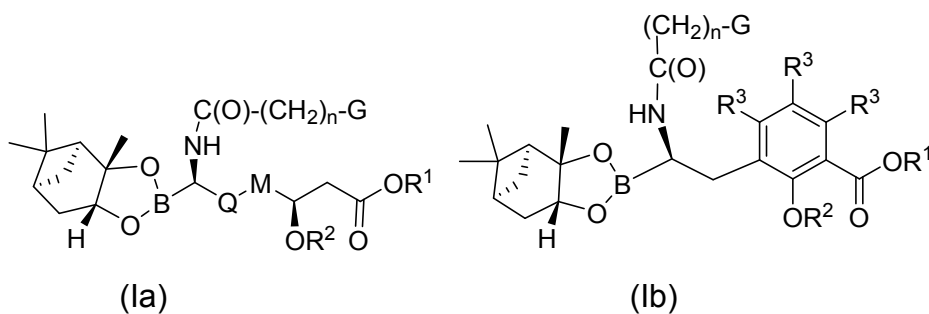


REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la producción de un compuesto de la Fórmula (Ia) o (Ib) o una sal de este,



donde:

Q es $-(CH_2)_m-$;

M es $-CH_2-$ o $-CH=CH-$;

m es 1 o 2;

R¹ es un grupo protector carboxilo;

R² es un grupo protector hidroxilo; o

R¹ y R² junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico de seis miembros opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄;

cada R³ se selecciona independientemente de hidrógeno, -OH, halógeno, -CF₃, alqueno C₁₋₆, alquino C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, carbociclilo C₃₋₇, heterociclilo de 5-10 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10, ciano, alcoxi C₁₋₆ alquilo(C₁₋₆), ariloxi C₆₋₁₀, sulfhidrido (mercapto) y $-(CH_2)_{m'}-Y'-$ $(CH_2)_pM'$;

m' y p son independientemente 0 a 3;

Y' se selecciona del grupo que consiste en -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -O-, -CR^{4a}R^{5a}- y -NR^{1a}-;

M' se selecciona del grupo que consiste en $-C(O)NR^{1a}R^{2a}$; $-C(O)NR^{1a}OR^{3a}$; $-NR^{1a}C(O)R^{4a}$; $-NR^{1a}C(O)NR^{2a}R^{1b}$; $-NR^{1a}C(O)OR^{3a}$; $-NR^{1a}S(O)_2R^{3a}$; $-NR^{1a}S(O)_2NR^{2a}R^{1b}$; $-C(=NR^{1a})R^{4a}$; $-C(=NR^{1a})NR^{2a}R^{1b}$; $-NR^{1a}CR^{4a}(=NR^{2a})$; $-NR^{1a}C(=NR^{2a})NR^{1b}R^{2b}$; alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con 0-2 sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en $-OR^{3a}$, $-NR^{1a}R^{2a}$, halógeno, $-C(O)NR^{1a}R^{2a}$ y $-NR^{1a}C(O)R^{4a}$; cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido con 0-2 sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , $-OR^{3a}$, $-NR^{1a}R^{2a}$, halógeno, $-C(O)NR^{1a}R^{2a}$ y $-NR^{1a}C(O)R^{4a}$; arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido con 0-2 sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , $-OR^{3a}$, $-NR^{1a}R^{2a}$, halógeno, $-C(O)NR^{1a}R^{2a}$ y $-NR^{1a}C(O)R^{4a}$; heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con 0-2 sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , $-OR^{3a}$, $-NR^{1a}R^{2a}$, halógeno, $-C(O)NR^{1a}R^{2a}$ y $-NR^{1a}C(O)R^{4a}$; y heterociclilo de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido con 0-2 sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , $-OR^{3a}$, $-NR^{1a}R^{2a}$, halógeno, $-C(O)NR^{1a}R^{2a}$ y $-NR^{1a}C(O)R^{4a}$;

cada R^{1a} , R^{2a} , R^{1b} , y R^{2b} se selecciona independientemente del grupo que consiste en $-H$, alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_{2-10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_{2-10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3-8 miembros opcionalmente sustituido, arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido y heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido;

R^{3a} es hidrógeno, alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, alquilo $C_{1-10}-COOH$ opcionalmente sustituido, alquenilo C_{2-10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_{2-10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3-8 miembros opcionalmente sustituido, arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido y heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido; y

cada R^{4a} y R^{5a} se selecciona independientemente del grupo que consiste en $-H$, $-OH$, alcoxilo opcionalmente sustituido, alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_{2-10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_{2-10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3-8 miembros opcionalmente sustituido, arilo C_{6-10}

opcionalmente sustituido y heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido;

n es 0 a 3;

G se selecciona del grupo que consiste en $-NR^{1a}R^{2a}$, $-N_3$, $-C(O)NR^{1a}R^{2a}$, $-S(O)_2NR^{1a}R^{2a}$, $-SR^{3a}$, $-OR^{3a}$, $-NR^{1a}C(O)R^{5a}$, $-C(=NOR^{3a})-X$, $C(=NOR^{3a})-Z$, $-C(O)OR^{3a}$, $-C(O)NR^{1a}(OR^{3a})$, $-NR^{1a}(OR^{3a})$, $-NR^{1a}C(O)R^{5a}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{2a}R^{1a}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{3a}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{3a}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{2a}R^{1a}$, $-NR^{1a}NR^{2a}R^{1a}$, $-C(O)NR^{1a}NR^{2a}R^{1a}$, $-S(O)_2NR^{1a}NR^{2a}R^{1a}$, $-C(=NR^1)R^{5a}$, $-C(=NR^{1a})NR^{2a}R^{1a}$, $-NR^{1a}CR^{5a}(=NR^{2a})$, $-NR^{1a}C(=NR^{2a})NR^{1a}R^{2a}$, alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_{2-10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_{2-10} opcionalmente sustituido, carbociclilo C_{3-7} opcionalmente sustituido, heterociclilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido, arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido, alquileo C_{1-6} -carbociclilo C_{3-7} opcionalmente sustituido, alquileo C_{1-6} -heterociclilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido, alquileo C_{1-6} -arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido y alquileo C_{1-6} -heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido;

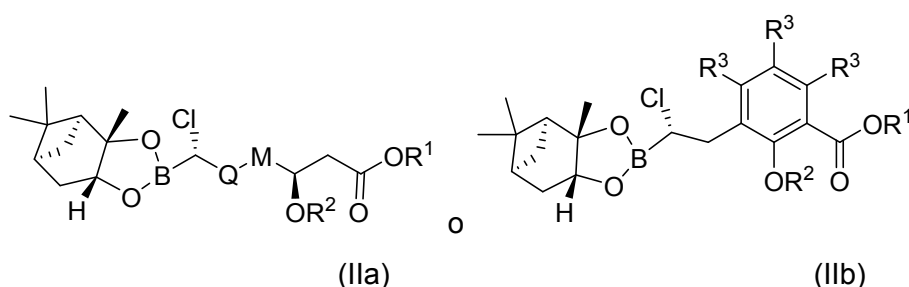
X es hidrógeno o alquilo C_{1-9} opcionalmente sustituido;

Z se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido;

donde el proceso comprende:

proporcionar un flujo continuo de una amida de litio;

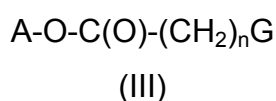
proporcionar un flujo continuo de un compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) o una sal de este;



combinar el flujo continuo de la amida de litio y el flujo continuo del compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) en un primer conducto de flujo continuo a una primera temperatura para proporcionar un primer intermedio de reacción;

pasar el primer intermedio de reacción a una segunda temperatura para proporcionar un segundo intermedio de reacción; y

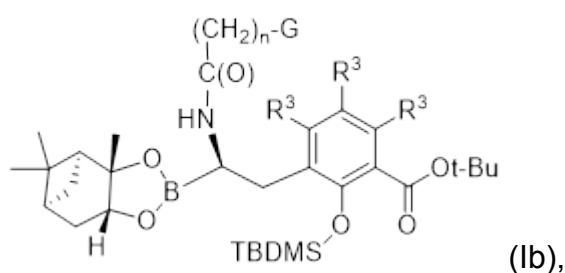
combinar el segundo intermedio de reacción y un compuesto de la Fórmula (III) posterior a un segundo conducto de flujo continuo para proporcionar el compuesto de la Fórmula (Ia) o (Ib) o una sal de este



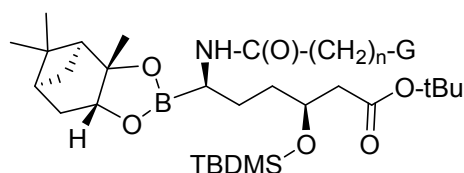
donde A es un arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, carbociclilo C₃₋₇, o heterociclilo de 5-10 miembros; y

en donde la transición del primer intermedio de reacción a la segunda temperatura comprende suministrar el primer intermedio de reacción al segundo conducto de flujo continuo a la segunda temperatura para proporcionar el segundo intermedio de reacción.

2. El proceso de la reivindicación 1, donde M es –CH₂– y Q es –CH₂– o –CH₂–CH₂–, o en donde M es –CH=CH– y n es 1.
3. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, donde n es 0 y donde G es –CH₂–tiofeno.
4. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a **Error! Reference source not found.**, donde el compuesto de la Fórmula (Ib) es:

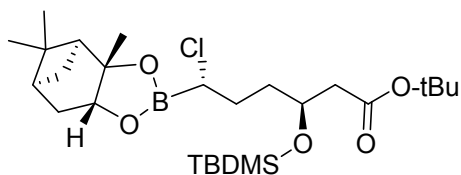


y donde el compuesto de la Fórmula (Ia) es:



o una sal de este.

5. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a **Error! Reference source not found.**, donde el compuesto de la Fórmula (IIa) es:



o una sal de este.

6. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde el segundo intermedio de reacción se recoge en un recipiente y el recipiente no tiene un flujo de salida continuo; donde la amida de litio es bis(trimetilsilil)amida de litio; donde el flujo continuo de la amida de litio es un flujo continuo de la amida de litio en tetrahidrofurano; y en donde el tetrahidrofurano se encuentra sustancialmente libre de agua.

7. El proceso de la reivindicación 6, que además comprende

proporcionar un flujo continuo de tetrahidrofurano; y

combinar el flujo continuo de la amida de litio en tetrahidrofurano y el flujo continuo de tetrahidrofurano antes de combinar el flujo continuo de la amida de litio y el flujo continuo del compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) en el primer conducto de flujo continuo;

donde el flujo continuo del compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) es un flujo continuo del compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) en tetrahidrofurano;

y

en donde el tetrahidrofurano se encuentra sustancialmente libre de agua.

8. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende al menos una etapa seleccionada de:

- 1) preparar la amida de litio y el compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) en una atmósfera de nitrógeno o argón;
- 2) preparar el tetrahidrofurano en una atmósfera de nitrógeno o argón; y

- 3) que comprende preenfriar la amida de litio hasta una temperatura en el intervalo de alrededor de -80°C a alrededor de -10°C , preferiblemente de alrededor de -50°C a -20°C , antes de combinar el primer flujo continuo de la amida de litio y el flujo continuo del compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb).

en donde la amida de litio, el tetrahidrofurano, y el compuesto de Fórmula (IIa) o (IIb) están sustancialmente libres de agua.

9. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 7 a 8, que comprende preenfriar el tetrahidrofurano hasta una temperatura en el intervalo de alrededor de -80°C a alrededor de -10°C antes de combinar el primer flujo continuo de la amida de litio y el flujo continuo de tetrahidrofurano.

10. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que comprende al menos una etapa seleccionada de:

- 1) preenfriar el compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) hasta una temperatura en el intervalo de alrededor de -80°C a alrededor de -10°C antes de combinar el flujo continuo del primer intermedio de reacción y el flujo continuo del compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb);
y
- 2) preenfriar el compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) hasta una temperatura en el intervalo de alrededor de -50°C a 0°C antes de combinar el flujo continuo de la amida de litio y el flujo continuo del compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb).

11. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, donde:

- 1) la primera temperatura del primer conducto de flujo continuo se encuentra en el intervalo de alrededor de -50°C a alrededor de 0°C , o en el intervalo de alrededor de -20°C o alrededor de 0°C ; y
- 2) la segunda temperatura del segundo conducto de flujo continuo se encuentra en el intervalo de alrededor de 5°C a alrededor de 50°C , o en el intervalo de alrededor de 15°C o 40°C , o se encuentra a temperatura ambiente.

12. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que comprende mantener el primer conducto de flujo continuo a una temperatura en el intervalo de alrededor de -80°C a alrededor de -15°C durante el proceso y mantener el segundo conducto de flujo continuo a una temperatura en el

intervalo de alrededor de 5°C a alrededor de 50°C.

- 13.** El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, que comprende hacer fluir la amida de litio hacia el primer conducto de flujo continuo a una velocidad de flujo de alrededor de 0.1 ml/min a alrededor de 5.0 ml/min, preferiblemente a alrededor de 1.6 ml/min; hacer fluir el tetrahidrofurano hacia el primer conducto de flujo continuo a una velocidad de flujo de alrededor de 0.25 ml/min a alrededor de 2 ml/min, preferiblemente alrededor de 0.8 ml/min;
- en donde un período de flujo en el primer conducto de flujo continuo es de alrededor de 5 segundos a alrededor de 100 segundos y un período de flujo en el segundo conducto de flujo continuo es de alrededor de 5 segundos a alrededor de 50 segundos; y
- en donde la relación molar de la amida de litio al compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) se encuentra en el intervalo de alrededor de 5:1 a alrededor de 1:5, preferiblemente de alrededor de 1:1 a 1.2:1.
- 14.** El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, que comprende hacer fluir el compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) hacia el segundo conducto de flujo continuo a una velocidad de flujo de alrededor de 0.1 ml/min a alrededor de 5 ml/min, preferiblemente de alrededor de 2.0 ml/min; en donde el segundo intermedio sale del segundo conducto de flujo continuo hacia un recipiente de recolección; en donde el recipiente de recolección comprende el compuesto de la Fórmula (III); y en donde la combinación del segundo intermedio de reacción y el compuesto de la Fórmula (III) no se realiza en un conducto de flujo continuo.
- 15.** El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, que comprende, además, al menos una etapa seleccionada de:
- 1) combinar el compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) y tetrahidrofurano para preparar solución madre del compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) para el flujo continuo del compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) y presurizar un recipiente que comprende la solución madre del compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb);
 - 2) presurizar un recipiente que comprende la solución de amida de litio;
 - y
 - 3) preparar una solución madre de tetrahidrofurano y presurizar un recipiente que comprende la solución madre de tetrahidrofurano.