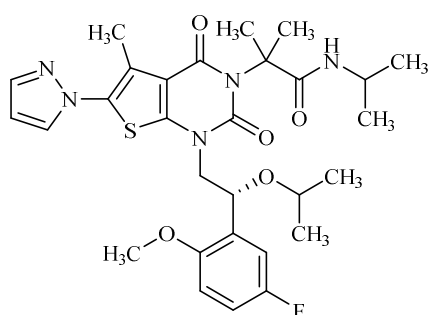
**Fórmula IV-6-T-F-1a**

o una sal del mismo, con una fuente de hidrógeno en presencia de un catalizador organometálico quiral en una zona de reducción asimétrica que comprende un medio de reacción, proporcionando de ese modo el compuesto o sal enriquecido estereoméricamente de Fórmula **I-400**.

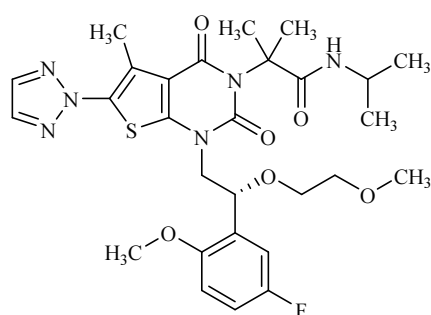
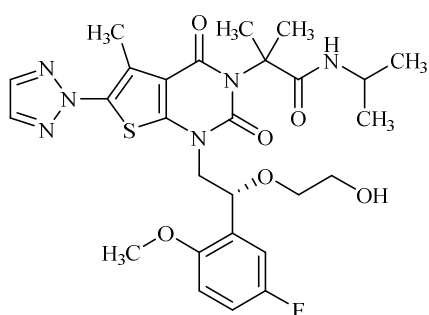
[0032] Otros objetos y características serán en parte evidentes y en parte se señalarán más adelante.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

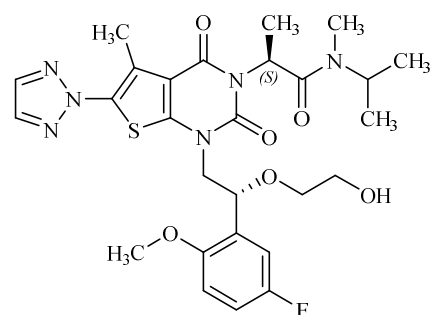
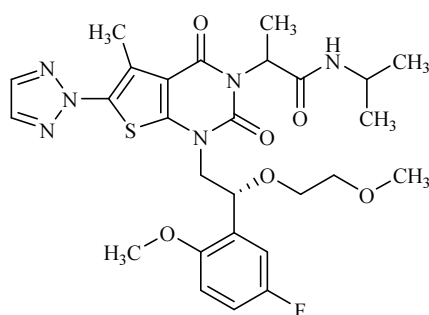
[0033] Se proporcionan aquí procesos que son útiles para preparar compuestos enriquecidos estereoméricamente de Fórmulas **I-014**, **I-020**, **I-064**, **I-074**, **I-082**, **I-089**, **I-090**, **I-095**, **I-171**, **I-181**, **I-184**, **I-186**, **I-189**, **I-191**, **I-192**, **I-193**, **I-205**, **I-206**, **I-208**, **I-211**, **I-212**, **I-213**, **I-220**, **I-229**, **I-231**, **I-233**, **I-234**, **I-246**, **I-251**, **I-258**, **I-259**, **I-262**, **I-263**, **I-285**, **I-323**, y **I-400** y sales de los mismos.



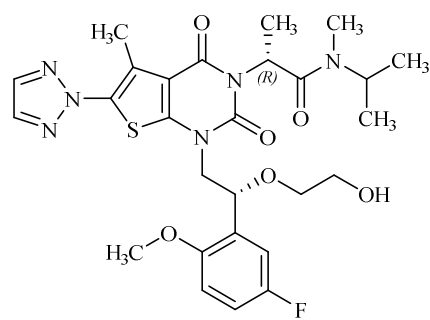
Fórmula I-014Fórmula I-020



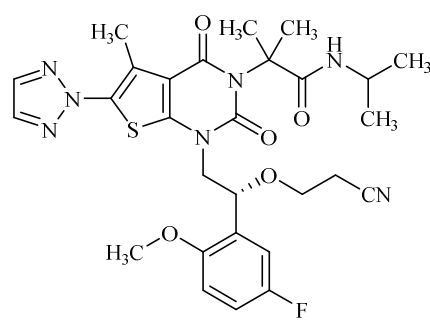
Fórmula I-064**Fórmula I-074**



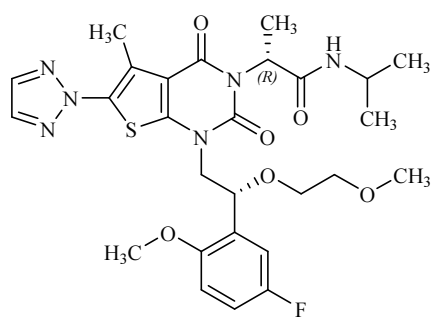
Fórmula I-082Fórmula I-089



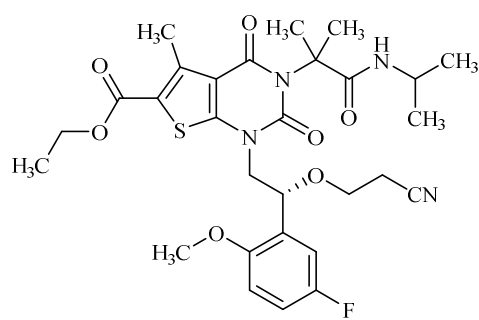
Fórmula I-090



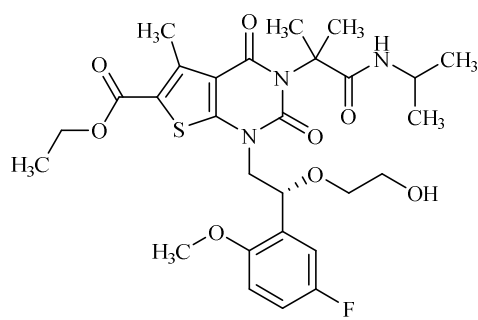
Fórmula I-095



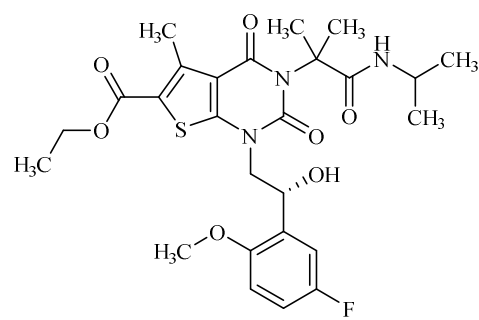
Fórmula I-171



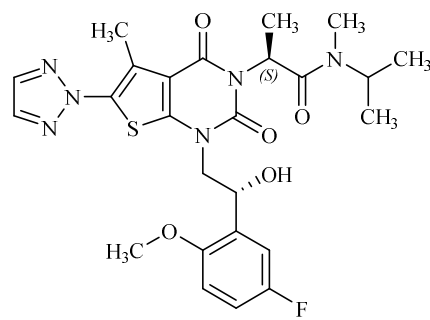
Fórmula I-181



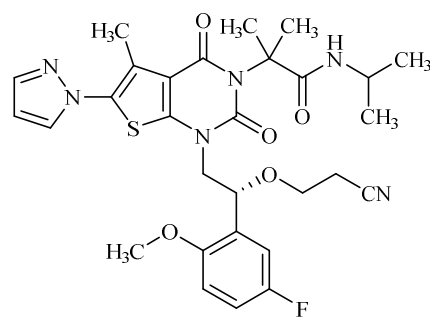
Fórmula I-184



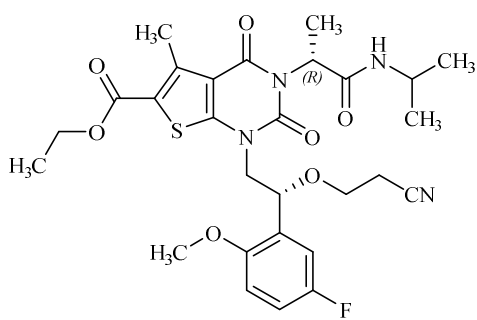
Fórmula I-186



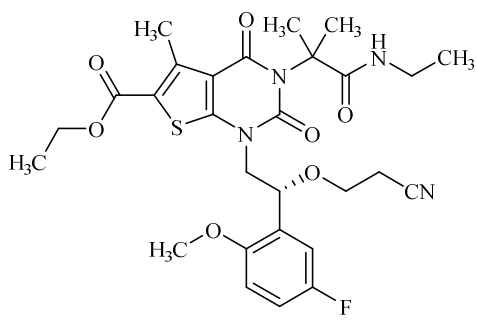
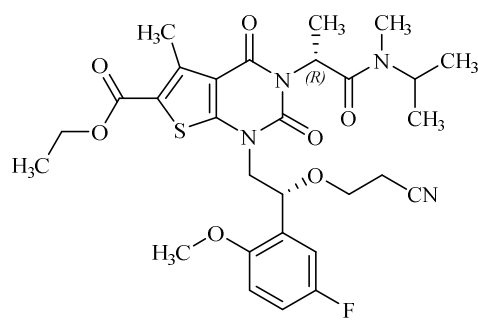
Fórmula I-189



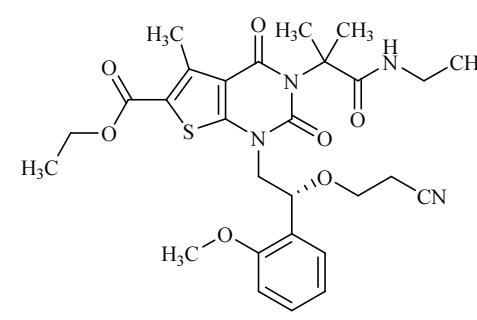
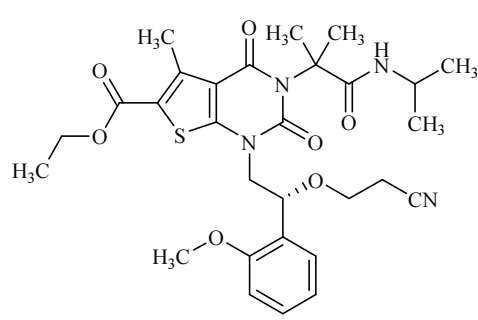
Fórmula I-191



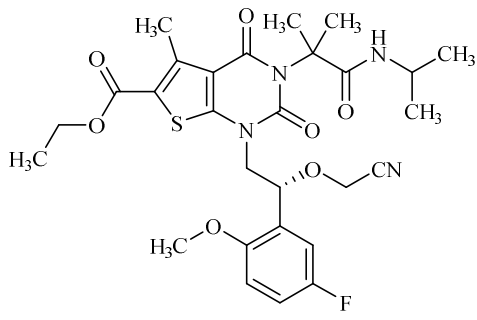
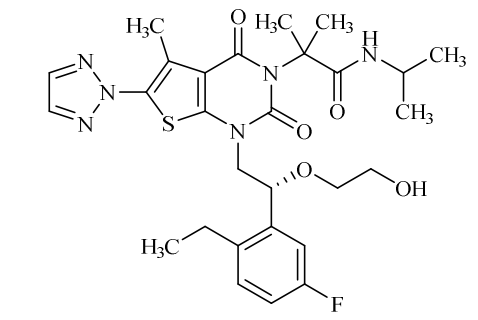
Fórmula I-220Fórmula I-229



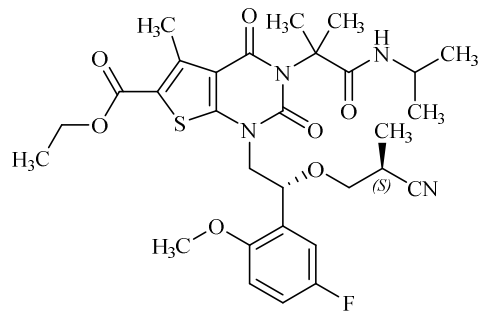
Fórmula I-231Fórmula I-233

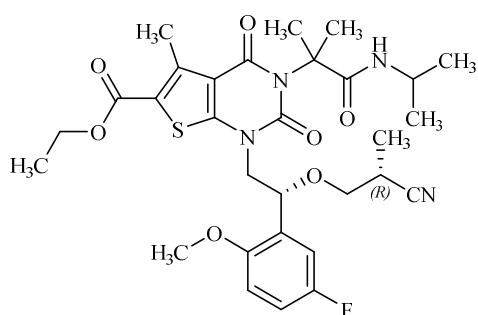


Fórmula I-234Fórmula I-246

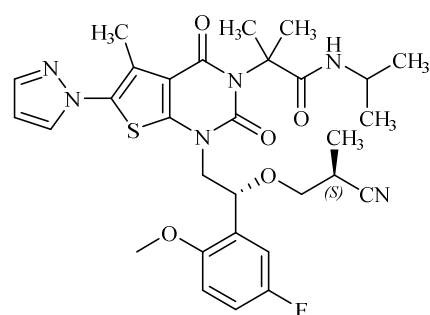


Fórmula I-251Fórmula I-258

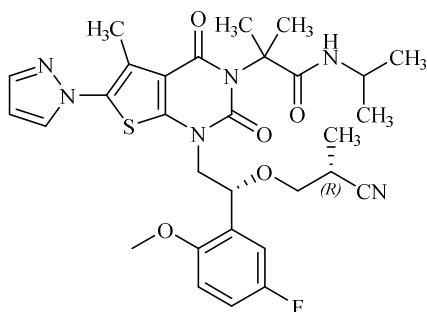




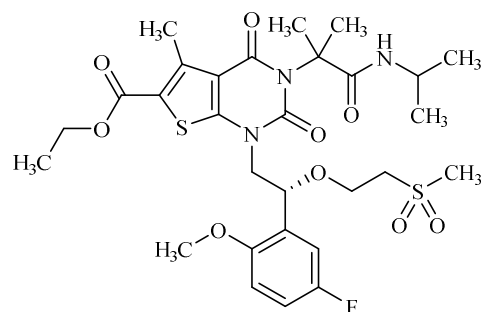
Fórmula I-259



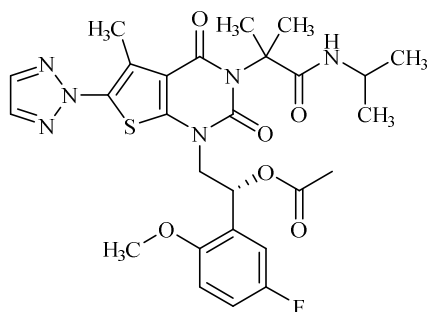
Fórmula I-262



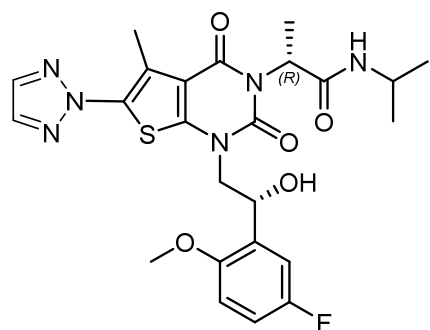
Fórmula I-263



Fórmula I-285



Fórmula I-323



Fórmula I-400

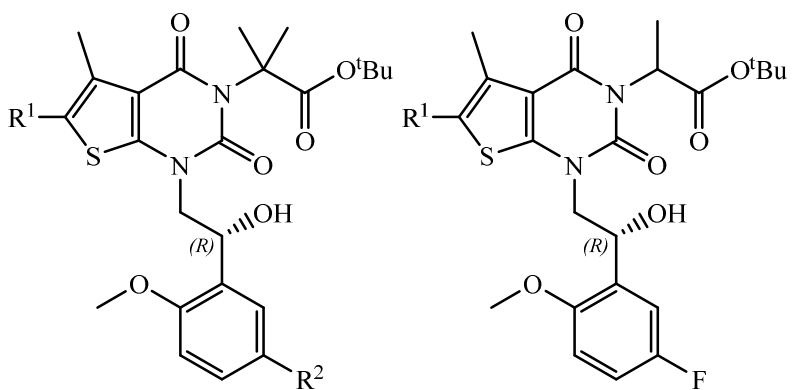
[0034] Como se describe en las Publicaciones de Patente de los Estados Unidos Nos. 2017/0166584, 2017/0166582, 2017/0166583 y 2017/0166585, cada una presentada el 22 de Noviembre de 2016, la totalidad de las cuales se incorporan aquí como referencia, estos compuestos exhiben actividad pesticida, y en particular exhibir actividad fungicida. Los compuestos pueden usarse, por ejemplo, en la preparación de composiciones y de acuerdo con métodos para el control de patógenos fúngicos.

[0035] También se describen en la presente memoria procedimientos para preparar diversos compuestos intermedios y precursores de los compuestos descritos anteriormente.

A. Reducción asimétrica de un compuesto de cetona de Fórmula IV

[0036] Se proporcionan aquí procedimientos que son útiles para preparar compuestos enriquecidos estereoméricamente de Fórmulas **V-1**, **V-2-F**, **V-3**, **V-4-F**, **V-5**, **V-6-F** y **V-7-F** como se describe en este documento.

[0037] Por ejemplo, se proporciona aquí un proceso para preparar compuestos enriquecidos estereoméricamente de Fórmula **V-1** o **V-2-F**, o sales de los mismos:

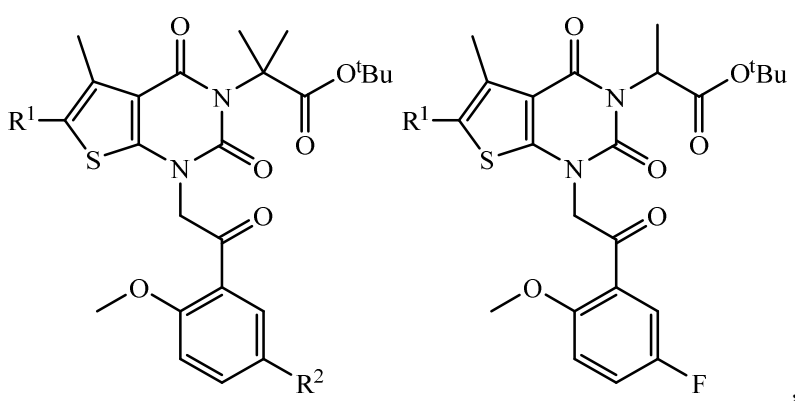


Fórmula V-1

Fórmula V-2-F

en donde R^1 es 2H-1,2,3-triazol-2-ilo, 1-pirazolilo o $-C(O)OCH_2CH_3$; y R^2 es hidrógeno o F.

[0038] En general, el proceso comprende poner en contacto un compuesto de Fórmula **IV-1** o **IV-2-F**:



Fórmula IV-1

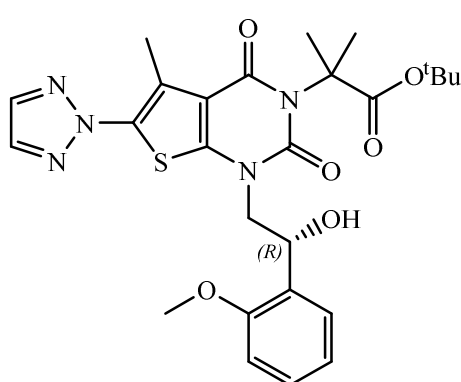
Fórmula IV-2-F

o una sal del mismo, con una fuente de hidrógeno en presencia de un catalizador organometálico quiral en una zona de reducción asimétrica que comprende un medio de reacción, proporcionando de ese modo el compuesto estereoméricamente enriquecido o sal de Fórmula **V-1** o **V-2-F**, respectivamente.

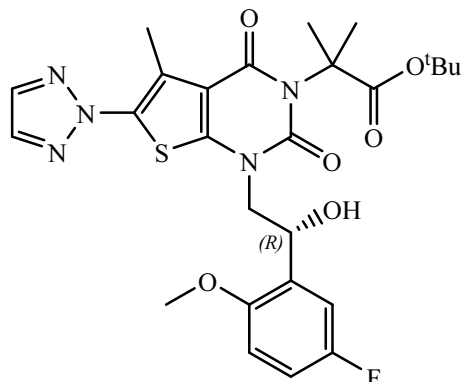
[0039] En los compuestos de Fórmulas **V-1**, **V-2-F**, **IV-1** y **IV-2-F**, R^1 puede ser 2H-1,2,3-triazol-2-ilo. Alternativamente, R^1 puede ser 1-pirazolilo. Como alternativa adicional, R^1 puede ser $-C(O)OCH_2CH_3$.

[0040] En los compuestos de Fórmulas **V-1** y **IV-1**, R^2 puede ser hidrógeno. Alternativamente, R^2 puede ser F.

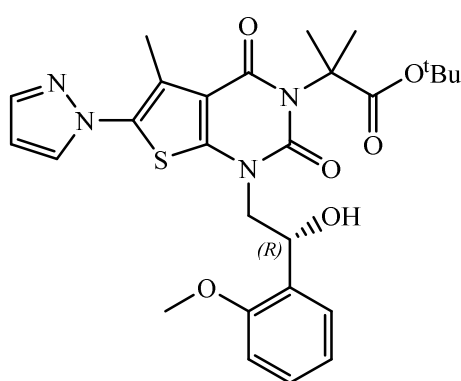
[0041] Por ejemplo, en algunas realizaciones, el compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **V-1** es un compuesto de Fórmula **V-1-TH**, **V-1-TF**, **V-1-PH**, **V-1-PF**, **V-1-EH**, o **V-1-EF**:



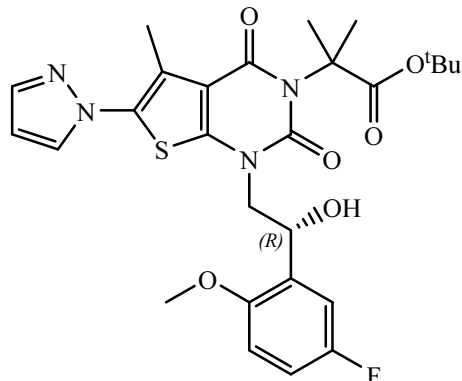
Fórmula V-1-T-H



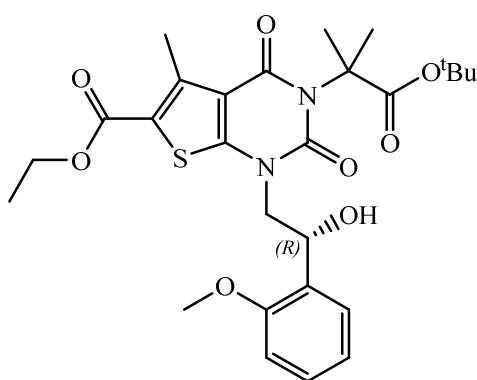
Fórmula V-1-T-F



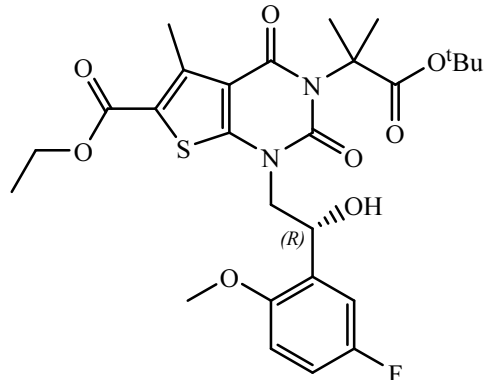
Fórmula V-1-P-H



Fórmula V-1-P-F

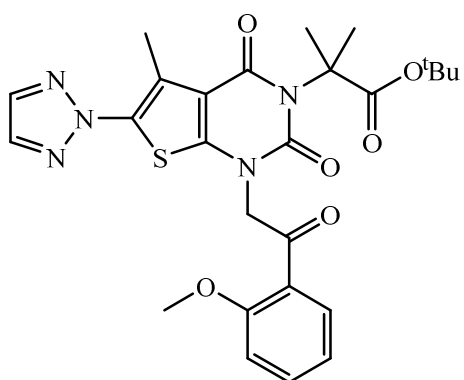
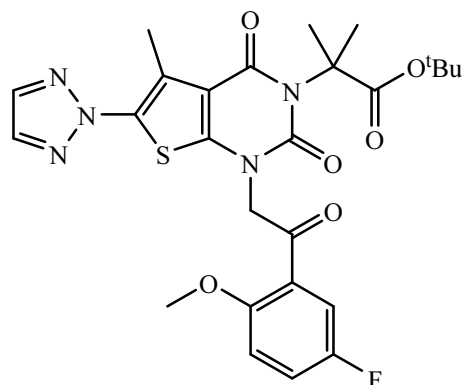
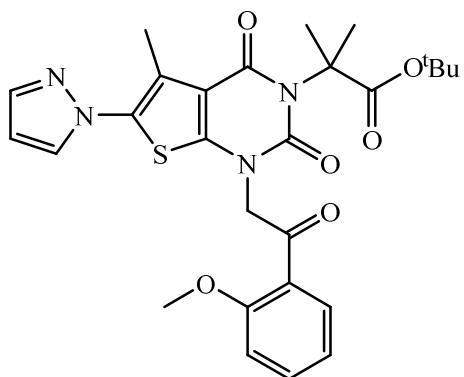
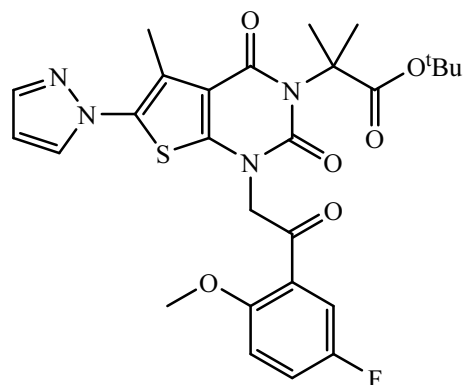
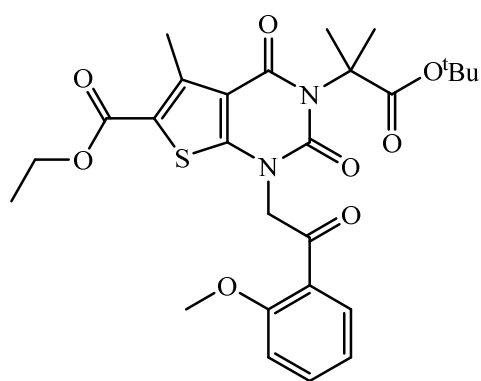
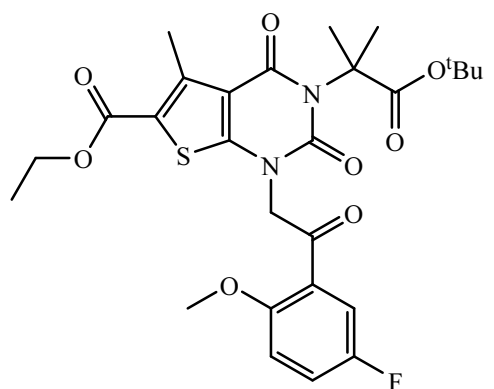


Fórmula V-1-E-H



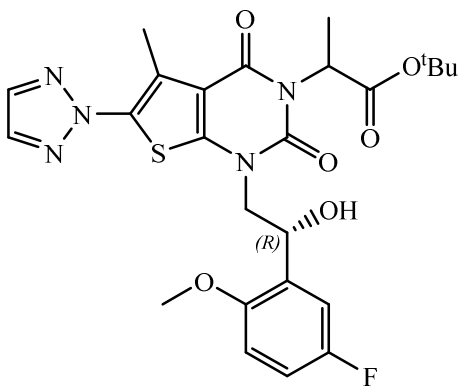
Fórmula V-1-E-F

y el compuesto correspondiente de Fórmula **IV-1** es un compuesto de Fórmula **IV-1-TH**, **IV-1-TF**, **IV-1-PH**, **IV-1-PF**, **IV-1-EH**, o **IV-1-EF**:

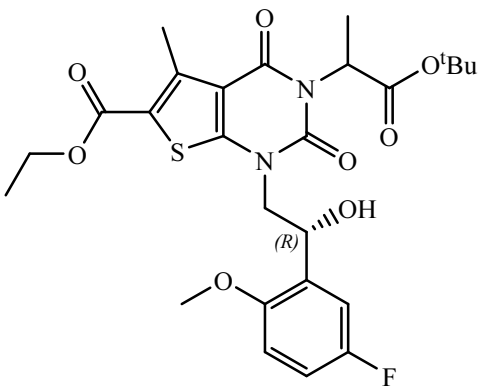
**Fórmula IV-1-T-H****Fórmula IV-1-T-F****Fórmula IV-1-P-H****Fórmula IV-1-P-F****Fórmula IV-1-E-H****Fórmula IV-1-E-F**

respectivamente.

[0042] En otras realizaciones, el compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **V-2-F** es un compuesto de Fórmula **V-2-T-F** o **V-2-E-F**:

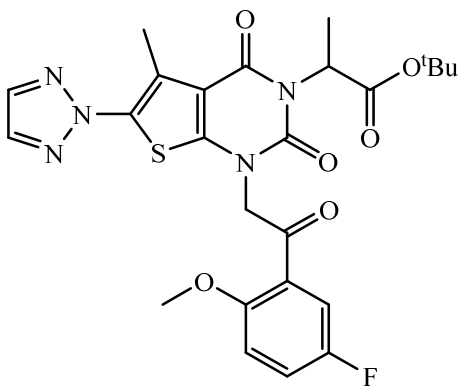


Fórmula V-2-T-F

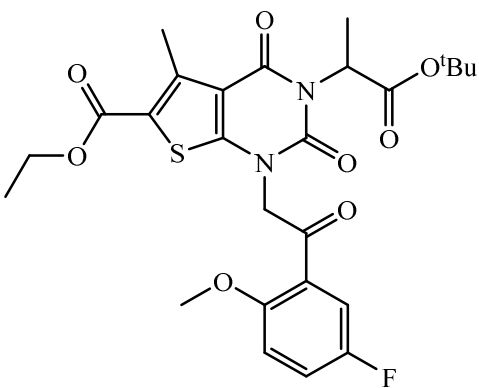


Fórmula V-2-E-F

y el compuesto correspondiente de Fórmula **IV-2-F** es un compuesto de Fórmula **IV-2-T-F** o **IV-2-E-F**:



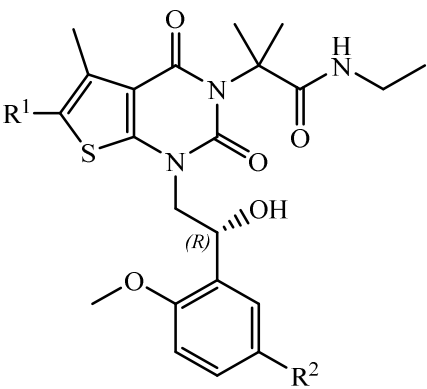
Fórmula IV-2-T-F



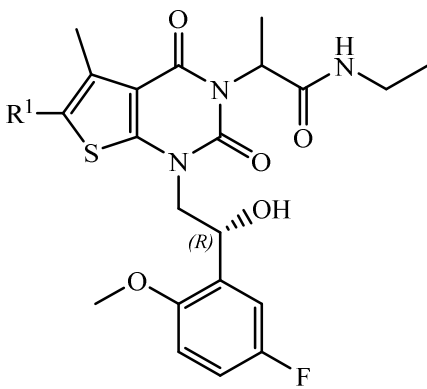
Fórmula IV-2-E-F

respectivamente.

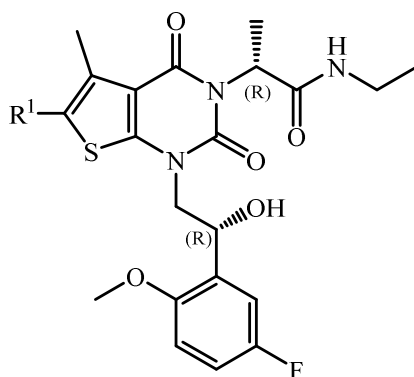
[0043] También se proporciona aquí un proceso para preparar un compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **V-3**, **V-4-F** o **V-4-F-1a**:



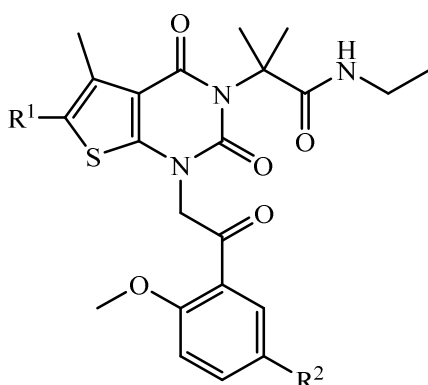
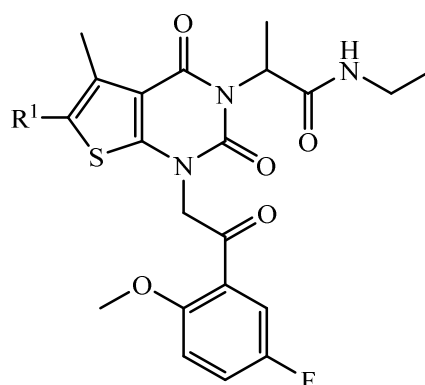
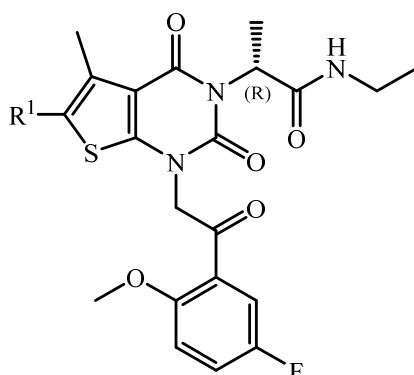
Fórmula V-3



Fórmula V-4-F

**Fórmula V-4-F-1a**

o una sal del mismo, comprendiendo el proceso el contacto de un compuesto de Fórmula IV-3, IV-4-F o IV-4-F-1a:

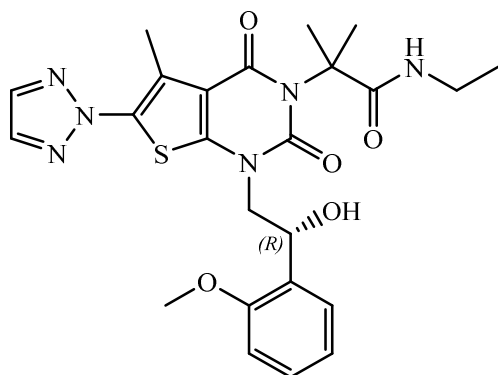
**Fórmula IV-3****Fórmula IV-4-F****Fórmula IV-4-F-1a**

o una sal del mismo, con una fuente de hidrógeno en presencia de un catalizador organometálico quiral en una zona de reducción asimétrica que comprende un medio de reacción, proporcionando de ese modo el compuesto estereoméricamente enriquecido o sal de Fórmula V-3, V-4-F, V-4-F-1a, respectivamente, en donde R¹ es 2H-1,2,3-triazol-2-ilo o -C(O)OCH₂CH₃; y R² es hidrógeno o F.

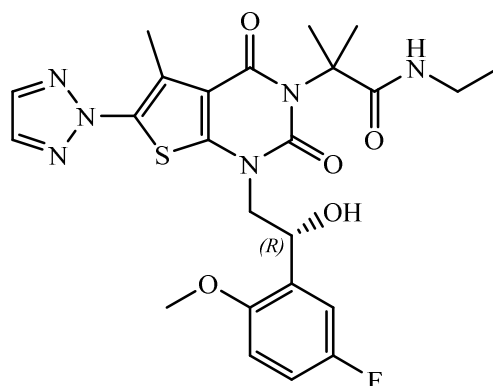
[0044] En los compuestos de Fórmulas V-3, V-4-F, V-4-F-1a, IV-3, IV-4-F y IV-4-F-1a, R¹ puede ser 2H-1,2,3-triazol-2-ilo. Alternativamente, R¹ puede ser -C(O)OCH₂CH₃.

[0045] En los compuestos de Fórmulas **V-3** y **IV-3**, R^2 puede ser hidrógeno. Alternativamente, R^2 puede ser F.

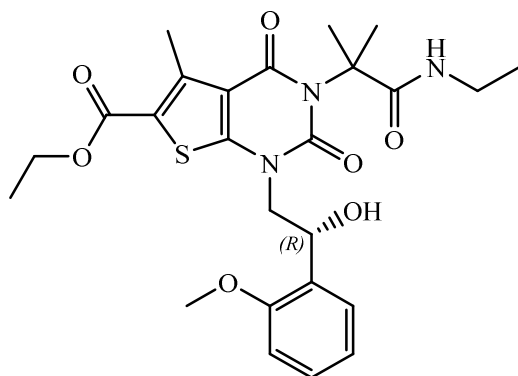
[0046] Por ejemplo, en algunas realizaciones, el compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **V-3** o **V-4-F** es un compuesto de Fórmula **V-3-TH**, **V-3-TF**, **V-3-EH**, **V-3-EF**, **V-4-TF**, **V-4-TF-1a** o **V-4-EF**:



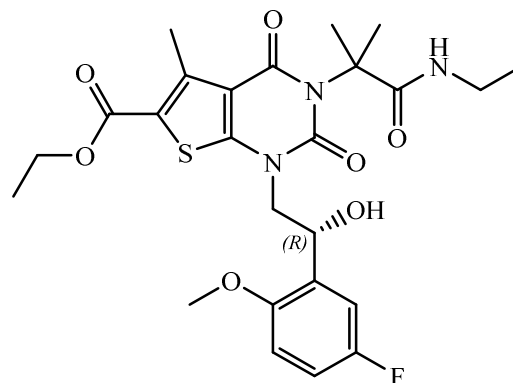
Fórmula V-3-T-H



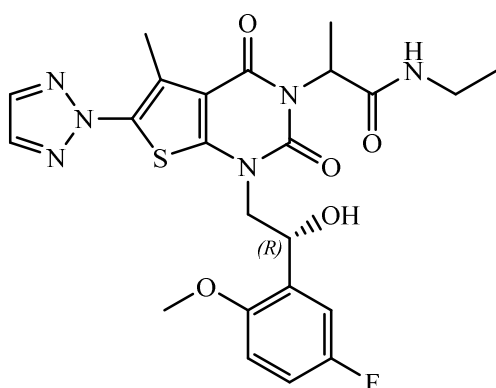
Fórmula V-3-T-F



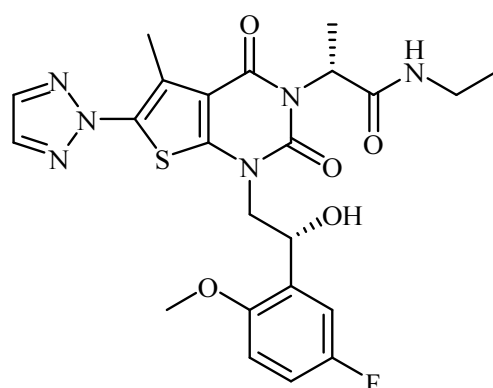
Fórmula V-3-E-H



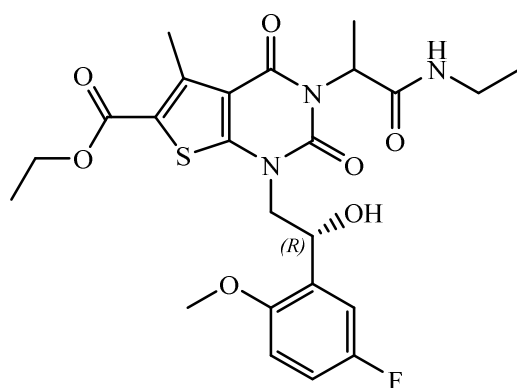
Fórmula V-3-E-F



Fórmula V-4-T-F

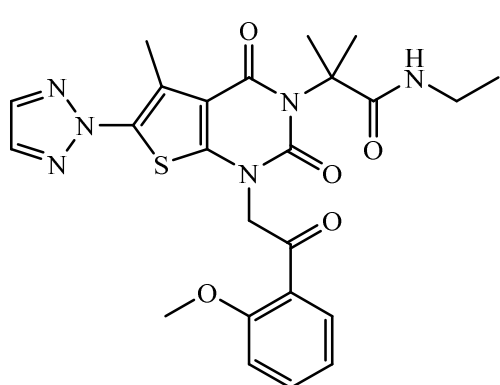


Fórmula V-4-T-F-1a

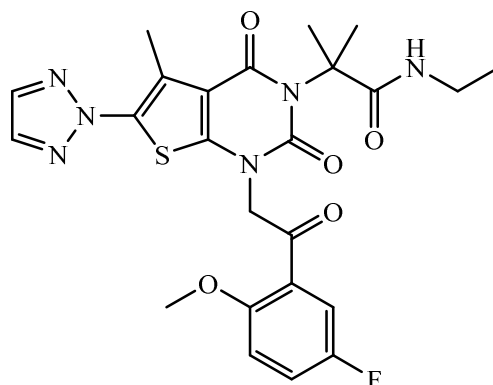


Fórmula V-4-E-F

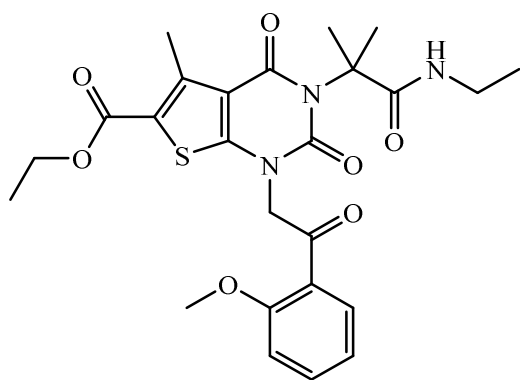
y el compuesto correspondiente de Fórmula **IV-3 o IV-4-F** es un compuesto de Fórmula **IV-3-TH, IV-3-TF, IV-3-EH, IV-3-EF, IV-4-TF, IV-4-TF-1a o IV-4-EF**:



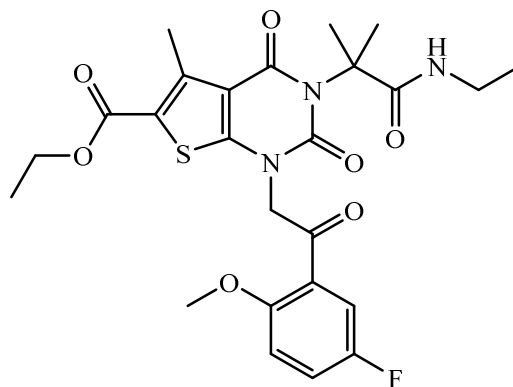
Fórmula IV-3-T-H



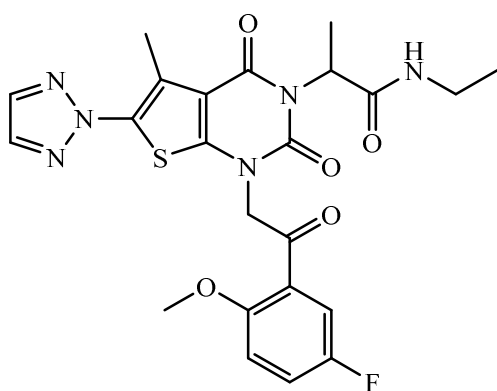
Fórmula IV-3-T-F



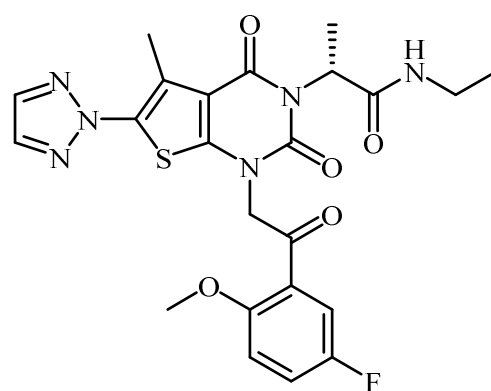
Fórmula IV-3-E-H



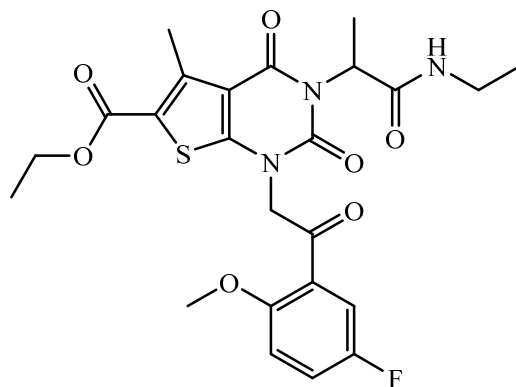
Fórmula IV-3-E-F



Fórmula IV-4-T-F

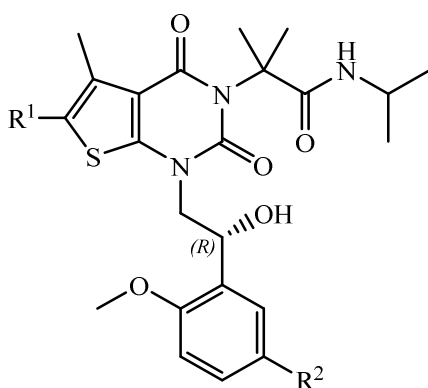
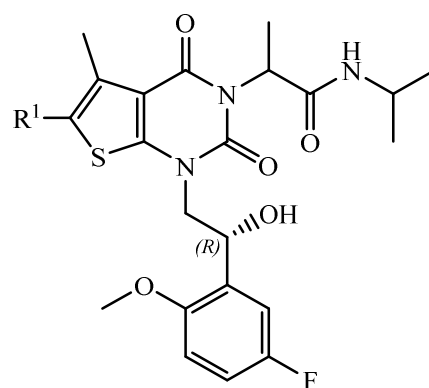
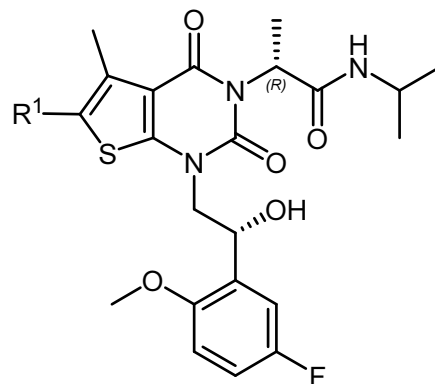


Fórmula IV-4-T-F-1a

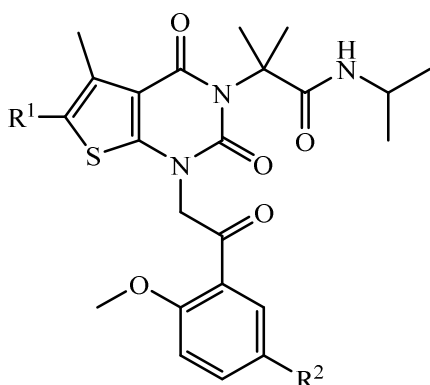
**Fórmula IV-4-E-F**

respectivamente.

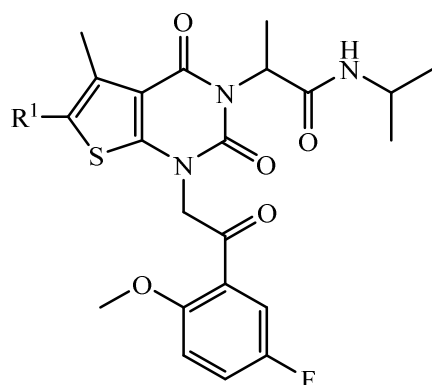
[0047] También se proporciona aquí un proceso para preparar un compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **V-5**, **V-6-F** o **V-6-F-1a**:

**Fórmula V-5****Fórmula V-6-F****Fórmula V-6-F-1a**

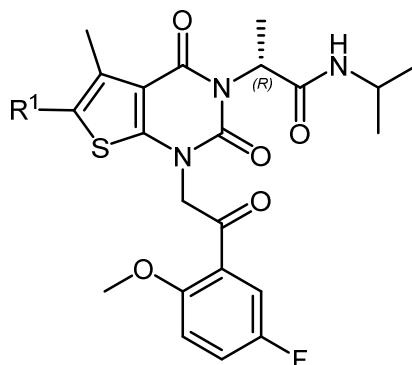
o una sal del mismo, comprendiendo el proceso poner en contacto un compuesto de Fórmula **IV-5**, **IV-6-F** o **IV-6-F-1a**:



Fórmula IV-5



Fórmula IV-6-F



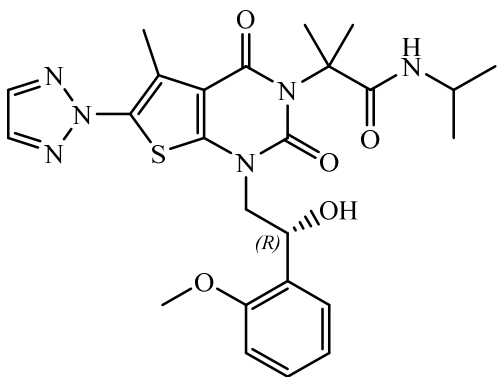
Fórmula IV-6-F-1a

o una sal del mismo, con una fuente de hidrógeno en presencia de un catalizador organometálico quiral en una zona de reducción asimétrica que comprende un medio de reacción, proporcionando de ese modo el compuesto estereoméricamente enriquecido o sal de Fórmula **V-5**, **V-6-F** o **V-6-F-1a**, respectivamente, en donde R^1 es 2H-1,2,3-triazol-2-ilo, 1-pirazolilo o $-C(O)OCH_2CH_3$; y R^2 es hidrógeno o F.

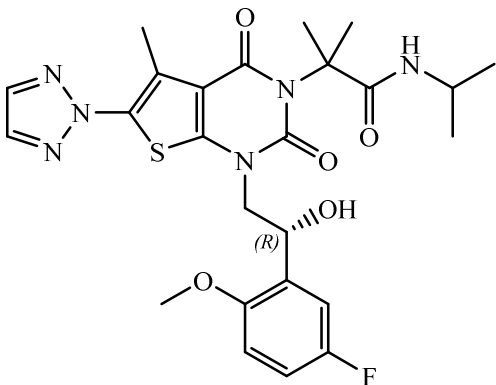
[0048] En los compuestos de Fórmulas **V-5**, **V-6-F**, **V-6-F-1a**, **IV-5**, **IV-6-F**, y **IV-6-F-1a**, R^1 puede ser 2H-1,2,3-triazol-2-ilo. Alternativamente, R^1 puede ser 1-pirazolilo. Como alternativa adicional, R^1 puede ser $-C(O)OCH_2CH_3$.

[0049] En los compuestos de Fórmulas **V-5** y **IV-5**, R^2 puede ser hidrógeno. Alternativamente, R^2 puede ser F.

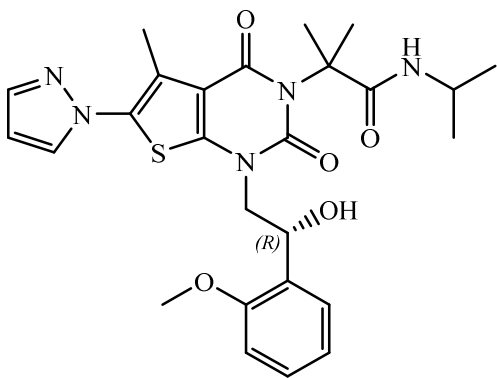
[0050] Por ejemplo, en algunas realizaciones, el compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **V-5** o **V-6-F** es un compuesto de Fórmula **V-5-TH**, **V-5-TF**, **V-5-PH**, **V-5-PF**, **V-5-EH**, **V-5-EF**, **V-6-TF**, **V-6-TF-1a** o **V-6-EF**:



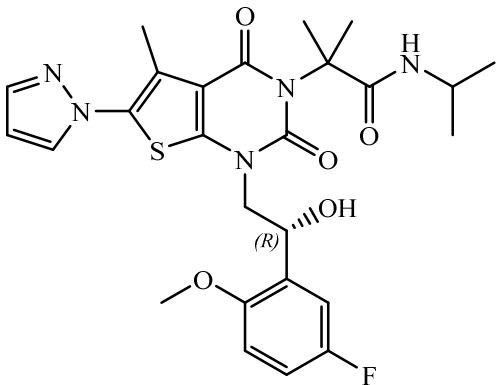
Fórmula V-5-T-H



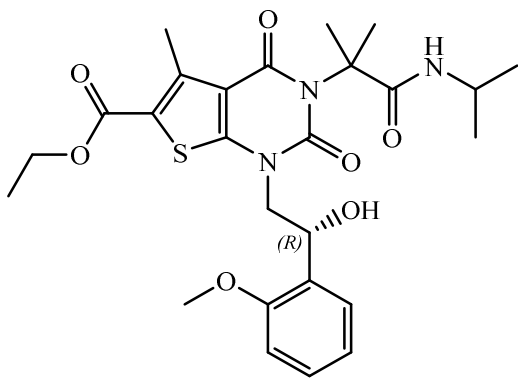
Fórmula V-5-T-F



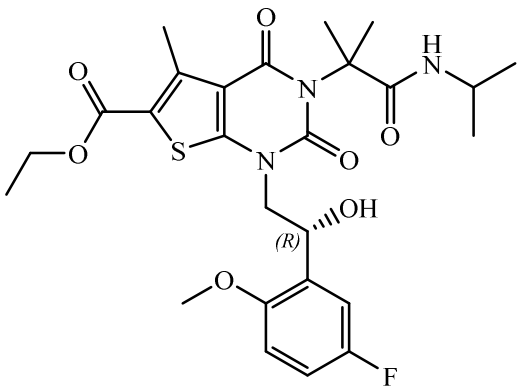
Fórmula V-5-P-H



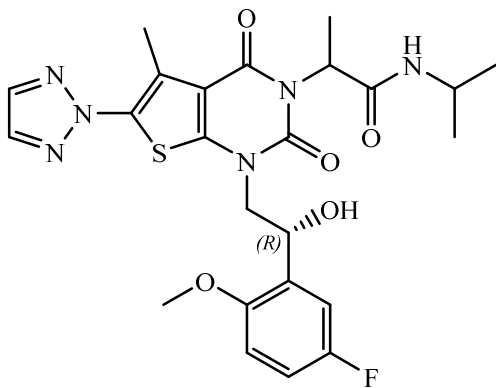
Fórmula V-5-P-F



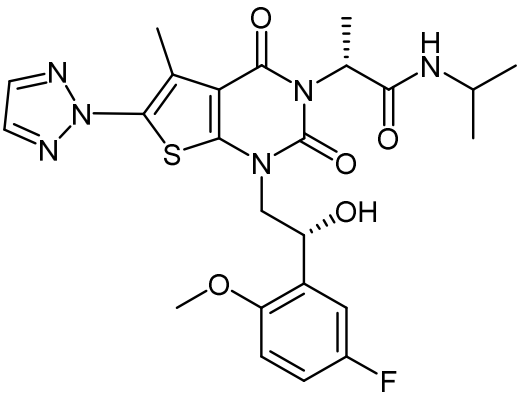
Fórmula V-5-E-H



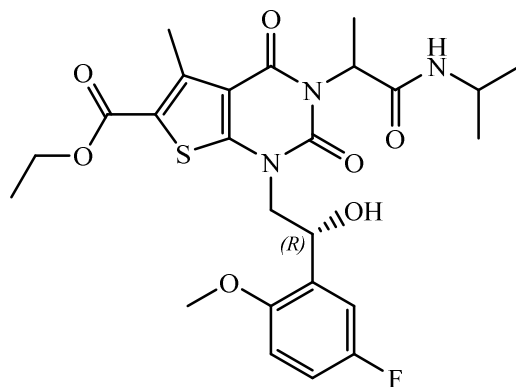
Fórmula V-5-E-F (I-186)



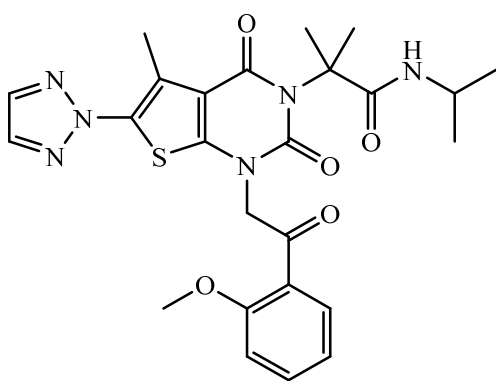
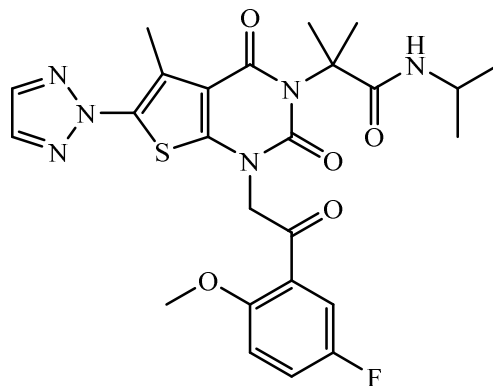
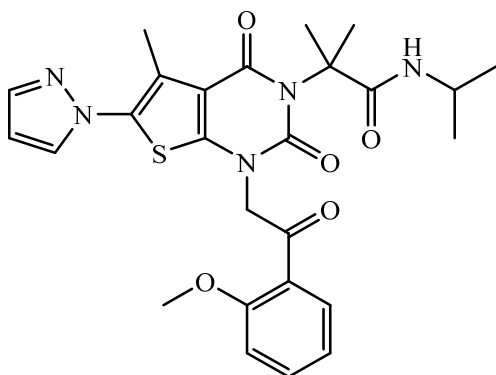
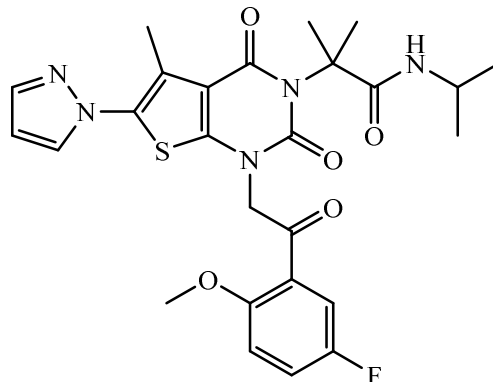
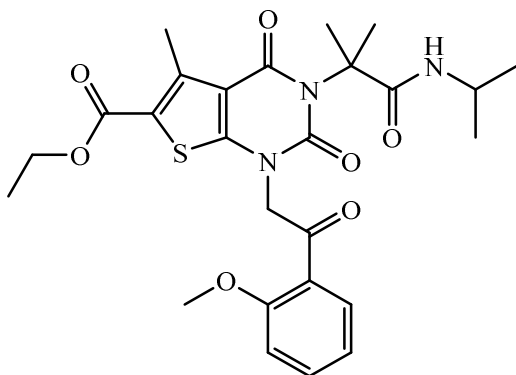
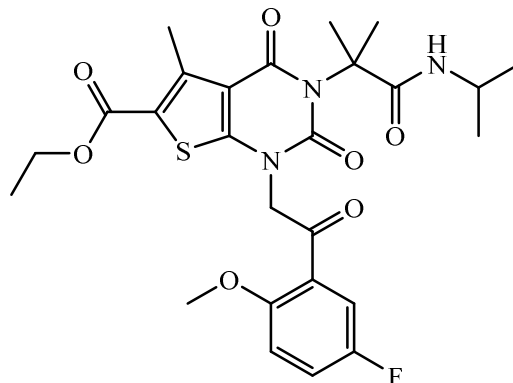
Fórmula V-6-T-F

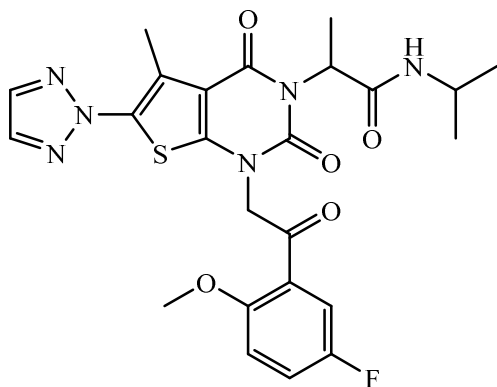
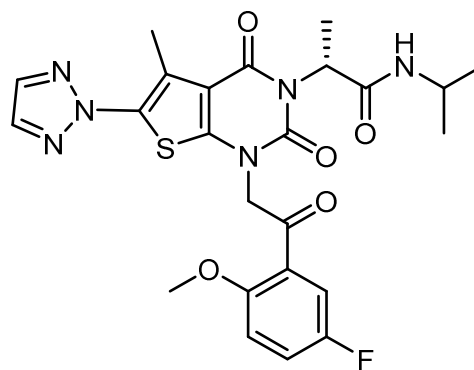
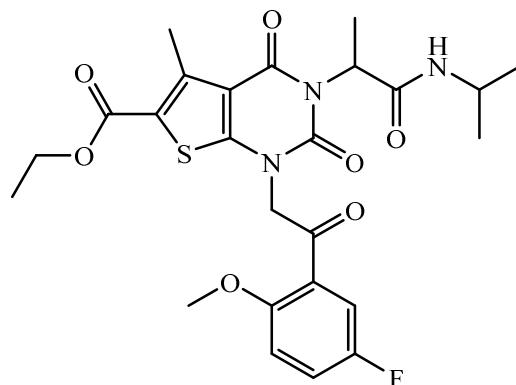


Fórmula V-6-T-F-1a

**Fórmula V-6-E-F**

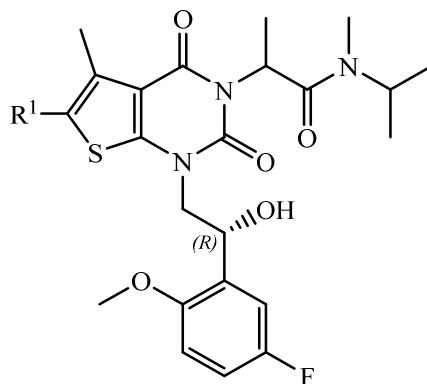
y el compuesto correspondiente de Fórmula **IV-5 o IV-6-F** es un compuesto de Fórmula **IV-5-TH, IV-5-TF, IV-5-PH, IV-5-PF, IV-5-EH, IV-5-EF, IV-6-TF, IV-6-TF-1a o IV-6-EF**:

**Fórmula IV-5-T-H****Fórmula IV-5-T-F****Fórmula IV-5-P-H****Fórmula IV-5-P-F****Fórmula IV-5-E-H****Fórmula IV-5-E-F**

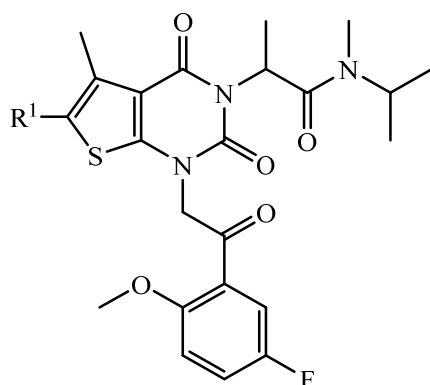
**Fórmula IV-6-T-F****IV-6-T-F-1a****Fórmula IV-6-E-F**

respectivamente.

[0051] También se proporciona aquí un proceso para preparar un compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **V-7-F**:

**Fórmula V-7-F**

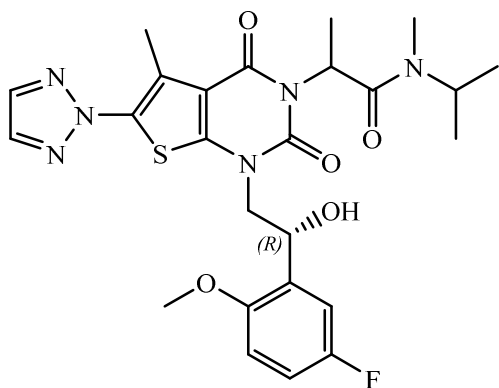
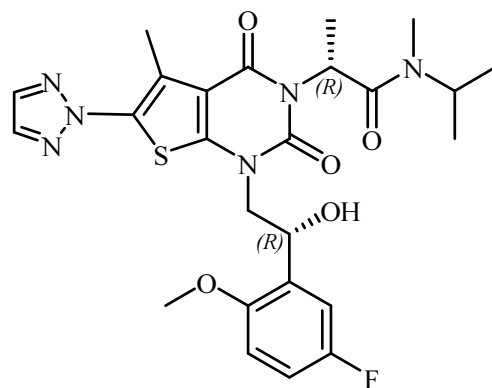
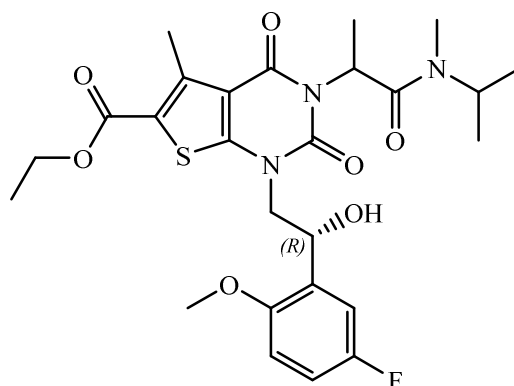
o una sal del mismo, comprendiendo el proceso el contacto de un compuesto de Fórmula **IV-7-F**:

**Fórmula IV-7-F**

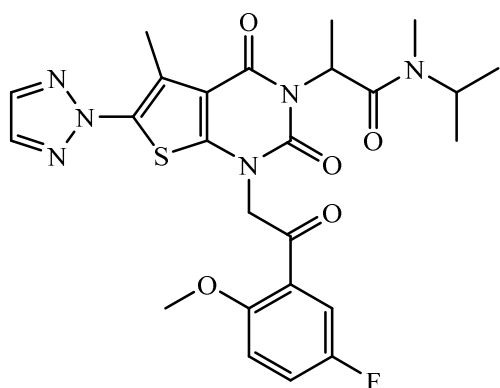
o una sal del mismo, con una fuente de hidrógeno en presencia de un catalizador organometálico quiral en una zona de reducción asimétrica que comprende un medio de reacción, proporcionando de ese modo el compuesto estereoméricamente enriquecido o sal de Fórmula **V-7-F**, en donde R¹ es 2H-1, 2,3-triazol-2-ilo o -C(O)OCH₂CH₃.

[0052] En los compuestos de Fórmulas **V-7-F** y **IV-7-F**, R¹ puede ser 2H-1,2,3-triazol-2-ilo. Alternativamente, R¹ puede ser -C(O)OCH₂CH₃.

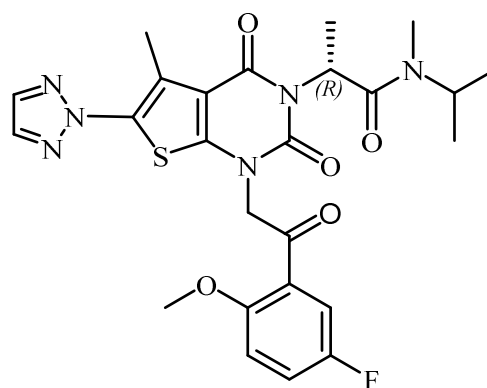
[0053] Por ejemplo, en algunas realizaciones, el compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **V-7-F** es un compuesto de Fórmula **V-7-T-F**, **V-7-T-F-1a** o **V-7-E-F**:

**Fórmula V-7-T-F****Fórmula V-7-T-F-1a****Fórmula V-7-E-F**

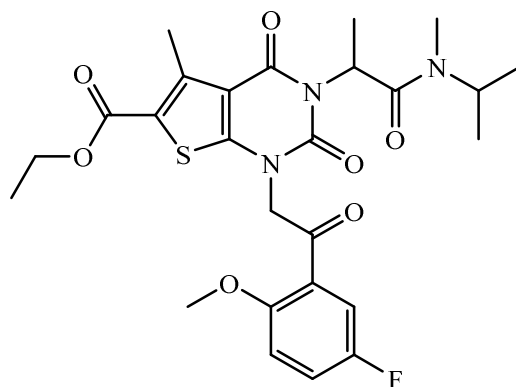
y el compuesto correspondiente de Fórmula **IV-7-F** es un compuesto de Fórmula **IV-7-T-F**, **IV-7-T-F-1a** o **IV-7-E-F**:



Fórmula IV-7-T-F



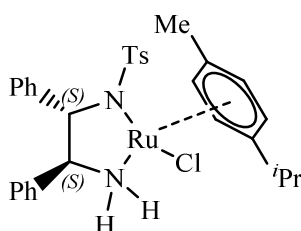
Fórmula IV-7-T-F-1a



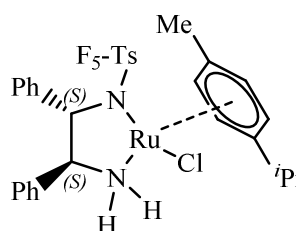
Fórmula IV-7-E-F

respectivamente.

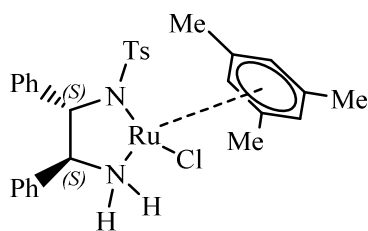
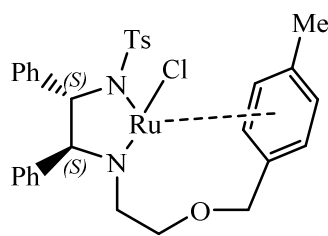
[0054] En los procesos descritos anteriormente, se usa un catalizador organometálico quiral para facilitar la preparación de los compuestos enriquecidos estereoméricamente de las Fórmulas **V-1**, **V-2-F**, **V-3**, **V-4-F**, **V-5**, **V-6-F** y **V-7-F**. El catalizador organometálico quiral puede ser un catalizador de rutenio quiral. En algunas realizaciones, el catalizador de rutenio quiral comprende un compuesto de un complejo quiral (S, S) -rutenio-diamina. A modo de ejemplo no limitativo, el complejo quiral (S,S)-rutenio-diamina puede seleccionarse del grupo que consiste en las Fórmulas **X-1** (S, S), **X-2** (S, S), **X-3** (S, S) y **X-4** (S,S).



Fórmula X-1 (S,S)



Fórmula X-2 (S,S)

**Fórmula X-3 (S,S)****Fórmula X-4 (S,S)**

[0055] En otras modalidades, el catalizador de rutenio quiral puede seleccionarse de, pero no limitado a, $\text{Ru}(\text{OTf})[(R,R)\text{-BnSO}_2\text{-dpen}](p\text{-cimeno})$, $\text{RuCl}[(R,R)\text{-Ts-dpen}](p\text{-cimeno})$, $\text{RuCl}[(R,R)\text{-Ts-dpen}](p\text{-cimeno})$, $(S)\text{-RUCY}^{\text{TM}}\text{-XylBINAP}$, $\text{RuCl}_2[(R)\text{-xililfanefos}][1S,2S\text{-DPEN}]$, $\text{RuCl}_2[(S)\text{-xilbinap}][(S,S)\text{-dpen}]$, $\text{RuCl}_2[(S)\text{-dm-segfos}][(S,S)\text{-dpen}]$, $\text{RuCl}_2[(R)\text{-xilbinap}][(R)\text{-daipen}]$, $\text{RuCl}_2[(S)\text{-xilbinap}][(S)\text{-daipen}]$, $\text{RuCl}_2[(S)\text{-binap}][(S)\text{-daipen}]$, $\text{RuCl}_2[(S)\text{-xil-PFos}][(S)\text{-daipen}]$, $[\text{NMe}_2\text{H}_2][\{\text{RuCl}(S\text{-TuneFos})\}_2(\mu\text{-Cl})_3]$, $[\text{NMe}_2\text{H}_2][\{\text{RuCl}(\text{MeO-BIPHEP})\}_2(\mu\text{-Cl})_3]$, $[\text{NMe}_2\text{H}_2][\{\text{RuCl}((S)\text{-binap})\}_2(\mu\text{-Cl})_3]$, $[\text{NMe}_2\text{H}_2][\{\text{RuCl}((S)\text{-xilbinap})\}_2(\mu\text{-Cl})_3]$, and $[\text{NMe}_2\text{H}_2][\{\text{RuCl}((S)\text{-dm-segfos}^{\text{®}})\}_2(\mu\text{-Cl})_3]$.

[0056] Cuando el catalizador organometálico quiral es un catalizador de rutenio quiral, el catalizador de rutenio quiral puede estar presente en el medio de reacción de la zona de reducción asimétrica en una cantidad de 0,1% molar a 10% molar, basado en el compuesto de Fórmula **IV -1**, **IV-2-F**, **IV-3**, **IV-4-F**, **IV-5**, **IV-6-F** o **IV-7-F**.

[0057] En otras realizaciones, el catalizador organometálico quiral puede ser un catalizador que no contenga rutenio. En algunas realizaciones, el catalizador organometálico quiral se puede seleccionar de, pero no se limita a, $(S)\text{-2-metil-CBS-oxazaborolidina}$, $(S,S)\text{-Me-DuFos}$; $\text{Pd}_2(\text{CF}_3\text{CO}_2)_2$, $[\text{Rh}(\text{NBD})(\text{TangFos})]\text{SbF}_6$.

[0058] En los procesos descritos anteriormente, la fuente de hidrógeno en la zona de reducción asimétrica puede ser sustancialmente hidrógeno gaseoso. Alternativamente, la fuente de hidrógeno en la zona de reducción simétrica puede ser un agente de transferencia de hidrógeno. Los ejemplos no limitantes de agentes de transferencia de hidrógeno incluyen ácido fórmico, formiatos y mezclas de los mismos. Los ejemplos no limitantes de formiatos adecuados incluyen formiatos de metal alcalino, formiato de amonio y formiatos de trialquilamonio. Por ejemplo, la fuente de hidrógeno en la zona de reducción simétrica puede comprender formiato de sodio.

[0059] En algunas realizaciones, la fuente de hidrógeno en la zona de reducción simétrica comprende formiato de trialquilamonio que se forma in situ mezclando ácido fórmico y

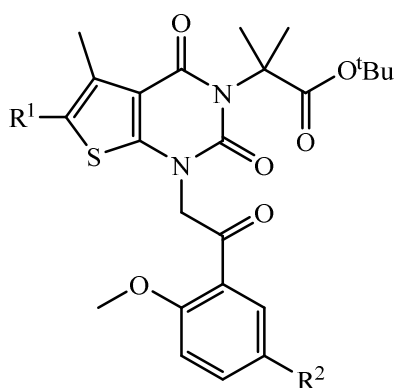
trialquilamina en el medio de reacción de la zona de reducción asimétrica. Por ejemplo, el formiato de trialquilamonio puede ser formiato de trietilamonio.

[0060] En los procesos descritos anteriormente, el exceso enantiomérico del compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **V-1**, **V-2-F**, **V-3**, **V-4-F**, **V-5**, **V-6-F**, o **V-7-F** puede ser al menos 50%, al menos 60%, al menos 70%, al menos 80% o al menos 90%. Por ejemplo, el exceso enantiomérico del compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **V-1**, **V-2-F**, **V-3**, **V-4-F**, **V-5**, **V-6-F** o **V-7-F** puede rango de 60% a 70%, de 70% a 80%, de 80% a 90%, o de 90% a 99%.

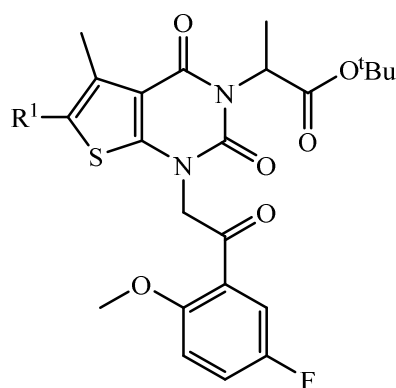
B. Alquilación de una Aril α -halocetona sustituida a un compuesto de Fórmula IV

[0061] También se proporcionan aquí procedimientos que son útiles para preparar compuestos de Fórmulas **IV-1**, **IV-3**, **IV-5** y compuestos enriquecidos estereoméricamente de Fórmulas **IV-2-F**, **IV-4-F**, **IV-6-F** y **IV-7-F** como se describe en este documento.

[0062] Por ejemplo, se proporciona aquí un proceso para preparar un compuesto de Fórmula **IV-1** o **IV-2-F**:

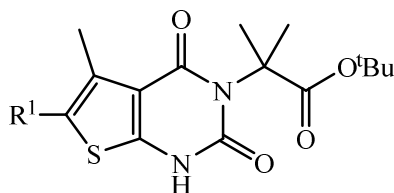


Fórmula IV-1

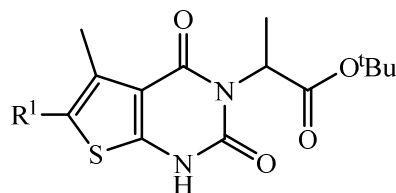


Fórmula IV-2-F

o una sal del mismo, comprendiendo el proceso el contacto de un compuesto de Fórmula **II-1** o **II-2**:

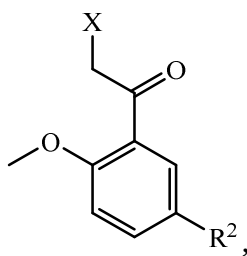


Fórmula II-1



Fórmula II-2

o una sal de los mismos, con un compuesto de Fórmula **III**:

**Fórmula III**

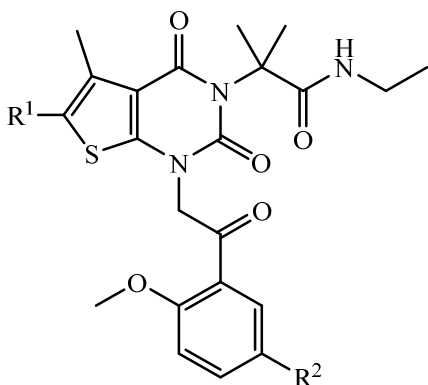
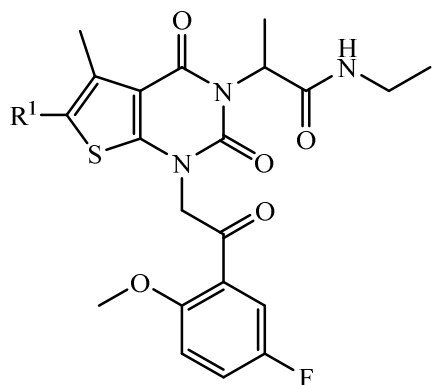
o una sal del mismo, en presencia de una base en una zona de alquilación que comprende un medio de reacción, proporcionando de este modo el compuesto o sal de Fórmula **IV-1** o **IV-2-F**, en donde R^1 es 2H-1,2,3-triazol-2-il, 1-pirazolilo, o $-C(O)OCH_2CH_3$; R^2 es hidrógeno o F; y X es Cl, Br o I.

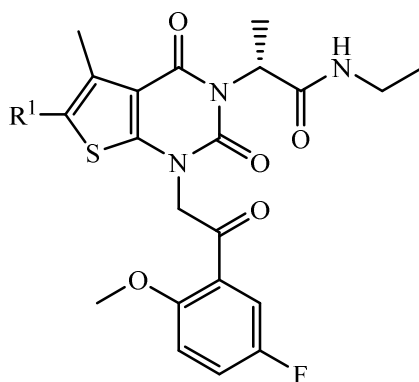
[0063] En los compuestos de Fórmulas **IV-1**, **IV-2-F**, **II-1** y **II-2**, R^1 puede ser 2H-1,2,3-triazol-2-ilo. Alternativamente, R^1 puede ser 1-pirazolilo. Como alternativa adicional, R^1 puede ser $-C(O)OCH_2CH_3$.

[0064] En los compuestos de Fórmulas **IV-1** y **III**, R^2 puede ser hidrógeno. Alternativamente, R^2 puede ser F.

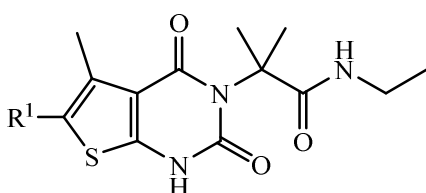
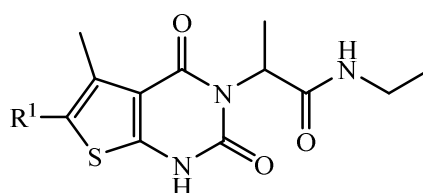
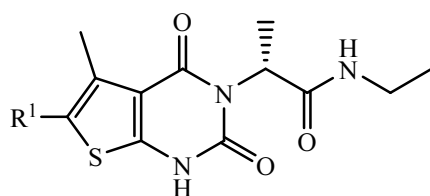
[0065] En los compuestos de Fórmula **III**, X puede ser Cl. Alternativamente, X puede ser Br. Como una alternativa más, X puede ser I.

[0066] También se proporciona aquí un proceso para preparar un compuesto de Fórmula **IV-3**, **IV-4-F** o **IV-4-F-1a**:

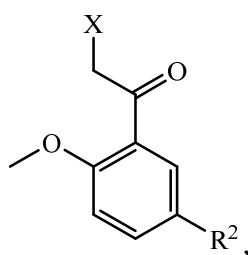
**Fórmula IV-3****Fórmula IV-4-F**

**Fórmula IV-4-F-1a**

o una sal del mismo, comprendiendo el paso poner en contacto un compuesto de Fórmula **II-3**, **II-4** o **II-4-1a**:

**Fórmula II-3****Fórmula II-4****Fórmula II-4-1a**

o una sal de los mismos, con un compuesto de Fórmula **III**:

**Fórmula III**

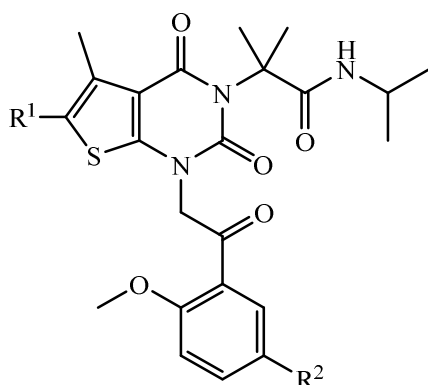
o una sal del mismo, en presencia de una base en una zona de alquilación que comprende un medio de reacción, proporcionando de ese modo el compuesto o sal de Fórmula **IV-3**, **IV-4-F**, **IV-4-F-1a** en donde R¹ es 2H-1,2,3-triazol-2-ilo o -C(O)OCH₂CH₃; R² es hidrógeno o F; y X es Cl, Br o I.

[0067] En los compuestos de Fórmulas **IV-3**, **IV-4-F**, **IV-4-F-1a**, **II-3**, **II-4** y **II-4-1a**, R¹ puede ser 2H-1,2,3 -triazol-2-ilo. Alternativamente, R¹ puede ser -C(O)OCH₂CH₃.

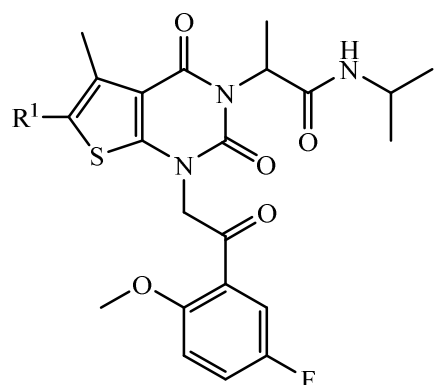
[0068] En los compuestos de Fórmulas **IV-3** y **III**, R^2 puede ser hidrógeno. Alternativamente, R^2 puede ser F.

[0069] En los compuestos de Fórmula **III**, X puede ser Cl. Alternativamente, X puede ser Br. Como una alternativa más, X puede ser I.

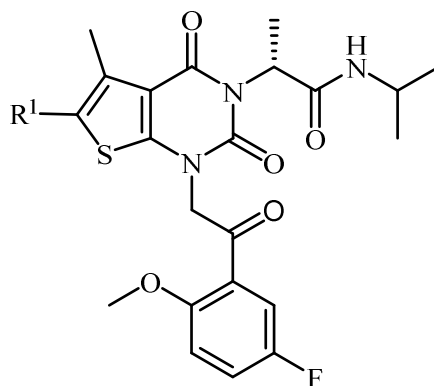
[0070] También se proporciona aquí un proceso para preparar un compuesto de Fórmula **IV-5**, **IV-6-F** o **IV-6-F-1a**:



Fórmula IV-5

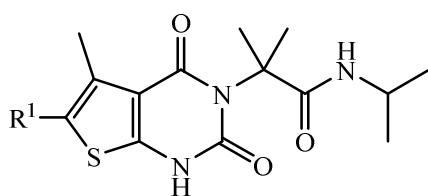


Fórmula IV-6-F

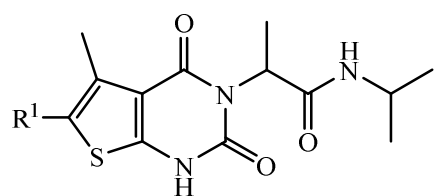


Fórmula IV-6-F-1a

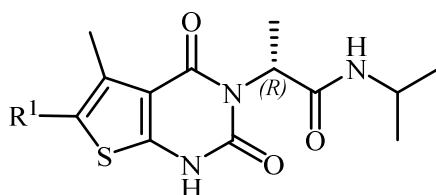
o una sal del mismo, comprendiendo el paso poner en contacto un compuesto de Fórmula **II-5**, **II-6** o **II-6-1a**:



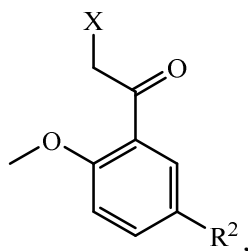
Fórmula II-5



Fórmula II-6

**Fórmula II-6-1a**

o una sal del mismo, con un compuesto de Fórmula **III**:

**Fórmula III**

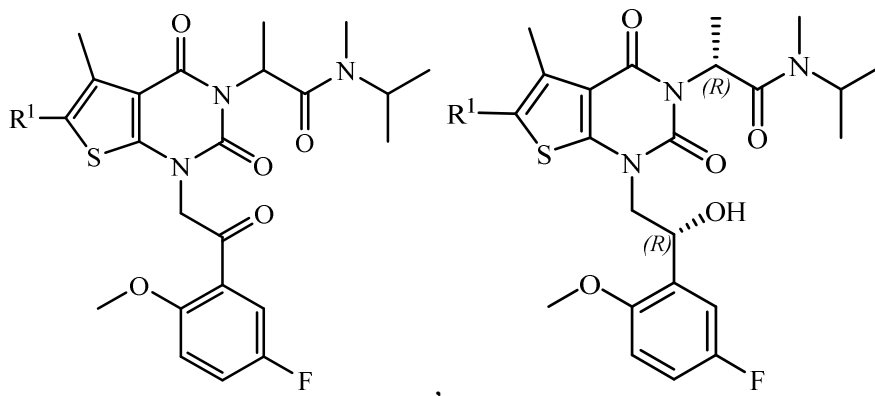
o una sal del mismo, en presencia de una base en una zona de alquilación que comprende un medio de reacción, proporcionando de ese modo el compuesto o sal de Fórmula **IV-5**, **IV-6-F** o **IV-6-F-1a**, en donde R^1 es 2H -1,2,3-triazol-2-ilo, 1-pirazolilo o $-C(O)OCH_2CH_3$; R^2 es hidrógeno o F; y X es Cl, Br o I.

[0071] En los compuestos de Fórmulas **IV-5**, **IV-6-F**, **IV-6-F-1a**, **II-5**, **II-6** y **II-6-1a**, R^1 puede ser 2H-1,2,3 -triazol-2-ilo. Alternativamente, R^1 puede ser 1-pirazolilo. Como alternativa adicional, R^1 puede ser $-C(O)OCH_2CH_3$.

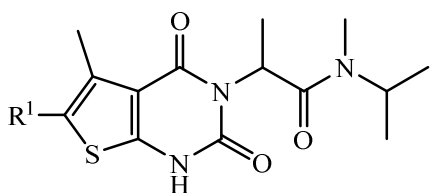
[0072] En los compuestos de Fórmulas **IV-5** y **III**, R^2 puede ser hidrógeno. Alternativamente, R^2 puede ser F.

[0073] En los compuestos de Fórmula **III**, X puede ser Cl. Alternativamente, X puede ser Br. Como una alternativa más, X puede ser I.

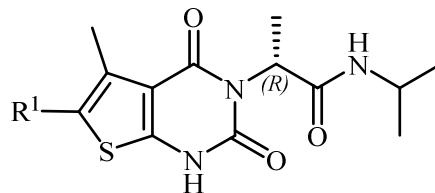
[0074] También se proporciona aquí un proceso para preparar un compuesto de Fórmula **IV-7-F** o **IV-7-F-1a**:

**Fórmula IV-7-F****Fórmula IV-7-F-1a**

o una sal del mismo, comprendiendo el paso poner en contacto un compuesto de Fórmula **II-7** o **II-7-1a**:

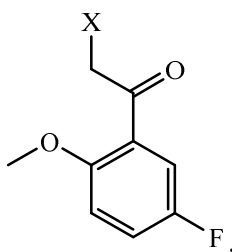


Fórmula II-7



Fórmula II-7-1a

o una sal del mismo, con un compuesto de Fórmula **III-F**:



Fórmula III-F

o una sal del mismo, en presencia de una base en una zona de alquilación que comprende un medio de reacción, proporcionando de ese modo el compuesto o sal de Fórmula **IV-7-F** o **IV-7-F-1a**, en donde R^1 es 2H-1,2,3-triazol-2-ilo o $-C(O)OCH_2CH_3$; y X es Cl, Br o I.

[0075] En los compuestos de Fórmulas **IV-7-F**, **IV-7-F-1a**, **II-7** y **II-7-1a**, R^1 puede ser 2H-1,2,3-triazol-2-ilo. Alternativamente, R^1 puede ser $-C(O)OCH_2CH_3$.

[0076] En los compuestos de Fórmula **III**, X puede ser Cl. Alternativamente, X puede ser Br. Como una alternativa más, X puede ser I.

[0077] En algunas realizaciones de los procedimientos para la preparación de los compuestos de Fórmulas **IV-1**, **IV-2-F**, **IV-3**, **IV-4-F**, **IV-4-F-1a**, **IV-5**, **IV-6-F**, **IV-6-F-1a**, **IV-7-F** y **IV-7-F-1a** como se describió anteriormente, X es Cl y el medio de reacción en la zona de alquilación comprende un bromuro de metal alcalino o un metal alcalino yoduro. Por ejemplo, el bromuro de metal alcalino puede ser bromuro de sodio o bromuro de potasio.

[0078] El bromuro de metal alcalino puede estar presente en el medio de reacción en una cantidad de aproximadamente 1% en moles a aproximadamente 20% en moles, basado en el compuesto de Fórmula **II-1**, **II-2**, **II-3**, **II-4**, **II-4-1a**, **II-5**, **II-6**, **II-6-1a**, **II-7** o **II-7-1a**.

[0079] En algunas realizaciones de los procedimientos para la preparación de los compuestos de Fórmulas **IV-1**, **IV-2-F**, **IV-3**, **IV-4-F**, **IV-4-F-1a**, **IV-5**, **IV-6-F**, **IV-6-F-1a**, **IV-7-F** y **IV-7-F-1a** como se describió anteriormente, la base en la zona de alquilación

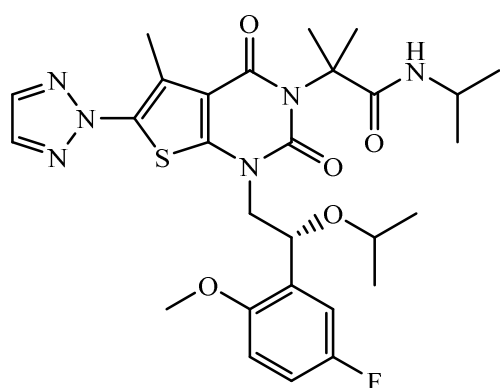
comprende un carbonato de metal alcalino. Por ejemplo, el carbonato de metal alcalino puede ser carbonato de potasio.

[0080] El carbonato de metal alcalino puede estar presente en el medio de reacción en una cantidad de aproximadamente 1 equivalente a aproximadamente 10 equivalentes, en base al compuesto de Fórmula **II-1**, **II-2**, **II-3**, **II-4**, **II-4-1a**, **II-5**, **II-6**, **II-6-1a**, **II-7** o **II-7-1a**.

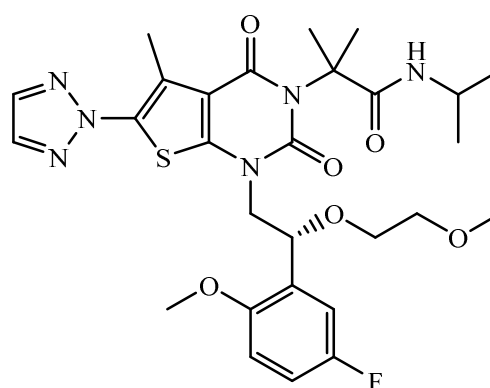
C. Mesilación y formación de éter

[0081] También se proporcionan en la presente memoria procesos que son útiles para preparar compuestos enriquecidos estereoméricamente de las Fórmulas **I-014**, **I-020**, **I-064**, **I-074**, **I-082**, **I-171** e **I-184** como se describe en este documento.

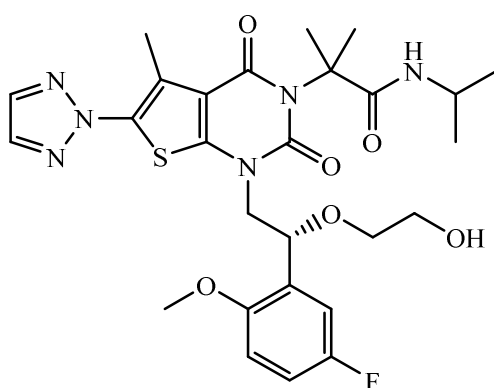
[0082] Por ejemplo, se proporciona aquí un proceso para preparar un compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **I-020**, **I-074**, **I-064**, **I-014**, **I-184**, **I-211**, **I-212** o **I-213**:



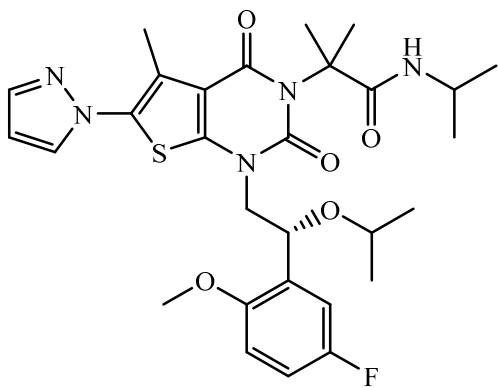
I-020



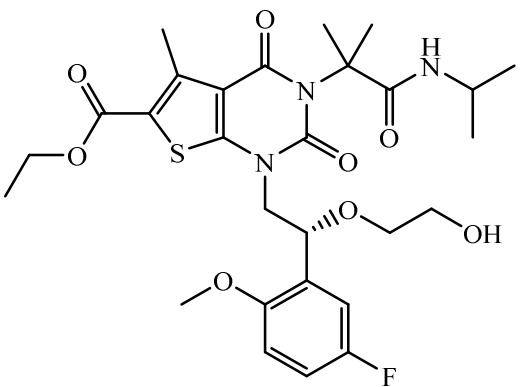
I-074



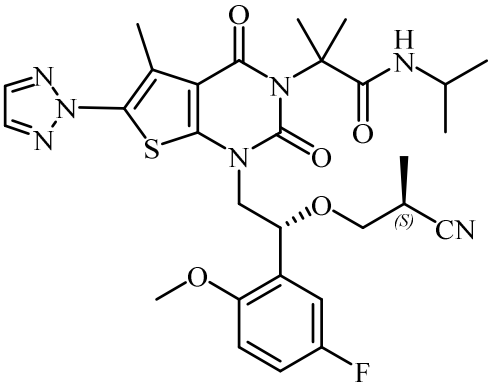
I-064



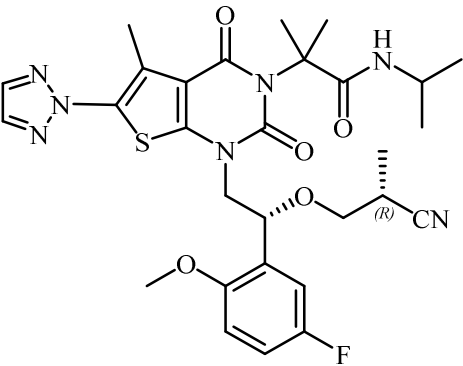
I-014



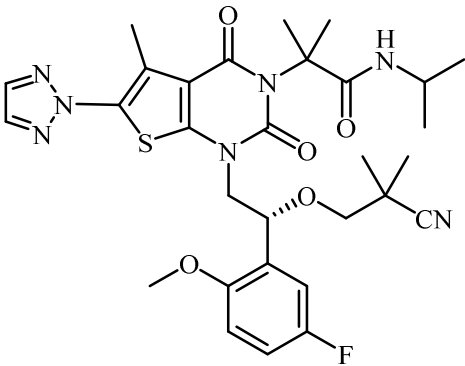
I-184



I-211

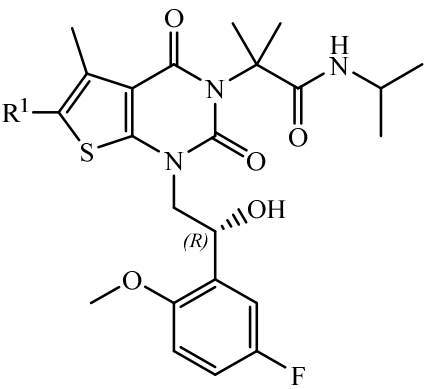


I-212



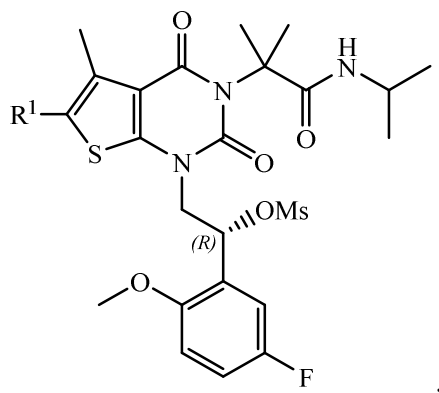
I-213

o una sal del mismo, comprendiendo el proceso el contacto de un compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula V-5-F:



Fórmula V-5-F

o una sal del mismo, con anhídrido metanosulfónico en presencia de una base en una zona de mesilación que comprende un medio de reacción, proporcionando de este modo un compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **VI-5-F**:



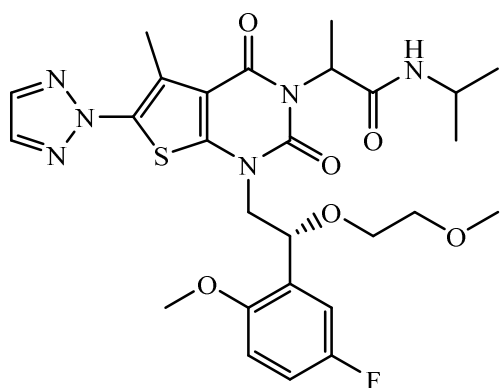
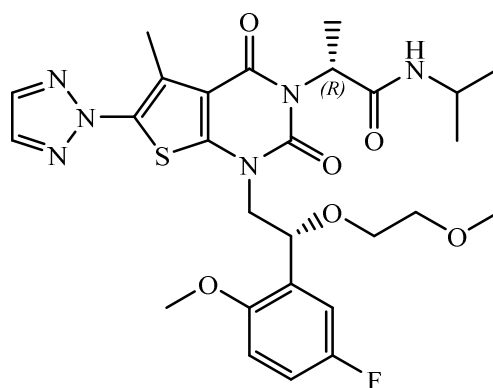
Fórmula VI-5-F

o una sal del mismo; y hacer reaccionar el compuesto o sal de Fórmula **VI-5-F** con un alcohol seleccionado del grupo que consiste en isopropanol, metoxietanol, etilenglicol, (S)-3-hidroxi-2-metilpropanonitrilo, (R)-3-hidroxi-2-metilpropanonitrilo y 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanonitrilo, proporcionando así el compuesto estereoméricamente enriquecido o la sal de Fórmula **I-020**, **I-074**, **I-064**, **I-014**, **I-184**, **I-211**, **I-212**, o **I-213**, en donde R¹ es 2H-1,2,3-triazol-2-ilo, 1-pirazolilo o -C(O)OCH₂CH₃.

[0083] En los compuestos de Fórmulas **V-5-F** y **VI-5-F**, R¹ puede ser 2H-1,2,3-triazol-2-ilo. Alternativamente, R¹ puede ser 1-pirazolilo. Como alternativa adicional, R¹ puede ser -C(O)OCH₂CH₃.

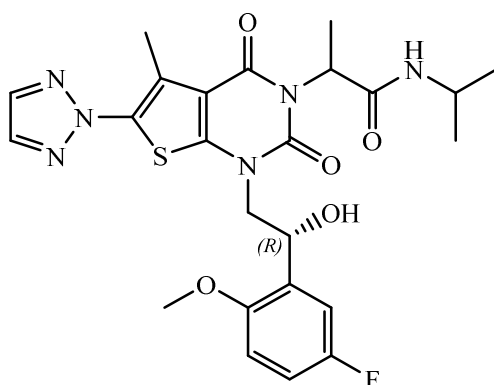
[0084] El compuesto o sal de Fórmula **VI-5-F** puede hacerse reaccionar con isopropanol. Alternativamente, el compuesto o sal de Fórmula **VI-5-F** puede hacerse reaccionar con metoxietanol. Como una alternativa adicional, el compuesto o sal de Fórmula **VI-5-F** puede hacerse reaccionar con etilenglicol. Como una alternativa adicional, el compuesto o sal de **VI-5-F** puede hacerse reaccionar con (S)-3-hidroxi-2-metilpropanonitrilo. Alternativamente, el compuesto o sal de **VI-5-F** puede hacerse reaccionar con (R)-3-hidroxi-2-metilpropanonitrilo. En otra alternativa más, el compuesto o sal de **VI-5-F** puede hacerse reaccionar con 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanonitrilo.

[0085] También se proporciona aquí un proceso para preparar un compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **I-082** o **I-171**:

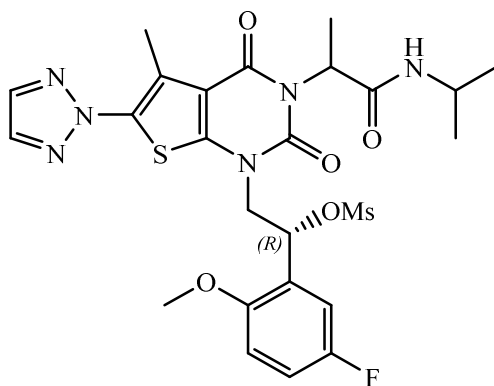
**I-082****I-171**

o una sal del mismo, el proceso comprendiendo:

poner en contacto un compuesto enriquecido estereoquímicamente de Fórmula **V-6-T-F**:

**Fórmula V-6-T-F**

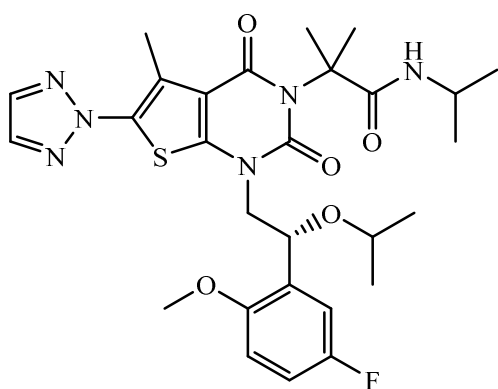
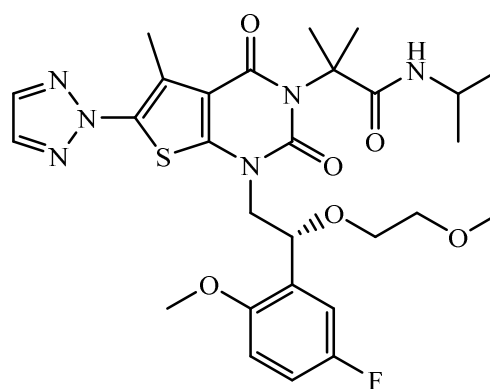
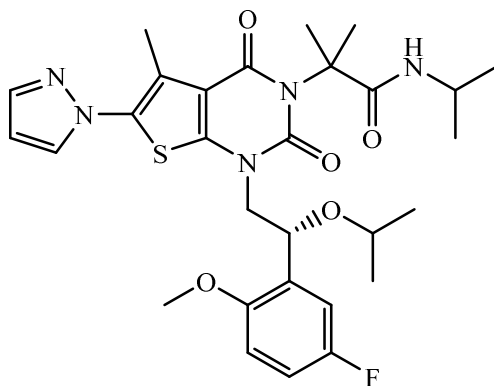
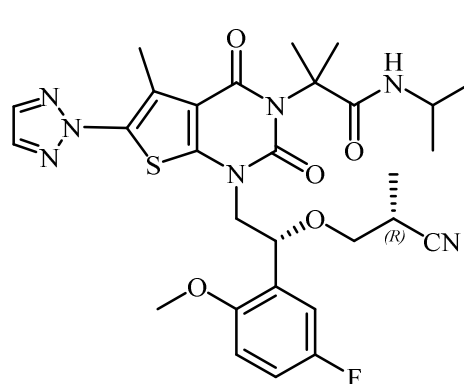
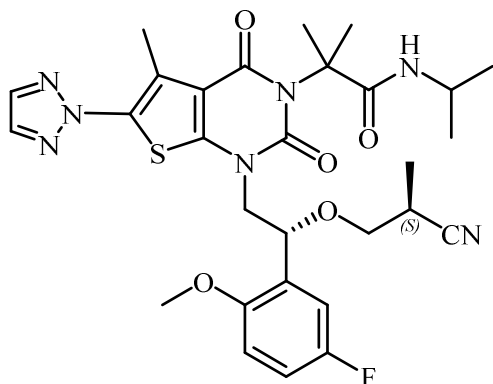
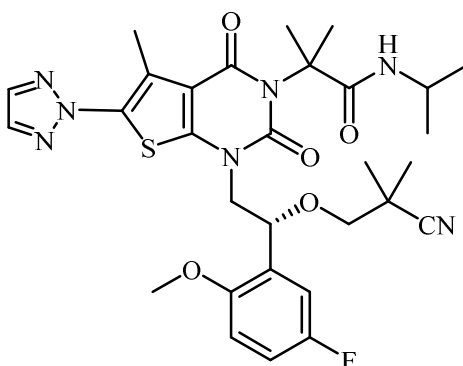
o una sal del mismo, con anhídrido metanosulfónico en presencia de una base en una zona de mesilación que comprende un medio de reacción, proporcionando de este modo un compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **VI-6-T-F**:

**Fórmula VI-6-T-F**

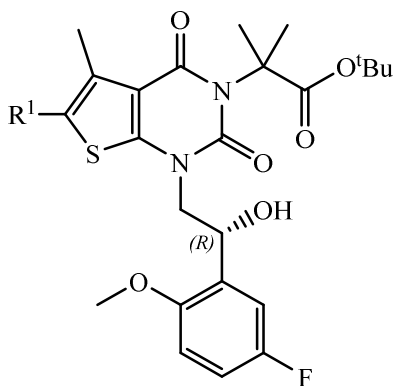
o una sal del mismo; hacer reaccionar el compuesto o sal de Fórmula **VI-6-T-F** con metoxietanol, proporcionando de este modo el compuesto enriquecido estereoméricamente o la sal de Fórmula **I-082**; y separando el compuesto o sal de Fórmula **I-082**,

proporcionando de ese modo el compuesto estereoméricamente enriquecido o la sal de Fórmula **I-171**.

[0086] También se proporciona aquí un proceso para preparar un compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **I-020**, **I-074**, **I-014**, **I-211**, **I-212** o **I-213**:

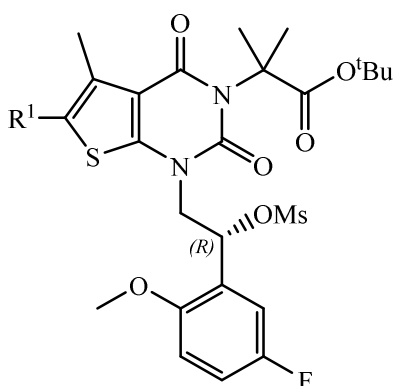
**I-020****I-074****I-014****I-211 I-212****I-213**

o una sal del mismo, comprendiendo el proceso el contacto de un compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **V-1-F**:



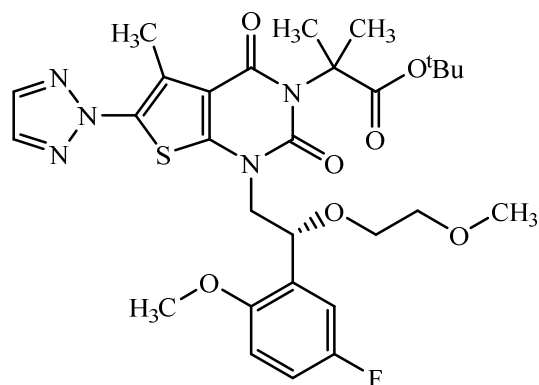
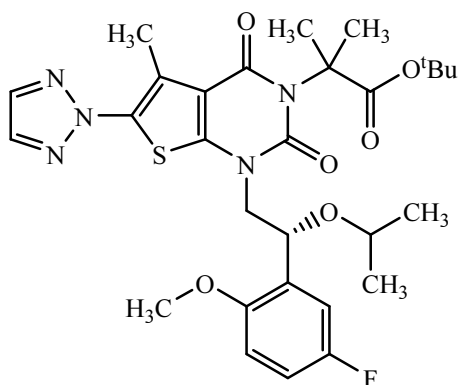
Fórmula V-1-F

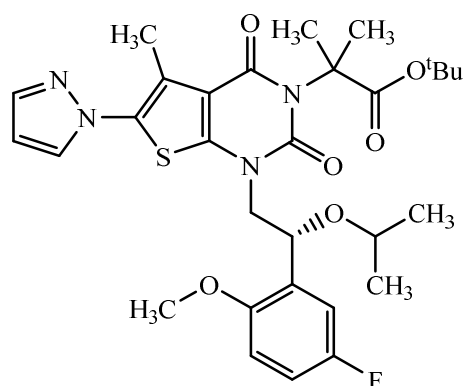
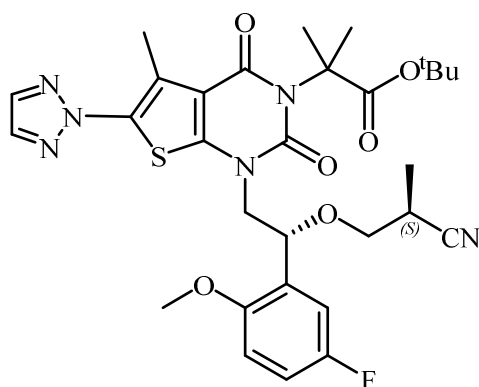
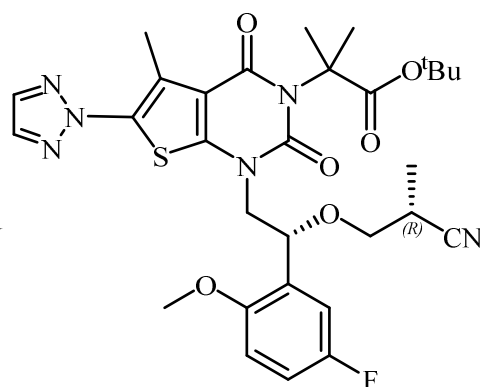
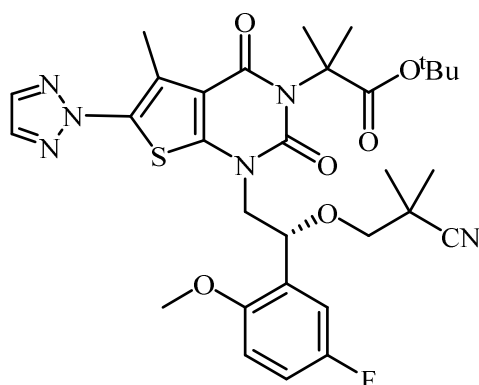
o una sal del mismo, con anhídrido metanosulfónico en presencia de una base en una zona de mesilación que comprende un medio de reacción, proporcionando de ese modo un compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **VI-1-F**:



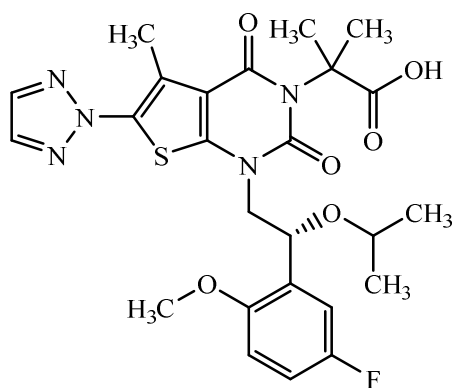
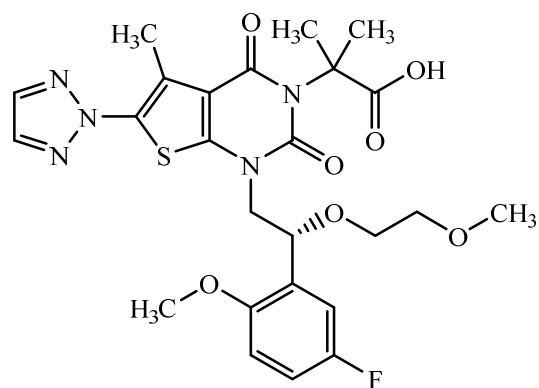
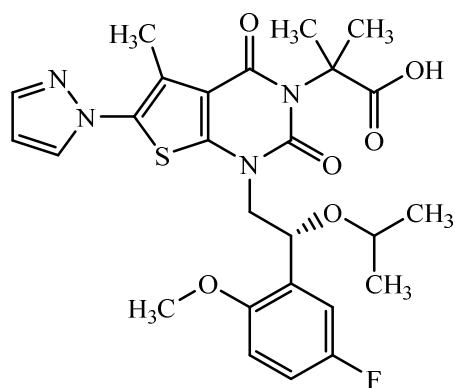
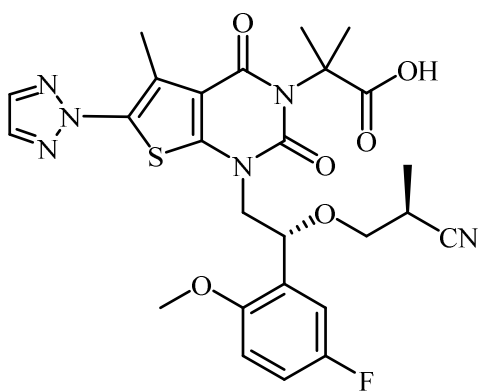
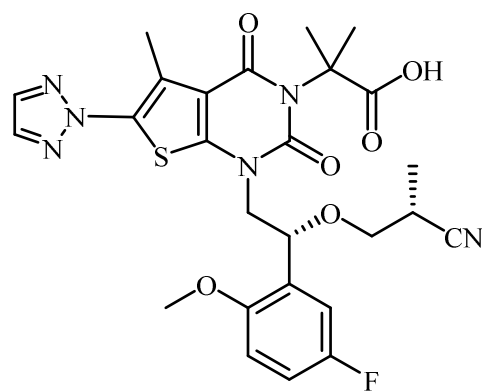
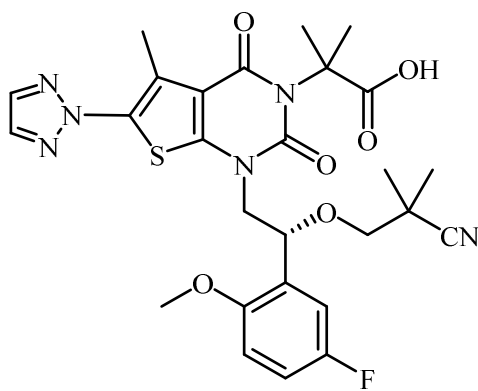
Fórmula VI-1-F

o una sal del mismo; hacer reaccionar el compuesto o sal de Fórmula **VI-1-F** con un alcohol seleccionado del grupo que consiste en isopropanol, metoxietanol, (S)-3-hidroxi-2-metilpropanonitrilo, (R)-3-hidroxi-2-metilpropanonitrilo, y 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanonitrilo, proporcionando de este modo un compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **VII-1-TF-1**, **VII-1-TF-2**, **VII-1-PF-1**, **VII-1-TF-3**, **VII-1-TF-4**, o **VII-1-TF-5**:



VII-1-T-F-1**VII-1-T-F-2****VII-1-P-F-1****VII-1-T-F-3****VII-1-T-F-4****VII-1-T-F-5**

o una sal del mismo; tratar el compuesto o sal de Fórmula **VII-1-TF-1**, **VII-1-TF-2**, **VII-1-PF-1**, **VII-1-TF-3**, **VII-1-TF-4** o **VII-1-TF-5** con un ácido en una zona de desprotección, proporcionando de ese modo un compuesto de ácido carboxílico correspondiente de Fórmula **VIII-1-TF-1**, **VIII-1-TF-2**, **VIII-1-PF-1**, **VIII-1-TF-3**, **VIII-1-TF-4** o **VIII-1-TF-5**:

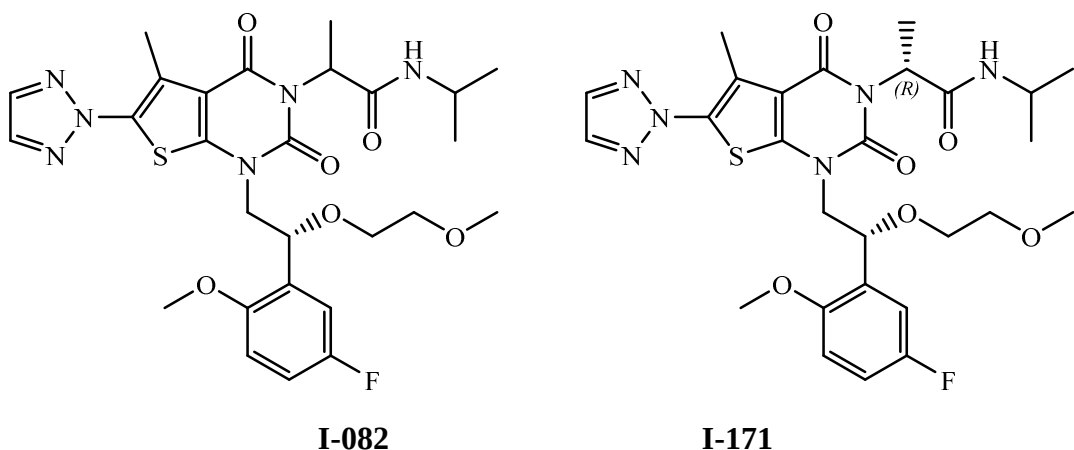
**VIII-1-T-F-1****VIII-1-T-F-2****VIII-1-P-F-1****VIII-1-T-F-3****VIII-1-T-F-4****VIII-1-T-F-5**

o una sal del mismo; y formar una amida con isopropilamina en una zona de formación de amida, proporcionando de ese modo el compuesto o sal enriquecido estereoméricamente de

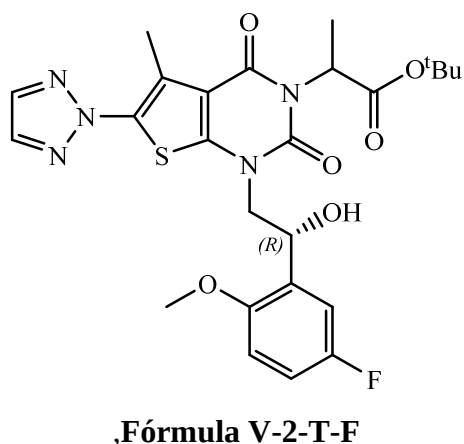
Fórmula **I-020**, **I-074**, **I-014**, **I-211**, **I-212**, **I-213**; en donde R^1 es 2H-1,2,3-triazol-2-ilo o 1-pirazolilo.

[0087] En los compuestos de Fórmulas **V-1-F** y **VI-1-F**, R^1 puede ser 2H-1,2,3-triazol-2-ilo. Alternativamente, R^1 puede ser 1-pirazolilo.

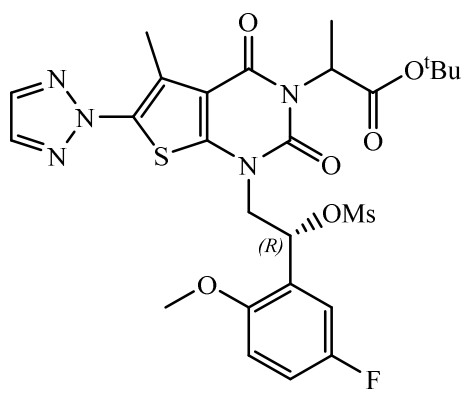
[0088] También se proporciona aquí un proceso para preparar un compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **I-082** o **I-171**:



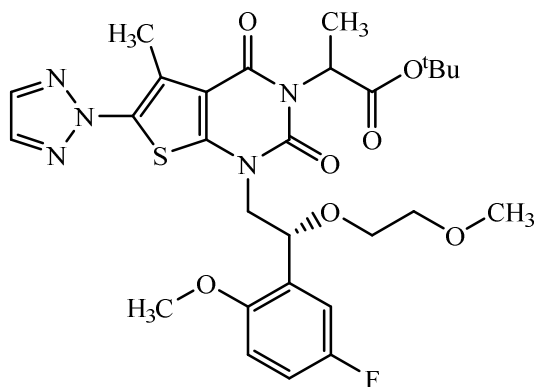
o una sal del mismo, comprendiendo el proceso el contacto de un compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **V-2-T-F**:



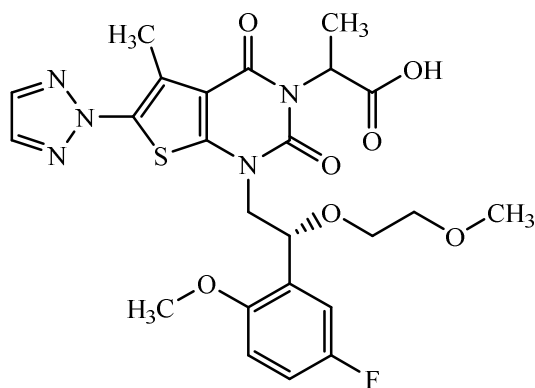
o una sal del mismo, con anhídrido metanosulfónico en presencia de una base en una zona de mesilación que comprende un medio de reacción, proporcionando de este modo un compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **VI-2-T-F**:

**Fórmula VI-2-T-F**

o una sal del mismo; hacer reaccionar el compuesto o sal de Fórmula **VI-2-T-F** con metoxietanol, proporcionando de este modo un compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **VII-2-T-F-2**:

**VII-2-T-F-2**

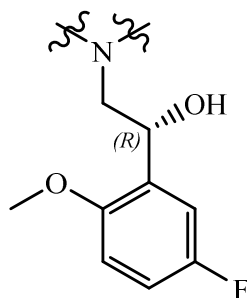
o una sal del mismo; tratar el compuesto o sal de Fórmula **VII-2-T-F-2** con un ácido en una zona de desprotección, proporcionando de ese modo un compuesto de ácido carboxílico correspondiente de Fórmula **VIII-2-T-F-2**:

**VIII-2-T-F-2**

o una sal del mismo; formar una amida con isopropilamina en una zona de formación de amida, proporcionando de este modo el compuesto o sal enriquecido estereoméricamente de Fórmula **I-082**; y separando el compuesto o sal de Fórmula **I-082**, proporcionando de ese modo el compuesto estereoméricamente enriquecido o la sal de Fórmula **I-171**.

[0089] En algunas realizaciones de los procedimientos para la preparación de los compuestos de Fórmulas **I-014, I-020, I-064, I-074, I-082, I-171, I-184, I-211, I-212, y I-213** como se describió anteriormente, la base en la zona de mesilación es una base basada en piridina. La base basada en piridina puede ser una piridina sustituida. Por ejemplo, la piridina sustituida puede ser 2,6-lutidina. Alternativamente, la piridina sustituida puede ser 2,4,6-colidina.

[0090] En algunas realizaciones de los procedimientos para la preparación de los compuestos de Fórmulas **I-014, I-020, I-064, I-074, I-082, I-171, I-184, I-211, I-212, y I-213** como se describió anteriormente, la estereoquímica del fragmento:



en el compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **V-1-F, V-2-TF, V-2-TF-1a, V-5-F, V-6-TF, V-6-TF-1a** permanece sustancialmente igual en el compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **I-020, I-074, I-014, I-184, I-082, I-171, I-211, I-212 o I-213**.

[0091] En algunas realizaciones de los procedimientos para la preparación de los compuestos de Fórmulas **I-014, I-020, I-064, I-074, I-082, I-171, I-184, I-211, I-212, y I-213**, como se describió anteriormente, el ácido en la zona de desprotección se selecciona del grupo que consiste en hidrocloruro, ácido fórmico, ácido trifluoracético y ácido sulfúrico. Por ejemplo, el ácido en la zona de desprotección puede comprender ácido fórmico o ácido sulfúrico.

[0092] En algunas realizaciones de los procedimientos para la preparación de los compuestos de Fórmulas **I-014, I-020, I-064, I-074, I-082, I-171, I-184, I-211, I-212, y I-213** como se describió anteriormente, la amida se forma en presencia de un reactivo de acoplamiento de amida en un medio de reacción. Como un ejemplo no limitante, el reactivo de acoplamiento de amida se puede seleccionar del grupo que consiste en hexafluorofosfato de (Benzotriazol-1-iloxi) tris (dimetilamino) fosfonio (BOP), 3- (Dietoxifosforiloxi)-1,2,3-benzotriazin-4 (3H) -ona (DEPBT), N, N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), N, N'-Diisopropilcarbodiimida (DIC), 1- [Bis (dimetilamino) metileno] -1H-1,2,3-triazolo [4,5-b] hexafluorofosfato de 3-oxido de piridinio (HATU), hexafluorofosfato de 3- [Bis (dimetilamino) metiliumil] -3H-

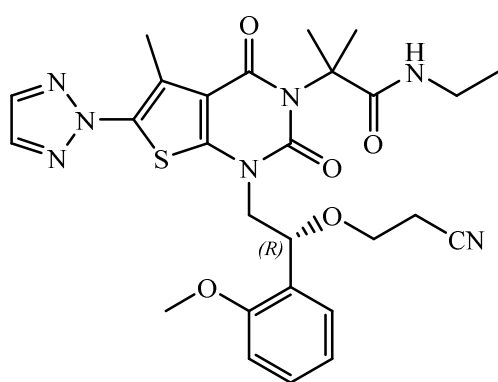
benzotriazol-1-óxido (HBTU), 3-hidroxitriazolo [4,5-b] piridina (HOAt), Hexafluorofosfato de (7-azabenzotriazol-1-iloxi) tripirrolidinofosfonio (PyAOP), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi) tripirrolidinofosfonio (PyBOP) y anhídrido propilfosfónico (T3P). Por ejemplo, el reactivo de acoplamiento de amida puede ser HATU o T3P.

[0093] Alternativamente, la amida puede formarse convirtiendo el compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **VIII-1-TF-1**, **VIII-1-TF-2**, **VIII-1-PF-1** o **VIII-2-TF-2** a un cloruro de ácido correspondiente y haciendo reaccionar el compuesto de cloruro de ácido con isopropilamina. La conversión de haluros de ácido en amidas es bien conocida en la técnica (véase R. C. Larock Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, VCH, Nueva York, 1989, página 979).

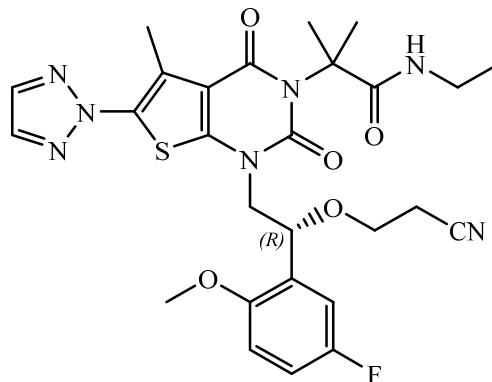
D. Michael Addition and Ether Formation

[0094] También se proporcionan aquí procedimientos que son útiles para preparar compuestos enriquecidos estereoméricamente de Fórmulas **I-095**, **I-181**, **I-191**, **I-192**, **I-193**, **I-205**, **I-206**, **I-208**, **I-211**, **I-212**, **I-213**, **I-220**, **I-229**, **I-231**, **I-233**, **I-234**, **I-258**, **I-259**, **I-262**, **I-263** y **I-285** como se describe en este documento.

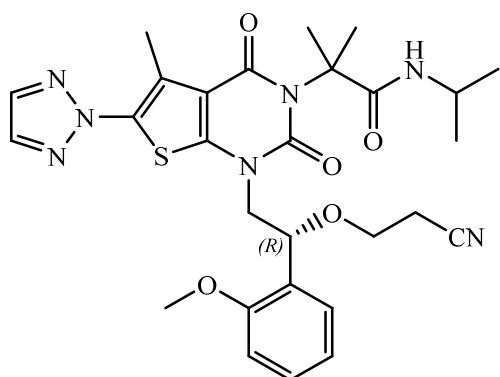
[0095] Por ejemplo, se proporciona en la presente un proceso para preparar un compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **I-208**, **I-206**, **I-193**, **I-095**, **I-192**, **I-191**, **I-234**, **I-231**, **I-233** o **I-181**:



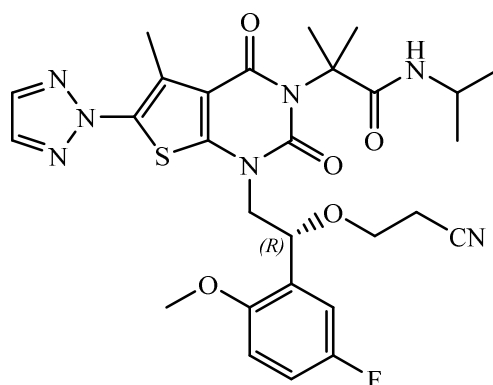
I-208



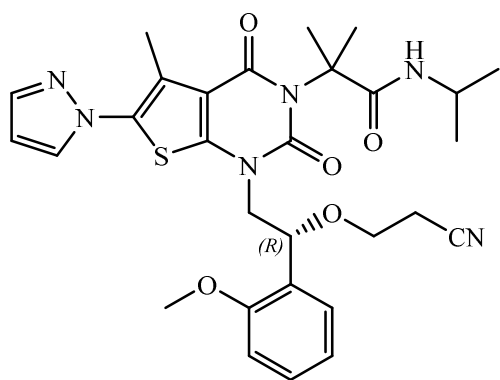
I-206



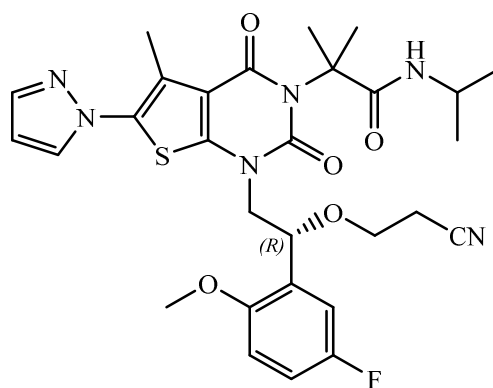
I-193



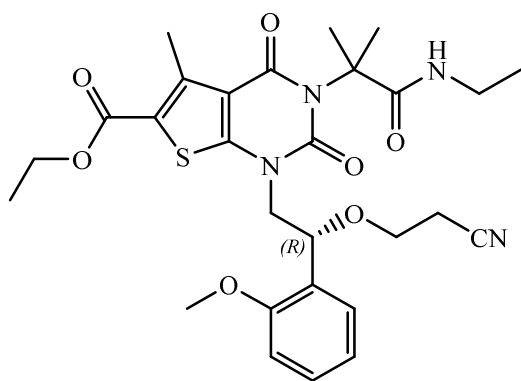
I-095



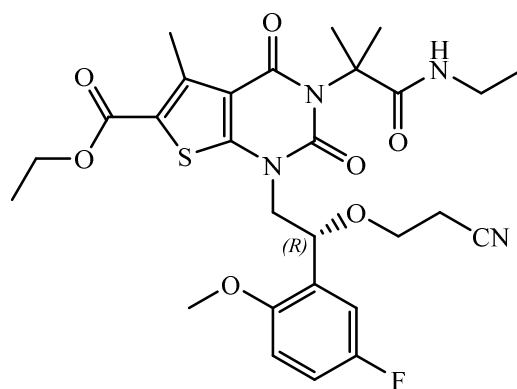
I-192



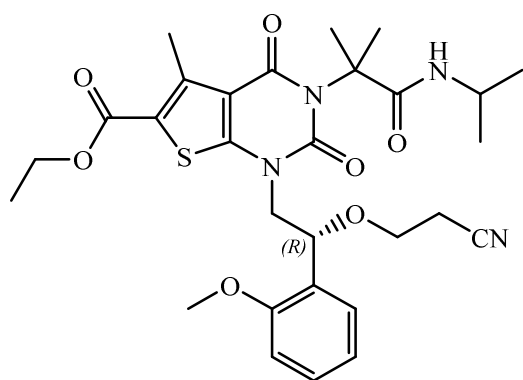
I-191



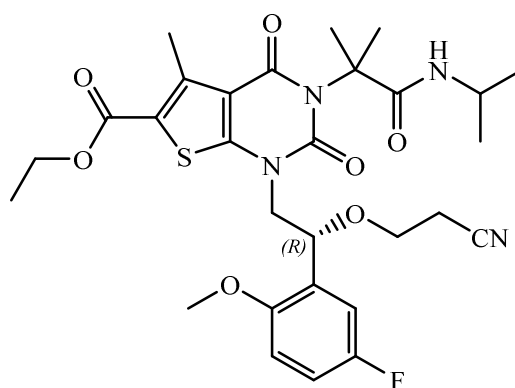
I-234



I-231

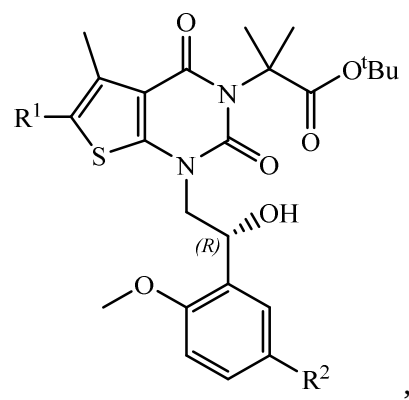


I-233



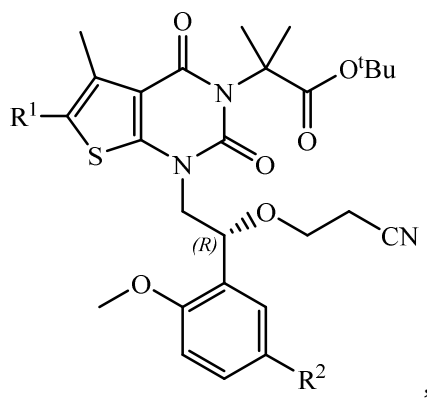
I-181

o una sal del mismo, comprendiendo el proceso el contacto de un compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **V-1**:



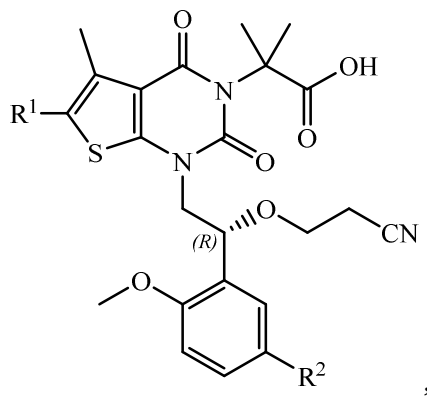
Fórmula V-1

o una sal del mismo, con un compuesto alquenílico de CH₂=CHCN en presencia de una base en una zona de adición de Michael que comprende un medio de reacción, proporcionando de este modo un compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula VII-1-4:



Fórmula VII-1-4

o una sal del mismo; tratar el compuesto o sal de Fórmula VII-1-4 con un ácido en una zona de desprotección, proporcionando de ese modo un compuesto de ácido carboxílico correspondiente de VIII-1-4:



Fórmula VIII-1-4

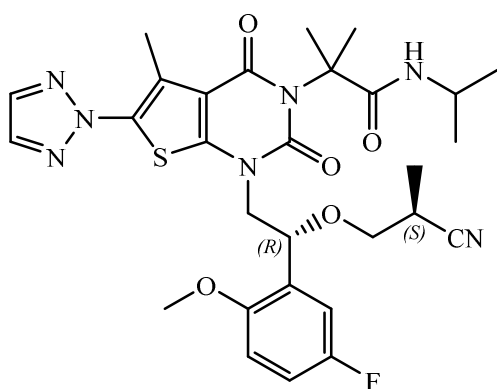
o una sal del mismo; y formar una amida con una amina seleccionada del grupo que consiste en etilamina e isopropilamina en una zona de formación de amida, proporcionando de este modo el compuesto enriquecido estereoméricamente o sal de

Fórmula **I-208, I-206, I-193, I-095, I- 192, I-191, I-234, I-231, I-233 o I-181**; en donde R¹ es 2H-1,2,3-triazol-2-ilo, 1-pirazolilo o -C(O)OCH₂CH₃; y R² es hidrógeno o F.

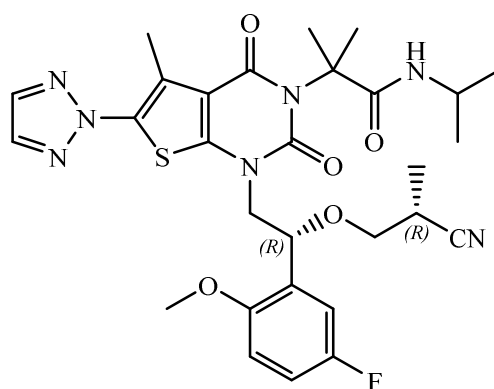
[0096] En los compuestos de Fórmulas **V-1, VII-1-4 y VII-1-4**, R¹ puede ser 2H-1,2,3-triazol-2-ilo. Alternativamente, R¹ puede ser 1-pirazolilo. Como alternativa adicional, R¹ puede ser -C(O)OCH₂CH₃.

[0097] En los compuestos de Fórmulas **V-1, VII-1-4 y VII-1-4**, R² puede ser hidrógeno. Alternativamente, R² puede ser F.

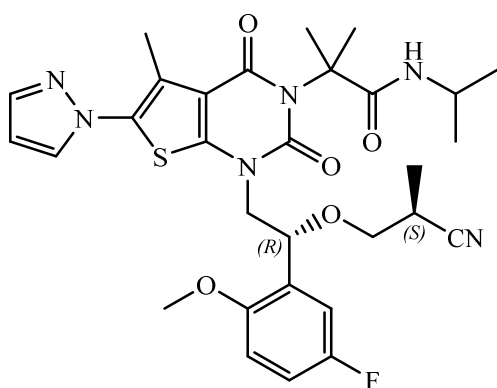
[0098] También se proporciona aquí un proceso para preparar un compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **I-211, I-212, I-262, I-263, I-258, I-259 o I-213**:



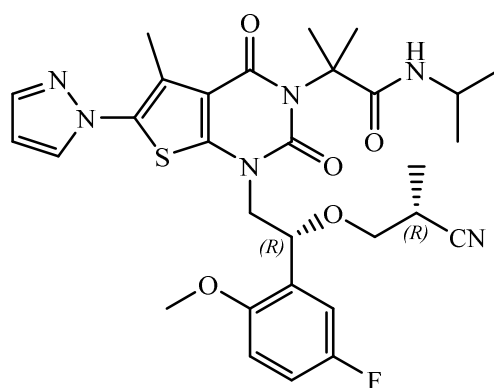
I-211



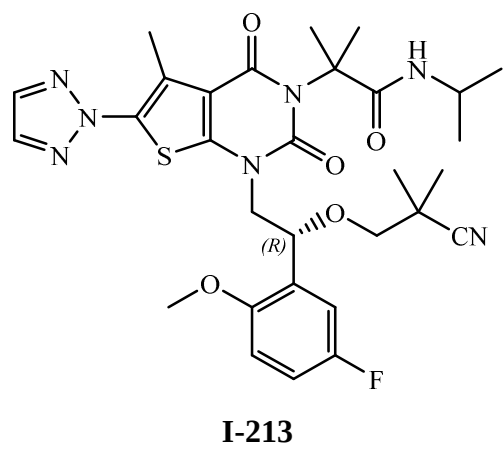
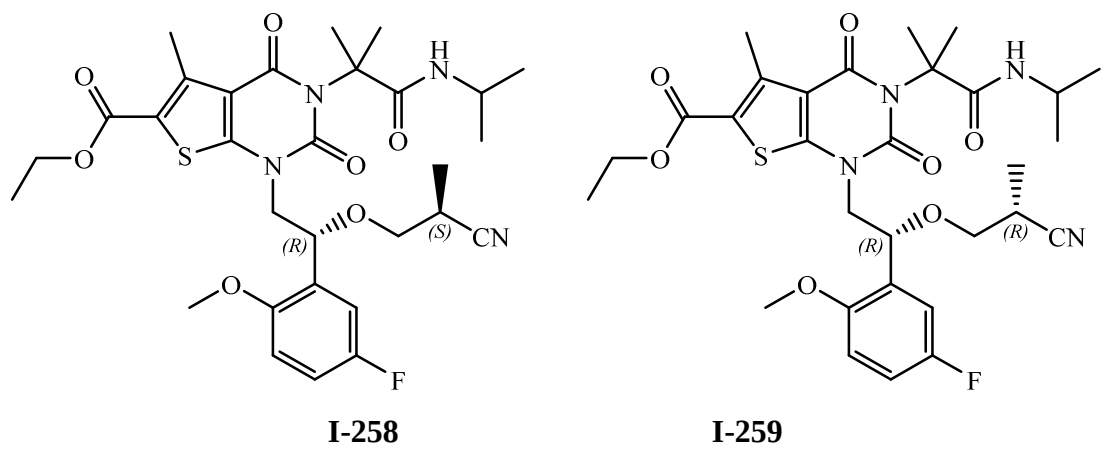
I-212



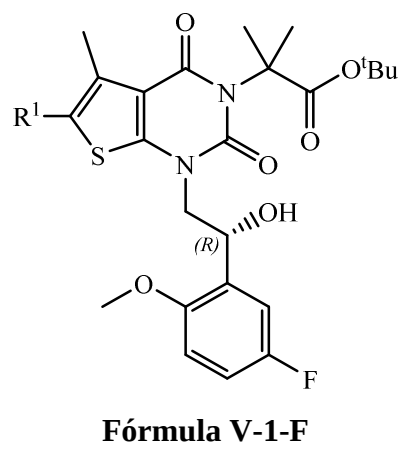
I-262



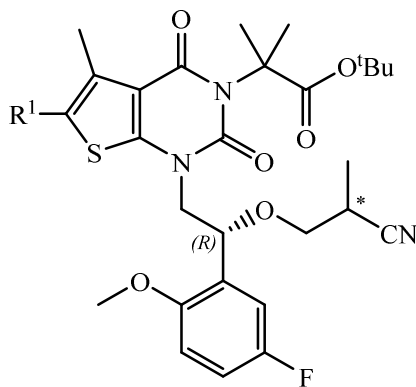
I-263



o una sal del mismo, comprendiendo el proceso el contacto de un compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **V-1-F**:

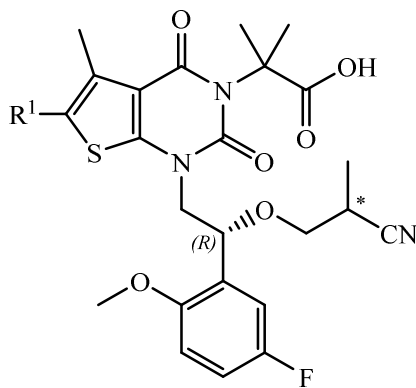


o una sal del mismo, con un compuesto alquenílico de $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CN}$ en presencia de una base en una zona de adición de Michael que comprende un medio de reacción, proporcionando de ese modo un compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **VII-1-F-5**:



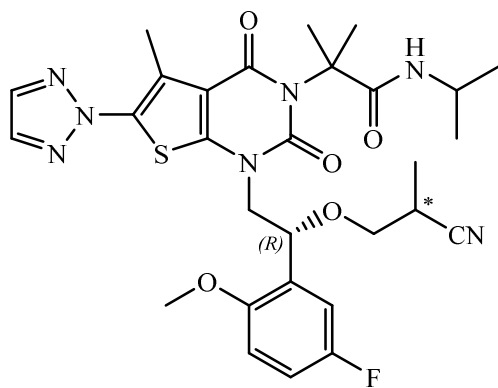
Fórmula VII-1-F-5

o una sal del mismo; tratar el compuesto o sal de Fórmula VII-1-F-5 con un ácido en una zona de desprotección, proporcionando de ese modo un compuesto de ácido carboxílico correspondiente de VIII-1-F-5:

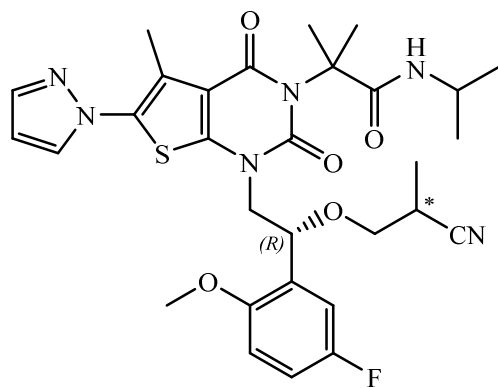


Fórmula VIII-1-F-5

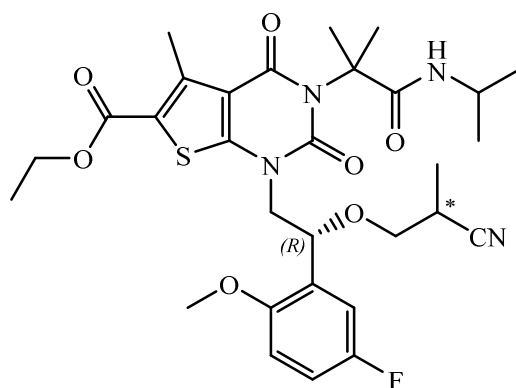
o una sal del mismo;
formar una amida con isopropilamina en una zona de formación de amida, proporcionando de ese modo un compuesto de Fórmula I-211/212, I-262/263 o I-258/259:



Fórmula I-211/212



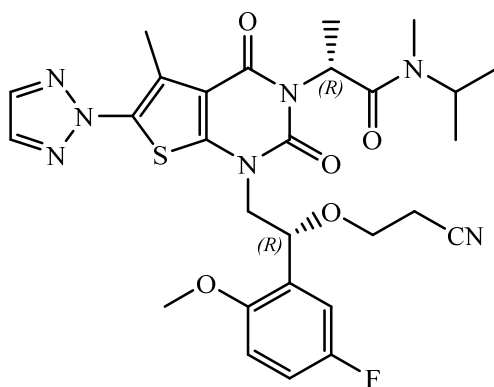
Fórmula I-262/263

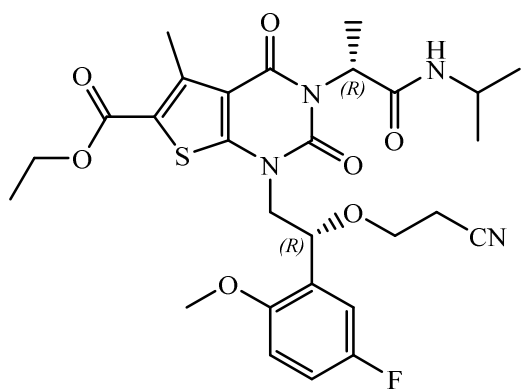
**I-258/259**

o una sal del mismo; y separando el compuesto o sal de Fórmula **I-211/212**, **I-262/263** o **I-258/259**, proporcionando así el compuesto estereoméricamente enriquecido o sal de Fórmula **I-211**, **I-212**, **I-262**, **I-263**, **I-258** o **I-259**; o hacer reaccionar el compuesto o sal de Fórmula **I-211/212** con haluro de metilo en presencia de una base en una zona de metilación, proporcionando de este modo el compuesto enriquecido estereoméricamente o la sal de Fórmula **I-213**; en donde R^1 es 2H-1,2,3-triazol-2-ilo, 1-pirazolilo o $-C(O)OCH_2CH_3$.

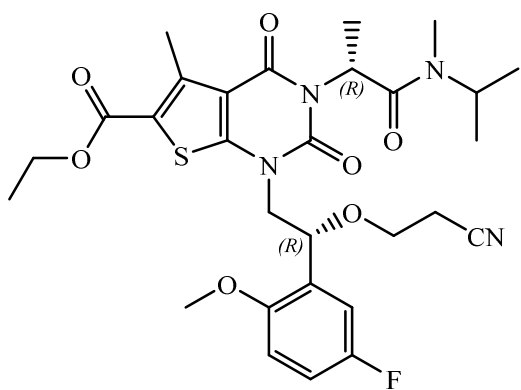
[0099] En los compuestos de Fórmulas **V-1-F**, **VII-1-F-5** y **VIII-1-F-5**, R^1 puede ser 2H-1,2,3-triazol-2-ilo. Alternativamente, R^1 puede ser 1-pirazolilo. Como alternativa adicional, R^1 puede ser $-C(O)OCH_2CH_3$.

[00100] También se proporciona aquí un proceso para preparar un compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **I-205**, **I-220** o **I-229**:

**I-205**

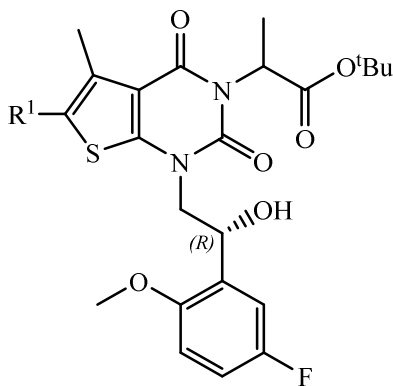


I-220



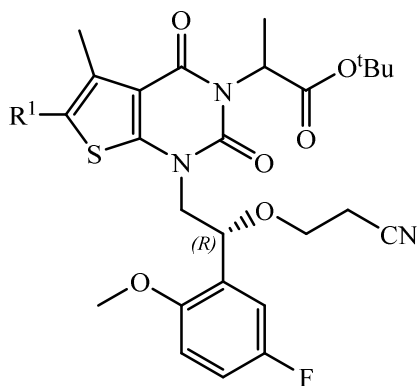
I-229

o una sal del mismo, comprendiendo el proceso el contacto de un compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **V-2-F**:



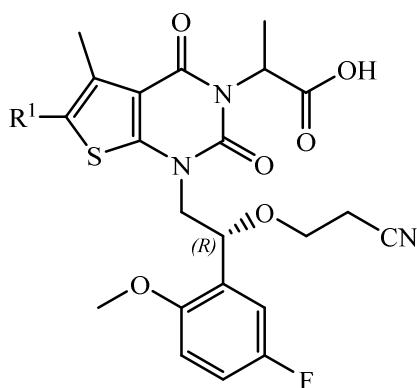
Fórmula V-2-F

o una sal del mismo, con un compuesto alquenílico de $\text{CH}_2=\text{CHCN}$ en presencia de una base en una zona de adición de Michael que comprende un medio de reacción, proporcionando de ese modo un compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **VII-2-F-4**:

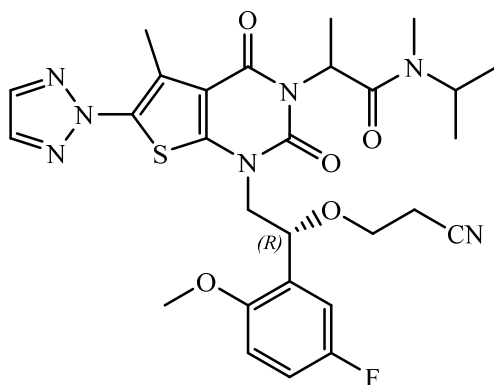
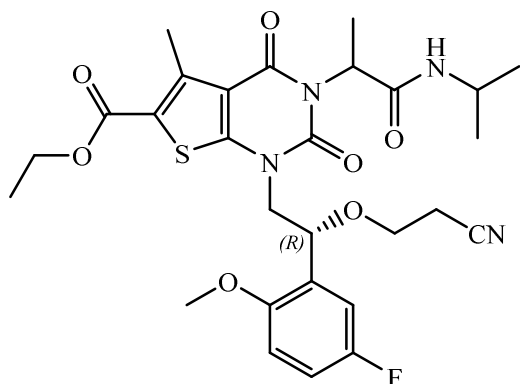
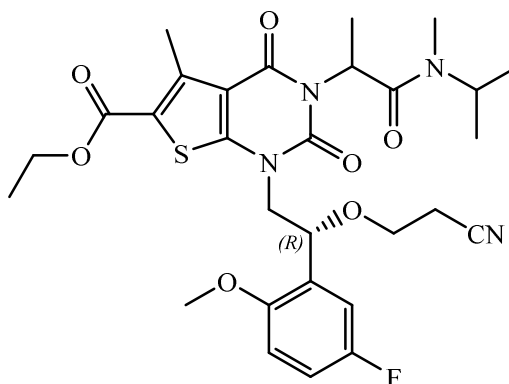


Fórmula VII-2-F-4

o una sal del mismo; tratar el compuesto o sal de Fórmula **VII-2-F-4** con un ácido en una zona de desprotección, proporcionando de ese modo un compuesto de ácido carboxílico correspondiente de **VIII-2-F-4**:

**Fórmula VIII-2-F-4**

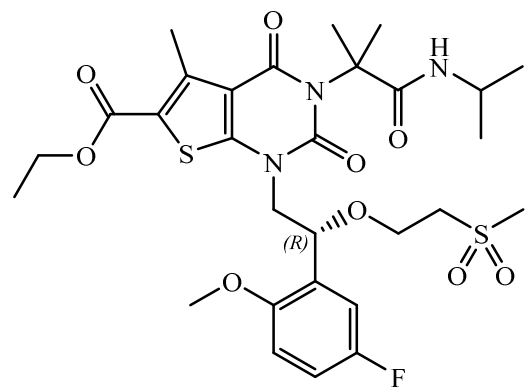
o una sal del mismo; formar una amida con una amina seleccionada del grupo que consiste en isopropilamina y N-metilisopropilamina en una zona de formación de amida, proporcionando así un compuesto de Fórmula **I-205-RR / RS**, **I-220-RR / RS**, o **I-229-RR / RS**:

**I-205-RR/RS****I-220-RR/RS****I-229-RR/RS**

o una sal del mismo; y separando el compuesto o sal de Fórmula **I-205-RR / RS**, **I-220-RR / RS** o **I-229-RR / RS**, proporcionando así el compuesto estereoméricamente enriquecido o la sal de Fórmula **I-205**, **I-220**, o **I-229**; en donde R¹ es 2H-1,2,3-triazol-2-ilo o -C(O)OCH₂CH₃.

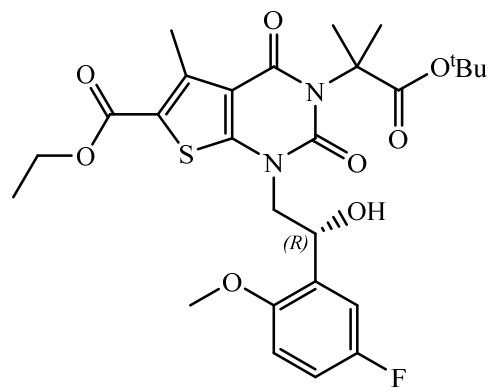
[00101] En los compuestos de Fórmulas **V-2-F**, **VII-2-F-4** y **VIII-2-F-4**, R¹ puede ser 2H-1,2,3-triazol-2-ilo. Alternativamente, R¹ puede ser -C(O)OCH₂CH₃.

[00102] También se proporciona aquí un proceso para preparar un compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **I-285**:



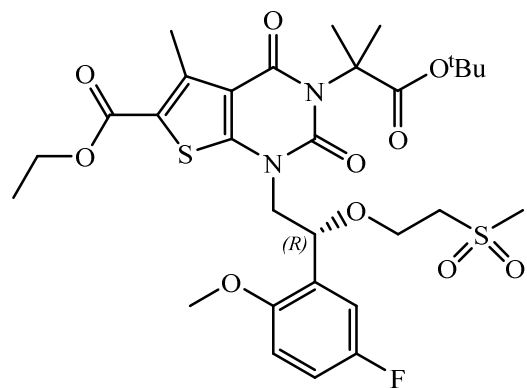
I-285

o una sal del mismo, comprendiendo el proceso el contacto de un compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **V-1-E-F**:



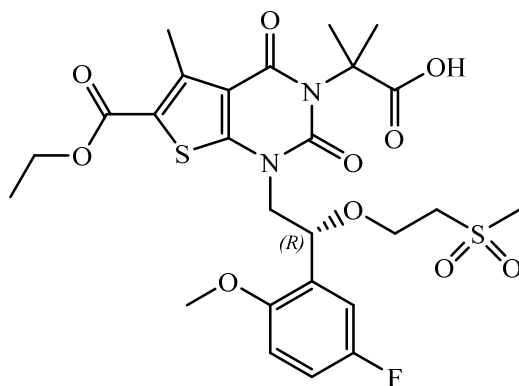
Fórmula V-1-E-F

o una sal del mismo, con un compuesto alquenílico de $\text{CH}_2=\text{CHSO}_2\text{CH}_3$ en presencia de una base en una zona de adición de Michael que comprende un medio de reacción, proporcionando de este modo un compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **VII-1-E-F-6**:



Fórmula VII-1-E-F-6

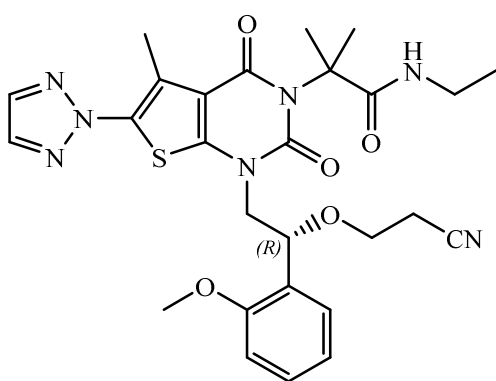
o una sal del mismo; tratar el compuesto o sal de Fórmula **VII-1-E-F-6** con un ácido en una zona de desprotección, proporcionando de ese modo un compuesto de ácido carboxílico correspondiente de **VIII-1-E-F-6**:



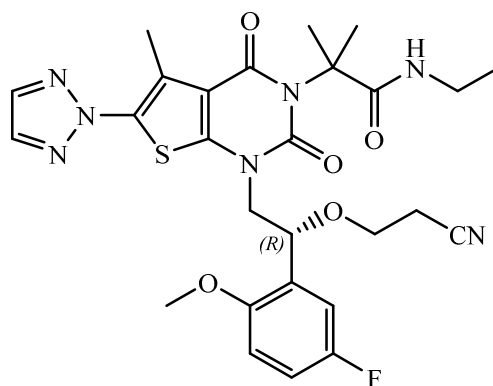
Fórmula VIII-1-E-F-6

o una sal del mismo; y formar una amida con isopropilamina en una zona de formación de amida, proporcionando de ese modo el compuesto o sal enriquecido estereoméricamente de Fórmula **I-285**.

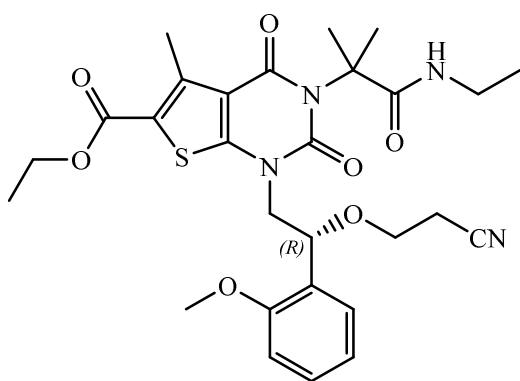
[00103] También se proporciona aquí un proceso para preparar un compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **I-208**, **I-206**, **I-234** o **I-231**:



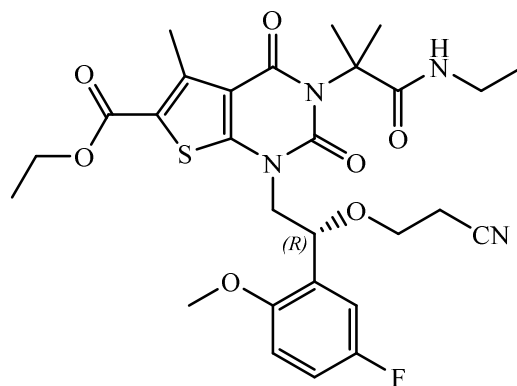
I-208



I-206

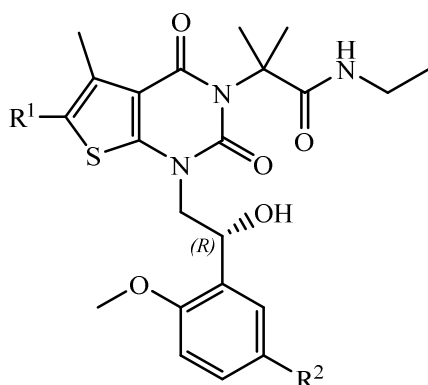


I-234



I-231

o una sal del mismo, comprendiendo el proceso el contacto de un compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **V-3**:

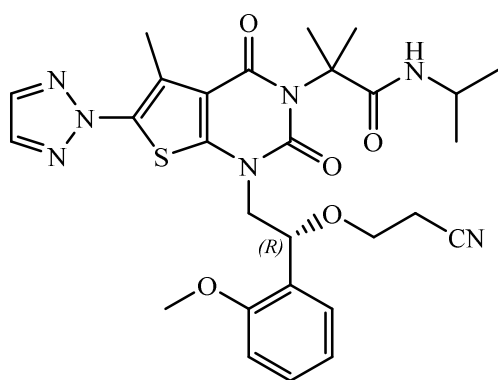
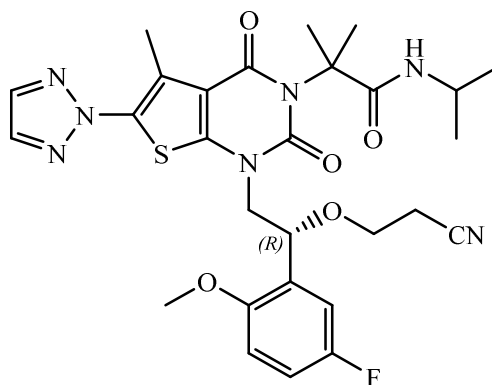
**Fórmula V-3**

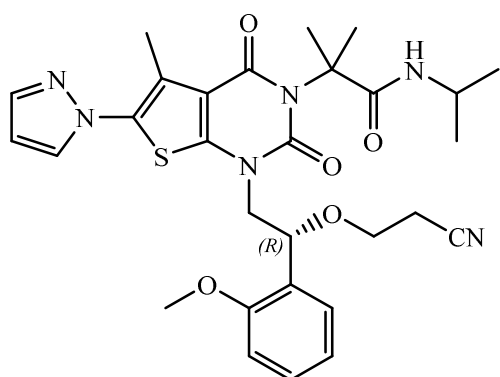
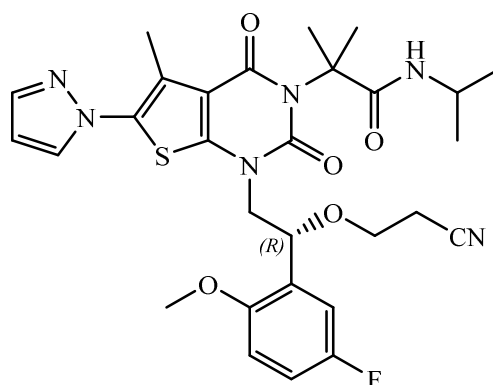
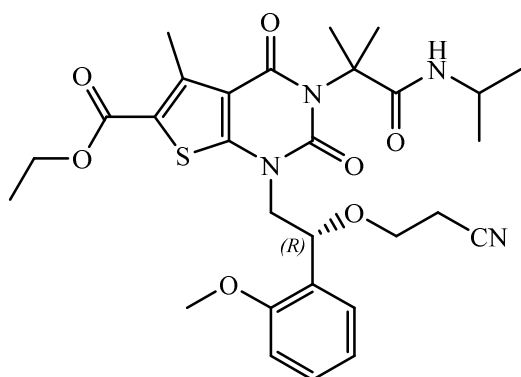
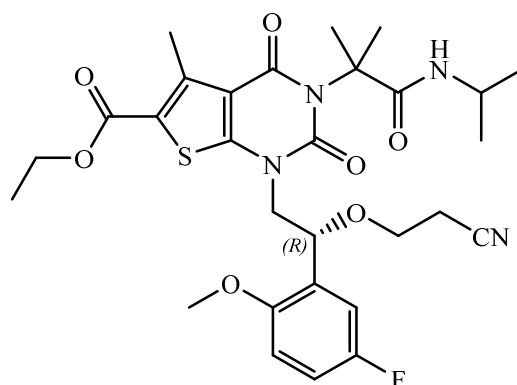
o una sal del mismo, con un compuesto alquenílico de $\text{CH}_2=\text{CHCN}$ en presencia de una base en una zona de adición de Michael que comprende un medio de reacción, proporcionando de este modo el compuesto estereoméricamente enriquecido o la sal de **Fórmula I-208, I-206, I- 234, o I-231**; en donde R^1 es 2H-1,2,3-triazol-2-ilo o $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$; y R^2 es hidrógeno o F.

[00104] En los compuestos de **Fórmula V-3**, R^1 puede ser 2H-1,2,3-triazol-2-ilo. Alternativamente, R^1 puede ser $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$.

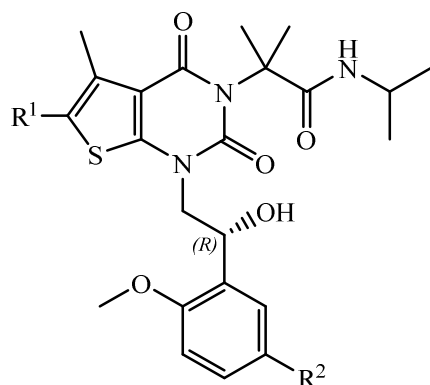
[00105] En los compuestos de **Fórmula V-3**, R^2 puede ser hidrógeno. Alternativamente, R^2 puede ser F.

[00106] También se proporciona aquí un proceso para preparar un compuesto estereoméricamente enriquecido de **Fórmula I-193, I-095, I-192, I-191, I-233 o I-181**:

**I-193****I-095**

**I-192****I-191****I-233****I-181**

o una sal del mismo, comprendiendo el proceso el contacto de un compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula V-5:

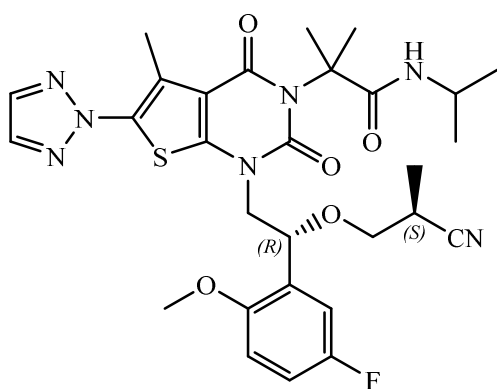
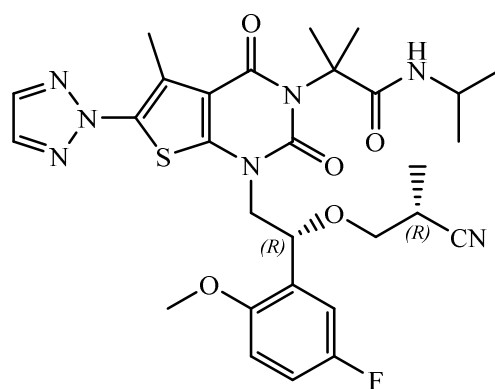
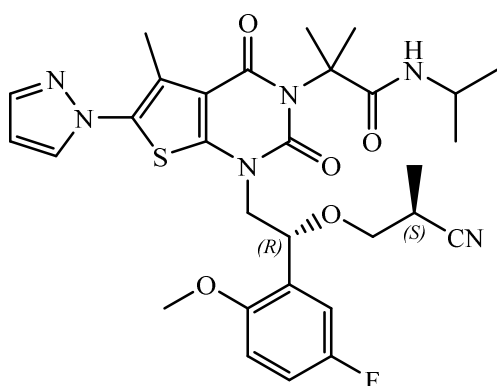
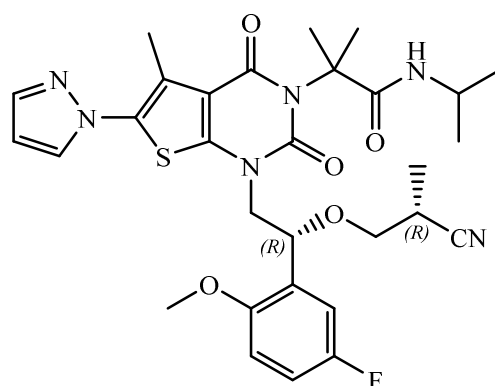
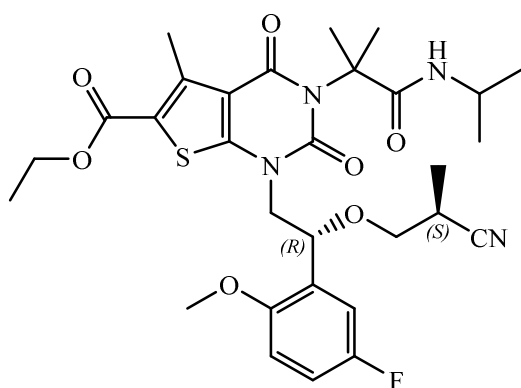
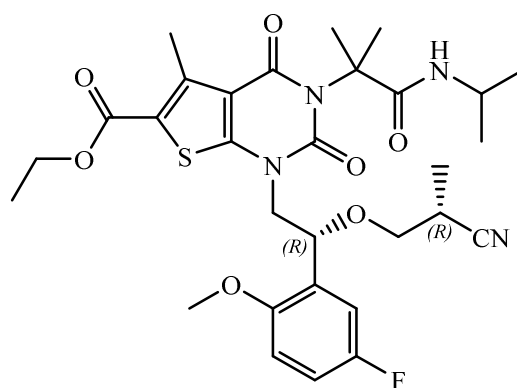
**Fórmula V-5**

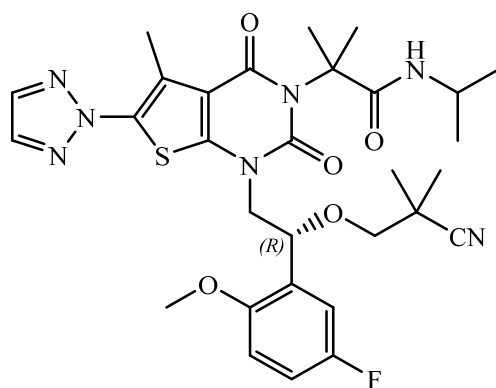
o una sal del mismo, con un compuesto alquenílico de $\text{CH}_2=\text{CHCN}$ en presencia de una base en una zona de adición de Michael que comprende un medio de reacción, proporcionando de este modo el compuesto estereoméricamente enriquecido o la sal de Fórmula **I-193**, **I-095**, **I-192**, **I-191**, **I-233** o **I-181**; en donde R^1 es 2H-1,2,3-triazol-2-ilo, 1-pirazolilo o $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$; y R^2 es hidrógeno o F.

[00107] En los compuestos de Fórmula V-5, R^1 puede ser 2H-1,2,3-triazol-2-ilo. Alternativamente, R^1 puede ser 1-pirazolilo. Como alternativa adicional, R^1 puede ser $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$.

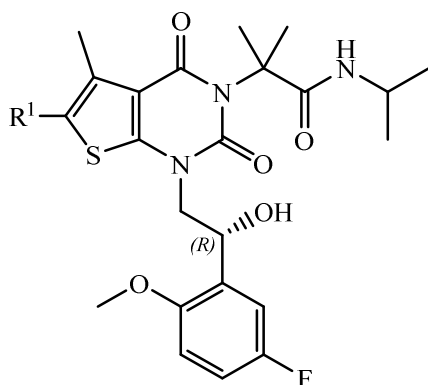
[00108] En los compuestos de Fórmula **V-5**, R^2 puede ser hidrógeno. Alternativamente, R^2 puede ser F.

[00109] También se proporciona aquí un proceso para preparar un compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **I-211**, **I-212**, **I-262**, **I-263**, **I-258**, **I-259** o **I-213**:

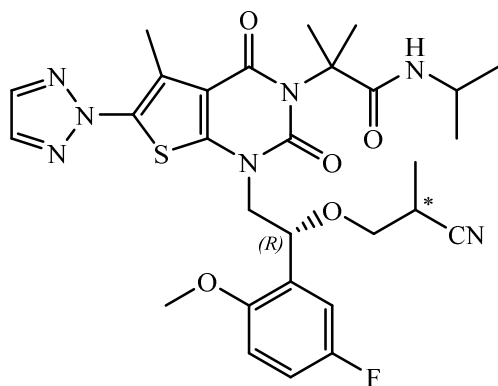
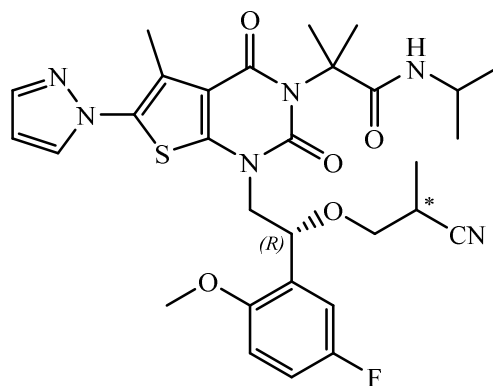
**I-211****I-212****I-262****I-263****I-258****I-259**

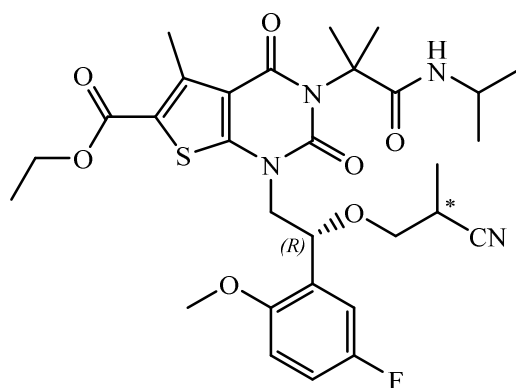
**I-213**

o una sal del mismo, comprendiendo el proceso el contacto de un compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **V-5-F**:

**Fórmula V-5-F**

o una sal del mismo, con un compuesto alquenílico de $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CN}$ en presencia de una base en una zona de adición de Michael que comprende un medio de reacción, proporcionando de ese modo un compuesto de Fórmula **I-211/212**, **I-262 / 263**, o **I-258/259**:

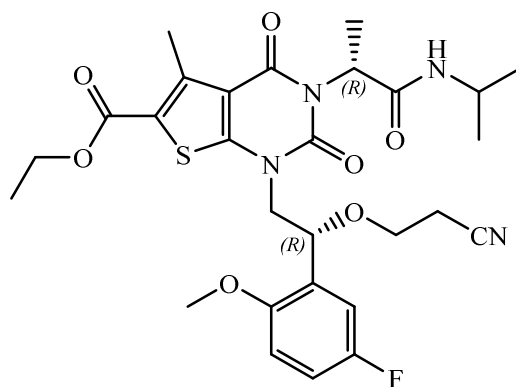
**Fórmula I-211/212****Fórmula I-262/263**

**I-258/259**

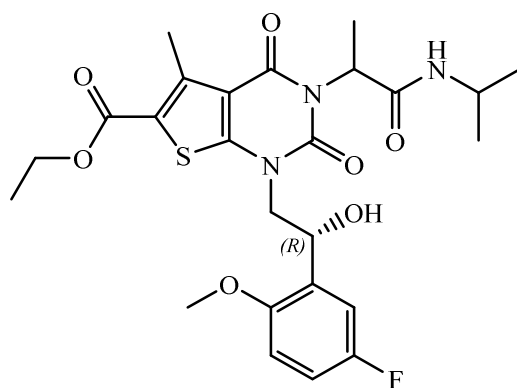
o una sal del mismo; y separando el compuesto o sal de Fórmula **I-211/212**, **I-262/263** o **I-258/259**, proporcionando así el compuesto estereoméricamente enriquecido o sal de Fórmula **I-211**, **I-212**, **I-262**, **I-263**, **I-258** o **I-259**; o hacer reaccionar el compuesto o sal de Fórmula **I-211/212** con haluro de metilo en presencia de una base en una zona de metilación, proporcionando de este modo el compuesto enriquecido estereoméricamente o la sal de Fórmula **I-213**; en donde R^1 es 2H-1,2,3-triazol-2-ilo, 1-pirazolilo o $-C(O)OCH_2CH_3$.

[00110] En los compuestos de Fórmula **V-5-F**, R^1 puede ser 2H-1,2,3-triazol-2-ilo. Alternativamente, R^1 puede ser 1-pirazolilo. Como alternativa adicional, R^1 puede ser $-C(O)OCH_2CH_3$.

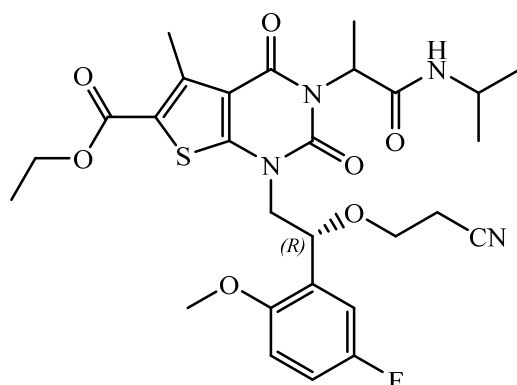
[00111] También se proporciona aquí un proceso para preparar un compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **I-220**:

**I-220**

o una sal del mismo, comprendiendo el proceso el contacto de un compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **V-6-E-F**:

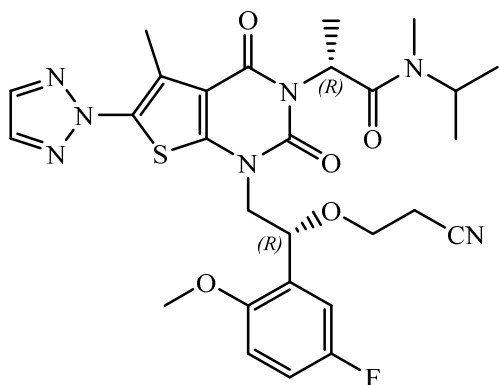
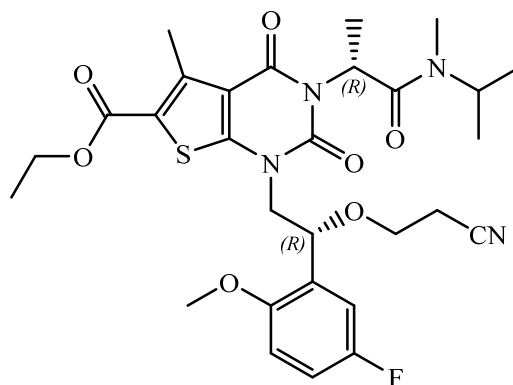
**Fórmula V-6-E-F**

o una sal del mismo, con un compuesto alquenílico de $\text{CH}_2=\text{CHCN}$ en presencia de una base en una zona de adición de Michael que comprende un medio de reacción, proporcionando de este modo un compuesto de Fórmula **I-220-RR/RS**:

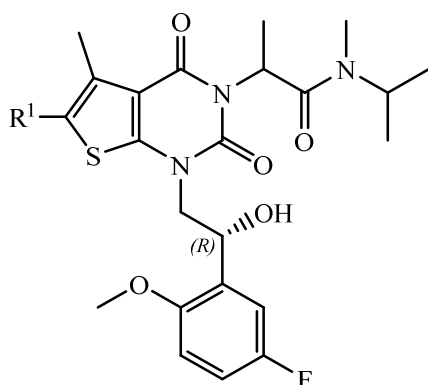
**I-220-RR/RS**

o una sal del mismo; y separando el compuesto o sal de Fórmula **I-220-RR / RS**, proporcionando de este modo el compuesto enriquecido estereoméricamente o la sal de Fórmula **I-220**.

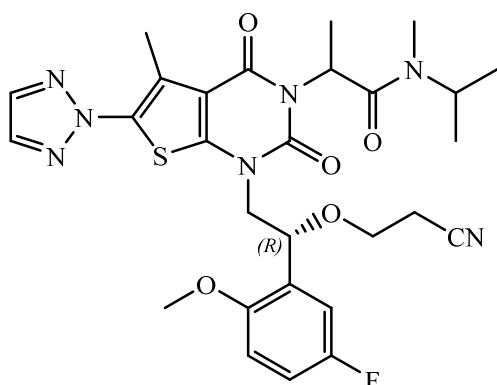
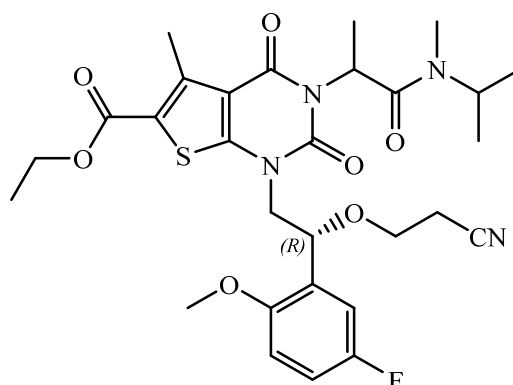
[00112] También se proporciona aquí un proceso para preparar un compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **I-205 o I-229**:

**I-205****I-229**

o una sal del mismo, comprendiendo el proceso el contacto de un compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **V-7-F**:

**Fórmula V-7-F**

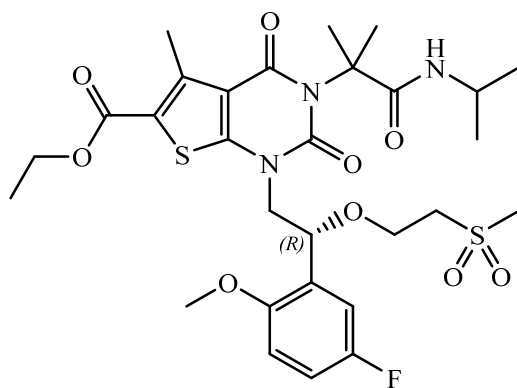
o una sal del mismo, con un compuesto alquenílico de $\text{CH}_2=\text{CHCN}$ en presencia de una base en una zona de adición de Michael que comprende un medio de reacción, proporcionando de ese modo un compuesto de Fórmula **I-205-RR / RS** o **I-229-RR / RS**:

**I-205-RR/RS****I-229-RR/RS**

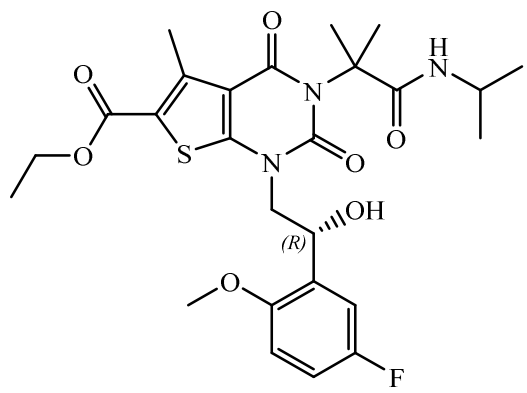
o una sal del mismo; y separando el compuesto o sal de Fórmula **I-205-RR / RS** o **I-229-RR / RS**, proporcionando de este modo el compuesto o sal enriquecido estereoméricamente de Fórmula **I-205** o **I-229**; en donde R^1 es 2H-1,2,3-triazol-2-ilo o $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$.

[00113] En los compuestos de Fórmula **V-7-F**, R^1 puede ser 2H-1,2,3-triazol-2-ilo. Alternativamente, R^1 puede ser $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$.

[00114] También se proporciona aquí un proceso para preparar un compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **I-285**:

**I-285**

o una sal del mismo, comprendiendo el proceso el contacto de un compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **V-5-E-F**:



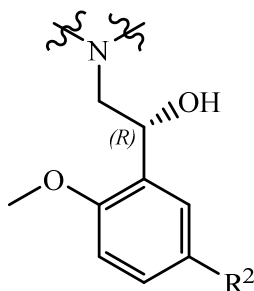
Fórmula V-5-E-F

o una sal del mismo, con un compuesto alquenílico de $\text{CH}_2=\text{CHSO}_2\text{CH}_3$ en presencia de una base en una zona de adición de Michael que comprende un medio de reacción, proporcionando de este modo el compuesto enriquecido estereoméricamente o la sal de Fórmula **I-285**.

[00115] En algunas realizaciones de los procedimientos para la preparación de los compuestos de Fórmulas **I-095, I-181, I-191, I-192, I-193, I-205, I-206, I-208, I- 211, I- 212, I-213, I-220, I-229, I-231, I-233, I-234, I-258, I-259, I-262, I-263 e I-285** como se describió anteriormente, la base en la zona de adición de Michael es un hidróxido de metal alcalino o un hidróxido de amonio cuaternario. En algunas realizaciones, el hidróxido de metal alcalino se selecciona del grupo que consiste en hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio. Por ejemplo, el hidróxido de metal alcalino puede ser hidróxido de potasio.

[00116] En algunas realizaciones de los procedimientos para la preparación de los compuestos de Fórmulas **I-095, I-181, I-191, I-192, I-193, I-205, I-206, I-208, I- 211, I- 212, I-213, I-220, I-229, I-231, I-233, I-234, I-258, I-259, I-262, I-263 e I-285** como se describió anteriormente, la base está presente en el medio de reacción en una cantidad de no más de 1,0 equivalentes molares, en base al compuesto de Fórmula **V-1, V-1-F, V-2-F, V-1-EF , V-3, V-5, V-5-F, V-6-EF, V-7-F o V-5-EF**. Por ejemplo, la base puede estar presente en el medio de reacción en una cantidad de aproximadamente 0,05 equivalentes molares a aproximadamente 0,9 equivalentes molares, de aproximadamente 0,1 equivalentes molares a aproximadamente 0,5 equivalentes molares, o de aproximadamente 0,1 equivalentes molares a 0,3 equivalentes molares, basado en el compuesto de Fórmula **V-1, V-1-F, V-2-F, V-1-EF, V-3, V-5, V-5-F, V-6-EF, V-7 -F, o V-5-EF**.

[00117] En algunas realizaciones de los procedimientos para la preparación de los compuestos de Fórmulas **I-095, I-181, I-191, I-192, I-193, I-205, I-206, I-208, I-211, I-212, I-213, I-220, I-229, I-231, I-233, I-234, I-258, I-259, I-262, I-263 e I-285** como se describió anteriormente, la estereoquímica del fragmento:



en el compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **V-1, V-1-F, V-2-F, V-1-EF, V-3, V-5, V-5-F, V-6-EF, V-7-F, o V-5-EF** permanece sustancialmente igual en el compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **I-208, I-206, I-193, I-095, I-192, I-191, I-234, I-231, I-233, I-181, I-211, I-212, I-213, I-262, I-263, I-258, I-259, I-205, I-220, I-229, o I-285**. R^2 puede hidrógeno o F como se describió anteriormente.

[00118] En algunas realizaciones de los procedimientos para la preparación de los compuestos de Fórmulas **I-095, I-181, I-191, I-192, I-193, I-205, I-206, I-208, I-211, I-212, I-213, I-220, I-229, I-231, I-233, I-234, I-258, I-259, I-262, I-263 e I-285** como se describió anteriormente, el ácido en la zona de desprotección se selecciona del grupo que consiste en hidrocloruro, ácido fórmico, ácido trifluoracético y ácido sulfúrico. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el ácido en la zona de desprotección comprende ácido fórmico o ácido sulfúrico.

[00119] En algunas realizaciones de los procedimientos para la preparación de los compuestos de Fórmulas **I-095, I-181, I-191, I-192, I-193, I-205, I-206, I-208, I-211, I-212, I-213, I-220, I-229, I-231, I-233, I-234, I-258, I-259, I-262, I-263 e I-285** como se describió anteriormente, la amida se forma en presencia de un reactivo de acoplamiento de amida en un medio de reacción. Como un ejemplo no limitante, el reactivo de acoplamiento de amida se puede seleccionar del grupo que consiste en hexafluorofosfato de (Benzotriazol-1-iloxi) tris (dimetilamino) fosfonio (BOP), 3- (Dietoxifosforiloxi) -1,2,3-benzotriazin- 4 (3H) -ona (DEPBT), N, N'-díciclohexilcarbodiimida (DCC), N, N'-Diisopropilcarbodiimida (DIC), 1- [Bis (dimetilamino) metileno] -1H-1,2,3-triazolo [4,5-b] hexafluorofosfato de 3-oxido de piridinio (HATU), hexafluorofosfato de 3- [Bis (dimetilamino) metiliumil] -3H-benzotriazol-1-óxido (HBTU), 3-hidroxitriazolo [4,5-b] piridina (HOAt)), Hexafluorofosfato de (7-azabenzotriazol-1-iloxi) tripirrolidinofosfonio (PyAOP), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi) tripirrolidinofosfonio (PyBOP) y

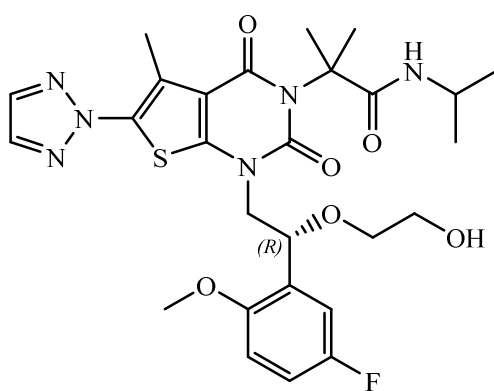
anhídrido propilfosfónico (T3P). Por ejemplo, el reactivo de acoplamiento de amida puede ser HATU o T3P.

[00120] Alternativamente, la amida se puede formar convirtiendo el compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **VIII-1-4**, **VIII-1-F-5**, **VIII-2-F-4** o **VIII-1-EF-6** en un cloruro de ácido correspondiente y hacer reaccionar el compuesto de cloruro de ácido con isopropilamina.

E. Alquilación del éster α -bromo y formación de éter

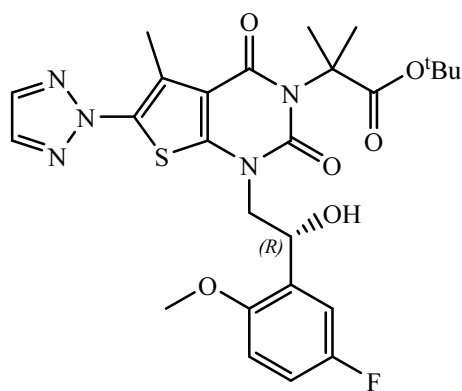
[00121] También se proporcionan en la presente memoria procesos que son útiles para preparar compuestos enriquecidos estereoméricamente de las Fórmulas **I-064**, **I-089**, **I-090**, **I-246** e **I-251** como se describe en el presente documento.

[00122] Por ejemplo, aquí se proporciona un proceso para preparar un compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **I-064**:



I-064

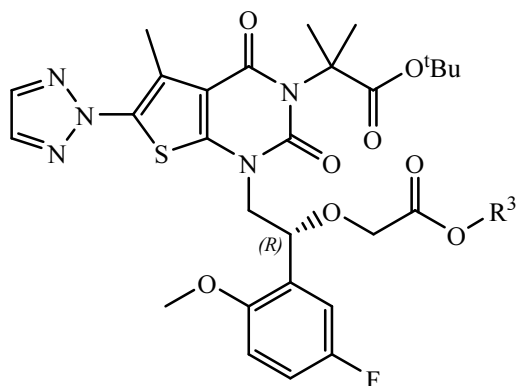
o una sal del mismo, comprendiendo el proceso el contacto de un compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **V-1-T-F**:



Fórmula V-1-T-F

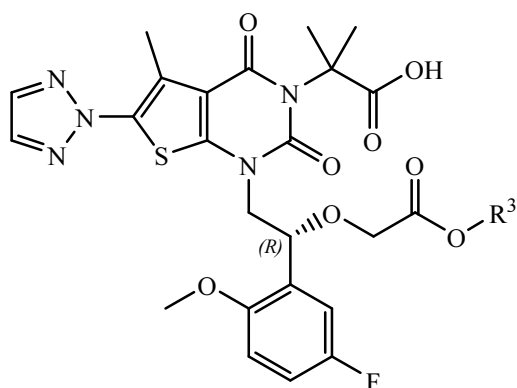
o una sal del mismo, con un agente fuerte de desprotonización en una zona de α -alquilación comprising que comprende un medio de reacción; reaccionando con un

compuesto de $XCH_2C(O)OR_3$ en la zona de α -alquilación, proporcionando de este modo un compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **VII-1-T-F-7**:



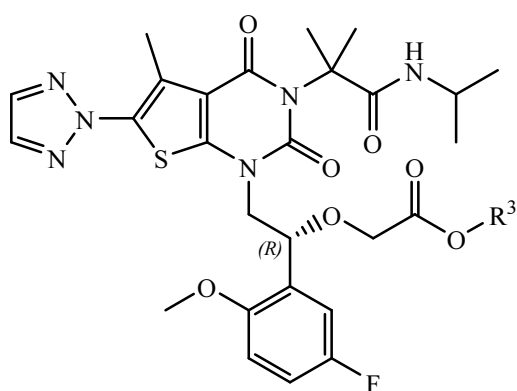
Fórmula VII-1-T-F-7

o una sal del mismo; tratar el compuesto o sal de Fórmula **VII-1-T-F-7** con un ácido en una zona de desprotección, proporcionando de ese modo un compuesto de ácido carboxílico correspondiente de Fórmula **VIII-1-T-F-7**:



Fórmula VIII-1-T-F-7

o una sal del mismo; formar una amida con isopropilamina en una zona de formación de amida, proporcionando así un compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **IX-1-T-F-7**:



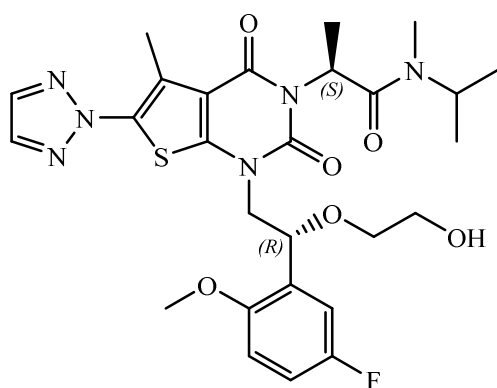
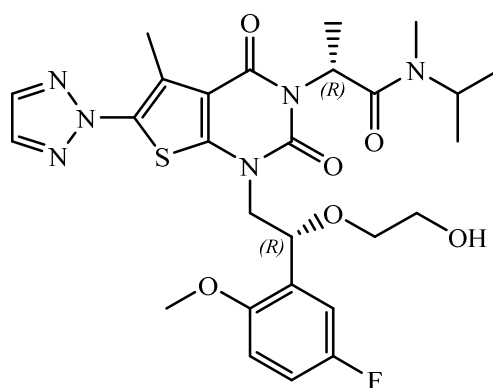
Fórmula IX-1-T-F-7

o una sal del mismo; y poner en contacto el compuesto o sal de Fórmula **IX-1-T-F-7** con un agente reductor en una zona de reducción, proporcionando de ese modo el compuesto o sal enriquecido estereoméricamente de Fórmula **I-064**; en donde X es Cl o Br, y R³ se selecciona del grupo que consiste en metilo y etilo.

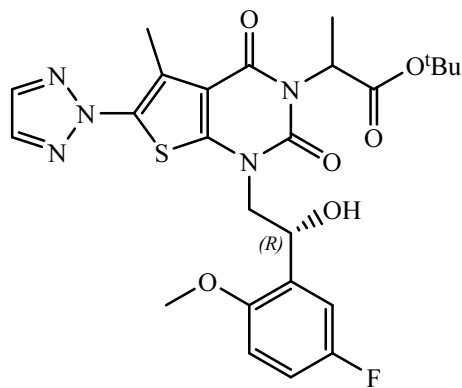
[00123] En el compuesto de Fórmula XCH₂C(O)OR³, X puede ser Cl. Alternativamente, X puede ser Br.

[00124] En los compuestos de Fórmulas XCH₂C(O)OR³, **VII-1-T-F-7**, **VIII-1-T-F-7** y **IX-1-T-F-7**, R³ puede ser metilo. Alternativamente, R³ puede ser etilo.

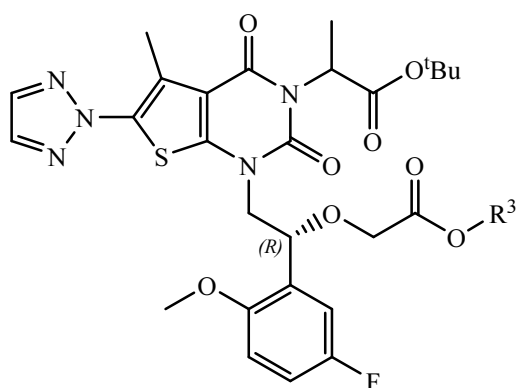
[00125] También se proporciona aquí un proceso para preparar un compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **I-089** o **I-090**:

**I-089****I-090**

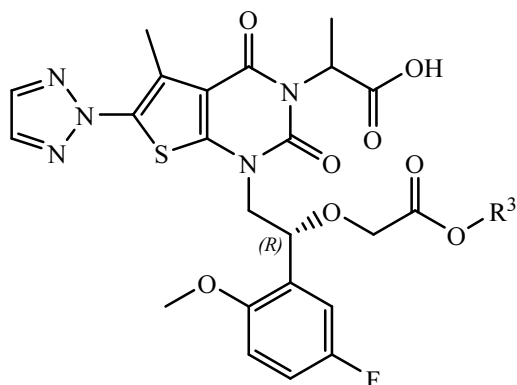
o una sal del mismo, comprendiendo el proceso el contacto de un compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **V-2-T-F**:

**Fórmula V-2-T-F**

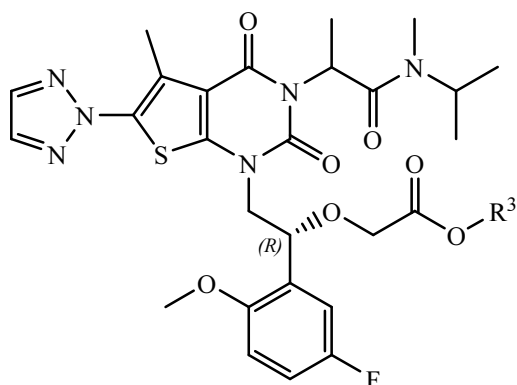
o una sal del mismo, con un agente fuerte de desprotonización en una zona de α -alquilación comprising que comprende un medio de reacción; reaccionando con un compuesto de XCH₂C(O)OR³ en la zona de α -alquilación, proporcionando de este modo un compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **VII-2-T-F-7**:

**Fórmula VII-2-T-F-7**

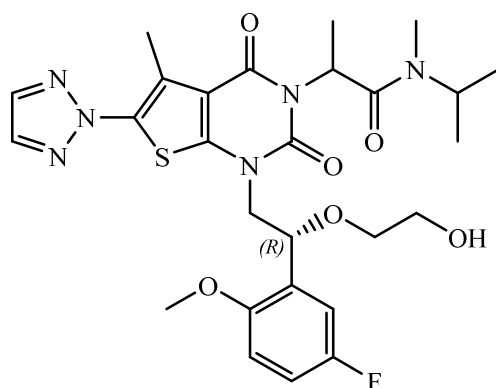
o una sal del mismo; tratar el compuesto o sal de Fórmula **VII-2-T-F-7** con un ácido en una zona de desprotección, proporcionando de ese modo un compuesto de ácido carboxílico correspondiente de Fórmula **VIII-2-T-F-7**:

**Fórmula VIII-2-T-F-7**

o una sal del mismo; formando una amida con N-metilisopropilamina en una zona de formación de amida, proporcionando así un compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **IX-2-T-F-7**:

**Fórmula IX-2-T-F-7**

o una sal del mismo; poner en contacto el compuesto o sal de Fórmula **IX-2-T-F-7** con un agente reductor en una zona de reducción, proporcionando así un compuesto de Fórmula **I-089/090**:

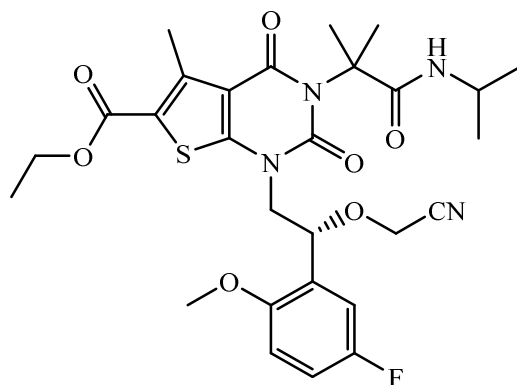
**I-089/090**

o una sal del mismo; y separando el compuesto o sal de Fórmula **I-089/090**, proporcionando de este modo el compuesto o sal enriquecido estereoméricamente de Fórmula **I-089 o I-090**; en donde X es Cl o Br, y R^3 se selecciona del grupo que consiste en metilo y etilo.

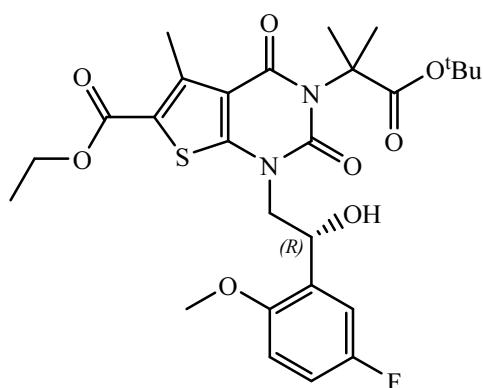
[00126] En el compuesto de Fórmula $XCH_2C(O)OR^3$, X puede ser Cl. Alternativamente, X puede ser Br.

[00127] En los compuestos de Fórmulas $XCH_2C(O)OR^3$, **VII-2-T-F-7**, **VIII-2-T-F-7** y **IX-2-T-F-7**, R^3 puede ser metilo. Alternativamente, R^3 puede ser etilo.

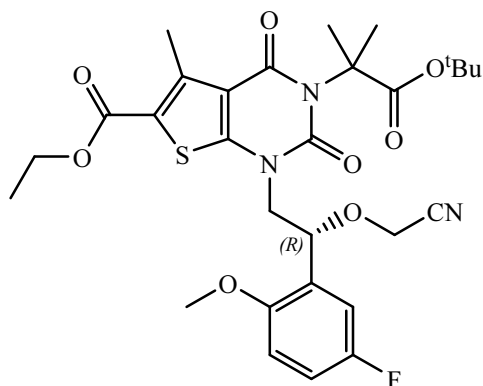
[00128] También se proporciona aquí un proceso para preparar un compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **I-251**:

**I-251**

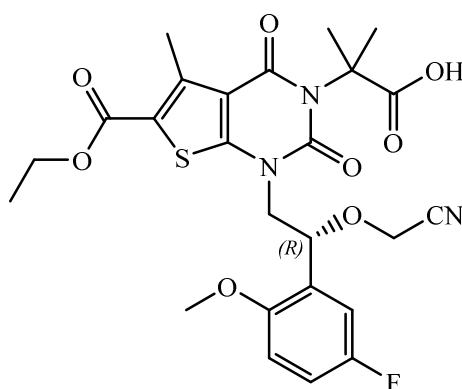
o una sal del mismo, comprendiendo el proceso el contacto de un compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **V-1-E-F**:

**Fórmula V-1-E-F**

o una sal del mismo, con un agente fuerte de desprotonización en una zona de α -alquilación comprising que comprende un medio de reacción; hacer reaccionar el producto con un compuesto de XCH_2CN en la zona de α -alquilación, proporcionando de este modo un compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **VII-1-E-F-8**:

**Fórmula VII-1-E-F-8**

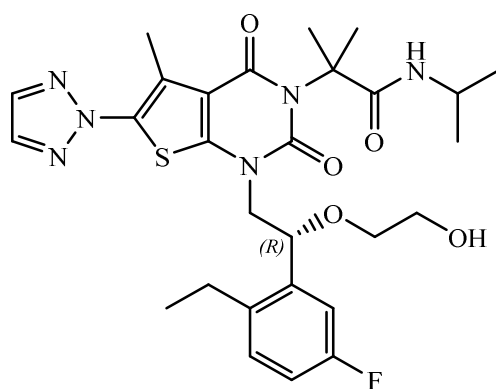
o una sal del mismo; tratar el compuesto o sal de Fórmula **VII-1-E-F-8** con un ácido en una zona de desprotección, proporcionando de ese modo un compuesto de ácido carboxílico correspondiente de Fórmula **VIII-1-E-F-8**:

**Fórmula VIII-1-E-F-8**

o una sal del mismo; y formar una amida con isopropilamina en una zona de formación de amida, proporcionando de este modo el compuesto o sal enriquecido estereoméricamente de Fórmula **I-251**; en donde X es Cl o Br.

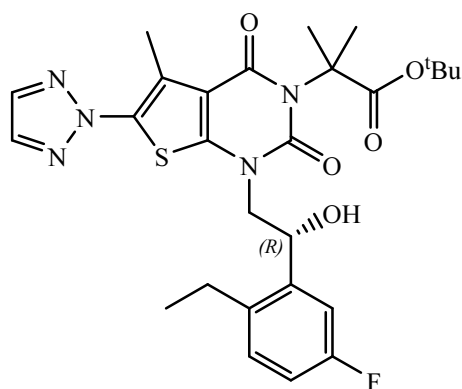
[00129] En el compuesto de Fórmula XCH_2CN , X puede ser Cl. Alternativamente, X puede ser Br.

[00130] También se proporciona aquí un proceso para preparar un compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **I-246**:



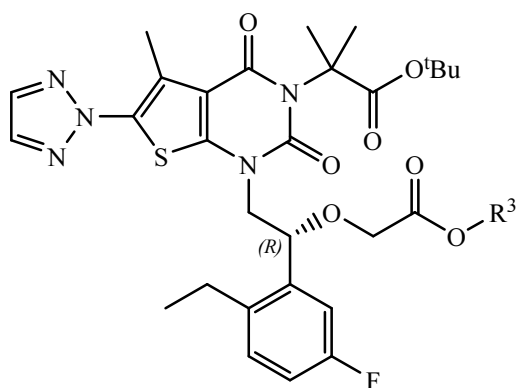
I-246

o una sal del mismo, comprendiendo el proceso el contacto de un compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **V-8-T-F**:



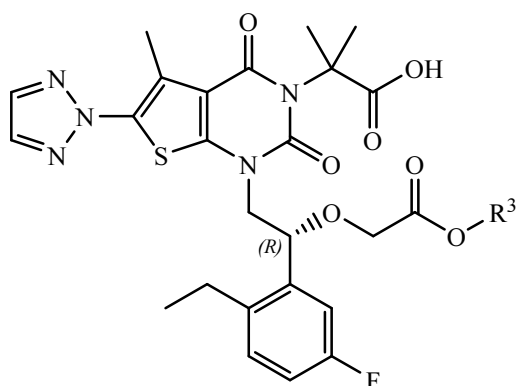
Fórmula V-8-T-F

o una sal del mismo, con un agente fuerte de desprotonización en una zona de α -alquilación comprising que comprende un medio de reacción; hacer reaccionar el producto con un compuesto de $\text{XCH}_2\text{C(O)OR}^3$ en la zona de α -alquilación, proporcionando de este modo un compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **VII-8-T-F-7**:



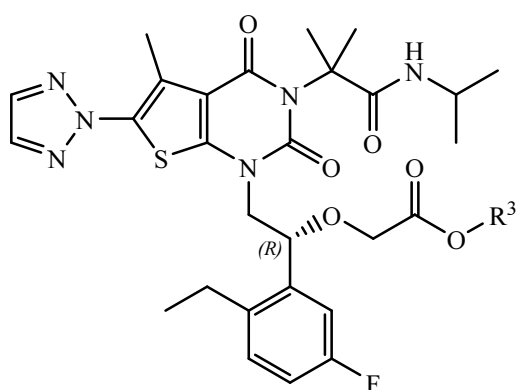
Fórmula VII-8-T-F-7

o una sal del mismo; tratar el compuesto o sal de Fórmula **VII-8-T-F-7** con un ácido en una zona de desprotección, proporcionando de ese modo un compuesto de ácido carboxílico correspondiente de Fórmula **VIII-8-T-F-7**:



Fórmula VIII-8-T-F-7

o una sal del mismo; formando una amida con isopropilamina en una zona de formación de amida, proporcionando así un compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **IX-8-T-F-7**:



Fórmula IX-8-T-F-7

o una sal del mismo; y poner en contacto el compuesto o la sal de Fórmula **IX-8-T-F-7** con un agente reductor en una zona de reducción, proporcionando de este modo el compuesto enriquecido estereoméricamente o la sal de Fórmula **I-246**; en donde X es Cl o Br, y R^3 se selecciona del grupo que consiste en metilo y etilo.

[00131] En el compuesto de Fórmula $XCH_2C(O)OR^3$, X puede ser Cl. Alternativamente, X puede ser Br.

[00132] En los compuestos de Fórmulas $XCH_2C(O)OR^3$, **VII-8-T-F-7**, **VIII-8-T-F-7** y **IX-8-T-F-7**, R^3 puede ser metilo. Alternativamente, R^3 puede ser etilo.

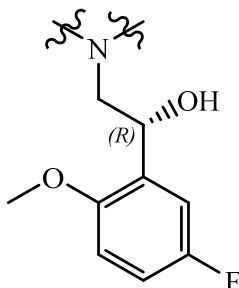
[00133] En algunas realizaciones de los procedimientos para la preparación de los compuestos de Fórmulas **I-064**, **I-089**, **I-090** e **I-251** como se describió anteriormente, el agente de desprotonización fuerte comprende un hidruro de metal alcalino o un metal

alcalinotérreo. hidruro En algunas realizaciones, el hidruro de metal alcalino es hidruro de sodio o hidruro de potasio. Por ejemplo, el hidruro de metal alcalino puede ser hidruro de sodio.

[00134] Alternativamente, el agente de desprotonización fuerte puede comprender t-butóxido de sodio o t-butóxido de potasio. Por ejemplo, el agente de desprotonización fuerte puede comprender t-butóxido de potasio.

[00135] En algunas realizaciones de los procedimientos para la preparación de los compuestos de Fórmulas **I-064**, **I-089**, **I-090** e **I-251** como se describe anteriormente, en donde X en el compuesto de Fórmula XCH_2CN es Cl, el medio de reacción en la zona de α -alquilación further comprende adicionalmente un bromuro de metal alcalino o un yoduro de metal alcalino. En algunas realizaciones, el bromuro de metal alcalino comprende bromuro de sodio o bromuro de potasio.

[00136] En algunas realizaciones de los procedimientos para la preparación de los compuestos de Fórmulas **I-064**, **I-089**, **I-090** e **I-251** como se describió anteriormente, la estereoquímica del fragmento:



en el compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **V-1-TF**, **V-2-TF** o **V-1-EF** permanece sustancialmente igual en el compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **I-064**, **I-089**, **I-090** o **I-251**.

[00137] En algunas realizaciones de los procedimientos para la preparación de los compuestos de Fórmulas **I-064**, **I-089**, **I-090** e **I-251** como se describió anteriormente, el ácido en la zona de desprotección se selecciona del grupo que consiste en hidrócloruro, ácido fórmico, ácido trifluoroacético y ácido sulfúrico. Por ejemplo, en donde el ácido en la zona de desprotección puede comprender ácido fórmico o ácido sulfúrico.

[00138] En algunas realizaciones de los procedimientos para la preparación de los compuestos de Fórmulas **I-064**, **I-089**, **I-090** e **I-251** como se describió anteriormente, la amida se forma en presencia de un reactivo de acoplamiento de amida en una medio de reacción. Como un ejemplo no limitante, el reactivo de acoplamiento de amida se puede seleccionar del grupo que consiste en hexafluorofosfato de (Benzotriazol-1-iloxi) tris

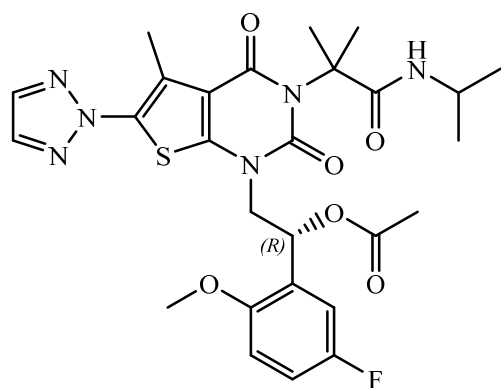
(dimetilamino) fosfonio (BOP), 3- (Dietoxifosforiloxi) -1,2,3-benzotriazin- 4 (3H) -ona (DEPBT), N, N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), N, N'-Diisopropilcarbodiimida (DIC), 1-[Bis (dimetilamino) metileno] -1H-1,2,3-triazolo [4,5-b] hexafluorofosfato de 3-oxido de piridinio (HATU), hexafluorofosfato de 3- [Bis (dimetilamino) metiliumil] -3H-benzotriazol-1-óxido (HBTU), 3-hidroxitriazolo [4,5-b] piridina (HOAt)), Hexafluorofosfato de (7-azabenzotriazol-1-iloxi) tripirrolidinofosfonio (PyAOP), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi) tripirrolidinofosfonio (PyBOP) y anhídrido propilfosfónico (T3P). Por ejemplo, el reactivo de acoplamiento de amida puede ser HATU o T3P.

[00139] Alternativamente, la amida se puede formar convirtiendo el compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **VIII-1-TF-7**, **VIII-2-TF-7** o **VIII-1-EF-8** en un cloruro de ácido correspondiente y haciendo reaccionar el compuesto de cloruro de ácido con isopropilamina.

[00140] En algunas realizaciones de los procedimientos para la preparación de los compuestos de Fórmulas **I-064**, **I-089**, **I-090** e **I-251** como se describió anteriormente, el agente reductor en la zona de reducción comprende un agente reductor de hidruro. En algunas realizaciones, el agente reductor de hidruro se selecciona del grupo que consiste en borohidruro de litio (LiBH_4), trietilborohidruro de litio ($\text{LiBH}(\text{C}_2\text{H}_5)_3$), borohidruro de potasio (KBH_4), borohidruro de sodio (NaBH_4), cianoborohidruro de sodio (NaBH_3CN) y borohidruro de calcio ($\text{Ca}(\text{BH}_4)_2$). Por ejemplo, el agente reductor de hidruros puede comprender borohidruro de litio (LiBH_4).

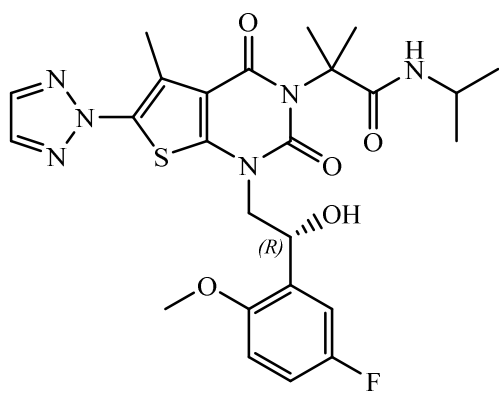
F. Acetilación para preparar el compuesto de Fórmula I-323

[00141] También se proporciona aquí un proceso para preparar un compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **I-323**:



I-323

o una sal del mismo, comprendiendo el proceso el contacto de un compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **V-3-T-F**:

**Fórmula V-3-T-F**

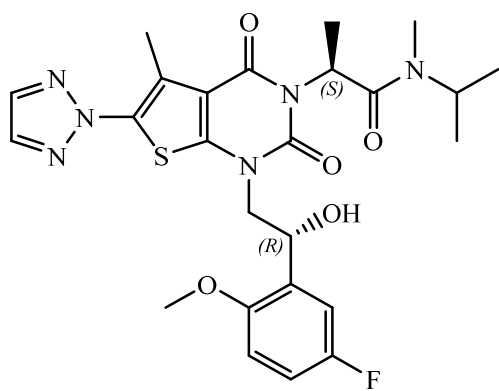
o una sal del mismo, con anhídrido acético o cloruro de acetilo en presencia de una base en una zona de acetilación que comprende un medio de reacción, proporcionando de este modo el compuesto enriquecido estereoméricamente o la sal de Fórmula **I-323**.

[00142] En algunas realizaciones, la reacción de acetilación se lleva a cabo con anhídrido acético.

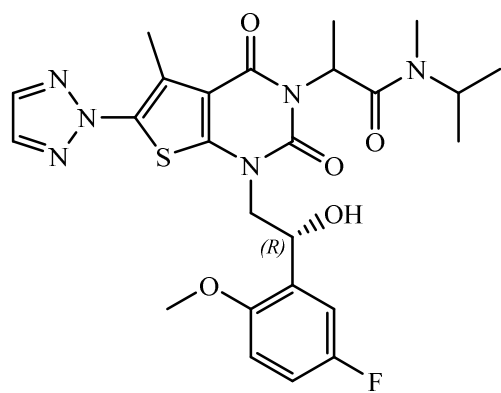
[00143] En algunas realizaciones, la base en la zona de acetilación es una amina terciaria sustituida. Por ejemplo, la amina terciaria sustituida puede comprender diisopropiletilamina. Alternativamente, la base en la zona de acetilación puede ser una base basada en piridina. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la base basada en piridina se selecciona del grupo que consiste en piridina, 2,6-lutidina y 2,4,6-colidina.

G. Separación para preparar el Compuesto de Fórmula I-189

[00144] También se proporciona aquí un proceso para preparar un compuesto estereoméricamente enriquecido de Fórmula **I-189**:

**I-189**

o una sal del mismo, el proceso que comprende separar un compuesto de Fórmula **V-7-T-F**:



Fórmula V-7-T-F

o una sal del mismo, proporcionando de ese modo el compuesto enriquecido estereoméricamente o la sal de Fórmula **I-189**.

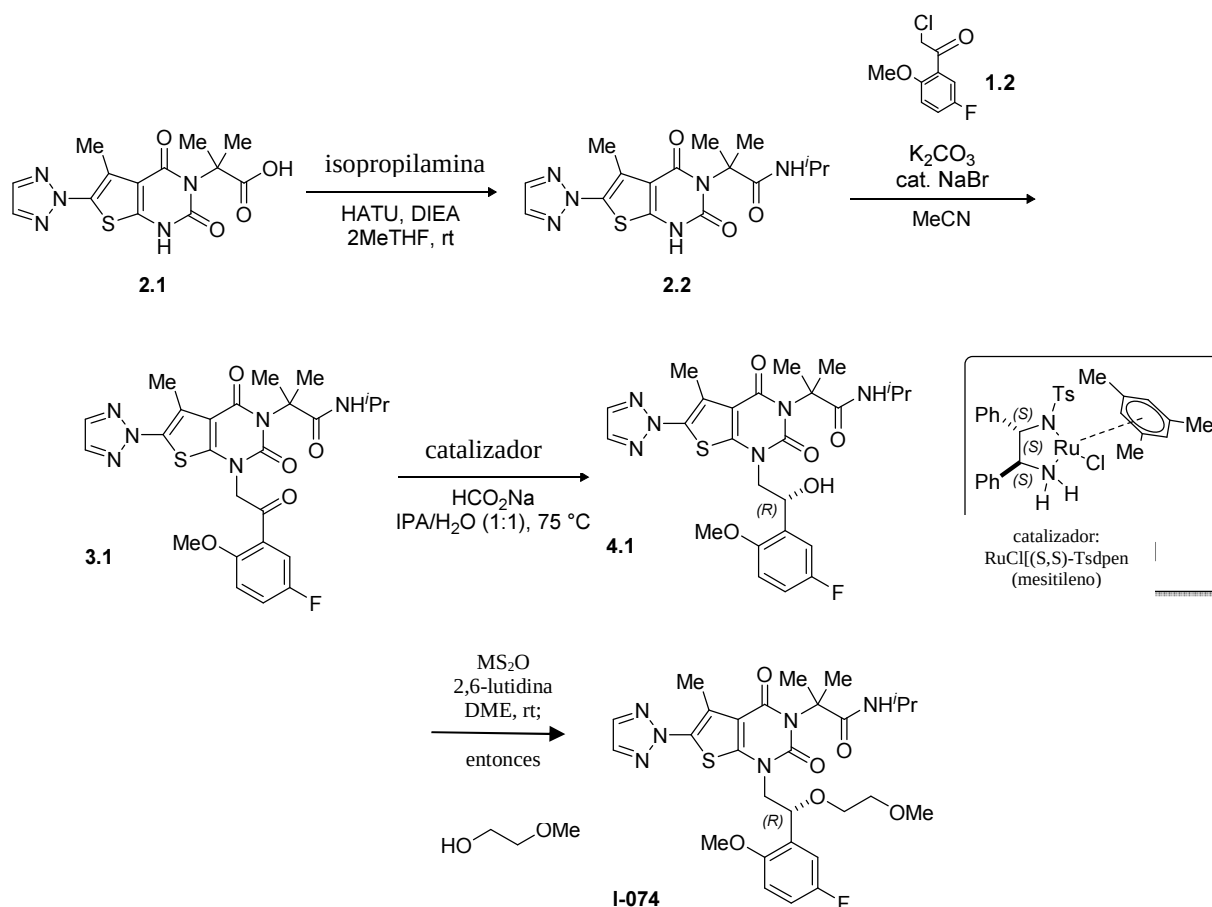
[00145] Habiendo descrito la invención en detalle, será evidente que son posibles modificaciones y variaciones sin apartarse del alcance de la invención definida en las reivindicaciones adjuntas.

EJEMPLOS

[00146] Los siguientes ejemplos no limitantes se proporcionan para ilustrar adicionalmente la presente invención.

[00147] Ejemplo 1: Descripción de la síntesis del compuesto I-074

[00148] 2-Metoxietil 2- {1-[(2R)-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxietil]-5-metil-2,4-dioxo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-1,4-dihidrotieno [2,3-d] pirimidin-3 (2H) -il} -2-metilpropanoato (Compuesto **I-074**) se sintetizó generalmente de acuerdo con el Esquema 1 a continuación. Las reacciones se controlaron mediante HPLC analítica o ^1H NMR a 400 MHz en CDCl_3 .

Esquema 1: Esquema sintético para la preparación del compuesto I-074

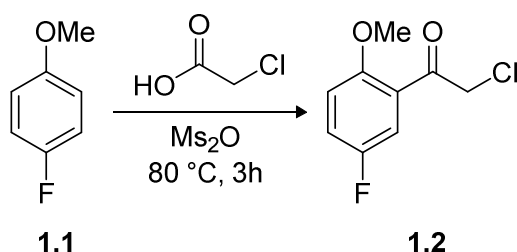
[00149] La HPLC se realizó en una columna AGILENT 1100 HPLC, AGILENT XDB-C18 50 x 4,6 mm / 1,8 micras; 1,5 ml / min; disolvente A: agua (TFA al 0,1%), disolvente B: acetonitrilo (TFA al 0,07%); gradiente: 6 min, 95% de A a 90% de B, luego 1 minuto de espera, detección a 210 y 254 nm.

[00150] Condiciones de HPLC quiral: R, R-Whelk-01, etanol al 5-75% en hexanos, 30 min, 1,0 ml / min, calentador de columna a 30 °C, inyección de 5 µL, detección a 220 nm.

[00151] Las reacciones se controlaron mediante espectroscopia de masas en las siguientes condiciones. LCMS: ESI +/- Polarity, 120-750amu; AGILENT XDB-C18 columna de 50 x 4,6 mm / 1,8 micras; 1,5 ml / min; disolvente A: agua (ácido fórmico al 0,1%), disolvente B: acetonitrilo (ácido fórmico al 0,07%); gradiente: 5 min, 5-95% B luego 30 seg., calentador de columna a 60 °C. Inyección en bucle: FIA +/- Polarity, 120-750amu, MeOH / agua (1:1), 0.3mL / min, 1.5 min run.

[00152] Ejemplo 1.2: Preparación de 2-cloro-1- (5-fluoro-2-metoxifenil)etanona (compuesto 1.2)

[00153] El compuesto **1.2** fue preparado de acuerdo con el siguiente esquema.

Esquema 1A2: Esquema sintético para la preparación del compuesto 1.2

[00154] Se añadió 1-fluoro-4-metoxibenceno (compuesto **1.1**, 38 ml, 330 mmol, 1.2 eq.) (Tiempo de retención de HPLC = 3.535) a un matraz de 4 bocas de 500 ml que contenía una mezcla de anhídrido metanosulfónico (48.6 g, 279 mmol, 1 eq.) y ácido cloroacético (32,0 g, 339 mmol, 1,2 eq.). La mezcla se colocó en un baño de aceite en atmósfera de nitrógeno y se calentó a 80 °C (temperatura del baño) con agitación mecánica y control de la temperatura interna. La temperatura interna máxima fue de 75 °C. El análisis de HPLC después de 1,5 horas mostró una conversión pequeña al compuesto de cetona 1.2. La HPLC después de una hora adicional mostró una conversión del 36% al producto deseado (tiempo de retención = 3,650 min) cuando se ajustó para las diferencias en los coeficientes de extinción entre el material de partida y el producto. Se añadió agua (49 ml) a la mezcla gota a gota a través de un embudo de adición (gota de baño de aceite, manteniendo la temperatura interna por debajo de 95 °C). La mezcla se dejó en agitación durante 15 minutos, tiempo durante el cual la temperatura interna había descendido a 73 °C. Se añadió n-Propanol (100 ml) a la mezcla y la temperatura se aumentó a 80 °C. A medida que la reacción se dejó enfriar, se añadió n-propanol adicional para mantener una solución homogénea (20 ml). La reacción se sembró a 50 °C y se dejó enfriar adicionalmente a temperatura ambiente durante la noche con agitación lenta continua. La cristalización comenzó a ~ 40 °C. La reacción se enfrió a 0 °C con un baño de hielo y se dejó en agitación durante 1 hora adicional, luego el sólido se aisló mediante filtración por succión. El sólido se lavó con agua fría al 30% en n-propanol (3 x 50 ml, completamente separado del medio) y agua (3 x 50 ml). El sólido (~26 g húmedo) se colocó en la prensa de nitrógeno (15 scfh) para secarlo. Después de 3 horas, el sólido se pesó (22,2 g) y se devolvió a la prensa durante 2 horas. No se observó cambio en la masa. El compuesto 1.2 (22.2 g; 39%) se aisló como un sólido cristalino blanco. 33% de rendimiento basado en anisol. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) ppm ppm 7.59 (dd, J = 8.8, 3.3 Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 6.96 (dd, J = 9.1, 4.0 Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.95 (s, 3H).

[00155] Ejemplo 1.3: Preparación de N-Isopropil-2-metil-2- [5-metil-2,4-dioxo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il) -1,4 -dihidrotieno [2,3-d] pirimidin-3 (2H) -il] propanamida (compuesto 2.2)

[00156] Se cargó un matraz de fondo redondo de 250 ml con ácido **2.1** (15,4 g, 45,9 mmol, 1 eq.), HATU (19,2 g, 50,5 mmol, 1,1 eq.) Y 2-MeTHF (50 ml, 500 mmol), en secuencia, a temperatura ambiente. Se añadieron DIEA (20,0 ml, 115 mmol, 2,5 eq.) e isopropilamina (9,80 ml, 115 mmol, 2,5 eq.) secuencialmente de manera gota a gota y la mezcla resultante se agitó en condiciones ambientales. Cuando se observó el consumo completo de ácido **2.1** por HPLC, la reacción se inactivó con HCl acuoso 1 M y se transfirió a un embudo de decantación que contenía HCl acuoso 1 M y acetato de etilo. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato de sodio acuoso saturado, salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El material bruto se recrystalizó en acetona caliente para producir la amida **2.2** como un sólido marrón (2 cultivos, 13,7 g, 79%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.96 (s, 1 H), 8.14 (s, 2 H), 7.33 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 3.75-3.90 (m, 1 H), 2.47 (s, 3 H), 1.61 (s, 6 H), 0.99 (s, 3 H), 0.97 (s, 3 H).

[00157] Ejemplo 1.4: Preparación de N-Isopropil-2-metil-2- [5-metil-2,4-dioxo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il) -1,4 -dihidrotieno [2,3-d] pirimidin-3 (2H) -il] propanamida (compuesto 3.1)

[00158] Se cargó un matraz de fondo redondo de 250 ml con amida **2.2** (2,76 g, 7,33 mmol, 1,0 eq.), cetona **1.2** (1,78 g, 8,80 mmol, 1,2 eq.), carbonato de potasio (2,53 g, 18,3 mmol, 2,5 eq.), bromuro de sodio (37,7 mg, 0,366 mmol, 5% en moles) y acetonitrilo (24,0 ml, 8,7 vol), en secuencia, a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 50 ° C y la solución resultante se dejó agitar durante la noche bajo una atmósfera ambiente. Después de agitar durante la noche, la reacción no alcanzó la conversión completa según se determinó por análisis de HPLC. Se añadió carbonato de potasio adicional (1,01 g, 7,33 mmol) y se continuó la reacción. Una vez que la mezcla de reacción contenía menos del 5% de amida **2.2** según se juzgó por HPLC, la reacción se inactivó mediante la adición de agua y el producto precipitó a partir de la solución en agitación. La solución heterogénea se agitó vigorosamente durante 1 hora y el precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó para dar el producto bruto como un sólido marrón. El material bruto se disolvió en THF (3 ml) y se añadió carbón activado (~ 25 mg). La mezcla resultante se agitó durante la noche bajo condiciones ambientales. La mezcla se filtró sobre MAGNESOL, eluyendo con acetato de etilo. El filtrado se concentró y el material bruto se cristalizó en hexanos / acetato de etilo calientes para proporcionar la cetona **3.1** como un sólido marrón claro (dos cultivos, 2,6 g, 66%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.13-8.17 (m, 2 H), 7.57 (ddd, J = 9.2, 7.6, 3.4 Hz, 1 H), 7.50 (dd, J = 9.1, 3.3 Hz, 1 H), 7.31-7.37 (m, 2 H), 5.33 (s, 2 H), 3.99 (s, 3 H), 3.76-3.87 (m, 1 H), 2.54 (s, 3 H), 1.62 (s, 6 H), 1.00 (s, 3 H), 0.98 (s, 3 H).

[00159] Ejemplo 1.5: Preparación de 2- {1 - [(2R) -2- (5-Fluoro-2-metoxifenil) -2-hidroxietyl] -5-metil-2,4-dioxo-6- (2H- 1,2,3-triazol-2-il) -1,4-dihidrotieno [2,3-d] pirimidin-3 (2H) -il} -N-sopropil-2-metilpropanamida (compuesto 4.1)

[00160] Se cargó un matraz de fondo redondo de 500 ml con la cetona **3.1** (17,1 g, 31,5 mmol, 1 eq.), RuCl [(S, S) -Tsdpen] (mesitileno) (196 mg, 0,32 mmol, 1% molar), formiato de sodio (10,7 g, 158 mmol, 5,0 eq.), agua (15 mL, 0,9 vol) e isopropanol (15 mL, 0,9 vol), en secuencia, en condiciones ambientales. La mezcla de reacción se calentó a 75 ° C y se controló el progreso de la reacción mediante HPLC. Después de agitar aproximadamente 3 horas, el análisis de HPLC indicó el consumo completo de cetona **3.1**. El matraz se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a un matraz de fondo redondo de 2 L, se diluyó con agua (~ 90 vol) y se agitó durante la noche. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua, se secó y se recogió para proporcionar el producto bruto. El precipitado resultante se purificó por MPLC (Silica Gold (Isco, 120 g de HP Silica), 5-40% de acetato de etilo en diclorometano, 85 ml / min, 12,5 voltios de columna) para dar el alcohol **4.1** como una espuma blanca (13,5 g, 76%, 92% ee). Se puede realizar una purificación adicional cristalizando el material a partir de tert-butil metil éter caliente y hexanos. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.16 (s, 2 H), 7.20-7.31 (m, 2 H), 7.05 (td, J = 8.5, 3.2 Hz, 1 H), 6.93 (dd, J = 9.1, 4.3 Hz, 1 H), 5.82 (d, J = 4.3 Hz, 1 H), 5.29-5.36 (m, 1 H), 3.94-4.06 (m, 1 H), 3.79-3.92 (m, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 2.51 (s, 3 H), 1.63 (s, 3 H), 1.63 (s, 3 H), 1.01 (s, 3 H), 0.99 (s, 3 H).

[00161] Ejemplo 1.6: Preparación de 2-Metoxietilo 2- {1 - [(2R) -2- (5-fluoro-2-metoxifenil) -2-hidroxietyl] -5-metil-2,4-dioxo-6- (2H-1,2,3-triazol-2-il) -1,4-dihidrotieno [2,3-d] pirimidin-3 (2H) -il} -2-metilpropanoato (compuesto I-074)

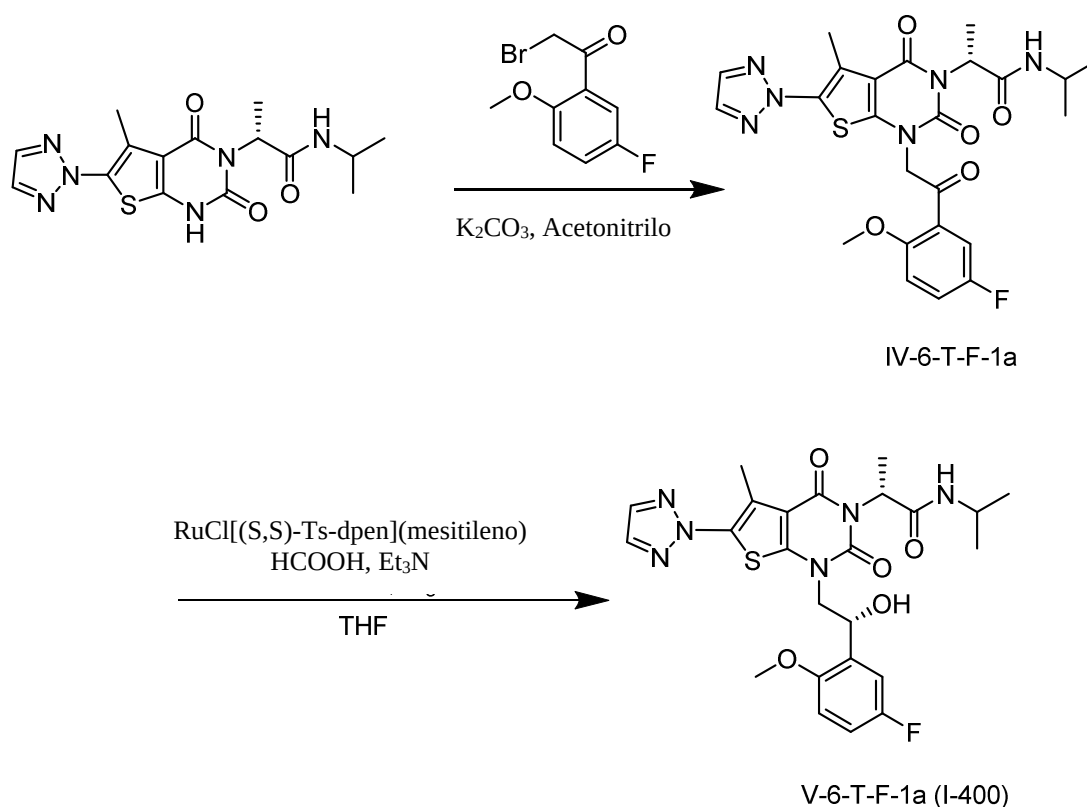
[00162] El alcohol **4.1** se colocó en una botella ámbar y se secó durante la noche en un horno de vacío ajustado a 60 ° C. El recipiente se retiró del horno de vacío, se enfrió a temperatura ambiente, y se usó posteriormente en la siguiente reacción. Experimentos posteriores identificaron que el secado riguroso no es esencial para el éxito de la reacción. Los lotes usados dentro de estos ejemplos típicamente contienen 0.5% de agua o menos como se determina por análisis de KF.

[00163] Se cargó un vial de centelleo de 20 ml con alcohol **4.1** (218 mg, 0.400 mmol, 1 eq.) y 1,2-dimetoxietano (650 µL, 3.0 vol) en condiciones ambientales. Debe observarse que el aumento de la temperatura de reacción en cualquier punto durante el curso de la reacción conduce a una mayor pérdida de la integridad estereoquímica. Considerando que la disminución de la temperatura de reacción a 5 °C condujo a una mejora marginal en la erosión estereoquímica (pérdida de integridad quiral a ~ 10% ee) y la disminución de la temperatura de reacción a -40 °C no condujo a ninguna reacción observable.

[00164] Se añadieron 2,6-Lutidina (139 μ L, 1,20 mmol, 3,0 eq.) y anhídrido metanosulfónico (115 mg, 660 μ mol, 1,65 eq.) secuencialmente, cada uno como cargas únicas, en condiciones ambientales y la reacción se selló con una tapa roscada que estaba equipada con un tabique forrado de teflón. La mezcla de reacción resultante se envejeció durante 2 horas (se requiere al menos una hora para este período de activación para la conversión completa) en cuyo momento se añadió 2-metoxietanol (950 μ L, 12,0 mmol, 30 eq.) en una porción y la solución resultante agitado bajo condiciones ambientales. Después de 24 horas, la reacción alcanzó el consumo de material de partida completo según lo determinado por HPLC y MS. La mezcla de reacción resultante se inactivó con HCl acuoso 1 M (3 ml, 14 vol) y se diluyó adicionalmente con agua (~ 10 ml, 60 vol) que provocó que el producto precipitara de la solución. El sólido se filtró, se lavó con agua y se secó para proporcionar el compuesto **I-074** como un sólido blanco (223 mg, 91%, 79% ee). La purificación adicional se puede realizar mediante RP-MPLC; C18aq Gold (Isco, 50 g de HP C18), 50-100% de MeCN en agua que contiene 0,1% de TFA, 40 ml / min, 12,5 vol vol. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.16 (s, 2 H), 7.28 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.19 (dd, J = 9.2, 3.2 Hz, 1 H), 7.06- 7.14 (m, 1 H), 6.96 (dd, J = 9.1, 4.3 Hz, 1 H), 5.09 (t, J = 6.4 Hz, 1 H), 4.01 (d, J = 6.1 Hz, 2 H), 3.79 -3,90 (m, 1 H), 3,70 (s, 3 H), 3,44-3,53 (m, 1 H), 3,34-3,44 (m, 2 H), 3,26-3,32 (m, 1 H), 3,11 (s) , 3 H), 2.50 (s, 3 H), 1.64 (s, 3 H), 1.61 (s, 3 H), 1.02 (d, J = 5.8 Hz, 3 H), 0.99 (d, J = 5.8 Hz , 3 H).

[00165] Ejemplo 1B: Preparación del Compuesto V-6-T-F-1a (I-400)

[00166] (R) -2- (1 - ((R) -2- (5-fluoro-2-metoxifenil) -2-hidroxietil) -5-metil-2,4-dioxo-6-(2H-1, 2,3-triazol-2-il) -1,4-dihidrotieno [2,3-d] pirimidin-3 (2H) -il) -N-isopropilpropanamida (Compuesto V-6-TF-1a) se sintetizó en general de acuerdo al Esquema 1A.

Esquema 1B: Preparación del Compuesto V-6-T-F-1a (I-400)**[00167] Ejemplo 1B.1: Preparación de IV-6-T-F-1a**

[00168] Se añadió acetonitrilo (230 ml, 4400 mmol) a un vial de 2-dram que contenía (2R) -N-isopropil-2- [5-metil-2,4-dioxo-6- (2H-1,2, 3-triazol-2-il) -1,4-dihidrotieno [2,3-d] pirimidin-3 (2H) - il] propanamida (23.0 g, 63.5 mmol), 2-bromo-1- (5-fluoro- 2-metoxifenil) etanona (19 g, 76 mmol) y carbonato de potasio (26 g, 190 mmol). La mezcla se dejó en agitación con una barra magnética a 50 ° C durante la noche. Después de 12 horas, la HPLC indicó una conversión del 100% al producto deseado [Fórmula IV-6-T-F-1a a R = 4.067). La mezcla se diluyó con agua (~ 600 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos y el sólido que se formó se aisló por filtración. El sólido se secó por succión y con una alta aspiración proporcionando (2R) -2- {1- [2- (5-fluoro-2-metoxifenil) -2-oxoetil] -5-metil-2,4-dioxo-6- (2H-1,2,3-triazol-2-il) -1,4-dihidrotieno [2,3-d] pirimidin-3 (2H) -il} -N-isopropilpropanamida (28,7 g; Rendimiento = 85,6%; El producto se aisló como un sólido blanquecino. El espectro de RMN fue consistente con la estructura deseada.

[00169] Ejemplo 1B.2: Preparación def V-6-T-F-1a (I-400)

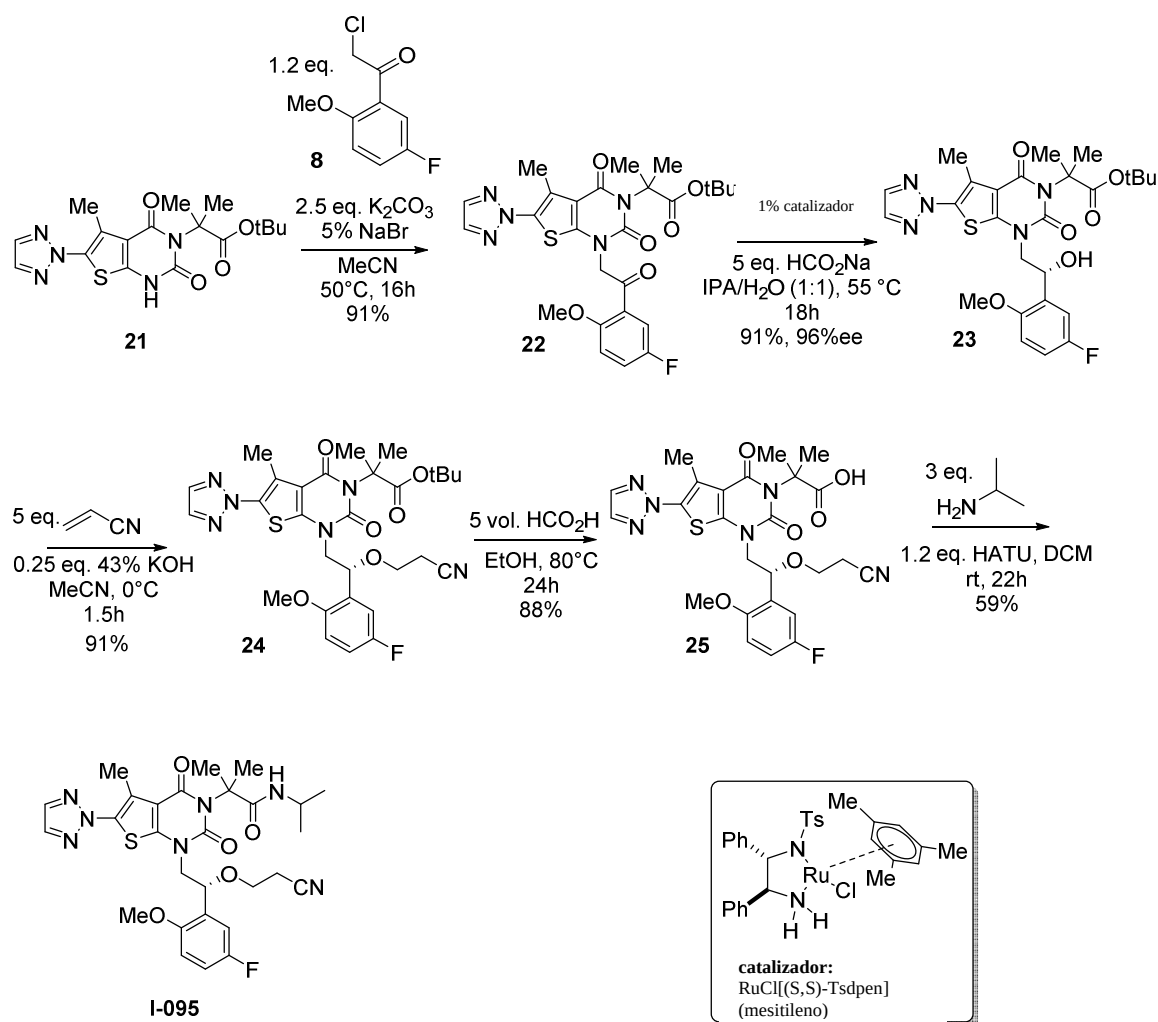
[00170] A una solución en agitación de (2R) -2- {1- [2- (5-fluoro-2-metoxifenil) -2-oxoetil] -5-metil-2,4-dioxo-6- (2H- 1,2,3-triazol-2-il) -1,4-dihidrotieno [2,3-d] pirimidin-3 (2H) -il} -N-isopropilpropanamida (0,20 g, 0,38 mmol) en THF (0,76 ml)) a temperatura ambiente se añadió trietilamina (1,05 ml, 7,57 mmol). El catalizador RuCl [(S, S) -Tsdpen] (mesitileno) (2,35 mg, 0,00378 mmol) se añadió a la solución en agitación, seguido de la

adición gota a gota de ácido fórmico (0,285 ml, 7,57 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente y el progreso de la reacción se controló mediante HPLC. Después de 12 h, se observó el consumo completo de material de partida. Se añadió agua para provocar que el producto precipite desde la solución. El sólido se filtró, se lavó con agua, se secó y se recogió para proporcionar el producto bruto. El precipitado resultante se disolvió en acetato de etilo, se trató con sulfato de sodio y DARCO y se filtró a través de magnesol, eluyendo con acetato de etilo y seguido de lavado con DCM. Después de la evaporación de los solventes, el producto deseado, (2R) -2- {1 - [(2R) -2- (5-fluoro-2-metoxifenil) -2-hidroxietil] -5-metil-2,4-dioxo-6- (2H-1,2,3-triazol-2-il) -1,4-dihidrotieno [2,3-d] pirimidin-3 (2H) -il} -N-isopropilpropanamida, **I-400**, se obtuvo como sólido blanco (0,10 g; Rendimiento = 51%). La pureza quiral determinada por HPLC quiral era 98,3 a 99,3% ee. El espectro de RMN fue consistente con la estructura deseada.

[00171] Ejemplo 2: Descripción de la síntesis del compuesto I-095

[00172] 2- {1 - [(2R) -2- (2-Cianoetoxi) -2- (5-fluoro-2-metoxifenil) etil] -5-metil-2,4-dioxo-6- (2H- 1,2,3-triazol-2-il) -1,4-dihidrotieno [2,3-d] pirimidin-3 (2H) -il} -N-isopropil-2-metilpropanamida (compuesto I-095) fue sintetizado en general de acuerdo con el Esquema 3 a continuación. Las reacciones se controlaron mediante HPLC analítica o ^1H NMR a 400 MHz en CDCl_3 .

Esquema 3: Esquema sintético para la preparación del compuesto I-095



[00173] Ejemplo 2.2: Preparación de 2- {1 - [(2R) -2- (2-cianoetoxi) -2- (5-fluoro-2-metoxifenil) etil] -5-metil-2,4 de terc-butilo -dioxo-6- (2H-1,2,3-triazol-2-il) -1,4-dihidrotieno [2,3-d] pirimidin-3 (2H) -il} -2-metilpropanoato (compuesto 24)

[00174] Se añadió hidróxido de potasio acuoso al 43% (21 μ L, 23 μ mol, 26% en moles) a una solución agitada a 0 ° de tert-butil 2- {1 - [(2R) -2- (5-fluoro) -2-metoxifenil) -2-hidroxietil] -5-metil-2,4-dioxo-6- (2H-1,2,3-triazol-2-il) -1,4-dihidrotieno [2,3-d] pirimidin-3 (2H) -il} -2-metilpropanoato (compuesto **23**, 50 mg, 89 μ mol) (tiempo de retención de HPLC = 4,870 min) y 2-propenonitrilo (600 μ L, 9,13 mmol, 5 eq) en acetonitrilo (5 ml). La mezcla se dejó en agitación durante 1,5 horas. La HPLC indicó una conversión del 97% al éter **24** (tiempo de retención = 4,978 min) con una pequeña cantidad de alcohol de partida **23** restante (3%). La mezcla se dejó en agitación durante una hora adicional a 0 °C. La HPLC indicó una conversión similar, por lo que la reacción se inactivó con agua (10 ml) a 0 °C. La mezcla se dejó agitar durante 30 min. El sólido que se formó se aisló por filtración y se secó en condiciones ambientales durante la noche para dar el compuesto **24** (50 mg, 91%) en forma de un sólido de color tostado. La HPLC indicó una pureza del 95%. ^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 8.16 (s, 2H), 7.16 (m, 2H), 7.00

(m, 1H), 5.16 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 4.08 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.51 (m, 2H), 2.69 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.38 (s, 9 H).

[00175] Ejemplo 2.3: Preparación de 2- {1 - [(2R) -2- (2-cianoetoxi) -2- (5-fluoro-2-metoxifenil) etil] -5-metil-2,4-dioxo- Ácido 6- (2H-1,2,3-triazol-2-il) -1,4-dihidrotieno [2,3-d] pirimidin-3 (2H) -il} -2-metilpropanoico (compuesto 25)

[00176] Se añadió ácido fórmico (3,0 ml, 80 mmol, 5 vol) a un vial de 2 dram que contenía una mezcla del compuesto **24** (0,580 g, 0,947 mmol) y etanol (3,0 ml, 51 mmol, 5 vol). La mezcla se dejó en agitación en un bloque de calentamiento a 80 °C durante la noche. La HPLC después de 18 horas indicó una conversión del 96%. Después de 6 horas adicionales, la conversión alcanzó el 99%. La mezcla se concentró hasta la mitad del volumen original, se diluyó con agua (5 ml) y se dejó en agitación durante la noche. El sólido de color tostado claro que se formó se aisló por filtración y se lavó con agua para dar el compuesto **25** (465 mg, 88%) en forma de un sólido de color tostado. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.38 (sa, 1H), 8.17 (m, 2H), 7.16 (m, 2H), 6.99 (m, 1H), 5.15 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 4.08 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.52 (m, 2H), 2.69 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.52 (s ancho, 3H), 1.64 (d, J = 3.8 Hz, 6 H).

[00177] Ejemplo 2.4: Preparación de 2- {1 - [(2R) -2- (2-cianoetoxi) -2- (5-fluoro-2-metoxifenil) etil] -5-metil-2,4-dioxo- 6- (2H-1,2,3-triazol-2-il) -1,4-dihidrotieno [2,3-d] pirimidin-3 (2H) -il} -N-isopropil-2-metilpropanamida (compuesto 1 -095)

[00178] El compuesto **24** (252 mg, 0,45 mmol) (tiempo de retención de HPLC = 3,913 min) y HATU (207 mg, 0,54 mmol, 1,2 eq.) se añadió a un vial de 1 dram, seguido de cloruro de metileno (0,76 ml) y 2-propanamina (116 µL, 1.35 mmol, 3 eq.). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se volvió muy oscura con la adición de la amina. La HPLC después de 18 horas indicó ~ 95% de conversión. La mezcla se dejó en agitación durante 4 horas. HPLC indicó la conversión completa. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y se lavó con agua, HCl acuoso 1N, agua, bicarbonato sódico saturado y salmuera (10 ml cada uno). La capa orgánica se secó luego con sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. La mezcla se cargó en tierra de diatomeas con diclorometano y se secó por succión. El material se purificó mediante MPLC de fase inversa (C18aq Gold (Isco, 50 g de HP C18), 35-100% de MeCN en agua que contenía TFA al 0,1%, 40 ml / min, 13 volúmenes de columna). Las fracciones más puras que contienen el producto se combinaron y se extrajeron con acetato de etilo (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato de sodio saturado y salmuera (20 ml de cada). La capa orgánica se secó luego con sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. El producto puro se disolvió en una pequeña cantidad de metanol y se concentró para eliminar el disolvente residual. El material se colocó a alto vacío durante la

noche. El compuesto **I-095** (160 mg, 59%) se aisló como un sólido amorfo blanco. La HPLC dio una pureza muy alta y la HPLC quiral mostró un 98,6% de ee para el enantiómero R. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.15 (s, 2H), 7.24 (dd, J = 9.2, 3.1 Hz, 1H), 7.13 (m, 2H), 6.99 (m, 1 H), 5.15 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.85 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.52 (m, 2H), 2.69 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.63 (d, J = 8.9 Hz, 6 H), 1.00 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 1.02 (d, J = 4.8 Hz, 3H).

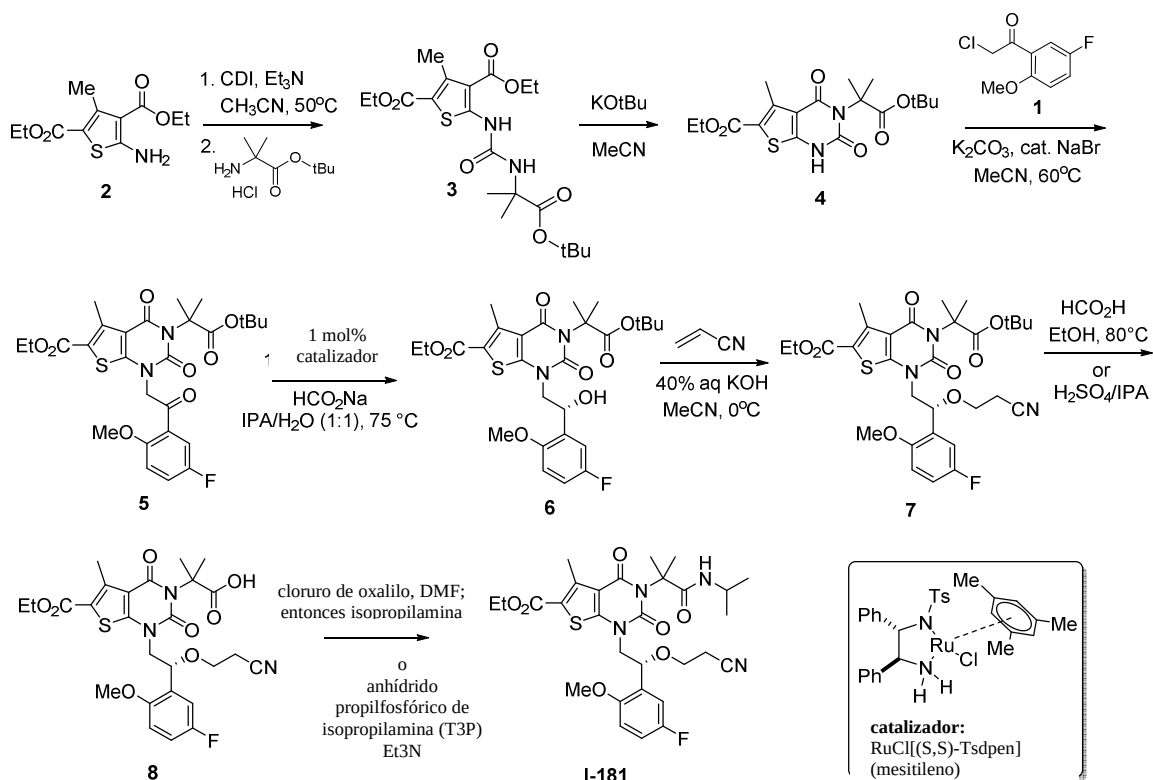
[00179] Ejemplo 3: Descripción de la síntesis del Compuesto I-181

[00180] Etilo 1 - [(2R) -2- (2-cianoetoxi) -2- (5-fluoro-2-metoxifenil) etil] -3- [2-(isopropilamino) -1,1-dimetil-2- oxoetil] -5-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno [2,3-d] pirimidin-6-carboxilato (compuesto I-181) se sintetizó en general de acuerdo con el Esquema 4 a continuación. Las reacciones se controlaron mediante HPLC analítica o ¹H NMR a 400 MHz en CDCl₃.

[00181] Analytical HPLC conditions used an AGILENT 1100 HPLC, AGILENT ZORBAX XDB C18 50 x 4.6 mm, 1.8 micron column. Solvent A: water (0.1% TFA); Solvent B: acetonitrile (0.07% TFA); Gradient: 5 min., 95% A to 90% B, 1 min. hold, then recycle to 95% A; UV detection at 214 and 254 nm. The reported percent area was determined at 214 nm.

[00182] La determinación quiral se realizó sobre productos intermedios en una columna CHIRALCEL IA-3, con condiciones a 2-12% de IPA / hexanos, 30 minutos, 1,0 ml / min, temperatura de columna de 30°C, detección a 220 nm.

[00183] Se realizó la determinación quiral sobre el producto final **I-181** en una columna (R, R) -Whelk-01 con condiciones a 5-75% de EtOH / hexanos, 30 minutos, 1.0 ml / min, columna a 30 ° C temperatura, detección a 220 nm.

Esquema 4: Esquema sintético para la preparación del compuesto I-181

[00184] Ejemplo 3.2: Preparación de 5 - {[2-terc-butoxi-1,1-dimetil-2-oxoetil] carbamoil} amino} -3-metiltiofeno-2,4-dicarboxilato de dietilo (compuesto 3)

[00185] Una mezcla heterogénea agitada de 5-amino-3-metiltiofeno-2,4-dicarboxilato de dietilo (compuesto 2, 9,00 g, 35,0 mmol) en acetonitrilo seco (45 ml) en nitrógeno se trató con CDI (7,09 g, 43,7 mmol) seguido de trietilamina (24,4 ml, 175 mmol). La mezcla se calentó a 50 ° C. La mezcla homogénea resultante se agitó a 50 °C durante 4 horas, momento en el que la HPLC indicó la conversión completa en el intermediario de acil imidazol. La HPLC se realizó en alícuotas de la mezcla inactivada con morfolina. Se añadió clorhidrato de 2-metilalaninato de terc-butilo (8,56 g, 43,7 mmol) para formar una mezcla ligeramente heterogénea. La mezcla se agitó a 50 °C durante 1,5 horas. La agitación se continuó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua (100 ml) y los sólidos resultantes se filtraron, se lavaron con agua (6 x 30 ml) y se secaron en un horno de vacío a 40 °C durante el fin de semana para dar el compuesto 3 (15,55 g, 100 %) como un sólido blanco. La HPLC indicó una pureza superior al 99% (5,44 minutos de tiempo de retención). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ Ppm 10.60 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 4.33 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 4.22 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.37 (s, 9H), 1.38-1.24 (m, 12H).

[00186] Ejemplo 3.3: Preparación de 3- (2-terc-butoxi-1,1-dimetil-2-oxoetil) -5-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno de etilo [2 , 3-d] -pirimidina-6-carboxilato (compuesto 4)

[00187] Una mezcla heterogénea agitada del compuesto **3** (12,00 g, 27,12 mmol) en acetonitrilo seco (120 ml) bajo nitrógeno se trató con terc-butóxido de potasio (6,08 g, 54,2 mmol). La mezcla tostada, casi homogénea, se agitó a temperatura ambiente. En minutos, la mezcla se volvió turbia. La HPLC después de un tiempo de reacción de 12 minutos mostró ~ 2% del compuesto **3** restante, con 80% de compuesto **4** y ~ 8% de subproducto ácido resultante de la hidrólisis del éster etílico del compuesto **4**. Después de 20 minutos de reacción, la reacción se apagó rápidamente con ácido cítrico acuoso 0,05 M (~ 550 ml, ~ 27 mmol). La mezcla se aclaró durante esta adición, y el producto precipitó para dar una suspensión espesa. La mezcla se agitó durante 8-10 minutos, y los sólidos se filtraron, se lavaron con agua (5 x 120 ml) y se secaron en un horno de vacío a 45 °C durante el fin de semana para dar el compuesto **4** (8,75 g, 77%) como un sólido blanco. La HPLC indicó una pureza del 94,1% (4,75 minutos de tiempo de retención). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.38 (s, 1H), 4.26 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 1.63 (s, 6H), 1.36 (s, 9H), 1.28 (t, J = 6,9 Hz, 3H).

[00188] Ejemplo 3.4: Preparación de 3- (2-terc-butoxi-1,1-dimetil-2-oxoetil) -1- [2- (5-fluoro-2-metoxifenil) -2-oxoetil] -5 de etilo -metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno [2,3-d] pirimidina-6-carboxilato (compuesto 5)

[00189] Una suspensión gruesa y agitada del compuesto **4** (2,00 g, 5,04 mmol) en acetonitrilo seco (36 ml) en nitrógeno se trató secuencialmente con 2-cloro-1- (5-fluoro-2-metoxifenil) etanona (compuesto **1**, 1,23 g, 6,05 mmol), NaBr (52 mg, 0,50 mmol) y K₂CO₃ (1,74 g, 12,6 mmol) mientras se calienta a 60 °C. Durante el calentamiento, fue necesario mantener la reacción en agitación. La mezcla heterogénea de color amarillo pálido resultante se agitó a 60 °C durante la noche y se controló por HPLC para el consumo del compuesto **4**. A las 24 horas, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (40 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml + 25 mL). La fase orgánica combinada se lavó con agua (25 ml) y salmuera (15 ml), se secó sobre MgSO₄, se concentró y se secó a vacío para dar el producto bruto. El producto bruto se trituroó luego con EtOH (12 ml) con sonicación y se filtró. Los sólidos se lavaron con EtOH (4 x 3 ml) y se secaron en un horno de vacío a 40 °C durante el fin de semana para dar el compuesto **5** (2.51 g, 88%) como un sólido amarillo débil. La HPLC indicó una pureza del 98,5% (5,87 min r.t.). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,58 (m, 1 H), 7,50 (dd, J = 9,0, 3,3 Hz, 1 H), 7,35 (dd, J = 9,0, 3,9 Hz, 1 H), 5,35 (s, 2H), 4.25 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 1.63 (s, 6H), 1.35 (s, 9H), 1.26 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

[00190] Ejemplo 3.5: Preparación de Etil 3- (2-terc-butoxi-1,1-dimetil-2-oxoetil) -1 - [(2R) -2- (5-fluoro-2-metoxifenil) -2- hidroxietil] -5-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno [2,3-d] pirimidin-6-carboxilato (compuesto 6)

[00191] Una suspensión gruesa, agitada del compuesto 5 (5,40 g, 9,60 mmol) en alcohol isopropílico / agua (1: 1, 22 ml) en nitrógeno se calentó a 50 °C y se trató con formiato de sodio (3,26 g, 48,0 mmol) y RuCl [(S, S) -Tsdpen] (mesitileno) (60,0 mg, 0,0964 mmol). La mezcla resultante se calentó a 75 °C, momento en el que la mayoría de los sólidos se habían disuelto. La mezcla se agitó vigorosamente durante 2 horas, en cuyo punto la HPLC indicó una reacción completa. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se añadió en porciones a agua (~ 150 ml) y se agitó durante 15 minutos. Los sólidos resultantes (también se formó algo de material pegajoso) se aislaron por filtración, enjuagando y lavando con ~ 5% de acetonitrilo / agua (2 x 50 ml). La filtración se volvió lenta y se asentó una cantidad significativa de residuos pegajosos. Debido al residuo pegajoso, puede ser necesario hacer un tratamiento acuoso y luego lavar a través de una almohadilla de MAGNESOL. Los sólidos se secaron en el horno de vacío a 40 ° C durante la noche para dar el compuesto **6** (5,24 g, 97%) como una espuma de color marrón claro. Una porción de este sólido (2,41 g) se recogió en un mínimo de diclorometano y se lavó abundantemente a través de una almohadilla de MAGNESOL (7,5 g) usando diclorometano (~75 ml) como eluyente. El filtrado se concentró y se secó a alto vacío para proporcionar una recuperación cuantitativa del producto como una espuma beige (se eliminaron las impurezas oscuras). La HPLC indicó una pureza del 98,9% (5,59 minutos de tiempo de retención). HPLC quiral, 96,3% ee. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.24 (dd, J = 9.3, 3.0 Hz, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.92 (dd, J = 9.3, 4.5 Hz, 1H), 5.84 (d, J = 4,5 Hz, 1 H), 5,30 (m, 1 H), 4,28 (m, 2 H), 3,98 (m, 2 H), 3,69 (s, 3 H), 2,72 (s, 3 H), 1,60 (s, 3 H) , 1.58 (s, 3H), 1.37 (s, 9H), 1.30 (t, J = 7 Hz, 3H).

[00192] Ejemplo 3.6: Preparación de Etil 3- (2-terc-butoxi-1,1-dimetil-2-oxoetil) -1 - [(2R) -2- (2-cianoetoxi) -2- (5-fluoro) -2-metoxi-fenil) etil] -5-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno [2,3-d] pirimidin-6-carboxilato (compuesto 7)

[00193] Una mezcla agitada del compuesto **6** (2,77 g, 4,90 mmol) en acetonitrilo (28 ml) en nitrógeno se enfrió a 0-5 °C y se trató con acrilonitrilo (1,61 ml, 24,5 mmol) seguido de 40% de KOH acuoso (150 µL, 1,5 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0-5 °C y se controló mediante HPLC para el consumo del compuesto **6**. A las 3 horas, la mezcla se diluyó gota a gota con agua (80 ml) y se extrajo con EtOAc (80 ml). La fase orgánica se lavó con agua (50 ml) y salmuera (25 ml), se secó sobre MgSO₄, se concentró y se secó al vacío. El producto bruto [3,01 g de espuma marrón claro con 93,8% de pureza por HPLC, 93% de rendimiento] se combinó con un lote similar de producto y se purificó por

cromatografía en gel de sílice (cartucho de 40 g, 10-30% de eluyente EtOAc / hexanos) para dar 86 % (rendimiento promedio combinado) del compuesto 7 como una espuma blanca. La cromatografía en gel de sílice se usó para proporcionar una mejora en la pureza en esta etapa dado que los intentos iniciales de triturar o cristalizar habían fallado en la serie quirál. La HPLC indicó una pureza del 96,4% (5,67 minutos de tiempo de retención). HPLC quirál, 96.8% ee. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.20 (dd, J = 9.3, 3.0 Hz, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.00 (dd, J = 9.0, 4.2 Hz, 1H), 5.15 (m, 1H), 4.28 (m, 2 H), 4.23 (m, 1 H), 4.00 (m, 1 H), 3.71 (s, 3 H), 3.50 (m, 2 H), 2.71 (s, 3 H), 2.68 (m, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.37 (s, 9H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[00194] Ejemplo 3.7: Preparación de 2- {1 - [(2R) -2- (2-cianoetoxi) -2- (5-fluoro-2-metoxifenil) etil] -6- (etoxicarbonil) -5-metil- Ácido 2,4-dioxo-2,4-dihidrotieno [2,3-d] pirimidin-3 (2H) -il} -2-metilpropanoico (compuesto 8)

[00195] El compuesto 8 se preparó como se describe a continuación, mediante métodos que usan ácido fórmico (Ejemplo 3.7a) o ácido sulfúrico (Ejemplo 3.7b).

[00196] Ejemplo 3.7a: Preparación del compuesto 8 usando ácido fórmico

[00197] Una mezcla agitada del compuesto 7 (4,87 g, 7,88 mmol) en EtOH (24 ml) en nitrógeno se trató con ácido fórmico (24 ml), y la mezcla se calentó a reflujo suave (78-80 °C) y se controló por HPLC para el consumo del compuesto 7. A las 48 horas, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante la noche para permitir que el producto precipitara. Los sólidos resultantes se aislaron por filtración, se enjuagaron con agua (3 x 15 ml) y se lavaron con agua (4 x 20 ml), y se secaron en el horno de vacío a 45 °C durante la noche para dar el compuesto 8 (3,33 g, 75%) como un sólido blanco. La HPLC indicó una pureza del 98,1% (4,49 min de tiempo de retención). El filtrado se extrajo con EtOAc (50 ml) y la fase orgánica se lavó con agua (25 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró y se secó al vacío para dar un producto bruto adicional (77% de pureza HPLC). Estos sólidos se suspendieron en alcohol isopropílico (9,5 ml, 10 V) durante 1 hora, se filtraron, se lavaron con alcohol isopropílico (4 x 1 ml) y se secaron en un horno de vacío a 45 °C durante la noche para dar el compuesto 8 adicional (655 mg, 14%) como un sólido blanco. HPLC, 93,2% de pureza (4,48 minutos de tiempo de retención).

[00198] Ejemplo 3.7b: Preparación del compuesto 8 utilizando ácido sulfúrico

[00199] Una mezcla agitada del compuesto 7 (199 mg, 0,322 mmol) en alcohol isopropílico (1 ml) en un pequeño vial se trató con ácido sulfúrico 9 M (1 ml) gota a gota. La suspensión espesa, blanca y espesa se agitó a temperatura ambiente y se controló el consumo del compuesto 7. Se añadieron alcohol isopropílico adicional (0,5 ml) y H₂SO₄

concentrado (2-3 gotas) para diluir la suspensión y completar la reacción. A las 44 horas, la mezcla de reacción se añadió gota a gota a agua (8 ml), se enjuagó con agua adicional (4 ml) y la suspensión se agitó durante varios minutos. Los sólidos se aislaron por filtración, se lavaron con agua (4 x 3 ml) y se secaron en un horno de vacío a 45 °C durante la noche para dar el compuesto **8** (165 mg, 91%) como un sólido blanco. La HPLC indicó una pureza del 97,3% (4,47 min de tiempo de retención). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.39 (s, 1H), 7.20 (dd, J = 9.3, 3.0 Hz, 1H), 7.14 (td, J = 8.4, 3.0 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 9.0, 4.2 Hz, 1H), 5.14 (m, 1H), 4.28 (m, 2H), 4.18 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.50 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.68 (m, 2H), 1.63 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[00200] Ejemplo 3.8: Preparación de 1 - [(2R) -2- (2-cianoetoxi) -2- (5-fluoro-2-metoxifenil) etil] -3- [2- (isopropilamino) -1,1 de etilo -dimetil-2-oxoetil] -5-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno [2,3-d] pirimidin-6-carboxilato (I-181)

[00201] El Compuesto **I-181** se preparó con métodos que usan cloruro de ácido (Ejemplo 3.8a) y anhídrido propilfosfónico (Ejemplo 3.8b).

[00202] Ejemplo 3.8a: Preparación del compuesto I-181 usando ácido clorhídrico

[00203] Se cargó un matraz secado a la llama compuesto **8** (225 mg, 0,401 mmol) y diclorometano seco (2,2 ml) en nitrógeno, y la suspensión blanca agitada se trató con cloruro de oxalilo (35,6 µL, 0,421 mmol) gota a gota seguido de catalizador DMF (6,2 µL, 0,080 mmol). Se produjo evolución de gas, la mezcla se diluyó inicialmente y luego se formó un precipitado blanco. La suspensión espesa resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 2 horas, en cuyo punto la HPLC (alícuota inactivada en MeOH para formar el éster metílico) indicó que quedaba <5% del compuesto **8**. La mezcla se trató con isopropilamina (171 µL, 2,00 mmol) rápidamente mediante una jeringa debajo de la línea de disolvente para dar una mezcla homogénea. El matraz se selló y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche, aunque la HPLC indicó una reacción casi completa a los 15 minutos. La reacción se diluyó con diclorometano (20 ml), se lavó con agua (2 x 15 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y se secó al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (cartucho de 40 g, eluyente EtOAc al 35-55% / hexanos) y las fracciones del producto se reunieron, se concentraron y se evaporaron de MeOH varias veces para dar el compuesto **I-181** (226 mg, 94%) como un sólido blanco. La HPLC indicó una pureza del 99,7% (4,76 minutos de tiempo de retención). HPLC quiral, > 99% ee.

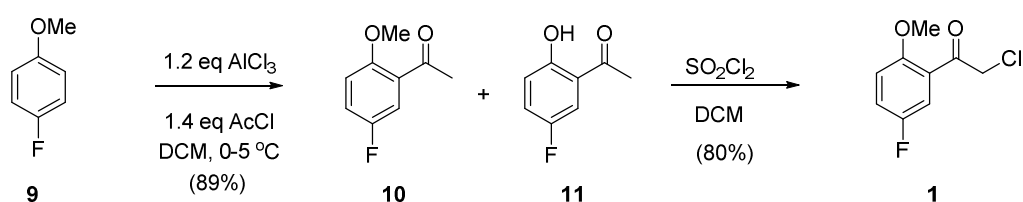
[00204] Ejemplo 3.8b: Preparación del Compuesto I-181 usando anhídrido propilfosfónico

[00205] Una suspensión agitada del compuesto **8** (100 mg, 0,178 mmol) en diclorometano seco (1,0 ml) en nitrógeno se trató con trietilamina (74,4 μ L, 0,534 mmol) gota a gota. Una vez que la mezcla hubo aclarado, se añadieron gota a gota isopropilamina (75,8 μ L, 0,890 mmol) y anhídrido propilfosfónico (50% en EtOAc, 159 μ L, 0,267 mmol) (se creó una ligera exotermia) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. La HPLC indicó una conversión del $\sim$ 88% a los 15 minutos, pero hubo pocos cambios durante la noche. A las 18 horas, se añadieron isopropilamina adicional (15 μ L, 1 eq.) y anhídrido propilfosfónico (53 μ L, 0,5 eq.), y la mezcla se agitó durante 1,5 horas, se diluyó con diclorometano (15 mL) y se lavó con agua (2 x 10 ml) y salmuera (5 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró y secó al vacío. La purificación por cromatografía radial (rotor de gel de sílice de 2000 micrómetros, eluyente de 60% de EtOAc / hexanos) dio el compuesto **I-181** (108 mg, 100%) como una película blanca. La HPLC indicó una pureza del 99,7% (4,75 minutos de tiempo de retención). HPLC quiral, > 99% ee. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.20 (dd, $J = 9.2, 3.2$ Hz, 1H), 7.15 (m, 2H), 6.99 (dd, $J = 9.2, 4.4$ Hz, 1H), 5.13 (m, 1H), 4.28 (m, 2 H), 4.10 (m, 1 H), 4.00 (m, 1 H), 3.83 (m, 1 H), 3.71 (s, 3 H), 3.53 (m, 1 H), 3.46 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.68 (m, 2H), 1.62 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.30 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.99 (t, $J = 6.2$ Hz, 6H).

[00206] Ejemplo 3.9: Preparación en dos etapas de 2-cloro-1- (5-fluoro-2-metoxifenil) etanona (compuesto 1)

[00207] El Compuesto **1** en el Esquema 4 se preparó generalmente en un procedimiento de dos etapas según el Esquema 5 a continuación.

Esquema 5: Esquema sintético para la preparación del Compuesto 1 del Esquema 4



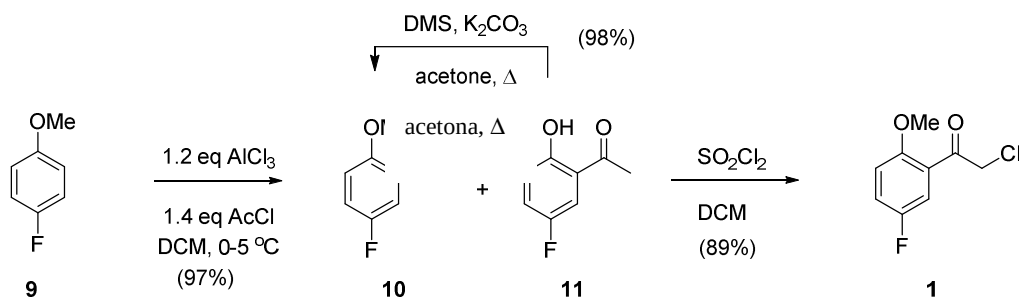
[00208] Etapa 1. Se cargó un matraz de reacción con camisa de tres cuellos de 125 ml equipado con una sonda de temperatura y un balón de nitrógeno con cloruro de aluminio (12,7 g, 95,1 mmol) y diclorometano (50 ml). Esta mezcla se enfrió a $1-2^\circ\text{C}$ y se añadió 4-fluoroanisol (compuesto **9**, 8,98 ml, 79,3 mmol) lentamente durante un período de 30 minutos para mantener la temperatura por debajo de 5°C . Después de que la mezcla se volvió a enfriar a $1-2^\circ\text{C}$, se añadió cloruro de acetilo puro (7,89 ml, 111 mmol) gota a gota durante un período de 30 minutos, manteniendo la temperatura por debajo de 5°C . La reacción se dejó agitar a $1-2^\circ\text{C}$ durante 18 horas.

[00209] Un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 1 L equipado con una sonda de temperatura y un agitador mecánico se cargó con hidróxido de sodio (20,2 g, 504 mmol) y agua (200 ml) seguido de la lenta adición de ácido acético (28,7 ml, 504 mmol) mientras se enfría en un baño de hielo. La mezcla homogénea de Friedel-Crafts se diluyó con diclorometano (25 ml) y se añadió lentamente gota a gota mediante una cánula a esta solución fría (0-5 ° C) de acetato de sodio a una velocidad que mantenía la temperatura por debajo de 8 ° C. Se añadió diclorometano (100 ml) después de que se completara la adición y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 60 minutos. Esta solución se transfirió a un embudo de adición, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con NaOH 1N (3 x 75 ml), se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentraron. Esto proporcionó 11.9 g (89% de rendimiento, 96% de área) del compuesto 10 como un aceite. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,64 (s, 3 H) 3,92 (s, 3 H) 6,94 (dd, J = 9,09, 4,04 Hz, 1 H) 7,18 (ddd, J = 9,09, 7,33, 3,28 Hz, 1 H) 7,48 (dd, J = 8,97, 3,16 Hz, 1 H); Tiempo de retención de HPLC: 3,39 min; MS (ESI +) para C₉H₉FO₂ m / z 169,1 (M + H) +.

[00210] Etapa 2. Un matraz de fondo redondo de tres cuellos y 100 ml equipado con un embudo de adición ecualizado a presión, sonda de temperatura y un balón de nitrógeno se cargó con el compuesto **10** Esquema 5 (11,9 g, 70,8 mmol), metanol (11 ml) y diclorometano (36 ml). Esta solución se enfrió en un baño de hielo a ~ 5 ° C y se añadió gota a gota una solución de cloruro de sulfurilo (8,0 ml, 99 mmol) en diclorometano (14 ml) para mantener la temperatura de reacción por debajo de 15 ° C. Una vez completada la adición, se retiró el baño de hielo y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 hora. Esta mezcla se enfrió a 0-5 °C y se añadió gota a gota una solución de agua (12 ml) y etanol (47,6 ml) durante un período de 20 minutos. Este material se transfirió a un matraz de 500 ml y se concentró a vacío hasta que se eliminó el diclorometano, dando como resultado una suspensión que contenía un precipitado blanco. Este sólido se recogió y se lavó con etanol al 75% / agua (2 x 20 ml) y agua (2 x 20 ml). El material se secó en una prensa de nitrógeno para proporcionar 11,6 g (80% de rendimiento, 98% de área) del compuesto **1** como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,96 (s, 3 H) 4,80 (s, 2 H) 6,98 (dd, J = 9,09, 4,04 Hz, 1 H) 7,17 - 7,32 (m, 1 H) 7,62 (dd, J = 8,84, 3,28 Hz, 1 H); Tiempo de retención de HPLC: 3,73 min. MS (ESI +) para C₉H₈ClFO₂ m / z 203.0 (M + H) +.

[00211] Ejemplo 3.10: Preparación en tres etapas de 2-cloro-1- (5-fluoro-2-metoxifenil) etanona (compuesto 1)

[00212] El Compuesto 1 en el Esquema 4 se preparó generalmente en un procedimiento de tres etapas según el Esquema 6 a continuación.

Esquema 6: Esquema sintético para la preparación del Compuesto 1 del Esquema 4

[00213] Etapa 1. Se cargó un matraz de reacción con camisa de tres cuellos de 125 ml equipado con una sonda de temperatura y un balón de nitrógeno con cloruro de aluminio (12,7 g, 95,1 mmol) y diclorometano (50 ml). Esta mezcla se enfrió a $1-2^\circ\text{C}$ y se añadió 4-fluoroanisol (compuesto 9, 8,98 ml, 79,3 mmol) lentamente durante un período de 30 minutos para mantener la temperatura por debajo de 5°C . Después de que la mezcla se volvió a enfriar a $1-2^\circ\text{C}$, se añadió cloruro de acetilo puro (7,89 ml, 111 mmol) gota a gota durante un período de 30 minutos, manteniendo la temperatura por debajo de 5°C . La reacción se dejó agitar a $1-2^\circ\text{C}$ durante 18 horas.

[00214] Se colocó un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 1 l equipado con una sonda de temperatura y un agitador mecánico con hidróxido de sodio (20,2 g, 504 mmol) y agua (200 ml) seguido de la lenta adición de ácido acético (28,7 ml, 504 mmol) mientras se enfría en un baño de hielo. La mezcla homogénea de Friedel-Crafts se diluyó con diclorometano (25 ml) y se añadió lentamente gota a gota mediante una cánula a esta solución fría ($0-5^\circ\text{C}$) de acetato de sodio a una velocidad que mantenía la temperatura por debajo de 8°C . Se añadió diclorometano (100 ml) después de que se completara la adición y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 60 minutos. Esta solución se transfirió a un embudo de adición, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml). Los compuestos orgánicos se combinaron, se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentraron. Esto proporcionó 13.0 g (97% de rendimiento, 98% de área) de una mezcla 4.1: 1 de 1- (5-fluoro-2-metoxifenil) etanona (compuesto 10) y 1- (5-fluoro-2-hidroxifenil) etanona (compuesto 11) como un aceite.

[00215] Compuesto 10: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,64 (s, 3H) 3,92 (s, 3H) 6,94 (dd, $J = 9,09, 4,04$ Hz, 1H) 7,18 (ddd, $J = 9,09, 7,33, 3,28$ Hz, 1H) 7,48 (dd, $J = 8,97, 3,16$ Hz, 1 H); Tiempo de retención de HPLC: 3,39 min; MS (ESI +) para $\text{C}_9\text{H}_9\text{FO}_2$ m/z 169,1 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

[00216] Compuesto 11: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,64 (s, 3 H) 6,98 (dd, $J = 9,09, 4,55$ Hz, 1 H) 7,17 - 7,30 (m, 1 H) 7,42 (dd, $J = 8,84, 3,03$ Hz, 1 H) 12,00 (s, 1 H); Tiempo de retención de HPLC: 3,37 min.; MS (ESI $^+$) para $\text{C}_8\text{H}_7\text{FO}_2$ m/z 153.0 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

[00217] Etapa 2. La mezcla 4,1:1 del compuesto **10** (10,4 g, 61,8 mmol) y compuesto 11 (2,54 g, 16,5 mmol) se disolvió en acetona (50 ml) y carbonato de potasio (2,50 g, 18,1 mmol) y se añadieron dimetilsulfato (0,25 ml, 2,6 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 18 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua (20 ml). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se repartió entre diclorometano y salmuera (50 ml de cada uno). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). Los compuestos orgánicos se combinaron, se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentraron. Esto proporcionó 13,0 g (98% de rendimiento, 97% de área) del compuesto **10** como un aceite amarillo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,64 (s, 3 H) 3,92 (s, 3 H) 6,94 (dd, $J = 9,09, 4,04$ Hz, 1 H) 7,18 (ddd, $J = 9,09, 7,33, 3,28$ Hz, 1 H) 7,48 (dd, $J = 8,97, 3,16$ Hz, 1 H); Tiempo de retención de HPLC: 3,39 min; MS (ESI^+) para $\text{C}_9\text{H}_9\text{FO}_2$ m/z 169,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[00218] Etapa 3. Un matraz de fondo redondo de tres bocas y 100 ml equipado con un embudo de adición ecualizado a presión, sonda de temperatura y un balón de nitrógeno se cargaron con el compuesto **10** (13,0 g, 77,3 mmol), metanol (12 ml) y diclorometano (40 ml). Esta solución se enfrió en un baño de hielo a 5 ° C y se añadió gota a gota una solución de cloruro de sulfurilo (8,8 ml, 110 mmol) en diclorometano (16 ml) para mantener la temperatura de reacción por debajo de 10 °C. Una vez completada la adición, se retiró el baño de hielo y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a 0-5 °C y se añadió gota a gota una mezcla de agua (13 ml) y etanol (52,0 ml) durante un período de 20 minutos. Este material se transfirió a un matraz de 500 ml y se concentró a vacío hasta que se eliminó el diclorometano, dando como resultado una suspensión que contenía un precipitado blanco. Este sólido se recogió, se lavó con etanol al 75% / agua (2 x 20 ml) y agua (2 x 20 ml). El material se secó en una prensa de nitrógeno para proporcionar 14,0 g (89% de rendimiento, 99% de área) del compuesto **1** como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3,96 (s, 3 H) 4,80 (s, 2 H) 6,98 (dd, $J = 9,09, 4,04$ Hz, 1 H) 7,17 - 7,32 (m, 1 H) 7,62 (dd, $J = 8,84, 3,28$ Hz, 1 H); Tiempo de retención de HPLC: 3,73 min. MS (ESI^+) para $\text{C}_9\text{H}_8\text{ClFO}_2$ m/z 203,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[00219] Ejemplo 4: Descripción de la síntesis del compuesto I-191

[00220] 2-{1-[(2R)-2-(2-Cianoetoxi)-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)etil]-5-metil-2,4-dioxo-6-(1H-pirazol-1-il)-1,4-dihidrotieno [2,3-d] pirimidin-3 (2H)-il}-N-isopropil-2-metilpropanamida (compuesto **I-191**) se sintetizó generalmente según el Esquema 7 a continuación. Las reacciones se controlaron mediante HPLC analítica o ^1H NMR a 400 MHz en CDCl_3 .

[00225] A una suspensión bien agitada de 2-amino-4-metil-5- (1H-pirazol-1-il) tiofeno-3-carboxilato de etilo (compuesto **12**, 1,0 g, 4,0 mmol) y CDI (0,806 g), 4,97 mmol) en acetonitrilo seco (5,0 ml) en atmósfera de nitrógeno se añadió trietilamina (2,77 ml, 19,9 mmol) mediante una jeringa. La reacción se calentó luego a 50 °C durante 3 horas. Después, se añadió hidrocloreto de 2-metilalaninato de terc-butilo sólido (0,973 g, 4,97 mmol) y se continuó la agitación a 50 °C durante 1 hora, seguido de enfriamiento a temperatura ambiente y agitación durante 72 horas. La reacción se diluyó con agua (5 ml), se agitó durante 2 horas y se formó un precipitado. Los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con agua (3 x 5 ml) y se secaron al vacío. Esto proporcionó 1,59 g (92% de rendimiento, 96% de área) de compuesto **13** como un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.41 (t, J = 7.07 Hz, 3 H) 1.49 (s, 9 H) 1.59 (s, 3 H) 1.61 (s, 3 H) 2.22 (s, 3 H) 4.37 (q, J = 7.07 Hz, 2 H) 5.70 (s, 1 H) 6.42 (t, J = 2.15 Hz, 1 H) 7.56 (dd, J = 2.27, 0.51 Hz, 1 H) 7.71 (dd, J = 2.02, 0.51 Hz, 1 H) 10.76 (s, 1 H); Tiempo de retención de HPLC: 4,68 min; MS (ESI⁺) para C₂₀H₂₈N₄O₅S m/z 437,1 (M+ H)⁺.

[00226] Ejemplo 4.3: Preparación de 2-Metil-2- [5-metil-2,4-dioxo-6- (1H-pirazol-1-il) -1,4-dihidrotieno-[2,3- d] pirimidin-3 (2H) -il] propanoato de terc-butilo (compuesto 14)

[00227] Se añadió terc-butoxido de potasio sólido (2,57 g, 22,9 mmol) a una suspensión espesa del compuesto **13** (2,00 g, 4,58 mmol) en 1,4-dioxano seco (60,0 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Esta mezcla se sonicó brevemente para dar una suspensión espesa y se calentó a 80 °C durante 30 minutos. Se observó la conversión completa. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con ácido acético (1,43 ml, 25,2 mmol) en agua (60 ml). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se formó un precipitado a lo largo del tiempo. La mezcla se concentró al vacío hasta aproximadamente la mitad del volumen y el precipitado se recogió, se lavó con agua (3 x 10 ml) y se secó al aire durante la noche para dar 1,17 g (65% de rendimiento, 99% de área) del compuesto **14** como bronceado. sólido. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.48 (s, 9 H) 1.81 (s, 6 H) 2.41 (s, 3 H) 6.48 (dd, J = 2.40, 1.89 Hz, 1 H) 7.68 (dd, J = 2.53, 0.51 Hz, 1 H) 7.75 (dd, J = 2.02, 0.51 Hz, 1 H) 9.77 (s ancho, 1 H); Tiempo de retención de HPLC: 3,98 min. MS (ESI⁺) para C₁₈H₂₂N₄O₄S m/z 391,2 (M+H)⁺.

[00228] Ejemplo 4.4: Preparación de 2-[1-[2-(5-Fluoro-2-metoxifenil)-2-oxoetil]-5-metil-2,4-dioxo-6-(1H-pirazol)-1-il]-1,4-dihidrotieno-[2,3-d]pirimidin-3(2H)-il]-2-metilpropanoato de terc-butilo (compuesto 15)

[00229] Una suspensión de 2-cloro-1- (5-fluoro-2-metoxifenil) etanona (compuesto **1**) (3,61 g, 17,8 mmol), compuesto **14** (5,81 g, 14,9 mmol), K₂CO₃ (5,13 g, 37,1 mmol) y NaBr (306 mg, 2,97 mmol) en acetonitrilo seco (60 ml) se agitó a 50 °C bajo nitrógeno.

Después de 18 horas, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con agua (60 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El producto precipitado se aisló por filtración, se lavó con agua (3 x 30 ml) y se secó al vacío. Esto proporcionó 7,63 g (92% de rendimiento, 99% de área) compuesto **15** como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,47 (s, 9 H) 1,81 (s, 6 H) 2,46 (s, 3 H) 4,01 (s, 3 H) 5,25 (s, 2 H) 6,46 (dd, $J = 2,53, 2,02$ Hz, 1 H) 7,02 (dd, $J = 9,22, 3,92$ Hz, 1 H) 7,25 - 7,34 (m, 1 H) 7,64 (dd, $J = 8,84, 3,28$ Hz, 1 H) 7,67 (dd, $J = 2,53, 0,51$ Hz, 1 H) 7,68 - 7,71 (m, 1 H); Tiempo de retención de HPLC: 5,12 min. MS (ESI^+) para $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{FN}_4\text{O}_6\text{S}$ m/z 557,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[00230] Ejemplo 4.5: Preparación de 2- {1-[(2R)-2-(5-Fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxietil] -5-metil-2,4-dioxo-6-(1H-pirazol-1-il) -1,4-dihidrotieno [2,3-d] pirimidin-3 (2H) -il} -2-metilpropanoato de terc-butilo (compuesto 16)

[00231] A una mezcla bien agitada del compuesto **15** (7,00 g, 12,6 mmol), $\text{RuCl}[(\text{S}, \text{S}) - \text{Tsdpen}]$ (mesitileno) (79 mg, 0,13 mmol), formiato de sodio (4,29 g, 63,1 mmol) y agua (28 ml) en atmósfera de nitrógeno se añadió alcohol isopropílico (28 ml, 360 mmol). La reacción se calentó después a 75 °C durante 60 minutos. La reducción se completó y la mezcla se añadió a un matraz que contenía agua (200 ml) y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. El precipitado que se había formado se filtró, se lavó con agua (3 x 30 ml) y se secó al aire para dar 7,01 g (99% de rendimiento, 99% de área) del compuesto **16** como un sólido blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,49 (s, 9 H) 1,81 (s, 6 H) 2,43 (s, 3 H) 3,74 (d, $J = 6,32$ Hz, 1 H) 3,90 (s, 3 H) 4,01 - 4,17 (m, 1 H) 4,19 - 4,31 (m, 1 H) 5,2 - 5,4 (m., 1 H) 6,50 (dd, $J = 2,40, 1,89$ Hz, 1 H) 6,83 (dd, $J = 8,97, 4,17$ Hz, 1 H) 6,92 - 7,04 (m, 1 H) 7,22 - 7,32 (m, 1 H) 7,64 - 7,72 (m, 1 H) 7,72 - 7,79 (m, 1 H); Tiempo de retención de HPLC: 4,84 min. HPLC quirál: 94% ee; MS (ESI^+) para $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{FN}_4\text{O}_6\text{S}$ m/z 559,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[00232] Ejemplo 4.6: Preparación de 2- [1 - [(2R) -2- (2-cianoetoxi) -2- (5-fluoro-2-metoxifenil) etil] -5-metil-2,4-dioxo-6- (1H-pirazol-1-il) -1,4-dihidrotieno [2,3-d] pirimidin-3 (2H) -il} -2-metilpropanoato de terc-butilo (compuesto 17)

[00233] A una mezcla bien agitada del compuesto **16** (1,0 g, 1,8 mmol) y acrilonitrilo (2,50 ml, 38,0 mmol) en acetonitrilo seco (10,0 ml) a 0°C se añadió KOH acuoso al 40% (1,20 ml, 12,0 mmol). Esta mezcla se dejó en agitación a 0-5 °C durante 18 horas. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se añadió agua (10 ml). La mezcla se repartió entre diclorometano (50 ml) y salmuera (20 ml), las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). Los compuestos orgánicos se combinaron, se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (Silicycle, 230-400 mesh, 100 g, elución con 20-50% de acetato de etilo / hexano) para dar 1,04 g (96% de rendimiento, 99% de área)

del compuesto **17** en forma de espuma blanca. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.49 (s, 9 H) 1.77 (s, 3 H) 1.80 (s, 3 H) 2.41 (s, 3 H) 2.58 (t, $J = 6.69$ Hz, 2 H) 3.55 (dt, $J = 9.47$, 6.38 Hz, 1 H) 3.68 (dt, $J = 9.47$, 6.51 Hz, 1 H) 3.80 (s, 3 H) 4.01 - 4.13 (m, 2 H) 5.26 (m, 1 H) 6.49 (dd, $J = 2.40$, 1.89 Hz, 1 H) 6.81 (dd, $J = 8.97$, 4.17 Hz, 1 H) 7.01 (ddd, $J = 8.91$, 7.89, 3.16 Hz, 1 H) 7.19 (dd, $J = 8.72$, 3.16 Hz, 1 H) 7.68 (dd, $J = 2.53$, 0.51 Hz, 1 H) 7.75 (dd, $J = 2.02$, 0.51 Hz, 1 H); Tiempo de retención de HPLC: 5,00 min. MS (ESI^+) para $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{FN}_4\text{O}_6\text{S}$ m/z 612,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[00234] Ejemplo 4.7: Preparación de ácido 2- {1 - [(2R) -2- (2-cianoetoxi) -2- (5-fluoro-2-metoxifenil) etil] -5-metil-2,4-dioxo-6-(1H-pirazol-1-il) -1,4-dihidrotieno [2,3-d] pirimidin-3 (2H) -il} -2-metilpropanoico (compuesto 18)

[00235] Se añadió ácido sulfúrico 9,0M (1,4 ml) a una solución bien agitada del compuesto **17** (275,0 mg, 0,45 mmol) en alcohol isopropílico (1,4 ml) a temperatura ambiente. La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas y se añadió agua (2,8 ml). La mezcla se repartió entre salmuera y diclorometano (20 ml cada uno), las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). Los compuestos orgánicos se combinaron, se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El sólido obtenido se suspendió con heptano y se concentró a vacío para eliminar el disolvente residual y dio 245 mg (98% de rendimiento, 94% de área) del compuesto **18** como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.87 (s, 3 H) 1.88 (s, 3 H) 2.42 (s, 3 H) 2.59 (t, $J = 6.32$ Hz, 2 H) 3.53 (dt, $J = 9.60$, 6.44 Hz, 1 H) 3.70 (dt, $J = 9.66$, 6.28 Hz, 1 H) 3.82 (s, 3 H) 4.01 - 4.09 (m, 1 H) 4.15 - 4.24 (m, 1 H) 5.28 (dd, $J = 8.21$, 4.67 Hz, 1 H) 6.46 - 6.51 (m, 1 H) 6.82 (dd, $J = 9.09$, 4.04 Hz, 1 H) 7.01 (ddd, $J = 8.97$, 7.83, 3.16 Hz, 1 H) 7.20 (dd, $J = 8.72$, 3.16 Hz, 1 H) 7.68 (d, $J = 2.27$ Hz, 1 H) 7.73 - 7.78 (m, 1 H) (el protón carboxilato no se observó en ^1H RMN); Tiempo de retención de HPLC: 3,91 min. MS (ESI^+) para $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{FN}_4\text{O}_6\text{S}$ m/z 556,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[00236] Ejemplo 4.8: Preparación de 2- {1 - [(2R) -2- (2-cianoetoxi) -2- (5-fluoro-2-metoxifenil) etil] -5-metil-2,4-dioxo- 6- (1H-pirazol-1-il) -1,4-dihidrotieno [2,3-d] pirimidin-3 (2H) -il} -N-isopropil-2-metilpropanamida (compuesto I-191)

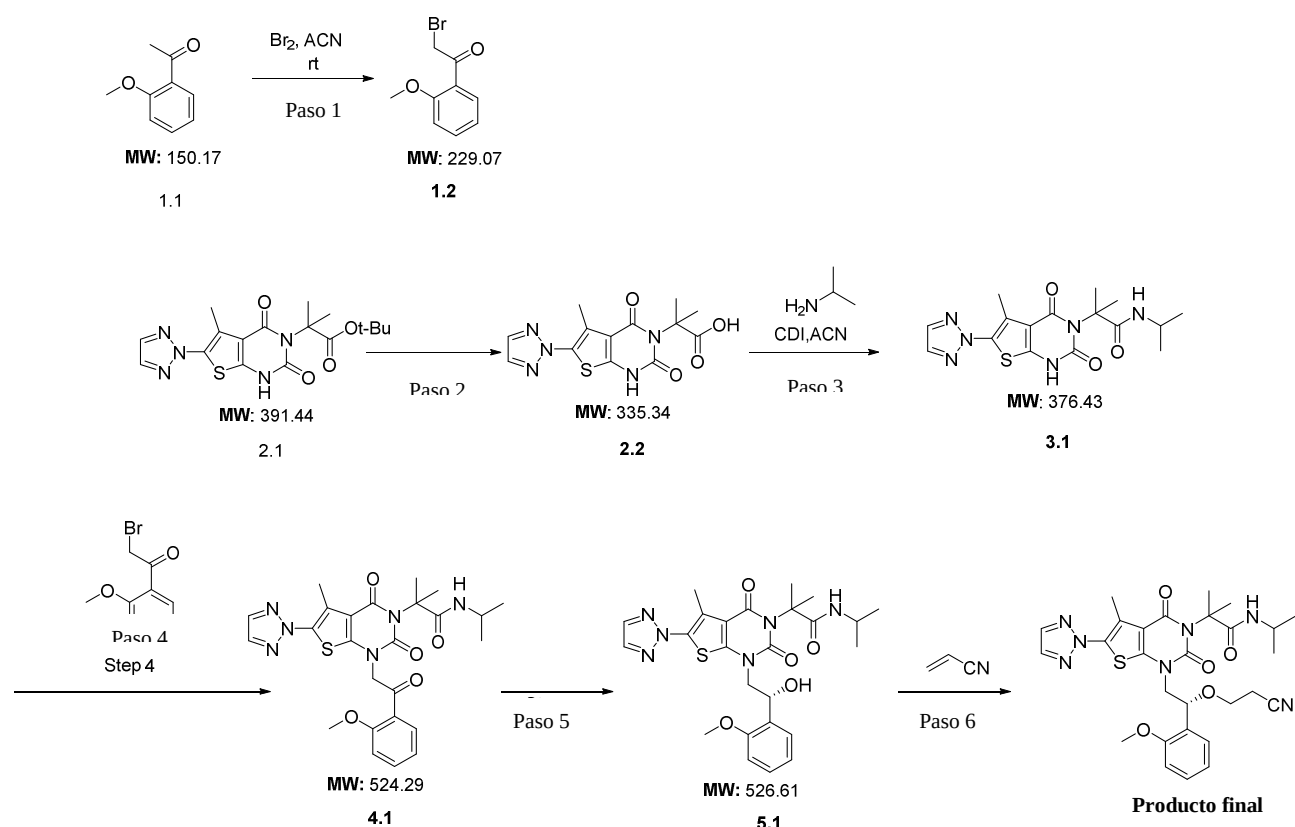
[00237] A una solución bien agitada del compuesto **18** (240 mg, 0,43 mmol), TEA (180,6 μL , 1,29 mmol) e isopropilamina (110,4 μL , 1,29 mmol) en diclorometano (5,0 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno se añadió anhídrido propilfosfónico 1,57 M en acetato de etilo (0,55 ml, 0,86 mmol) gota a gota durante varios minutos. La reacción se agitó luego a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de ácido cítrico al 10% (5,0 ml) y se continuó la agitación durante 30 minutos. La mezcla se repartió entre diclorometano y salmuera (30 ml cada uno). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Los

compuestos orgánicos se combinaron, se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (Silicycle, 230-400 mesh, 40 g, elución con 20-70% de acetato de etilo / hexano) para dar 203 mg (78% de rendimiento, 99% de área) del compuesto **I-191** como blanco espuma. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.14 (d, $J = 6.82$ Hz, 6 H) 1.82 (s, 3 H) 1.84 (s, 3 H) 2.42 (s, 3 H) 2.53 - 2.70 (m, 2 H) 3.39 - 3.48 (m, 1 H) 3.76 - 3.85 (m, 1 H) 3.88 (s, 3 H) 4.02 (d, $J = 10.11$ Hz, 1 H) 4.07 - 4.19 (m, 2 H) 5.34 (dd, $J = 9.60, 3.54$ Hz, 1 H) 6.04 (d, $J = 8.08$ Hz, 1 H) 6.50 (dd, $J = 2.53, 2.02$ Hz, 1 H) 6.86 (dd, $J = 8.97, 4.17$ Hz, 1 H) 7.03 (ddd, $J = 8.91, 7.89, 3.16$ Hz, 1 H) 7.22 (dd, $J = 8.84, 3.03$ Hz, 1 H) 7.68 - 7.72 (m, 1 H) 7.76 (dd, $J = 2.02, 0.51$ Hz, 1 H); HPLC quiral: 95% ee; Tiempo de retención de HPLC: 4,18 minutos; MS (ESI^+) para $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{FN}_6\text{O}_5\text{S}$ m/z 597,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[00238] Ejemplo 5: Descripción de la síntesis del compuesto I-193

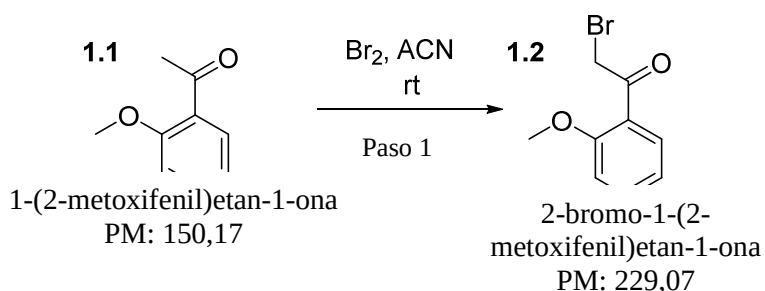
[00239] Partiendo de 1-(2-metoxifenil)etan-1-ona y 2-metil-2-(5-metil-2,4-dioxo-6-(2H-1,2,3-triazol)-2-il)-1,4-dihidrotieno [2,3-d] pirimidin-3 (2H) -il) propanoato de terc-butilo, la síntesis de (R)-2-(1-(2-(2-cianoetoxi)-2-(2-metoxifenil)etil)-5-metil-2,4-dioxo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il) -1,4-dihidrotieno [2,3-d] pirimidin-3 (2H) -il) -N-isopropil-2-metilpropanamida (compuesto **I-193**) se llevó a cabo como se describe a continuación:

Esquema 8: Esquema sintético para la preparación del compuesto I-193



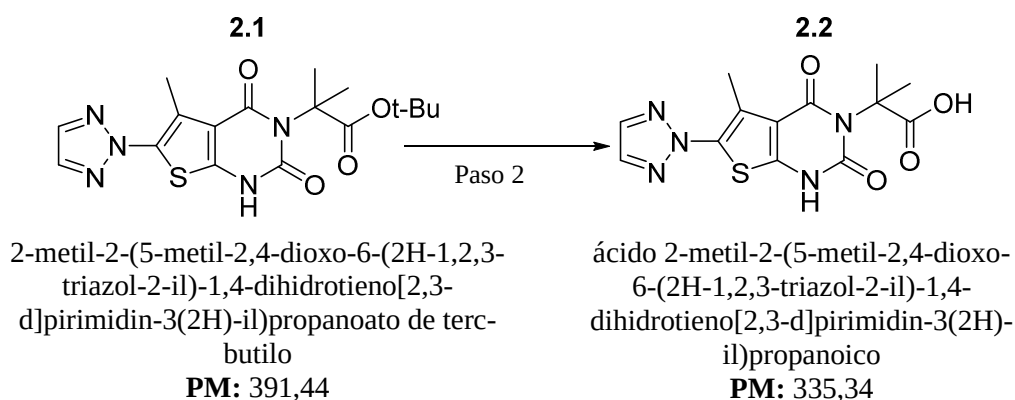
[00240] La síntesis se completó dos veces para dar un total de 203 g de producto Fórmula **I-193**. Cada paso en el esquema sintético se describe con más detalle en los siguientes ejemplos 5.1 a 5.6.

[00241] Ejemplo 5.1: Preparación de 2-bromo-1- (2-metoxifenil) etan-1-ona (compuesto 1.2)



[00242] Se añadió 1- (2-metoxifenil) etanona, **1.1**, (300 g, 1.0 eq) a un reactor que contenía acetonitrilo (1.2 L, 4.0 V). Br₂ (319,62 g, 1,0 eq) se añadió enfriando la reacción por debajo de 25 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a 20-25 °C y se tomaron muestras para IPC hasta que el contenido de 1- (2-metoxifenil) etanona fue del 6,5%. Se añadió NaHSO₃ (600 ml, 2V) para extinguir la reacción y luego se agitó durante 0,5 h adicionales a 20-25 °C. El producto se extrajo con metil terc-butil éter (600 ml, 2 V), tres veces, para dar un aceite negro (418 g, bruto), que se purificó usando una columna para producir 330 g de 2-bromo-1- (2 -metoxifenil) etan-1-ona, **1.2**, como un sólido blanquecino (98% de pureza).

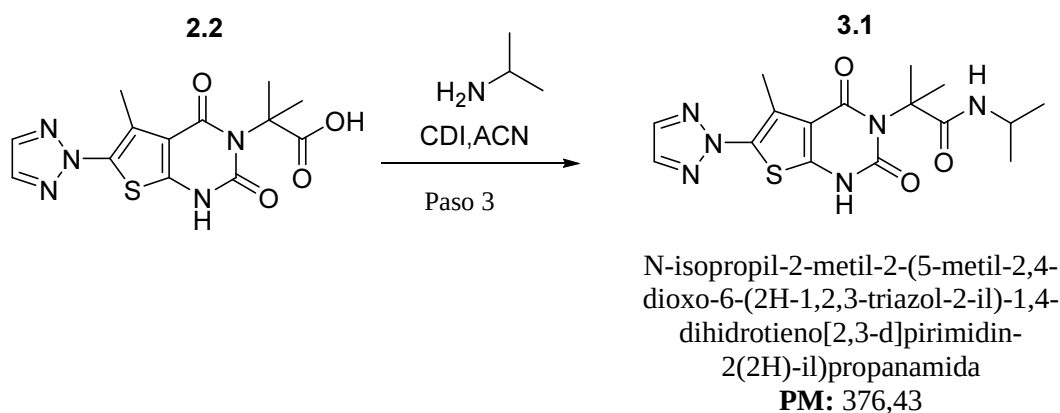
[00243] Ejemplo 5.2: Preparación de Ácido 2-metil-2- (5-metil-2,4-dioxo-6- (2H-1,2,3-triazol-2-il) -1,4-dihidrotieno [2,3-d] pirimidin-3 (2H) -il) propanoico (compuesto 2.2).



[00244] Se añadió el compuesto **2.1** (580.0 g, 1.0 eq) a un reactor que contenía diclorometano (5.8 l, 10 voltios). Se añadió ácido trifluoroacético (1,2 l, 2 V) gota a gota y la reacción se agitó durante 18 h a 20 ± 5 °C. Se tomaron muestras para HPLC hasta que el contenido de Compuesto **2.1** ≤ 1.0%. La reacción se enfrió a <10 °C y se añadió H₂O (23,2 L, 40 V) gota a gota. La reacción se agitó durante 2 h a 5-10 °C y luego se filtró. El sólido

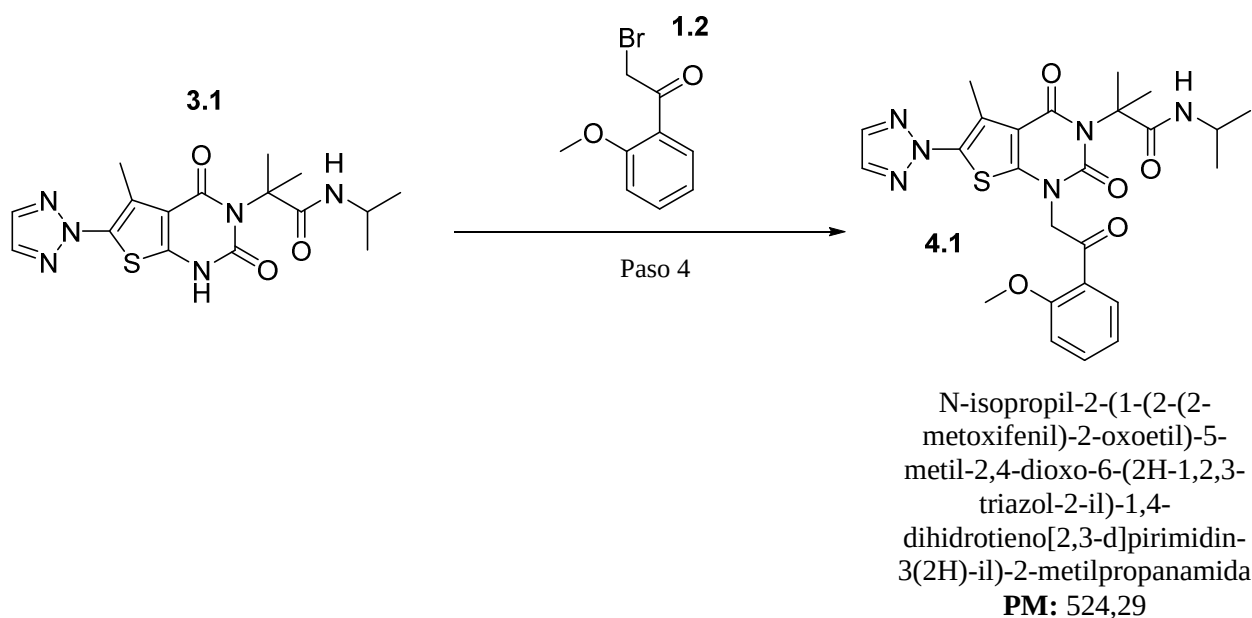
resultante se lavó con agua (580 ml, 1 V) antes de secar al vacío a 35 ± 5 °C para obtener 448 g de Compuesto 2.2 (pureza 98%) como un sólido blanquecino.

[00245] Ejemplo 5.3: Preparación de N-isopropil-2-metil-2- (5-metil-2,4-dioxo-6- (2H-1,2,3-triazol-2-il) -1,4 -dihidrotieno [2,3-d] pirimidin-3 (2H) -il) propanamida (compuesto 3.1)



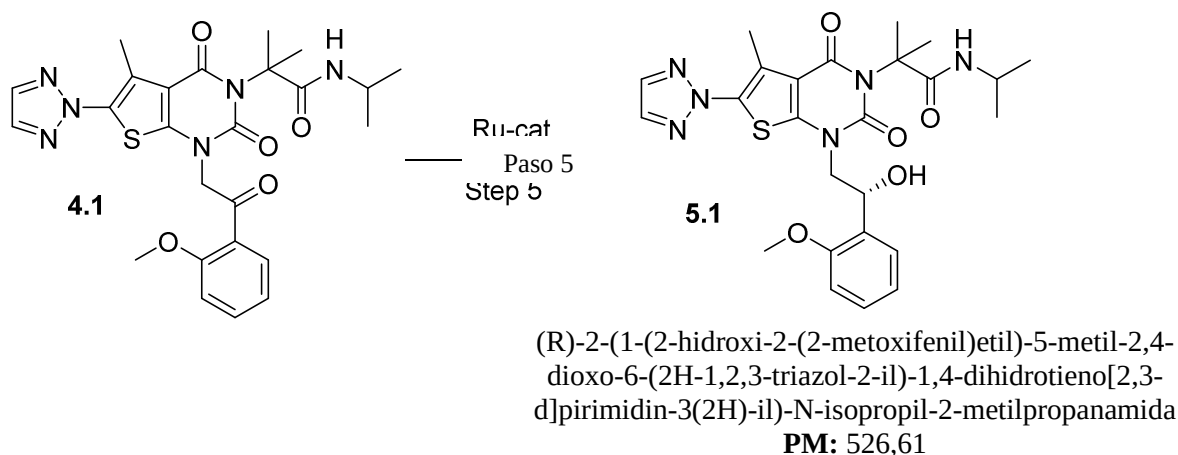
[00246] Se cargó un reactor con acetonitrilo (4,5 l, 10 V) en una atmósfera de nitrógeno antes de la adición del compuesto 2.2 (15,0 g, 1,0 eq). La mezcla de reacción se enfrió a 0-10 °C y se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (433,3 g, 2,0 eq) entre 5-10 °C. La reacción se calentó a $25 \pm$ °C y se agitó durante 1 hora a la nueva temperatura. Se tomaron muestras para IPC hasta que el contenido de NDI-012080-2 fue 0. La reacción se enfrió a 0-10 °C antes de la adición de isopropilamina (315,9 g, 4 eq). La reacción se calentó nuevamente a 25 ± 5 °C y se agitó durante 1 hora a la nueva temperatura con muestras tomadas para IPC hasta que el contenido de Compuesto 2.2 era 0. Se añadió H₂O (9,0 l, 20 V) seguido de HCl concentrado (111,3 ml, 4,0 eq), gota a gota, a 0-25 °C. La reacción se agitó durante 2 horas a 0 ~ 25 °C, se filtró y la torta del filtro resultante se lavó con agua (896 ml, 2V) y luego con nitrato de amonio cérico (896 ml, 2 V). Se obtuvieron 442 g del Compuesto 3.1 (pureza: 98.8%, rendimiento: 87.9%) como un sólido blanquecino.

[00247] Ejemplo 5.4: Preparación de N-isopropil-2- (1- (2- (2-metoxifenil) -2-oxoetil) -5-metil-2,4-dioxo-6- (2H-1,2, 3-triazol-2-il) -1,4-dihidrotieno [2,3-d] pirimidin-3 (2H) -il) -2-metilpropanamida (compuesto 4.1)



[00248] Se añadieron el Compuesto **3.1** (430 g, 1,0 eq) y N-metil-2-pirrolidona (2,2 L, 5 V) en ese orden a un reactor y se agitó a 20 ± 5 °C hasta que se disolvió el sólido. Se añadieron el Compuesto **1.1** (282.6 g, 1.08 eq) y luego K_2CO_3 (5.51G, 3 eq) antes de la agitación durante 2 horas adicionales a 25 ± 5 °C. Se tomaron muestras para IPC hasta que el contenido del Compuesto **3.1** fue 3.1%. Se añadió H_2O (4,3 l, 10 V) y la mezcla de reacción se filtró. La torta del filtro se suspendió con agua (4,3 L, 10V) dos veces y con éter de petróleo (4,3 L, 10V) una vez antes de secar al vacío a 40 ± 5 °C para obtener 642,8 g del compuesto **4.1** (pureza: 97,2%, QNMR: 79,2% , rendimiento: 85%).

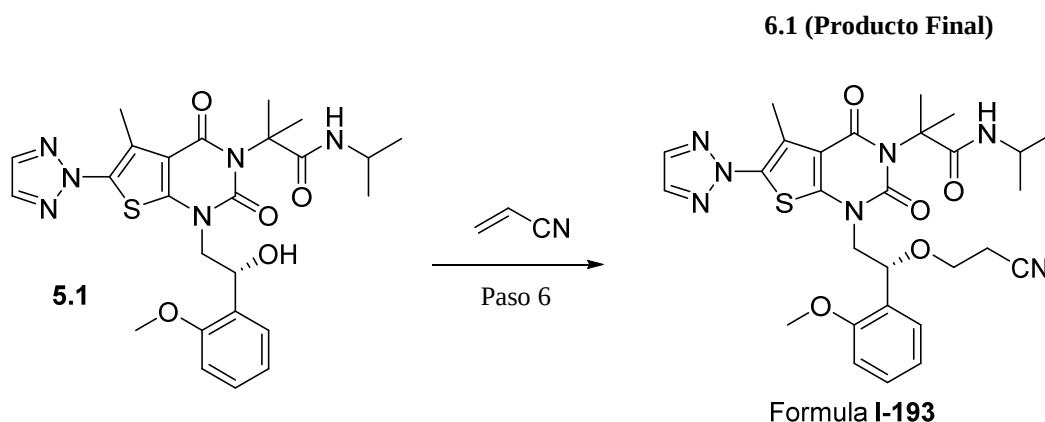
[00249] Ejemplo 5.5: Preparación de (R) -2- (1- (2-hidroxi-2- (2-metoxifenil) etil) -5-metil-2,4-dioxo-6- (2H-1,2) , 3-triazol-2-il) -1,4-dihidrotieno [2,3-d] pirimidin-3 (2H) -il) -N-isopropil-2-metilpropanamida (compuesto 5.1)



[00250] Se añadió el Compuesto **4.1** (645.0 g, 1.0 eq) a un reactor que contenía tetrahidrofurano (1.9L, 3.0v) a 20-25 °C. Se añadió trietilamina (20,0 eq) a 20-25 °C. Se añadió $\text{RuCl}[(S, S)\text{-Ts-dpen}]$ (p-cimeno) (10% p/p) a la misma temperatura seguido de ácido fórmico (20,0 eq), gota a gota, a 20-25 °C. La reacción se agitó a 20-30 °C durante 4

días y se tomaron muestras para HPLC hasta que el contenido de Compuesto **4.1** no fue más de 3,0%. El producto de reacción se concentró a 4 ~ 5 v bajo vacío a 35 ± 5 °C y luego se añadió, gota a gota, en agua (12,0 L, ~ 20,0V). La reacción se filtró y se lavó con agua (2,5 L, 4,0V) y luego se suspendió con MTBE/heptano (1:1, 4,0 L). La suspensión se filtró y se lavó con heptano (2,5 L, 4,0V) para obtener 430,0 g del compuesto **5.1** como un sólido blanquecino (pureza: 96,3%).

[00251] Ejemplo 5.6: Preparación de (R) -2-(1-(2-2-cianoetoxi)-2-(2-metoxifenil) etil)-5-metil-2,4-dioxo-6-(2H)-1,2,3-triazol-2-il)-1,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-3(2H)-il)-N-isopropil-2-metilpropanamida (compuesto I-193).



MW: 579.23

[00252] Se añadió compuesto **5.1** (130.0 g, 1.0 eq) a un reactor que contenía tetrahidrofurano (1,3L, 10,0V) y luego se enfrió a $-5 \sim 0$ °C. Se añadió una solución de KOH al 50% en agua (130,0 ml, 1,0V) seguido de acrilonitrilo (260,0 ml, 2,0v) y la mezcla de reacción se agitó durante 20 h a -5 °C. Se tomaron muestras para HPLC hasta que el contenido de NDI-012080-5 no fue más de 5,0%. A continuación, se añadió acetato de etilo (1,3 L, 10,0V). La fase orgánica se separó, se recogió y se lavó con NaCl al 20% (650,0 ml, 5,0 V) dos veces antes de que se concentrara al vacío a 35 ± 5 °C. El concentrado se suspendió con alcohol isopropílico (650,0 ml, 5,0 V) y luego se recristalizó con alcohol isopropílico para obtener 61,0 g del producto final (compuesto **I-193**) como un sólido blanquecino (pureza: 98,7%).

[00253] Cuando se introducen elementos de la presente invención o las realizaciones preferidas de los mismos, los artículos "un", "una", "el" y "dicho" pretenden indicar que hay uno o más de los elementos. Los términos "que comprende", "que incluye" y "que tiene" pretenden ser inclusivos y significan que puede haber elementos adicionales distintos de los elementos enumerados.

[00254] A la vista de lo anterior, se verá que se logran los diversos objetos de la invención y se alcanzan otros resultados ventajosos.

[00255] Como podrían realizarse diversos cambios en los procedimientos anteriores sin apartarse del alcance de la invención, se pretende que toda la materia contenida en lo anterior se interprete como ilustrativa y no en un sentido limitativo.