

PROCESO DE FABRICACIÓN DE MODULADORES DE CFTR

Esta solicitud reivindica la prioridad de la Solicitud provisional de los Estados Unidos n.º 62/886,660, presentada el 14 de agosto de 2019, que se incorpora por la presente como referencia en su totalidad.

En la presente descripción se describen procesos para fabricar un modulador del regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística ("CFTR").

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad genética recesiva que afecta aproximadamente a 70,000 niños y adultos en todo el mundo. A pesar de los avances en el tratamiento de la FQ, no existe una cura.

En pacientes con FQ, las mutaciones en CFTR endógenamente expresadas en el epitelio respiratorio conducen a una secreción apical de aniones reducida, lo que provoca un desequilibrio en el transporte de iones y fluidos. La disminución resultante del transporte de aniones contribuye a una mejor acumulación de mucosidad en el pulmón y a las infecciones microbianas que la acompañan y que, en última instancia, provocan la muerte en los pacientes con FQ. Además la enfermedad respiratoria, los pacientes con FQ típicamente sufren de problemas gastrointestinales e insuficiencia pancreática que, si no se tratan, provocan la muerte. Además, la mayoría de los hombres con FQ son infértiles y la fertilidad se reduce entre las mujeres con FQ.

El análisis de la secuencia del gen CFTR reveló una variedad de mutaciones causantes de enfermedades (Cutting, G. R. y otros (1990) Nature 346:366-369; Dean, M. y otros (1990) Cell 61:863:870; y Kerem, B-S. y otros (1989) Science 245:1073-1080; Kerem, B-S y otros (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:8447-8451). Hasta la fecha, se han identificado más de 2,000 mutaciones en el gen de la FQ; actualmente, la base de datos CFTR2 contiene información sobre 412 de estas mutaciones identificadas, con suficiente evidencia para definir 346 mutaciones como causantes de enfermedades. La mutación de mayor prevalencia causante de la enfermedad es una delección de fenilalanina en la posición 508 de la secuencia de aminoácidos del CFTR y se conoce comúnmente como la mutación $\Delta F508$. Esta mutación ocurre en la mayoría de los casos de fibrosis quística y está asociada con la enfermedad grave.

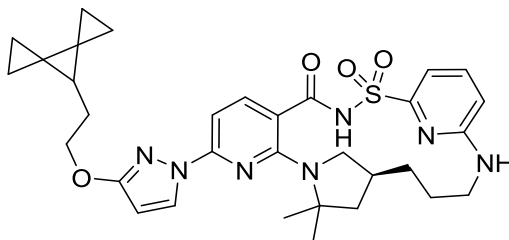
La eliminación del residuo 508 en CFTR evita que la proteína naciente se pliegue correctamente. Esto da como resultado la incapacidad de la proteína mutante para salir del retículo endoplásmico (ER) y el tráfico a la membrana plasmática. Como resultado, el número de canales CFTR para el transporte de aniones presentes en la membrana es mucho menor que el observado en células que

expresan CFTR de tipo salvaje, es decir, CFTR que no tiene mutaciones. Además del tráfico deteriorado, la mutación da como resultado una activación del canal defectuosa. Juntos, el número reducido de canales en la membrana y la activación defectuosa conducen a un transporte reducido de aniones y fluidos a través del epitelio. (Quinton, P. M. (1990), FASEB J. 4: 2709-2727). Los canales que son defectuosos debido a la mutación $\Delta F508$ son funcionales, aunque menos funcionales que los canales CFTR de tipo salvaje. (Dalemans y otros (1991), Nature Lond. 354: 526-528; Pasyk y Foskett (1995), J. Cell. Biochem. 270: 12347-50). Además de $\Delta F508$, otras mutaciones causantes de enfermedades en CFTR que dan como resultado tráfico, síntesis y/o activación de canales defectuosos podrían regularse positivamente o regularse negativamente para alterar la secreción de aniones y modificar la progresión y/o la gravedad de la enfermedad.

El CFTR es un canal de aniones mediado por cAMP/ATP que se expresa en una variedad de tipos de células, que incluyen las células epiteliales secretoras y de absorción, donde regula el flujo de aniones a través de la membrana, así como también la actividad de otros canales de iones y proteínas. En las células epiteliales, el funcionamiento normal de CFTR es fundamental para el mantenimiento del transporte de electrolitos a lo largo del cuerpo, incluido el tejido respiratorio y digestivo. El CFTR se compone de aproximadamente 1,480 aminoácidos que codifican una proteína que se compone de una repetición en tándem de dominios transmembrana, cada uno de los cuales contiene seis hélices transmembrana y un dominio de unión a nucleótidos. Los dos dominios transmembrana están unidos por un gran dominio regulador (R) polar con múltiples sitios de fosforilación que regulan la actividad del canal y el tráfico celular.

El transporte de cloruro se lleva a cabo por la actividad coordinada de ENaC y CFTR presente en la membrana apical y la bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$ y los canales de Cl^- expresados en la superficie basolateral de la célula. El transporte activo secundario de cloruro desde el lado luminal conduce a la acumulación de cloruro intracelular, que luego puede salir pasivamente de la célula a través de los canales de Cl^- , lo que resulta en un transporte vectorial. La disposición del cotransportador $\text{Na}^+/\text{2Cl}^-/\text{K}^+$, la bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$ y los canales de K^+ de la membrana basolateral en la superficie basolateral y el CFTR en la cara luminal coordinan la secreción de cloruro a través del CFTR en la cara luminal. Como es probable que el agua nunca se transporte activamente por sí misma, su flujo a través del epitelio depende de pequeños gradientes osmóticos transepiteliales generados por el mayor flujo de sodio y cloruro.

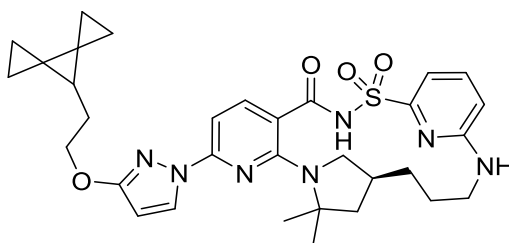
(14S)-8-[3-(2-{dispiro[2.0.2⁴.1³]heptan-7-il}etoxi)-1*H*-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17.3.1.1¹¹,¹⁴.0⁵,¹⁰]tetracosa-1(22),5,7,9,19(23),20-hexaeno-2,2,4-triona (compuesto **I**):



Compuesto **I**,

también conocido como (14S)-8-[3-(2-{dispiro[2.0.2.1]heptan-7-il}etoxi)-1*H*-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17.3.1.1¹¹,¹⁴.0⁵,¹⁰]tetracosa-1(22),5,7,9,19(23),20-hexaeno-2,2,4-triona, se describe en la Solicitud PCT n.º PCT/US2019/018042, que se incorpora en la presente descripción como referencia en su totalidad, como un modulador de la actividad de CFTR y, por lo tanto, útil para tratar enfermedades mediadas por CFTR tal como CF. Sin embargo, aún existe la necesidad de procesos eficientes para la síntesis del compuesto **I** que suministren este compuesto o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, por ejemplo, en un rendimiento más alto, con una selectividad más alta, o con una pureza más alta con relación a, los procesos conocidos.

En la presente descripción se describen procesos para fabricar (14S)-8-[3-(2-{dispiro[2.0.2⁴.1³]heptan-7-il}etoxi)-1*H*-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17.3.1.1¹¹,¹⁴.0⁵,¹⁰]tetracosa-1(22),5,7,9,19(23),20-hexaeno-2,2,4-triona (compuesto **I**):



Compuesto **I**,

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Definiciones

Como se usa en la presente, "CFTR" significa modulador del regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística.

Como se usa en la presente, documento, los términos "tratamiento", "tratar" y similares generalmente significan la mejora de la FQ o sus síntomas, o la disminución de la gravedad de la FQ o sus síntomas, o un retraso en la aparición de la FQ o sus síntomas, en un sujeto. "Tratamiento", como se usa en la presente, incluye, pero no se limita a, lo siguiente: aumento del crecimiento del sujeto, aumento de la ganancia de peso, reducción de la mucosidad en los pulmones, mejora de la función pancreática y/o hepática, reducción de las infecciones torácicas y/o reducciones en la tos o dificultad para respirar. Las mejoras o la disminución de la gravedad de cualquiera de estos síntomas pueden evaluarse fácilmente de acuerdo con métodos y técnicas estándar conocidos en la técnica.

Los términos "paciente" y "sujeto" se usan indistintamente y se refieren a un animal, incluidos los humanos.

Como se usa en la presente, "mutaciones" puede referirse a mutaciones en el gen CFTR o la proteína CFTR. Una "mutación del gen CFTR" se refiere a una mutación en el gen CFTR, y una "mutación de la proteína CFTR" se refiere a una mutación en la proteína CFTR. En general, un defecto o mutación genética, o un cambio en los nucleótidos de un gen, da lugar a una mutación en la proteína CFTR traducida de ese gen, o a un(os) cambio(s) de estructura(s).

El término " Δ F508" se refiere a una proteína CFTR mutante que carece del aminoácido fenilalanina en la posición 508.

Como se usa en la presente, el término "modulador" se refiere a un compuesto que aumenta la actividad de un compuesto o molécula biológica, tal como una proteína. Por ejemplo, un modulador de CFTR es un compuesto que aumenta la actividad de CFTR. El aumento de actividad resultante de un modulador de CFTR incluye, pero no se limita a, compuestos que corrigen, potencian, estabilizan y/o amplifican el CFTR.

Como se usa en la presente, el término "amorfo" se refiere a un material sólido que no tiene un orden de intervalo largo en la posición de sus moléculas. Los sólidos amorfos son generalmente líquidos superenfriados en los que las moléculas están dispuestas de forma aleatoria de modo que no hay una disposición bien definida, por ejemplo, empaquetamiento molecular, ni un orden de intervalo largo. Los sólidos amorfos son generalmente isotrópicos, es decir, exhiben propiedades similares en todas las direcciones y no tienen puntos de fusión definidos. Por ejemplo, un material amorfo es un material sólido que no tiene pico(s) cristalinos característicos definidos en su patrón de difracción de energía de rayos X (XRPD) (es decir, no es cristalino como se determina mediante XRPD). En su lugar, aparecen uno o varios picos anchos (por ejemplo, halos) en su patrón de

XRPD. Los picos anchos son característicos de un sólido amorfo. Véase el documento US 2004/0006237 para una comparación de XRPD de un material amorfo y un material cristalino.

Como se usa en la presente, el término "sustancialmente amorfo" se refiere a un material sólido que tiene poco o ningún orden de intervalo largo en la posición de sus moléculas. Por ejemplo, los materiales sustancialmente amorfos tienen menos del 15 % de cristalinidad (por ejemplo, menos del 10 % de cristalinidad o menos del 5 % de cristalinidad). Se observa también que el término "sustancialmente amorfo" incluye el descriptor "amorfo", que se refiere a materiales que no tienen cristalinidad de (0 %).

El término "estable", como se usa en la presente, se refiere a compuestos que no se alteran sustancialmente cuando se someten a condiciones que permitan su producción, detección y, preferentemente, su recuperación, purificación y uso para uno o más de los propósitos que en la presente descripción se describen.

El término "químicamente estable", como se usa en la presente, significa que la forma sólida del compuesto **I** no se descompone en uno o más compuestos químicos diferentes cuando se somete a condiciones específicas, por ejemplo, 40 °C/75 % de humedad relativa, durante un periodo de tiempo específico, por ejemplo, 1 día, 2 días, 3 días, 1 semana, 2 semanas o más. En algunas modalidades, menos del 25 % de la forma sólida del compuesto **I** se descompone. En algunas modalidades, menos de aproximadamente 20 %, menos de aproximadamente 15 %, menos de aproximadamente 10 %, menos de aproximadamente 5 %, menos de aproximadamente 3 %, menos de aproximadamente 1 %, menos de aproximadamente 0,5 % de la forma del compuesto **I** se descompone en las condiciones especificadas. En algunas modalidades, ninguna cantidad detectable de la forma sólida del compuesto **I** se descompone.

El término "físicamente estable", como se usa en la presente, significa que la forma sólida del compuesto **I** no cambia a una o más formas físicas diferentes del compuesto **I** (por ejemplo, diferentes formas sólidas medidas por XRPD, DSC, etc.) cuando se someten a condiciones específicas, por ejemplo, 40 °C/75 % de humedad relativa, durante un periodo de tiempo específico, por ejemplo, 1 día, 2 días, 3 días, 1 semana, 2 semanas o más. En algunas modalidades, menos del 25 % de la forma sólida del compuesto **I** cambia a una o más formas físicas diferentes cuando se somete a condiciones específicas. En algunas modalidades, menos de aproximadamente 20 %, menos de aproximadamente 15 %, menos de aproximadamente 10 %, menos de aproximadamente 5 %, menos de aproximadamente 3 %, menos de aproximadamente 1 %, menos de aproximadamente 0.5 % de la forma sólida del compuesto **I** cambios en una o más formas

físicas diferentes del compuesto **I** cuando se somete a condiciones específicas. En algunas modalidades, ninguna cantidad detectable de la forma sólida del compuesto **I** cambia en una o más formas sólidas físicamente diferentes del compuesto **I**.

Como se usa en la presente, los términos "aproximadamente" y "de manera aproximada", cuando se usan en relación con cantidades, volúmenes, tiempos de reacción, temperaturas de reacción, etc. significan un error aceptable para un valor particular determinado por un experto en la técnica. que depende en parte de cómo se mide o determina el valor. En determinadas modalidades, el término "aproximadamente" o "de manera aproximada" significa dentro de 1, 2, 3 o 4 desviaciones estándar. En determinadas modalidades, el término "aproximadamente" o "de manera aproximada" significa dentro del 30 %, 25 %, 20 %, 15 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 %, 0.5 %, 0.1 % o 0.05 % de un valor o intervalo dado.

El término "compuesto", cuando se refiere a un compuesto de esta descripción, se refiere a una colección de moléculas que tienen una estructura química idéntica, excepto que puede haber una variación isotópica entre los átomos constituyentes de las moléculas.

Los compuestos descritos en la presente descripción pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, tal como generalmente se ilustra más arriba, o como se ejemplifica mediante clases, subclases y especies particulares de la descripción. Se apreciará que la frase "opcionalmente sustituido" se usa indistintamente con la frase "sustituido o no sustituido". En general, el término "sustituido", ya sea precedido por el término "opcionalmente" o no, indica que al menos un hidrógeno del grupo "sustituido" está reemplazado con un sustituyente. A menos que se indique de otra forma, un grupo "opcionalmente sustituido" puede tener un sustituyente adecuado en cada posición sustituible del grupo, y cuando más de una posición en cualquier estructura dada puede sustituirse con más de un sustituyente elegido de un grupo específico, el sustituyente puede ser igual o diferente en cada posición. Las combinaciones de sustituyentes previstas en esta descripción son preferentemente aquellas que resultan en la formación de compuestos estables o químicamente viables.

El término "compuestos estables", como se usa en la presente, se refiere a compuestos que poseen suficiente estabilidad para permitir su fabricación y que mantienen la integridad de los compuestos durante un periodo de tiempo suficiente para ser útiles para los fines detallados en la presente descripción (por ejemplo, formulación en productos terapéuticos, productos intermedios para su uso en la producción de compuestos terapéuticos, productos intermedios aislables o almacenables, y/o tratar una enfermedad o afección que responde a agentes terapéuticos).

El término "alifático" o "grupo alifático", como se usa en la presente, significa una cadena hidrocarbonada de cadena lineal (es decir, no ramificada) o ramificada, sustituida o no sustituida que está completamente saturada o que contiene una o más unidades de insaturación, o un hidrocarburo monocíclico o hidrocarburo bicíclico que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático (también denominado en la presente descripción "carbociclo", "cicloalifático" o "cicloalquilo"), que tiene un único punto de unión con el resto de la molécula. A menos que se especifique de cualquier otra manera, los grupos alifáticos contienen de 1-20 átomos de carbono alifáticos. En algunas modalidades, los grupos alifáticos contienen de 1-10 átomos de carbono alifáticos. En otras modalidades, los grupos alifáticos contienen de 1-8 átomos de carbono alifáticos. En aún otras modalidades, los grupos alifáticos contienen de 1-6 átomos de carbono alifáticos, y aún en otras modalidades los grupos alifáticos contienen de 1-4 átomos de carbono alifáticos. En algunas modalidades, "cicloalifático" (o "carbociclo" o "cicloalquilo") se refiere a un hidrocarburo monocíclico C_{3-8} o a un hidrocarburo bicíclico o tricíclico C_{8-14} que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático, que tiene un único punto de unión al resto de la molécula en donde cualquier anillo individual de dicho sistema de anillos bicíclicos tiene de 3-7 miembros. Los grupos alifáticos adecuados incluyen, pero no se limitan a, grupos alquilo, alquenilo, alquinilo lineales o ramificados, sustituidos o no sustituidos e híbridos de los mismos, tales como (cicloalquil)alquilo, (cicloalquenil)alquilo y (cicloalquil)alquenilo. Los grupos cicloalifáticos adecuados incluyen cicloalquilo, cicloalquilo bicíclico (por ejemplo, decalina), bicicloalquilo con puente, tal como norbornilo o [2.2.2]biciclo-octilo, y tricíclico con puente, como adamantilo.

El término "insaturado", como se usa en la presente, significa que un resto tiene una o más unidades de insaturación.

Como se usa en la presente, el término "grupo alquilo" se refiere a un hidrocarburo alifático saturado, ramificado o no ramificado que contiene átomos de carbono (tales como, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 átomos de carbono). Los grupos alquilo pueden estar sustituidos o no sustituidos.

Como se usa en la presente, el término "grupo haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más átomos de halógeno.

El término "halógeno" o "halo" significa F, Cl, Br o I.

Como se usa en la presente, "grupo cicloalquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo no aromático cíclico que contiene de 3-12 carbonos en un anillo (tal como, por ejemplo, de 3-10 carbonos). Los

grupos cicloalquilo abarcan anillos monocíclicos, bicíclicos, tricíclicos, con puente, fusionados y espiro, que incluyen anillos monoespiro y dispiro. Ejemplos de grupos cicloalquilo no limitantes son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, adamantilo, norbornilo, espiro[2.2]pentano, y dispiro[2.0.2.1]heptano. Los grupos cicloalquilo pueden estar sustituidos o no sustituidos.

- 5 El término "heteroalifático", como se usa en la presente, significa grupos alifáticos en donde uno o dos átomos de carbono se reemplazan independientemente con uno o más heteroátomos, por ejemplo, oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o silicio. Los grupos heteroalifáticos pueden estar sustituidos o no, ramificados o sin ramificar, cíclicos o acíclicos, e incluyen grupos "heterociclo", "heterociclilo", "heterocicloalifático" y "heterocíclico".
- 10 El término "heteroátomo" significa uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o silicio (incluida cualquier forma oxidada de nitrógeno, azufre, fósforo o silicio; la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico; y un nitrógeno sustituible de un anillo heterocíclico, por ejemplo, N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o NR^+ (como en N-pirrolidinilo sustituido)).
- 15 El término "heterociclo", "heterociclilo", "heterocicloalifático" o "heterocíclico", como se usa en la presente, significa sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos no aromáticos en los que uno o más miembros del anillo es un heteroátomo elegido independientemente. En algunas modalidades, el grupo "heterociclo", "heterociclilo", "heterocicloalifático" o "heterocíclico" tiene de tres a catorce miembros del anillo en los que uno o más miembros del anillo es un heteroátomo
- 20 elegido independientemente de oxígeno, azufre, nitrógeno y fósforo, y cada anillo del sistema contiene de tres a siete miembros del anillo.
- Los términos "haloalifático" y "haloalcoxi" significan alifático o alcoxi, según sea el caso, sustituido con uno o más átomos de halo. Los ejemplos de haloalifáticos incluyen —CHF_2 , $\text{—CH}_2\text{F}$, —CF_3 , $\text{—CF}_2\text{—}$, y perhaloalquilo, tal como $\text{—CF}_2\text{FC}_3$.
- 25 El término "grupo alcoxi", como se usa en la presente, se refiere a un grupo alquilo o cicloalquilo unido covalentemente a un átomo de oxígeno. Los grupos alcoxi pueden estar sustituidos o no sustituidos y ramificados o sin ramificar.
- El término "arilo" usado solo o como parte de un resto más grande como en "aralquilo", "aralcoxi" o "ariloxialquilo", se refiere a sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos que tienen
- 30 un total de cinco hasta catorce miembros en el anillo, en donde al menos un anillo del sistema es aromático y en donde cada anillo del sistema contiene de tres hasta siete miembros de anillo. El

término "arilo" también se refiere a sistemas de anillo de heteroarilo como se define más abajo en la presente descripción.

El término "heteroarilo", usado solo o como parte de un resto más grande como en "heteroaralquilo" o "heteroarilalcoxi", se refiere a sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos que tienen un total de cinco hasta catorce miembros en el anillo, en donde al menos un anillo en el sistema es aromático, al menos un anillo en el sistema contiene uno o más heteroátomos, y en donde cada anillo en el sistema contiene de tres hasta siete miembros del anillo. Un grupo arilo (que incluye aralquilo, aralcoxi, ariloxialquilo y similares) o heteroarilo (que incluye heteroaralquilo y heteroarilalcoxi y similares) puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

El término "grupo protector", como se usa en la presente, se refiere a cualquier grupo químico introducido en una molécula mediante modificación química de un grupo funcional con el fin de obtener quimioselectividad en una reacción química subsecuente.

Métodos de adición (un proceso generalmente denominado "protección") y eliminación (proceso generalmente denominado "desprotección") los grupos protectores se conocen bien en la técnica y están disponibles, por ejemplo, en P. J. Kocienski, *Protecting Groups*, 3^o edición (Thieme, 2005), y en Greene y Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4.^o edición (John Wiley & Sons, Nueva York, 2007), los cuales se incorporan aquí como referencia en su totalidad.

Los ejemplos de los grupos protectores útiles para aminas, no limitantes, que pueden usarse en esta descripción incluyen grupos protectores monovalentes, por ejemplo, *t*-butiloxicarbonilo (Boc), bencilo (Bn), β -metoxietoxitritilo (MEM), tetrahidropiranilo (THP), 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc), benciloxicarbonilo (Cbz), formilo, acetilo (Ac), trifluoroacetilo (TFA), tritilo (Tr), y *p*-toluenosulfonilo (Ts); y grupos protectores divalentes, por ejemplo, bencilideno, 4,5-difenil-3-oxazolin-2-ona, *N*-ftalimida, *N*-dicloroftalimida, *N*-tetracloroftalimida, *N*-4-nitroftalimida, *N*-tiodiglicoil amina, *N*-ditiasuccinimida, *N*-2,3-difenilmaleimida, *N*-2,3-dimetilmaleimida, *N*-2,5-dimetilpirrol, *N*-2,5-bis(triisopropilsiloxi)pirrol (BIPSOP), *N*-1,1,4,4-tetrametildisililazaciclopentano (STABASE), *N*-1,1,3,3-tetrametil-1,3-disilaisoindolina (Benzostabase, BSB), *N*-difenilsilildietileno, 1,3-dimetil-1,3,5-triazaciclohexan-2-ona *N*-5-sustituida, 1,3-dibencil-1,3,5-triazaciclohexan-2-ona *N*-5-sustituida, 3,5-dinitro-4-piridona 1-sustituida y 1,3,5-dioxazina.

Los ejemplos de grupos protectores útiles para alcoholes, no limitantes, que pueden usarse en esta descripción incluyen, por ejemplo, acetilo (Ac), benzoílo (Bz), bencilo (Bn), β -metoxietoximetilo

(MEM), dimetoxitritilo (DMT), metoximetilo (MOM), metoxitritilo (MMT), *p*-metoxibencilo (PMB), pivaloílo (Piv), tetrahidropiranilo (THP), tritilo (Tr), trimetilsililo (TMS), trietilsililo (TES), triisopropilsililo (TIPS), *t*-butildimetilsililo (TBS), y *t*-butildifenilsililo (TBDPS).

Los ejemplos de grupos protectores útiles para ácidos carboxílicos, no limitantes, que pueden usarse en esta descripción incluyen, por ejemplo, ésteres metílicos o etílicos, ésteres alquílicos sustituidos tales como 9-fluorenilmetilo, metoximetilo (MOM), metiltiometilo (MTM), tetrahidropiranilo (THP), tetrahidrofuranilo, β -metoxietoximetilo (MEM), 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM), benciloximetilo (BOM), pivaloiloximetilo (POM), fenilacetoximetilo y cianometilo, acetilo (Ac), fenacilo, ésteres de fenacilo sustituidos, 2,2,2-tricloroetilo, 2-haloetilo, ω -cloroalquilo, etilo de 2-(trimetilsilil), 2-metiltioetilo, *t*-butilo, 3-metil-3-pentilo, diciticlopropilmetilo, ciclopentilo, ciclohexilo, alilo, metalilo, cinamilo, fenilo (Ph), ésteres de sililo, ésteres de bencilo y bencilo sustituido, 2,6-dialquilfenilo y pentafluorofenilo (PFP).

Los ejemplos de solventes adecuados, no limitantes, que pueden usarse en esta descripción incluyen, por ejemplo, agua (H₂O), metanol (MeOH), cloruro de metileno o diclorometano (DCM; CH₂Cl₂), acetonitrilo (MeCN; CH₃CN), *N,N*-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), acetato de metilo (MeOAc), acetato de etilo (EtOAc), acetato de isopropilo (IPAc), acetato de *terc*-butilo (*t*-BuOAc), alcohol isopropílico (IPA), tetrahidrofurano (THF), 2-metiltetrahidrofurano (2-MeTHF), metiletilcetona (MEK), *terc*-butanol, éter dietílico (Et₂O), éter metil *terc*-butílico (MTBE), 1,4-dioxano y *N*-metilpirrolidona (NMP).

Los ejemplos de bases de amina, no limitantes, que pueden usarse en esta descripción incluyen, por ejemplo, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), *N*-metilmorfolina (NMM), trietilamina (Et₃N; TEA), diisopropiletilamina (*i*-Pr₂EtN; DIPEA), piridina, 2,2,6,6-tetrametilpiperidina, 7-metil-1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno (MTBD), *t*-Bu-tetrametilguanidina, piridina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN) y bis(trimetilsilil)amida de potasio (KHMDs). En algunas modalidades, la base de amina está en IPA.

Los ejemplos de bases de carbonato, no limitantes, que pueden usarse en esta descripción incluyen, por ejemplo, carbonato de sodio (Na₂CO₃), carbonato de potasio (K₂CO₃), carbonato de cesio (Cs₂CO₃), carbonato de litio (Li₂CO₃), bicarbonato de sodio (NaHCO₃), y bicarbonato de potasio (KHCO₃).

Los ejemplos de bases de alcóxido, no limitantes, que pueden usarse en esta descripción incluyen, por ejemplo, *t*-AmOLi (*t*-amilato de litio), *t*-AmONa (*t*-amilato de sodio), *t*-AmOK (*t*-amilato de potasio), *terc*-butóxido de sodio (NaOtBu), *terc*-butóxido de potasio (KOtBu) y metóxido de sodio

(NaOMe; NaOCH₃). En algunas modalidades, la base de alcóxido está en THF. En algunas modalidades, la base de alcóxido está en 2-MeTHF. En algunas modalidades, la base de alcóxido está en IPA.

Los ejemplos de bases de hidróxido no limitantes que pueden usarse en esta descripción incluyen, por ejemplo, hidróxido de sodio (NaOH), hidróxido de potasio (KOH) e hidróxido de litio (LiOH). En algunas modalidades, la base de hidróxido está en THF. En algunas modalidades, la base de hidróxido está en 2-MeTHF. En algunas modalidades, la base de hidróxido está en IPA.

Los ejemplos de bases de fosfato no limitantes que pueden usarse en esta descripción incluyen, por ejemplo, fosfato de sodio tribásico (Na₃PO₄), fosfato de potasio tribásico (K₃PO₄), fosfato dibásico de potasio (K₂HPO₄), y fosfato de potasio monobásico (KH₂PO₄).

Los ejemplos de ésteres de sulfonato -OSO₂R, adecuados, no limitantes que pueden usarse en esta descripción incluyen, por ejemplo, metanosulfonilo (R=Me), *p*-toluenosulfonilo (R=4-MeC₆H₄-) y 4-nitrobencilsulfonilo (R=4-NO₂C₆H₄-).

A menos que se indique de cualquier otra manera, las estructuras representadas en la presente descripción también incluyen todas las formas isoméricas de la estructura, por ejemplo, geométrica (o conformacional), tal como (*Z*) y (*E*) isómeros de doble enlace, y (*Z*) y (*E*) isómeros conformacionales. Por tanto, las mezclas geométricas y conformacionales de los compuestos de la descripción están dentro del alcance de la descripción.

A menos que se indique de cualquier otra manera, todas las formas tautoméricas de los compuestos de la descripción están dentro del alcance de la descripción.

"Estereoisómero" se refiere tanto a enantiómeros como a diastereómeros.

"Terc" y "t-" se usan indistintamente y significan terciario.

La descripción también proporciona procesos para preparar sales de los compuestos de la descripción.

Una sal de un compuesto de esta descripción se forma entre un ácido y un grupo básico del compuesto, tal como un grupo funcional amino, o una base y un grupo ácido del compuesto, tal como un grupo funcional carboxilo. En algunas modalidades, la sal es una sal farmacéuticamente aceptable.

El término "farmacéuticamente aceptable", como se usa en la presente, se refiere a un componente que es, dentro del alcance del buen juicio médico, adecuado para su uso en contacto con los tejidos de los humanos y otros mamíferos sin toxicidad indebida, irritación, respuesta alérgica y similares, y que es proporcional con una relación beneficio/riesgo razonable.

Una “sal farmacéuticamente aceptable” significa cualquier sal no tóxica que, al ser administrada a un receptor, es capaz de proporcionar, ya sea directa o indirectamente, un compuesto de esta descripción. Un “contraión farmacéuticamente aceptable” es una porción iónica de una sal que no es tóxica cuando se libera de la sal al administrarla a un receptor. Un experto en la técnica reconocería que, cuando se describe una cantidad de "un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo", la cantidad de la forma de sal farmacéuticamente aceptable del compuesto es la cantidad equivalente a la concentración de la base libre del compuesto. Se observa que las cantidades descritas de los compuestos o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en la presente descripción se basan en su forma de base libre. Por ejemplo, “10 mg de al menos un compuesto elegido del compuesto **I** y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo” incluye 10 mg del compuesto **I** y una concentración de una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto **I** equivalente a 10 mg del compuesto **I**.

Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas son, por ejemplo, las descritas en S. M. Berge, y otros *J. Pharm. Sci.*, 1977, 66, 1-19. Por ejemplo, la Tabla 1 de ese artículo proporciona las siguientes sales farmacéuticamente aceptables:

Tabla 1. Sales farmacéuticamente aceptables

5	Acetato	Yoduro	Benzatina
	Bencenosulfonato	Isetionato	Cloroprocaína
	Benzoato	Lactato	Colina
	Bicarbonato	Lactobionato	Dietanolamina
	Bitartrato	Malato	Etilendiamina
10	Bromuro	Maleato	Meglumina
	Edetato de calcio	Mandelato	Procaína
	Camsilato	Mesilato	Aluminio
	Carbonato	Bromuro de metilo	Calcio
	Cloruro	Nitrato de metilo	Litio
15	Citrato	Sulfato de metilo	Magnesio
	Diclorhidrato	Mucate	Potasio
	Edetate	Napsilato	Sodio
	Edisilato	Nitrato	Zinc
	Estolado	Pamoato (Embonato)	
20	Esilato	Pantotenato	
	Fumarato	Fosfato/difosfato	
	Gluceptato	Poligalacturonato	
	Gluconato	Salicilato	
	Glutamato	Estearato	
25	Glicolilarsanilato	Subacetato	
	Hexilresorcinato	Succinato	
	Hidrabamina	Sulfato	
	Bromhidrato	Tanato	
	Clorhidrato	Tartrato	
30	Hidroxinaftoato	Teoceato	
		Trietioduro	

Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables derivadas de ácidos apropiados, no limitantes, incluyen: sales formadas con ácidos inorgánicos, tales como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido fosfórico, el ácido sulfúrico y el ácido perclórico; sales formadas con ácidos orgánicos, tales como el ácido acético, el ácido oxálico, el ácido maleico, el ácido tartárico, el ácido cítrico, el ácido succínico o el ácido malónico; y sales formadas mediante el uso de otros métodos usados en la técnica, tales como el intercambio iónico. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables, no limitantes, incluyen adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, alcanforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, *p*-toluenosulfonato, undecanoato y sales de valerato. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables derivadas de bases apropiadas, no limitantes, incluyen sales de metal alcalino, metal alcalinotérreo, amonio y $N^+(\text{alquilo } C_{1-4})_4$. Esta descripción también prevé la cuaternización de cualquiera de los grupos básicos que contienen nitrógeno de los compuestos que en la presente descripción se describen. Los ejemplos de sales metálicas alcalinas y alcalinotérreas, no limitantes, adecuadas incluyen sodio, litio, potasio, calcio y magnesio. Otros ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables, no limitantes, incluyen amonio, amonio cuaternario y cationes de amina formados mediante el uso de contraiones, tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo inferior y sulfonato de arilo. Otros ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables, no limitantes, adecuados incluyen sales de besilato y glucosamina. En los compuestos de esta descripción, se pretende que cualquier átomo no designado específicamente como un isótopo particular represente cualquier isótopo estable de ese átomo. A menos que se indique de cualquier otra manera, cuando una posición se designa específicamente como "H" o "hidrógeno", se entiende que la posición tienen hidrógeno en su composición isotópica de abundancia natural.

El término "derivado", como se usa en la presente, se refiere a una colección de moléculas que tienen una estructura química idéntica a un compuesto de esta descripción, excepto que uno o más átomos de la molécula pueden sustituirse con otro átomo. Adicionalmente, a menos que se indique de cualquier otra manera, las estructuras representadas en la presente descripción también incluyen

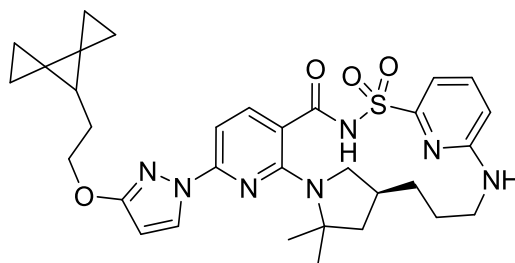
compuestos que difieren solo en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras excepto por el reemplazo de hidrógeno por deuterio o tritio, o la sustitución de un carbono por un ^{13}C o ^{14}C están dentro del alcance de esta descripción. Dichos compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas analíticas, sondas en ensayos biológicos o compuestos con perfiles terapéuticos mejorados.

En algunas modalidades, el derivado es un derivado de silicio, en el que al menos un átomo de carbono en un compuesto descrito se reemplazó por silicio. En algunas modalidades, el al menos un átomo de carbono reemplazado con silicio puede ser un carbono no aromático. En algunas modalidades, el al menos un átomo de carbono reemplazado con silicio puede ser un carbono aromático. En determinadas modalidades, los derivados de silicio de la invención también pueden tener uno o más átomos de hidrógeno reemplazados con deuterio. y/o germanio.

En otras modalidades, el derivado es un derivado de germanio, en el que al menos un átomo de carbono en un compuesto descrito se reemplazó por germanio. En determinadas modalidades, los derivados de germanio de la invención también pueden tener uno o más átomos de hidrógeno reemplazados con deuterio y/o silicio.

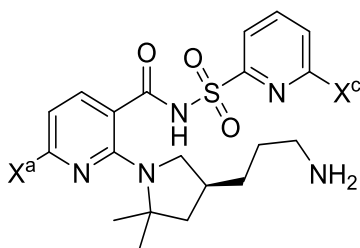
Debido a que las propiedades generales del silicio y el germanio son similares a las del carbono, el reemplazo del carbono por silicio o germanio puede dar como resultado compuestos con una actividad biológica similar a la del compuesto original que contiene carbono.

La descripción proporciona un método para preparar el compuesto **I**:



Compuesto **I**,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende convertir un compuesto de la fórmula (**I**):



(I),

o una sal del mismo, en el compuesto **I**, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

X^a se selecciona de F, Cl, Br, I, y $-\text{OSO}_2\text{R}$;

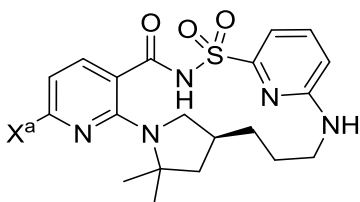
R se selecciona de -alquilo C_{1-10} , -haloalquilo C_{1-10} , y arilo opcionalmente sustituido con -alquilo C_{1-10} , -haloalquilo C_{1-10} , halo, o nitro; y

X^c se selecciona de F, Cl, Br, e I.

En algunas modalidades, X^a es Br y X^c es F.

En algunas modalidades, la conversión del compuesto de la fórmula **(I)**, o una sal del mismo, en el compuesto **I**, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, comprende las etapas de:

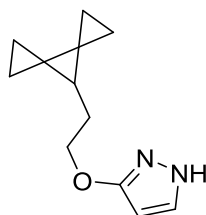
1) combinar el compuesto de la fórmula **(I)**, o una sal del mismo, con al menos una primera base para producir un compuesto de la fórmula **(II)**:



(II),

o una sal del mismo; y

2) combinar el compuesto de la fórmula **(II)**, o una sal del mismo, con el compuesto **1**:



1,

o una sal del mismo, y al menos una segunda base para producir el compuesto **I**, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde en el compuesto de la fórmula **(II)**, o una sal del mismo:

X^a se selecciona de F, Cl, Br, I, y -OSO₂R; y

5 R se selecciona de -alquilo C₁₋₁₀, -haloalquilo C₁₋₁₀, y arilo opcionalmente sustituido con -alquilo C₁₋₁₀, -haloalquilo C₁₋₁₀, halo, o nitro.

En algunas modalidades, en el compuesto de la fórmula **(II)**, o una sal del mismo, X^a es Br.

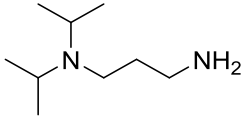
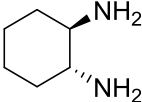
En algunas modalidades, la al menos una primera base se selecciona de bases de carbonato, bases de hidróxido, bases de alcóxido, bases de acetato, bases de amina, bases de fosfato y bases de sulfato. En algunas modalidades, la al menos una primera base se selecciona de carbonato de sodio (Na₂CO₃), carbonato de potasio (K₂CO₃), 2,2,6,6-tetrametilpiperidina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 7-metil-1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno (MTBD), *t*-Bu-tetrametilguanidina, bicarbonato de potasio (KHCO₃) y fosfato de potasio tribásico (K₃PO₄).

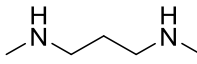
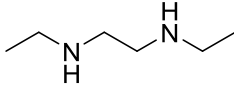
En algunas modalidades, la combinación del compuesto de la fórmula **(II)**, o una sal del mismo, con el compuesto **1**, o una sal del mismo, comprende al menos un catalizador de metal. En algunas modalidades, el al menos un catalizador de metal se selecciona de catalizadores de paladio y catalizadores de cobre.

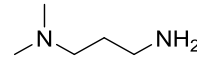
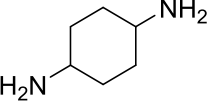
En algunas modalidades, el catalizador de paladio se selecciona de metanosulfonato [(2-di-*terc*-butilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)] de paladio(II) (*t*BuXPhos Pd G3), [1,1'-bis(di-*terc*-butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (Pd₂dba₃)/2-di-*terc*-butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilPd₂dba₃/N-fenil-2-(di-*terc*-butilfosfino)pirrol, Pd₂dba₃/2-di-*terc*-butilfosfino-2'-metilbifenilo, Pd₂dba₃/5-(di-*terc*-butilfosfino)-1', 3', 5'-trifenil-1'H-[1,4']bipirazol, Pd₂dba₃/2-(di-*terc*-butilfosfino)-1-(2-metoxifenil)-1*H*-pirrol, Pd₂dba₃/2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo, Pd₂dba₃/2-(diciclohexilfosfino)3,6-dimetoxi-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo (Pd₂dba₃/BrettPhos), Pd₂dba₃/di-*terc*-butil(2,2-difenil-1-metil-1-ciclopropil)fosfina, Pd₂dba₃/1-(diciclohexilfosfino)-2,2-difenil-1-metilciclopropano, dicloro[1,3-bis(2,6-di-3-pentilfenil)imidazol-2-iliden](3-cloropiridil)paladio(II), Pd₂dba₃/1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, dicloro[1,1'-bis(diciclohexilfosfino)ferroceno] paladio(II), metanosulfonato (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]de paladio(II) (XPhos Pd G3), dicloro[2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil]paladio(II) (Pd(BINAP)Cl₂), Pd₂dba₃/bis[(2-difenilfosfino)fenil]éter (Pd₂dba₃/DPEPhos), Pd₂dba₃/1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di-*terc*-butilfosfino)ferroceno, Pd₂dba₃/2-

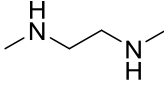
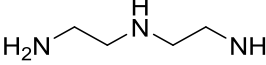
(di-*terc*-butilfosfino)-2',4',6'-triisopropil-3,6-dimetoxi-1,1'-bifenilo, Pd₂dba₃/2-diciclohexilfosfino-2'-(*N,N*-dimetilamino)bifenilo, Pd₂dba₃/1,1'-bis(di-*terc*-butilfosfino)ferroceno, 2-di-*terc*-butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo/Pd₂dba₃ (*tert*-Butyl XPhos/Pd₂dba₃), cloruro de [2-(di-*terc*-butilfosfino)-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil][2-(2-aminoetil)fenil]paladio(II) (*t*BuXPhos-Pd- G1),
5 triflato de alilo(2-di-*terc*-butilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)paladio(II), metanosulfonato (2-di-*terc*-butilfosfino-3,6-dimetoxi-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]de paladio(II) (*t*-BuBrettPhos-Pd-G3), 2-(di-*terc*-butilfosfino)-2',4',6'-triisopropil-3,6-dimetoxi-1,1'-bifenilo/Pd₂dba₃ (*t*-BuBrettPhos/Pd₂dba₃), trifluorometanosulfonato de alilo[(2-di-*terc*-butilfosfino-3,6-dimetoxi-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)] paladio(II),
10 metanosulfonato (2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenil) [2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]de paladio(II)/Pd₂dba₃ (SPhos/Pd₂dba₃), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (Pd(dppf)Cl₂, [1,1'-bis(di-*terc*-butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (Pd(dtbpf)Cl₂), dicloro[1,3-bis(2,6-di-3-pentilfenil)imidazol-2-iliden](3-cloropiridil)paladio(II) (PEPSIIpent), di-*terc*-butil(2,2-difenil-1-metil-1-ciclopropil)fosfina/Pd₂dba₃ (cBRIDP/Pd₂dba₃), y 1-(diciclohexilfosfino)-2,2-difenil-1-metilciclopropano/Pd₂dba₃ (Cy-cBRIDP/Pd₂dba₃). El catalizador activo, paladio (0) 2-di-*terc*-butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (*t*BuXPhos, *tert*-Butyl XPhos) puede generarse mediante el uso de un precatalizador *t*BuXPhos de paladio (II) (G1-G3) o una combinación de una fuente de paladio (0), por ejemplo Pd₂(dba)₃ o Pd(PPh₃)₄, y di-*terc*-butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (*t*BuXPhos, *tert*-Butyl XPhos) y, finalmente, mediante el uso de una fuente de
20 paladio (II), tal como Pd(OAc)₂ o Pd(Cl)₂ en presencia de un agente reductor y di-*terc*-butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (*t*BuXPhos, *tert*-Butyl XPhos).

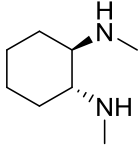
En algunas modalidades, el catalizador de cobre se selecciona de fluoruro de cobre (II), bromuro de cobre (I) (CuBr), yoduro de cobre (I) (CuI), tiofeno-2-carboxilato de cobre (I) y complejo de tolueno trifluorometanosulfonato de cobre (I) sustituido opcionalmente con un ligando tal como
25 *N,N'*-dimetiletilendiamina, *N,N'*-dimetiletilendiamina, *N,N'*-dimetilciclohexano-1,2-diamina), 1,10-fenantrolina, 8-hidroxiquinolina, trans-ciclohexano-1,2-diamina, cis-ciclohexano-1,2-diamina, *N,N*-dimetilglicina, ácido 2-picolínico, 2,2'-bipiridina, 2-acetilciclohexanona, 1,3-di-*terc*-butil-1,3-propanodiona, rac-BINOL, dipivaloilmetano, 2-isobutirilciclohexanona, 2-amino-4,6-pirimidindiol, (1*R*,2*S*,4*S*,5*R*)-6-metoxiciclohexano-1,2,3,4,5-pentol, salicilaldoxima, ácido glicólico, L-prolina,
30 2,2'-dipiridilo y *N*-ciclohexil-2,6-bis(1-metiletil)bencenammina. En algunas modalidades, el catalizador de cobre se sustituye opcionalmente con un ligando seleccionado de *N,N*-diisopropil-

1,3-propanodiamina , trans-1,2-diaminociclohexano , *N,N'*-dimetil-

5 1,3-propanodiamina , *N,N'*-dietiletano-1,2-diamina , 3-

(dimetilamino)-propilamina , 1,4-diaminociclohexano , *N,N'*-

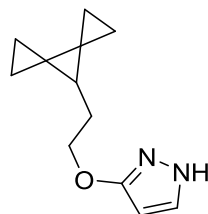
10 dimetiletano-1,2-diamina , dietilenetriamina , y trans-*N,N'*-

dimetilciclohexano-1,2-diamina .

En algunas modalidades, el al menos un catalizador de metal es metanosulfonato [(2-di-*terc*-
15 butilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)] de paladio (II) (*t*BuXPhos
Pd G3), bis(dibencilidenacetona)paladio(0) (Pd₂dba₃), yoduro de cobre (CuI), o una de sus
combinaciones.

En algunas modalidades, la etapa 2) que comprende además exceso de 2-di-*terc*-butilfosfino-
2',4',6'-triisopropilbifenilo (*t*BuXPhos) con relación a, metanosulfonato [(2-di-*terc*-butilfosfino-
20 2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]de paladio(II) (*t*BuXPhos Pd G3). En
algunas modalidades, la al menos una segunda base es una base de carbonato, tal como carbonato
de potasio (K₂CO₃) o carbonato de cesio (Cs₂CO₃).

En algunas modalidades, la conversión del compuesto de la fórmula **(I)**, o una sal del mismo, en el
compuesto **I**, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, comprende las etapas de combinar
25 el compuesto de la fórmula **(I)**, o una sal del mismo, con el compuesto **1**:



1,

bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil]paladio(II) (Pd(BINAP)Cl₂), Pd₂dba₃/bis[(2-difenilfosfino)fenil] éter (Pd₂dba₃/DPEPhos), Pd₂dba₃/1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di-*terc*-butilfosfino)ferroceno, Pd₂dba₃/2-(di-*terc*-butilfosfino)-2',4',6'-triisopropil-3,6-dimetoxi-1,1'-bifenilo, Pd₂dba₃/2-diciclohexilfosfino-2'-(*N,N*-dimetilamino)bifenilo, Pd₂dba₃/1,1'-bis(di-*terc*-butilfosfino)ferroceno, 2-di-*terc*-butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo/Pd₂dba₃ (*tert*-Butyl XPhos/Pd₂dba₃), cloruro de [2-(di-*terc*-butilfosfino)-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil][2-(2-aminoetil)fenil]paladio(II) (*t*BuXPhos-Pd-G1), triflato de alilo(2-di-*terc*-butilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil) paladio(II), metanosulfonato (2-di-*terc*-butilfosfino-3,6-dimetoxi-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]de paladio(II) (*t*-BuBrettPhos-Pd-G3), 2-(di-*terc*-butilfosfino)-2',4',6'-triisopropil-3,6-dimetoxi-1,1'-bifenilo/Pd₂dba₃ (*t*-BuBrettPhos/Pd₂dba₃), trifluorometanosulfonato de alilo[(2-di-*terc*-butilfosfino-3,6-dimetoxi-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)] paladio(II), metanosulfonato (2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenil) [2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]de paladio(II)/Pd₂dba₃ (SPhos/Pd₂dba₃), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (Pd(dppf)Cl₂, [1,1'-bis(di-*terc*-butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (Pd(dtbpf)Cl₂), dicloro[1,3-bis(2,6-di-3-pentilfenil)imidazol-2-iliden](3-cloropiridil)paladio(II) (PEPSIIpent), di-*terc*-butil(2,2-difenil-1-metil-1-ciclopropil)fosfinaPd₂dba₃ (cBRIDP/Pd₂dba₃), y 1-(diciclohexilfosfino)-2,2-difenil-1-metilciclopropano/Pd₂dba₃ (Cy-cBRIDP/Pd₂dba₃). El catalizador activo, paladio (0) 2-di-*terc*-butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (*t*BuXPhos, *tert*-Butyl XPhos) puede generarse mediante el uso de un precatalizador *t*BuXPhos de paladio (II) (G1-G3) o una combinación de una fuente de paladio (0), por ejemplo Pd₂(dba)₃ o Pd(PPh₃)₄, y di-*terc*-butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (*t*BuXPhos, *tert*-Butyl XPhos) y, finalmente, mediante el uso de una fuente de paladio (II), tal como Pd(OAc)₂ o Pd(Cl)₂ en presencia de un agente reductor y di-*terc*-butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (*t*BuXPhos, *tert*-Butyl XPhos).

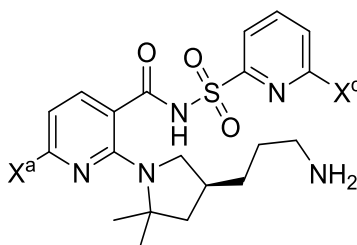
En algunas modalidades, el catalizador de cobre se selecciona de fluoruro de cobre (II), bromuro de cobre (I) (CuBr), yoduro de cobre (I) (CuI), tiofeno-2-carboxilato de cobre (I) y complejo de tolueno trifluorometanosulfonato de cobre (I) sustituido opcionalmente con un ligando tal como *N,N'*-dimetiletilendiamina, *N,N'*-dimetilciclohexano-1,2-diamina, 1,10-fenantrolina, 8-hidroxiquinolina, trans-ciclohexano-1,2-diamina, cis-ciclohexano-1,2-diamina, *N,N*-dimetilglicina, ácido 2-picolínico, 2,2'-bipiridina, 2-acetilciclohexanona, 1,3di-*terc*-butil-1,3-propanodiona, rac-BINOL, dipivaloilmetano, 2-isobutirilciclohexanona, 2-amino-4,6-pirimidindiol, (1R,2S,4S,5R)-6-metoxiciclohexano-1,2,3,4,5-pentol, salicilaldoxima, ácido glicólico, L-prolina, 2,2'-dipiridilo y N-ciclohexil-2,6-bis(1-metiletil)bencenammina. En algunas modalidades, el catalizador de cobre se

sustituye opcionalmente con un ligando seleccionado de N,N-diisopropil-1,3-propanodiamina, trans-1,2-diaminociclohexano, N,N'-dimetil-1,3-propanodiamina, N,N'-dietiletano-1,2-diamina, 3-(dimetilamino)-propilamina, 1,4-diaminociclohexano, N,N'-dimetiletano-1,2-diamina, dietilentriamina, y trans-N,N-dimetilciclohexano-1,2-diamina.

- 5 En algunas modalidades, el al menos un catalizador de metal es metanosulfonato [(2-di-*terc*-butilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)] de paladio (II) (tBuXPhos Pd G3), bis(dibencilidenacetona)paladio(0) (Pd₂dba₃), yoduro de cobre (CuI), o una de sus combinaciones.

En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula **(I)**:

10

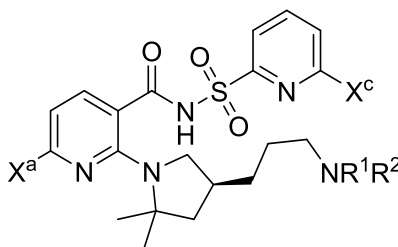


15

(I),

o una sal del mismo, se prepara mediante la conversión de un compuesto de la fórmula **(III)**:

20



(III),

o una sal del mismo, en el compuesto de la fórmula **(I)**, o una sal del mismo,

en donde en el compuesto de la fórmula **(III)**, o una sal del mismo:

25

X^a se selecciona de F, Cl, Br, I, y -OSO₂R;

R se selecciona de -alquilo C₁₋₁₀, -haloalquilo C₁₋₁₀, y arilo opcionalmente sustituido con -alquilo C₁₋₁₀, -haloalquilo C₁₋₁₀, halo, o nitro;

X^c se selecciona de F, Cl, Br, e I; y

en donde:

30

R¹ es hidrógeno y R² es un grupo protector de nitrógeno monovalente;

R¹ y R² se seleccionan independientemente de los grupos protectores de nitrógeno monovalentes; o

R¹ y R², junto con los átomos a los que se unen, forman un grupo protector de nitrógeno.

En algunas modalidades, cada grupo protector de nitrógeno monovalente se selecciona independientemente de *t*-butiloxicarbonilo (Boc), bencilo (Bn), tetrahidropiraniilo (THP), 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc), benciloxicarbonilo (Cbz), formilo, acetilo (Ac), trifluoroacetilo (TFA), tritilo (Tr), y *p*-toluenosulfonilo (Ts). En algunas modalidades, R¹ y R², junto con los átomos a los que se unen, forman un grupo protector de nitrógeno seleccionado de bencilideno, 4,5-difenil-3-oxazolin-2-ona, *N*-ftalimida, *N*-dicloroftalimida, *N*-tetracloroftalimida, *N*-4-nitroftalimida, *N*-tiodiglicoil amina, *N*-ditiasuccinimida, *N*-2,3-difenilmaleimida, *N*-2,3-dimetilmaleimida, *N*-2,5-dimetilpirrol, *N*-2,5-bis(triisopropilsiloxi)pirrol (BIPSOP), *N*-1,1,4,4-tetrametildisililazaciclopentano (STABASE), *N*-1,1,3,3-tetrametil-1,3-disilaisoindolina (Benzostabase, BSB), *N*-difenilsilildietileno, 1,3-dimetil-1,3,5-triazaciclohexan-2-ona *N*-5-sustituida, 1,3-dibencil-1,3,5-triazaciclohexan-2-ona *N*-5-sustituida, 3,5-dinitro-4-piridona 1-sustituida y 1,3,5-dioxazina.

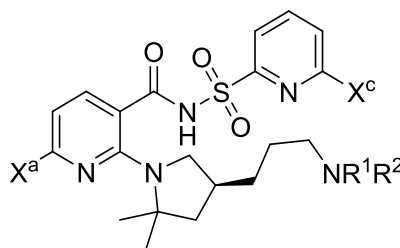
En algunas modalidades, en el compuesto de la fórmula (III), o una sal del mismo, X^a es Br, X^c es F, y R¹ y R², junto con los átomos a los que se unen, forman *N*-ftalimida.

En algunas modalidades, la conversión del compuesto de la fórmula (III), o una sal del mismo, en el compuesto de la fórmula (I), o una sal del mismo, comprende las etapas de:

1) combinar el compuesto de la fórmula (III), o una sal del mismo, en presencia de agua y una base seleccionada de hidróxido de litio (LiOH), hidrazina, etanolamina, y *N*-metilamina; y

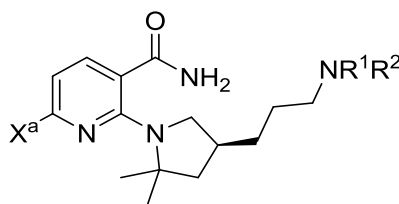
2) combinar opcionalmente el producto de la etapa 1) con un ácido seleccionado de ácido oxálico, ácido clorhídrico (HCl), ácido fosfórico (H₃PO₄), y ácido cítrico; luego tratar la mezcla de reacción con agua y una base seleccionada de carbonato de potasio (K₂CO₃) y carbonato de cesio (Cs₂CO₃) para producir el compuesto de la fórmula (I), o una sal del mismo.

En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (III):



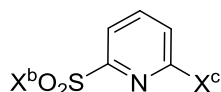
(III),

o una sal del mismo, se prepara mediante la combinación de un compuesto de la fórmula (IV):



(IV),

o una sal del mismo, con un compuesto de la fórmula (V):



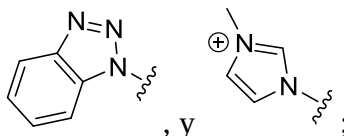
(V),

o una sal del mismo, para producir el compuesto de la fórmula (III), o una sal del mismo, en donde:

X^a se selecciona de F, Cl, Br, I, y $-\text{OSO}_2\text{R}$;

R se selecciona de -alquilo C_{1-10} , -haloalquilo C_{1-10} , y arilo opcionalmente sustituido con -alquilo C_{1-10} , -haloalquilo C_{1-10} , halo, o nitro;

X^b se selecciona de Cl, F, $-\text{OC}_6\text{F}_5$,



, y

X^c se selecciona de F, Cl, Br, e I; y

en donde:

R^1 es hidrógeno y R^2 es un grupo protector de nitrógeno monovalente;

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de los grupos protectores de nitrógeno monovalentes; o

R^1 y R^2 , junto con los átomos a los que se unen, forman un grupo protector de nitrógeno.

En algunas modalidades, R^1 y R^2 , junto con los átomos a los que se unen, forman un grupo protector de nitrógeno seleccionado de bencilideno, 4,5-difenil-3-oxazolin-2-ona, *N*-ftalimida, *N*-dicloroftalimida, *N*-tetracloroftalimida, *N*-4-nitroftalimida, *N*-tiodiglicoil amina, *N*-ditiasuccinimida, *N*-2,3-difenilmaleimida, *N*-2,3-dimetilmaleimida, *N*-2,5-dimetilpirrol, *N*-2,5-bis(triisopropilsiloxi)pirrol (BIPSOP), *N*-1,1,4,4-tetrametildisililazaciclopentano (STABASE), *N*-1,1,3,3-tetrametil-1,3-disilaisoindolina (Benzostabase, BSB), *N*-difenilsilildietileno, 1,3-dimetil-1,3,5-triazaciclohexan-2-ona *N*-5-sustituida, 1,3-dibencil-1,3,5-triazaciclohexan-2-ona *N*-5-sustituida, 3,5-dinitro-4-piridona 1-sustituida y 1,3,5-dioxazina.

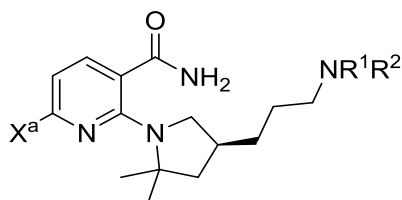
En algunas modalidades, en el compuesto de la fórmula (IV), o una sal del mismo, X^a es Br, y R^1 y R^2 , junto con los átomos a los que se unen, forman *N*-ftalimida. En algunas modalidades, en el compuesto de la fórmula (IV), o una sal del mismo, X^a es Br, R^1 es hidrógeno, y R^2 es benciloxicarbonilo (Cbz).

- 5 En algunas modalidades, en el compuesto de la fórmula (V), o una sal del mismo, X^b es $-\text{OC}_6\text{F}_5$ y X^c es F. En algunas modalidades, la amida del compuesto de la fórmula (IV), o la amida de una sal del mismo, se protege con un grupo protector de nitrógeno.

En algunas modalidades, la combinación del compuesto de la fórmula (IV), o una sal del mismo, con el compuesto de la fórmula (V), o una sal del mismo, se realiza en presencia de al menos una
10 cuarta base. En algunas modalidades, la al menos una cuarta base es una base alcoxi. En algunas modalidades, la base de alcoxi se selecciona de *t*-amilato de litio (*t*-AmOLi), *t*-amilato de sodio (*t*-AmONa), *t*-amilato de potasio (*t*-AmOK), y *t*-butóxido de litio (LiOt-Bu).

En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (IV):

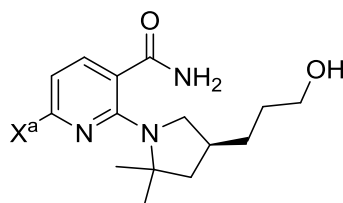
15



(IV),

o una sal del mismo, se prepara mediante la conversión de un compuesto de la fórmula (VI):

20



(VI),

25

o una sal del mismo, en el compuesto de la fórmula (IV), o una sal del mismo, en donde en el compuesto de la fórmula (VI), o una sal del mismo:

X^a se selecciona de F, Cl, Br, I, y $-\text{OSO}_2\text{R}$; y

R se selecciona de -alquilo C_{1-10} , -haloalquilo C_{1-10} , y arilo opcionalmente sustituido con -alquilo C_{1-10} , -haloalquilo C_{1-10} , halo, o nitro.

30

En algunas modalidades, la amida del compuesto de la fórmula (IV), o la amida de una sal del mismo, se protege con un grupo protector de nitrógeno.

En algunas modalidades, en el compuesto de la fórmula **(VI)**, o una sal del mismo, X^a es Br.

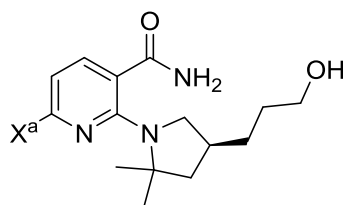
En algunas modalidades, la conversión del compuesto de la fórmula **(VI)**, o una sal del mismo, en el compuesto de la fórmula **(IV)**, o una sal del mismo, comprende las etapas de:

1) convertir el grupo hidroxilo del compuesto de la fórmula **(VI)**, o una sal del mismo, en un éster de sulfonato ($-\text{OSO}_2\text{R}$) o Cl; y

2) combinar el éster de sulfonato o el Cl de la etapa 1) con una amina y al menos una quinta base para producir el compuesto de la fórmula **(IV)**, o una sal del mismo.

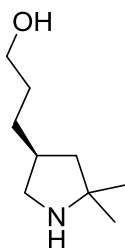
En algunas modalidades, el grupo R del éster de sulfonato ($-\text{OSO}_2\text{R}$) se selecciona de -alquilo C_{1-10} , -haloalquilo C_{1-10} , y arilo opcionalmente sustituido con -alquilo C_{1-10} , -haloalquilo C_{1-10} , halo, o nitro. En algunas modalidades, la conversión del grupo hidroxilo en un éster de sulfonato en la etapa 1) se realiza en presencia de cloruro de metanosulfonilo (MsCl) y trietilamina (TEA). En algunas modalidades, la amina en la etapa 2) es *N*-ftalimida y la al menos una quinta base en la etapa 2) es una base de carbonato, tal como carbonato de potasio (K_2CO_3) o carbonato de cesio (Cs_2CO_3).

En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula **(VI)**:



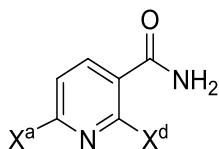
(VI),

o una sal del mismo, se prepara mediante la combinación del compuesto **2**:



2,

o una sal del mismo, con un compuesto de la fórmula **(VII)**:



(VII),

o una sal del mismo, para producir el compuesto de la fórmula **(VI)**, o una sal del mismo, en donde en el compuesto de la fórmula **(VII)**, o una sal del mismo:

X^a se selecciona de F, Cl, Br, I, y $-\text{OSO}_2\text{R}$;

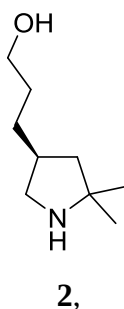
R se selecciona de -alquilo C_{1-10} , -haloalquilo C_{1-10} , y arilo opcionalmente sustituido con -alquilo C_{1-10} , -haloalquilo C_{1-10} , halo, o nitro; y

X^d se selecciona de F, Cl, Br, e I.

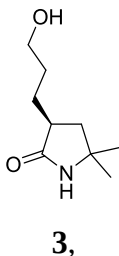
En algunas modalidades, en el compuesto de la fórmula **(VII)**, o una sal del mismo, X^a es Br y X^d es F.

En algunas modalidades, la combinación del compuesto **2**, o una sal del mismo, con el compuesto de la fórmula **(VII)**, o una sal del mismo, se realiza en presencia de al menos una sexta base. En algunas modalidades, la al menos una sexta base se selecciona de *t*-butóxido de potasio ($\text{KO}t\text{-Bu}$), hidróxido de litio (LiOH), fosfato de potasio tribásico (K_3PO_4), fosfato de potasio dibásico (K_2HPO_4), carbonato de cesio (Cs_2CO_3), 2,2,6,6-tetrametilpiperidina, 7-metil-1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno (MTBD), tetrametilguanidina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), trietilamina (TEA), tributilamina (Bu_3N), bicarbonato de sodio (NaHCO_3), bicarbonato de potasio (KHCO_3), carbonato de sodio (Na_2CO_3) y carbonato de potasio (K_2CO_3). En algunas modalidades, la combinación del compuesto **2**, o una sal del mismo, con el compuesto de la fórmula **(VII)**, o una sal del mismo, se realiza en presencia de carbonato de potasio (K_2CO_3) en una solución acuosa en un sustrato en 2-MeTHF.

En algunas modalidades, el compuesto **2**:



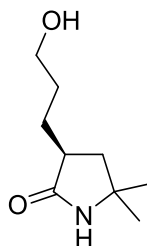
o una sal del mismo, se prepara mediante la conversión del compuesto **3**:



o una sal del mismo, en el compuesto **2**, o una sal del mismo.

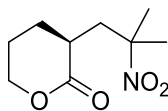
En algunas modalidades, la conversión del compuesto **3**, o una sal del mismo, en el compuesto **2**, o una sal del mismo, se realiza en presencia de un agente reductor. En algunas modalidades, el agente reductor se selecciona de hidruro de aluminio de litio (LiAlH_4), bis(2-metoxietoxi)hidruro de aluminio de sodio, borano (BH_3), y borano-tetrahidrofurano ($\text{BH}_3\text{-THF}$).

En algunas modalidades, el compuesto **3**:



3,

o una sal del mismo, se prepara mediante la conversión del compuesto **4**:

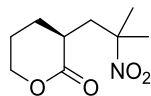


4,

o una sal del mismo, en el compuesto **3**, o una sal del mismo.

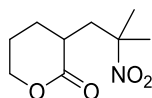
En algunas modalidades, la conversión del compuesto **4**, o una sal del mismo, en el compuesto **3**, o una sal del mismo, se realiza en presencia de condiciones de reacción reductoras. En algunas modalidades, las condiciones de reacción reductoras comprenden gas de hidrógeno (H_2) y al menos un catalizador de metal seleccionado de níquel Raney (Ra-Ni), paladio sobre carbono (Pd/C), paladio sobre alúmina ($\text{Pd/Al}_2\text{O}_3$) cloruro de paladio(II) (PdCl_2), óxido de platino (PtO_2), paladio/platino sobre carbono (Pd/Pt/C), platino sobre carbono (Pt/C), y cloruro de níquel(II)/borohidruro de sodio ($\text{NiCl}_2/\text{NaBH}_4$).

En algunas modalidades, el compuesto **4**:



4,

o una sal del mismo, se prepara mediante resolución quiral del compuesto ($\pm$)-**4**:



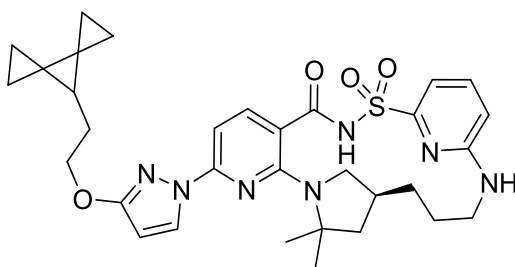
(±)-4,

o una sal del mismo.

- 5 En algunas modalidades, la resolución quiral del compuesto (±)-4, o una sal del mismo, se realiza mediante el uso de un método seleccionado de cromatografía de columna quiral, lecho móvil simulado quiral (SMB), bioresolución, resolución enzimática, cromatografía líquida, resolución de sal, e hidrogenación asimétrica.

La descripción proporciona un método para preparar el compuesto I:

10

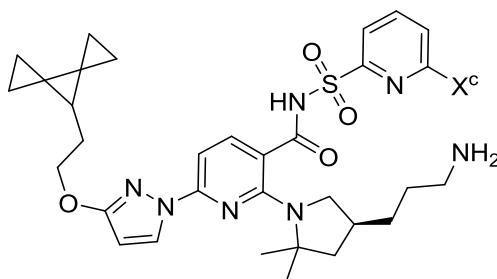


15

Compuesto I,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende convertir un compuesto de la fórmula (VIII):

20



(VIII),

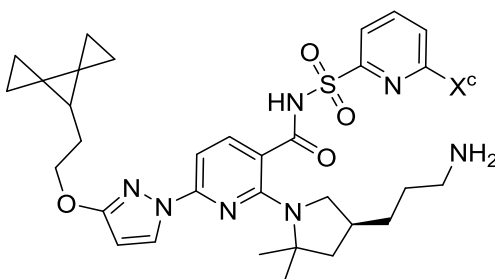
- 25 o una sal del mismo, en el compuesto I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde en el compuesto de la fórmula (VIII), o una sal del mismo, X^c se selecciona de F, Cl, Br, e I.

En algunas modalidades, la conversión del compuesto de la fórmula (VIII), o una sal del mismo, en el compuesto I, o una sal farmacéuticamente del mismo, se realiza en presencia de al menos una séptima base. En algunas modalidades, la al menos una séptima base se selecciona de carbonato de potasio (K₂CO₃), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), 1,1,3,3-tetrametilguanidina, hidróxido de potasio (KOH),

30

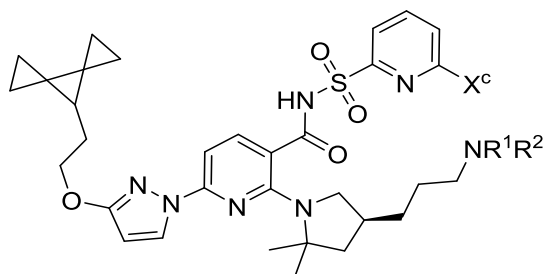
hidróxido de potasio/Triton B (KOH/Triton B), hidróxido de potasio/yoduro de tetra-*n*-butilamonio (KOH/*n*Bu₄NH₄I), hidróxido de potasio/bromuro de tetra-*n*-octilamonio (KOH/*n*-oct₄NH₄Br), hidróxido de litio (LiOH), y carbonato de litio (Li₂CO₃). En algunas modalidades, la conversión del compuesto de la fórmula (VIII), o una sal del mismo, en el compuesto I, o una sal farmacéuticamente del mismo, que comprende además cloruro de magnesio (MgCl₂).

En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (VIII):



(VIII),

o una sal del mismo, se prepara mediante la conversión de un compuesto de la fórmula (IX):



(IX),

o una sal del mismo, en el compuesto de la fórmula (VIII), o una sal del mismo, en donde en el compuesto de la fórmula (IX), o una sal del mismo:

X^c se selecciona de F, Cl, Br, e I; y

en donde:

R¹ es hidrógeno y R² es un grupo protector de nitrógeno monovalente;

R¹ y R² se seleccionan independientemente de los grupos protectores de nitrógeno monovalentes; o

R¹ y R², junto con los átomos a los que se unen, forman un grupo protector de nitrógeno.

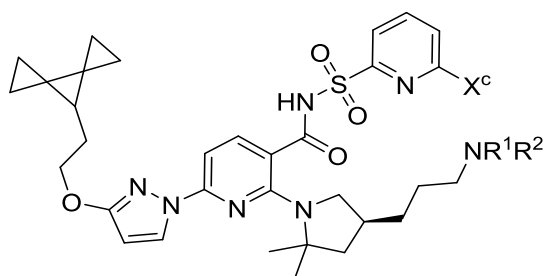
En algunas modalidades, cada grupo protector de nitrógeno monovalente se selecciona independientemente de *t*-butiloxicarbonilo (Boc), bencilo (Bn), tetrahidropiranilo (THP), 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc), benciloxicarbonilo (Cbz), formilo, acetilo (Ac), trifluoroacetilo (TFA), tritilo (Tr), y *p*-toluenosulfonilo (Ts). En algunas modalidades, R¹ y R², junto con los

átomos a los que se unen, forman un grupo protector de nitrógeno seleccionado de bencilideno, 4,5-difenil-3-oxazolin-2-ona, *N*-ftalimida, *N*-dicloroftalimida, *N*-tetracloroftalimida, *N*-4-nitroftalimida, *N*-tiodiglicoil amina, *N*-ditiasuccinimida, *N*-2,3-difenilmaleimida, *N*-2,3-dimetilmaleimida, *N*-2,5-dimetilpirrol, *N*-2,5-bis(triisopropilsiloxi)pirrol (BIPSOP), *N*-1,1,4,4-tetrametildisililazaciclopentano (STABASE), *N*-1,1,3,3-tetrametil-1,3-disilaisoindolina (Benzostabase, BSB), *N*-difenilsilildietileno, 1,3-dimetil-1,3,5-triazaciclohexan-2-ona *N*-5-sustituida, 1,3-dibencil-1,3,5-triazaciclohexan-2-ona *N*-5-sustituida, 3,5-dinitro-4-piridona 1-sustituida y 1,3,5-dioxazina.

En algunas modalidades, en el compuesto de la fórmula (IX), o una sal del mismo, X^c es F, R^1 es hidrógeno, y R^2 es benciloxicarbonilo (Cbz).

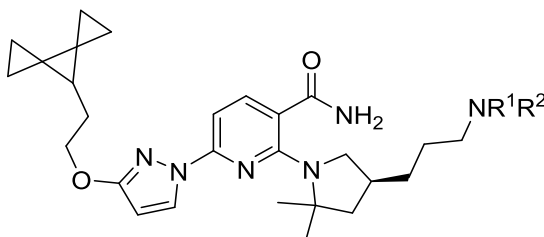
En algunas modalidades, la conversión del compuesto de la fórmula (IX), o una sal del mismo, en el compuesto de la fórmula (VIII), o una sal del mismo, se realiza en presencia de condiciones de reacción reductoras. En algunas modalidades, las condiciones de reacción reductoras se seleccionan de gas de hidrógeno (H_2) y paladio sobre carbono (Pd/C), $HCO_2H/Et_3N/Pd(C)$, NH_4HCO_2/K_2CO_3 y paladio sobre carbono, K_2HPO_4 y Pd/C, K_3PO_4 y Pd/C, $NH_2NH_2/Pd(C)$, y 1,4-ciclohexadieno/Pd(C).

En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (IX):



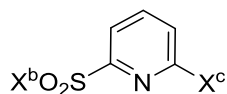
(IX),

o una sal del mismo, se prepara mediante la combinación de un compuesto de la fórmula (X):



(X),

o una sal del mismo, con un compuesto de la fórmula (V):



(V),

o una sal del mismo, para producir el compuesto de la fórmula (IX), o una sal del mismo,

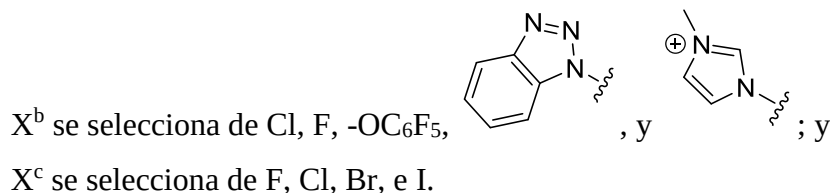
en donde en el compuesto de la fórmula (X), o una sal del mismo:

R^1 es hidrógeno y R^2 es un grupo protector de nitrógeno monovalente;

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de los grupos protectores de nitrógeno monovalentes; o

R^1 y R^2 , junto con los átomos a los que se unen, forman un grupo protector de nitrógeno; y

en donde en el compuesto de la fórmula (V), o una sal del mismo:



En algunas modalidades del compuesto de la fórmula (V) o una sal del mismo, X^b es la sal es la sal de ^-OTf .

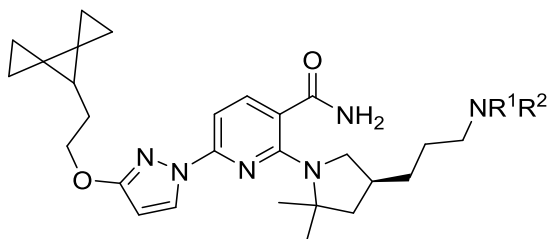
En algunas modalidades, cada grupo protector de nitrógeno monovalente se selecciona independientemente de *t*-butiloxicarbonilo (Boc), bencilo (Bn), tetrahidropirano (THP), 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc), benciloxicarbonilo (Cbz), formilo, acetilo (Ac), trifluoroacetilo (TFA), tritilo (Tr), y *p*-toluenosulfonilo (Ts). En algunas modalidades, R^1 y R^2 , junto con los átomos a los que se unen, forman un grupo protector de nitrógeno seleccionado de bencilideno, 4,5-difenil-3-oxazolin-2-ona, *N*-ftalimida, *N*-dicloroftalimida, *N*-tetracloroftalimida, *N*-4-nitroftalimida, *N*-tiodiglicol amina, *N*-ditiasuccinimida, *N*-2,3-difenilmaleimida, *N*-2,3-dimetilmaleimida, *N*-2,5-dimetilpirrol, *N*-2,5-bis(triisopropilsiloxi)pirrol (BIPSOP), *N*-1,1,4,4-tetrametildisililazaciclopentano (STABASE), *N*-1,1,3,3-tetrametil-1,3-disilaisoindolina (Benzostabase, BSB), *N*-difenilsilildietileno, 1,3-dimetil-1,3,5-triazaciclohexan-2-ona *N*-5-sustituida, 1,3-dibencil-1,3,5-triazaciclohexan-2-ona *N*-5-sustituida, 3,5-dinitro-4-piridona 1-sustituida y 1,3,5-dioxazina.

En algunas modalidades, en el compuesto de la fórmula (X), o una sal del mismo, R^1 es hidrógeno y R^2 es Cbz, o R^1 y R^2 , junto con los átomos a los que se unen, forman *N*-ftalimida.

En algunas modalidades, en el compuesto de la fórmula (V), o una sal del mismo, X^b es $-\text{OC}_6\text{F}_5$ y X^c es F.

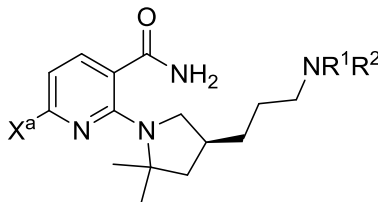
En algunas modalidades, la combinación del compuesto de la fórmula (X), o una sal del mismo, con el compuesto de la fórmula (V), o una sal del mismo, se realiza en presencia de al menos una octava base. En algunas modalidades, la al menos una octava base es una base alcoxi. En algunas modalidades, la base de alcoxi se selecciona de *t*-amilato de litio (*t*-AmOLi), *t*-amilato de sodio (*t*-AmONa), *t*-amilato de potasio (*t*-AmOK), y *t*-butóxido de litio (LiOt-Bu).

En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (X):



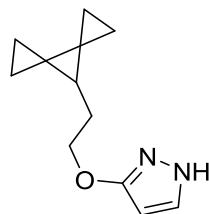
(X),

o una sal del mismo, se prepara mediante la combinación de un compuesto de la fórmula (IV):



(IV),

o una sal del mismo, con el compuesto 1:



1,

o una sal del mismo, para producir el compuesto de la fórmula (X), o una sal del mismo, en donde en el compuesto de la fórmula (IV), o una sal del mismo:

X^a se selecciona de F, Cl, Br, I, y $-\text{OSO}_2\text{R}$;

R se selecciona de -alquilo C_{1-10} , -haloalquilo C_{1-10} , y arilo opcionalmente sustituido

con

-alquilo C₁₋₁₀, -haloalquilo C₁₋₁₀, halo, o nitro; y

en donde:

R¹ es hidrógeno y R² es un grupo protector de nitrógeno monovalente;

R¹ y R² se seleccionan independientemente de los grupos protectores de nitrógeno monovalentes; o

R¹ y R², junto con los átomos a los que se unen, forman un grupo protector de nitrógeno.

En algunas modalidades, cada grupo protector de nitrógeno monovalente se selecciona independientemente de *t*-butiloxycarbonilo (Boc), bencilo (Bn), tetrahidropirano (THP), 9-fluorenilmetiloxycarbonilo (Fmoc), benciloxycarbonilo (Cbz), formilo, acetilo (Ac), trifluoroacetilo (TFA), tritilo (Tr), y *p*-toluenosulfonilo (Ts). En algunas modalidades, R¹ y R², junto con los átomos a los que se unen, forman un grupo protector de nitrógeno seleccionado de bencilideno, 4,5-difenil-3-oxazolin-2-ona, *N*-ftalimida, *N*-dicloroftalimida, *N*-tetracloroftalimida, *N*-4-nitroftalimida, *N*-tiodiglicol amina, *N*-ditiasuccinimida, *N*-2,3-difenilmaleimida, *N*-2,3-dimetilmaleimida, *N*-2,5-dimetilpirrol, *N*-2,5-bis(triisopropilsiloxi)pirrol (BIPSOP), *N*-1,1,4,4-tetrametildisilazaciclopentano (STABASE), *N*-1,1,3,3-tetrametil-1,3-disilaisoindolina (Benzostabase, BSB), *N*-difenilsilildietileno, 1,3-dimetil-1,3,5-triazaciclohexan-2-ona *N*-5-sustituida, 1,3-dibencil-1,3,5-triazaciclohexan-2-ona *N*-5-sustituida, 3,5-dinitro-4-piridona 1-sustituida y 1,3,5-dioxazina.

En algunas modalidades, en el compuesto de la fórmula (IV), o una sal del mismo, X^a es Br, y R¹ y R², junto con los átomos a los que se unen, forman *N*-ftalimida. En algunas modalidades, en el compuesto de la fórmula (IV), o una sal del mismo, X^a es Br, R¹ es hidrógeno, y R² es benciloxycarbonilo (Cbz).

En algunas modalidades, la amida del compuesto de la fórmula (IV), o la amida de una sal del mismo, se protege con un grupo protector de nitrógeno.

En algunas modalidades, la combinación del compuesto de la fórmula (IV), o una sal del mismo, con el compuesto 1, o una sal del mismo, se realiza en presencia de al menos una novena base. En algunas modalidades, la al menos una novena base se selecciona de bases de carbonato, bases de hidróxido, bases de alcóxido, bases de acetato, bases de amina, bases de fosfato, y bases de sulfato. En algunas modalidades, la al menos una novena base se selecciona de carbonato de sodio (Na₂CO₃), carbonato de potasio (K₂CO₃), carbonato de cesio (Cs₂CO₃), carbonato de litio (Li₂CO₃), hidróxido de sodio (NaOH), hidróxido de potasio (KOH), *terc*-butóxido de sodio (NaOt-Bu), *terc*-butóxido de potasio (KOt-Bu), piridina, 2,2,6,6-tetrametilpiperidina, 1,8-

diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 7-metil-1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno (MTBD), *t*-Bu-tetrametilguanidina, *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA), bis(trimetilsilil)amida de potasio (KHMDs), piridina, bicarbonato de sodio (NaHCO₃), bicarbonato de potasio (KHCO₃), fosfato de sodio tribásico (Na₃PO₄), y fosfato de potasio tribásico (K₃PO₄). En algunas modalidades, la al menos una novena base está en THF. En algunas modalidades, la al menos una novena base está en 2-MeTHF. En algunas modalidades, la al menos una novena base está en IPA.

En algunas modalidades, la combinación del compuesto de la fórmula (II), o una sal del mismo, con el compuesto 1, o una sal del mismo, que comprende además al menos un catalizador de metal.

En algunas modalidades, el al menos un catalizador de metal se selecciona de catalizadores de paladio y catalizadores de cobre. En algunas modalidades, el catalizador de paladio se selecciona

de metanosulfonato [(2-di-*tert*-butilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)] de paladio(II) (*t*BuXPhos Pd G3), [1,1'-bis(di-*tert*-butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (Pd₂dba₃)/2-di-*tert*-butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenil)Pd₂dba₃/N-fenil-2-(di-*tert*-butilfosfino)pirrol, Pd₂dba₃/2-di-*tert*-butilfosfino-2'-metilbifenilo, Pd₂dba₃/5-(di-*tert*-butilfosfino)-1', 3', 5'-trifenil-1'H-[1,4']bipirazol, Pd₂dba₃/2-(di-*tert*-butilfosfino)-1-(2-metoxifenil)-1*H*-pirrol, Pd₂dba₃/2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo, Pd₂dba₃/2-(diciclohexilfosfino)3,6-dimetoxi-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo (Pd₂dba₃/BrettPhos), Pd₂dba₃/di-*tert*-butil(2,2-difenil-1-metil-1-ciclopropil)fosfina, Pd₂dba₃/1-(diciclohexilfosfino)-2,2-difenil-1-metilciclopropano, dicloro[1,3-bis(2,6-di-3-pentilfenil)imidazol-2-iliden](3-cloropiridil)paladio(II), Pd₂dba₃/1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, dicloro[1,1'-bis(diciclohexilfosfino)ferroceno] paladio(II), metanosulfonato (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]de paladio(II) (XPhos Pd G3), dicloro[2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil]paladio(II) (Pd(BINAP)Cl₂), Pd₂dba₃/bis[(2-difenilfosfino)fenil] éter (Pd₂dba₃/DPEPhos), Pd₂dba₃/1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di-*tert*-butilfosfino)ferroceno, Pd₂dba₃/2-(di-*tert*-butilfosfino)-2',4',6'-triisopropil-3,6-dimetoxi-1,1'-bifenilo, Pd₂dba₃/2-diciclohexilfosfino-2'-(*N,N*-dimetilamino)bifenilo, Pd₂dba₃/1,1'-bis(di-*tert*-butilfosfino)ferroceno, 2-di-*tert*-butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo/Pd₂dba₃ (*tert*-Butyl XPhos/Pd₂dba₃), cloruro de [2-(di-*tert*-butilfosfino)-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil][2-(2-aminoetil)fenil]]paladio(II) (*t*BuXPhos-Pd- G1), triflato de alilo(2-di-*tert*-butilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil) paladio(II), metanosulfonato (2-di-*tert*-butilfosfino-3,6-dimetoxi-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]de paladio(II) (*t*-BuBrettPhos-Pd-G3), 2-(di-*tert*-butilfosfino)-2',4',6'-triisopropil-3,6-dimetoxi-1,1'-

bifenilo/Pd₂dba₃ (*t*-BuBrettPhos/Pd₂dba₃), trifluorometanosulfonato de alilo[(2-di-*terc*-butilfosfino-3,6-dimetoxi-2',4',6'-triiisopropil-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)] paladio(II), metanosulfonato (2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenil) [2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]de paladio(II)/Pd₂dba₃ (SPhos/Pd₂dba₃), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (Pd(dppf)Cl₂, [1,1'-bis(di-*terc*-butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (Pd(dtbpf)Cl₂), dicloro[1,3-bis(2,6-di-3-pentilfenil)imidazol-2-iliden](3-cloropiridil)paladio(II) (PEPSIIpent), di-*terc*-butil(2,2-difenil-1-metil-1-ciclopropil)fosfina/Pd₂dba₃ (cBRIDP/Pd₂dba₃), y 1-(diciclohexilfosfino)-2,2-difenil-1-metilciclopropano/Pd₂dba₃ (Cy-cBRIDP/Pd₂dba₃). El catalizador activo, paladio (0) 2-di-*terc*-butilfosfino-2',4',6'-triiisopropilbifenilo (tBuXPhos, tert-Butyl XPhos) puede generarse mediante el uso de un precatalizador tBuXPhos de paladio (II) (G1-G3) o una combinación de una fuente de paladio (0), por ejemplo Pd₂(dba)₃ o Pd(PPh₃)₄, y di-*terc*-butilfosfino-2',4',6'-triiisopropilbifenilo (tBuXPhos, tert-Butyl XPhos) y, finalmente, mediante el uso de una fuente de paladio (II), tal como Pd(OAc)₂ o Pd(Cl)₂ en presencia de un agente reductor y di-*terc*-butilfosfino-2',4',6'-triiisopropilbifenilo (tBuXPhos, tert-Butyl XPhos).

En algunas modalidades, el catalizador de cobre se selecciona de fluoruro de cobre (II), bromuro de cobre (I) (CuBr), yoduro de cobre (I) (CuI), tiofeno-2-carboxilato de cobre (I) y complejo de tolueno trifluorometanosulfonato de cobre (I) sustituido opcionalmente con un ligando tal como *N,N'*-dimetiletilendiamina, *N,N'*-dimetilciclohexano-1,2-diamina), 1,10-fenantrolina, 8-hidroxiquinolina, trans-ciclohexano-1,2-diamina, cis-ciclohexano-1,2-diamina, *N,N*-dimetilglicina, ácido 2-picolínico, 2,2'-bipiridina, 2-acetilciclohexanona, 1,3-di-*terc*-butil-1,3-propanodiona, rac-BINOL, dipivaloilmetano, 2-isobutirilciclohexanona, 2-amino-4,6-pirimidindiol, (1*R*,2*S*,4*S*,5*R*)-6-metoxiciclohexano-1,2,3,4,5-pentol, salicilaldoxima, ácido glicólico, L-prolina, 2,2'-dipiridilo y *N*-ciclohexil-2,6-bis(1-metiletil)bencenammina. En algunas modalidades, el catalizador de cobre se sustituye opcionalmente con un ligando seleccionado de *N,N*-diisopropil-1,3-propanodiamina, trans-1,2-diaminociclohexano, *N,N'*-dimetil-1,3-propanodiamina, *N,N'*-dietiletano-1,2-diamina, 3-(dimetilamino)-propilamina, 1,4-diaminociclohexano, *N,N'*-dimetiletano-1,2-diamina, dietilentriamina, y trans-*N,N*-dimetilciclohexano-1,2-diamina.

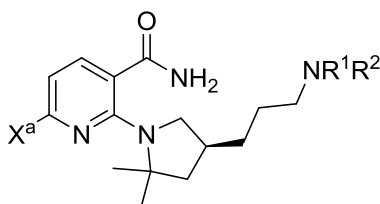
En algunas modalidades, el al menos un catalizador de metal es metanosulfonato [(2-di-*terc*-butilfosfino-2',4',6'-triiisopropil-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)] de paladio (II) (tBuXPhos Pd G3), bis(dibencilidenacetona)paladio(0) (Pd₂dba₃), yoduro de cobre (CuI), o una de sus combinaciones. En algunas modalidades, la combinación de un compuesto de la fórmula de (IV), o

10

15

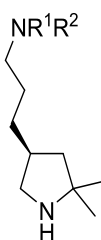
20

25



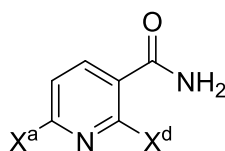
(IV),

30



(XI),

30



(VII),

30

R¹ es hidrógeno y R² es un grupo protector de nitrógeno monovalente;

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de los grupos protectores de nitrógeno

R^1 y R^2 , junto con los átomos a los que se unen, forman un grupo protector de nitrógeno; y

en donde en el compuesto de la fórmula **(VII)**, o una sal del mismo:

X^a se selecciona de F, Cl, Br, I, y -OSO₂R;

R se selecciona de -alquilo C₁₋₁₀, -haloalquilo C₁₋₁₀, y arilo opcionalmente sustituido con -alquilo C₁₋₁₀, -haloalquilo C₁₋₁₀, halo, o nitro; y

X^d se selecciona de F, Cl, Br, e I.

En algunas modalidades, cada grupo protector de nitrógeno monovalente se selecciona independientemente de *t*-butiloxicarbonilo (Boc), bencilo (Bn), tetrahidropiraniilo (THP), 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc), benciloxicarbonilo (Cbz), formilo, acetilo (Ac), trifluoroacetilo (TFA), tritilo (Tr), y *p*-toluenosulfonilo (Ts). En algunas modalidades, R¹ y R², junto con los átomos a los que se unen, forman un grupo protector de nitrógeno seleccionado de bencilideno, 4,5-difenil-3-oxazolin-2-ona, *N*-ftalimida, *N*-dicloroftalimida, *N*-tetracloroftalimida, *N*-4-nitroftalimida, *N*-tiodiglicoil amina, *N*-ditiasuccinimida, *N*-2,3-difenilmaleimida, *N*-2,3-dimetilmaleimida, *N*-2,5-dimetilpirrol, *N*-2,5-bis(triisopropilsiloxi)pirrol (BIPSOP), *N*-1,1,4,4-tetrametildisililazaciclopentano (STABASE), *N*-1,1,3,3-tetrametil-1,3-disilaisoindolina (Benzostabase, BSB), *N*-difenilsilildietileno, 1,3-dimetil-1,3,5-triazaciclohexan-2-ona *N*-5-sustituida, 1,3-dibencil-1,3,5-triazaciclohexan-2-ona *N*-5-sustituida, 3,5-dinitro-4-piridona 1-sustituida y 1,3,5-dioxazina.

En algunas modalidades, en el compuesto de la fórmula (XI), o una sal del mismo, R¹ es hidrógeno y R² es benciloxicarbonilo (Cbz). En algunas modalidades, en el compuesto de la fórmula (XI), o una sal del mismo, R¹ y R², junto con los átomos a los que se unen, forman *N*-ftalimida.

En algunas modalidades, en el compuesto de la fórmula (VII), o una sal del mismo, X^a es Br y X^d es F.

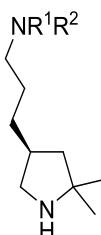
En algunas modalidades, la amida del compuesto de la fórmula (IV), o la amida de una sal del mismo, se protege con un grupo protector de nitrógeno.

En algunas modalidades, la combinación del compuesto de la fórmula (XI), o una sal del mismo, con el compuesto de la fórmula (VII), o una sal del mismo, se realiza en presencia de al menos una décima base. En algunas modalidades, la al menos una décima base se selecciona de bases de amina, bases de carbonato, bases de hidróxido, y bases de fosfato. En algunas modalidades, la al menos una décima base es carbonato de potasio (K₂CO₃). En algunas modalidades, la combinación del compuesto de la fórmula (XI), o una sal del mismo, con el compuesto de la fórmula (VII), o una sal del mismo, que comprende además cloruro de zinc (ZnCl₂), cloruro de magnesio (MgCl₂), óxido de aluminio (Al₂O₃), fluoruro de cesio (CsF), triflato de indio(III) (In(OTf)₃) o cloruro de indio(III) (InCl₃). En algunas modalidades, la combinación del compuesto de la fórmula (XI), o

una sal del mismo, con el compuesto de la fórmula **(VII)**, o una sal del mismo, que comprende además cloruro de zinc (ZnCl_2).

En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula **(XI)**:

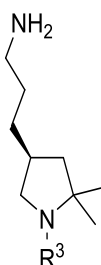
5



(XI),

10 o una sal del mismo, se prepara mediante la conversión de un compuesto de la fórmula **(XII)**:

15



(XII),

o una sal del mismo, en el compuesto de la fórmula **(XI)**, o una sal del mismo,

en donde en el compuesto de la fórmula **(XII)**, o una sal del mismo, R^3 es un grupo protector de nitrógeno monovalente. En algunas modalidades, cada grupo protector de nitrógeno monovalente se selecciona de *t*-butiloxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz), y *N*-ftalimida. En algunas modalidades, en el compuesto de la fórmula **(XII)**, o una sal del mismo, R^3 es *t*-butiloxicarbonilo (Boc).

En algunas modalidades, la conversión del compuesto de la fórmula **(XII)**, o una sal del mismo, en el compuesto de la fórmula **(XI)**, o una sal del mismo, comprende las etapas de:

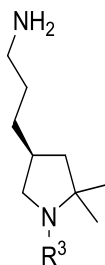
25 1) convertir la amina primaria del compuesto de la fórmula **(XII)**, o una sal del mismo, en una amina protegida $-\text{NR}^1\text{R}^2$; y

2) desproteger R^3 para producir el compuesto de la fórmula **(XI)**, o una sal del mismo.

En algunas modalidades, la conversión en la etapa 1) se realiza en presencia de cloroformiato de bencilo (Cbz-Cl) y carbonato de potasio (KOH). En algunas modalidades, R^3 en la etapa 2) se desprotege con ácido clorhídrico (HCl), ácido metanosulfónico (MsOH), o ácido trifluoroacético.

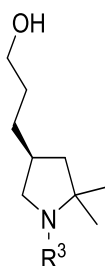
30

En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula **(XII)**:



(XII),

o una sal del mismo, se prepara mediante la conversión del compuesto de la fórmula **(XV)**:

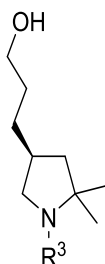


(XV),

o una sal del mismo, en el compuesto de la fórmula **(XII)**, o una sal del mismo, en donde en el compuesto de la fórmula **(XV)**, o una sal del mismo, R^3 es un grupo protector de nitrógeno monovalente. En algunas modalidades, cada grupo protector de nitrógeno monovalente se selecciona independientemente de *t*-butiloxicarbonilo (Boc), bencilo (Bn), tetrahidropirranilo (THP), 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc), benciloxicarbonilo (Cbz), formilo, acetilo (Ac), trifluoroacetilo (TFA), tritilo (Tr), y *p*-toluenosulfonilo (Ts). En algunas modalidades, en el compuesto de la fórmula **(XV)**, o una sal del mismo, R^3 es *t*-butiloxicarbonilo (Boc).

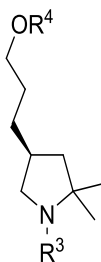
En algunas modalidades, la conversión del compuesto de la fórmula **(XV)**, o una sal del mismo, en el compuesto de la fórmula **(XII)**, o una sal del mismo, comprende las etapas de:

- 1) convertir el compuesto de la fórmula **(XV)**:



(XV),

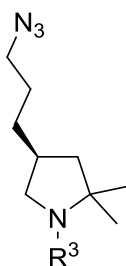
o una sal del mismo, en el compuesto de la fórmula **(XIV)**:



(XIV),

o una sal del mismo;

2) convertir el compuesto de la fórmula (XIV), o una sal del mismo, en el compuesto de la fórmula (XIII):



(XIII),

o una sal del mismo; y

3) convertir el compuesto de la fórmula (XIII), o una sal del mismo, en el compuesto de la fórmula (XII), o una sal del mismo,

en donde en los compuestos de las fórmulas (XIII)-(XV), o sales de los mismos, R^3 es un grupo protector de nitrógeno monovalente; y

en donde en el compuesto de la fórmula (XIV), o una sal del mismo:

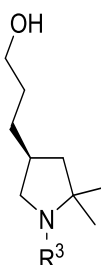
R^4 es $-SO_2R$; y

R se selecciona de -alquilo C_{1-10} , -haloalquilo C_{1-10} , y arilo opcionalmente sustituido con -alquilo C_{1-10} , -haloalquilo C_{1-10} , halo, o nitro.

En algunas modalidades, cada grupo protector de nitrógeno monovalente se selecciona independientemente de *t*-butiloxicarbonilo (Boc), bencilo (Bn), tetrahidropiraniilo (THP), 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc), benciloxicarbonilo (Cbz), formilo, acetilo (Ac), trifluoroacetilo (TFA), tritilo (Tr), y *p*-toluenosulfonilo (Ts). En algunas modalidades, en los compuestos de las fórmulas (XIII)-(XV), o sales de las mismas, R^3 es *t*-butiloxicarbonilo (Boc). En algunas modalidades, en el compuesto de la fórmula (XIV), o una sal del mismo, R^4 es 4-nitrobencilsulfonilo (Ns).

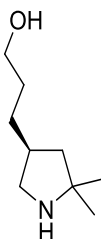
En algunas modalidades, la etapa 1) de la conversión del compuesto de la fórmula **(XV)**, o una sal del mismo, en el compuesto de la fórmula **(XII)**, o una sal del mismo, se realiza en presencia de cloruro de 4-nitrobencilsulfonilo (NsCl) y al menos una undécima base. En algunas modalidades, la al menos una undécima base es una base de amina o una base de carbonato. En algunas modalidades, la al menos una undécima base es trietilamina (Et₃N), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), *N,N*-diisopropiletilamina ((iPr)₂NEt). En algunas modalidades, la etapa 2) de la conversión del compuesto de la fórmula **(XV)**, o una sal del mismo, en el compuesto de la fórmula **(XII)**, o una sal del mismo, se realiza en presencia de una fuente de azida. En algunas modalidades, la fuente de azida es azida de sodio (NaN₃). En algunas modalidades, la etapa 3) de la conversión del compuesto de la fórmula **(XV)**, o una sal del mismo, en el compuesto de la fórmula **(XII)**, o una sal del mismo, se realiza en presencia de condiciones de reacción reductoras. En algunas modalidades, las condiciones de reacción reductoras comprenden gas de hidrógeno (H₂) y dióxido de platino (PtO₂) o paladio sobre carbono (Pd/C).

En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula **(XV)**:



(XV),

o una sal del mismo, se prepara mediante la conversión del compuesto **2**:

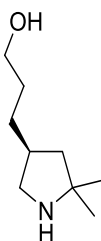


2,

o una sal del mismo, en el compuesto de la fórmula **(XV)**, o una sal del mismo.

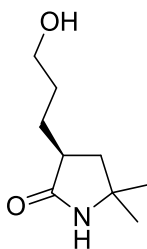
En algunas modalidades, la conversión del compuesto **2**, o una sal del mismo, en el compuesto de la fórmula **(XV)**, o una sal del mismo, se realiza en presencia de dicarbonato de di-*terc*-butilo (Boc₂O). En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula **(XV)**, o una sal del mismo, se trata con ácido L-glutámico.

En algunas modalidades, el compuesto 2:



2,

o una sal del mismo, se prepara mediante la conversión del compuesto 3:

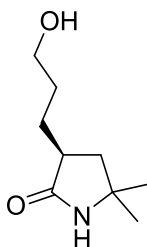


3,

o una sal del mismo, en el compuesto 2, o una sal del mismo.

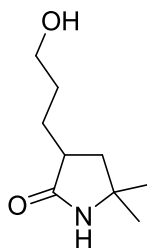
En algunas modalidades, la conversión del compuesto 3, o una sal del mismo, en el compuesto 2, o una sal del mismo, se realiza en presencia de un agente reductor. En algunas modalidades, el agente reductor se selecciona de hidruro de aluminio de litio (LiAlH_4), bis(2-metoxietoxi)hidruro de aluminio de sodio, borano (BH_3), y borano-tetrahidrofurano ($\text{BH}_3\text{-THF}$). En algunas modalidades, el solvente es 2-metiltetrahidrofurano (2-MeTHF) o tetrahidrofurano (THF).

En algunas modalidades, el compuesto 3:



3,

o una sal del mismo, se prepara mediante resolución quiral del compuesto ($\pm$)-3:

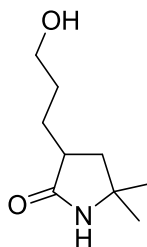


(±)-3,

o una sal del mismo.

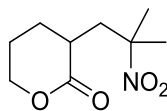
En algunas modalidades, la resolución quiral del compuesto (±)-3, o una sal del mismo, se realiza mediante el uso de un método seleccionado de cromatografía en columna quiral, lecho móvil
10 simulado (SMB) quiral, bioresolución, resolución enzimática, cromatografía líquida, resolución de sal, e hidrogenación asimétrica.

En algunas modalidades, el compuesto (±)-3:



(±)-3,

o una sal del mismo, se prepara mediante la conversión del compuesto (±)-4:



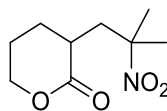
(±)-4,

o una sal del mismo, en el compuesto (±)-3, o una sal del mismo.

En algunas modalidades, la conversión del compuesto (±)-4, o una sal del mismo, en el compuesto
25 (±)-3, o una sal del mismo, se realiza en presencia de condiciones de reacción reductoras.

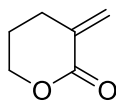
En algunas modalidades, las condiciones de reacción reductoras comprenden gas hidrógeno (H₂) y níquel Raney.

En algunas modalidades, el compuesto (±)-4:



(±)-4,

o una sal del mismo, se prepara mediante la combinación del compuesto **5**:



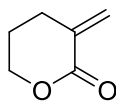
5,

5 o una sal del mismo, con 2-nitropropano para producir el compuesto ($\pm$)-**4**, o una sal del mismo.

En algunas modalidades, la combinación del compuesto **5**, o una sal del mismo, con 2-nitropropano se realiza en presencia de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU).

En algunas modalidades, el compuesto **5**:

10



5,

o una sal del mismo, se prepara mediante la conversión de δ -valerolactona en el compuesto **5**, o una sal del mismo.

15

En algunas modalidades, la conversión de δ -valerolactona en el compuesto **5**, o una sal del mismo, comprende las etapas de:

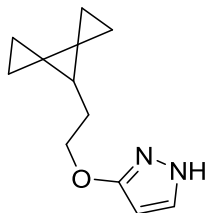
- 1) combinar δ -valerolactona con un formiato de alquilo y al menos una duodécima base; y
- 2) combinar el producto de la etapa 1) con paraformaldehído.

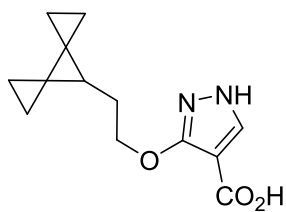
20

En algunas modalidades, el método que comprende además poner en contacto el producto de la etapa 2) con SiO_2 para producir el compuesto **5**, o una sal del mismo. En algunas modalidades, el formiato de alquilo es formiato de etilo y la al menos una duodécima base es hidruro de sodio (NaH).

En algunas modalidades, el compuesto **1**:

25





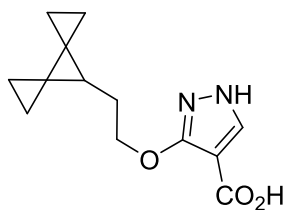
5

6,

o una sal del mismo, en el compuesto **1**, o una sal del mismo. En algunas modalidades, la conversión del compuesto **6**, o una sal del mismo, en el compuesto **1**, o una sal del mismo, se realiza en presencia de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU).

En algunas modalidades, el compuesto **6**:

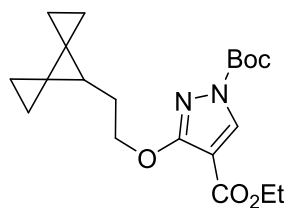
10



6,

15

o una sal del mismo, se prepara mediante la conversión del compuesto **7**:



20

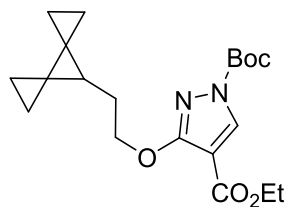
7,

o una sal del mismo, en el compuesto **6**, o una sal del mismo.

En algunas modalidades, la conversión del compuesto **7**, o una sal del mismo, en el compuesto **6**, o una sal del mismo, se realiza en presencia de al menos una decimotercera base y al menos un solvente. En algunas modalidades, la al menos una decimotercera base es hidróxido de potasio (KOH). En algunas modalidades, el al menos un solvente es metanol (MeOH).

25

En algunas modalidades, el compuesto **7**:

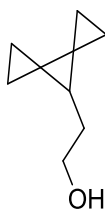


30

7,

o una sal del mismo, se prepara mediante la combinación del compuesto **8**:

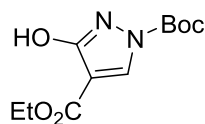
5



8,

o una sal del mismo, con el compuesto **9**:

10



9,

o una sal del mismo, para producir el compuesto **7**, o una sal del mismo.

15

En algunas modalidades, la combinación del compuesto **8**, o una sal del mismo, con el compuesto **9**, o una sal del mismo, se realiza en presencia de una fosfina y un azodicarboxilato. En algunas modalidades, la fosfina es trifenilfosfina (PPh₃). En algunas modalidades, el azodicarboxilato es azocarboxilato de diisopropilo (DIAD). En algunas modalidades, la combinación del compuesto **8**, o una sal del mismo, con el compuesto **9**, o una sal del mismo, se realiza en presencia de un cloruro de sulfonilo y al menos una decimocuarta base. En algunas modalidades, el cloruro de sulfonilo es cloruro de metanosulfonilo (MsCl) o cloruro de *p*-toluenosulfonilo (TsCl). En algunas modalidades, la al menos una decimocuarta base es trietilamina (Et₃N).

20

En algunas modalidades, el compuesto **8**:

25



8,

o una sal del mismo, se prepara mediante la conversión del compuesto **10**:

30



10,

o una sal del mismo, en el compuesto **8**, o una sal del mismo.

En algunas modalidades, la conversión del compuesto **10**, o una sal del mismo, en el compuesto **8**, o una sal del mismo, se realiza en presencia de un agente reductor. En algunas modalidades, el agente reductor se selecciona de hidruro de aluminio de litio (LiAlH_4), trifluoruro de boro/borohidruro de sodio ($\text{BF}_3/\text{NaBH}_4$), borano (BH_3) y complejos de borano tales como dimetilsulfuro de borano (BH_3SMe_2) y tetrahidrofurano de borano ($\text{BH}_3\text{-THF}$), Vitride (bis(2-metoxietoxi)hidruro de aluminio de sodio), borohidruro de zinc ($\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$) e hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H).

En algunas modalidades, el compuesto **10**:

10



10,

o una sal del mismo, se prepara mediante la conversión del compuesto **11**:

15



11,

o una sal del mismo, en el compuesto **10**, o una sal del mismo.

20

En algunas modalidades, la conversión del compuesto **11**, o una sal del mismo, en el compuesto **10**, o una sal del mismo, se realiza en presencia de al menos una decimoquinta base y al menos un solvente. En algunas modalidades, la al menos una decimoquinta base se selecciona de hidróxido de sodio (NaOH), hidróxido de potasio (KOH), e hidróxido de bario ($\text{Ba}(\text{OH})_2$). En algunas modalidades, el al menos un solvente se selecciona de etanol (EtOH), metanol (MeOH), etilenglicol, dietilenglicol, y agua. En una modalidad alternativa, la conversión del compuesto **11**, o una sal del mismo, en el compuesto **10**, o una sal del mismo, se realiza en condiciones de hidrólisis ácida, tales como ácido clorhídrico (HCl), ácido hidrobromico (HBr), ácido sulfúrico (H_2SO_4), ácido fosfórico (H_3PO_4) en agua, y ácido acético (HOAc). En una modalidad alternativa, la conversión del compuesto **11**, o una sal del mismo, en el compuesto **10**, o una sal del mismo, se realiza en presencia de una enzima nitrilasa.

25

30

En algunas modalidades, el compuesto **11**:



11,

5 o una sal del mismo, se prepara mediante la conversión del compuesto **12**:



12,

10 o una sal del mismo, en el compuesto **11**, o una sal del mismo.

En algunas modalidades, la conversión del compuesto **12**, o una sal del mismo, en el compuesto **11**, o una sal del mismo, se realiza en presencia de una fuente de cianuro. En algunas modalidades, la fuente de cianuro es cianuro de sodio (NaCN).

En algunas modalidades, el compuesto **12**:

15



12,

20 o una sal del mismo, se prepara mediante la conversión del compuesto **13**:



13,

25 o una sal del mismo, en el compuesto **12**, o una sal del mismo.

En algunas modalidades, la conversión del compuesto **13**, o una sal del mismo, en el compuesto **12**, o una sal del mismo, se realiza en presencia de una fosfina, una fuente de bromo, y al menos una decimosexta base. En algunas modalidades, la fosfina es trifenilfosfina (PPh₃). En algunas modalidades, la fuente de bromo es bromo molecular (Br₂). En algunas modalidades, la al menos una decimosexta base es piridina.

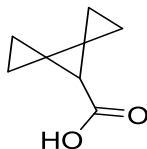
30

En algunas modalidades, el compuesto **13**:



13,

5 o una sal del mismo, se prepara mediante la conversión del compuesto **14**:

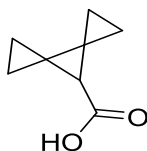


14,

10 o una sal del mismo, en el compuesto **13**, o una sal del mismo.

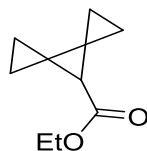
En algunas modalidades, la conversión del compuesto **14**, o una sal del mismo, en el compuesto **13**, o una sal del mismo, se realiza en presencia de un agente reductor. En algunas modalidades, el agente reductor se selecciona de hidruro de aluminio de litio (LiAlH_4), trifluoruro de boro/borohidruro de sodio ($\text{BF}_3/\text{NaBH}_4$), borano (BH_3) y complejos de borano tales como dimetilsulfuro de borano (BH_3SMe_2) y tetrahidrofurano de borano ($\text{BH}_3\text{-THF}$), Vitride (bis(2-metoxietoxi)hidruro de aluminio de sodio), borohidruro de zinc ($\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$) e hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H).

En algunas modalidades, el compuesto **14**:



14,

o una sal del mismo, se prepara mediante la conversión del compuesto **15**:



15,

o una sal del mismo, en el compuesto **14**, o una sal del mismo.

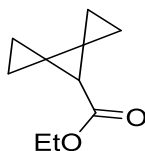
En algunas modalidades, la conversión del compuesto **15**, o una sal del mismo, en el compuesto **14**, o una sal del mismo, se realiza en presencia de hidróxido de sodio (NaOH) en MeOH.

En algunas modalidades, el compuesto **13**:



13,

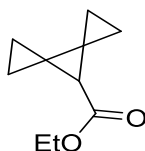
5 o una sal del mismo, se prepara mediante la conversión del compuesto **15**:



15,

10 o una sal del mismo, en el compuesto **13**, o una sal del mismo.

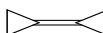
En algunas modalidades, el compuesto **15**:



15,

15

o una sal del mismo, se prepara mediante la conversión del compuesto **16**:



16,

o una sal del mismo, en el compuesto **15**, o una sal del mismo.

20

En algunas modalidades, la conversión del compuesto **16**, o una sal del mismo, en el compuesto **15**, o una sal del mismo, se realiza en presencia de 2-diazoacetato de etilo y triflato de cobre ($\text{Cu}(\text{OTf})_2$). En algunas modalidades, el catalizador de metal es el dímero de acetato de rodio (II) ($\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$). En algunas modalidades, la conversión del compuesto **16**, o una sal del mismo, en el compuesto **15**, o una sal del mismo, se realiza en presencia de una enzima.

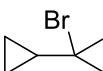
25

En algunas modalidades, el compuesto **16**:



16,

o una sal del mismo, se prepara mediante la conversión del compuesto **17**:



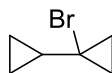
17,

30

o una sal del mismo, en el compuesto **16**, o una sal del mismo.

En algunas modalidades, la conversión del compuesto **17**, o una sal del mismo, en el compuesto **16**, o una sal del mismo, se realiza en presencia de al menos una decimoséptima base. En algunas modalidades, la al menos una decimoséptima base es *t*-butóxido de potasio (KO*t*-Bu).

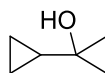
5 En algunas modalidades, el compuesto **17**:



17,

o una sal del mismo, se prepara mediante la conversión del compuesto **18**:

10



18,

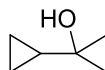
o una sal del mismo, en el compuesto **17**, o una sal del mismo.

En algunas modalidades, la combinación del compuesto **18**, o una sal del mismo, con el compuesto **17**, o una sal del mismo, se realiza en presencia de una fosfina, una fuente de bromo, y al menos una decimoctava base. En algunas modalidades, la fosfina es trifenilfosfina (PPh₃). En algunas modalidades, la fuente de bromo es bromo molecular (Br₂). En algunas modalidades, la al menos una decimoctava base es piridina.

15

En algunas modalidades, el compuesto **18**:

20



18,

o una sal del mismo, se prepara mediante la conversión del compuesto **19**:

25



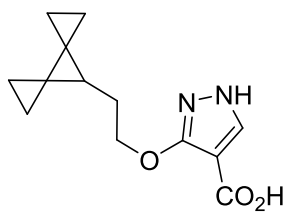
19,

o una sal del mismo, en el compuesto **18**, o una sal del mismo.

En algunas modalidades, la conversión del compuesto **19**, o una sal del mismo, en el compuesto **18**, o una sal del mismo, se realiza en presencia de bromo de etilmagnesio (EtMgBr) y isopropóxido de titanio (IV) (Ti(O*i*-Pr)₄).

30

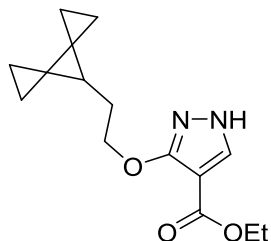
En algunas modalidades, el compuesto **6**:



5

6,

o una sal del mismo, se prepara mediante la conversión del compuesto **20**:



10

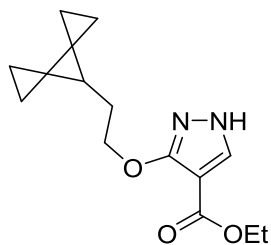
20,

o una sal del mismo, en el compuesto **6**, o una sal del mismo.

En algunas modalidades, la conversión del compuesto **20**, o una sal del mismo, en el compuesto **6**,

15 o una sal del mismo, se realiza en presencia de hidróxido de potasio (KOH) en metanol (MeOH).

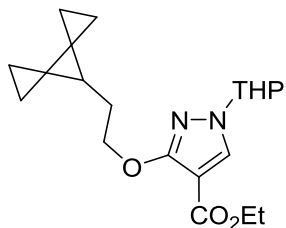
En algunas modalidades, el compuesto **20**:



20

20,

o una sal del mismo, se prepara mediante la conversión del compuesto **21**:



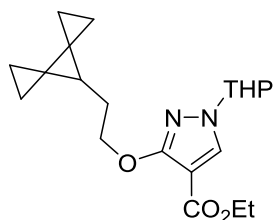
25

21,

o una sal del mismo, en el compuesto **20**, o una sal del mismo.

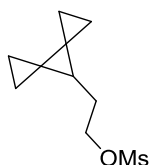
30 En algunas modalidades, la conversión del compuesto **21** en el compuesto **20** se realiza en presencia de ácido clorhídrico (HCl).

En algunas modalidades, el compuesto **21**:



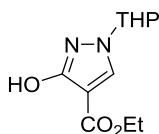
21,

o una sal del mismo, se prepara mediante la combinación del compuesto **22**:



22,

con el compuesto **23**:

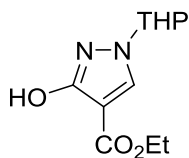


23,

o una sal del mismo, para producir el compuesto **21**, o una sal del mismo.

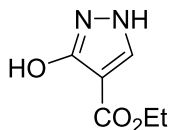
En algunas modalidades, la combinación del compuesto **22** con el compuesto **23**, o una sal del mismo, se realiza en presencia de al menos una decimonovena base.

En algunas modalidades, el compuesto **23**:



23,

o una sal del mismo, se prepara mediante la conversión del compuesto **24**:

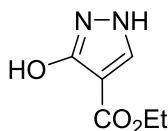


24,

o una sal del mismo, en el compuesto **23**, o una sal del mismo.

En algunas modalidades, la conversión del compuesto **24**, o una sal del mismo, en el compuesto **23**, o una sal del mismo, se realiza en presencia de dihidropirano y ácido p-toluenosulfónico (pTsOH). En algunas modalidades, el compuesto **24**:

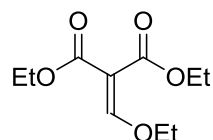
5



24,

o una sal del mismo, se prepara mediante la conversión del compuesto **25**:

10



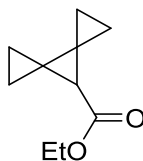
25,

en el compuesto **24**, o una sal del mismo.

En algunas modalidades, la conversión del compuesto **25** en el compuesto **24**, o una sal del mismo, se realiza en presencia de hidrazina.

15

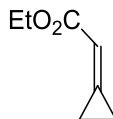
En algunas modalidades, el compuesto **15**:



20

15,

o una sal del mismo, se prepara mediante la conversión del compuesto **26**:



25

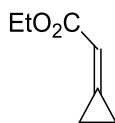
26,

en el compuesto **15**, o una sal del mismo.

En algunas modalidades, la conversión del compuesto **26** en el compuesto **15**, o una sal del mismo, se realiza en presencia de ciclopropil(difenil)sulfonio (tetrafluoroborato) y al menos una vigésima base. En algunas modalidades, la al menos una vigésima base es hidrato de hidróxido de cesio ($\text{Cs}(\text{OH})_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$).

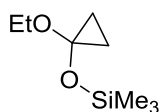
30

En algunas modalidades, el compuesto **26**:



26,

se prepara mediante la conversión del compuesto **27**:

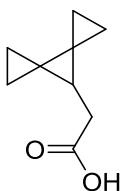


27,

en el compuesto **26**.

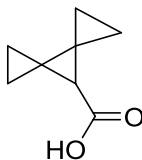
En algunas modalidades, la conversión del compuesto **27** en el compuesto **26** se realiza en presencia de acetato de etilo (trifenilfosforanilideno).

En algunas modalidades, el compuesto **10**:



10,

o una sal del mismo, se prepara mediante la conversión del compuesto **14**:



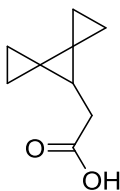
14

o una sal del mismo, en el compuesto **10**, o una sal del mismo.

En algunas modalidades, la conversión del compuesto **14**, o una sal del mismo, en el compuesto **10**,

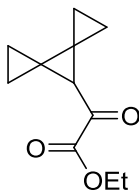
o una sal del mismo, se realiza en presencia de cloruro de tionilo, seguido de diazometano.

En algunas modalidades, el compuesto **10**:



10,

o una sal del mismo, se prepara mediante la conversión del compuesto **28**:

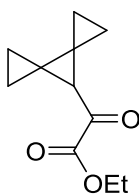


28,

o una sal del mismo, en el compuesto **10**, o una sal del mismo.

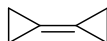
En algunas modalidades, la conversión del compuesto **28**, o una sal del mismo, en el compuesto **10**, o una sal del mismo, se realiza en presencia de hidrazina.

En algunas modalidades, el compuesto **28**:



28,

o una sal del mismo, se prepara mediante la conversión del compuesto **16**:

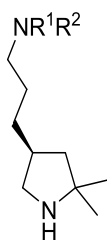


16,

en el compuesto **28**, o una sal del mismo.

En algunas modalidades, la conversión del compuesto **16** en el compuesto **28**, o una sal del mismo, se realiza en presencia del dímero de octanoato de rodio (II) y el compuesto **28**, o una sal del mismo.

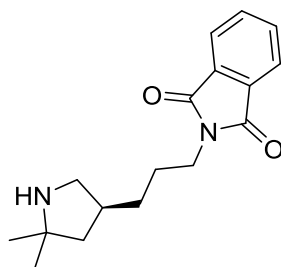
En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula **(XI)**:



(XI),

o una sal del mismo, es el compuesto **30**:

5

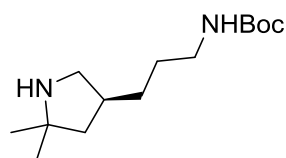


30,

o una sal del mismo.

En algunas modalidades, el compuesto **30**, o una sal del mismo, se prepara mediante la conversión del compuesto **31**:

10



31,

o una sal del mismo, en el compuesto **30**, o una sal del mismo.

15

En algunas modalidades, la conversión del compuesto **31**, o una sal del mismo, en el compuesto **30**, o una sal del mismo, comprende:

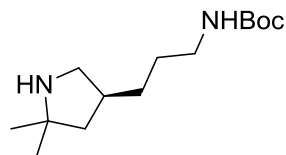
1) compuesto de reacción **31**, o una sal del mismo, en presencia de ácido trifluoroacético; y

2) combinar el producto de la etapa 1) con anhídrido ftálico para producir el compuesto **30**, o

una sal del mismo.

20

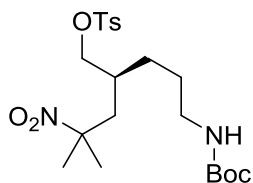
En algunas modalidades, el compuesto **31**:



31,

o una sal del mismo, se prepara mediante la conversión del compuesto **32**:

25



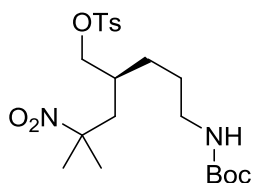
32,

o una sal del mismo, en el compuesto **31**, o una sal del mismo.

30

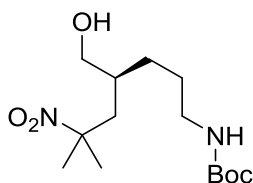
En algunas modalidades, la conversión del compuesto **32**, o una sal del mismo, en el compuesto **31**, o una sal del mismo, se realiza en presencia de una fuente de hidrógeno, un catalizador de metal, y al menos una vigésima primera base. En algunas modalidades, la fuente de hidrógeno es gas hidrógeno. En algunas modalidades, el catalizador de metal es níquel Raney. En algunas modalidades, la al menos una vigésima primera base es carbonato de potasio (K_2CO_3).

En algunas modalidades, el compuesto **32**:



32,

o una sal del mismo, se prepara mediante la conversión del compuesto **33**:

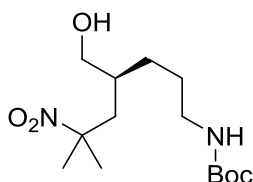


33,

o una sal del mismo, en el compuesto **32**, o una sal del mismo.

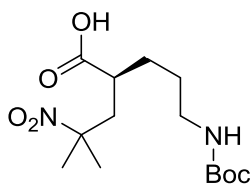
En algunas modalidades, la conversión del compuesto **33**, o una sal del mismo, en el compuesto **32**, o una sal del mismo, se realiza en presencia de un cloruro de sulfonilo y al menos una vigésima segunda base. En algunas modalidades, el cloruro de sulfonilo es cloruro de p-toluenosulfonilo. En algunas modalidades, la al menos una vigésima segunda base es trietilamina (Et_3N) y clorhidrato de trimetilamina.

En algunas modalidades, el compuesto **33**:



33,

o una sal del mismo, se prepara mediante la conversión del compuesto **34**:



34,

o una sal del mismo, en el compuesto **33**, o una sal del mismo.

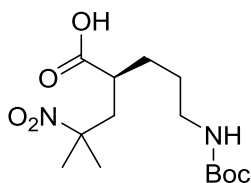
En algunas modalidades, la conversión del compuesto **34**, o una sal del mismo, en el compuesto **33**, o una sal del mismo, comprende:

1) el compuesto de reacción **34**, o una sal del mismo, con un agente activador de ácido carboxílico; y

2) reaccionar el producto de la etapa 1) con un agente reductor.

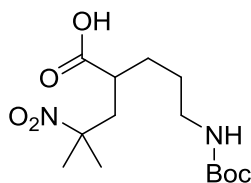
En algunas modalidades, el agente activador es diimidazol de carbonilo. En algunas modalidades, el agente reductor es borohidruro de sodio (NaBH₄).

En algunas modalidades, el compuesto **34**:



34,

o una sal del mismo, se prepara mediante la conversión del compuesto **(±)-34**:



(±)-34,

o una sal del mismo, en el compuesto **34**, o una sal del mismo.

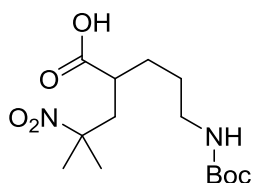
En algunas modalidades, la conversión del compuesto **(±)-34**, o una sal del mismo, en el compuesto **34**, o una sal del mismo, comprende:

1) compuesto de reacción **(±)-34** con una amina quiral; y

2) reaccionar el producto de la etapa 1) con un ácido.

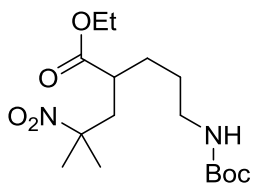
En algunas modalidades, la amina quiral es (*R*)-(-)- α -metilbencilamina. En algunas modalidades, el ácido es ácido clorhídrico (HCl).

En algunas modalidades, el compuesto **(±)-34**:



(±)-34,

o una sal del mismo, se prepara mediante la conversión del compuesto **35**:

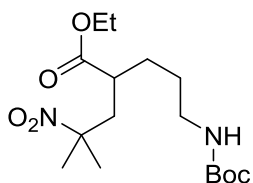


35,

o una sal del mismo, en el compuesto **(±)-34**, o una sal del mismo.

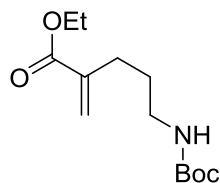
En algunas modalidades, la conversión del compuesto **35**, o una sal del mismo, en el compuesto **(±)-34**, o una sal del mismo, se realiza en presencia de una base de hidróxido. En algunas modalidades, la base de hidróxido es hidróxido de sodio (NaOH).

En algunas modalidades, el compuesto **35**:



35,

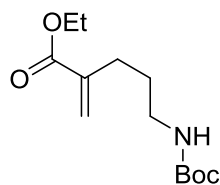
o una sal del mismo, se prepara mediante la conversión del compuesto **36**:



36,

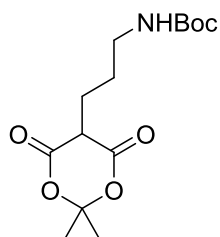
o una sal del mismo, en el compuesto **35**, o una sal del mismo.

En algunas modalidades, el compuesto **36**:



36,

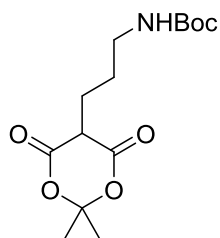
o una sal del mismo, se prepara mediante la conversión del compuesto **37**:



37,

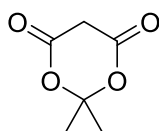
o una sal del mismo, en el compuesto **36**, o una sal del mismo.

En algunas modalidades, el compuesto **37**:



37,

o una sal del mismo, se prepara mediante la conversión del compuesto **38**:



38,

o una sal del mismo, en el compuesto **37**, o una sal del mismo.

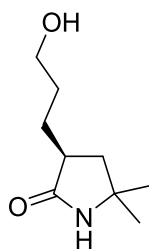
En algunas modalidades, la conversión del compuesto **38**, o una sal del mismo, en el compuesto **37**, o una sal del mismo, comprende:

1) el compuesto de reacción **38**, o una sal del mismo, con ácido 3-*tert*-butoxicarbonilamino-propiónico y un reactivo de acoplamiento; y

2) reaccionar el producto de la etapa 1) con un agente reductor.

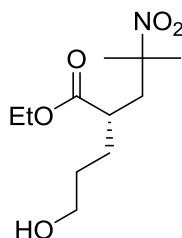
En algunas modalidades, el agente de acoplamiento es DCC. En algunas modalidades, la etapa 1) que comprende además DMAP. En algunas modalidades, el agente reductor es borohidruro de sodio. En algunas modalidades, la etapa 2) que comprende además añadir ácido acético.

En algunas modalidades, el compuesto **3**:



3,

o una sal del mismo, se prepara mediante la conversión del compuesto **39**:

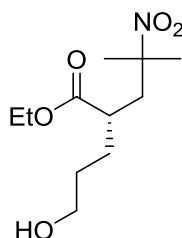


39,

o una sal del mismo, en el compuesto **3**, o una sal del mismo.

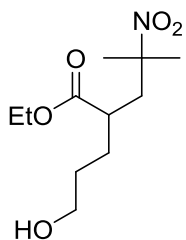
En algunas modalidades, la conversión del compuesto **39**, o una sal del mismo, en el compuesto **3**, o una sal del mismo, se realiza en presencia de condiciones de reacción reductoras. En algunas modalidades, las condiciones de reacción reductoras son una fuente de hidrógeno y un catalizador de metal. En algunas modalidades, la fuente de hidrógeno es gas hidrógeno. En algunas modalidades, el catalizador de metal es níquel Raney.

En algunas modalidades, el compuesto **39**:



39,

o una sal del mismo, se prepara mediante la conversión del compuesto ($\pm$)-**39**:

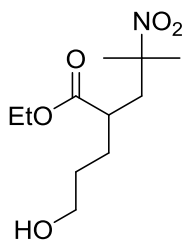


(±)-**39**,

o una sal del mismo, en el compuesto **39**, o una sal del mismo.

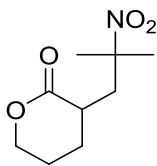
En algunas modalidades, la conversión del compuesto (±)-**39**, o una sal del mismo, en el compuesto **39**, o una sal del mismo, se realiza en presencia de una enzima. En algunas modalidades, la enzima es enzima palatasa.

En algunas modalidades, el compuesto (±)-**39**:



(±)-**39**,

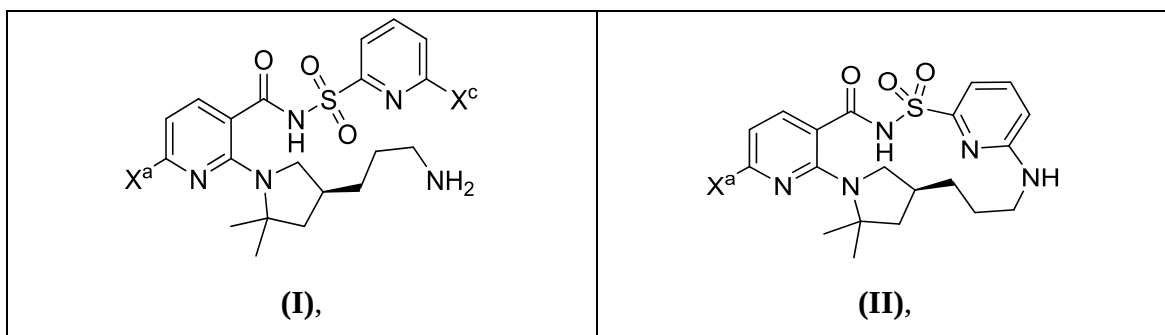
o una sal del mismo, se prepara mediante la conversión del compuesto (±)-**4**:

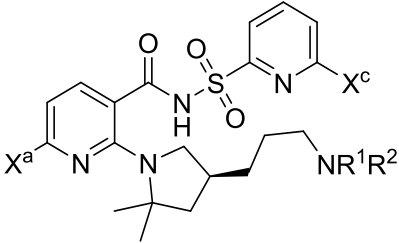
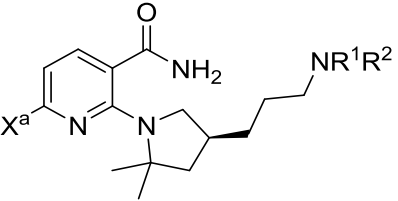
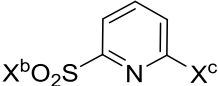
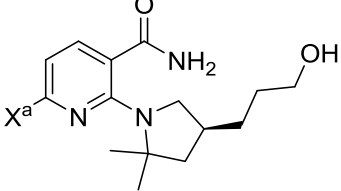
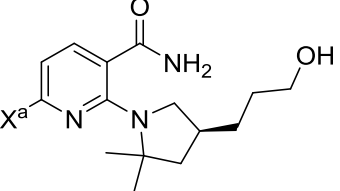
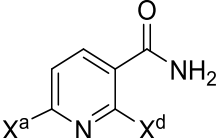
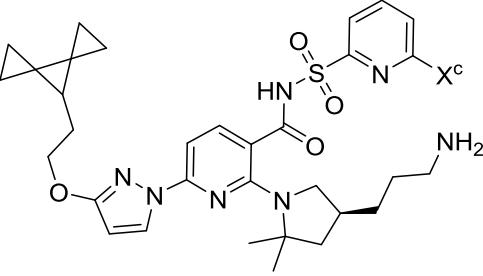
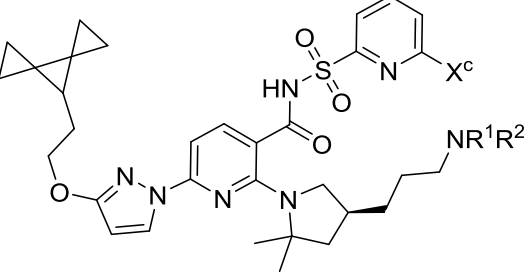
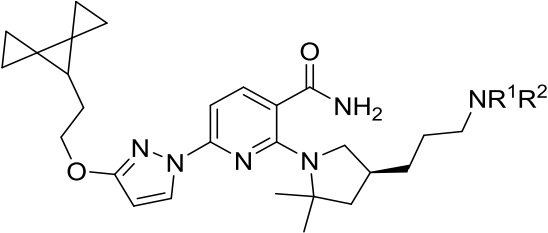
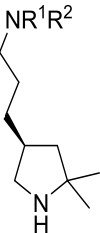


(±)-**4**,

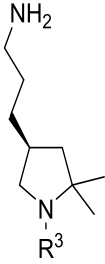
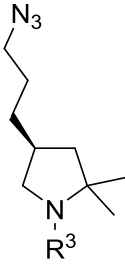
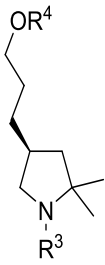
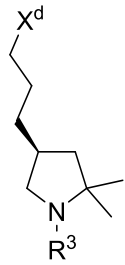
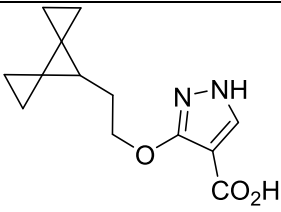
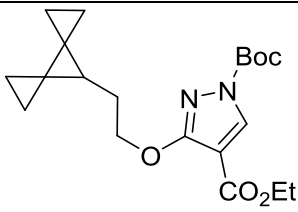
o una sal del mismo, en el compuesto (±)-**39**, o una sal del mismo.

En algunas modalidades, los compuestos útiles para la síntesis del compuesto **I** se seleccionan de:



5	 (III),	 (IV),
10	 (V),	 (VI),
15	 (VI),	 (VII),
20	 (VIII),	 (IX),
25	 (X),	 (XI),

30

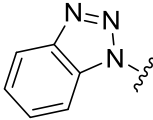
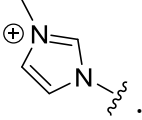
5	 (XII),	 (XIII),
10	 (XIV),	 (XIVa),
15	 6, y	 7,

y sales de los mismos,

en donde:

X^a se selecciona de F, Cl, Br, I, y -OSO₂R;

R se selecciona de -alquilo C₁₋₁₀, -haloalquilo C₁₋₁₀, y arilo opcionalmente sustituido con -alquilo C₁₋₁₀, -haloalquilo C₁₋₁₀, halo, o nitro;

X^b se selecciona de Cl, F, -OC₆F₅, , y ;

X^c se selecciona de F, Cl, Br, e I;

X^d se selecciona de F, Cl, Br, e I;

R³ es un grupo protector de nitrógeno monovalente;

R⁴ es -SO₂R;

R se selecciona de -alquilo C₁₋₁₀, -haloalquilo C₁₋₁₀, y arilo opcionalmente sustituido con -alquilo C₁₋₁₀, -haloalquilo C₁₋₁₀, halo, o nitro; y

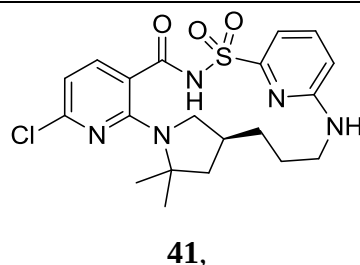
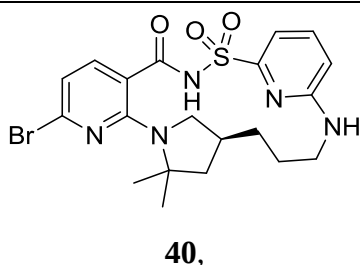
en donde:

R^1 es hidrógeno y R^2 es un grupo protector de nitrógeno monovalente;

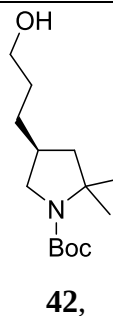
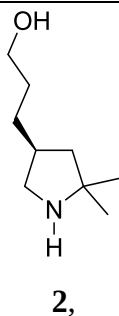
R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de los grupos protectores de nitrógeno monovalentes; o

5 R^1 y R^2 , junto con los átomos a los que se unen, forman un grupo protector de nitrógeno; y en donde el compuesto no es:

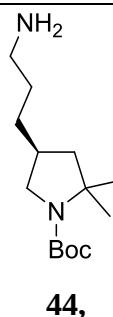
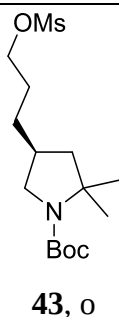
10



15



20



o una sal del mismo.

25

En algunas modalidades, R se selecciona independientemente de metilo y p-tolilo.

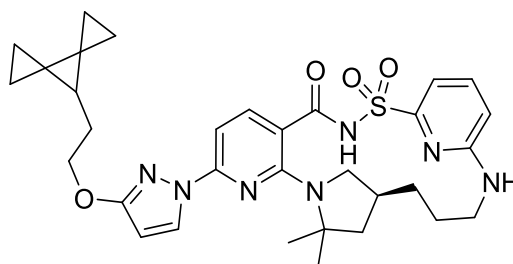
En algunas modalidades, cada grupo protector de nitrógeno monovalente se selecciona independientemente de *t*-butiloxicarbonilo (Boc), bencilo (Bn), tetrahidropirranilo (THP), 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc), benciloxicarbonilo (Cbz), formilo, acetilo (Ac), trifluoroacetilo (TFA), tritilo (Tr), y *p*-toluenosulfonilo (Ts). En algunas modalidades, R^1 y R^2 , junto con los

30 átomos a los que se unen, forman un grupo protector de nitrógeno seleccionado de bencilideno, 4,5-difenil-3-oxazolin-2-ona, *N*-ftalimida, *N*-dicloroftalimida, *N*-tetracloroftalimida, *N*-4-

nitroftalimida, *N*-tiodiglicoil amina, *N*-ditiasuccinimida, *N*-2,3-difenilmaleimida, *N*-2,3-dimetilmaleimida, *N*-2,5-dimetilpirrol, *N*-2,5-bis(triisopropilsiloxi)pirrol (BIPSOP), *N*-1,1,4,4-tetrametildisililazaciclopentano (STABASE), *N*-1,1,3,3-tetrametil-1,3-disilaisoindolina (Benzostabase, BSB), *N*-difenilsilildietileno, 1,3-dimetil-1,3,5-triazaciclohexan-2-ona *N*-5-sustituida, 1,3-dibencil-1,3,5-triazaciclohexan-2-ona *N*-5-sustituida, 3,5-dinitro-4-piridona 1-sustituida y 1,3,5-dioxazina.

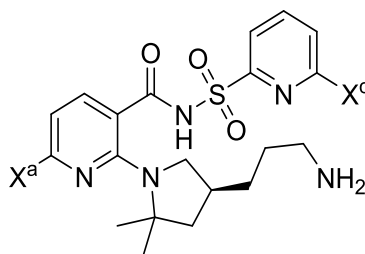
Lista de modalidades ilustrativas:

1. Un método para preparar el compuesto **I**:



Compuesto **I**,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende convertir un compuesto de la fórmula **(I)**:



(I),

o una sal del mismo, en el compuesto **I**, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

X^a se selecciona de F, Cl, Br, I, y $-OSO_2R$;

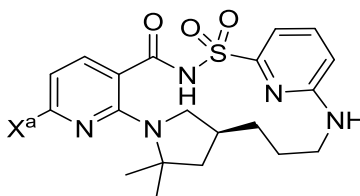
R se selecciona de -alquilo C_{1-10} , -haloalquilo C_{1-10} , y arilo opcionalmente sustituido con -alquilo C_{1-10} , -haloalquilo C_{1-10} , halo, o nitro; y

X^c se selecciona de F, Cl, Br, e I.

2. El método de la modalidad 1, en donde X^a es Br y X^c es F.

3. El método de la modalidad 1, en donde la conversión del compuesto de la fórmula **(I)**, o una sal del mismo, en el compuesto **I**, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, comprende las etapas de:

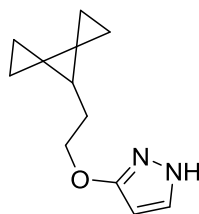
1) combinar el compuesto de la fórmula **(I)**, o una sal del mismo, con al menos una primera base para producir un compuesto de la fórmula **(II)**:



(II),

o una sal del mismo; y

2) combinar el compuesto de la fórmula **(II)**, o una sal del mismo, con el compuesto **1**:



1,

o una sal del mismo,

y al menos una segunda base para producir el compuesto **I**, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde en el compuesto de la fórmula **(II)**, o una sal del mismo:

X^a se selecciona de F, Cl, Br, I, y $-OSO_2R$; y

R se selecciona de -alquilo C_{1-10} , -haloalquilo C_{1-10} , y arilo opcionalmente sustituido con -alquilo C_{1-10} , -haloalquilo C_{1-10} , halo, o nitro.

4. El método de la modalidad 3, en donde en el compuesto de la fórmula **(II)**, o una sal del mismo, X^a es Br.

5. El método de la modalidad 3 o 4, en donde la al menos una primera base se selecciona de bases de carbonato, bases de hidróxido, bases de alcóxido, bases de acetato, bases de amina, bases de fosfato, y bases de sulfato.

6. El método de una cualquiera de las modalidades 3 hasta 5, en donde la al menos una primera base se selecciona de carbonato de sodio (Na_2CO_3), carbonato de potasio (K_2CO_3), 2,2,6,6-

tetrametilpiperidina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 7-metil-1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno (MTBD), *t*-Bu-tetrametilguanidina, bicarbonato de potasio (KHCO₃) y fosfato de potasio tribásico (K₃PO₄).

7. El método de una cualquiera de las modalidades 3 hasta 6, en donde la al menos una segunda base es carbonato de potasio (K₂CO₃).

8. El método de una cualquiera de las modalidades 3 hasta 7, en donde la combinación del compuesto de la fórmula (II), o una sal del mismo, con el compuesto 1, o una sal del mismo, que comprende además al menos un catalizador de metal.

9. El método de la modalidad 8, en donde el al menos un catalizador de metal se selecciona de catalizadores de paladio y catalizadores de cobre.

10. El método de la modalidad 9, en donde el catalizador de paladio se selecciona de metanosulfonato [(2-di-*terc*-butilfosfino-2',4',6'-triiisopropil-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)] de paladio(II) (*t*BuXPhos Pd G3), [1,1'-bis(di-*terc*butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (Pd₂dba₃)/2-di-*terc*-butilfosfino-2',4',6'-

triiisopropilbifenil)Pd₂dba₃/N-fenil-2-(di-*terc*-butilfosfino)pirrol, Pd₂dba₃/2-di-*terc*-butilfosfino-2'-metilbifenilo, Pd₂dba₃/5-(di-*terc*-butilfosfino)-1', 3', 5'-trifenil-1'H-[1,4']bipirazol, Pd₂dba₃/2-(di-*terc*-butilfosfino)-1-(2-metoxifenil)-1H-pirrol, Pd₂dba₃/2-diciclohexilfosfino-2',6'-

dimetoxibifenilo, Pd₂dba₃/2-(diciclohexilfosfino)3,6-dimetoxi-2',4',6'-triiisopropil-1,1'-bifenilo (Pd₂dba₃/BrettPhos), Pd₂dba₃/di-*terc*-butil(2,2-difenil-1-metil-1-ciclopropil)fosfina, Pd₂dba₃/1-(diciclohexilfosfino)-2,2-difenil-1-metilciclopropano, dicloro[1,3-bis(2,6-di-3-pentilfenil)imidazol-2-iliden](3-cloropiridil)paladio(II), Pd₂dba₃/1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, dicloro[1,1'-bis(diciclohexilfosfino)ferroceno]paladio(II), metanosulfonato (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triiisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]de paladio(II), dicloro[2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil]paladio(II) (Pd(BINAP)Cl₂), Pd₂dba₃/bis[(2-difenilfosfino)fenil] éter

(Pd₂dba₃/DPEPhos), Pd₂dba₃/1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di-*terc*-butilfosfino)ferroceno, Pd₂dba₃/2-(di-*terc*-butilfosfino)-2',4',6'-triiisopropil-3,6-dimetoxi-1,1'-bifenilo, Pd₂dba₃/2-diciclohexilfosfino-2'-(*N,N*-dimetilamino)bifenilo, Pd₂dba₃/1,1'-bis(di-*terc*-butilfosfino)ferroceno, 2-di-*terc*-butilfosfino-2',4',6'-triiisopropilbifenilo/Pd₂dba₃ (*tert*-Butyl XPhos/Pd₂dba₃), cloruro de [2-(di-*terc*-butilfosfino)-2',4',6'-triiisopropil-1,1'-bifenil][2-(2-aminoetil)fenil]]paladio(II) (*t*BuXPhos-Pd- G1), triflato de

alilo(2-di-*terc*-butilfosfino-2',4',6'-triiisopropil-1,1'-bifenil)paladio(II), metanosulfonato (2-di-*terc*-butilfosfino-3,6-dimetoxi-2',4',6'-triiisopropil-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)] de paladio(II) (*t*-BuBrettPhos-Pd-G3), 2-(di-*terc*-butilfosfino)-2',4',6'-triiisopropil-3,6-dimetoxi-1,1'-

2-(di-*terc*-butilfosfino)-2',4',6'-triiisopropil-3,6-dimetoxi-1,1'-

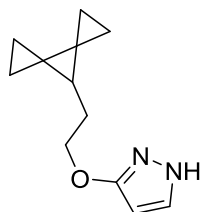
bifenilo/Pd₂dba₃ (*t*-BuBrettPhos/Pd₂dba₃), trifluorometanosulfonato de alilo[(2-di-*terc*-butilfosfino-3,6-dimetoxi-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)] paladio(II), metanosulfonato (2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenil) [2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]de paladio(II)/Pd₂dba₃ (SPhos/Pd₂dba₃), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (Pd(dppf)Cl₂, [1,1'-bis(di-*terc*-butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (Pd(dtbpf)Cl₂), dicloro[1,3-bis(2,6-di-3-pentilfenil)imidazol-2-iliden](3-cloropiridil)paladio(II) (PEPSIIpent), di-*terc*-butil(2,2-difenil-1-metil-1-ciclopropil)fosfina/Pd₂dba₃ (cBRIDP/Pd₂dba₃), y 1-(diciclohexilfosfino)-2,2-difenil-1-metilciclopropano/Pd₂dba₃ (Cy-cBRIDP/Pd₂dba₃).

11. El método de la modalidad 9, en donde el catalizador de cobre se selecciona de fluoruro de cobre (II), bromuro de cobre (I) (CuBr), yoduro de cobre (I) (CuI), tiofeno-2-carboxilato de cobre (I) y complejo de tolueno trifluorometanosulfonato de cobre (I) sustituido opcionalmente con un ligando tal como *N,N'*-dimetiletilendiamina, *N,N'*-dimetilciclohexano-1,2-diamina), 1,10-fenantrolina, 8-hidroxiquinolina, *trans*-ciclohexano-1,2-diamina, *cis*-ciclohexano-1,2-diamina, *N,N*-dimetilglicina, ácido 2-picolínico, 2,2'-bipiridina, 2-acetilciclohexanona, 1,3-di-*terc*-butil-1,3-propanodiona, rac-BINOL, dipivaloilmetano, 2-isobutirilciclohexanona, 2-amino-4,6-pirimidindiol, (1R,2S,4S,5R)-6-metoxiciclohexano-1,2,3,4,5-pentol, salicilaldoxima, ácido glicólico, L-prolina, 2,2'-dipiridilo y *N*-ciclohexil-2,6-bis(1-metiletil)bencenamina, *N,N*-diisopropil-1,3-propanodiamina, *trans*-1,2-diaminociclohexano, *N,N'*-dimetil-1,3-propanodiamina, *N,N'*-dietiletano-1,2-diamina, 3-(dimetilamino)-propilamina, 1,4-diaminociclohexano, *N,N'*-dimetiletano-1,2-diamina, dietilentriamina, y *trans-N,N*-dimetilciclohexano-1,2-diamina.

12. El método de una cualquiera de las modalidades 8 hasta 11, en donde el al menos un catalizador de metal es metanosulfonato [(2-di-*terc*-butilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)] de paladio (II) (*t*BuXPhos Pd G3), bis(dibencilidenacetona)paladio(0) (Pd₂dba₃), yoduro de cobre (CuI), o una de sus combinaciones.

13. El método de una cualquiera de las modalidades 8 hasta 12, en donde la combinación del compuesto de la fórmula (II), o una sal del mismo, con el compuesto 1, o una sal del mismo, que comprende además exceso de 2-di-*terc*-butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (*t*BuXPhos) con relación a, metanosulfonato [(2-di-*terc*-butilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]de paladio(II) (*t*BuXPhos Pd G3).

14. El método de la modalidad 1, en donde la conversión del compuesto de la fórmula (I), o una sal del mismo, en el compuesto I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, comprende combinar el compuesto de la fórmula (I), o una sal del mismo, con el compuesto 1:



1,

o una sal del mismo, y al menos una tercera base para producir el compuesto **I**, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde en el compuesto de la fórmula (**I**), o una sal del mismo:

X^a se selecciona de F, Cl, Br, I, y $-\text{OSO}_2\text{R}$;

R se selecciona de -alquilo C_{1-10} , -haloalquilo C_{1-10} , y arilo opcionalmente sustituido con -alquilo C_{1-10} , -haloalquilo C_{1-10} , halo, o nitro; y

X^c se selecciona de F, Cl, Br, e I.

15. El método de la modalidad 14, en donde en el compuesto de la fórmula (**I**), o una sal del mismo, X^a es Br y X^c es F.

16. El método de la modalidad 14 o 15, en donde la al menos una tercera base se selecciona de bases de carbonato, bases de hidróxido, bases de alcóxido, bases de acetato, bases de amina, bases de fosfato, y bases de sulfato.

17. El método de una cualquiera de las modalidades 14 hasta 16, en donde la al menos una tercera base se selecciona de carbonato de sodio (Na_2CO_3), carbonato de potasio (K_2CO_3), 2,2,6,6-tetrametilpiperidina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 7-metil-1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno (MTBD), t-Bu-tetrametilguanidina, bicarbonato de potasio (KHCO_3) y fosfato de potasio tribásico (K_3PO_4).

18. El método de una cualquiera de las modalidades 14 hasta 17, en donde la al menos una tercera base es carbonato de potasio (K_2CO_3).

19. El método de una cualquiera de las modalidades 14 hasta 18, en donde la combinación del compuesto de la fórmula (**I**), o una sal del mismo, con el compuesto **1**, o una sal del mismo, que comprende además al menos un catalizador de metal.

20. El método de la modalidad 19, en donde el al menos un catalizador de metal se selecciona de catalizadores de paladio y catalizadores de cobre.

21. El método de la modalidad 20, en donde el catalizador de paladio se selecciona de metanosulfonato [(2-di-*terc*-butilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]

de paladio(II) (*t*BuXPhos Pd G3), [1,1'-bis(di-*terc*-butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II),
 tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (Pd₂dba₃)/2-di-*terc*-butilfosfino-2',4',6'-
 triisopropilbifenil)Pd₂dba₃/N-fenil-2-(di-*terc*-butilfosfino)pirrol, Pd₂dba₃/2-di-*terc*-butilfosfino-2'-
 metilbifenilo, Pd₂dba₃/5-(di-*terc*-butilfosfino)-1', 3', 5'-trifenil-1'H-[1,4']bipirazol, Pd₂dba₃/2-(di-
 5 *terc*-butilfosfino)-1-(2-metoxifenil)-1*H*-pirrol, Pd₂dba₃/2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo,
 Pd₂dba₃/2-(diciclohexilfosfino)3,6-dimetoxi-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo (Pd₂dba₃/BrettPhos),
 Pd₂dba₃/di-*terc*-butil(2,2-difenil-1-metil-1-ciclopropil)fosfina, Pd₂dba₃/1-(diciclohexilfosfino)-2,2-
 difenil-1-metilciclopropano, dicloro[1,3-bis(2,6-di-3-pentilfenil)imidazol-2-iliden](3-
 cloropiridil)paladio(II), Pd₂dba₃/1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, dicloro[1,1'-
 10 bis(diciclohexilfosfino)ferroceno] paladio(II), metanosulfonato (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-
 triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]de paladio(II) (XPhos Pd G3), dicloro[2,2'-
 bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil]paladio(II) (Pd(BINAP)Cl₂), Pd₂dba₃/bis[(2-difenilfosfino)fenil]
 éter (Pd₂dba₃/DPEPhos), Pd₂dba₃/1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di-*terc*-butilfosfino)ferroceno, Pd₂dba₃/2-
 (di-*terc*-butilfosfino)-2',4',6'-triisopropil-3,6-dimetoxi-1,1'-bifenilo, Pd₂dba₃/2-diciclohexilfosfino-
 15 2'-(*N,N*-dimetilamino)bifenilo, Pd₂dba₃/1,1'-bis(di-*terc*-butilfosfino)ferroceno, 2-di-*terc*-
 butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo/Pd₂dba₃ (*tert*-Butyl XPhos/Pd₂dba₃), cloruro de [2-(di-*terc*-
 butilfosfino)-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil][2-(2-aminoetil)fenil]]paladio(II) (*t*BuXPhos-Pd- G1),
 triflato de alilo(2-di-*terc*-butilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil) paladio(II), metanosulfonato
 [(2-di-*terc*-butilfosfino-3,6-dimetoxi-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]de
 20 paladio(II) (*t*-BuBrettPhos-Pd-G3), 2-(di-*terc*-butilfosfino)-2',4',6'-triisopropil-3,6-dimetoxi-1,1'-
 bifenilo/Pd₂dba₃ (*t*-BuBrettPhos/Pd₂dba₃), trifluorometanosulfonato de alilo[(2-di-*terc*-butilfosfino-
 3,6-dimetoxi-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)] paladio(II),
 metanosulfonato (2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenil) [2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]de
 paladio(II)/Pd₂dba₃ (SPhos/Pd₂dba₃), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II)
 25 (Pd(dppf)Cl₂, [1,1'-bis(di-*terc*-butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (Pd(dtbpf)Cl₂), dicloro[1,3-
 bis(2,6-di-3-pentilfenil)imidazol-2-iliden](3-cloropiridil)paladio(II) (PEPSIIpent), di-*terc*-butil(2,2-
 difenil-1-metil-1-ciclopropil)fosfina/Pd₂dba₃ (cBRIDP/Pd₂dba₃), y 1-(diciclohexilfosfino)-2,2-
 difenil-1-metilciclopropano/Pd₂dba₃ (Cy-cBRIDP/Pd₂dba₃).

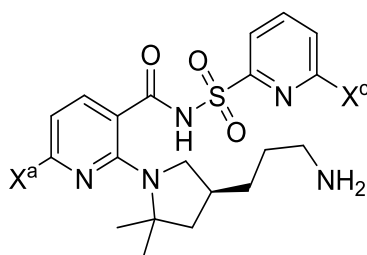
22. El método de la modalidad 20, en donde el catalizador de cobre se selecciona de fluoruro de
 30 cobre (II), bromuro de cobre (I) (CuBr), yoduro de cobre (I) (CuI), tiofeno-2-carboxilato de cobre
 (I) y complejo de tolueno trifluorometanosulfonato de cobre (I) sustituido opcionalmente con un
 ligando tal como *N,N'*-dimetiletilendiamina, *N,N'*-dimetilciclohexano-1,2-diamina), 1,10-

fenantrolina, 8-hidroxiquinolina, trans-ciclohexano-1,2-diamina, cis-ciclohexano-1,2-diamina, *N,N*-dimetilglicina, ácido 2-picolínico, 2,2'-bipiridina, 2-acetilciclohexanona, 1,3-di-*terc*-butil-1,3-propanodiona, rac-BINOL, dipivaloilmetano, 2-isobutirilciclohexanona, 2-amino-4,6-pirimidindiol, (1*R*,2*S*,4*S*,5*R*)-6-metoxiciclohexano-1,2,3,4,5-pentol, salicilaldoxima, ácido glicólico, L-prolina, 2,2'-dipiridilo y *N*-ciclohexil-2,6-bis(1-metiletil)bencenammina, *N,N*-diisopropil-1,3-propanodiamina, *trans*-1,2-diaminociclohexano, *N,N'*-dimetil-1,3-propanodiamina, *N,N'*-dietiletano-1,2-diamina, 3-(dimetilamino)-propilamina, 1,4-diaminociclohexano, *N,N'*-dimetiletano-1,2-diamina, dietilentriamina, y *trans-N,N*-dimetilciclohexano-1,2-diamina.

23. El método de una cualquiera de las modalidades 19 hasta 22, en donde el al menos un catalizador de metal es metanosulfonato [(2-di-*terc*-butilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)] de paladio (II) (*t*BuXPhos Pd G3), bis(dibencilidenacetona)paladio(0) (Pd₂dba₃), yoduro de cobre (CuI), o una de sus combinaciones.

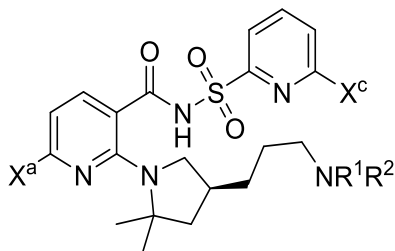
24. El método de una cualquiera de las modalidades 19 hasta 23, en donde la combinación del compuesto de la fórmula (I), o una sal del mismo, con el compuesto **1**, o una sal del mismo, que comprende además exceso de 2-di-*terc*-butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (*t*BuXPhos) con relación a, metanosulfonato [(2-di-*terc*-butilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]de paladio(II) (*t*BuXPhos Pd G3).

25. El método de una cualquiera de las modalidades 1 y 3 hasta 24, en donde el compuesto de la fórmula (I):



(I),

o una sal del mismo, se prepara mediante la conversión de un compuesto de la fórmula (III):



(III),

o una sal del mismo, en el compuesto de la fórmula **(I)**, o una sal del mismo,
en donde en el compuesto de la fórmula **(III)**, o una sal del mismo:

X^a se selecciona de F, Cl, Br, I, y -OSO₂R;

R se selecciona de -alquilo C₁₋₁₀, -haloalquilo C₁₋₁₀, y arilo opcionalmente sustituido con
5 -alquilo C₁₋₁₀, -haloalquilo C₁₋₁₀, halo, o nitro;

X^c se selecciona de F, Cl, Br, e I; y

en donde:

R¹ es hidrógeno y R² es un grupo protector de nitrógeno monovalente;

R¹ y R² se seleccionan independientemente de los grupos protectores de nitrógeno
10 monovalentes; o

R¹ y R², junto con los átomos a los que se unen, forman un grupo protector de nitrógeno.

26. El método de la modalidad 25, en donde cada grupo protector de nitrógeno monovalente se
selecciona independientemente de *t*-butiloxicarbonilo (Boc), bencilo (Bn), tetrahidropirani-
lo (THP), 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc), benciloxicarbonilo (Cbz), formilo, acetilo (Ac),
15 trifluoroacetilo (TFA), tritilo (Tr), y *p*-toluenosulfonilo (Ts).

27. El método de la modalidad 25, en donde R¹ y R², junto con los átomos a los que se unen,
forman un grupo protector de nitrógeno seleccionado de bencilideno, 4,5-difenil-3-oxazolin-2-ona,
N-ftalimida, *N*-dicloroftalimida, *N*-tetracloroftalimida, *N*-4-nitroftalimida, *N*-tiodiglicoil amina, *N*-
ditiasuccinimida, *N*-2,3-difenilmaleimida, *N*-2,3-dimetilmaleimida, *N*-2,5-dimetilpirrol, *N*-2,5-
20 bis(triisopropilsiloxi)pirrol (BIPSOP), *N*-1,1,4,4-tetrametildisililazaciclopentano (STABASE), *N*-
1,1,3,3-tetrametil-1,3-disilaisoindolina (Benzostabase, BSB), *N*-difenilsilildietileno, 1,3-dimetil-
1,3,5-triazaciclohexan-2-ona *N*-5-sustituida, 1,3-dibencil-1,3,5-triazaciclohexan-2-ona *N*-5-
sustituida, 3,5-dinitro-4-piridona 1-sustituida y 1,3,5-dioxazina.

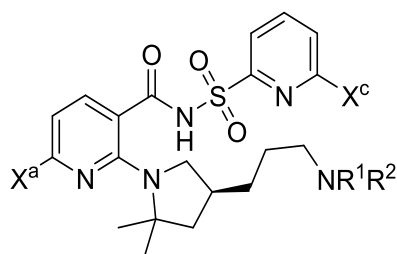
28. El método de la modalidad 25 o 27, en donde en el compuesto de la fórmula **(III)**, o una sal
25 del mismo, X^a es Br, X^c es F, y R¹ y R², junto con los átomos a los que se unen, forman *N*-
ftalimida.

29. El método de la modalidad 28, en donde la conversión del compuesto de la fórmula **(III)**, o
una sal del mismo, en el compuesto de la fórmula **(I)**, o una sal del mismo, comprende las etapas
de:

30 1) combinar el compuesto de la fórmula **(III)**, o una sal del mismo, en presencia de agua y
una base seleccionada de hidróxido de litio (LiOH), hidrazina, etanolamina, y *N*-metilamina; y

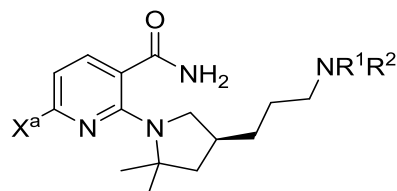
2) combinar opcionalmente el producto de la etapa 1) con un ácido seleccionado de ácido oxálico, ácido clorhídrico (HCl), ácido fosfórico (H₃PO₄), y ácido cítrico; luego tratar la mezcla de reacción con agua y una base seleccionada de carbonato de potasio (K₂CO₃) y carbonato de cesio (Cs₂CO₃) para producir el compuesto de la fórmula **(I)**, o una sal del mismo.

30. El método de una cualquiera de las modalidades 25 hasta 27 y 29, en donde el compuesto de la fórmula **(III)**:



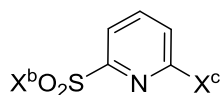
(III),

o una sal del mismo, se prepara mediante la combinación de un compuesto de la fórmula **(IV)**:



(IV),

o una sal del mismo, con un compuesto de la fórmula **(V)**:

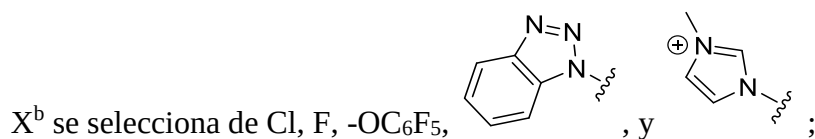


(V),

o una sal del mismo, para producir el compuesto de la fórmula **(III)**, o una sal del mismo, en donde:

X^a se selecciona de F, Cl, Br, I, y -OSO₂R;

R se selecciona de -alquilo C₁₋₁₀, -haloalquilo C₁₋₁₀, y arilo opcionalmente sustituido con -alquilo C₁₋₁₀, -haloalquilo C₁₋₁₀, halo, o nitro



X^c se selecciona de F, Cl, Br, e I; y

en donde:

R¹ es hidrógeno y R² es un grupo protector de nitrógeno monovalente;

R¹ y R² se seleccionan independientemente de los grupos protectores de nitrógeno monovalentes; o

R¹ y R², junto con los átomos a los que se unen, forman un grupo protector de nitrógeno.

5 31. El método de la modalidad 30, en donde cada grupo protector de nitrógeno monovalente se selecciona independientemente de *t*-butiloxicarbonilo (Boc), bencilo (Bn), tetrahidropirranilo (THP), 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc), benciloxicarbonilo (Cbz), formilo, acetilo (Ac), trifluoroacetilo (TFA), tritilo (Tr), y *p*-toluenosulfonilo (Ts).

10 32. El método de la modalidad 30, en donde R¹ y R², junto con los átomos a los que se unen, forman un grupo protector de nitrógeno seleccionado de bencilideno, 4,5-difenil-3-oxazolin-2-ona, *N*-ftalimida, *N*-dicloroftalimida, *N*-tetracloroftalimida, *N*-4-nitroftalimida, *N*-tiodiglicoil amina, *N*-ditiasuccinimida, *N*-2,3-difenilmaleimida, *N*-2,3-dimetilmaleimida, *N*-2,5-dimetilpirrol, *N*-2,5-bis(triisopropilsiloxi)pirrol (BIPSOP), *N*-1,1,4,4-tetrametildisililazaciclopentano (STABASE), *N*-1,1,3,3-tetrametil-1,3-disilaisoindolina (Benzostabase, BSB), *N*-difenilsilildietileno, 1,3-dimetil-
15 1,3,5-triazaciclohexan-2-ona *N*-5-sustituída, 1,3-dibencil-1,3,5-triazaciclohexan-2-ona *N*-5-sustituída, 3,5-dinitro-4-piridona 1-sustituída y 1,3,5-dioxazina.

33. El método de la modalidad 30 o 32, en donde en el compuesto de la fórmula (IV), o una sal del mismo, X^a es Br, y R¹ y R², junto con los átomos a los que se unen, forman *N*-ftalimida.

20 34. El método de la modalidad 30 o 31, en donde en el compuesto de la fórmula (IV), o una sal del mismo, X^a es Br, R¹ es hidrógeno, y R² es benciloxicarbonilo (Cbz).

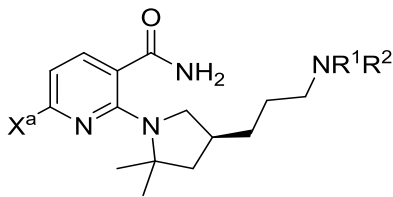
35. El método de una cualquiera de las modalidades 30 hasta 34, en donde en el compuesto de la fórmula (V), o una sal del mismo, X^b es -OC₆F₅ y X^c es F.

25 36. El método de una cualquiera de las modalidades 30 hasta 35, en donde la combinación del compuesto de la fórmula (IV), o una sal del mismo, con el compuesto de la fórmula (V), o una sal del mismo, se realiza en presencia de al menos una cuarta base.

37. El método de la modalidad 36, en donde la al menos una cuarta base es una base alcoxi.

38. El método de la modalidad 37, en donde la base de alcoxi se selecciona *det*-amilato de litio (*t*-AmOLi), *t*-amilato de sodio (*t*-AmONa), *t*-amilato de potasio (*t*-AmOK), y *t*-butóxido de litio (LiOt-Bu).

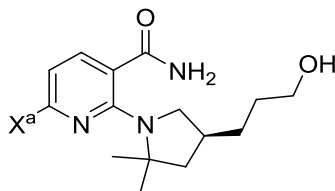
30 39. El método de una cualquiera de las modalidades 30 hasta 32 y 35 hasta 38, en donde el compuesto de la fórmula (IV):



5

(IV),

o una sal del mismo, se prepara mediante la conversión de un compuesto de la fórmula (VI):



10

(VI),

o una sal del mismo, en el compuesto de la fórmula (IV), o una sal del mismo,

en donde en el compuesto de la fórmula (VI), o una sal del mismo:

X^a se selecciona de F, Cl, Br, I, y $-\text{OSO}_2\text{R}$; y

15

R se selecciona de -alquilo C_{1-10} , -haloalquilo C_{1-10} , y arilo opcionalmente sustituido con

-alquilo C_{1-10} , -haloalquilo C_{1-10} , halo, o nitro.

40. El método de la modalidad 39, en donde en el compuesto de la fórmula (VI), o una sal del mismo, X^a es Br.

41. El método de la modalidad 39 o 40, en donde la conversión del compuesto de la fórmula (VI), o una sal del mismo, en el compuesto de la fórmula (IV), o una sal del mismo, comprende las etapas de:

20

1) convertir el grupo hidroxilo del compuesto de la fórmula (VI), o una sal del mismo, en un éster de sulfonato ($-\text{OSO}_2\text{R}$) o Cl; y

2) combinar el éster de sulfonato o el Cl de la etapa 1) con una amina y al menos una quinta base para producir el compuesto de la fórmula (IV), o una sal del mismo.

25

42. El método de la modalidad 41, en donde el grupo R del éster de sulfonato ($-\text{OSO}_2\text{R}$) se selecciona de -alquilo C_{1-10} , -haloalquilo C_{1-10} , y arilo opcionalmente sustituido con -alquilo C_{1-10} , -haloalquilo C_{1-10} , halo, o nitro.

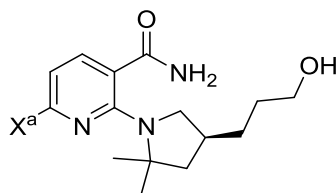
43. El método de la modalidad 41, en donde la conversión del grupo hidroxilo en un éster de sulfonato en la etapa 1) se realiza en presencia de cloruro de metanosulfonilo (MsCl) y trietilamina (Et_3N).

30

44. El método de la modalidad 41 o 42, en donde la amina en la etapa 2) es *N*-ftalimida y la al menos una quinta base es carbonato de potasio (K_2CO_3).

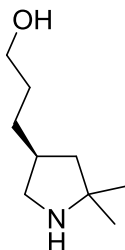
45. El método de una cualquiera de las modalidades 39 y 41 hasta 44, en donde el compuesto de la fórmula **(VI)**:

5



(VI),

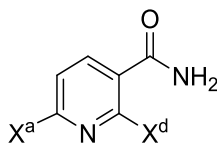
10 o una sal del mismo, se prepara mediante la combinación del compuesto **2**:



15

2,

o una sal del mismo, con un compuesto de la fórmula **(VII)**:



20

(VII),

o una sal del mismo, para producir el compuesto de la fórmula **(VI)**, o una sal del mismo, en donde en el compuesto de la fórmula **(VII)**, o una sal del mismo:

X^a se selecciona de F, Cl, Br, I, y $-OSO_2R$;

25

R se selecciona de -alquilo C_{1-10} , -haloalquilo C_{1-10} , y arilo opcionalmente sustituido con -alquilo C_{1-10} , -haloalquilo C_{1-10} , halo, o nitro; y

X^d se selecciona de F, Cl, Br, e I.

46. El método de la modalidad 45, en donde en el compuesto de la fórmula **(VII)**, o una sal del mismo, X^a es Br y X^d es F.

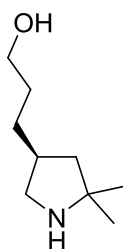
30

47. El método de una cualquiera de las modalidades 45 o 46, en donde la combinación del compuesto **2**, o una sal del mismo, con el compuesto de la fórmula **(VII)**, o una sal del mismo, se realiza en presencia de al menos una sexta base.

48. El método de la modalidad 47, en donde la al menos una sexta base se selecciona de *t*-butóxido de potasio (KO^t-Bu), hidróxido de litio (LiOH), fosfato de potasio tribásico (K₃PO₄), fosfato de potasio dibásico (K₂HPO₄), carbonato de cesio (Cs₂CO₃), 2,2,6,6-tetrametilpiperidina, 7-metil-1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno (MTBD), tetrametilguanidina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), trietilamina (Et₃N), tributilamina (Bu₃N), bicarbonato de sodio (NaHCO₃), bicarbonato de potasio (KHCO₃), carbonato de sodio (Na₂CO₃) y carbonato de potasio (K₂CO₃).

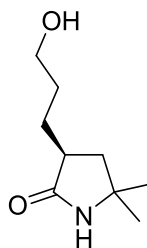
49. El método de una cualquiera de las modalidades 45 hasta 48, en donde la combinación del compuesto **2**, o una sal del mismo, con el compuesto de la fórmula (VII), o una sal del mismo, se realiza en presencia de carbonato de potasio (K₂CO₃), agua, y 2-metiltetrahidrofurano (2-MeTHF).

50. El método de una cualquiera de las modalidades 45 hasta 49, en donde el compuesto **2**:



2,

o una sal del mismo, se prepara mediante la conversión del compuesto **3**:



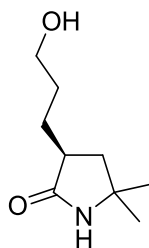
3,

o una sal del mismo, en el compuesto **2**, o una sal del mismo.

51. El método de la modalidad 50, en donde la conversión del compuesto **3**, o una sal del mismo, en el compuesto **2**, o una sal del mismo, se realiza en presencia de un agente reductor o condiciones de reacción reductoras.

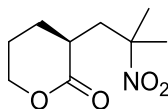
52. El método de la modalidad 51, en donde el agente reductor es hidruro de aluminio de litio (LiAlH₄).

53. El método de una cualquiera de las modalidades 50 hasta 52, en donde el compuesto **3**:



3,

o una sal del mismo, se prepara mediante la conversión del compuesto **4**:



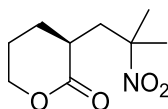
4,

o una sal del mismo, en el compuesto **3**, o una sal del mismo.

54. El método de la modalidad 53, en donde la conversión del compuesto **4**, o una sal del mismo, en el compuesto **3**, o una sal del mismo, se realiza en presencia de condiciones de reacción reductoras.

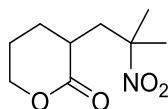
55. El método de la modalidad 54, en donde las condiciones de reacción reductoras comprenden gas de hidrógeno (H₂) y al menos un catalizador de metal seleccionado de níquel Raney (Ra-Ni), paladio sobre carbono (Pd/C), paladio sobre alúmina (Pd/Al₂O₃), cloruro de paladio(II) (PdCl₂), óxido de platino (PtO₂), palladio/platino sobre carbono (Pd/Pt/C), platino sobre carbono (Pt/C), y cloruro de níquel(II)/borohidruro de sodio (NiCl₂/NaBH₄).

56. El método de una cualquiera de las modalidades 53 hasta 55, en donde el compuesto **4**:



4,

o una sal del mismo, se prepara mediante resolución quirál del compuesto (±)-**4**:

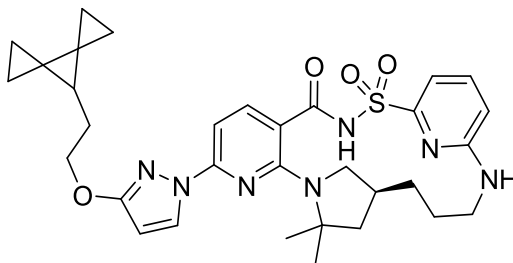


(±)-**4,**

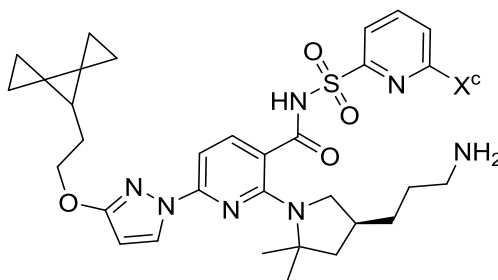
o una sal del mismo.

57. El método de la modalidad 56, en donde la resolución quirál del compuesto (±)-**4**, o una sal del mismo, se realiza mediante el uso de un método seleccionado de cromatografía de columna

58. Un método para preparar el compuesto **I**:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende convertir un compuesto de la fórmula (VIII):



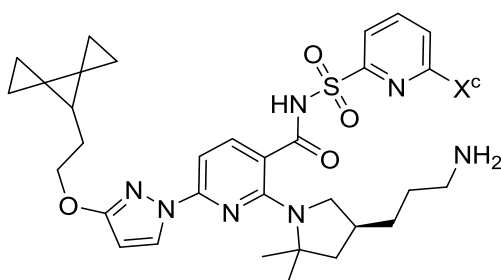
o una sal del mismo, en el compuesto **I**, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde en el compuesto de la fórmula **(VIII)**, o una sal del mismo, X^c se selecciona de F, Cl, Br, e I.

60. El método de la modalidad 59, en donde la al menos una séptima base se selecciona de carbonato de potasio (K_2CO_3), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), 1,1,3,3-tetrametilguanidina, hidróxido de potasio (KOH), hidróxido de potasio/Triton B (KOH/Triton B), hidróxido de potasio//yoduro de tetra-*n*-butilamonio (KOH/*n*Bu₄NH₄I), hidróxido de potasio/bromuro de tetra-*n*-octilamonio (KOH/*n*-oct₄NH₄Br), hidróxido de litio (LiOH), y carbonato de litio (Li₂CO₃).

61. El método de la modalidad 59 o 60, en donde la al menos una séptima base es carbonato de potasio (K_2CO_3).

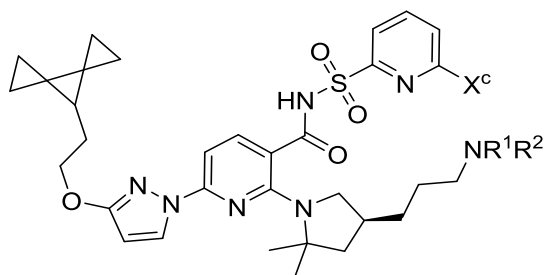
62. El método de la modalidad 61, en donde la conversión del compuesto de la fórmula (VIII), o una sal del mismo, en el compuesto I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende además cloruro de magnesio ($MgCl_2$).

63. El método de una cualquiera de las modalidades 58 hasta 62, en donde el compuesto de la fórmula (VIII):



(VIII),

o una sal del mismo, se prepara mediante la conversión de un compuesto de la fórmula (IX):



(IX),

o una sal del mismo, en el compuesto de la fórmula (VIII), o una sal del mismo,

en donde en el compuesto de la fórmula (IX), o una sal del mismo:

X^c se selecciona de F, Cl, Br, e I; y

en donde:

R^1 es hidrógeno y R^2 es un grupo protector de nitrógeno monovalente;

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de los grupos protectores de nitrógeno monovalentes; o

R^1 y R^2 , junto con los átomos a los que se unen, forman un grupo protector de nitrógeno.

64. El método de la modalidad 63, en donde cada grupo protector de nitrógeno monovalente se selecciona independientemente de *t*-butiloxicarbonilo (Boc), bencilo (Bn), tetrahidropiranilo

(THP), 9-fluorenilmetiloxycarbonilo (Fmoc), benciloxycarbonilo (Cbz), formilo, acetilo (Ac), trifluoroacetilo (TFA), tritilo (Tr), y *p*-toluenosulfonilo (Ts).

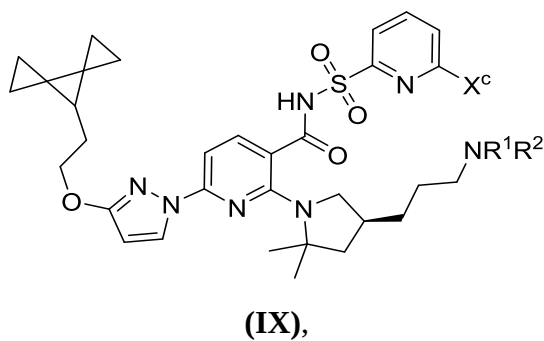
65. El método de la modalidad 63, en donde R^1 y R^2 , junto con los átomos a los que se unen, forman un grupo protector de nitrógeno seleccionado de bencilideno, 4,5-difenil-3-oxazolin-2-ona, *N*-ftalimida, *N*-dicloroftalimida, *N*-tetracloroftalimida, *N*-4-nitroftalimida, *N*-tiodiglicoil amina, *N*-ditiasuccinimida, *N*-2,3-difenilmaleimida, *N*-2,3-dimetilmaleimida, *N*-2,5-dimetilpirrol, *N*-2,5-bis(triisopropilsiloxi)pirrol (BIPSOP), *N*-1,1,4,4-tetrametildisililazaciclopentano (STABASE), *N*-1,1,3,3-tetrametil-1,3-disilaisoindolina (Benzostabase, BSB), *N*-difenilsilildietileno, 1,3-dimetil-1,3,5-triazaciclohexan-2-ona *N*-5-sustituida, 1,3-dibencil-1,3,5-triazaciclohexan-2-ona *N*-5-sustituida, 3,5-dinitro-4-piridona 1-sustituida y 1,3,5-dioxazina.

66. El método de la modalidad 63 o 64, en donde en el compuesto de la fórmula **(IX)**, o una sal del mismo, X^c es F, R^1 es hidrógeno, y R^2 es benciloxycarbonilo (Cbz).

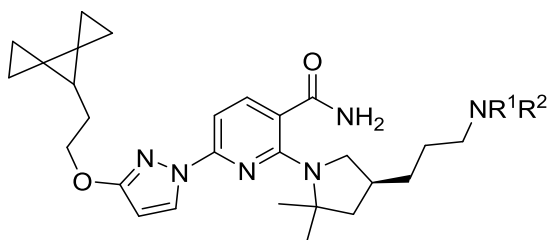
67. El método de una cualquiera de las modalidades 63 hasta 66, en donde la conversión del compuesto de la fórmula **(IX)**, o una sal del mismo, en el compuesto de la fórmula **(VIII)**, o una sal del mismo, se realiza en presencia de condiciones de reacción reductoras.

68. El método de la modalidad 67, en donde las condiciones de reacción reductoras se seleccionan de gas hidrógeno (H_2) y paladio sobre carbono (Pd/C), ácido fórmico/trietilamina/paladio sobre carbono ($HCO_2H/Et_3N/(Pd/C)$), formiato de amonio/carbonato de potasio y paladio sobre carbono (NH_4HCO_2/K_2CO_3 y Pd/C), fosfato de potasio dibásico y paladio sobre carbono (K_2HPO_4 y Pd/C), fosfato de potasio y paladio sobre carbono (K_3PO_4 y Pd/C), hidracina y paladio sobre carbono ($NH_2NH_2/(Pd/C)$), y 1,4-ciclohexadieno y paladio sobre carbono.

69. El método de una cualquiera de las modalidades 63 hasta 65, 67, y 68, en donde el compuesto de la fórmula **(IX)**:

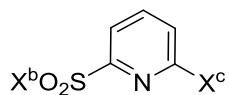


o una sal del mismo, se prepara mediante la combinación de un compuesto de la fórmula **(X)**:



(X),

o una sal del mismo, con un compuesto de la fórmula (V):



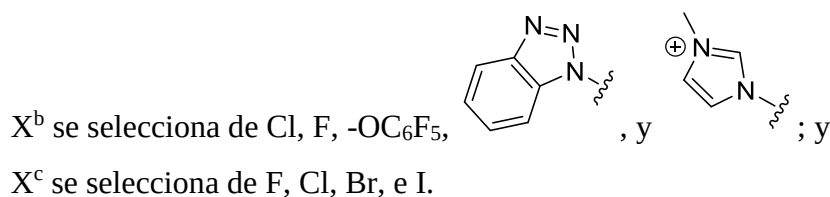
(V),

o una sal del mismo, para producir el compuesto de la fórmula (IX), o una sal del mismo, en donde en el compuesto de la fórmula (X), o una sal del mismo:

R¹ es hidrógeno y R² es un grupo protector de nitrógeno monovalente;

R¹ y R² se seleccionan independientemente de los grupos protectores de nitrógeno monovalentes; o

R¹ y R², junto con los átomos a los que se unen, forman un grupo protector de nitrógeno; y en donde en el compuesto de la fórmula (V), o una sal del mismo:



70. El método de la modalidad 69, en donde cada grupo protector de nitrógeno monovalente se selecciona independientemente de *t*-butiloxicarbonilo (Boc), bencilo (Bn), tetrahidropirano (THP), 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc), benciloxicarbonilo (Cbz), formilo, acetilo (Ac), trifluoroacetilo (TFA), tritilo (Tr), y *p*-toluenosulfonilo (Ts).

71. El método de la modalidad 69, en donde R¹ y R², junto con los átomos a los que se unen, forman un grupo protector de nitrógeno seleccionado de bencilideno, 4,5-difenil-3-oxazolin-2-ona, *N*-ftalimida, *N*-dicloroftalimida, *N*-tetracloroftalimida, *N*-4-nitroftalimida, *N*-tiodiglicoil amina, *N*-ditiasuccinimida, *N*-2,3-difenilmaleimida, *N*-2,3-dimetilmaleimida, *N*-2,5-dimetilpirrol, *N*-2,5-bis(triisopropilsilo)pirrol (BIPSOP), *N*-1,1,4,4-tetrametildisilazaciclopentano (STABASE), *N*-1,1,3,3-tetrametil-1,3-disilaisoindolina (Benzostabase, BSB), *N*-difenilsilildietileno, 1,3-dimetil-

1,3,5-triazaciclohexan-2-ona *N*-5-sustituida, 1,3-dibencil-1,3,5-triazaciclohexan-2-ona *N*-5-sustituida, 3,5-dinitro-4-piridona 1-sustituida y 1,3,5-dioxazina.

72. El método de una cualquiera de las modalidades 69 hasta 71, en donde en el compuesto de la fórmula **(X)**, o una sal del mismo, R^1 es hidrógeno y R^2 es Cbz, o R^1 y R^2 , junto con los átomos a los que se unen, forman *N*-ftalimida.

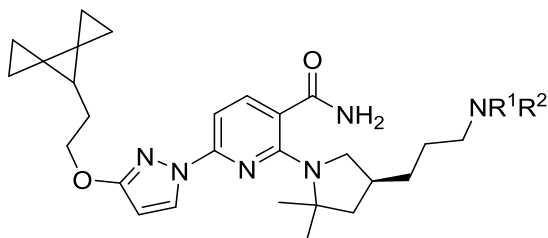
73. El método de una cualquiera de las modalidades 69 hasta 72, en donde en el compuesto de la fórmula **(V)**, o una sal del mismo, X^b es $-\text{OC}_6\text{F}_5$ y X^c es F.

74. El método de una cualquiera de las modalidades 69 hasta 73, en donde la combinación del compuesto de la fórmula **(X)**, o una sal del mismo, con el compuesto de la fórmula **(V)**, o una sal del mismo, se realiza en presencia de al menos una octava base.

75. El método de la modalidad 74, en donde la al menos una octava base es una base alcoxi.

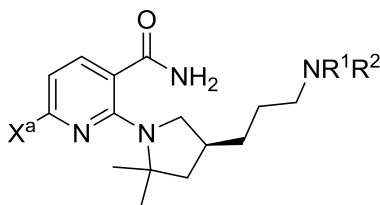
76. El método de la modalidad 75, en donde la base de alcoxi se selecciona de *t*-amilato de litio (*t*-AmOLi), *t*-amilato de sodio (*t*-AmONa), *t*-amilato de potasio (*t*-AmOK), y *t*-butóxido de litio (LiOt-Bu).

77. El método de una cualquiera de las modalidades 69 hasta 76, en donde el compuesto de la fórmula **(X)**:



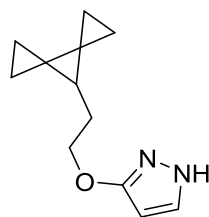
(X),

o una sal del mismo, se prepara mediante la combinación de un compuesto de la fórmula **(IV)**:



(IV),

o una sal del mismo, con el compuesto **1**:



1

o una sal del mismo, para producir el compuesto de la fórmula **(X)**, o una sal del mismo, en donde en el compuesto de la fórmula **(IV)**, o una sal del mismo:

X^a se selecciona de F, Cl, Br, I, y $-\text{OSO}_2\text{R}$;

R se selecciona de -alquilo C_{1-10} , -haloalquilo C_{1-10} , y arilo opcionalmente sustituido con -alquilo C_{1-10} , -haloalquilo C_{1-10} , halo, o nitro; y en donde:

R^1 es hidrógeno y R^2 es un grupo protector de nitrógeno monovalente;

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de los grupos protectores de nitrógeno monovalentes; o

R^1 y R^2 , junto con los átomos a los que se unen, forman un grupo protector de nitrógeno.

78. El método de la modalidad 77, en donde cada grupo protector de nitrógeno monovalente se selecciona independientemente de *t*-butiloxicarbonilo (Boc), bencilo (Bn), tetrahidropirranilo (THP), 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc), benciloxicarbonilo (Cbz), formilo, acetilo (Ac), trifluoroacetilo (TFA), tritilo (Tr), y *p*-toluenosulfonilo (Ts).

79. El método de la modalidad 77, en donde R^1 y R^2 , junto con los átomos a los que se unen, forman un grupo protector de nitrógeno seleccionado de bencilideno, 4,5-difenil-3-oxazolin-2-ona, *N*-ftalimida, *N*-dicloroftalimida, *N*-tetracloroftalimida, *N*-4-nitroftalimida, *N*-tiodiglicoil amina, *N*-ditiasuccinimida, *N*-2,3-difenilmaleimida, *N*-2,3-dimetilmaleimida, *N*-2,5-dimetilpirrol, *N*-2,5-bis(triisopropilsiloxi)pirrol (BIPSOP), *N*-1,1,4,4-tetrametildisililazaciclopentano (STABASE), *N*-1,1,3,3-tetrametil-1,3-disilaisoindolina (Benzostabase, BSB), *N*-difenilsilildietileno, 1,3-dimetil-1,3,5-triazaciclohexan-2-ona *N*-5-sustituida, 1,3-dibencil-1,3,5-triazaciclohexan-2-ona *N*-5-sustituida, 3,5-dinitro-4-piridona 1-sustituida y 1,3,5-dioxazina.

80. El método de la modalidad 77 o 79, en donde en el compuesto de la fórmula **(IV)**, o una sal del mismo, X^a es Br, y R^1 y R^2 , junto con los átomos a los que se unen, forman *N*-ftalimida.

81. El método de la modalidad 77 o 78, en donde en el compuesto de la fórmula **(IV)**, o una sal del mismo, X^a es Br, R^1 es hidrógeno, y R^2 es benciloxicarbonilo (Cbz).

82. El método de una cualquiera de las modalidades 77 hasta 81, en donde la combinación del compuesto de la fórmula (IV), o una sal del mismo, con el compuesto 1, o una sal del mismo, se realiza en presencia de al menos una novena base.
83. El método de la modalidad 82, en donde la al menos una novena base se selecciona de bases de carbonato, bases de hidróxido, bases de alcóxido, bases de acetato, bases de amina, bases de fosfato, y bases de sulfato.
84. El método de la modalidad 82 u 83, en donde la al menos una novena base se selecciona de carbonato de sodio (Na_2CO_3), carbonato de potasio (K_2CO_3), carbonato de cesio (Cs_2CO_3), carbonato de litio (Li_2CO_3), hidróxido de sodio (NaOH) opcionalmente en THF, MeTHF o IPA, hidróxido de potasio (KOH), *terc*-butóxido de sodio (NaOt-Bu) opcionalmente en THF, MeTHF o IPA, *terc*-butóxido de potasio (NaOt-Bu), piridina, 2,2,6,6-tetrametilpiperidina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) opcionalmente en IPA, 7-metil-1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno (MTBD), *t*-Bu-tetrametilguanidina, *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA), bis(trimetilsilil)amida de potasio (KHMDs), piridina, bicarbonato de sodio (NaHCO_3), bicarbonato de potasio (KHCO_3), fosfato de sodio tribásico (Na_3PO_4) y fosfato de potasio tribásico (K_3PO_4).
85. El método de una cualquiera de las modalidades 82 hasta 84, en donde la al menos una novena base es carbonato de potasio (K_2CO_3).
86. El método de una cualquiera de las modalidades 77 hasta 85, en donde la combinación del compuesto de la fórmula (IV), o una sal del mismo, con el compuesto 1, o una sal del mismo, que comprende además al menos un catalizador de metal.
87. El método de la modalidad 86, en donde el al menos un catalizador de metal se selecciona de catalizadores de paladio y catalizadores de cobre.
- 88a. El método de la modalidad 87, en donde el catalizador de paladio se selecciona de metanosulfonato [(2-di-*terc*-butilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)] de paladio(II) (*t*BuXPhos Pd G3), [1,1'-bis(di-*terc*-butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (Pd_2dba_3)/2-di-*terc*-butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenil) Pd_2dba_3 /N-fenil-2-(di-*terc*-butilfosfino)pirrol, Pd_2dba_3 /2-di-*terc*-butilfosfino-2'-metilbifenilo, Pd_2dba_3 /5-(di-*terc*-butilfosfino)-1', 3', 5'-trifenil-1'-H-[1,4']bipirazol, Pd_2dba_3 /2-(di-*terc*-butilfosfino)-1-(2-metoxifenil)-1*H*-pirrol, Pd_2dba_3 /2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo, Pd_2dba_3 /2-(diciclohexilfosfino)3,6-dimetoxi-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo (Pd_2dba_3 /BrettPhos), Pd_2dba_3 /di-*terc*-butil(2,2-difenil-1-metil-1-ciclopropil)fosfina, Pd_2dba_3 /1-(diciclohexilfosfino)-2,2-

difenil-1-metilciclopropano, dicloro[1,3-bis(2,6-di-3-pentilfenil)imidazol-2-iliden](3-cloropiridil)paladio(II), $\text{Pd}_2\text{dba}_3/1,1'$ -bis(difenilfosfino)ferroceno, dicloro[1,1'-bis(diciclohexilfosfino)ferroceno] paladio(II), metanosulfonato (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]de paladio(II) (XPhos Pd G3), dicloro[2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil]paladio(II) (Pd(BINAP) Cl_2), $\text{Pd}_2\text{dba}_3/\text{bis}[(2\text{-difenilfosfino})\text{fenil}]\text{éter}$ ($\text{Pd}_2\text{dba}_3/\text{DPEPhos}$), $\text{Pd}_2\text{dba}_3/1,2,3,4,5\text{-pentafenil-1'-(di-}i\text{-terc-butilfosfino)ferroceno}$, $\text{Pd}_2\text{dba}_3/2\text{-(di-}i\text{-terc-butilfosfino)-2',4',6'-triisopropil-3,6-dimetoxi-1,1'-bifenilo}$, $\text{Pd}_2\text{dba}_3/2\text{-diciclohexilfosfino-2'-(}i\text{-}N,N\text{-dimetilamino)bifenilo}$, $\text{Pd}_2\text{dba}_3/1,1'\text{-bis(di-}i\text{-terc-butilfosfino)ferroceno}$, 2-di-*terc*-butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo/ Pd_2dba_3 (*tert*-Butyl XPhos/ Pd_2dba_3), cloruro de [2-(di-*terc*-butilfosfino)-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil][2-(2-aminoetil)fenil]]paladio(II) (*t*BuXPhos-Pd- G1), triflato de alilo(2-di-*terc*-butilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil) paladio(II), metanosulfonato [(2-di-*terc*-butilfosfino-3,6-dimetoxi-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]de paladio(II) (*t*-BuBrettPhos-Pd-G3), 2-(di-*terc*-butilfosfino)-2',4',6'-triisopropil-3,6-dimetoxi-1,1'-bifenilo/ Pd_2dba_3 (*t*-BuBrettPhos/ Pd_2dba_3), trifluorometanosulfonato de alilo[(2-di-*terc*-butilfosfino-3,6-dimetoxi-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)] paladio(II), metanosulfonato (2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenil) [2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]de paladio(II)/ Pd_2dba_3 (SPhos/ Pd_2dba_3), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) ($\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$, [1,1'-bis(di-*terc*-butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) ($\text{Pd}(\text{dtbpf})\text{Cl}_2$), dicloro[1,3-bis(2,6-di-3-pentilfenil)imidazol-2-iliden](3-cloropiridil)paladio(II) (PEPSIIpent), di-*terc*-butyl(2,2-difenil-1-metil-1-ciclopropil)fosfina/ Pd_2dba_3 (cBRIDP/ Pd_2dba_3), y 1-(diciclohexilfosfino)-2,2-difenil-1-metilciclopropano/ Pd_2dba_3 (Cy-cBRIDP/ Pd_2dba_3).

88b. El método de la modalidad 87, en donde el catalizador activo, paladio (0) 2-di-*terc*-butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (*t*BuXPhos, *tert*-Butyl XPhos) pueden generarse mediante el uso de un precatalizador *t*BuXPhos de paladio (II) (G1-G3) o una combinación de una fuente de paladio (0), por ejemplo $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ o $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, y di-*terc*-butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (*t*BuXPhos, *tert*-Butyl XPhos) y, finalmente, mediante el uso de una fuente de paladio (II), tal como $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ o $\text{Pd}(\text{Cl})_2$ en presencia de un agente reductor y di-*terc*-butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (*t*BuXPhos, *tert*-Butyl XPhos).

89. El método de la modalidad 87, en donde el catalizador de cobre se selecciona de fluoruro de cobre (II), bromuro de cobre (I) (CuBr), yoduro de cobre (I) (CuI), tiofeno-2-carboxilato de cobre (I) y complejo de tolueno trifluorometanosulfonato de cobre (I) sustituido opcionalmente con un ligando tal como *N,N'*-dimetiletilendiamina, *N,N'*-dimetilciclohexano-1,2-diamina, 1,10-

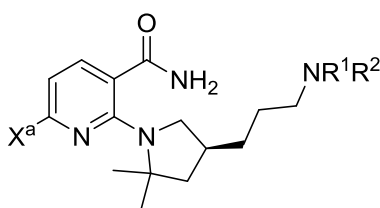
fenantrolina, 8-hidroxiquinolina, *trans*-ciclohexano-1,2-diamina, *cis*-ciclohexano-1,2-diamina, *N,N*-dimetilglicina, ácido 2-picolínico, 2,2'-bipiridina, 2-acetilciclohexanona, 1,3-di-*terc*-butil-1,3-propanodiona, rac-BINOL, dipivaloilmetano, 2-isobutirilciclohexanona, 2-amino-4,6-pirimidindiol, (1R,2S,4S,5R)-6-metoxiciclohexano-1,2,3,4,5-pentol, salicilaldoxima, ácido glicólico, L-prolina, 2,2'-dipiridilo y *N*-ciclohexil-2,6-bis(1-metiletil)bencenammina, *N,N*-diisopropil-1,3-propanodiamina, *trans*-1,2-diaminociclohexano, *N,N'*-dimetil-1,3-propanodiamina, *N,N'*-dietiletano-1,2-diamina, 3-(dimetilamino)-propilamina, 1,4-diaminociclohexano, *N,N'*-dimetiletano-1,2-diamina, dietilentriamina, y *trans-N,N*-dimetilciclohexano-1,2-diamina.

90. El método de una cualquiera de las modalidades 86 hasta 89, en donde el al menos un catalizador de metal es metanosulfonato [(2-di-*terc*-butilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)] de paladio (II) (tBuXPhos Pd G3), bis(dibencilidenacetona)paladio(0) (Pd₂dba₃), yoduro de cobre (CuI), o una de sus combinaciones.

91. El método de una cualquiera de las modalidades 77 hasta 88, en donde la combinación del compuesto de la fórmula (IV), o una sal del mismo, con el compuesto 1, o una sal del mismo, que comprende además yoduro de cobre (CuI).

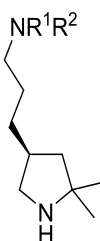
92. El método de la modalidad 91, en donde la combinación del compuesto de la fórmula (IV), o una sal del mismo, con el compuesto 1, o una sal del mismo, que comprende además diciclohexilamina (DMCHDA).

93. El método de una cualquiera de las modalidades 77 hasta 79 y 82 hasta 92, en donde el compuesto de la fórmula (IV):



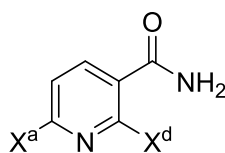
(IV),

o una sal del mismo, se prepara mediante la combinación de un compuesto de la fórmula (XI):



(XI),

o una sal del mismo, con un compuesto de la fórmula (VII):



(VII),

o una sal del mismo, para producir el compuesto de la fórmula (IV), o una sal del mismo, en donde en el compuesto de la fórmula (XI), o una sal del mismo:

R¹ es hidrógeno y R² es un grupo protector de nitrógeno monovalente;

R¹ y R² se seleccionan independientemente de los grupos protectores de nitrógeno monovalentes; o

R¹ y R², junto con los átomos a los que se unen, forman un grupo protector de nitrógeno; y en donde en el compuesto de la fórmula (VII), o una sal del mismo:

X^a se selecciona de F, Cl, Br, I, y -OSO₂R;

R se selecciona de -alquilo C₁₋₁₀, -haloalquilo C₁₋₁₀, y arilo opcionalmente sustituido con -alquilo C₁₋₁₀, -haloalquilo C₁₋₁₀, halo, o nitro; y

X^d se selecciona de F, Cl, Br, e I.

94. El método de la modalidad 93, en donde cada grupo protector de nitrógeno monovalente se selecciona independientemente de *t*-butiloxicarbonilo (Boc), bencilo (Bn), tetrahidropirranilo (THP), 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc), benciloxicarbonilo (Cbz), formilo, acetilo (Ac), trifluoroacetilo (TFA), tritilo (Tr), y *p*-toluenosulfonilo (Ts).

95. El método de la modalidad 93, en donde R¹ y R², junto con los átomos a los que se unen, forman un grupo protector de nitrógeno seleccionado de bencilideno, 4,5-difenil-3-oxazolin-2-ona, *N*-ftalimida, *N*-dicloroftalimida, *N*-tetracloroftalimida, *N*-4-nitroftalimida, *N*-tiodiglicoil amina, *N*-ditiasuccinimida, *N*-2,3-difenilmaleimida, *N*-2,3-dimetilmaleimida, *N*-2,5-dimetilpirrol, *N*-2,5-bis(triisopropilsiloxi)pirrol (BIPSOP), *N*-1,1,4,4-tetrametildisililazaciclopentano (STABASE), *N*-1,1,3,3-tetrametil-1,3-disilaisoindolina (Benzostabase, BSB), *N*-difenilsilildietileno, 1,3-dimetil-1,3,5-triazaciclohexan-2-ona *N*-5-sustituida, 1,3-dibencil-1,3,5-triazaciclohexan-2-ona *N*-5-sustituida, 3,5-dinitro-4-piridona 1-sustituida y 1,3,5-dioxazina.

96. El método de la modalidad 93 o 94, en donde en el compuesto de la fórmula (XI), o una sal del mismo, R¹ es hidrógeno y R² es benciloxicarbonilo (Cbz).

97. El método de la modalidad 93 o 95, en donde en el compuesto de la fórmula **(XI)**, o una sal del mismo, R^1 y R^2 , junto con los átomos a los que se unen, forman *N*-ftalimida.

98. El método de una cualquiera de las modalidades 93 hasta 97, en donde en el compuesto de la fórmula **(VII)**, o una sal del mismo, X^a es Br y X^d es F.

5 99. El método de una cualquiera de las modalidades 93 hasta 98, en donde la combinación del compuesto de la fórmula **(XI)**, o una sal del mismo, con el compuesto de la fórmula **(VII)**, o una sal del mismo, se realiza en presencia de al menos una décima base.

100. El método de la modalidad 99, en donde la al menos una décima base es una base de carbonato.

10 101. El método de la modalidad 99 o 100, en donde la al menos una décima base es carbonato de potasio (K_2CO_3).

102. El método de la modalidad 101, en donde la combinación del compuesto de la fórmula **(XI)**, o una sal del mismo, con el compuesto de la fórmula **(VII)**, o una sal del mismo, que comprende además cloruro de zinc ($ZnCl_2$).

15 103. El método de una cualquiera de las modalidades 93 hasta 102, en donde el compuesto de la fórmula **(XI)**:



o una sal del mismo, se prepara mediante la conversión de un compuesto de la fórmula **(XII)**:



30 o una sal del mismo, en el compuesto de la fórmula **(XI)**, o una sal del mismo, en donde en el compuesto de la fórmula **(XII)**, o una sal del mismo, R^3 es un grupo protector de nitrógeno monovalente.

104. El método de la modalidad 103, en donde cada grupo protector de nitrógeno monovalente se selecciona de *t*-butiloxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz), y *N*-ftalimida.

105. El método de la modalidad 103 o 104, en donde en el compuesto de la fórmula (XII), o una sal del mismo, R³ es *t*-butiloxicarbonilo (Boc).

106. El método de una cualquiera de las modalidades 103 hasta 105, en donde la conversión del compuesto de la fórmula (XII), o una sal del mismo, en el compuesto de la fórmula (XI), o una sal del mismo, comprende las etapas de:

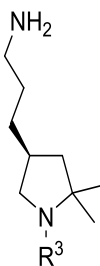
1) convertir la amina primaria del compuesto de la fórmula (XII), o una sal del mismo, en una amina protegida -NR¹R²; y

2) desproteger R³ para producir el compuesto de la fórmula (XI), o una sal del mismo.

107. El método de la modalidad 106, en donde la conversión en la etapa 1) se realiza en presencia de cloroformiato de bencilo (Cbz-Cl) e hidróxido de potasio (KOH).

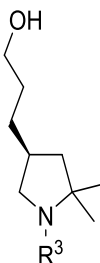
108. El método de la modalidad 106 o 107, en donde R³ en la etapa 2) se desprotege con ácido clorhídrico (HCl), ácido metanosulfónico (MsOH), o ácido trifluoroacético.

109. El método de una cualquiera de las modalidades 103 hasta 108, en donde el compuesto de la fórmula (XII):



(XII),

o una sal del mismo, se prepara mediante la conversión del compuesto de la fórmula (XV):



(XV),

o una sal del mismo, en el compuesto de la fórmula (XII), o una sal del mismo,

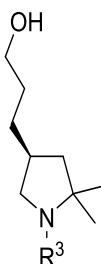
en donde en el compuesto de la fórmula **(XV)**, o una sal del mismo, R³ es un grupo protector de nitrógeno monovalente.

110. El método de la modalidad 109, en donde cada grupo protector de nitrógeno monovalente se selecciona independientemente de *t*-butiloxicarbonilo (Boc), bencilo (Bn), tetrahidropirani-
5 lo (THP), 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc), benciloxicarbonilo (Cbz), formilo, acetilo (Ac), trifluoroacetilo (TFA), tritilo (Tr), y *p*-toluenosulfonilo (Ts).

111. El método de la modalidad 109 o 110, en donde en el compuesto de la fórmula **(XV)**, o una sal del mismo, R³ es *t*-butiloxicarbonilo (Boc).

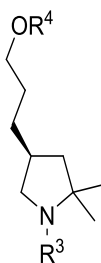
112. El método de una cualquiera de las modalidades 109 hasta 111, en donde la conversión del
10 compuesto de la fórmula **(XV)**, o una sal del mismo, en el compuesto de la fórmula **(XII)**, o una sal del mismo, comprende las etapas de:

1) convertir el compuesto de la fórmula **(XV)**:



(XV),

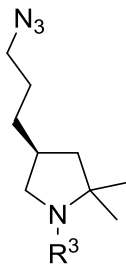
o una sal del mismo, en el compuesto de la fórmula **(XIV)**:



(XIV),

o una sal del mismo;

2) convertir el compuesto de la fórmula **(XIV)**, o una sal del mismo, en el compuesto de la
fórmula **(XIII)**:



(XIII),

o una sal del mismo; y

3) convertir el compuesto de la fórmula (XIII), o una sal del mismo, en el compuesto de la fórmula (XII), o una sal del mismo,

en donde en los compuestos de las fórmulas (XIII)-(XV), o una sal de los mismos, R³ es un grupo protector de nitrógeno monovalente; y en donde en el compuesto de la fórmula (XIV), o una sal del mismo:

R⁴ es -SO₂R; y

R se selecciona de -alquilo C₁-₁₀, -haloalquilo C₁-₁₀, y arilo opcionalmente sustituido con -alquilo C₁-₁₀, -haloalquilo C₁-₁₀, halo, o nitro.

113. El método de la modalidad 112, en donde cada grupo protector de nitrógeno monovalente se selecciona independientemente de *t*-butiloxicarbonilo (Boc), bencilo (Bn), tetrahidropiranilo (THP), 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc), benciloxicarbonilo (Cbz), formilo, acetilo (Ac), trifluoroacetilo (TFA), tritilo (Tr), y *p*-toluenosulfonilo (Ts).

114. El método de la modalidad 112 o 113, en donde en los compuestos de las fórmulas (XIII)-(XV), o una sal de las mismas, R³ es *t*-butiloxicarbonilo (Boc).

115. El método de una cualquiera de las modalidades 112 hasta 114, en donde en el compuesto de la fórmula (XIV), o una sal del mismo, R⁴ es cloruro de 4-nitrobencilsulfonilo (NsCl).

116. El método de una cualquiera de las modalidades 112 hasta 115, en donde la conversión del compuesto de la fórmula (XV), o una sal del mismo, en el compuesto de la fórmula (XIV), o una sal del mismo, se realiza en presencia de cloruro de 4-nitrobencilsulfonilo (NsCl) y al menos una undécima base.

117. El método de la modalidad 116, en donde la al menos una undécima base es una base de amina o base de carbonato.

118. El método de una cualquiera de las modalidades 112 hasta 117, en donde la conversión del compuesto de la fórmula (XIV), o una sal del mismo, en el compuesto de la fórmula (XIII), o una sal del mismo, se realiza en presencia de una fuente de azida.

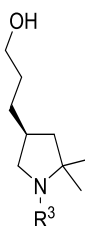
119. El método de la modalidad 118, en donde la fuente de azida es azida de sodio (NaN₃).

5 120. El método de una cualquiera de las modalidades 112 hasta 119, en donde la conversión del compuesto de la fórmula (XIII), o una sal del mismo, en el compuesto de la fórmula (XII), o una sal del mismo, se realiza en presencia de condiciones de reacción reductoras.

121. El método de la modalidad 120, en donde las condiciones de reacción reductoras comprenden gas hidrógeno (H₂) y un catalizador de metal seleccionado de dióxido de platino (PtO₂) y paladio sobre carbono (Pd/C).

122. El método de una cualquiera de las modalidades 112 hasta 121, en donde el compuesto de la fórmula (XV):

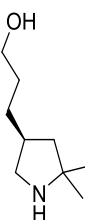
15



(XV),

o una sal del mismo, se prepara mediante la conversión del compuesto 2:

20



2,

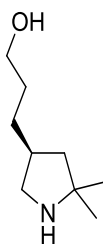
25 o una sal del mismo, en el compuesto de la fórmula (XV), o una sal del mismo.

123. El método de la modalidad 122, en donde la conversión del compuesto 2, o una sal del mismo, en el compuesto de la fórmula (XV), o una sal del mismo, se realiza en presencia de dicarbonato de di-*terc*-butilo (Boc₂O).

124. El método de la modalidad 123, que comprende además combinar el compuesto de la fórmula (XV), o una sal del mismo, con ácido L-glutámico.

125. El método de la modalidad 122 o 124, en donde el compuesto 2:

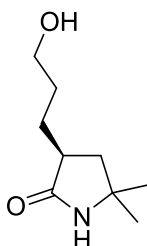
5



2,

o una sal del mismo, se prepara mediante la conversión del compuesto **3**:

10



3,

o una sal del mismo, en el compuesto **2**, o una sal del mismo.

15

126. El método de la modalidad 125, en donde la conversión del compuesto **3**, o una sal del mismo, en el compuesto **2**, o una sal del mismo, se realiza en presencia de un agente reductor y al menos un solvente.

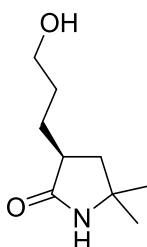
127. El método de la modalidad 126, en donde el agente reductor es hidruro de aluminio de litio (LiAlH_4).

20

128. El método de la modalidad 127, en donde el al menos un solvente es 2-metiltetrahidrofurano (2-MeTHF).

129. El método de una cualquiera de las modalidades 125 hasta 128, en donde el compuesto **3**:

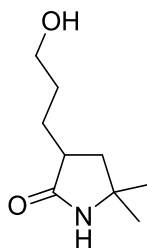
25



3,

o una sal del mismo, se prepara mediante resolución quirál del compuesto ($\pm$)-**3**:

30

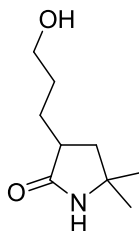


(±)-3,

o una sal del mismo.

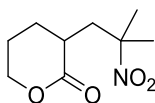
130. El método de la modalidad 129, en donde la resolución quiral del compuesto (±)-3 se realiza mediante el uso de un método seleccionado de cromatografía de columna quiral, cromatografía de lecho móvil simulado (SMB) quiral, bioresolución, resolución enzimática, cromatografía líquida, resolución de sal, e hidrogenación asimétrica.

131. El método de la modalidad 129 o 130, en donde el compuesto (±)-3:



(±)-3,

o una sal del mismo, se prepara mediante la conversión del compuesto (±)-4:



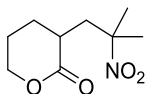
(±)-4,

o una sal del mismo, en el compuesto (±)-3, o una sal del mismo.

132. El método de la modalidad 131, en donde la conversión del compuesto (±)-4, o una sal del mismo, en el compuesto (±)-3, o una sal del mismo, se realiza en presencia de condiciones de reacción reductoras.

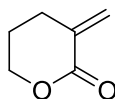
133. El método de la modalidad 132, en donde las condiciones de reacción reductoras comprenden gas hidrógeno (H₂) y níquel Raney.

134. El método de una cualquiera de las modalidades 131 hasta 133, en donde el compuesto (±)-4:



(±)-4,

o una sal del mismo, se prepara mediante la combinación del compuesto **5**:

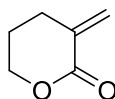


5,

o una sal del mismo, con 2-nitropropano para producir el compuesto ($\pm$)-**4**, o una sal del mismo.

135. El método de la modalidad 134, en donde la combinación del compuesto **5**, o una sal del mismo, con 2-nitropropano se realiza en presencia de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU).

136. El método de la modalidad 134 o 135, en donde el compuesto **5**:



5,

o una sal del mismo, se prepara mediante la conversión de δ -valerolactona en el compuesto **5**, o una sal del mismo.

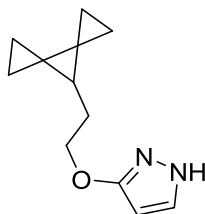
137. El método de la modalidad 136, en donde la conversión de δ -valerolactona en el compuesto **5**, o una sal del mismo, comprende las etapas de:

- 1) combinar δ -valerolactona con un formiato de alquilo y al menos una duodécima base; y
- 2) combinar el producto de la etapa 1) con paraformaldehído.

138. El método de la modalidad 137, en donde el método que comprende además poner en contacto el producto de la etapa 2) con SiO_2 para producir el compuesto **5**, o una sal del mismo.

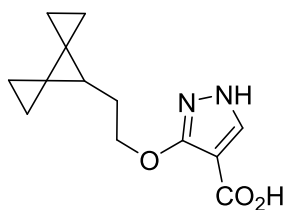
139. El método de la modalidad 137 o 138, en donde el formiato de alquilo es formiato de etilo y la al menos una duodécima base es hidruro de sodio (NaH).

140. El método de una cualquiera de las modalidades 3 hasta 24 y 77 hasta 92, en donde el compuesto **1**:



1,

o una sal del mismo, se prepara mediante la conversión del compuesto **6**:

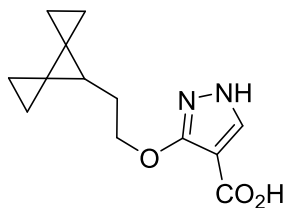


6,

o una sal del mismo, en el compuesto **1**, o una sal del mismo.

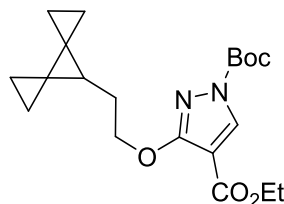
141. El método de la modalidad 140, en donde la conversión del compuesto **6**, o una sal del mismo, en el compuesto **1**, o una sal del mismo, se realiza en presencia de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU).

142. El método de la modalidad 140 o 141, en donde el compuesto **6**:



6,

o una sal del mismo, se prepara mediante la conversión del compuesto **7**:



7,

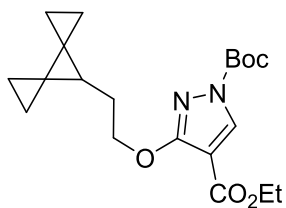
o una sal del mismo, en el compuesto **6**, o una sal del mismo.

143. El método de la modalidad 142, en donde la conversión del compuesto **7**, o una sal del mismo, en el compuesto **6**, o una sal del mismo, se realiza en presencia de al menos una decimotercera base y al menos un solvente.

144. El método de la modalidad 143, en donde la al menos una decimotercera base es hidróxido de potasio (KOH).

145. El método de la modalidad 143 o 144, en donde el al menos un solvente es metanol (MeOH).

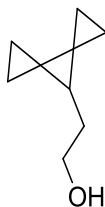
146. El método de una cualquiera de las modalidades 142 hasta 145, en donde el compuesto **7**:



5

7,

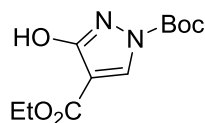
o una sal del mismo, se prepara mediante la combinación del compuesto **8**:



10

8,

o una sal del mismo, con el compuesto **9**:



15

9,

o una sal del mismo, para producir el compuesto **7**, o una sal del mismo.

147. El método de la modalidad 146, en donde la combinación del compuesto **8**, o una sal del mismo, con el compuesto **9**, o una sal del mismo, se realiza en presencia de una fosfina y un azodicarboxilato.

20

148. El método de la modalidad 147, en donde la fosfina es trifenilfosfina (PPh₃).

149. El método de la modalidad 147 o 148, en donde el azodicarboxilato es azocarboxilato de diisopropilo (DIAD).

150. El método de una cualquiera de las modalidades 146 hasta 149, en donde la combinación del compuesto **8**, o una sal del mismo, con el compuesto **9**, o una sal del mismo, se realiza en presencia de un cloruro de sulfonilo y al menos una decimocuarta base.

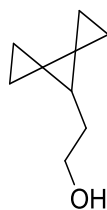
25

151. El método de la modalidad 150, en donde el cloruro de sulfonilo es cloruro de metanosulfonilo (MsCl) o cloruro de *p*-toluenosulfonilo (TsCl).

152. El método de la modalidad 150 o 151, en donde la al menos una decimocuarta base es trietilamina (Et₃N).

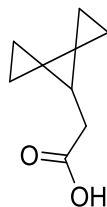
30

153. El método de una cualquiera de las modalidades 146 hasta 152, en donde el compuesto **8**:



8,

o una sal del mismo, se prepara mediante la conversión del compuesto **10**:



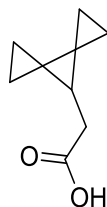
10,

o una sal del mismo, en el compuesto **8**, o una sal del mismo.

154. El método de la modalidad 153, en donde la conversión del compuesto **10**, o una sal del mismo, en el compuesto **8**, o una sal del mismo, se realiza en presencia de un agente reductor.

155. El método de la modalidad 154, en donde el agente reductor se selecciona de hidruro de aluminio de litio (LiAlH_4), trifluoruro de boro/borohidruro de sodio ($\text{BF}_3/\text{NaBH}_4$), borano (BH_3) y complejos de borano tales como dimetilsulfuro de borano (BH_3SMe_2) y tetrahidrofurano de borano ($\text{BH}_3\text{-THF}$), Vitride (bis(2-metoxietoxi)hidruro de aluminio de sodio), borohidruro de zinc ($\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$) e hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H).

156. El método de una cualquiera de las modalidades 153 hasta 155, en donde el compuesto **10**:



10,

o una sal del mismo, se prepara mediante la conversión del compuesto **11**:



11,

o una sal del mismo, en el compuesto **10**, o una sal del mismo.

157. El método de la modalidad 156, en donde la conversión del compuesto **11**, o una sal del mismo, en el compuesto **10**, o una sal del mismo, se realiza en presencia de al menos una decimoquinta base y al menos un solvente.

158. El método de la modalidad 157, en donde la al menos una decimoquinta base se selecciona de hidróxido de sodio (NaOH), hidróxido de potasio (KOH), e hidróxido de bario (Ba(OH)₂).

159. El método de la modalidad 157 o 158, en donde el al menos un solvente se selecciona de etanol (EtOH), metanol (MeOH), etilenglicol, dietilenglicol, y agua.

160. El método de una cualquiera de las modalidades 156 hasta 159, en donde el compuesto **11**:

10



11,

o una sal del mismo, se prepara mediante la conversión del compuesto **12**:

15



12,

o una sal del mismo, en el compuesto **11**, o una sal del mismo.

20

161. El método de la modalidad 160, en donde la conversión del compuesto **12**, o una sal del mismo, en el compuesto **11**, o una sal del mismo, se realiza en presencia de una fuente de cianuro.

162. El método de la modalidad 161, en donde la fuente de cianuro es cianuro de sodio (NaCN).

163. El método de una cualquiera de las modalidades 160 o 162, en donde el compuesto **12**:

25



12,

o una sal del mismo, se prepara mediante la conversión del compuesto **13**:

30



13,

o una sal del mismo, en el compuesto **12**, o una sal del mismo.

164. El método de la modalidad 163, en donde la conversión del compuesto **13**, o una sal del mismo, en el compuesto **12**, o una sal del mismo, se realiza en presencia de una fosfina, una fuente de bromo, y al menos una decimosexta base.

5 165. El método de la modalidad 164, en donde la fosfina es trifenilfosfina (PPh₃).

166. El método de la modalidad 164 o 165, en donde la fuente de bromo es bromo molecular (Br₂).

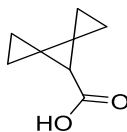
167. El método de una cualquiera de las modalidades 164 hasta 166, en donde la al menos una decimosexta base es piridina.

10 168. El método de una cualquiera de las modalidades 163 hasta 167, en donde el compuesto **13**:



13,

15 o una sal del mismo, se prepara mediante la conversión del compuesto **14**:



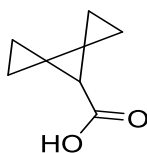
14,

20 o una sal del mismo, en el compuesto **13**, o una sal del mismo.

169. El método de la modalidad 168, en donde la conversión del compuesto **14**, o una sal del mismo, en el compuesto **13**, o una sal del mismo, se realiza en presencia de un agente reductor.

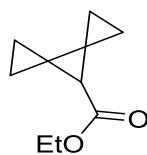
170. El método de la modalidad 169, en donde el agente reductor se selecciona de hidruro de aluminio de litio (LiAlH₄), trifluoruro de boro/borohidruro de sodio (BF₃/NaBH₄), borano (BH₃) y
25 complejos de borano tales como dimetilsulfuro de borano (BH₃SMe₂) y tetrahidrofurano de borano (BH₃-THF), Vitride (bis(2-metoxietoxi)hidruro de aluminio de sodio), borohidruro de zinc (Zn(BH₄)₂) e hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H).

171. El método de una cualquiera de las modalidades 168 hasta 170, en donde el compuesto **14**:



14,

o una sal del mismo, se prepara mediante la conversión del compuesto **15**:

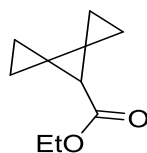


15,

o una sal del mismo, en el compuesto **14**, o una sal del mismo.

172. El método de la modalidad 171, en donde la conversión del compuesto **15**, o una sal del mismo, en el compuesto **14**, o una sal del mismo, se realiza en presencia de hidróxido de sodio (NaOH) en metanol (MeOH).

173. El método de la modalidad 171 o 172, en donde el compuesto **15**:



15,

o una sal del mismo, se prepara mediante la conversión del compuesto **16**:



16,

o una sal del mismo, en el compuesto **15**, o una sal del mismo.

174. El método de la modalidad 173, en donde la conversión del compuesto **16**, o una sal del mismo, en el compuesto **15**, o una sal del mismo, se realiza en presencia de 2-diazoacetato de etilo y un catalizador de metal.

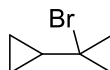
175. El método de la modalidad 174, en donde el catalizador de metal es el dímero de acetato de rodio (II) (Rh₂(OAc)₄) o triflato de cobre (Cu(OTf)₂).

176. El método de una cualquiera de las modalidades 173 hasta 175, en donde el compuesto **16**:



16,

o una sal del mismo, se prepara mediante la conversión del compuesto **17**:



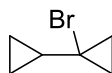
17,

o una sal del mismo, en el compuesto **16**, o una sal del mismo.

177. El método de la modalidad 176, en donde la conversión del compuesto **17**, o una sal del mismo, en el compuesto **16**, o una sal del mismo, se realiza en presencia de al menos una decimoséptima base.

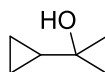
178. El método de la modalidad 177, en donde la al menos una decimoséptima base es *t*-butóxido de potasio (KO*t*-Bu).

179. El método de una cualquiera de las modalidades 176 hasta 178, en donde el compuesto **17**:



17,

o una sal del mismo, se prepara mediante la conversión del compuesto **18**:



18,

o una sal del mismo, en el compuesto **17**, o una sal del mismo.

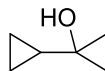
180. El método de la modalidad 179, en donde la combinación del compuesto **18**, o una sal del mismo, con el compuesto **17**, o una sal del mismo, se realiza en presencia de una fosfina, una fuente de bromo, y al menos una decimoctava base.

181. El método de la modalidad 180, en donde la fosfina es trifenilfosfina (PPh₃).

182. El método de la modalidad 180 o 181, en donde la fuente de bromo es bromo molecular (Br₂).

183. El método de una cualquiera de las modalidades 180 hasta 182, en donde la al menos una decimoctava base es piridina.

184. El método de una cualquiera de las modalidades 179 hasta 183, en donde el compuesto **18**:



18,

o una sal del mismo, se prepara mediante la conversión del compuesto **19**:

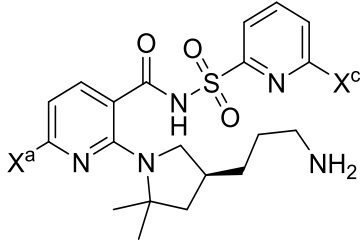
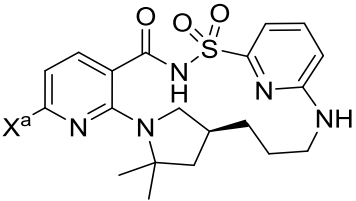
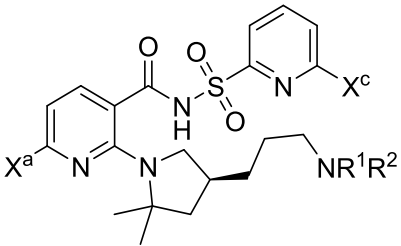
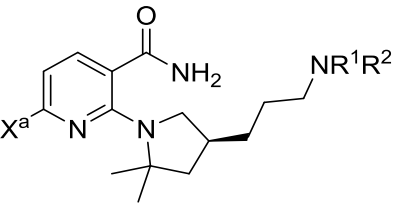
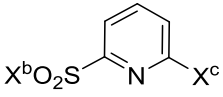
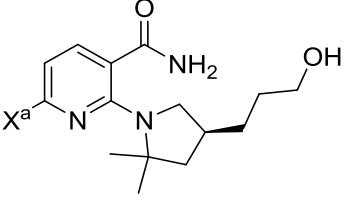
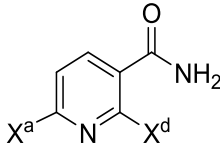


19,

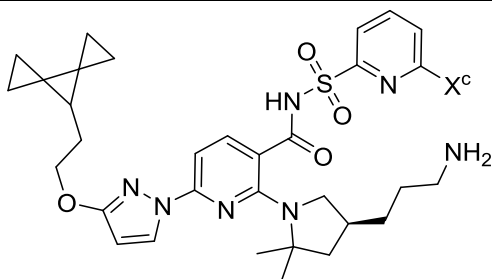
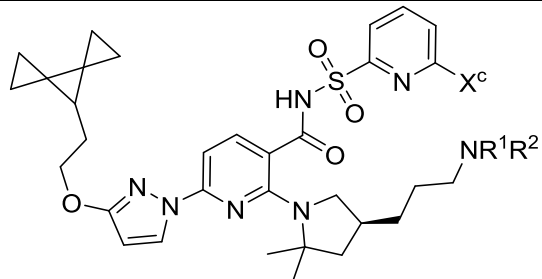
o una sal del mismo, en el compuesto **18**, o una sal del mismo.

185. El método de la modalidad 184, en donde la conversión del compuesto **19**, o una sal del mismo, en el compuesto **18**, o una sal del mismo, se realiza en presencia de bromo de etilmagnesio (EtMgBr) e isopropóxido de titanio(IV) (Ti(Oi-Pr)₄).

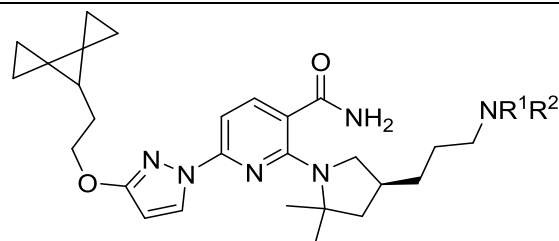
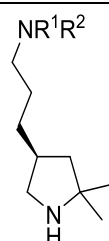
186. Un compuesto seleccionado de:

5		
10	(I),	(II),
15		
20	(III),	(IV),
25		
30	(V),	(VI),
		(VII),

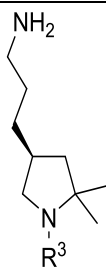
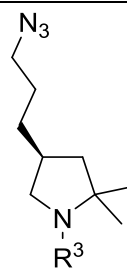
5

**(VIII),****(IX),**

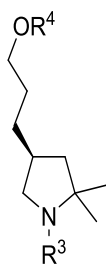
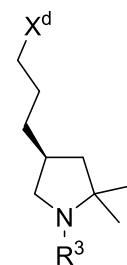
10

**(X),****(XI),**

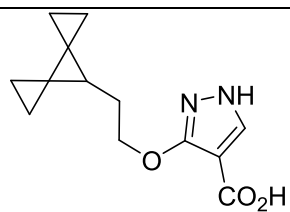
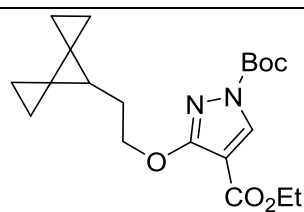
15

**(XII),****(XIII),**

20

**(XIV),****(XIVa),**

25

**6, y****7,**

30

y sales de los mismos,

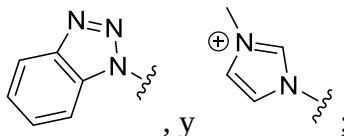
en donde:

X^a se selecciona de F, Cl, Br, I, y $-\text{OSO}_2\text{R}$;

R se selecciona de -alquilo C_{1-10} , -haloalquilo C_{1-10} , y arilo opcionalmente sustituido con -alquilo C_{1-10} , -haloalquilo C_{1-10} , halo, o nitro;

5

X^b se selecciona de Cl, F, $-\text{OC}_6\text{F}_5$,



, y

;

X^c se selecciona de F, Cl, Br, e I;

X^d se selecciona de F, Cl, Br, e I;

10

R^3 es un grupo protector de nitrógeno monovalente;

R^4 es $-\text{SO}_2\text{R}$; y

R se selecciona de -alquilo C_{1-10} , -haloalquilo C_{1-10} , y arilo opcionalmente sustituido con -alquilo C_{1-10} , -haloalquilo C_{1-10} , halo, o nitro; y

en donde:

15

R^1 es hidrógeno y R^2 es un grupo protector de nitrógeno monovalente;

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de los grupos protectores de nitrógeno monovalentes; o

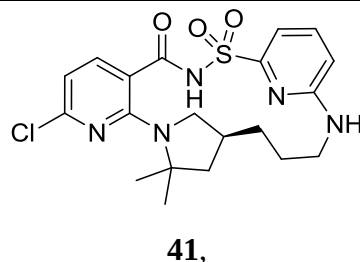
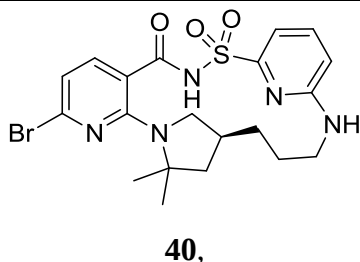
R^1 y R^2 , junto con los átomos a los que se unen, forman un grupo protector de nitrógeno; y en donde el compuesto no es:

20

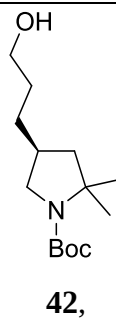
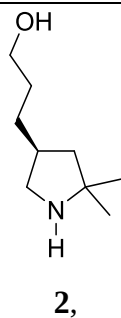
25

30

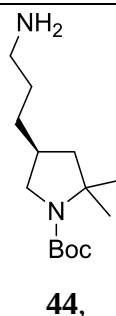
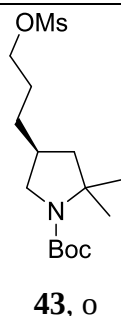
5



10



15



o una sal del mismo.

20

187. El compuesto de la modalidad 186, en donde cada grupo protector de nitrógeno monovalente se selecciona independientemente de *t*-butiloxicarbonilo (Boc), bencilo (Bn), tetrahidropirranilo (THP), 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc), benciloxicarbonilo (Cbz), formilo, acetilo (Ac), trifluoroacetilo (TFA), tritilo (Tr), y *p*-toluenosulfonilo (Ts).

25

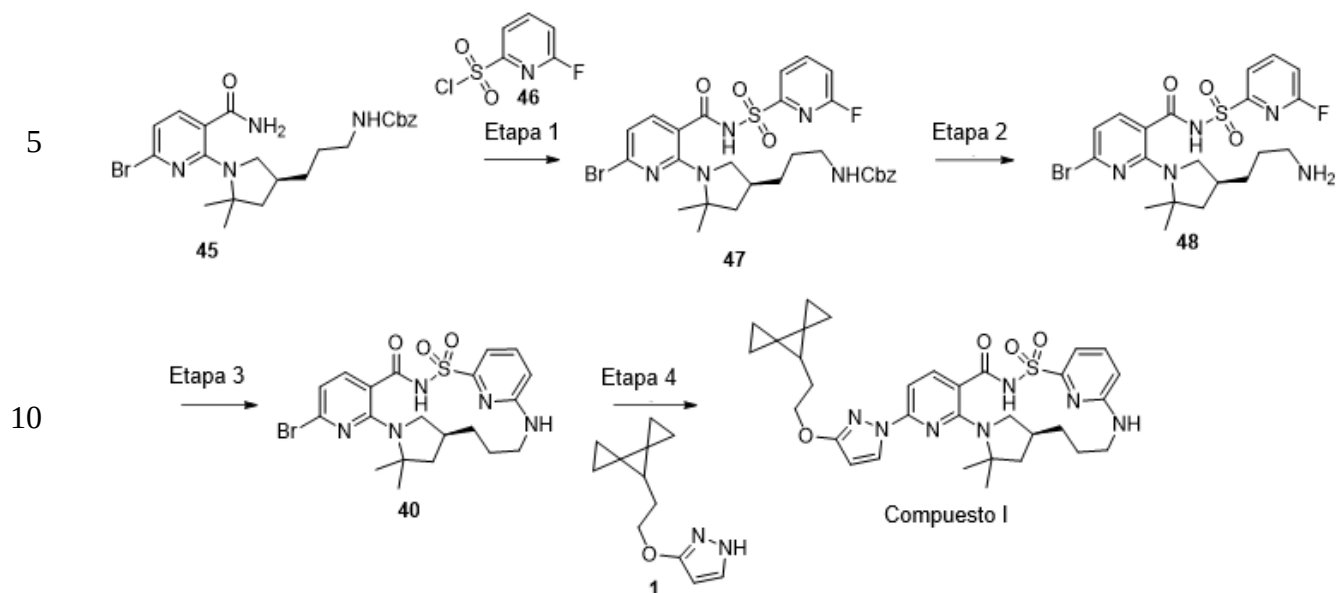
188. El compuesto de la modalidad 186, en donde R^1 y R^2 , junto con los átomos a los que se unen, forman un grupo protector de nitrógeno seleccionado de bencilideno, 4,5-difenil-3-oxazolin-2-ona, *N*-ftalimida, *N*-dicloroftalimida, *N*-tetracloroftalimida, *N*-4-nitroftalimida, *N*-tiodiglicoil amina, *N*-ditiasuccinimida, *N*-2,3-difenilmaleimida, *N*-2,3-dimetilmaleimida, *N*-2,5-dimetilpirrol, *N*-2,5-bis(triisopropilsiloxi)pirrol (BIPSOP), *N*-1,1,4,4-tetrametildisililazaciclopentano (STABASE), *N*-1,1,3,3-tetrametil-1,3-disilaisoindolina (Benzostabase, BSB), *N*-difenilsilildietileno, 1,3-dimetil-1,3,5-triazaciclohexan-2-ona *N*-5-sustituida, 1,3-dibencil-1,3,5-triazaciclohexan-2-ona *N*-5-sustituida, 3,5-dinitro-4-piridona 1-sustituida y 1,3,5-dioxazina.

30

Síntesis generales

El compuesto **I** puede sintetizarse de acuerdo con el esquema 1.

Esquema 1. Síntesis del compuesto **I**



En algunas modalidades, la descripción se dirige a un proceso que comprende una o más de las siguientes etapas:

- 1) combinar el compuesto **45** con el compuesto **46** para producir el compuesto **47**;
- 2) convertir el compuesto **47** en el compuesto **48**;
- 3) convertir el compuesto **48** en el compuesto **40**; y
- 4) combinar el compuesto **40** con el compuesto **1** para producir el compuesto **I**.

En algunas modalidades, el compuesto **45** se combina con el compuesto **46** en presencia de una base de alcóxido para producir el compuesto **47**.

En algunas modalidades, el compuesto **47** se convierte en el compuesto **48** en presencia de un ácido.

En algunas modalidades, el compuesto **48** se convierte en el compuesto **40** en presencia de una base.

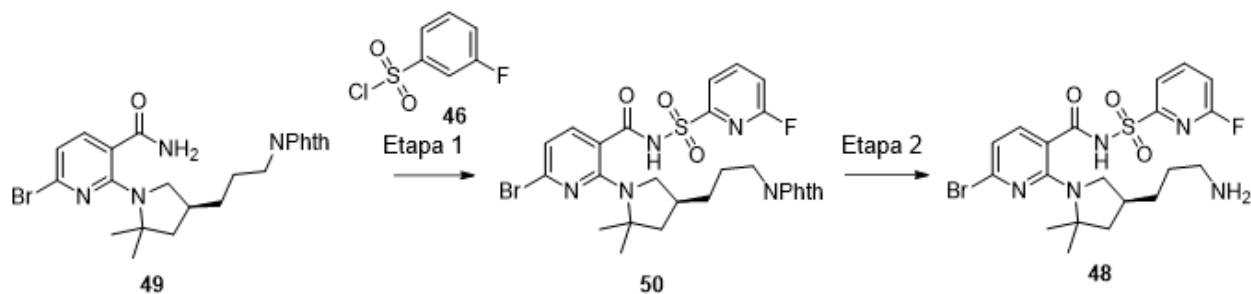
En algunas modalidades, el compuesto **40** se combina con el compuesto **1** en presencia de una base y opcionalmente un catalizador de metal para producir el compuesto **I**.

En algunas modalidades, el compuesto **40** se combina con el compuesto **1** en presencia de un catalizador de cobre para producir el compuesto **I**.

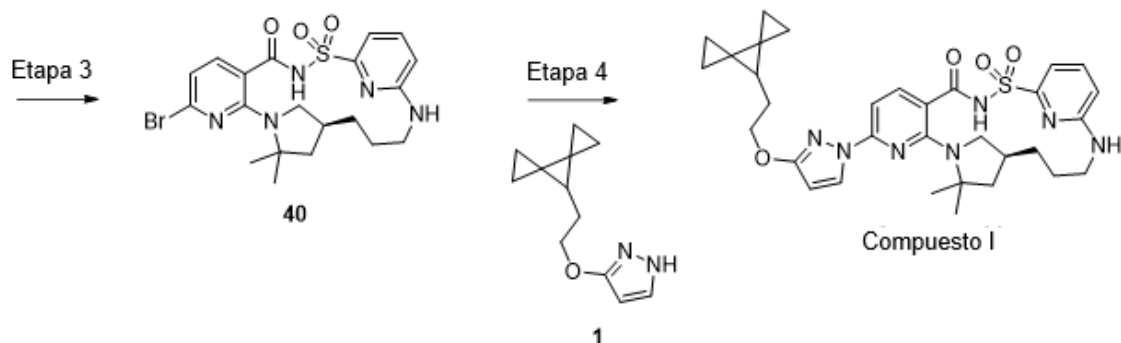
El compuesto **I** también puede sintetizarse de acuerdo con el esquema 2.

Esquema 2. Síntesis alternativa del compuesto **I**

5



10



15

En algunas modalidades, la descripción se dirige a un proceso que comprende una o más de las siguientes etapas:

20

- 1) combinar el compuesto **49** con el compuesto **46** en presencia de una base de alcóxido para producir el compuesto **50**;
- 2) convertir el compuesto **50** en el compuesto **48**;
- 3) convertir el compuesto **48** en el compuesto **40**; y
- 4) combinar el compuesto **40** con el compuesto **1** para producir el compuesto **I**.

25

En algunas modalidades, el compuesto **49** se combina con el compuesto **46** en presencia de una base de alcóxido para producir el compuesto **50**.

En algunas modalidades, el compuesto **50** se convierte en el compuesto **48** en presencia de base acuosa.

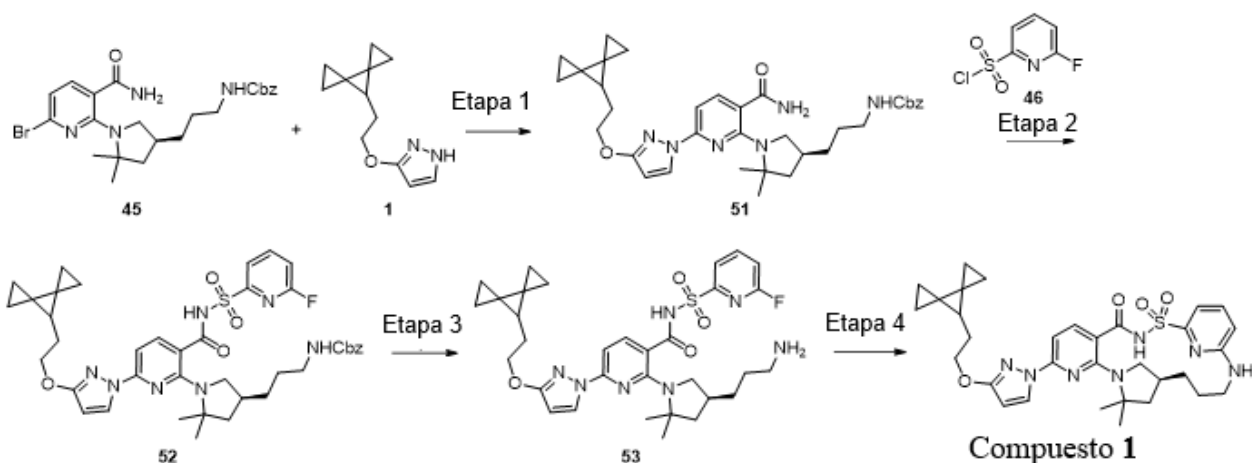
En algunas modalidades, el compuesto **48** se convierte en el compuesto **40** en presencia de una base.

En algunas modalidades, el compuesto **40** se combina con el compuesto **1** en presencia de una base y opcionalmente al menos un catalizador de metal para producir el compuesto **I**.

El compuesto **I** también puede sintetizarse de acuerdo con el esquema 3.

30

Esquema 3. Síntesis alternativa del compuesto **I**



5

10 En algunas modalidades, la descripción se dirige a un proceso que comprende una o más de las siguientes etapas:

- 1) combinar el compuesto **45** con el **1** para producir el compuesto **51**;
- 2) combinar el compuesto **51** con el compuesto **46** para producir el compuesto **52**;
- 3) convertir el compuesto **52** en el compuesto **53**; y
- 4) convertir el compuesto **53** en el compuesto **I**.

15

En algunas modalidades, el compuesto **45** se combina con el compuesto **1** en presencia de una base y opcionalmente al menos un catalizador de metal para producir el compuesto **51**.

En algunas modalidades, el compuesto **51** se combina con el compuesto **46** en presencia de una base de alcóxido para producir el compuesto **52**.

20 En algunas modalidades, el compuesto **52** se convierte en el compuesto **53** en presencia de un ácido.

En algunas modalidades, el compuesto **52** se convierte en el compuesto **53** en presencia de paladio sobre carbono.

25 En algunas modalidades, el compuesto **53** se convierte en el compuesto **1** en presencia de una base y opcionalmente un catalizador de metal.

El compuesto **I** se preparó de acuerdo con las Síntesis generales y los Ejemplos sintéticos que en la presente descripción se describen.

30 Con el fin de que la descripción descrita en la presente descripción pueda entenderse más plenamente, se exponen los siguientes procedimientos experimentales generales y ejemplos. Debe entenderse que estos procedimientos y ejemplos son solo para fines ilustrativos y no deben interpretarse como limitantes de esta descripción de ninguna manera.

Procedimientos experimentales generales

Las definiciones de determinadas abreviaturas para los ejemplos más abajo se resumen más abajo:

	Abreviatura	Nombre químico
	Al ₂ O ₃	óxido de aluminio; alúmina
5	<i>t</i> -AmOK	2-metil-2-butóxido de potasio; <i>terc</i> -amilato de potasio; <i>terc</i> -amóxido de potasio
	<i>t</i> -AmOLi	2-metil-2-butóxido de litio; <i>terc</i> -amilato de litio; <i>terc</i> -amóxido de litio
10	<i>t</i> -AmONa	2-metil-2-butóxido de sodio; <i>terc</i> -amilato de sodio; <i>terc</i> -amóxido de de sodio
	Ba(OH) ₂	hidróxido de bario
	BH ₃	borano
	BH ₃ SMe ₂	dimetilsulfuro de borano
	BH ₃ -THF	tetrahidrofurano de borano
15	Boc	<i>t</i> -butiloxicarbonilo
	Boc ₂ O	dicarbonato de di- <i>terc</i> -butilo; anhídrido Boc
	Br ₂	bromo
	Bu ₃ N	tributilamina
	<i>n</i> Bu ₄ NH ₄ I	tetra- <i>n</i> -butilamonio
20	<i>t</i> -BuOK	<i>terc</i> -butóxido de potasio
	<i>t</i> -BuXPhos	2-di-<i>terc</i>-butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo
	<i>t</i> -BuXPhos Pd G3	metanosulfonato [(2-di-<i>terc</i>-butilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)] de paladio(II)
25	Cbz	benciloxicarbonilo
	Cbz-Cl	cloroformiato de bencilo
	Cs ₂ CO ₃	carbonato de cesio
	CsF	fluoruro de cesio
	CuBr	bromuro de cobre
30	CuI	yoduro de cobre
	Cu(OTf) ₂	triflato de cobre(II)
	CDI	1,1-carbonil diimidazol

5	DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano
	DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
	DBN	1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno
	DCM	diclorometano; cloruro de metileno
	DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
10	DIEA (DIPEA)	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
	DMA	<i>N,N</i> -dimetilacetamida
	DMCHDA	<i>N,N</i> -dimetilciclohexano-1,2-diamina
	DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
15	EtMgBr	bromuro de etilmagnesio
	Et ₂ O	éter dietílico
	EtOH	etanol
	H ₂	gas hidrógeno
	H ₂ O	agua
20	HATU	1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3- óxido hexafluorofosfato
	HCl	ácido clorhídrico
	HCO ₂ H	ácido fórmico
	H ₃ PO ₄	ácido fosfórico
	In(OTf) ₃	triflato de indio(III)
25	InCl ₃	cloruro de indio(III)
	IPA	isopropanol
	IPAc	acetato de isopropilo
	K ₂ CO ₃	carbonato de potasio
	KHCO ₃	bicarbonato de potasio
30	K ₂ HPO ₄	fosfato de potasio dibásico
	KOt-Bu	t-butóxido de potasio
	KOH	hidróxido de potasio
	K ₃ PO ₄	fosfato de potasio
	LiAlH ₄	hidruro de aluminio de litio

5	Li ₂ CO ₃	carbonato de litio
	LiOH	hidróxido de litio
	MeOH	metanol
	MeCN (CH ₃ CN)	acetonitrilo
	2-MeTHF	2-metiltetrahidrofurano
10	MgCl ₂	cloruro de magnesio
	MTBD	7-metil-1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno
	MsCl	cloruro de metanosulfonilo; cloruro de mesilo
	MsOH	ácido metanosulfónico
	NaCN	cianuro de sodio
15	Na ₂ CO ₃	carbonato de sodio
	NaH	hidruro de sodio
	NaHCO ₃	bicarbonato de sodio
	NaN ₃	azida de sodio
	NaOH	hidróxido de sodio
20	NiCl ₂	cloruro de níquel(II)
	NMP	<i>N</i> -metilpirrolidona
	NsCl	cloruro de 4-nitrobencenosulfonilo; cloruro de nosilo
	MTBE	éter metil <i>terc</i> -butílico
	MeTHF	2-metiltetrahidrofurano
25	<i>n</i> -Oct ₄ NH ₄ Br	bromuro de tetra- <i>n</i> -octilamonio
	Pd/Al ₂ O ₃	paladio sobre alúmina
	Pd/C	paladio sobre carbono
	PdCl ₂	cloruro de paladio(II)
	Pd ₂ (dba) ₃	bis(dibencilidenoacetona)paladio(0)
30	Phth	<i>N</i> -ftalimida
	PPh ₃	trifenilfosfina
	Pt/C	platino sobre carbono
	PtO ₂	dióxido de platino; catalizador de Adam
	Raney Ni (Ra-Ni)	níquel Raney
	Rh ₂ (OAc) ₄	dímero de acetato de rodio(II); tetraacetato de dirodio

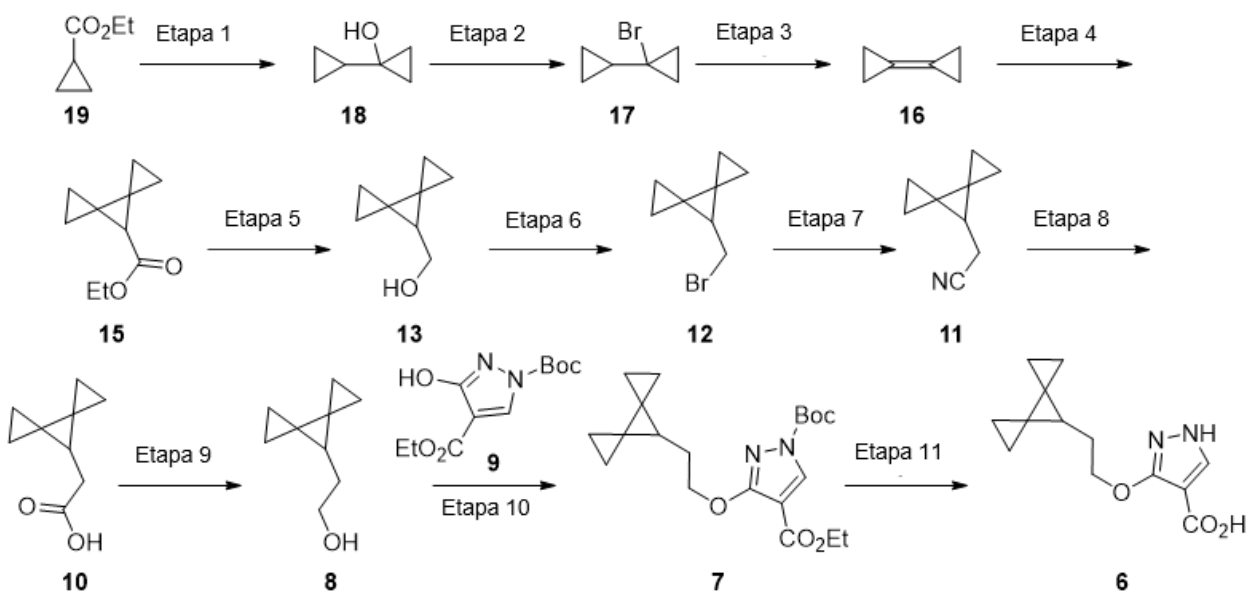
SiO ₂	dióxido de silicio; sílice
SMB	Cromatografía de lecho móvil simulado
TEA (Et ₃ N)	triethylamina
THF	tetrahidrofurano
Ti(<i>i</i> -PrO) ₄	isopropóxido de titanio (IV)
TsCl	cloruro de <i>p</i> -toluenosulfonilo; cloruro de tosilo
<i>p</i> -TsOH	ácido <i>p</i> -toluensulfónico; ácido tosílico
ZnCl ₂	cloruro de zinc
Zn(BH ₄) ₂	borohidruro de zinc

Los reactivos y los materiales de partida se obtuvieron de fuentes comerciales a menos que se indique de cualquier otra manera y se usaron sin purificación.

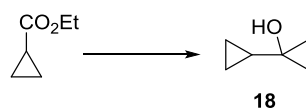
Ejemplos sintéticos

En caso de que el nombre de un compuesto entre en conflicto con la estructura del compuesto en cualquier lugar de la presente solicitud, la estructura reemplaza el nombre y pretende controlar.

Ejemplo 1: Síntesis de ácido 3-(2-(dispiro[2.0.2^{4.1}3]heptan-7-il)etoxi)-1*H*-pirazol-4-carboxílico (6)



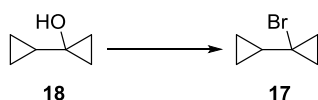
Etapa 1: Síntesis de [1,1'-bi(ciclopropano)]-1-ol (18)



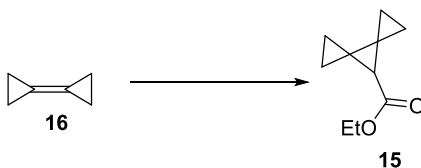
Una solución de metil ciclopropanocarboxilato (109 g, 1.09 mol) en 2-MeTHF (1.31 L) e isopropóxido de titanio(IV) (71 mL, 240.6 mmol) se agitó en un matraz Morton y luego se enfrió hasta 18 °C. Se añadió gota a gota bromuro de etilmagnesio (753 mL de 3 M, 2.259 mol) por 2 h para controlar la temperatura entre 15 y 20 °C. La mezcla se agitó durante otras 2 h y luego se enfrió hasta 5 °C y se inactivó gota a gota (lentamente) con NaHSO₄ frío (~5 - 10 °C) (1.31 L de 20 % p/v, 2.182 mol) mientras se mantenía la temperatura más abajo de 10 °C. La fase orgánica se aisló y la fase acuosa se reextrajo con hexanos (500 mL). La fase acuosa se desechó. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución acuosa saturada. NaHCO₃ (200 mL de 10 % p/v, 238 mmol), secado sobre Na₂SO₄, y concentrado (30 °C/~40 torr) para proporcionar 108,6 g de [1,1'-bi(ciclopropano)]-1-ol como un líquido amarillo pálido. La muestra contenía ~8 % en peso de 2-MeTHF y 2 % en peso de iPrOH mediante ¹H NMR, por lo que el rendimiento corregido del producto deseado fue del 91 %.

¹H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 1.99 (s, 1H), 1.35 (tt, J = 8.2, 5.1 Hz, 1H), 1.22 (dd, J = 9.0, 6.1 Hz, 1H), 0.70 - 0.65 (m, 2H), 0.52 - 0.45 (m, 2H), 0.43 - 0.38 (m, 2H), 0.21 - 0.15 (m, 2H).

Etapas 2: Síntesis de 1-bromo-1,1'-bi(ciclopropano) (17)



Una solución de Ph₃P (216 g, 824 mmol) en CH₂Cl₂ (770 mL) se enfrió hasta -10 °C. Se añadió una solución de Br₂ (132 g, 42.6 mL, 824 mmol) en CH₂Cl₂ (154 mL) por 15 min. La mezcla se agitó durante 15 min adicionales y luego se enfrió más hasta -20 °C cuando se añadió piridina (6.21 g, 6.35 mL, 78.5 mmol). Se añadió gota a gota una solución de [1,1'-bi(ciclopropano)]-1-ol (77.0 g, 785 mmol), piridina (65.2 g, 66.7 mL, 824 mmol), y DCM (385 mL) mientras se mantenía la temperatura a aproximadamente -15 hasta -20 °C. La mezcla se agitó a -20 hasta -10 °C durante 45 min y luego se calentó hasta el reflujo (42 °C) hasta que se completó la reacción (~1 h). La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró para eliminar la mayor parte del solvente. La mezcla se suspendió en hexanos (1 L), se dejó reposar durante toda la noche, luego se filtró. El torta de filtro se lavó con hexanos (2 x 500-mL). Luego, el filtrado combinado y los lavados se lavaron con HCl acuoso (392 mL de 1 M, 392 mmol), luego agua (200 mL), luego se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron para proporcionar 82,2 g (65 % de rendimiento) de 1-bromo-1,1'-bi(ciclopropano) como un líquido amarillo.



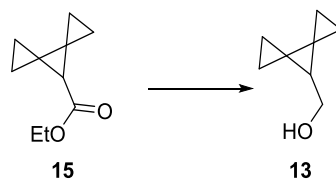
Un recipiente de reacción recubierto de 1-L, purgado con nitrógeno se cargó con Rh(OAc)₂ (14.43 g, 32.64 mmol), 1,1'-bi(ciclopropilideno) (170 g, 2.122 mol), y DCM (377.7 mL). La funda se enfrió a 0 °C (temperatura interna 0.6 °C). Se usó una bomba dosificadora para añadir 2-diazoacetato de etilo (411.6 g, 379.4 mL, 3.607 mol) a 0.08 mL/min (4.8 mL/h). Después de 68 h (295 mL añadidos), la adición se detuvo (el total de 2-diazoacetato de etilo añadido fue de ~320 mL o 1.3 equivalentes). La mezcla de reacción ámbar oscuro se calentó hasta 20 °C. Se añadió Celite (29 g; 2 g/g de catalizador) y la mezcla de reacción se dejó reposar durante toda la noche.

Una porción de la mezcla de reacción se filtró mediante el uso de un lecho empacado de Celite. Se preparó un lecho de SiO₂ (80 g) empacado con DCM. La suspensión no filtrada restante se suspendió con SiO₂ (40 g) y se filtró mediante el uso del lecho SiO₂ bajo vacío. El matraz/lecho se lavó con DCM (3 x 400-mL). El filtrado Celite y el filtrado/lavados SiO₂ se combinaron y se concentraron para proporcionar 409 g (116 %) de un líquido marrón oscuro.

Un lecho de SiO₂ (300 g) se empacó con hexanos. El concentrado obtenido más arriba se disolvió en heptano/hexanos (~300 mL). La solución resultante se cargó en el lecho SiO₂ empacado mediante el uso de hexanos (400 mL). La columna se eluyó con de EtOAc/hexanos al 10 %, lo que recogió ~400 mL de fracciones; el solvente de elución se tornó naranja (la banda marrón permaneció sobre el lecho SiO₂): fracción 1 naranja; fracción 2 amarilla; fracción 3 amarilla clara; fracción 4 amarilla tintada. Las fracciones 1 - 3 se combinaron y se concentraron para proporcionar 341.6 g de dispiro[2.0.2⁴.1³]heptano-7-carboxilato de etilo (97 % de rendimiento) como un líquido naranja.

¹H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 4.13 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.24 (s, 1H), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.08 - 0.94 (m, 4H), 0.90 - 0.82 (m, 2H), 0.78 (ddd, J = 8.3, 5.1, 3.6 Hz, 2H)..

Etapas 5: Síntesis de dispiro[2.0.2⁴.1³]heptan-7-ilmetanol (13)

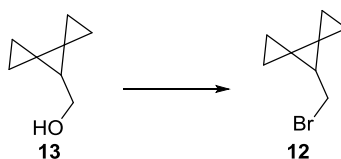


A una suspensión de LiAlH_4 (24 g, 616.0 mmol) en THF (750 mL) se añadió lentamente una solución de dispiro[2.0.2⁴.1³]heptano-7-carboxilato de etilo (100 g, 601.6 mmol) en THF (250 mL) y la mezcla llegó a un reflujo suave. La temperatura de reacción se controló con un baño helado y la velocidad de adición. La adición tomó 90 min y la mezcla se agitó a temperatura ambiente

5 durante 16 h. La mezcla se enfrió con un baño helado y la reacción se inactivó con la adición de agua (24 mL, 1.332 mol), seguido de NaOH (24 mL de 2 M, 48.00 mmol), y luego agua (72 mL, 3.997 mol). La suspensión se filtró sobre Celite y el filtrado se concentró al vacío. El aceite se diluyó con 300 mL de DCM y se secó sobre MgSO_4 , se filtró, y se concentró al vacío lo que proporcionó dispiro[2.0.2⁴.1³]heptan-7-ilmetanol (58.5 g, 78 %) como un aceite amarillo claro.

10 ^1H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 3.71 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 1.71 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 1.51 - 1.39 (m, 1H), 0.93 - 0.81 (m, 4H), 0.71 - 0.61 (m, 2H), 0.61 - 0.49 (m, 2H).

Etapas 6: Síntesis de 7-(bromometil)dispiro[2.0.2⁴.1³]heptano (12)



A una solución de Ph_3P (98,5 g, 375,5 mmol) en DCM (600 mL) a -15°C se añadió gota a gota una solución de Br_2 (59.6 g, 372.9 mmol) en DCM (100 mL). La mezcla de reacción se agitó a -15°C durante 15 min y luego se enfrió hasta -30°C . A la mezcla se añadió gota a gota una solución de dispiro[2.0.2⁴.1³]heptan-7-ilmetanol (43.2 g, 347.9 mmol) y piridina (30 mL, 370.9 mmol) en

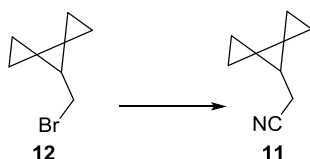
20 DCM (100 mL) por 20 min. Después de la adición, la reacción se agitó durante 1 h hasta -5°C , en cuyo momento el análisis mediante ^1H NMR mostró una reacción completa. La mezcla de reacción se concentró al vacío ($35^\circ\text{C}/200$ torr) hasta que restaron de manera aproximada 100 mL de suspensión. La suspensión se diluyó con ~500 mL de Et_2O /hexano al 10 % y el sólido se filtró. El filtrado se concentró al vacío, lo que proporcionó más precipitado que se eliminó mediante

25 filtración. El filtrado se concentró nuevamente y la suspensión se diluyó con 250 mL de Et_2O /hexanos al 10 %. El precipitado se eliminó mediante filtración y se lavó con 50 mL de Et_2O . El filtrado se concentró al vacío para proporcionar 7-(bromometil)dispiro[2.0.2⁴.1³]heptano (65 g, 100 %).

30 ^1H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 3.49 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 1.90 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 1.02 - 0.91 (m, 5H), 0.70 (ddd, J = 9.2, 5.1, 4.0 Hz, 2H), 0.54 (dddd, J = 8.6, 4.8, 3.7, 1.0 Hz, 2H).

El producto se usó en el siguiente etapa sin purificación adicional.

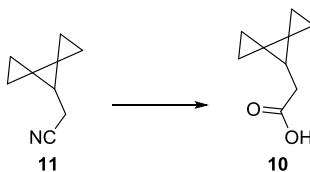
Etapa 7: Síntesis de 2-(dispiro[2.0.2⁴.1³]heptan-7-il)acetonitrilo (11)



A una solución de 7-(bromometil)dispiro[2.0.2⁴.1³]heptano (65 g, 347.5 mmol) en DMSO (400 mL) se añadió NaCN (17.5 g, 357.1 mmol). La mezcla roja se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se vertió en Na₂CO₃ (1,000 mL) y se extrajo tres veces con Et₂O (500 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (500 mL), salmuera (500 mL), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron al vacío lo que proporcionó 2-(dispiro[2.0.2⁴.1³]heptan-7-il)acetonitrilo (45.9 g, 99 %) como un aceite rojo oscuro que contenía Et₂O y PPh₃O residual.

¹H NMR (400 MHz, chloroformo-d) δ 2.42 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 1.69 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 1.03 - 0.88 (m, 4H), 0.78 - 0.68 (m, 2H), 0.64 - 0.55 (m, 2H).

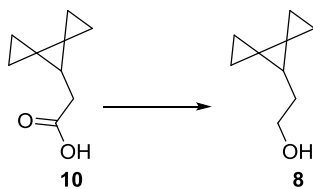
Etapa 8: Síntesis de ácido 2-(dispiro[2.0.2⁴.1³]heptan-7-il)acético (10)



A una solución de 2-(dispiro[2.0.2⁴.1³]heptan-7-il)acetoniitrilo (45 g, 337.9 mmol) en etanol (300 mL) y agua (100 mL) se añadió NaOH (100 g de 50 % p/p, 1.250 mol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 16 h. El etanol se retiró al vacío y la fase acuosa restante se diluyó con agua (200 mL) y se extrajo dos veces con MTBE (400 mL). La fase acuosa se acidificó con HCl 6 M (220 mL, 1.320 mol) y la mezcla oscura se extrajo dos veces con MTBE (400 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (400 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró al vacío lo que proporcionó ácido 2-(dispiro[2.0.2⁴.1³]heptan-7-il)acético (31.8 g, 62 %) como un sólido amarillo oscuro que contiene MTBE y cantidad traza de PPh₃O.

¹H NMR (400 MHz, chloroformo-d) δ 2.44 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.67 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 0.91 (ddd, J = 9.0, 5.2, 3.9 Hz, 2H), 0.81 (dddd, J = 8.9, 5.2, 4.0, 0.6 Hz, 2H), 0.68 (ddd, J = 8.9, 5.2, 3.8 Hz, 2H), 0.55 - 0.45 (m, 2H).

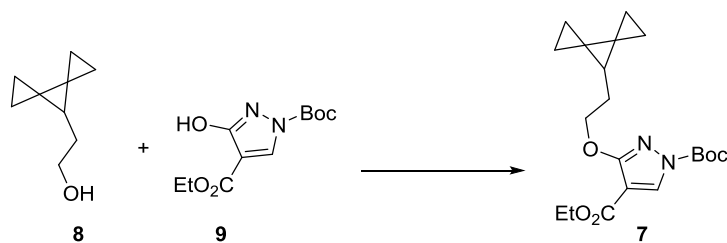
Etapa 9: Síntesis de 2-(dispiro[2.0.2⁴.1³]heptan-7-il)etan-1-ol (8)



A una solución de ácido 2-(dispiro[2.0.2^{4.1}]heptan-7-il)acético (28.4 g, 186.6 mmol) en THF (320 mL) se añadió LiAlH₄ (8.2 g, 210.5 mmol) (gránulos). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h (¹H NMR mostró reacción completa). La reacción se inactivó con la adición secuencial cuidadosa de agua (8.2 mL, 455.2 mmol), NaOH (8.2 mL de 15 % p/p), luego agua (24.6 mL, 1.366 mol). A la suspensión se añadió MgSO₄, y la suspensión se agitó a temperatura ambiente por 30 min. El precipitado amarillo claro se filtró mediante el uso de Celite y se lavó con MTBE. El filtrado se concentró al vacío (35 °C, 150 torr) lo que proporcionó 2-(dispiro[2.0.2^{4.1}]heptan-7-il)etan-1-ol (24.3 g, 94 % de rendimiento) como un aceite amarillo, que contenía ~9 % de MTBE.

¹H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 3.62 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.68 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.39 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 0.89 - 0.74 (m, 4H), 0.65 (ddd, J = 8.0, 4.7, 3.5 Hz, 2H), 0.53 - 0.44 (m, 2H).

Etapla 10: Síntesis de 3-(2-(dispiro[2.0.2^{4.1}]heptan-7-il)etoxi)-1*H*-pirazol-1,4-dicarboxilato de 1-(*terc*-butilo) 4-etilo (7)



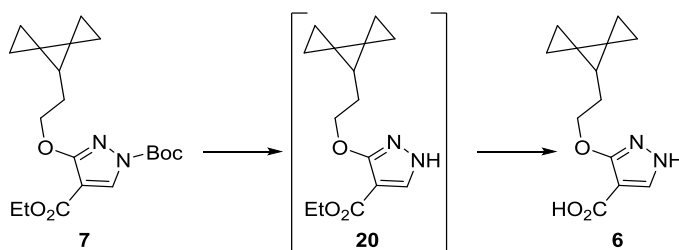
Se añadió DIAD (490 mL, 2.49 mol, 1.15 equiv.) a una suspensión de 2-(dispiro[2.0.2^{4.1}]heptan-7-il)etan-1-ol (85 % en peso, 345 g, 2.17 mol, 1 equiv.), 3-hidroxi-1*H*-pirazol-1,4-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo 4-etilo (555.6 g, 2.17 mol, 1 equiv.), y trifenilfosfina (654.6 g, 2.49 mol, 1.15 equiv.) en tolueno (3 L). Después de agitar a 40 °C durante toda la noche, la reacción se diluyó con heptanos (1.2 L) y se enfrió hasta 20 °C, por 60 min, y se dejó que la mayoría del complejo de óxido de trifenilfosfina-DIAD se cristalice. Una vez a temperatura ambiente, la mezcla se filtró, y la torta se lavó con heptano (1.5 L) y se secó por succión. El filtrado se concentró bajo presión reducida para dar 3-(2-(dispiro[2.0.2^{4.1}]heptan-7-il)etoxi)-1*H*-pirazol-1,4-dicarboxilato de 1-(*terc*-butilo) 4-etilo en bruto como un aceite amarillo viscoso (1.2 kg). El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, que eluyó con acetato de etilo al 20 % en hexanos. El aceite

incolore se diluyó con heptanos (200 mL) y se agitó durante ~30 min a 0 °C. El sólido blanco resultante se filtró para dar 3-(2-(dispiro[2.0.2⁴.1³]heptan-7-il)etoxi)-1*H*-pirazol-1,4-dicarboxilato de 1-(*terc*-butilo) 4-etilo (603.7 g, 74 % de rendimiento, >95 % de pureza).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.31 (s, 1H), 4.37 – 4.26 (m, 4H), 1.92 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.64 (s, 9H), 1.36 (t, 1H), 1.32 (t, *J* = 4.2 Hz, 3H), 0.86 – 0.82 (m, 4H), 0.64 – 0.60 (m, 2H), 0.49 – 0.46 (m, 2H).

Espectro de masas (modo positivo): *m/z*=377.3 [M+H]⁺.

Etapa 11: Síntesis de ácido 3-(2-(dispiro[2.0.2⁴.1³]heptan-7-il)etoxi)-1*H*-pirazol-4-carboxílico (6)



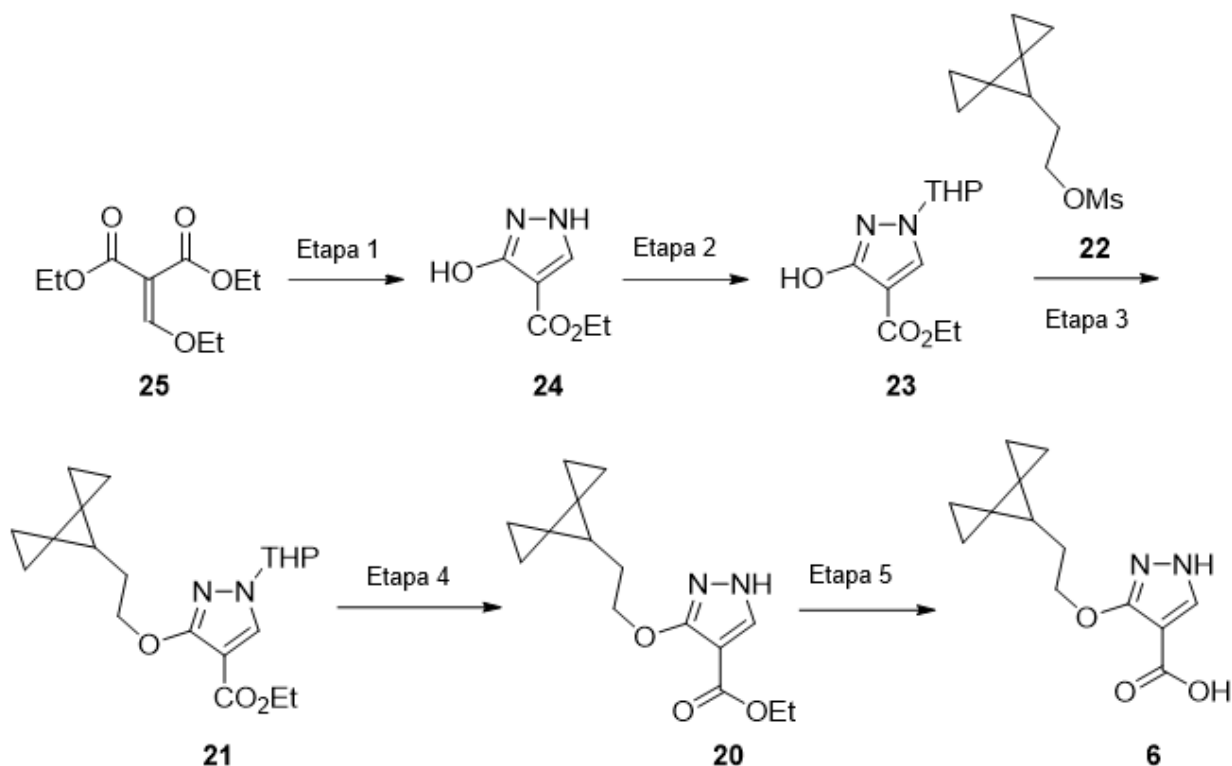
Se añadió en porciones una solución de 45 % de hidróxido de potasio en agua (760 mL, 8.8 mol, 10.0 equiv.) que mantienen la temperatura interna a <50 °C hasta una solución calentada (40 °C) de 3-(2-(dispiro[2.0.2⁴.1³]heptan-7-il)etoxi)-1*H*-pirazol-1,4-dicarboxilato de 1-(*terc*-butilo) 4-etilo (330 g, 877 mmol, 1.0 equiv.) en metanol (1 L). La reacción se agitó durante toda la noche a 50 °C, en cuyo punto la LCMS indicó que se completó la reacción. La reacción se concentró parcialmente bajo presión reducida para eliminar la mayor parte del metanol. La solución resultante se diluyó con agua (1.65 L) y 2-MeTHF (1 L). Las capas se agitaron vigorosamente y se separaron. La capa acuosa se lavó nuevamente con 2-MeTHF (660 mL). La capa acuosa se enfrió hasta 5 °C y se ajustó a pH 1 con 6 M de HCl acuoso (2.24 L) en porciones, que mantienen la temperatura interna entre 10 y 30 °C. El producto comenzó a cristalizarse a un pH cercano a 7 y estuvo acompañado de una fuerte desgasificación. La suspensión resultante se diluyó con 2-MeTHF (2.7 L) y el producto se dejó hasta disolver en la capa orgánica. Se detuvo la agitación y se separaron las capas. La capa acuosa se reextrajo con 2-MeTHF (660 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (660 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida a 50 °C. Se añadieron heptanos (2 L) y la mezcla se concentró parcialmente bajo presión reducida para eliminar la mayor parte del 2-MeTHF. La mezcla se agitó y se enfrió hasta temperatura ambiente. El sólido resultante se filtró y se lavó con heptanos (660 mL). El producto se secó bajo vacío a 35 °C durante toda la noche para dar ácido 3-(2-

(dispiro[2.0.2⁴.1³]heptan-7-il)etoxi)-1*H*-pirazol-4-carboxílico (200.2 g, 92 % de rendimiento, >99 % de pureza) como un sólido blanco.

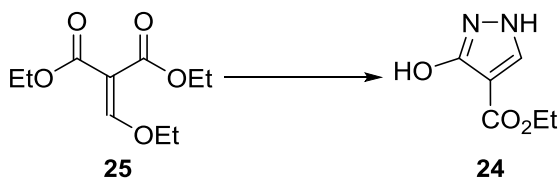
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.96 (s, 1H), 4.13 (t, *J* = 13.0 Hz, 2H), 1.74 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.41 (t, 1H), 0.83 – 0.77(m, 4H), 0.62 – 0.57 (m, 2H), 0.45 – 0.41 (m, 2H).

5 Espectro de masas (modo positivo): *m/z*=497.2 [2*M*+H]⁺.

Ejemplo 2: Síntesis alternativa de ácido 3-(2-(dispiro[2.0.2⁴.1³]heptan-7-il)etoxi)-1*H*-pirazol-4-carboxílico (6)



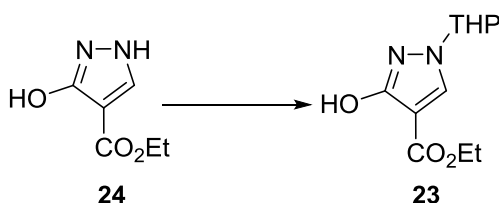
Etapa 1: Síntesis de 3-hidroxi-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (24)



Se añadió gota a gota hidrato de hidrazina al 55 % p/p (29 mL, 515 mmol, 1.03 equiv.) a una solución de 2-(etoximetileno)propanodioato de dietilo (108 g, 500 mmol, 1 equiv.) en etanol (0.45 L). La mezcla resultante se calentó hasta el refluxo durante 20 h, después de lo cual la HPLC indicó reacción completa. La mezcla fue una suspensión al enfriarse a temperatura ambiente. El

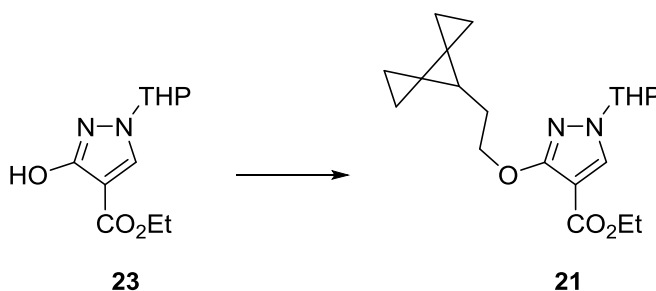
sólido se recogió mediante filtración, se lavó con EtOH (2 x 100 mL), y se secó en un horno de vacío a 40 °C para proporcionar 46 g (60 %) de 3-hidroxi-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo como un sólido blanquecino.

Etapa 2: Síntesis de 3-hidroxi-1-(tetrahydro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (23)



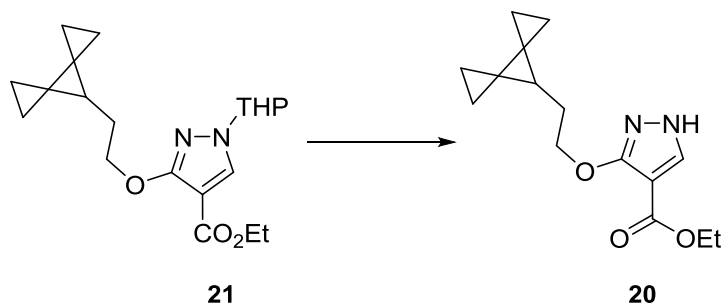
Se añadió 2,3-dihidropirano (18 mL, 197.2 mmol, 1.03 equiv.) a una solución de 3-hidroxi-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (30 g, 192 mmol, 1 equiv.) en acetonitrilo (180 mL) y la mezcla resultante se enfrió a 0 °C. Se añadió hidrato de ácido *p*-toluenosulfónico (1.26 g, 6.6 mmol, 0.035 equiv.) como un sólido en una porción. Después de 2 h la mezcla se dejó calentar hasta 10 °C. Después de 2 h, la HPLC indicó conversión completa. El sólido se recogió mediante filtración, se lavó con acetonitrilo (2 x 35 mL), y se secó en un horno de vacío a 40 °C para dar 3-hidroxi-1-(tetrahydro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (39.2 g, 85 %) como un sólido blanquecino.

Etapa 3: Síntesis de 3-(2-(dispiro[2.0.2⁴.1³]heptan-7-il)etoxi)-1-(tetrahydro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (21)



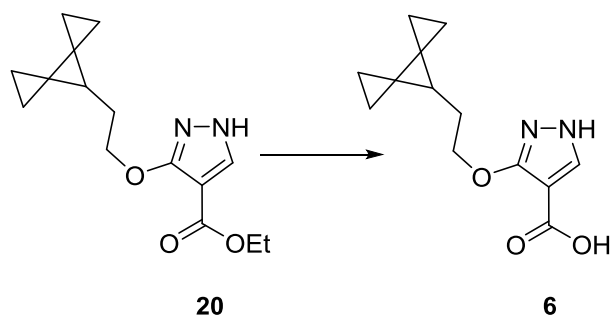
(dispiro[2.0.2⁴.1³]heptan-7-il)etoxi)-1-(tetrahydro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (14.3 g) como un sólido amarillo claro, que se usó sin purificación adicional.

Etapla 4: Síntesis de 3-(2-(dispiro[2.0.2⁴.1³]heptan-7-il)etoxi)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (20)



Una solución de 3-(2-(dispiro[2.0.2⁴.1³]heptan-7-il)etoxi)-1-(tetrahydro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (7.15 g, 19.7 mmol, 1 equiv.) en HCl 4 N en 1,4-dioxano (138 mL, 572 mmol, 29 equiv.) se agitó a temperatura ambiente. Se comenzó a formar un precipitado después de aproximadamente 30 minutos de agitación. Después de 1 h, se añadió heptano (75 mL) y el sólido se recogió mediante filtración, se lavó con heptano (2 x 10 mL), y se secó en un horno de vacío a 40 °C para proporcionar 3-(2-(dispiro[2.0.2⁴.1³]heptan-7-il)etoxi)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (4.03 g) como un sólido amarillo claro, que se usó subsecuentemente.

Etapla 5: Síntesis de ácido 3-(2-(dispiro[2.0.2⁴.1³]heptan-7-il)etoxi)-1*H*-pirazol-4-carboxílico (6)



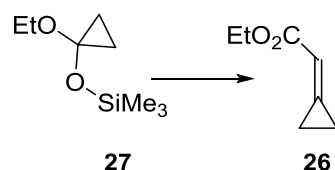
Se añadió la solución de hidróxido de potasio acuoso al 45 % (6 g, 106 mmol, 10 equiv.) a una solución de 3-(2-(dispiro[2.0.2⁴.1³]heptan-7-il)etoxi)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (4.03 g, 14.5 mmol, 1.0 equiv.) en metanol (12 mL) y la mezcla se agitó a 45 °C durante 20 h. Se añadió agua (20 mL) y 2-metiltetrahidrofurano (18 mL) y las capas se separaron. La capa de agua se lavó con 2-metiltetrahidrofurano (8 mL) y se ajustó hasta pH 1 con HCl 6 N. Se añadió 2-metiltetrahidrofurano (35 mL) y las capas se separaron. La fase acuosa se lavó con 2-

metiltetrahidrofurano (20 mL). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron bajo presión reducida para dar ácido 3-(2-(dispiro[2.0.2⁴.1³]heptan-7-il)etoxi)-1*H*-pirazol-4-carboxílico como un sólido blanco (2.73 g, 95.3 % pureza, 48 % de rendimiento por 3 etapas de metanosulfonato de 2-

Ejemplo 3: Síntesis alternativa de ácido dispiro[2.0.2⁴.1³]heptano-7-carboxílico (14)



Etapa 1: Síntesis de 2-ciclopropilideneacetato de etilo (26)



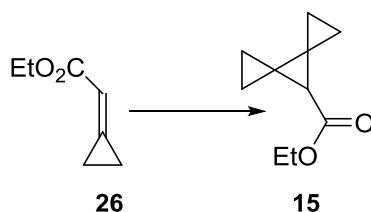
Se añadió (1-Etoxyciclopropoxi)trimetilsilano (200 g, 1147 mmol, 1.1 equiv.) a un matraz de parte inferior redonda de 3,000 mL equipado con una barra agitadora magnética. Luego, se añadió metanol (600 mL) y la solución resultante se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. El solvente se evaporó bajo presión reducida (baño de agua a 25 °C). El aceite que restó se disolvió en éter dimetílico de tetraetilenglicol (700 mL) con una barra agitadora magnética. Luego, se añadió ácido benzoico (28 g, 229 mmol, 0.22 equiv.) y la mezcla resultante se calentó hasta 100 °C (bloque de calor). Se disolvió acetato de etilo (trifenilfosforanilideno) (360 g, 1033 mmol, 1.0 equiv.) en diclorometano (550 mL) en un embudo de adición de 1,000 mL y se añadió gota a gota a la solución más arriba de ciclopropanona por un periodo de tiempo de 2 h. Después de la adición, el cambio del embudo de adición se cerró para recoger el diclorometano condensado. La mezcla resultante se calentó a 100 °C por otra hora y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Luego, la mezcla de reacción se purificó mediante destilación fraccionada a 0.54 Torr entre 83-100 °C (la temperatura de enfriamiento del fluido en el condensador fue de -6 °C, todos los destilados bajo esta condición se identificaron como el producto) para dar un total de 2-ciclopropilideneacetato de etilo en bruto (164.19 g, 61 % de pureza por Q-NMR). Se disolvió etil 2-ciclopropilideneacetato en bruto en pentano (400 mL), se lavó con una solución de carbonato de

sodio saturado helado (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida (baño de agua a 25 °C) para dar 2-ciclopropilideneacetato de etilo (92.52 g, 80 % de pureza por Q-NMR, 57 % de rendimiento) como un líquido incoloro

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.23 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 4.22 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.49 – 1.42 (m, 2H), 1.33 – 1.20 (m, 5H).

Espectro de masas (modo positivo): m/z = 125.8 $[\text{M}]^+$.

Etapla 2: Síntesis de dispiro[2.0.2⁴.1³]heptano-7-carboxilato de etilo (15)



El ciclopropil(difenil)sulfonio (tetrafluoroborato) (95 %, 265 g, 800 mmol, 1.01 equiv.) se disolvió en dimetilsulfóxido no anhidro (4,000 mL) en un matraz de parte inferior redonda de 22 L equipado con un agitador superior. Se añadió agua a temperatura ambiente al contenedor secundario. Se añadió etil 2-ciclopropilideneacetato (79 % de pureza por Q-NMR, 33.75 g; 80 % de pureza por Q-NMR, 92.52 g, 793 mmol, 1.0 equiv.), seguido de hidrato de hidróxido de cesio (que contiene aproximadamente 10 % de H_2O , 133 g, 800 mmol, 1.01 equiv.) en una porción. A los 120 min, se añadió hielo al contenedor secundario y la reacción se diluyó con éter metil *terc*-butílico helado (8 L). Se añadió lentamente la solución de cloruro de amonio saturado frío (6 L) mientras se mantenía la temperatura más abajo de 25 °C. La capa acuosa se extrajo con éter metil *terc*-butílico (4 L x 3), y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida (baño de agua a 25 °C) para dar un total de dispiro[2.0.2⁴.1³]heptano-7-carboxilato de etilo en bruto (316.67 g) como un líquido amarillo pálido.

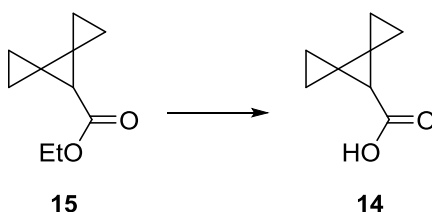
Se disolvió dispiro[2.0.2⁴.1³]heptano-7-carboxilato de etilo en bruto con ~17 % de 2-ciclopropilideneacetato de etilo (68.17 g, ~170,7 mmol, 1.0 equiv.) en sulfóxido de dimetilo no anhidro (300 mL) a temperatura ambiente. Se añadió ciclopropil(difenil)sulfonio (tetrafluoroborato) (95 %, 19.2 g, 58 mmol, 0.34 equiv.) seguido de hidrato de hidróxido de cesio (que contiene aproximadamente 10 % de H_2O , 9.7 g, 58 mmol, 0.34 equiv.) en una porción. A los 120 min, la reacción se diluyó con éter metil *terc*-butílico (800 mL). La capa de DMSO se separó y se enfrió hasta 0 °C con un baño helado. La capa de MTBE se lavó con solución de cloruro de

amonio saturado (650 mL). Esta capa acuosa se separó y se añadió lentamente a la mezcla de DMSO más arriba. La capa acuosa resultante se extrajo con éter metil terc-butílico (800 mL), y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida (baño de agua a 25 °C) para dar dispiro[2.0.2⁴.1³]heptano-7-carboxilato de etilo. (Otro lote (204.51 g de dispiro[2.0.2⁴.1³]heptano-7-carboxilato de etilo en bruto con ~17 % de 2-ciclopropilideneacetato de etilo usado) de esta reacción se procesó de la misma manera, y ambos lotes se combinaron para purificación. Luego, esta mezcla combinada se purificó mediante destilación fraccionada a 0.68 Torr entre 68-120 °C (la temperatura de enfriamiento del fluido en el condensador fue de -6 °C, todos los destilados bajo esta condición se identificaron como el producto) para dar dispiro[2.0.2⁴.1³]heptano-7-carboxilato de etilo en bruto (83.32 g, 65 % pureza por Q-NMR, 47 % de rendimiento) como un líquido incoloro.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.23 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 4.22 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.49 – 1.42 (m, 2H), 1.33 – 1.20 (m, 5H).

Espectro de masas (modo positivo): m/z = 165.1 [M-H]⁺.

Etapas 3: Síntesis de ácido dispiro[2.0.2⁴.1³]heptano-7-carboxílico (14)

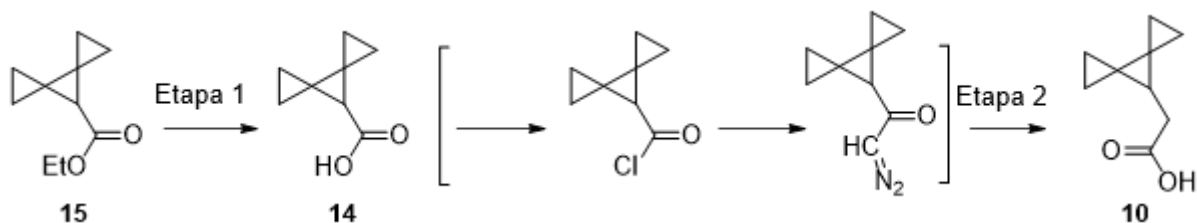


A una mezcla en bruto de dispiro[2.0.2⁴.1³]heptano-7-carboxilato de etilo (5.0 g, 30.0 mmol, 1.0 equiv.) y sulfuro de difenilo (6.24 g) en metanol/THF (8:1, 126 mL) se añadió hidróxido de litio (0.72 g, 30.0 mmol, 1.0 equiv.) y una solución de hidróxido de sodio (21.0 g, 525.0 mmol, 17.5 equiv.) en agua (30 mL). La mezcla resultante se agitó a 40 °C durante toda la noche. Los solventes se eliminaron bajo presión reducida, luego el residuo se disolvió en agua (80 mL) y se lavó con éter metil terc-butílico (80 mL). El pH de la capa acuosa se ajustó a 2 mediante el uso de HCl 5 N (~110 mL). El precipitado se recogió mediante filtración por succión y se secó hasta un peso constante para dar ácido dispiro[2.0.2⁴.1³]heptano-7-carboxílico (2.98 g, 72 % de rendimiento, >95 % de pureza) como un sólido blanco.

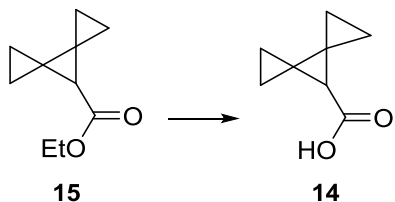
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.26 (s, 1H), 1.11 – 1.02 (m, 4H), 0.90 – 0.80 (m, 4H).

Espectro de masas (modo positivo): m/z = 137.0 [M-H]⁺.

Ejemplo 4: Síntesis alternativa de ácido 2-(dispiro[2.0.2⁴.1³]heptan-7-il)acético (10)



Etapa 1: Síntesis de ácido dispiro[2.0.2^{4.1}3]heptano-7-carboxílico (14)

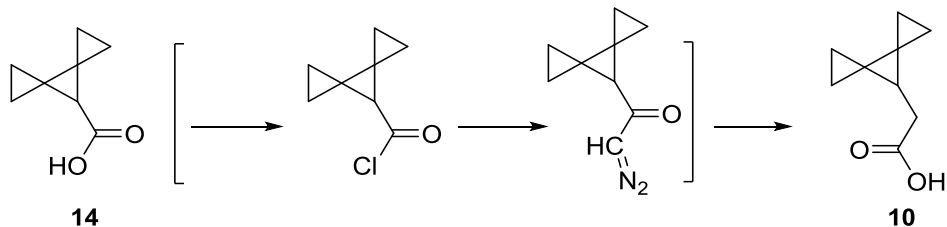


Se añadió hidróxido de sodio (21.5 g, 542 mmol, 2.0 equiv.) a una solución de dispiro[2.0.2^{4.1}3]heptano-7-carboxilato de etilo (45.0 g, 271 mmol, 1 equiv.) en una mezcla de metanol y agua 4:1 (500 mL) y se agitó a 55 °C durante 4 h. LC-MS indicó que se completó la reacción. La mayor parte de los solventes se eliminaron bajo presión reducida, luego el residuo se suspendió en agua (100 mL) y el pH se ajustó hasta 2 mediante el uso de HCl 5 N. El precipitado que se formó se recogió mediante filtración por succión y se secó hasta un peso constante para dar ácido dispiro[2.0.2^{4.1}3]heptano-7-carboxílico (31 g, 85 % de rendimiento, >95 % de pureza) como un sólido blanquecino.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.25 (s, 1H), 1.05 (m, 4H), 0.88 – 0.96 (m, 4H).

Espectro de masas (modo positivo): m/z = 136.9 [M-H]⁺.

Etapa 2: Síntesis de ácido 2-(dispiro[2.0.2^{4.1}3]heptan-7-il)acético (10)

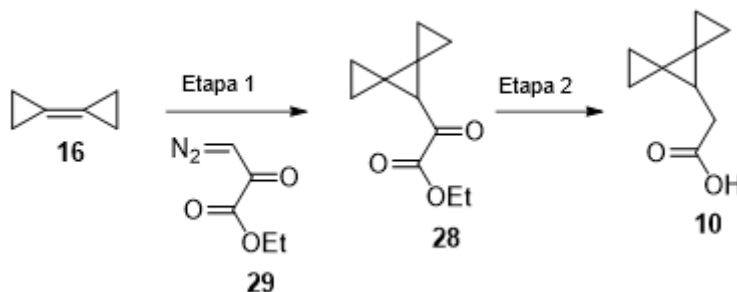


Se añadió cloruro de tionilo (176 mL, 2.4 mol, 9.6 equiv.) a ácido dispiro[2.0.2^{4.1}3]heptano-7-carboxílico (35 g, 251 mmol, 1.0 equiv.), y la solución resultante se calentó a 60 °C durante dos h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida, y después se azeotropizó con tolueno (2 x 50 mL) hasta que se eliminó todo el cloruro de tionilo. El residuo se diluyó con acetonitrilo anhidro (3 L). Se añadió diazometano trimetilsililo (2M en hexanos, 190 mL, 380 mmol, 1.5 equiv.) por 5 min. Después de agitar durante 2 h, se añadieron

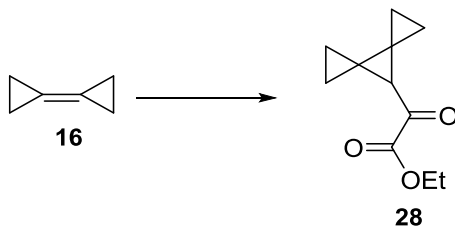
secuencialmente acetato de plata (64 g, 380 mmol, 1.5 equiv.), trietilamina (70 mL, 502 mmol, 2.0 equiv.) y agua (200 mL). Después de agitar durante toda la noche, la reacción se filtró a través de una almohadilla de 2 pulgadas de Celite, que se enjuagó con acetonitrilo (100 mL). Los filtrados combinados se concentraron bajo presión reducida para eliminar la mayor parte del acetonitrilo. El semisólido resultante se diluyó con HCl 1 N (300 mL) y diclorometano (300 mL). La mezcla se filtró nuevamente a través de Celite (almohadilla de 1 pulgada), que se lavó con diclorometano adicional (100 mL). Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para dar ácido 2-(dispiro[2.0.2⁴.1³]heptan-7-il)acético (28 g, 78 % de rendimiento, ~85 % de pureza por GC-MS) como un sólido amarillo (que contiene ~2.3 % de ácido dispiro[2.0.2⁴.1³]heptano-7-carboxílico).

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 2.44 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.67 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 0.91 (ddd, J = 9.0, 5.2, 3.9 Hz, 2H), 0.81 (dddd, J = 8.9, 5.2, 4.0, 0.6 Hz, 2H), 0.68 (ddd, J = 8.9, 5.2, 3.8 Hz, 2H), 0.55 - 0.45 (m, 2H).

Ejemplo 5: Síntesis alternativa de ácido 2-(dispiro[2.0.2⁴.1³]heptan-7-il)acético (10)



Etapa 1: Síntesis de 2-(dispiro[2.0.2⁴.1³]heptan-7-il)-2-oxoacetato de etilo (28)



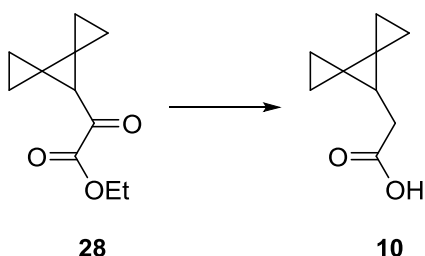
Se añadió una solución de 3-diazo-2-oxopropionato de etilo (16.2 g, 125 mmol, 2.0 equiv.) en diclorometano (~48 mL; el volumen total de solución fue 60 mL) a una suspensión de dímero de octanoato de rodio (0.78 g, 1 mmol, 0.016 equiv.) y 1,1'-bi(ciclopropilideno) (5 g, 62.5 mmol, 1 equiv.) en diclorometano (10 mL) a 0 °C mediante una bomba de jeringa a 0.04 mL/min por 24 h, con la punta de la aguja bajo la superficie del solvente. Después de 24 h, el análisis por ¹H-NMR mostró una conversión del 80 % del material de partida (que incluye ~10 % de subproductos del

homoacoplamiento). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente, y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, que eluyó con un gradiente de acetato de etilo del 0 hasta 30 % en heptanos (RediSep 2 x 220 g) para dar 2-(dispiro[2.0.2⁴.1³]heptan-7-il)-2-oxoacetato de etilo (7.1 g, 58 % de rendimiento, >95 % de pureza por ¹HNMR) como un líquido amarillo claro.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.28 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.24 (s, 1H), 1.35 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.15 – 1.09 (m, 2H), 1.01 – 0.95 (m, 2H), 0.92 – 0.80 (m, 4H).

Espectro de masas (modo positivo): *m/z* = 195.1 [M+H]⁺.

Etapas 2: Síntesis de ácido 2-(dispiro[2.0.2⁴.1³]heptan-7-il)acético (10)

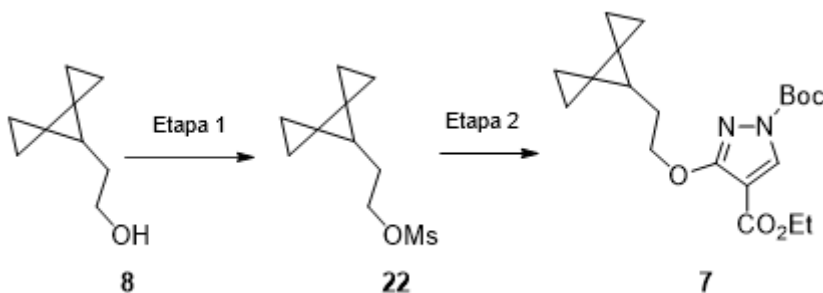


Se añadió gota a gota 2-(dispiro[2.0.2⁴.1³]heptan-7-il)-2-oxoacetato de etilo (5 g, 25.7 mmol, 1.0 equiv.) a una solución de hidrato de hidrazina (50-60 % en agua, 4.95 g, 77 mmol, 3.0 equiv.) y agua (5 mL) a -20 °C. La mezcla de reacción se volvió un sólido suelto después de la adición. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente por 30 min y se calentó hasta 80 °C durante 5 min. Después de que la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadió hidróxido de potasio (3.6 g, 64.4 mmol, 2.5 equiv.) en tres porciones mientras que la mezcla de reacción se volvió una solución. La reacción se agitó a 80 °C durante 16 h, después de lo cual GC-MS indicó que se completó la reacción. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua (15 mL), y se lavó con éter de dietilo (30 mL). La capa acuosa se ajustó a pH 1 con HCl concentrado (~6 mL). La capa acuosa se extrajo con tolueno (4 x 50 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró bajo presión reducida para dar ácido 2-(dispiro[2.0.2⁴.1³]heptan-7-il)acético (3.2 g, 82 % de rendimiento, ~94 % de pureza por ¹HNMR y GC-MS) como un sólido amarillo claro.

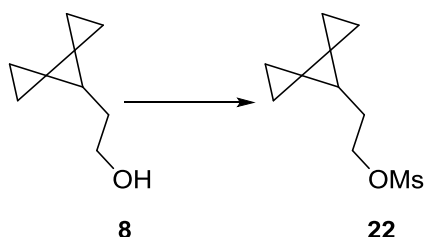
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.44 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.63 (t, 1H), 0.91 – 0.88 (m, 2H), 0.82 – 0.80 (m, 2H), 0.68 (m, 2H), 0.52 (m, 2H).

Espectro de masas (modo positivo): *m/z* = 151.1 [M-H]⁺.

Ejemplo 6: Síntesis alternativa de 3-(2-(dispiro[2.0.2^{4.1}3]heptan-7-il)etoxi)-1*H*-pirazol-1,4-dicarboxilato de 1-(*terc*-butilo) 4-etilo (7)

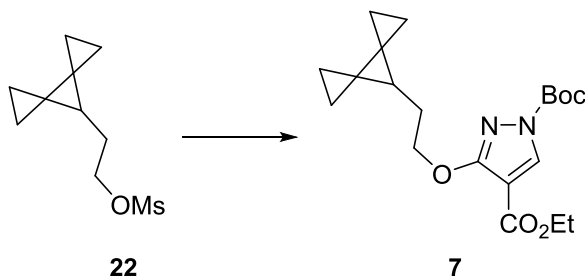


Etapa 1: Síntesis de metanosulfonato de 2-(dispiro[2.0.2^{4.1}3]heptan-7-il)etilo (22)



Una mezcla de 2-(dispiro[2.0.2^{4.1}3]heptan-7-il)-etan-1-ol (20 g, 144.6 mmol, 1 equiv.) y trietilamina (26.1 mL, 185.8 mmol; 1.28 equiv.) en 2- MeTHF (160 mL) se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota una solución de MsCl (15.1 mL; 193.7 mmol; 1.34 equiv.) en 2- MeTHF (90 mL) por 1 h mientras se mantenía la temperatura de reacción a 0 °C. Después de que se completó la adición, la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h adicional. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con agua (80 mL) y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (80 mL), se secó sobre Na₂SO₄ se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se secó al vacío para proporcionar metanosulfonato de 2-(dispiro[2.0.2^{4.1}3]heptan-7-il)etilo (33.1 g) como un sólido marrón, que se usó subsecuentemente.

Etapa 2: Síntesis de 3-(2-(dispiro[2.0.2^{4.1}3]heptan-7-il)etoxi)-1*H*-pirazol-1,4-dicarboxilato de 1-(*terc*-butilo) 4-etilo (7)

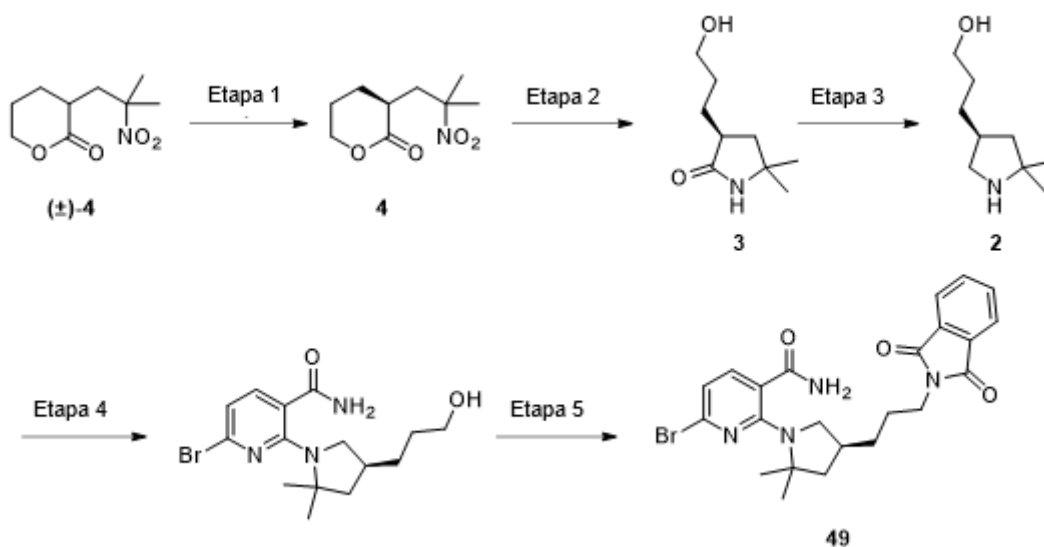


Una mezcla de 3-hidroxi-1*H*-pirazol-1,4-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo 4-etilo (38.7 g, 151.2 mmol, 1 equiv.), metanosulfonato de 2-(dispiro[2.0.2⁴.1³]heptan-7-il)etilo (33.1 g, 152.7 mmol; 1.01 equiv.), y Cs₂CO₃ (55.1 g, 169.3 mmol; 1.12 equiv.) en DMF (180 mL) se calentó a 50 °C durante 24 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (360 mL) y 2- MeTHF (360 mL), y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con 2- MeTHF (2 x 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante el sistema de cromatografía ultrarrápida, que eluyó con un gradiente de acetato de etilo del 0 hasta 35 % en heptanos (RediSep 220 g) para dar el compuesto 3-(2-(dispiro[2.0.2⁴.1³]heptan-7-il)etoxi)-1*H*-pirazol-1,4-

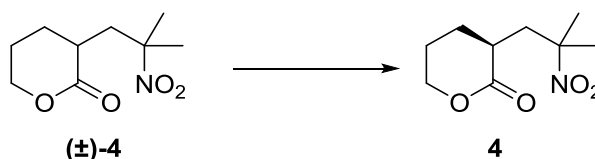
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.32 (s, 1H), 4.35 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 4.31 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 1.93 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 1.63 (s, 9H), 1.48 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 1.35 (t, J = 8.0 Hz, 3H), 0.90 – 0.78 (m, 4H), 0.67 – 0.62 (m, 2H), 0.50 – 0.47 (m, 2H).

Espectro de masas (modo positivo): m/z = 377.2 [M+H]⁺.

Ejemplo 7: Síntesis de (S)-6-bromo-2-(4-(3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)propil)-2,2-dimetilpirrolidin-1-il)nicotinamida (49)



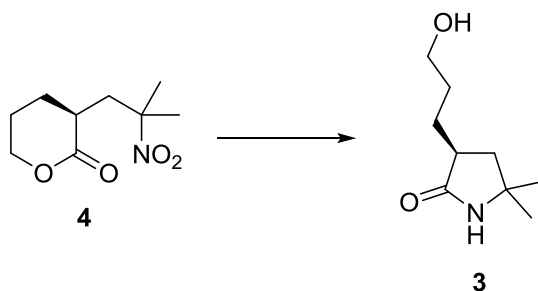
Etapa 1: Preparación de (S)-3-(2-metil-2-nitropropil)tetrahydro-2*H*-piran-2-ona (4)



La 3-(2-metil-2-nitropropil)tetrahydro-2H-piran-2-ona racémica se disolvió en 80 g/L +/- 8 g/L en MeOH/ACN 70/30 v/v (objetivo 80 +/- 2 g/L) y se separó sobre Chiralpak AD 20 µm como fase estacionaria mediante el uso de MeOH/ACN 70/30 v/v como la fase móvil. La (S)-3-(2-metil-2-nitropropil)tetrahydro-2H-piran-2-ona es el pico 2.

- 5 *Recristalización opcional de (S)-3-(2-metil-2-nitropropil)tetrahydro-2H-piran-2-ona*: La (S)-3-(2-metil-2-nitropropil)tetrahydro-2H-piran-2-ona (9.5 kg, 1.0 equiv.) se agitó en isopropanol (76 L, 8 vol.) y luego se calentó a >70 °C hasta disolver el sólido. La mezcla se enfrió después hasta 20 °C durante 4-5 h, el sólido aislado mediante filtración, y la torta se lavó con isopropanol (4.75 L, 0,5 vol.) y se tiró en seco. El material se secó bajo vacío para proporcionar (S)-3-(2-metil-2-nitropropil)tetrahydro-2H-piran-2-ona en ~90 % de recuperación.

Etapas 2: Síntesis de (S)-3-(3-hidroxipropil)-5,5-dimetilpirrolidin-2-ona (3)



Se dejó que una suspensión de níquel Raney 2400 (77 % en peso, 2.8 kg) se asentara durante 2 días. El líquido fijo se decantó a desechos y el catalizador restante se cargó a un reactor con la ayuda de agua (2,6 kg), luego se desgasificó con N₂. En un segundo reactor, una mezcla de (S)-3-(2-metil-2-nitropropil)tetrahydro-2H-piran-2-ona (13.9 kg) y EtOH (170.8 kg) se calentó hasta 30 °C, luego se desgasificó con N₂, luego se transfirió al reactor que contiene níquel Raney. La transferencia se completó con la ayuda de un enjuague de EtOH (29.8 kg). La mezcla se purgó tres veces con nitrógeno y tres veces con hidrógeno. El contenido del reactor se calentó hasta 60-65 °C y se agitó bajo H₂ (4-8 psi) hasta que se completó la reacción (18 h). La mezcla se enfrió hasta 15-20 °C, luego se purgó con nitrógeno tres veces, luego se filtró a través de una almohadilla de Celite (3.0 kg) humedecida con EtOH (3.2 kg). El reactor y la torta de Celite se lavaron con EtOH (2 × 14.0 kg). El filtrado se destiló hasta un volumen final de aprox. 25 L y luego se calentó hasta 45 °C. Luego, se cargó MTBE (269.4 kg) que se mantuvo a una temperatura de 48-50 °C y luego se destiló a presión ambiente a 48-55 °C hasta un volumen final de aprox. 30 L. Se añadieron secuencialmente dos porciones más de MTBE (269.4 kg luego 187.4 kg) y luego se concentró hasta un volumen aprox. de 30 L.

El contenido del reactor se sembró con (S)-3-(3-hidroxipropil)-5,5-dimetilpirrolidina-2-ona (70.1 g) a 40 °C. La suspensión cristalina sembrada se enfrió a 15 °C por un periodo de 3.5 h, luego se agitó durante 16.5 h entre 12-15 °C y luego se filtró. El reactor y la torta de filtro se lavaron luego con MTBE frío (-2 a -10 °C) (2 × 10 kg). La torta de filtro se secó hasta un peso constante
5 que proporcionó (S)-3-(3-hidroxipropil)-5,5-dimetilpirrolidin-2-ona (10.4 kg; 88 %) como un sólido cristalino blanco.

Recristalización de (S)-3-(3-hidroxipropil)-5,5-dimetilpirrolidin-2-ona: Una mezcla de (S)-3-(3-hidroxipropil)-5,5-dimetilpirrolidin-2-ona (10.3 kg) y DCM (28.2 kg) se agitó y se calentó hasta 25 °C durante 2 h y luego se transfirió a otro reactor a través de un filtro en línea (45 µm). El
10 reactor inicial se enjuagó con DCM (6.8 kg) a 21 °C durante 10 min y luego se transfirió al reactor a través del filtro en línea. Se cargó MTBE (38.1 kg) a la solución a 25-30 °C y luego la mezcla se destiló por un periodo de 2.5 h a 35-52 °C a presión atmosférica hasta un volumen final de aprox. 30 L. Se cargó MTBE (38.2 kg) al reactor a 45-50 °C. La suspensión resultante se destiló por un periodo de 3.25 h a 49-55 °C a presión atmosférica hasta un volumen final de aprox. 30 L. El
15 contenido del reactor se enfrió hasta 21 °C por un periodo de 2.5 h y se agitó durante 16 h a 20 °C. Se filtró la suspensión. El reactor y la torta de filtro se enjuagaron con MTBE (7.7 kg, 0.0 °C). La torta de filtro se secó por un periodo de 2 días. Rendimiento: 9.1 kg (88.3 %) de un sólido blanquecino.

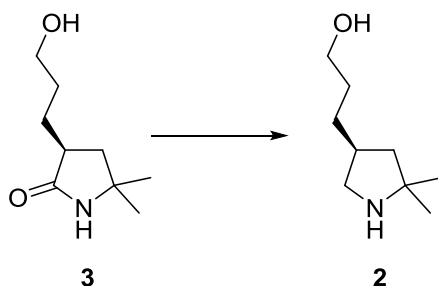
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.63 (s, 1H), 4.38 (s, 1H), 3.38 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.37 (qd, J =
20 9.5, 4.4 Hz, 1H), 2.02 (dd, J = 12.4, 8.6 Hz, 1H), 1.78 - 1.63 (m, 1H), 1.50 - 1.33 (m, 3H), 1.16 (d, J = 17.9 Hz, 7H).

ESI-MS m/z calc. 171.12593, se encontró 172.0 [M+1]⁺.

GCMS:100 % (AUC).

HPLC quiral: 100 % (AUC).

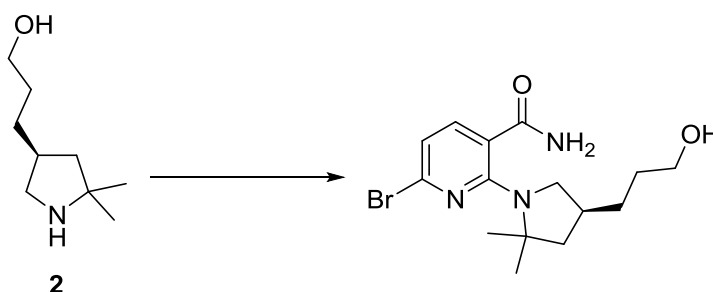
25 Etapa 3: Síntesis de (S)-3-(5,5-dimetilpirrolidin-3-il)propan-1-ol (2)



Los gránulos LiAlH_4 (332,5 g, 8,760 mol, 1,50 equiv.) se añadieron lentamente a un reactor con 2-MeTHF (10.00 L, 10 vol.) a 30-40 °C. Luego, la mezcla se calentó hasta 75 °C. Se preparó una mezcla de (S)-3-(3-hidroxipropil)-5,5-dimetilpirrolidin-2-ona (1,000 g, 5.840 mol, 1.00 equiv.) y 2-MeTHF (10.00 L, 10 vol.) en un reactor separado y se calentó hasta 65 °C, que luego se transfirió cuidadosamente al reactor que contiene la mezcla de LiAlH_4 por 2 h. La mezcla se agitó a 70 °C hasta que se completó la reacción (18-24 h) y luego se enfrió hasta 0-10 °C. Luego, se añadió cuidadosamente agua (400.0 mL, 1 x LiAlH_4 en peso) mientras se mantenía la temperatura de la mezcla a <30 °C. Luego, se añadió una solución de NaOH acuoso al 15 % (400.0 mL, 1x LiAlH_4 en peso) seguido de agua (400.0 mL, 1x LiAlH_4 en peso) mientras se mantenía la temperatura de la mezcla a <30 °C. Luego, la mezcla resultante se calentó hasta 60 °C y se contuvo a esa temperatura durante al menos 30 min. La mezcla se enfrió hasta 20-30 °C y luego, se añadió Celite (200 gramos, 20 % en peso). Luego, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite. El reactor y la torta de filtro se enjuagaron con 2-MeTHF (4.0 L, 4.0 vol.). El filtrado se concentró bajo vacío para proporcionar el compuesto de pirrolidina (S)-3-(5,5-dimetilpirrolidin-3-il)propan-1-ol (872 g; 94.95 % de rendimiento) como un aceite transparente.

^1H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 3.36 (t, J = 6.3 Hz, 3H), 2.95 (dd, J = 10.6, 7.6 Hz, 1H), 2.40 (dd, J = 10.6, 7.7 Hz, 1H), 2.12 - 1.97 (m, 1H), 1.69 (dd, J = 12.1, 8.2 Hz, 1H), 1.47 - 1.25 (m, 5H), 1.08 (s, 3H), 1.02 (s, 3H)..

Etapa 4: Síntesis de (S)-6-bromo-2-(4-(3-hidroxipropil)-2,2-dimetilpirrolidin-1-il)nicotinamida



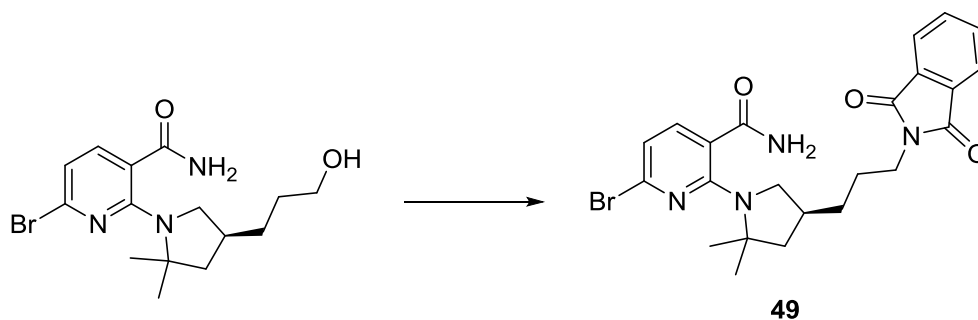
Se agitó una mezcla de (S)-3-(5,5-dimetilpirrolidin-3-il)propan-1-ol (2,325 g, 14.8 mol) y 6-bromo-2-fluoropiridina-3-carboxamida (3,400 g, 15.5 mol) en 2-metiltetrahydrofurano (23 L) y luego se añadieron carbonato de potasio (2,650 g, 19.2 mol) y agua desionizada (7 L). La mezcla se agitó a <25 °C hasta que se completó la reacción (≥ 16 h).

La fase acuosa se eliminó y la fase orgánica superior se lavó con agua (7 L) y cloruro de sodio acuoso al 2 % (7 L). La capa orgánica se concentró bajo presión reducida a aproximadamente 19 L.

El 2-metiltetrahidrofurano se retiró de la mezcla mediante dos adiciones secuenciales y concentraciones de acetonitrilo (2 x 20 L) seguidas de destilación. A la solución restante se añadió acetonitrilo (20 L) y la reacción se calentó hasta 85 °C durante 2 h y luego se enfrió a 10 °C/h hasta 25 °C. La suspensión se enfrió hasta 10 °C y se agitó durante 4 h luego de filtrada. La torta se enjuagó dos veces con acetonitrilo (2 x 3 L) y luego el sólido se secó bajo vacío para proporcionar (S)-6-bromo-2-(4-(3-hidroxipropil)-2,2-dimetilpirrolidin-1-il)nicotinamida como un sólido blanco cristalino (3,850 g, 73 % de rendimiento).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.78 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.34 (dd, J = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.42 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 3.39 (q, J = 5.7 Hz, 2H), 3.29 – 3.12 (m, 2H), 2.19 (dt, J = 10.9, 5.8 Hz, 1H), 1.92 (dd, J = 11.9, 5.7 Hz, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.48 – 1.29 (m, 5H).

Etap 5: Síntesis de (S)-6-bromo-2-(4-(3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)propil)-2,2-dimetilpirrolidin-1-il)nicotinamida (49)



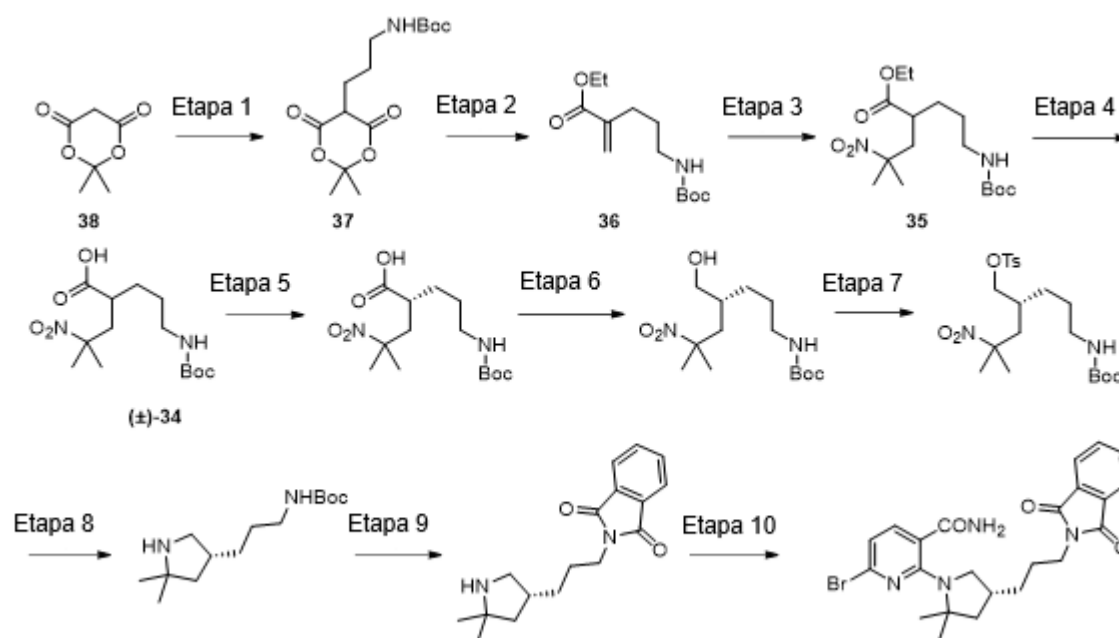
Una mezcla de (S)-6-bromo-2-(4-(3-hidroxipropil)-2,2-dimetilpirrolidin-1-il)nicotinamida (2.65 kg, 7.4 mol), 2-metiltetrahidrofurano (16 L), y trietilamina (900 g, 8.88 mol) se agitó a 20 °C, luego se añadió cloruro de metanosulfonilo (933 g, 8.14 h) sobre 2 mol. La mezcla se agitó a 20 °C hasta que se completó la reacción (típicamente 16 h). La mezcla resultante se filtró y la torta de filtro se enjuagó con éter metil terc-butílico (2 x 4L). Los filtrados combinados (que contienen el mesilato intermedio) se transfirieron a un reactor y se diluyeron con dimetilsulfóxido (16 L). A la mezcla se añadió ftalimida (1,198 g, 8.14 mol). La mezcla se agitó hasta que se obtuvo una solución, luego se añadió carbonato de potasio (1,023 g, 7.4 mol) y la mezcla se agitó y se calentó hasta 70 °C hasta que se completó la reacción (2 h). La mezcla se enfrió hasta 20 °C y se diluyó con 2-metiltetrahidrofurano (16 L), seguido de la adición de agua desionizada (21 L). Las fases se separaron y la fase orgánica superior se lavó con agua desionizada (10 L) y cloruro de sodio acuoso saturado (2 x 1 L). La fase orgánica se diluyó con tolueno (16 L) y se concentró bajo presión reducida hasta 10 L de volumen de manera aproximada. El sólido se aisló mediante filtración y la

torta de filtro se enjuagó con tolueno (2 x 2 L). El sólido resultante se secó para proporcionar el compuesto (S)-6-bromo-2-(4-(3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)propil)-2,2-dimetilpirrolidin-1-il)nicotinamida como un sólido blanquecino (3,393 g, 6.99 mol, 94 % de rendimiento).

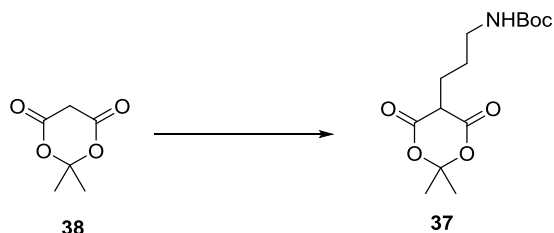
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.91 – 7.80 (m, 4H), 7.80 – 7.71 (m, 1H), 7.42 – 7.36 (m, 1H), 7.34 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.29 – 7.09 (m, 3H), 6.67 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.59 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.23 (t, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.16 (dd, *J* = 10.2, 7.4 Hz, 1H), 2.30 (s, 2H), 2.28 – 2.13 (m, 1H), 1.90 (dd, *J* = 12.0, 5.6 Hz, 1H), 1.71 – 1.53 (m, 2H), 1.51 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.47 – 1.23 (m, 3H).

Ejemplo 8: Síntesis de (R)-6-bromo-2-(4-(3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)propil)-2,2-dimetilpirrolidin-1-il)nicotinamida

Las reacciones en este ejemplo proporcionan (R)-6-bromo-2-(4-(3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)propil)-2,2-dimetilpirrolidin-1-il)nicotinamida, debido al uso de (S)-(-)-α-metilbencilamina como un reactivo. La (S)-6-bromo-2-(4-(3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)propil)-2,2-dimetilpirrolidin-1-il)nicotinamida puede obtenerse mediante el uso de las mismas reacciones y (R)-(-)-α-metilbencilamina como un reactivo.



Etapa 1: Síntesis de (3-(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il)propil)carbamato de terc-butilo (37)



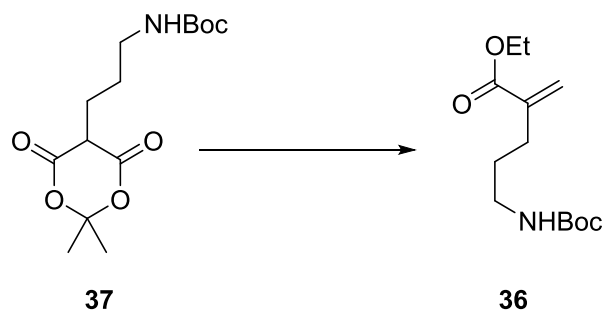
A una solución agitada de ácido 3-terc-butoxicarbonilamino-propiónico (30.0 g, 158.6 mmol), 2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4,6-diona (27.4 g, 190.3 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (31.03 g, 254.0 mmol) en diclorometano (600 mL) a 0 °C se añadió gota a gota una solución de *N,N'*-diclohexilcarbodiimida (39.3 g, 190.3 mmol) en diclorometano (300 mL). Después de que se completó la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La dicitlohexilurea precipitada se filtró y el filtrado se lavó con solución de bisulfato de potasio acuoso al 5 % (3 x 200 mL) seguido de salmuera (100 mL) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El sulfato de magnesio se filtró y el filtrado se enfrió hasta 0 °C. Se añadió lentamente ácido acético glacial (91 mL, 1.59 mol), seguido de una adición en porciones de borohidruro de sodio (15.0 g, 397.0 mmol). Después de que se completó la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se volvió a enfriar hasta 0 °C y se inactivó con agua (200 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (2 x 300 mL) seguido de salmuera (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró para proporcionar 2,2-dimetil-5-(3-terc-butoxicarbonilamino-propil)-[1,3]dioxano-4,6-diona en bruto (49.05 g, 103 %, contenido de ~10 % de 2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4,6-diona sin reaccionar) como un sólido blanquecino. El producto bruto se portó hasta la etapa posterior sin más purificación.

Método LCMS: La pureza final se determinó mediante HPLC de fase inversa mediante el uso de una columna Kinetex C18 (50 × 3.0 mm) y una ejecución de doble gradiente de 5-100 % de fase móvil B por 12 minutos. Fase móvil A = agua (CF₃CO₂H al 0.1 %). Fase móvil B = acetonitrilo (CF₃CO₂H al 0.1 %). Régimen de flujo = 1.5 mL/min, volumen de inyección = 10 µL y temperatura de la columna = 30 °C.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 4.62 (broad s, 1H), 3.74-3.72 (m, 1H), 3.22-3.15 (m, 2H), 2.17-2.08 (m, 2H), 1.81 (s, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.70-1.66 (m, 2H), 1.43 (s, 9H).

ESI-MS m/z calc. 301.3, se encontró 302.2 [M+1]⁺. Tiempo de retención: 3.87 min.

Etapa 2: Síntesis de 5-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-metilenpentanoato de etilo (36)

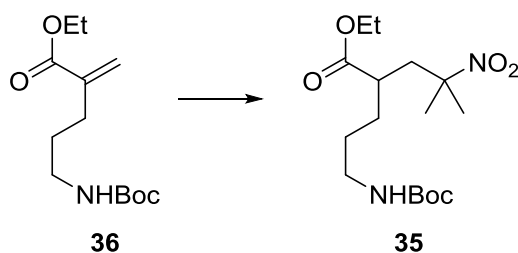


A una solución agitada de 2,2-dimetil-5-(3-terc-butoxicarbonilamino-propil)-[1,3]dioxano-4,6-diona (23.7 g, 78.6 mmol) en etanol anhidro (850 mL) bajo atmósfera de nitrógeno se añadió yoduro de *N,N'*-dimetilmetileniminio (36.5 g, 197.0 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 65 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró y el producto bruto se extrajo con acetato de etilo (400 mL). La capa orgánica se lavó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (400 mL), bisulfato de potasio acuoso al 10 % (400 mL), y salmuera (100 mL), luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de hexanos-acetato de etilo al 0-15 % para proporcionar el éster de etilo de ácido 5-terc-butoxicarbonilamino-2-metileno-pentanoico (14.76 g, 73 %) como un aceite incoloro.

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.17 (s, 1H), 5.56 (s, 1H), 4.60 (broad s, 1H), 4.24-4.16 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.17-3.10 (m, 2H), 2.30-2.36 (m, 2H), 1.72-1.60 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

ESI-MS m/z calc. 257.3, se encontró 258.7 $[\text{M}+1]^+$. Tiempo de retención: 5.12 min.

Etapas 3: Síntesis de 2-(3-((terc-butoxicarbonil)amino)propil)-4-metil-4-nitropentanoato de etilo (35)



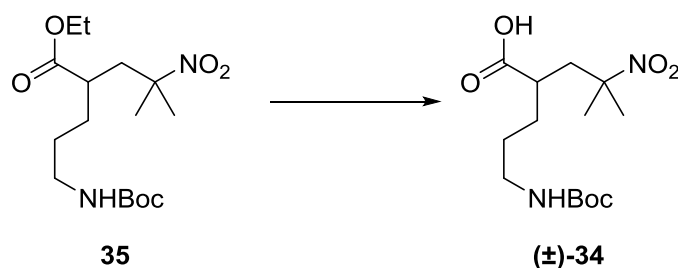
A una solución agitada de éster de etilo de ácido 5-terc-butoxicarbonilamino-2-metileno-pentanoico (16.95 g, 65.87 mmol) y 2-nitropropano (29.4 g, 330.0 mmol) en acetonitrilo anhidro (250 mL) bajo atmósfera de nitrógeno se añadió 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (12.03 g, 79.0 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta 90 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se

concentró y el residuo se extrajo con acetato de etilo (400 mL). La capa orgánica se lavó con la solución de bisulfato de potasio acuoso al 5 % (2 x 300 mL) seguido de salmuera (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de hexanos-acetona al 0-25 % para proporcionar éster de etilo de ácido 2-(3-terc-butoxicarbonilamino-propil)-4-metil-4-nitro-pentanoico (20.65 g, 90 %) como un aceite amarillo.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 4.51 (broad s, 1H), 4.17-4.08 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.13-3.08 (m, 2H), 2.45-2.29 (m, 2H), 2.17-2.04 (m, 1H), 1.73-1.64 (m, 1H), 1.58-1.36 (m, 18H), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

ESI-MS m/z calc. 346.4, se encontró 347,3 [M+1]. Tiempo de retención: 5.65 min.

Etapa 4: Síntesis de ácido 2-(3-((terc-butoxicarbonil)amino)propil)-4-metil-4-nitropentanoico ((±)-34)



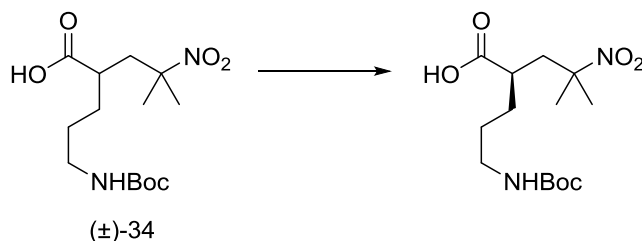
A una mezcla de éster de etilo de ácido 2-(3-terc-butoxicarbonilamino-propil)-4-metil-4-nitropentanoico (5 g, 14.43 mmol) en etanol (20 mL) bajo atmósfera de nitrógeno se añadió NaOH al 10 % p/v (7 mL, 17.50 mmol), y la mezcla de reacción se calentó hasta 50 °C. Después de 5 h se añadió 0,7 mL adicionales de NaOH al 10 % p/v. Después de calentar durante 2 h adicionales, LC mostró una reacción completa. Se añadió 20 mL de agua a la mezcla de reacción y la mezcla se concentró para eliminar EtOH. Se añadió 15 mL de IPAc. Después de mezclar, las capas se separaron y la capa acuosa se hizo ácida con HCl 6 M (pH 2-3). Se agregaron 20 mL de IPAc. Después de mezclar, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró para proporcionar ácido 2-(3-terc-butoxicarbonilamino-propil)-4-metil-4-nitropentanoico.

El producto bruto de más arriba se disolvió en 30 mL de IPAc. La diciclohexilamina (2.6 mL, 13.05 mmol) se añadió gota a gota a través de un embudo de adición. La cristalización se inició al agitar. Después de agitar la suspensión durante varias horas, el sólido se recogió mediante filtración y se lavó con IPAc (2 x 7 mL). La sal se secó en un horno de vacío a 50 °C con una purga de N₂

para proporcionar 6.37 g de sal de dicitohexilamonio de ácido 2-(3-terc-butoxicarbonilamino-propil)-4-metil-4-nitro-pentanoico (88 % durante 2 etapas).

Luego, la sal se suspendió en 40 mL de IPAc. Se añadió 20 mL de ácido cítrico al 10 % p/v acuoso. La mezcla se agitó vigorosamente hasta que todos los sólidos se disolvieron. Luego, las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró. Se añadió 50 mL de heptano y la mezcla se concentró. Se añadió 40 mL de heptano al sólido y la suspensión se agitó a temperatura ambiente. Después de agitar la suspensión durante varias horas, el sólido se recogió mediante filtración y se lavó con heptano (2 x 8 mL). El producto se secó en un horno de vacío a 50 °C con una purga de N₂ para proporcionar 3.27 g de ácido 2-(3-terc-butoxicarbonilamino-propil)-4-metil-4-nitro-pentanoico (71 % en general para el proceso).

Etapas 5: Síntesis de ácido (R)-2-(3-((terc-butoxicarbonil)amino)propil)-4-metil-4-nitropentanóico



Cristalización inicial: A un matraz de 100 mL que contiene ácido 2-{3-[(terc-butoxicarbonil)amino]propil}-4-metil-4-nitropentanóico (5 g, 15.705 mmol, 1 equiv.) en CH₃CN (25 mL, 0.628 M, 5 Vols.), se añadió (S)-(-)-α-metilbencilamina (0.952 g, 1.012 mL, 7.852 mmol, 0.5 equiv.). Se agitó a temperatura ambiente, la mezcla inicialmente se tornó transparente y luego se volvió una suspensión dentro de 5-10 min.

La mezcla se calentó hasta 75 °C y se contuvo a 71-75 °C durante 1 h, luego se enfrió hasta 60 °C y se contuvo a 60 °C durante 1 h. Luego, la mezcla se enfrió hasta 50 °C, y se sembró con ~25 mg de ácido (R)-2-(3-((terc-butoxicarbonil)amino)propil)-4-metil-4-nitropentanóico. La mezcla se volvió turbia, y después de 1 h se enfrió hasta 40 °C, y la suspensión resultante se contuvo a 40 °C durante 1 h, luego se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La suspensión se recogió mediante filtración, se enjuagó con ACN (3x3 mL), y se secó bajo horno de vacío a 40 °C durante toda la noche con una purga de N₂. Se obtuvo 2.27 g (TY = 3.45 g, 65 %). La relación de enantiómeros fue 95:5 [% (AUC)]. La relación de licor madre fue 26:74.

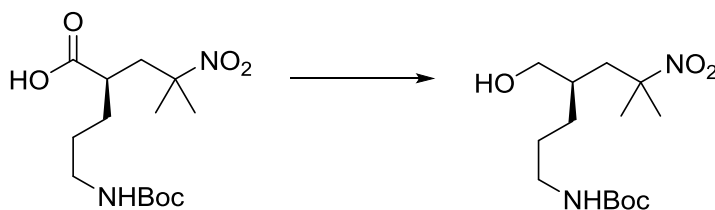
1.º recristalización: En un RBF de 50 mL, (1R)-1-feniletanaminio 2-{3-[(terc-butoxicarbonil)amino]propil}-4-metil-4-nitropentanoato (2.22 g, 5.051 mmol, 1 equiv.) en CH₃CN

(15.54 mL, 0.325 M, 7 Vols.). Se calentó la mezcla hasta 75 °C, la mezcla se volvió homogénea a 66 °C, y se contuvo a 71-75 °C durante 1 h. Luego, enfriar hasta 60 °C, para formar la suspensión. Contener a 60 °C durante 1 h. Enfriar hasta 50 °C y contener durante 1 h. Enfriar a 40 °C. Contener a 40 °C durante 1 hora y luego enfriar a temperatura ambiente con agitación durante toda la noche.

El sólido se recogió mediante filtración y se secó sobre el horno de vacío a 40 °C con purga de N₂ durante toda la noche para proporcionar 2.056 g de producto como sólido blanco (92 %). La relación de enantiómeros fue 97:3 [% (AUC)]. La relación de licor madre fue 25:75.

2.º recristalización: A un matraz de parte inferior redonda de 100 mL se añadió (1*R*)-1-feniletanaminio 2-{3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]propil}-4-metil-4-nitropentanoato (2 g, 4.55 mmol, 1 equiv.) en CH₃CN (16 mL, 0.284 M, 8 Vols.). La mezcla se calentó hasta 75 °C. La mezcla se volvió homogénea a >66 °C, luego se contuvo a 71-75 °C durante 1 h. La mezcla se dejó entonces enfriar hasta 65 °C. Se formó una suspensión y se contuvo durante 1 h. Luego, se enfrió a 60 °C y se contuvo durante 1 h, luego se enfrió a 55 °C y se contuvo durante 1 h, luego se enfrió a 50 °C y se contuvo durante 1 h, luego se enfrió a 45 °C y se contuvo durante 1 h, luego se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. El sólido se recogió mediante filtración y se secó en un horno de vacío a 40 °C con una purga de N₂ durante toda la noche para proporcionar 1.92 g de producto como sólido blanco (96 %, 57 % en general). La relación de enantiómeros fue 99:1 [% (AUC)]. La relación de licor madre fue 53:47.

Etap 6: Síntesis de (*R*)-(4-(hidroximetil)-6-metil-6-nitroheptil)carbamato de *tert*-butilo



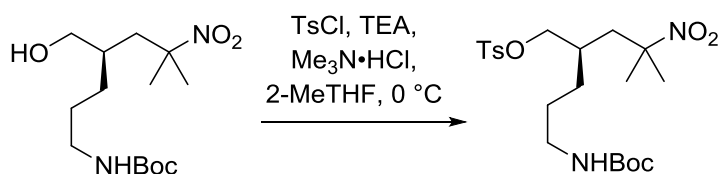
Se añadió CDI (305.7 mg, 1.885 mmol) a una solución de ácido (*R*)-2-[3-(*tert*-butoxicarbonilamino)propil]-4-metil-4-nitro-pentanoico (500 mg, 1.571 mmol) en THF (1.500 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente. La activación de CDI del ácido carboxílico se verificó mediante el uso de *n*-butilamina en ACN. La UPLC se verificó a los 80 min, 3 h y 4 h.

Esta mezcla de reacción se transfirió después durante 15 min a una solución de NaBH₄ (178.3 mg, 188.7 µL, 4.713 mmol) en una mezcla de THF (1.000 mL) y H₂O (625.0 µL) a 0-5 °C. La adición

fue exotérmica. La mezcla se agitó durante 90 min a temperatura ambiente. La UPLC mostró que el material de partida se consumió plenamente.

Se añadió EtOAc (2.5 mL) y ácido cítrico acuoso (de manera aproximada 2.415 g, 1.450 mL, 12.57 mmol) (en 2.5 mL de agua) para inactivar la reacción. Las capas se separaron. El pH de la capa acuosa fue 3. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró mediante evaporación rotatoria (80 mbar, 20 °C de temperatura del baño) Se añadió MTBE (5 mL) al producto bruto y se lavó con 1.5 mL de bicarbato saturado/agua (1:1), en cuyo punto el pH de la capa acuosa fue 5. Se repitió el lavado, en cuyo punto el pH de la capa acuosa se volvió 7. La capa de MTBE se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró mediante evaporación rotatoria (300-150 mbar, 20 °C de temperatura del baño) y se usó para la reacción de la etapa posterior sin más purificación.

Etapa 7: Síntesis de (R)-2-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propil)-4-metil-4-nitropentil 4-metilbencenosulfonato



A la mezcla de N-[5-hidroxi-4-(2-metil-2-nitropropil)pentil]carbamato de (R)-terc-butilo (480 mg, 1.577 mmol, 1 equiv.), trietilamina (0.319 g, 0.443 mL, 3.154 mmol, 2 equiv.) e hidrocloreuro de trimetilamina (0.154 g, 1.608 mmol, 1.02 equiv.) en 2-MeTHF (3.5 mL, 0.451 M, 7.292 Vols.), se añadió cloruro de p-toluenosulfonilo (0.451 g, 2.365 mmol, 1.5 equiv.) a 0-5 °C. La reacción se agitó a esta temperatura durante 1 h, luego se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante otras 3 h. Mediante UPLC, el material de partida se consumió plenamente. La mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró. El bruto se purificó mediante cromatografía en columna que eluyó con EtOAc/Hexano.

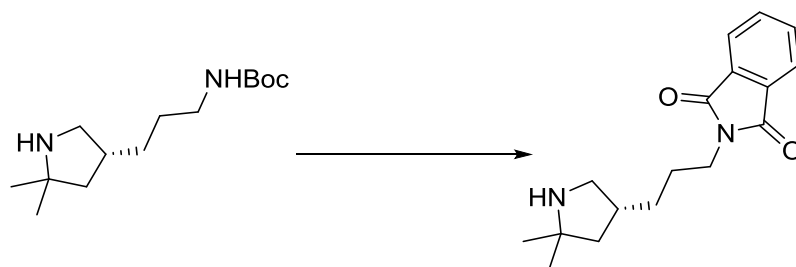
Etapa 8: Síntesis de (R)-3-(5,5-dimetilpirrolidin-3-il)propil)carbamato de *tert*-butilo



A la solución de N-(6-metil-4-[[4-metilbencenosulfonil)oxi]metil]-6-nitroheptil)carbamato de (R)-terc-butilo (0.55 g, 1.103 mmol, 1 equiv.) en MeTHF (9 mL, 0.123 M, 16.364 Vols.) se añadió carbonato de potasio (0.153 g, 1.103 mmol, 1 equiv.) y níquel Raney (0.13 g, 1.103 mmol, 1 equiv.). La mezcla se desgasificó (vacío) y luego se purgó con un balón de hidrógeno (3 veces).

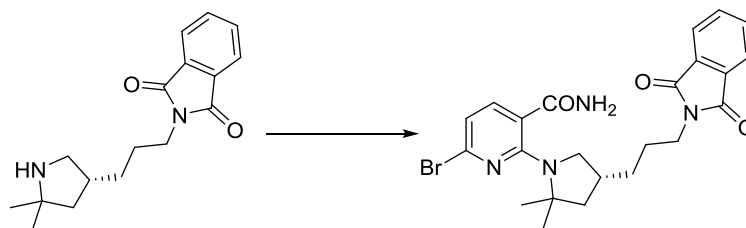
La reacción se calentó hasta 78 °C. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de celite, y la torta se lavó con MeTHF (50 mL). La solución filtrada se lavó con agua, algunos productos se colocaron en la capa de agua (pH 5-6), la capa de agua se reextrajo con MeTHF. La capa de MeTHF combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró en rotovap. Después de secar bajo vacío de la carcasa durante una noche, se obtuvieron 640 mg de producto bruto como un aceite y se usó sin más purificación.

Etapas 9: Síntesis de (R)-2-(3-(5,5-dimetilpirrolidin-3-il)propil)isoindolin-1,3-diona



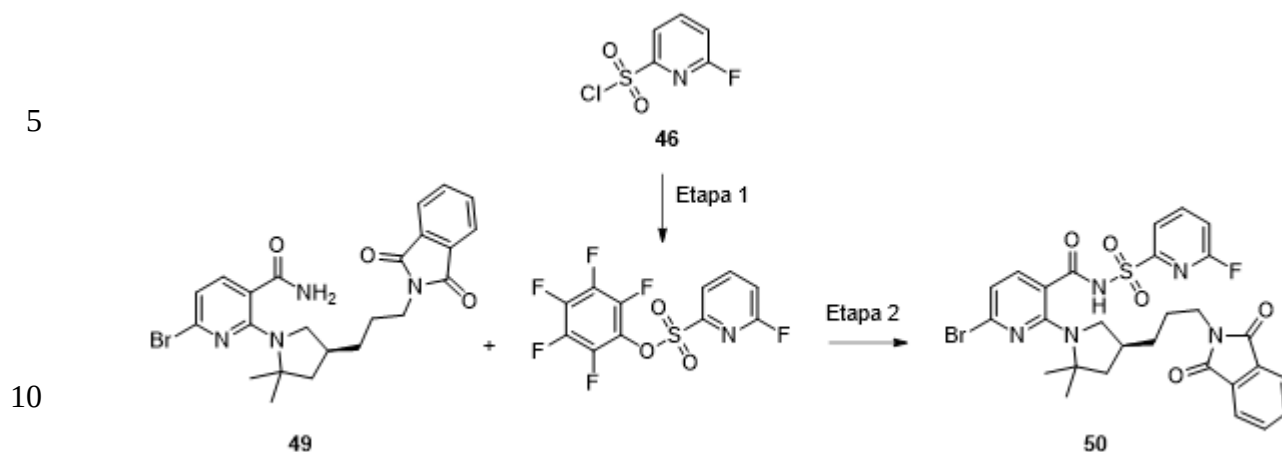
Un método para preparar (R)-2-(3-(5,5-dimetilpirrolidin-3-il)propil)isoindolin-1,3-diona de *terc*-butilo (R)-2-(3-(5,5-dimetilpirrolidin-3-il)propil)carbamato se muestra en el esquema más arriba.

Etapas 10: Síntesis de (R)-6-bromo-2-(4-(3-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)propil)-2,2-dimetilpirrolidin-1-il)nicotinamida

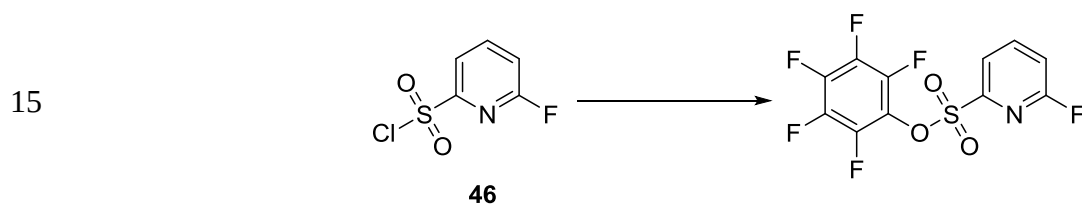


En un matraz de parte inferior redonda de 3 cuellos de 1 L, se añadieron (R)-2-(3-(5,5-dimetilpirrolidin-3-il)propil)isoindolin-1,3-diona (38.98 g, 136.1 mmol, 1.03 equiv.), 6-bromo-2-fluoronicotinamida (28.91 g, 132.0 mmol, 1 equiv.), y MeCN (202 mL, 7 vol.) seguido por K₂CO₃ (malla-325, 21.16 g, 153.1 mmol, 1.16 equiv.). La mezcla se calentó hasta 40 °C y la reacción se monitoreó mediante análisis por LC. La reacción se terminó después de 17 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió 300 mL (10.3 vol.) de agua a través de un embudo de adición para proporcionar una suspensión. El sólido resultante se recogió mediante filtración. El sólido se lavó con agua/MeCN (1/2, 2 x 40 mL, 1.4 vol.) y luego se secó mediante horno de vacío a 45 °C para proporcionar (R)-6-bromo-2-(4-(3-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)propil)-2,2-dimetilpirrolidin-1-il)nicotinamida (56.5 g 88 %).

Ejemplo 9: Síntesis de (S)-6-bromo-2-(4-(3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)propil)-2,2-dimetilpirrolidin-1-il)-N-((6-fluoropiridin-2-il)sulfonyl)nicotinamida (50)



Etapa 1: Síntesis de 6-fluoropiridina-2-sulfonato de perfluorofenilo



A una solución de 2,3,4,5,6-pentafluorofenol (33.21 g, 180.4 mmol) en iPrOAc (175 mL) se añadió KHCO_3 acuoso (aproximadamente 90.30 mL de 20 % p/v, 180.4 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Luego, se añadió una solución de cloruro de 6-fluoropiridina-2-sulfonyl (35.29 g, 180.4 mmol) en iPrOAc (25 mL) mientras se mantenía la temperatura más abajo de 20 °C. La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 hora para completar la reacción. La capa acuosa se eliminó, y la capa orgánica se lavó con agua (50 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , luego se concentró por evaporación rotatoria para eliminar la mayor parte del solvente y precipitar un sólido blanco. Se añadió heptano (70 mL) y la suspensión se agitó a temperatura ambiente. El sólido se recogió mediante filtración, se enjuagó con heptano (30 mL), y se secó bajo vacío para dar 58.76 g de 6-fluoropiridina-2-sulfonato de perfluorofenilo como un sólido blanco. El licor madre se concentró mediante evaporación rotatoria, luego se añadió 1 mL (iPrOAc)/ 20 mL (heptano) y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El sólido resultante se recogió y se secó bajo horno de vacío a temperatura ambiente durante toda la noche con una purga de N_2 para dar 0.87 g como un segundo cultivo. En total, se obtuvo 59.63 g (96 % de rendimiento) de 6-fluoropiridina-2-sulfonato de perfluorofenilo.

20

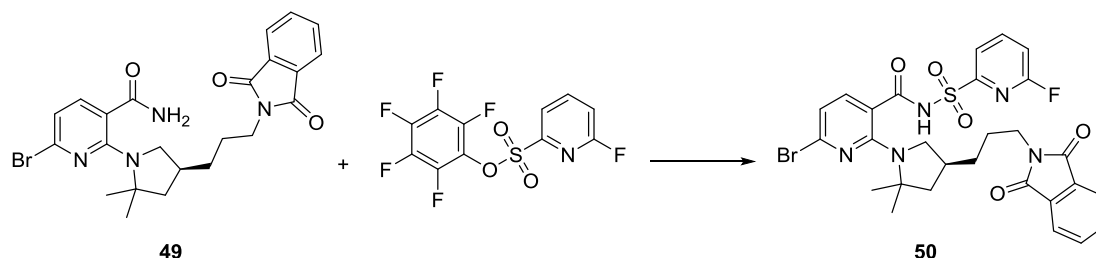
25

30

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.46 (q, J = 7.7 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 7.5, 2.0 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H).

^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -64.25 (s, 1F), -152.20 – -152.69 (m, 2F), -154.84 (t, J = 23.3 Hz, 2F), -161.00 – -161.74 (m, 1F).

Etapa 2: Síntesis de (S)-6-bromo-2-(4-(3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)propil)-2,2-dimetilpirrolidin-1-il)-N-((6-fluoropiridin-2-il)sulfonil)nicotinamida (50)

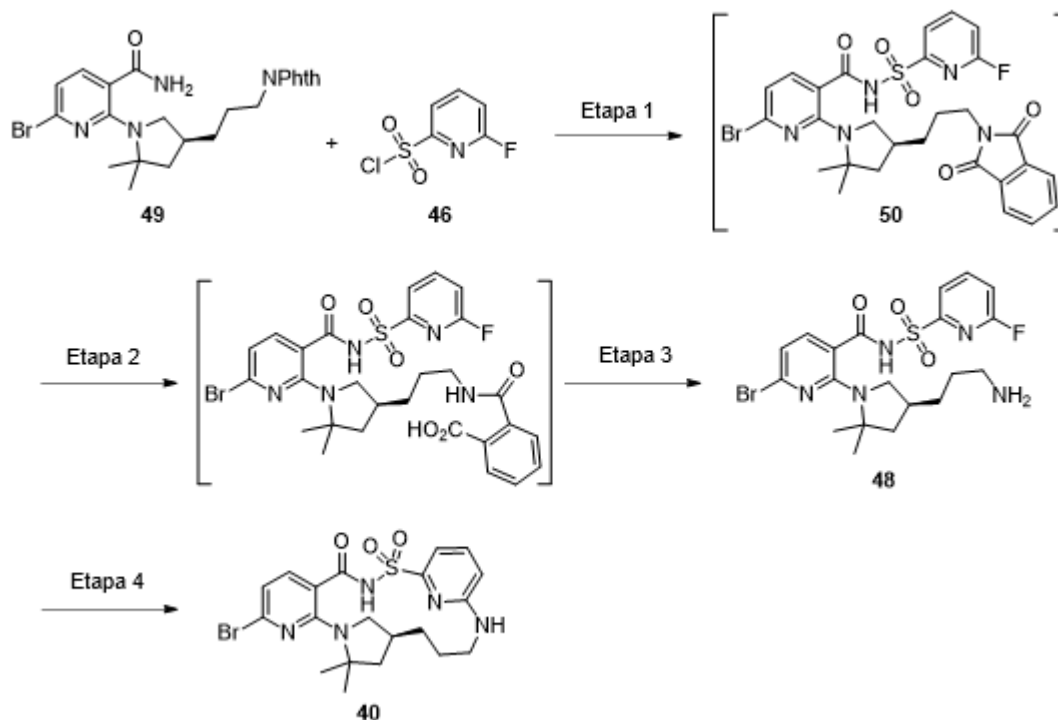


Se añadió una solución de terc-butoxido de litio (1,905.13 g, 2.20 equiv., 20 % p/p en THF) a una mezcla de (S)-6-bromo-2-(4-(3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)propil)-2,2-dimetilpirrolidin-1-il)nicotinamida (1,050g, 1.00 equiv.) y 6-fluoropiridina-2-sulfonato de perfluorofenilo (890.93g, 1.20 equiv.) in 2-MeTHF (10.5 L, 10.0 vol.), con mantenimiento de la temperatura interna más abajo de -2 °C. La mezcla se agito a -10 °C hasta que se completó la reacción (típicamente 0.5 h). Se añadió una solución de HCl acuoso (5.25 L, 5 vol., 1 N) mientras se mantenía la temperatura interna <20 °C. Luego, se añadió 2-MeTHF (5.0 L, 5 vol.) al reactor a temperatura ambiente y luego se dejó que las fases se separaran. La capa acuosa inferior se desechó. La fase orgánica se lavó con agua (5 vol.) y luego se concentró hasta 5 volúmenes bajo vacío con mantenimiento de la temperatura más abajo de 50 °C. Se añadió 2-MeTHF (10.0 L, 10 vol.) y nuevamente la mezcla se concentró hasta 5 volúmenes. Se añadió 2-MeTHF (5 vol.) y la mezcla heterogénea se calentó hasta 70 °C con agitación hasta que se produjo la disolución completa. Luego, la mezcla se enfrió linealmente hasta 45 °C por 6 h y después se contuvo a 45 °C durante 6 h. Luego, la mezcla se enfrió hasta 25 °C por 2 h y luego se añadió heptano (10.0 L, 10 vol.) a la mezcla por 3 h. La mezcla se drenó del reactor y los sólidos se aislaron. El reactor y la torta de filtro se lavaron después dos veces con una mezcla de 2-MeTHF (2.0 L, 2 vol.) y heptano (2.0 L, 2 vol.). Los sólidos se secaron bajo vacío a 45 °C para proporcionar (S)-6-bromo-2-(4-(3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)propil)-2,2-dimetilpyrrolidin-1-il)-N-((6-fluoropiridin-2-il)sulfonil)nicotinamida.

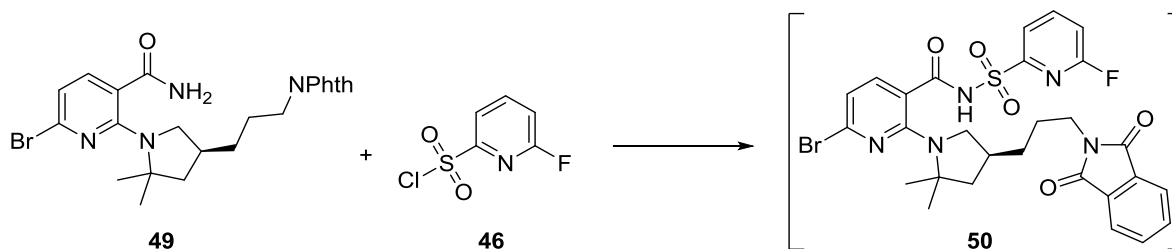
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.05 (s, 1H), 8.37 (q, J = 7.8 Hz, 1H), 8.11 (dd, J = 7.4, 1.9 Hz, 1H), 7.95 – 7.88 (m, 2H), 7.88 – 7.81 (m, 2H), 7.59 (dd, J = 8.1, 2.4 Hz, 2H), 6.78 (d, J = 7.9

Hz, 1H), 3.59 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.45 (dd, $J = 8.8, 3.9$ Hz, 2H), 2.17 (s, 1H), 1.87 (dd, $J = 11.9, 5.5$ Hz, 1H), 1.56 (dddd, $J = 22.3, 16.7, 8.9, 4.1$ Hz, 2H), 1.47 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.35 (t, $J = 12.1$ Hz, 1H), 1.21 (ddd, $J = 13.3, 10.5, 5.4$ Hz, 1H), 1.00 (dtd, $J = 14.1, 9.4, 5.7$ Hz, 1H).

Ejemplo 10: Síntesis de (14S)-8-bromo-12,12-dimetil-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17.3.1.1^{11,14}.0^{5,10}]tetracosa-1(23),5,7,9,19,21-hexaeno-2,2,4-triona (40)



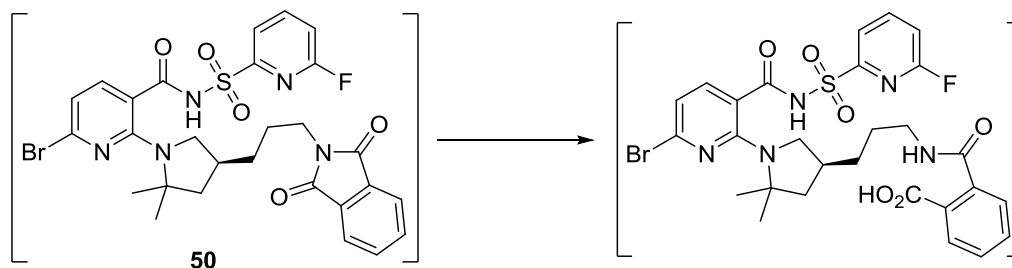
Etapa 1: Síntesis alternativa de (S)-6-bromo-2-(4-(3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)propil)-2,2-dimetilpirrolidin-1-il)-N-((6-fluoropiridin-2-il)sulfonyl)nicotinamida (50)



Se añadió cloruro de 6-fluoropiridina-2-sulfonyl (529 g, 340 mL, 2.71 mol) a una solución de una relación 2:1 de (S)-6-bromo-2-(4-(3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)propil)-2,2-dimetilpirrolidin-1-il)nicotinamida en tolueno (1.20 kg, 2.26 mol; 91.2 % de potencia) en 2-MeTHF (6.56 L; 6 VolEq) a 0 - 5 °C y luego se añadió 2-metilbutan-2-olato de litio (t-OAmLi; 1,22 kg de 40 % p/p, 1,67 L de 40 % p/p, 5,19 mol; 2,3 equiv.) mientras se mantenía la temperatura de reacción entre 5 - 10 °C. Una vez completada la adición, la solución de reacción se agitó a 0 - 10 °C hasta que se completó

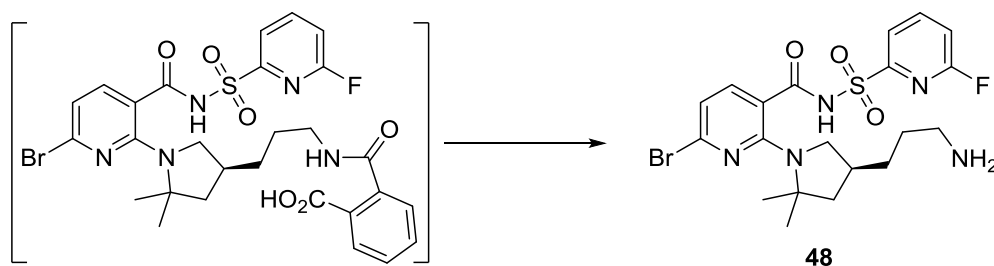
la reacción (la HPLC muestra restos de <1 % de AUC (S)-6-bromo-2-(4-(3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)propil)-2,2-dimetilpirrolidin-1-il)nicotinamida). La solución de reacción se avanzó a la siguiente etapa sin ningún procesamiento adicional.

Etapas 2: Síntesis de ácido (S)-2-((3-(1-(6-bromo-3-(((6-fluoropiridin-2-il)sulfonyl)carbamoil)piridin-2-il)-5,5-dimetilpirrolidin-3-il)propil)carbamoil)benzoico



La solución de reacción que contiene (S)-6-bromo-2-(4-(3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)propil)-2,2-dimetilpirrolidin-1-il)-N-((6-fluoropiridin-2-il)sulfonyl)nicotinamida de la etapa anterior se enfrió y se mantuvo más abajo de 10 °C cuando se añadió una solución de LiOH·H₂O (284 g, 6.77 mol; 3 equiv.) en agua (2.19 L; 2 VolEq). La mezcla bifásica se agitó a 5 - 15 °C hasta que se completó la reacción (aproximadamente 2 h). Mientras se mantenía la temperatura de reacción más abajo de 10 °C, se añadió gota a gota HCl 2 M (5.64 L, 11.3 mol; 5 equiv.) durante ~1 h. El pH de la fase acuosa fue de aproximadamente 2. Las fases se separaron, luego la fase orgánica se concentró a un volumen mínimo lo que eliminó la mayor parte del 2-MeTHF (40 °C/150 - 70 torr). La solución de reacción se avanzó a la siguiente etapa sin ningún procesamiento adicional.

Etapas 3: Síntesis de (S)-2-(4-(3-aminopropil)-2,2-dimetilpirrolidin-1-il)-6-bromo-N-((6-fluoropiridin-2-il)sulfonyl)nicotinamida (48)

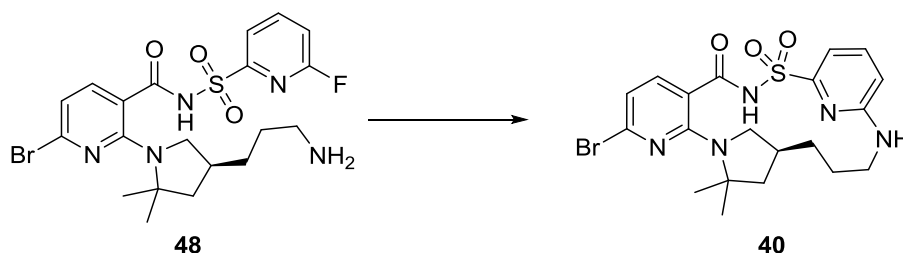


El concentrado que contiene ácido (S)-2-((3-(1-(6-bromo-3-(((6-fluoropiridin-2-il)sulfonyl)carbamoil)piridin-2-il)-5,5-dimetilpirrolidin-3-il)propil)carbamoil)benzoico de la etapa anterior se diluyó con CH₃CN (6.56 L; 6 VolEq) y agua (3.83 L; 2 VolEq) y luego se añadió ácido óxalico (508 g, 5.64 mol; 2.5 equiv.) y la solución resultante se calentó a 60 °C hasta que se completó la reacción (aproximadamente al menos 4 h). La solución se enfrió hasta 0 - 10 °C y

luego se añadió gota a gota una solución de K₂CO₃ (2.18 kg, 15.8 mol; 7 equiv.) en agua (3.83 L; 3.5 VolEq) mientras se mantenía la temperatura de reacción más abajo de 10 °C. El sólido se recogió mediante filtración. La torta de filtro húmeda se lavó consecutivamente con agua (2 x 2.2 L; 2 VolEq) y luego *i*-PrOH (2 x 600 mL; 0.5 VolEq), se secó al aire con succión, y se secó al vacío (50 °C/30 torr) para proporcionar (S)-2-(4-(3-aminopropil)-2,2-dimetilpirrolidin-1-il)-6-bromo-N-((6-fluoropiridin-2-il)sulfonil)nicotinamida (959 g; 83 % por 3 etapas; >98 % de AUC) como un polvo fino y blanco.

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆) δ 8.09 (q, J = 7.9 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 7.5, 2.2 Hz, 1H), 7.67 (s, 3H), 7.39 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.20 – 2.99 (m, 2H), 2.81 (td, J = 7.2, 4.7 Hz, 2H), 2.08 (dh, J = 15.3, 7.0 Hz, 1H), 1.84 (dd, J = 11.8, 5.7 Hz, 1H), 1.54 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.48 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.37 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 1.26 (ddd, J = 29.1, 13.8, 7.4 Hz, 2H).

Etapas 4: Síntesis de (14S)-8-bromo-12,12-dimetil-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17.3.1.1¹¹,¹⁴.0⁵,¹⁰]tetracosa-1(23),5,7,9,19,21-hexaeno-2,2,4-triona (40)



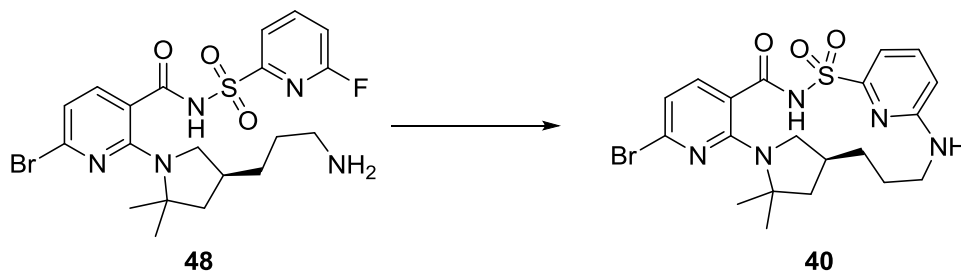
Una mezcla de (S)-2-(4-(3-aminopropil)-2,2-dimetilpirrolidin-1-il)-6-bromo-N-((6-fluoropiridin-2-il)sulfonil)nicotinamida (950 g, 1.85 mol) y Na₂CO₃ (392 g, 3.69 mol; 2 equiv.) en DMSO (7.60 L; 8 VolEq) se calentó a 85 °C hasta que se completó la reacción (~6 h). La suspensión se enfrió hasta <15 °C y se diluyó con MeTHF (19.0 L; 20 VolEq). Se añadió lentamente agua (13.3 L) mientras se mantenía la temperatura de reacción <15 °C. Mientras se mantenía la temperatura de reacción <15 °C, se añadió HCl 2 M (4.62 L, 9.24 mol; 5 equiv.) (pH ~2). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó dos veces con agua (9.50 L; 10 VolEq) que contiene NaCl (190 g; 2 % en peso). La fase orgánica se concentró a un volumen mínimo (45 °C/180 torr) y se persiguió con *i*-PrOAc (2-3 x 500 mL) para eliminar el MeTHF. El concentrado se rellenó con *i*-PrOAc (3.800 L; 4 VolEq) y se agitó a 45 °C hasta que se produjo la cristalización. (La mezcla puede sembrarse con (14S)-8-bromo-12,12-dimetil-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17.3.1.1¹¹,¹⁴.0⁵,¹⁰]tetracosa-1(23),5,7,9,19,21-hexaeno-2,2,4-triona si es necesario). La suspensión se envejeció con agitación durante al menos 30 min y luego se dejó

enfriar hasta 20 °C. Después del envejecimiento a 20 °C durante al menos 2 h, el sólido se recogió mediante filtración. La torta de filtro se lavó con *i*-PrOAc/MTBE 1:1 (500-mL), se secó al aire con succión, y se secó al vacío (40 – 55 °C/<100 torr/purga de N₂) (14*S*)-8-bromo-12,12-dimetil-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17.3.1.1^{11,14}.0⁵,¹⁰]tetracosa-1(23),5,7,9,19,21-hexaeno-2,2,4-triona •0.8 *i*-PrOAc (830 g; 78 % de rendimiento corregido por el solvato de *i*-PrOAc) como un polvo blanco con un ligero tinte amarillo.

Se obtuvo un segundo cultivo al concentrar el filtrado a ~400 mL de volumen total. Luego, la mezcla se sembró y envejeció a 15 – 20 °C. El sólido se recolectó mediante filtración. La torta de filtro se lavó sucesivamente con *i*-PrOAc/MTBE 1:1 (200 mL) y MTBE (100 mL), se secó al aire con succión, y se secó al vacío (55 °C/<100 torr/purga de N₂) para proporcionar (14*S*)-8-bromo-12,12-dimetil-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17.3.1.1^{11,14}.0⁵,¹⁰]tetracosa-1(23),5,7,9,19,21-hexaeno-2,2,4-triona•0.67 *i*-PrOAc (113 g; 11 % de rendimiento corregido) como un sólido amarillo pálido.

¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9.13 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J* = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.99 (hept, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.57 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.02 – 3.85 (m, 1H), 3.27 – 3.09 (m, 2H), 2.96 (t, *J* = 10.2 Hz, 1H), 2.35 (p, *J* = 9.5 Hz, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.95 (dd, *J* = 12.1, 6.7 Hz, 1H), 1.72 – 1.59 (m, 6H), 1.58 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.43 (d, *J* = 40.1 Hz, 1H), 1.23 (d, *J* = 6.3 Hz, 5H).

Ejemplo 11: Síntesis de (14*S*)-8-bromo-12,12-dimetil-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17.3.1.1^{11,14}.0⁵,¹⁰]tetracosa-1(23),5,7,9,19,21-hexaeno-2,2,4-triona (40)

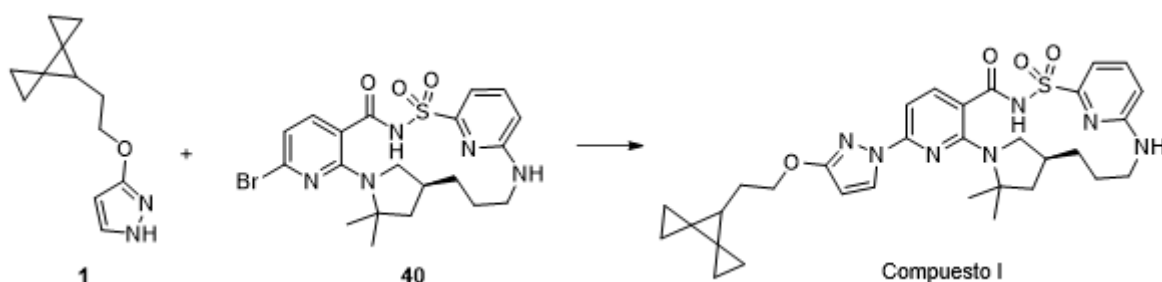


Una mezcla de (*S*)-2-(4-(3-aminopropil)-2,2-dimetilpirrolidin-1-il)-6-bromo-*N*-((6-fluoropiridin-2-il)sulfonil)nicotinamida (40.2 g, 78.2 mmol) y K₂CO₃ (malla -325, 27.0 g, 195.5 mmol; 2.5 equiv.) en DMSO (0.4 L, 10 VolEq) se calentó a 70 °C hasta que se completó la reacción. La suspensión se enfrió hasta <15 °C y se diluyó con IPAc (0.3 L; 7.5 VolEq). Mientras se mantenía la temperatura de reacción <15 °C, se añadió HCl 1 M (0.41 L, 406.8 mmol; 4.3 equiv.) (pH ~2).

Después del envejecimiento a 20 °C durante al menos 2 h, el sólido se recogió mediante filtración. El torta de filtro se lavó con agua (4 x 50-mL) seguido de IPAc (2 x 75 mL), se secó al aire con succión, y se secó al vacío (45 °C/<100 torr/purga de N₂) para proporcionar (14S)-8-bromo-12,12-dimetil-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17.3.1.1^{11,14}.0⁵,¹⁰]tetracosa-1(23),5,7,9,19,21-hexaeno-2,2,4-triona • 1 DMSO (29 g; 73 % de rendimiento corregido por el solvato de DMSO).

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.13 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J* = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.99 (hept, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.57 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.02 – 3.85 (m, 1H), 3.27 – 3.09 (m, 2H), 2.96 (t, *J* = 10.2 Hz, 1H), 2.5 (s, 6H, DMSO), 2.35 (p, *J* = 9.5 Hz, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.95 (dd, *J* = 12.1, 6.7 Hz, 1H), 1.72 – 1.59 (m, 6H), 1.58 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.43 (d, *J* = 40.1 Hz, 1H), 1.23 (d, *J* = 6.3 Hz, 5H).

Ejemplo 12A: Síntesis de (14S)-8-[3-(2-{dispiro[2.0.2⁴.1³]heptan-7-il}etoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17.3.1.1^{11,14}.0⁵,¹⁰]tetracosa-1(22),5,7,9,19(23),20-hexaeno-2,2,4-triona (compuesto I)



Una mezcla de (14S)-8-bromo-12,12-dimetil-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17.3.1.1^{11,14}.0⁵,¹⁰]tetracosa-1(23),5,7,9,19,21-hexaeno-2,2,4-triona (120 g de 86 % p/p con IPAc [103.2 g (14S)-8-bromo-12,12-dimetil-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17.3.1.1^{11,14}.0⁵,¹⁰]tetracosa-1(23),5,7,9,19,21-hexaeno-2,2,4-triona], 0.21 mol, 1 equiv.), 3-(2-(dispiro[2.0.2⁴.1³]heptano-7-il)etoxi)-1H-pirazol (42.6 g, 0.21 mol, 1 equiv.), K₂CO₃ (malla 325, 63.4 g, 0.46 mol, 2.2 equiv.), CuI (3.3 g, 17.2 mmol, 0.083 equiv.) y BuOAc (740 mL, 7.2 vol. basado en activo (14S)-8-bromo-12,12-dimetil-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17.3.1.1^{11,14}.0⁵,¹⁰]tetracosa-1(23),5,7,9,19,21-hexaeno-2,2,4-triona) se agitó a temperatura ambiente. Luego, se añadieron DMF (300 mL, 2.9 vol.) y *N,N'*-dimetilciclohexano-1,2-diamina (14.6 g o 16.2 mL, 0.1 mol, 0.49 equiv.) y el contenido del reactor se purgó con N₂. Luego, la mezcla se calentó hasta 120 °C hasta que se completó la reacción (~4 h).

La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y luego se añadió gota a gota ácido oxálico al 10 % p/v acuoso (860 mL, 0.96 mol, 4.6 equiv.). La mezcla se agitó durante al menos 1 h y luego se eliminaron los sólidos mediante filtración. Los sólidos eliminados se lavaron con IPAc (2 x 120 mL). La capa orgánica se aisló, luego se lavó con citrato trisódico al 8 % p/v acuoso (600 mL) y luego con agua/salmuera 1:1 v/v (400 mL). La capa orgánica se filtró a través de una almohadilla de Celite. La almohadilla de filtro se lavó con IPAc (150 mL) y el filtrado se concentró. Se añadió 1-PrOH (800 mL de 7,8 vol.) y la mezcla se concentró. Esta etapa se repitió una vez más y luego se añadió tolueno (800 mL) y la mezcla se concentró. Esta etapa se repite una vez más para proporcionar una suspensión gruesa. La mezcla en bruto se concentró hasta un volumen de 300 mL (2.9 vol.) de tolueno. (La mezcla se sembró con la forma A del compuesto **I** si la mezcla es homogénea). Después de agitar la suspensión durante toda la noche, el sólido se recogió mediante filtración al lavar el sólido con tolueno (2 x 100 mL, 0.97 vol.). El sólido se secó bajo vacío para proporcionar la forma A del compuesto **I** como un sólido blanco/blanquecino (107.0 g, 83 %, 94.5 % (AUC) de pureza por HPLC).

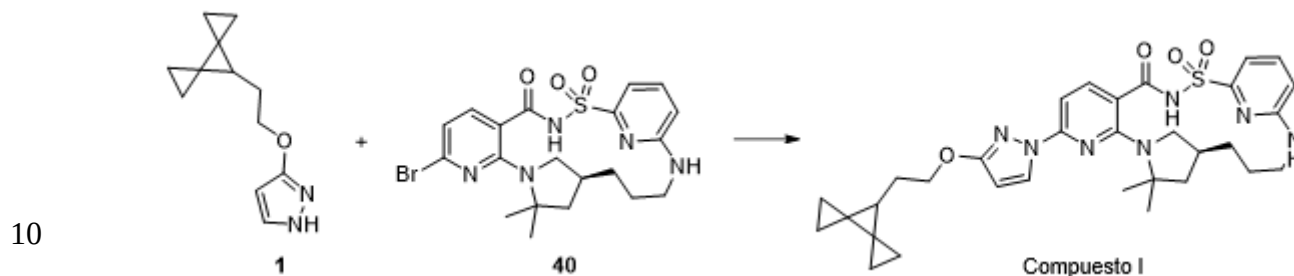
La forma A del compuesto **I** [22.2 g, 94.6 % (AUC)] se suspendió en tolueno (440 mL, 20 vol. basado en el compuesto **I**) y la mezcla se calentó hasta el reflujo durante al menos 2 h. La mezcla se enfrió por 8 h a temperatura ambiente y luego se agitó durante toda la noche. El sólido se recogió mediante filtración al lavar el sólido con tolueno (40 mL, 1.8 vol.). El sólido se secó bajo vacío con una purga de nitrógeno a 50 °C hasta que la pérdida por secado es NMT al 1.0 % para proporcionar la forma A del compuesto **I** como un sólido blanco/blanquecino (18.8 g, 84 %, 96.8 % (AUC) de pureza por HPLC).

La forma A del compuesto **I** [17.5 g, 97.0 % (AUC)] se suspendió en tolueno (350 mL, 20 vol.) y la mezcla se calentó hasta el reflujo. Después de contenerse a reflujo durante al menos 2 h, la mezcla se enfrió por 8 h hasta temperatura ambiente y luego se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El sólido se recogió mediante filtración al lavar el sólido con tolueno (40 mL, 1.8 vol.), luego se secó al vacío para proporcionar la forma A del compuesto **I** como un sólido blanco/blanquecino (15.7 g, 89 %, 98.4 % (AUC) de pureza por HPLC).

¹H NMR (500 MHz, DMSO- *d*₆) δ 12.52 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.59 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.12 – 6.83 (m, 3H), 6.72 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.09 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.22 (td, *J* = 6.8, 2.3 Hz, 2H), 4.04 – 3.84 (m, 1H), 3.16 (s, 1H), 2.96 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 2.70 (d, *J*

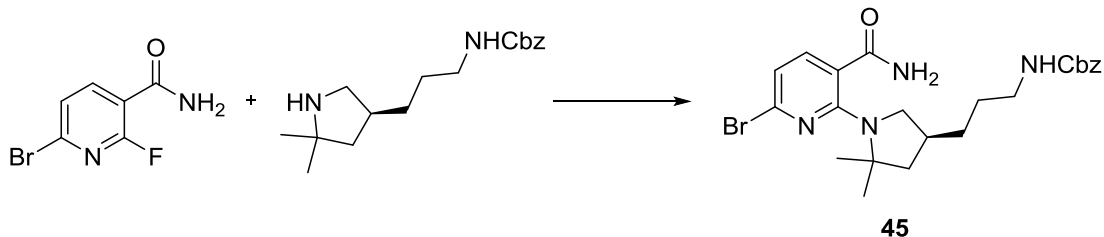
= 11.3 Hz, 1H), 2.13 (s, 1H), 1.84 (dq, $J = 20.2, 6.6, 5.9$ Hz, 4H), 1.70 – 1.40 (m, 10H), 1.32 (q, $J = 12.2$ Hz, 1H), 0.90 – 0.75 (m, 4H), 0.65 (dd, $J = 8.6, 4.2$ Hz, 2H), 0.51 (dd, $J = 8.5, 4.2$ Hz, 2H).

Ejemplo 12B: Síntesis alternativa de (14S)-8-[3-(2-{dispiro[2.0.2⁴.1³]heptan-7-il}etoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17.3.1.1¹¹,¹⁴.0⁵,¹⁰]tetracosa-1(22),5,7,9,19(23),20-hexaeno-2,2,4-triona (compuesto I)



Una mezcla de (14S)-8-bromo-12,12-dimetil-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17.3.1.1¹¹,¹⁴.0⁵,¹⁰]tetracosa-1(23),5,7,9,19,21-hexaeno-2,2,4-triona (110 g, 182.441 mmol, 1.00 equiv., solvato de iPrOAc), 3-(2-(dispiro[2.0.2⁴.1³]heptan-7-il)etoxi)-1H-pirazol (48.447 g, 237.174 mmol, 1.3 equiv.) y MEK (8 volúmenes) se calentó a 40 °C y luego se desgasificó con N₂. Luego, se añadió a la mezcla tBuXphos Pd G3 (1.922 g, 2.372 mmol, 1.25 % en mol). Luego, se añadió una solución desgasificada de MTBD (67.034 g, 428.737 mmol, 2,35 equiv.) en MEK (2.00 vol.) al reactor durante 1 h mientras se mantenía a 40 °C. Luego, la reacción se agitó a 40 °C hasta que se completó (aproximadamente 2 h) y luego se enfrió hasta 20 °C. Luego, se realizó una preparación acuosa con HCl 1 M y luego la capa orgánica se agitó con Silia Met S Thiol (66 g, 60 % p/p con relación a, (14S)-8-bromo-12,12-dimetil-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17.3.1.1¹¹,¹⁴.0⁵,¹⁰]tetracosa-1(23),5,7,9,19,21-hexaeno-2,2,4-triona) a 50 °C durante 6 h. La mezcla se enfrió hasta 20 °C, luego se filtró a través de Celite y luego se concentró al vacío. El solvente se intercambió mediante destilación al vacío a tolueno (3 vol.), luego se enfrió a 20 °C y se agitó durante al menos 3 h. El sólido se aisló mediante filtración, luego se secó al vacío para proporcionar la forma A del compuesto I (92 g, 81 % de rendimiento).

Ejemplo 13: Síntesis de (S)-(3-(1-(6-bromo-3-carbamoylpiridin-2-il)-5,5-dimetilpirrolidin-3-il)propil)carbamato de bencilo (45)

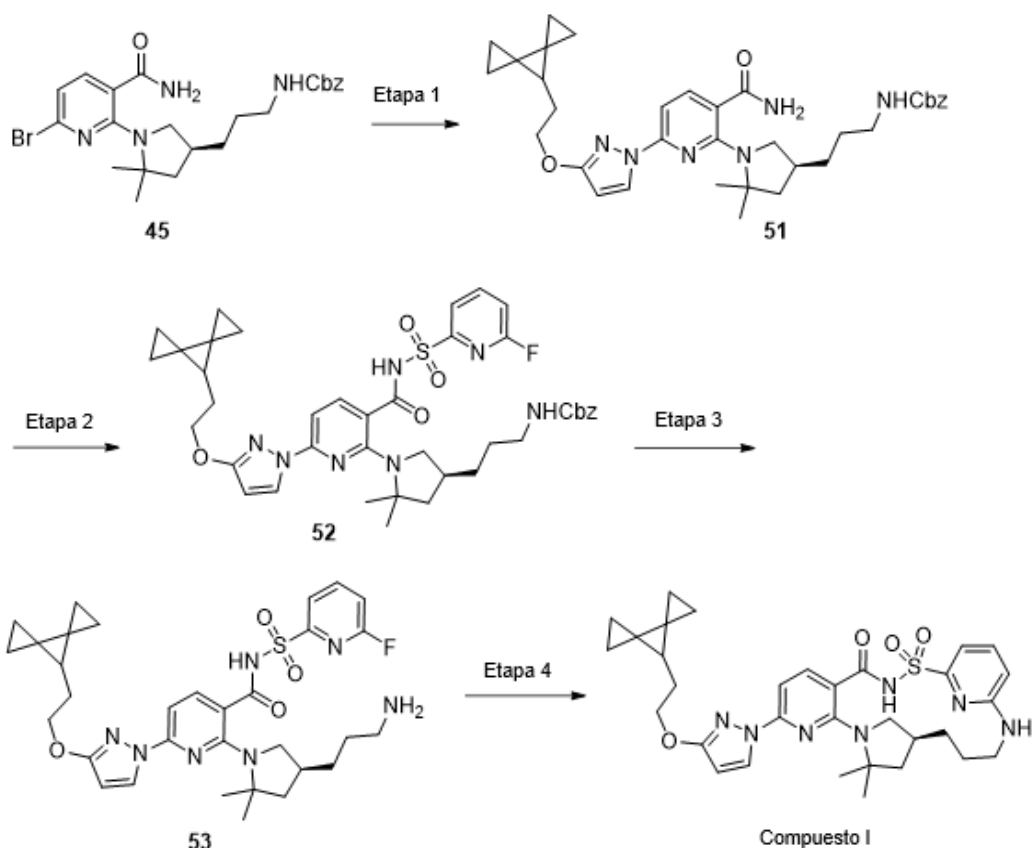


Una suspensión agitada de 6-bromo-2-fluoronicotinamida (40.0 g, 183 mmol), (S)-3-(5,5-dimetilpirrolidin-3-il)propil)carbamato de bencilo•HCl (65.7 g, 201 mmol; 1.1 equiv.), y K₂CO₃ (30.3 g, 219 mmol) en acetonitrilo (260 mL) se calentó a 40 °C hasta que se completó la reacción (~20 h), luego se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió agua (480 mL) lentamente y el sólido resultante se recogió mediante filtración. La torta de filtro se lavó con agua:CH₃CN 2:1 (2 x 120 mL), luego se secó para proporcionar (S)-3-(1-(6-bromo-3-carbamoylpiridin-2-il)-5,5-dimetilpirrolidin-3-il)propil)carbamato de bencilo (86.8 g; 97 %; 99.0 % de AUC) como un polvo blanquecino.

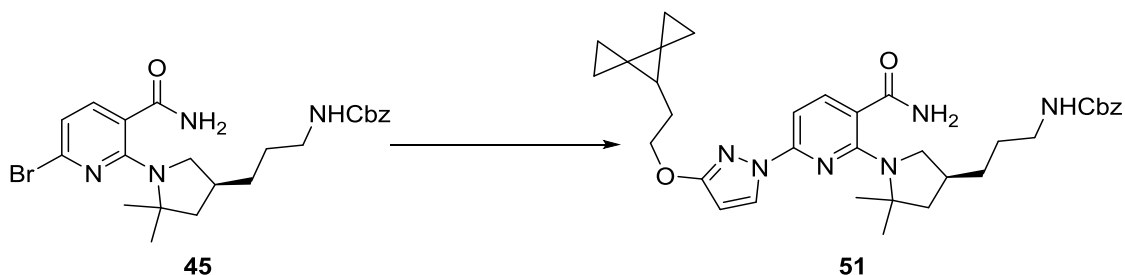
¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆) δ 7.80 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.39 – 7.25 (m, 7H), 6.68 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.29 – 3.10 (m, 2H), 3.00 (q, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.19 (s, 1H), 1.90 (dd, *J* = 11.8, 5.6 Hz, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.47 – 1.24 (m, 5H).

UPLC-MS: *M* + 1 = 489/491 (conforme).

Ejemplo 14: Síntesis alternativa de (14*S*)-8-[3-(2-{dispiro[2.0.2⁴.1³]heptan-7-il}etoxi)-1*H*-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17.3.1.1¹¹,¹⁴.0⁵,¹⁰]tetracosa-1(22),5,7,9,19(23),20-hexaeno-2,2,4-triona (compuesto I)



Etapa 1: Síntesis de (S)-(3-(1-(3-carbamoyl-6-(3-(2-(dispiro[2.0.2⁴.1³]heptan-7-il)etoxi)-1H-pirazol-1-il)piridin-2-il)-5,5-dimetilpirrolidin-3-il)propil)carbamato de bencilo (51)

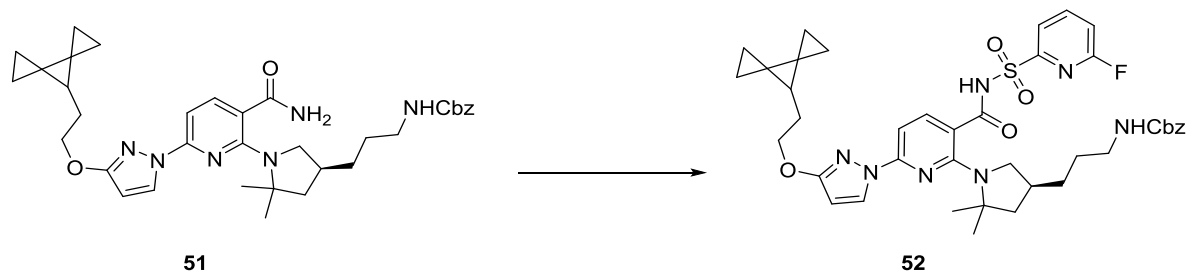


Una suspensión de (S)-(3-(1-(6-bromo-3-carbamoylpiridin-2-il)-5,5-dimetilpirrolidin-3-il)propil)carbamato de bencilo (85.0 g, 174 mmol), 3-(2-(dispiro[2.0.2⁴.1³]heptan-7-il)etoxi)-1H-pirazol (42.57 g, 208.4 mmol, 1.2 equiv.), K₂CO₃ (52.8 g, 382 mmol, 2.2 equiv.), y (1R,2R)-N¹,N²-dimetilciclohexano-1,2-diamina (19.8 g, 21.9 mL, 139 mmol, 0.8 equiv.) en DMF (425 mL) se purgó con N₂ durante 20 min. Se añadió CuI (3.3 g, 17 mmol, 0.1 equiv.) y la mezcla se purgó durante 5 min adicionales, luego se calentó a 90 °C hasta que se completó la reacción (~3.5 h). Posteriormente, la reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron 2-MeTHF (850 mL) y NH₄OH 0.5 M (452 mL, 226 mmol) y se aisló la fase orgánica superior, que se lavó sucesivamente

con NH₄OH 0.5 M (2 x 174 mL, 86.8 mmol), HCl 0.5 M (347 mL, 174 mmol), agua (150 mL)/salmuera (50 mL) y agua saturada. NaHCO₃ (50 mL). La solución se secó (Na₂SO₄) y luego se concentró en un aceite. Se añadió CH₃CN (255 mL) y luego se eliminó bajo vacío para proporcionar un sólido canela. El sólido se suspendió con CH₃CN (255 mL) a 40 °C durante 20 min para dar una suspensión, que luego se enfrió a temperatura ambiente y se agitó. El sólido se aisló mediante filtración y luego se secó para proporcionar (S)-(3-(1-(3-carbamoil-6-(3-(2-(dispiro[2.0.2⁴.1³]heptan-7-il)etoxi)-1*H*-pirazol-1-il)piridin-2-il)-5,5-dimetilpirrolidin-3-il)propil)carbamato de bencilo (70.4 g; 66 %; 95.8 % de AUC) como un polvo un blanco.

¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ 8.19 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.42 – 7.20 (m, 7H), 6.84 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.05 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.20 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.32 (t, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.19 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.01 (q, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.21 (s, 1H), 1.94 (dd, *J* = 11.9, 5.6 Hz, 1H), 1.81 (q, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.53 – 1.23 (m, 6H), 0.90 – 0.77 (m, 4H), 0.67 – 0.60 (m, 2H), 0.53 – 0.46 (m, 2H).

Etapla 2: Síntesis de (S)-(3-(1-(6-(3-(2-(dispiro[2.0.2⁴.1³]heptan-7-il)etoxi)-1*H*-pirazol-1-il)piridin-2-il)-5,5-dimetilpirrolidin-3-il)propil)carbamato de bencilo (52)



Una solución de (S)-(3-(1-(3-carbamoil-6-(3-(2-(dispiro[2.0.2⁴.1³]heptan-7-il)etoxi)-1*H*-pirazol-1-il)piridin-2-il)-5,5-dimetilpirrolidin-3-il)propil)carbamato de bencilo (68.0 g, 111 mmol) en 2-MeTHF (408 mL, 6 VolEq) se enfrió hasta 0 - 5 °C, luego se añadió cloruro de 6-fluoropiridina-2-sulfonilo (29.2 g de 92.9 % p/p, 139 mmol; 1.25 equiv.) en 2-MeTHF (136 mL, 2 VolEq). Se añadió lentamente una solución de heptano al 40 % p/p de 2-metilbutan-2-olato de litio (82.3, 255 mmol; 2.3 equiv.), se mantuvo la temperatura de reacción entre 0 – 5 °C. La solución se agitó hasta que se completó la reacción (30 min), luego se añadió EtOAc (408 mL, 6 VolEq) y una solución de NaHSO₄ (32.0 g, 266 mmol, 2.4 equiv.) en agua (272 mL; 4 VolEq). La fase orgánica se aisló, luego se lavó con agua (272 mL; 4 VolEq), se secó (Na₂SO₄), y se concentró hasta un semisólido marrón. Se añadió MIBK (238 mL; 3.5 VolEq) y la mezcla se calentó hasta 70 °C,

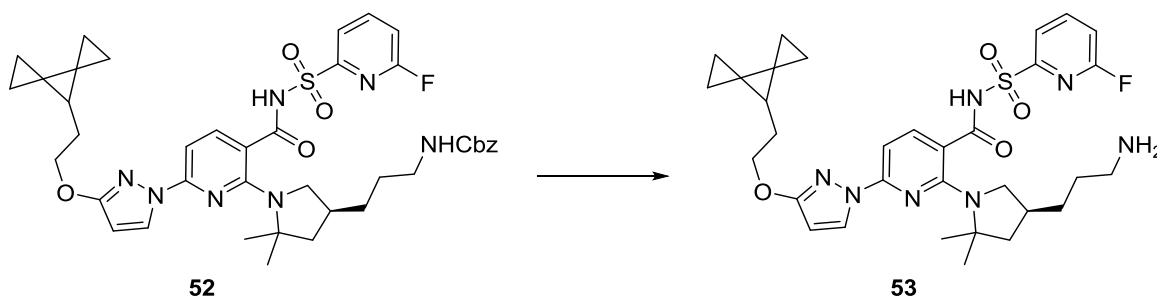
luego se sembró con (S)-(3-(1-(6-(3-(2-(dispiro[2.0.2⁴.1³]heptan-7-il)etoxi)-1*H*-pirazol-1-il)-3-(((6-fluoropiridin-2-il)sulfonil)carbamoil)piridin-2-il)-5,5-dimetilpirrolidin-3-il)propil)carbamato de bencilo cristalino, luego se dejó enfriar a temperatura ambiente, luego se agitó durante 2 h. El sólido se recogió mediante filtración y luego se secó para proporcionar (S)-(3-(1-(6-(3-(2-(dispiro[2.0.2⁴.1³]heptan-7-il)etoxi)-1*H*-pirazol-1-il)-3-(((6-fluoropiridin-2-il)sulfonil)carbamoil)piridin-2-il)-5,5-dimetilpirrolidin-3-il)propil)carbamato de bencilo (53.7 g, 63 %; 97.5 % de AUC) como un polvo blanco.

El producto adicional se obtuvo como un 2° cultivo después de una filtración con tapón de SiO₂ seguida de una cristalización de *i*-PrOH/MIBK para proporcionar (S)-(3-(1-(6-(3-(2-(dispiro[2.0.2⁴.1³]heptan-7-il)etoxi)-1*H*-pirazol-1-il)-3-(((6-fluoropiridin-2-il)sulfonil)carbamoil)piridin-2-il)-5,5-dimetilpirrolidin-3-il)propil)carbamato de bencilo (14.4 g; 17 %; 92.5 % de AUC) como un polvo blanquecino.

¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ 8.34 (q, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.13 (dd, *J* = 7.4, 2.0 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 4.2 Hz, 4H), 7.34 – 7.21 (m, 2H), 6.94 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.10 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.22 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.01 (hept, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.46 (dd, *J* = 10.4, 7.0 Hz, 1H), 2.13 (s, 1H), 1.89 (dd, *J* = 11.8, 5.5 Hz, 1H), 1.81 (q, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.54 (s, 6H), 1.47 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 1.34 (td, *J* = 13.1, 12.6, 6.7 Hz, 3H), 1.17 (dt, *J* = 16.1, 5.2 Hz, 1H), 0.97 (dt, *J* = 13.4, 8.8 Hz, 1H), 0.89 – 0.75 (m, 4H), 0.71 – 0.57 (m, 2H), 0.56 – 0.41 (m, 2H).

¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO- *d*₆) δ - 65.73.

Etapas 3: Síntesis de (S)-2-(4-(3-aminopropil)-2,2-dimetilpirrolidin-1-il)-6-(3-(2-(dispiro[2.0.2⁴.1³]heptan-7-il)etoxi)-1*H*-pirazol-1-il)-N-((6-fluoropiridin-2-il)sulfonil)nicotinamida ((S)-53)

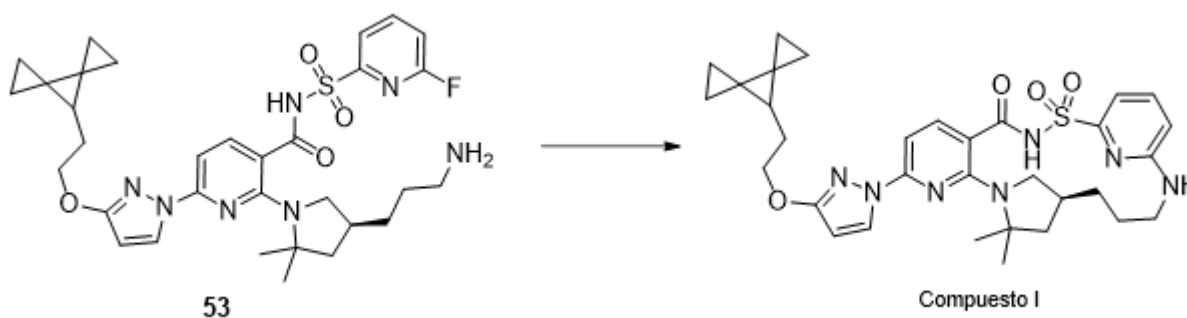


Una suspensión de (S)-(3-(1-(6-(3-(2-(dispiro[2.0.2⁴.1³]heptan-7-il)etoxi)-1*H*-pirazol-1-il)-3-(((6-fluoropiridin-2-il)sulfonil)carbamoil)piridin-2-il)-5,5-dimetilpirrolidin-3-il)propil)carbamato de bencilo (40.0 g, 51.8 mmol), formiato de amonio (26.1 g, 415 mmol; 8 equiv.), DABCO (116 mg,

1.03 mmol; 0.02 equiv.), y Pd sobre carbono al 10 % (1.0 g, 0.94 mmol; 0.02 equiv.) en MeOH (240 mL; 6 VolEq) se agito a temperatura ambiente hasta que se completó la reacción (~70 min). El catalizador se eliminó mediante filtración y el filtrado se concentró bajo vacío hasta un aceite. La mezcla se suspendió en MeTHF (200 mL) y EtOAc (200 mL) a 40 °C y luego se eliminó el sólido mediante filtración. La torta de filtro se enjuagó con 2-MeTHF (3 x 30 mL) y luego el filtrado combinado y los lavados se concentraron bajo vacío para proporcionar (S)-2-(4-(3-aminopropil)-2,2-dimetilpirrolidin-1-il)-6-(3-(2-(dispiro[2.0.2⁴.1³]heptán-7-il)etoxi)-1H-pirazol-1-il)-N-((6-fluoropiridin-2-il)sulfonyl)nicotinamida (36.0 g; 102 % de la sal HCO₂H; 96.2 % de AUC) como un polvo blanco y granulado que se usó sin más purificación.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.15 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.11 (q, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.86 (dd, *J* = 7.4, 2.2 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J* = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.01 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.20 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.15 (t, *J* = 10.6 Hz, 1H), 3.06 (dd, *J* = 10.9, 7.3 Hz, 1H), 2.82 (hept, *J* = 7.2, 6.3 Hz, 2H), 2.08 (s, 1H), 1.81 (q, *J* = 6.5 Hz, 2H), 1.55 (s, 5H), 1.51 (s, 3H), 1.47 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 1.42 – 1.27 (m, 3H), 1.26 – 1.15 (m, 1H), 0.83 (d, *J* = 5.5 Hz, 4H), 0.64 (dd, *J* = 8.5, 4.2 Hz, 2H), 0.50 (dd, *J* = 8.5, 4.0 Hz, 2H).

Etap 4: Síntesis de (14S)-8-[3-(2-{dispiro[2.0.2⁴.1³]heptan-7-il)etoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17.3.1.1¹¹,¹⁴.0⁵,¹⁰]tetracosa-1(22),5,7,9,19(23),20-hexaeno-2,2,4-triona (compuesto I)



Una mezcla de (S)-2-(4-(3-aminopropil)-2,2-dimetilpirrolidin-1-il)-6-(3-(2-(dispiro[2.0.2⁴.1³]heptan-7-il)etoxi)-1H-pirazol-1-il)-N-((6-fluoropiridin-2-il)sulfonyl)nicotinamida•HCO₂H (35.0 g, 51.2 mmol) y K₂CO₃ (21.2 g, 154 mmol; 3 equiv.) en DMSO (350 mL; 10 VolEq) se calentó a 90 °C bajo una manta de N₂ durante 6 h y luego se dejó enfriar a TA. La suspensión se diluyó con EtOAc (525 mL; 15 VolEq) y agua (280 mL; 8 VolEq). Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (210 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución de 20 % p/v de ácido cítrico (49,2 mL, 51,2 mmol) diluida

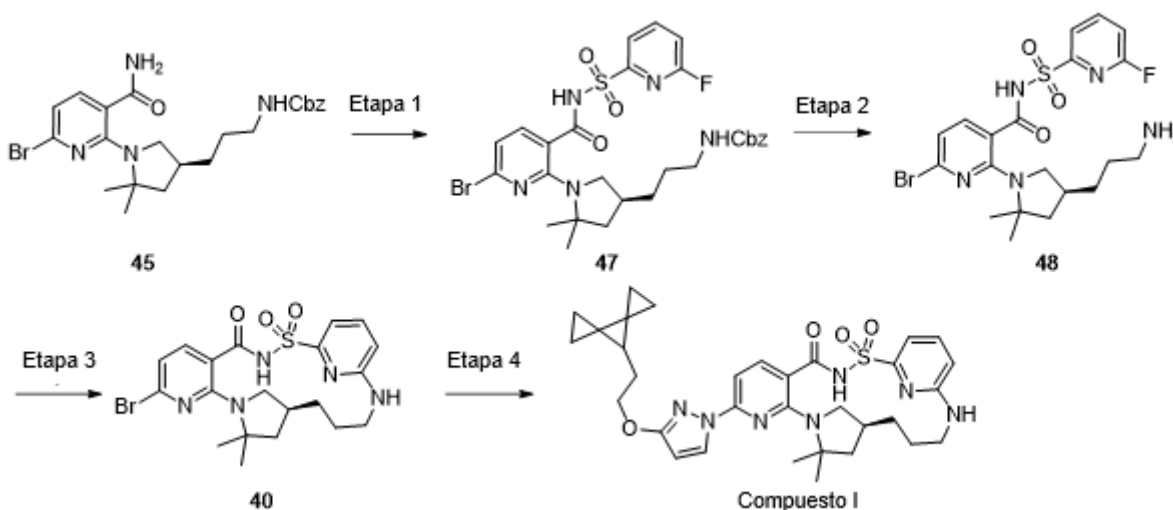
en agua (280 mL); el pH acuoso fue 3 – 4. Luego, la fase orgánica se lavó con agua (2 x 280 mL), se secó (Na₂SO₄), y se concentró (40 °C/30 torr) para proporcionar el compuesto **I** en bruto (35.9 g; 114 % de rendimiento teórico; 94.9 % de AUC) como una espuma naranja pálida.

El producto bruto se disolvió en PhMe caliente (105 °C) (210 mL; 6 VolEq); resultó una solución amarilla a ~40 °C. La solución se autonucleó a ~80 °C y se produjo la cristalización gradual. La mezcla de reacción permaneció en suspensión a 105 °C. La suspensión se enfrió hasta 20 °C a 10 °C/h y se dejó agitar durante toda la noche. El sólido se recogió mediante filtración y la torta de filtro se lavó con PhMe (2 x 20 mL). El sólido húmedo se secó al aire con succión y luego se secó al vacío (50 °C/300 torr/purga de N₂) para proporcionar el compuesto **I** cristalino (25.3 g; 80 %; 98.7 % de AUC) como un polvo blanco y brillante.

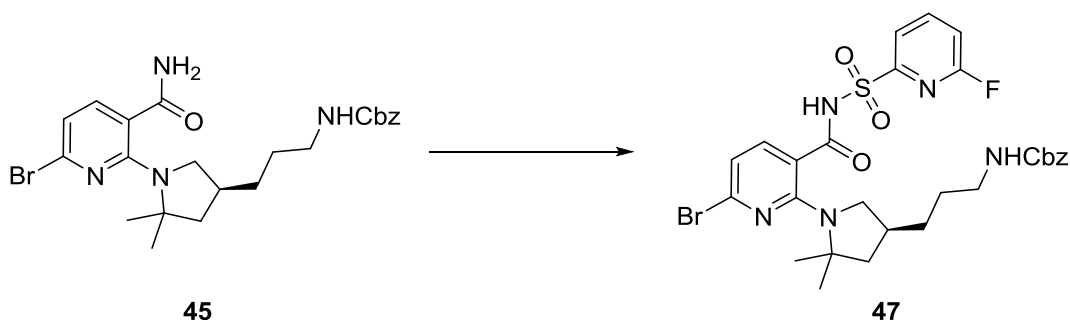
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 12.52 (s, 1H), 8.21 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.12 – 6.83 (m, 3H), 6.72 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.09 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.22 (td, J = 6.8, 2.3 Hz, 2H), 4.04 – 3.84 (m, 1H), 3.16 (s, 1H), 2.96 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 2.70 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.13 (s, 1H), 1.84 (dq, J = 20.2, 6.6, 5.9 Hz, 4H), 1.70 – 1.40 (m, 10H), 1.32 (q, J = 12.2 Hz, 1H), 0.90 – 0.75 (m, 4H), 0.65 (dd, J = 8.6, 4.2 Hz, 2H), 0.51 (dd, J = 8.5, 4.2 Hz, 2H).

UPLC-MS: [M+1] = 618.5 (conforme).

Ejemplo 15: Síntesis alternativa de (14S)-8-[3-(2-{dispiro[2.0.2⁴.1³]heptan-7-il}etoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17.3.1.1¹¹,1¹⁴.0⁵,10]tetracosa-1(22),5,7,9,19(23),20-hexaeno-2,2,4-triona (compuesto **I)**



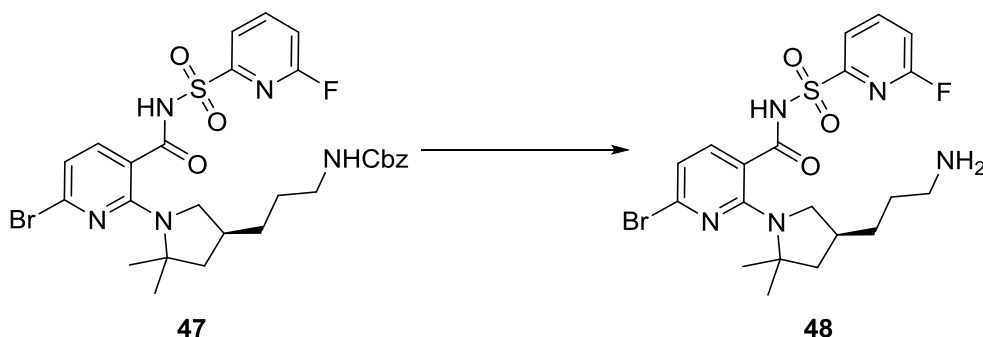
Etapa 1: Síntesis (S)-(3-(1-(6-bromo-3-(((6-fluoropiridin-2-il)sulfonil)carbamoil)piridin-2-il)-5,5-dimetilpirrolidin-3-il)propil)carbamato de bencilo (47**)**



Una solución de reacción que contiene cloruro de 6-fluoropiridina-2-sulfonyl (459.5 mg, 2.349 mmol, 1.15 equiv.), se diluyó con 2-MeTHF (10 mL, 10 volEq), y se añadió (S)-3-(1-(6-bromo-3-(((6-fluoropiridin-2-il)sulfonyl)carbamoyl)piridin-2-il)-5,5-dimetilpirrolidin-3-il)propil)carbamato de bencilo (1.00 g, 2.043 mmol, 1.0 equiv.), luego la mezcla se enfrió hasta 5 °C y se añadió lentamente mediante jeringa el t-amóxido de litio (40 % p/p de solución en heptano, 1.20 g, 5.108 mmol, 2.5 equiv.) con el fin de mantener una temperatura interna de <7 °C. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se agitó y se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se contuvo hasta que se completó la reacción (~1 h). La mezcla de reacción se enfrió a < 10 °C y se añadió solución de HCl 1 M acuoso (8.172 mL, 8.172 mmol, 4.0 equiv.) para llevar la mezcla a pH = 1. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua (5.000 mL, 5.0 VolEq), luego se lavó con salmuera (3.000 mL, 3.0 VolEq). La fase orgánica se transfirió a un matraz y se concentró a (S)-3-(1-(6-bromo-3-(((6-fluoropiridin-2-il)sulfonyl)carbamoyl)piridin-2-il)-5,5-dimetilpirrolidin-3-il)propil)carbamato de bencilo sólido (1.38 g, 104.2 % de rendimiento, no corregido para el solvente residual).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.09 (s, 1H), 8.44 – 8.31 (m, 1H), 8.12 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.41 – 7.22 (m, 5H), 6.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.87 – 3.71 (m, 2H), 3.52 (q, 1H), 3.09 – 2.91 (m, 2H), 2.11 (s, 1H), 2.01 – 1.68 (m, 1H), 1.46 (d, J = 8.4 Hz, 6H), 1.39 – 1.24 (m, 4H).

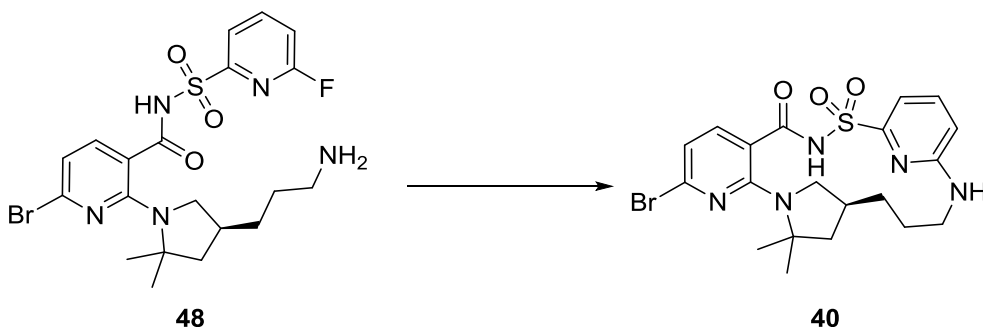
Etapas 2: Síntesis alternativa de (S)-2-(4-(3-aminopropil)-2,2-dimetilpirrolidin-1-il)-6-bromo-N-((6-fluoropiridin-2-il)sulfonyl)nicotinamida (48)



A un recipiente de reacción en agitación a temperatura ambiente se añadió agua seguida de ácido sulfúrico para preparar H₂SO₄ 9 M acuoso (41.14 mL, 9.0 M, 370.2 mmol). A la solución resultante se añadió (S)-3-(1-(6-bromo-3-(((6-fluoropiridin-2-il)sulfonil)carbamoil)piridin-2-il)-5,5-dimetilpirrolidin-3-il)propil)carbamato de bencilo (8.0 g, 12.34 mmol, 1.0 equiv.) y la mezcla de reacción resultante se agitó a 30 °C hasta que la reacción se consideró completa. La mezcla de reacción se enfrió > 10 °C y se basificó con NaOH acuoso (solución 4 M acuosa, aprox. 100 mL, 400 mmol) y se diluyó con 2-MeTHF (160.0 mL, 20.0 VolEq), se agitó a 20-25 °C y se separó. La fase acuosa se reextrajo con 2-MeTHF (80.0 mL, 10.0 VolEq). Las fases orgánicas se combinaron y se concentraron parcialmente (4-8 VolEq) y se dejó que el producto cristalizara fuera de la solución. Luego, la mezcla se filtró, el sólido se lavó con 2-MeTHF (16.0 mL, 2.0 VolEq), y el sólido se secó al vacío para proporcionar (S)-2-(4-(3-aminopropil)-2,2-dimetilpirrolidin-1-il)-6-bromo-N-((6-fluoropiridin-2-il)sulfonil)nicotinamida (2.96 g, 45 %), como un sólido cristalino blanquecino.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.08 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 7.3, 2.4 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.86 – 3.79 (m, 0H), 3.77 – 3.68 (m, 0H), 3.55 (td, J = 8.0, 6.4 Hz, 0H), 3.03 – 2.87 (m, 2H), 1.97 – 1.89 (m, 0H), 1.86 – 1.77 (m, 1H), 1.46 (s, 6H), 1.30 (ddt, J = 12.9, 5.3, 3.8 Hz, 2H), 1.14 – 1.07 (m, 2H).

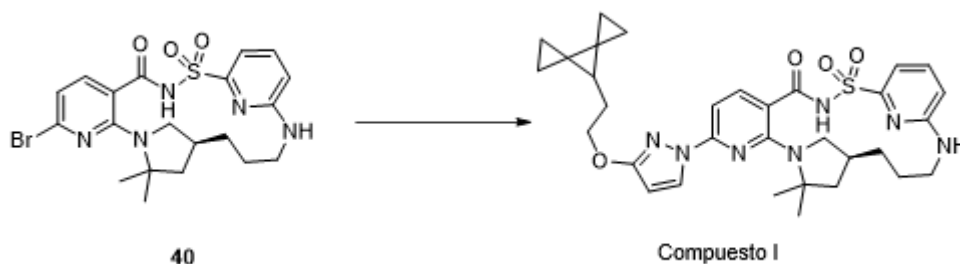
Etapas 3: Síntesis alternativa de (14S)-8-bromo-12,12-dimetil-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17.3.1.1^{11,14}.0^{5,10}]tetracosa-1(23),5,7,9,19,21-hexaeno-2,2,4-triona (40)



Se agitó una mezcla de (S)-2-(4-(3-aminopropil)-2,2-dimetilpirrolidin-1-il)-6-bromo-N-((6-fluoropiridin-2-il)sulfonil)nicotinamida (2.80 g, 5.443 mmol, 1.0 equiv.) en DMSO (28.00 mL, 10.0 VolEq) y se añadió MgCl₂ (518.2 mg, 5.443 mmol, 1.0 equiv.) seguido de la adición de K₂CO₃ (1.881 g, 13.61 mmol, 2.50 equiv., malla 325) y se agitó a 80 °C hasta completar (20 h). La mezcla se enfrió a 10 °C, se diluyó con EtOAc (42.00 mL, 15.0 VolEq) y se acidificó con HCl 1 M acuoso (32.66 mL, 32.66 mmol, 6.0 equiv.). La fase acuosa se reextrajo con EtOAc (22.40 mL, 8.0 VolEq) y las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con agua (22.40 mL, 8.0 VolEq), luego dos veces con salmuera (8.400 mL, 3.0 VolEq). La solución se concentró para proporcionar 2,59 g (rendimiento = 96 %) de (14S)-8-bromo-12,12-dimetil-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17.3.1.1^{11,14}.0^{5,10}]tetracosa-1(23),5,7,9,19,21-hexaeno-2,2,4-triona, como espuma ámbar.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.63 (s, 1H), 7.67 – 7.44 (m, 2H), 7.06 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 17.6, 8.2 Hz, 2H), 4.86 (p, J = 6.3 Hz, 1H), 3.87 (s, 1H), 3.09 (s, 1H), 2.94 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 2.61 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 2.11 (s, 1H), 1.90 – 1.68 (m, 1H), 1.55 (s, 2H), 1.42 (s, 2H), 1.36 – 1.23 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 6H).

Etap 4: Síntesis alternativa de (14S)-8-[3-(2-{dispiro[2.0.2⁴.1³]heptan-7-il}etoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17.3.1.1^{11,14}.0^{5,10}]tetracosa-1(22),5,7,9,19(23),20-hexaeno-2,2,4-triona (compuesto I)

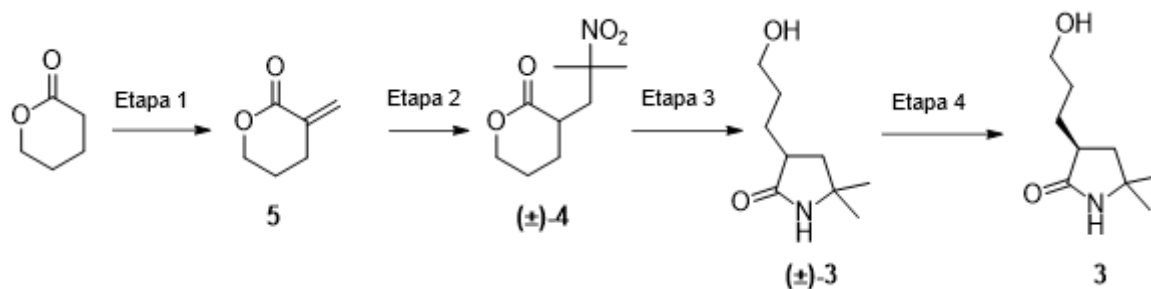


A un recipiente se le cargó DMF (17,500 mL, 7.0 VolEq), acetato de butilo (17,500 mL, 7.0 VolEq), (14S)-8-bromo-12,12-dimetil-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17.3.1.1^{11,14}.0^{5,10}]tetracosa-1(23),5,7,9,19,21-hexaeno-2,2,4-triona (2,500 g, 5,056.58 mmol, 1.00 equiv.), y 3-(2-(dispiro[2.0.2⁴.1³]heptan-7-il)etoxi)-1H-pirazol (1,122.716 g, 5,056.58 mmol, 1.00 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente, luego se añadió K₂CO₃ (malla 325, 1,537.514 g, 11,124.477 mol, 2.2 equiv.), CuI (79.931 g, 419.696 mmol, 0.083 equiv.) y *trans*-ciclohexano-1,2-diamina (238.794 g, 1,678.785 mmol, 0.332 equiv.). La mezcla se calentó

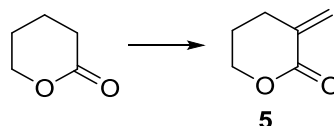
a 120 °C hasta que se completó, luego la mezcla se enfrió >30 °C y se añadió ácido oxálico acuoso (27.0 L de solución acuosa 0.8 M preparada mediante la mezcla de 2,094.236 g de ácido oxálico en 25,000 mL de agua) para ajustar el pH a >3. La mezcla resultante se diluyó mediante la adición de acetato de isopropilo (7.500 mL, 3.0 VolEq) y se filtró a través de Celite mediante lavado con acetato de isopropilo (2,500 mL, 1.0 VolEq). Las capas de filtrado se dejaron separar (lento). Luego, la fase orgánica se lavó con citrato de sodio acuoso (solución al 8 %, hecha de citrato trisódico; 1,150.963 g, 4,459.904 mmol, 5.0 equiv. disuelto en agua de 15.0 L, 6.0 VolEq), la fase orgánica se lavó con salmuera (5.0 L, 2.0 VolEq de 10 % p/p de NaCl en solución de agua), la fase orgánica se filtró a través de Celite, y la torta de Celite se enjuagó con acetato de isopropilo (2.5 L, 1.0 VolEq). La fase orgánica se concentró hasta un aceite grueso, que se diluyó con tolueno (50,000 mL, 20.0 VolEq), se transfirió a un reactor (reactor recubierto a 60 °C) y se agitó, luego se calentó hasta el reflujo, se contuvo a reflujo durante 2 h, luego se enfrió hasta 20 °C por 8 h, luego se filtró. La torta de filtro se lavó con tolueno (5.0 L, 2.0 VolEq) y se secó al vacío (50-55 °C, vacío) para proporcionar el compuesto **I** (1,290 g, 41.296 % de rendimiento) como un sólido cristalino.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.49 (s, 1H), 8.20 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 8.5, 7.2 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.08 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.21 (td, J = 6.6, 1.4 Hz, 2H), 3.92 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.15 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 2.95 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 2.71 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 2.12 (s, 1H), 1.83 (tq, J = 14.8, 8.1, 6.7 Hz, 4H), 1.66 – 1.43 (m, 11H), 1.39 – 1.24 (m, 1H), 0.88 – 0.79 (m, 4H), 0.69 – 0.58 (m, 2H), 0.54 – 0.44 (m, 2H).

Ejemplo 16: Síntesis de (S)-3-(3-hidroxipropil)-5,5-dimetilpirrolidin-2-ona (3)



Etapa 1: Síntesis de 3-metilenetetrahidro-2H-piran-2-ona (5)



Etapla 1a: Un matraz de parte inferior redonda de 3 cuellos de 5 L se equipó con un agitador mecánico, un manto de calentamiento, un embudo de adición, una sonda/controlador de temperatura J-Kem y una entrada/salida de nitrógeno. El recipiente se cargó bajo una atmósfera de nitrógeno con hidruro de sodio (59.91 g de 60 % p/p, 1.498 mol) seguido por heptano (1.5 L) que proporcionó una suspensión gris. Comenzó la agitación y se registró la temperatura interna a 19 °C. Luego, el recipiente se cargó con alcohol etílico (3.451 g, 74.91 mmol) añadido mediante jeringa, lo que resultó en la evolución del gas. El embudo de adición se cargó con una solución amarilla pálida transparente de tetrahidropiran-2-ona (150 g, 1.498 mol) y formiato de etilo (111 g, 1.50 mol). La solución se añadió gota a gota durante 1 h, lo que resultó en una evolución de gas y un proceso exotérmico gradual hasta los 45 °C. La suspensión blanca y gruesa resultante se calentó hasta 65 °C durante 2 h y luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla continuó en agitación a temperatura ambiente durante toda la noche (aproximadamente 10 h). La mezcla de reacción se filtró al vacío a través de un embudo Buchner de frita de vidrio (porosidad media) bajo una corriente de nitrógeno. La torta de filtro se desplazó y se lavó con heptano (2 x 250 mL) y se tiró durante unos minutos. La torta ligeramente húmeda en heptano se transfirió a una bandeja de vidrio y se secó en un horno de vacío a 45 °C durante 15 h para proporcionar un sólido blanco (205 g, 1.36 mol, 91 % de rendimiento) como el producto deseado (E)-(2-oxotetrahidropiran-3-ilideno)metanolato.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.99 (s, 1H), 3.90 - 3.83 (m, 2H), 2.09 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 1.57 (qd, J = 6.4, 4.7 Hz, 2H).

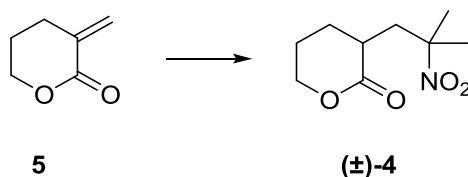
Etapla 1b: Un matraz de parte inferior redonda de 3 cuellos de 5 L se equipó con un agitador mecánico, un manto de calentamiento, un embudo de adición, una sonda/controlador de temperatura J-Kem y una entrada/salida de nitrógeno. El recipiente se cargó bajo una atmósfera de nitrógeno con (E)-(2-oxotetrahidropiran-3-ilideno)metanolato-sal de Na (205 g, 1.366 mol) y tetrahidrofurano (1640 mL) lo que proporcionó una suspensión blanca. Comenzó la agitación y la temperatura de la vasija se registró a 19 °C. Luego, el recipiente se cargó con paraformaldehído (136.6 g, 4.549 mol) añadido como un sólido en una porción. La suspensión resultante se calentó hasta 63 °C y la condición se mantuvo durante 15 h. La mezcla gelatinosa blanca resultante se concentró bajo presión reducida para eliminar la mayor parte del tetrahidrofurano. El residuo restante se particionó con acetato de etilo (1,000 mL), cloruro de sodio saturado (500 mL) e hidrógeno carbonato de sodio saturado (500 mL) en un embudo separador. La fase orgánica se eliminó y la fase acuosa residual se extrajo con acetato de etilo (5 x 300 mL). Las fases orgánicas

combinadas se secaron sobre sulfato de sodio (500 g) y luego se filtraron al vacío a través de un embudo Buchner de fritada de vidrio con una capa de 20 mm de Celite. La torta de filtro se lavó por desplazamiento con acetato de etilo (250 mL). El filtrado transparente se concentró bajo presión reducida para proporcionar un aceite amarillo pálido transparente (135 g), como el producto bruto deseado. El material se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida que eluyó con un gradiente de hexano al 100 % a acetato de etilo al 60 % en hexano durante 1 h que recogió fracciones de 450 mL. **Nota:** El producto puede detectarse mediante análisis por TLC en gel de sílice que eluye con Hex/EtOAc 3:1 y se visualiza bajo UV. Las fracciones de producto se combinaron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar un aceite incoloro transparente (132 g, 1.18 mol, 86 % de rendimiento) como el producto deseado 3-metilenotetrahidropiran-2-ona.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6.18 (q, J = 1.9 Hz, 1H), 5.60 (q, J = 1.9 Hz, 1H), 4.40 - 4.26 (m, 2H), 2.61 (ddt, J = 7.0, 6.3, 2.0 Hz, 2H), 1.90 - 1.75 (m, 2H). La NMR de protones indica aproximadamente 16 % en peso de acetato de etilo residual. Luego, el rendimiento corregido sería: (100 - 16 = 84) $0.84(132) = 110.9$ g (72 % de rendimiento).

Se informó la preparación de este compuesto en un procedimiento en una sola vasija; véase *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 11235-11249. Se informó la destilación de este compuesto a 52 °C y 0.2 Torr en *Synthesis* **1985**, (1), 35-38.

Etapa 2: Síntesis de 3-(2-metil-2-nitropropil)tetrahidro-2H-piran-2-ona ((±)-4)



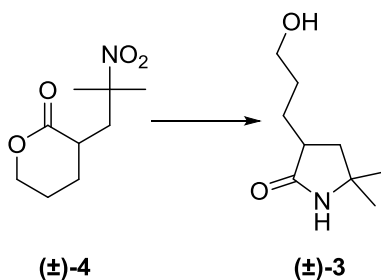
Un matraz de parte inferior redonda de 3 cuellos de 5 L se equipó con un agitador mecánico, un baño de enfriamiento usado como contención secundaria, una sonda de temperatura J-Kem, un embudo de adición y una entrada/salida de nitrógeno. El recipiente se cargó bajo una atmósfera de nitrógeno con 2-nitropropano (104.9 g, 1.177 mol). Se comenzó a agitar y se registró la temperatura de la vasija a 19 °C. Luego, se cargó el recipiente con 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (22.41 g, 147.2 mmol) añadido puro en una porción, lo que resultó en una solución amarilla clara transparente. No se observó ningún proceso exotérmico. El embudo de adición se cargó con una solución de 3-metilenotetrahidropiran-2-ona (110 g, 981.0 mmol) en acetonitrilo (1,100 mL), que se añadió gota a gota durante 1 h que resultó en una solución amarilla clara transparente y un

proceso exotérmico gradual hasta 24 °C. La mezcla de reacción continuó en agitación a temperatura ambiente durante 3.5 h y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo restante se disolvió en diclorometano (1,000 mL) y se particionó con 500 mL de una mezcla 3:2 de solución de ácido cítrico 1 M/solución de cloruro de sodio saturado. **Nota:** La fase orgánica resultante es una solución azul pálido transparente y la fase acuosa es una solución de azul muy pálido ligeramente turbio. La fase orgánica se eliminó y la acuosa residual se extrajo con diclorometano (300 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución de cloruro de sodio saturada (300 mL), se secaron sobre sulfato de sodio (250 g) y luego se filtraron a través de un embudo Buchner de fritas de vidrio. El filtrado se concentró bajo presión reducida a un volumen de aproximadamente 200 mL. La solución de diclorometano azul pálido transparente se diluyó con éter metil terc-butílico (1500 mL) y la solución turbia se concentró bajo presión reducida hasta un volumen de aproximadamente 200 mL que proporcionó una suspensión. La mezcla se diluyó con éter metil terc-butílico (1,500 mL) y se concentró bajo presión reducida hasta un volumen de aproximadamente 250 mL. La suspensión resultante se dejó reposar a temperatura ambiente durante toda la noche (aproximadamente 12 h). El sólido se recogió mediante filtración al vacío en un embudo Buchner de fritas de vidrio y la torta de filtro se desplazó lavada con éter metil terc-butílico frío (2 x 150 ml) y luego se tiró durante 30 min. El material se secó además en un horno de vacío a 45 °C durante 5 h para proporcionar el producto deseado 3-(2-metil-2-nitropropil)tetrahidropirran-2-ona (160 g, 0.795 mol, 81 % de rendimiento), como un sólido blanco.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4.34 (ddd, J = 11.1, 9.3, 4.3 Hz, 1H), 4.20 (dt, J = 11.1, 5.1 Hz, 1H), 2.75 - 2.62 (m, 1H), 2.56 (dd, J = 14.9, 5.2 Hz, 1H), 2.01 - 1.89 (m, 2H), 1.89 - 1.67 (m, 2H), 1.55 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.44 (dddd, J = 12.8, 11.5, 8.1, 6.6 Hz, 1H). ESI-MS m/z calc. 201.10011, found 202.0 [M+1]⁺.

Tiempo de retención: 0.97 min como un sólido blanquecino.

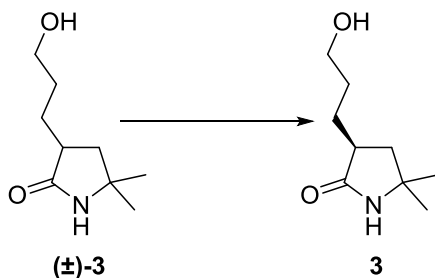
Etapa 3: Síntesis de 3-(3-hidroxipropil)-5,5-dimetilpirrolidin-2-ona ((±)-3)



Se añadió una solución de 3-(2-metil-2-nitro-propil)tetrahidropiran-2-ona (122 g, 606.3 mmol) en etanol (2,000 mL) purgado con nitrógeno y luego níquel Raney (40 g de 50 % p/p, 340 mmol) (lavado dos veces con agua y una con etanol, con mezcla y decantación). La mezcla se purgó con nitrógeno y luego hidrógeno. La suspensión se agitó vigorosamente y se calentó a 60 °C durante 20 h bajo hidrógeno (1 atm). La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, luego se purgó con nitrógeno, se filtró sobre celite y se lavó cuidadosamente con etanol para evitar que el catalizador residual se seque. El filtrado transparente incoloro se evaporó y el residuo sólido (105 g) se suspendió en MTBE (~1.5 L) y se concentró a reflujo hasta una suspensión gruesa (~200 mL de MTBE). El sólido se recogió mediante filtración y se lavó con MTBE seco helado. Este sólido se disolvió en DCM (~300 mL) bajo calentamiento y se diluyó lentamente con MTBE (~1 L) con siembra para dar una suspensión incolora. La suspensión incolora se concentró a 45 °C bajo presión reducida hasta ~500 mL y la suspensión se dejó en agitación a temperatura ambiente durante toda la noche. La suspensión incolora se filtró, se lavó con MTBE seco helado y se secó para dar 3-(3-hidroxipropil)-5,5-dimetil-pirrolidina-2-ona (94.1 g, 88 %)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.63 (s, 1H), 4.38 (s, 1H), 3.38 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.37 (qd, J = 9.5, 4.4 Hz, 1H), 2.02 (dd, J = 12.4, 8.6 Hz, 1H), 1.78 - 1.63 (m, 1H), 1.50 - 1.33 (m, 3H), 1.16 (d, J = 17.9 Hz, 7H). ESI-MS m/z calc. 171.12593, se encontró 172.0 $[\text{M}+1]^+$.

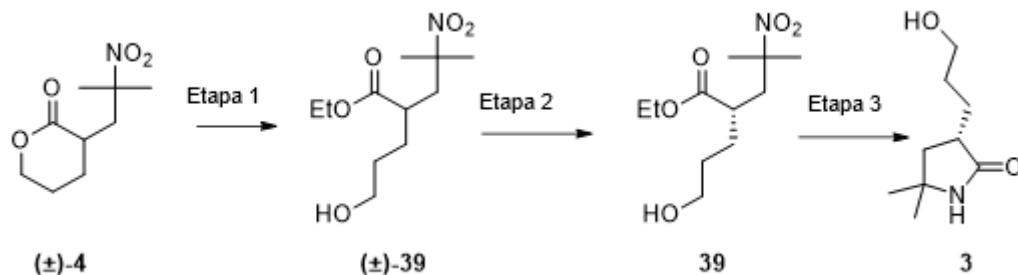
Etapa 4: Síntesis de (S)-3-(3-hidroxipropil)-5,5-dimetilpirrolidin-2-ona (3)



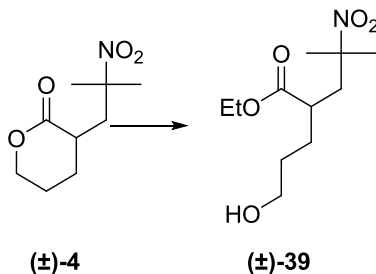
Se separó 3-(3-hidroxipropil)-5,5-dimetil-pirrolidin-2-ona (1813 g) mediante el uso de una columna Chiralpak® AZ eluida con una mezcla isocrática de hexano:etanol (85:15) a temperatura ambiente para proporcionar (S)-3-(3-hidroxipropil)-5,5-dimetilpirrolidina-2-ona (810 g) como un sólido incoloro tras la eliminación del solvente.

98.6 % de exceso enantiomérico (columna Chiralpak® AZ, 210 nm); El (S)-enantiómero eluye a los 13.1 min. El enantiómero (R) eluye a los 22.5 min.

Ejemplo 17: Síntesis alternativa de (S)-3-(3-hidroxipropil)-5,5-dimetilpirrolidin-2-ona (3)



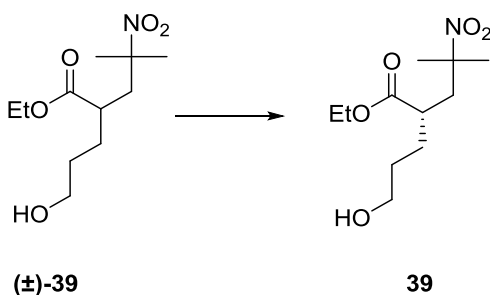
Etapa 1: Síntesis de 2-(3-hidroxipropil)-4-metil-4-nitropentanoato de etilo ((±)-39)



Un reactor recubierto de 500-mL, equipado con un condensador de reflujo, purga de nitrógeno, agitador a 450 rpm, y funda a 20 °C, se cargó con 3-(2-metil-2-nitro-propil)tetrahidropiran-2-ona (55.0 g, 273.3 mmol, 1.0 equiv.) y EtOH (440.0 mL, 8.0 vol.), y se agitó. El material de partida no se disolvió. A la mezcla de reacción se añadió HCl, Dioxano 4 M (13.67 mL de 4 M, 54.66 mmol, 0.20 equiv.) lo que provocó un aumento de temperatura de 2 °C, seguido de un proceso endotérmico y descenso de temperatura hasta 19 °C. El material de partida no se disolvió. El progreso de la reacción fue seguido mediante la HPLC y se consideró completo después de 2 h (>98.0 % de conversión). La solución de reacción se neutralizó con KHCO₃ acuosa al 20 % y luego la mezcla resultante se concentró parcialmente para eliminar la mayoría del EtOH (75-85 % de EtOH eliminado). La mezcla se diluyó con 2-MeTHF (550.0 mL, 10.0 vol.) y agua (275.0 mL, 5.0 vol.), luego se transfirió de vuelta al reactor de 500 mL, se agitó, luego se detuvo y las capas se dejaron separar, y la capa acuosa se drenó. La capa orgánica se lavó con salmuera (165.0 mL, 3.0 vol.). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró a través de celite y la torta se lavó con 2-MeTHF (110.0 mL, 2.0 vol.). El filtrado ámbar claro transparente se concentró para proporcionar el producto deseado 2-(3-hidroxipropil)-4-metil-4-nitro-pentanoato de etilo (62.98 g, 93 %) como un aceite ámbar claro.

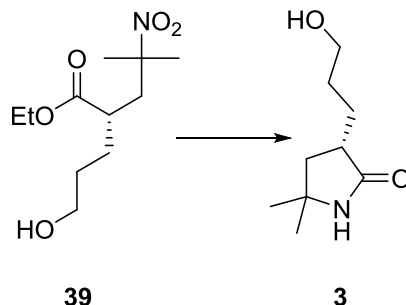
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4.43 (br s, 1H), 4.04 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.35 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.38 – 2.24 (m, 2H), 2.07 – 1.96 (m, 1H), 1.50 (m, 7H), 1.46 – 1.28 (m, 1H), 1.18 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

Etapa 2: Síntesis de (S)-2-(3-hidroxipropil)-4-metil-4-nitropentanoato de etilo (39)



Un reactor recubierto de 500 mL, equipado con condensador de reflujo y purga de nitrógeno, agitador a 450 rpm, funda a 35 °C se cargó con tamponador de fosfato de pH 7.93, 0.8 M (250.0 mL) y 2-(3-hidroxipropil)-4-metil-4-nitro-pentanoato de etilo (5 g, 20.22 mmol, 1.0 equiv.) y se agitó para producir una suspensión. Se añadió lipasa enzimática de Rhizomucor miehei (125.0 mL, 25.0 vol, Palatase® 20,000 L). La mezcla de reacción resultante se muestreó y tuvo un pH de partida de 7.63. Se dejó que la reacción se ejecutara a 35 °C. El progreso de la reacción se siguió mediante GC quiral, y se consideró completa después de dos días (> 99.0 % de restos de ésteres deseados). Una vez completada, la reacción se enfrió hasta 20 °C y el producto se extrajo en MTBE (250.0 mL, 50 vol.), que resultó en una gran emulsión en la capa orgánica, que se separó de la capa acuosa. La capa acuosa se reextrajo con MTBE (125.0 mL, 25.0 vol.). Las capas orgánicas emulsionadas se combinaron y se filtraron a través de Celite para romper la emulsión, se retornaron al reactor enjuagado y se separó la fase acuosa de la capa orgánica. La capa orgánica (producto) se lavó con Na₂CO₃ acuoso al 20 % (50.00 mL, 10.0 vol.), Na₂CO₃ acuoso al 20 % (25.00 mL, 5.0 vol.), Na₂CO₃ acuoso al 20 % (25.00 mL, 5.0 vol.), y finalmente con Na₂CO₃ acuoso al 20 % (25.00 mL, 5.0 vol.). Luego, la capa orgánica se lavó con agua (25.00 mL, 5.0 vol.), luego con salmuera al 10 % (25.00 mL, 5.0 vol.). La capa orgánica lavada se concentró en un rotovap (45 °C, vacío) para proporcionar 2.01 g de (S)-2-(3-hidroxipropil)-4-metil-4-nitropentanoato de etilo como un aceite ámbar claro, enriquecido al 99.7 % del enantiómero deseado.

Etapa 3: Síntesis de (S)-3-(3-hidroxipropil)-5,5-dimetilpirrolidin-2-ona (3)



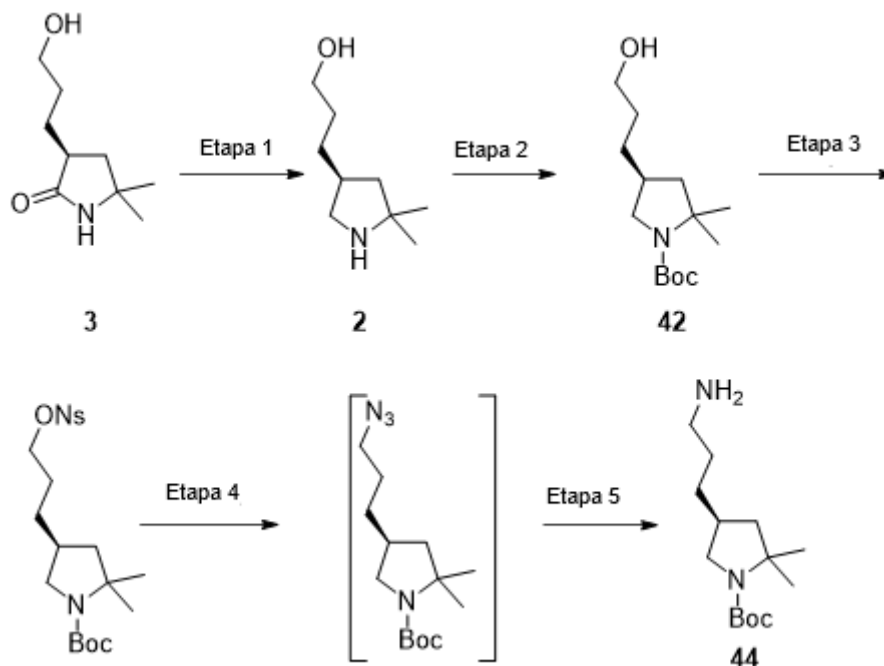
El (S)-2-(3-hidroxipropil)-4-metil-4-nitropentanoato de etilo (5 g, 20.22 mmol) en etanol (250 mL) se cicló tres veces con vacío/nitrógeno y se añadió níquel Raney (2.374 g de 50 % p/p, 20.22 mmol) (lavado dos veces con agua y una vez con etanol, mediante mezclado y decantación). La mezcla se cicló tres veces al vacío/nitrógeno y luego tres veces al vacío/hidrógeno. La suspensión se agitó vigorosamente y se calentó a 60 °C bajo hidrógeno (2 bar) hasta que se completó la reacción.

La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se cicló 3 veces con vacío/nitrógeno, se filtró sobre Celite y se lavó con etanol (50 mL). El solvente se eliminó del filtrado y luego se añadió MeCN (50 mL) luego se eliminó el solvente para proporcionar (S)-3-(3-hidroxipropil)-5,5-dimetilpirrolidin-2-ona (2.88 g, 83 %) como un sólido blanquecino.

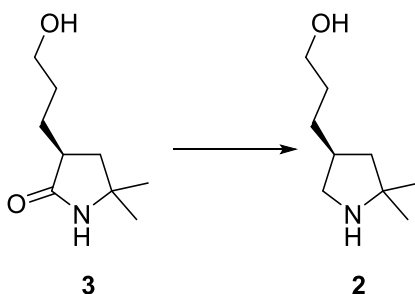
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.63 (s, 1H), 4.38 (s, 1H), 3.38 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.37 (qd, J = 9.5, 4.4 Hz, 1H), 2.02 (dd, J = 12.4, 8.6 Hz, 1H), 1.78 - 1.63 (m, 1H), 1.50 - 1.33 (m, 3H), 1.16 (d, J = 17.9 Hz, 7H).

ESI-MS m/z calc. 171.12593, se encontró 172.0 $[M+1]^+$.

Ejemplo 18: Síntesis de (S)-2,2-dimetil-4-(3-((6-sulfamoilpiridin-2-il)amino)propil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



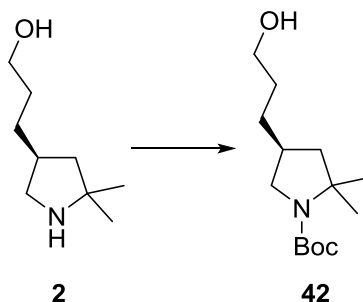
Etapa 1: Síntesis de (S)-3-(5,5-dimetilpirrolidin-3-il)propan-1-ol (2)



A un reactor de 50 L, en agitación a 150 rpm, equipado con una funda ajustada a 40 °C y un condensador de reflujo (10 °C) con purga de nitrógeno, se añadió 2-MeTHF (10.00 L, 10 vol.) seguido de la adición en porciones de gránulos LAH (332.5 g, 8.760 mol, 1.50 equiv.). Después de la adición de gránulos, la temperatura interna se registró a 38 °C. Luego, la velocidad del agitador se ajustó a 175 rpm, y la mezcla se calentó hasta 75 °C de temperatura interna. A un RBF de 20 L se añadió (S)-3-(3-hidroxipropil)-5,5-dimetilpirrolidin-2-ona (1,000 g, 5.840 mol, 1.00 equiv.) y 2-MeTHF (10.00 L, 10 vol.). La mezcla resultante se agitó y se calentó en un baño de agua a 65 °C. La mezcla resultante se añadió por el transcurso de 2 h en el reactor que contiene la mezcla de LAH a través de un embudo de adición, que se calentó. La mezcla se agitó y luego se inactivó mediante el uso del método Fieser. Se añadió agua gota a gota (400.0 mL, 1x en peso de LAH), a 3,5 °C, funda a -2 °C, mediante el uso del control de la temperatura del reactor, para mantener el control de la temperatura interna <30 °C. Se añadió hidróxido de sodio (acuoso, 15 %; 400.0 mL, 1x en peso de LAH), seguido de la adición de agua en porciones (400.0 mL, 1x en peso de LAH). La mezcla resultante se calentó hasta 60 °C durante al menos 30 min, y luego se enfrió hasta 25 ± 5 °C. Se añadió Celite (200 gramos, 20 % en peso), se agitó, y luego se empacó un filtro QVF de 12 pulgadas de diámetro con una capa de media pulgada de Celite y se filtró la mezcla del reactor. El reactor se enjuagó con 2-MeTHF (4.0 L, 4.0 vol.) y la mezcla resultante se filtró. El filtrado (transparente, ámbar claro) se concentró al vacío (50 °C baño, vacío) para proporcionar un aceite transparente (872 gramos, 94.95 % de rendimiento).

Etapla 2: Síntesis de (S)-4-(3-hidroxiopropil)-2,2-dimetilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (42)

5

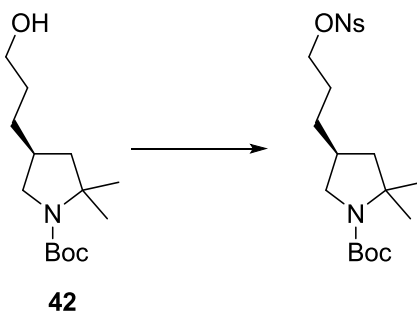


A un reactor recubierto de vidrio de 50 L, con la funda ajustada a 20 °C, agitación a 175 rpm y condensador ajustado a 20 °C, con purga de N₂, se añadió agua (3,480 L, 4,0 vol.) y carbonato de potasio (1.914 kg, 13.85 mol, 2,5 equiv.). Luego, a la mezcla resultante se añadió una solución de (S)-3-(5,5-dimetilpirrolidin-3-il)propan-1-ol (870 g, 5.532 mol, 1.0 equiv.) en 2-MeTHF (3.480 L, 4.0 vol.). Se combinaron 2-MeTHF (3,480 L, 4,0 vol.) y Boc₂O (1.096 kg, 5.023 mol, 0.90 equiv.) en un contenedor de vidrio. La temperatura del reactor se ajustó para mantener 20 °C antes de la adición de la mezcla de 2-MeTHF y Boc₂O a través del embudo de adición por el transcurso de 35 min. La mezcla resultante se agitó durante 30 min.

A la emulsión resultante se añadió ácido L-glutámico (203.5 g, 1.383 mol, 0.25 equiv.) y la emulsión se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. El agitador se detuvo y las capas se dejaron separar. Se añadió agua (2.610 L, 3.0 vol.) y la mezcla se agitó. La capa orgánica se aisló, y la capa acuosa se extrajo con 2-MeTHF (2.610 L, 3.0 vol.). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con bisulfato de sodio acuoso (0.5 M, 1.740 L, 2.0 vol.), pH ácido de la capa acuosa, luego se lavaron con NaHSO₄ 0.5 M acuoso (870.0 mL, 1.0 vol.). Luego, la capa orgánica se lavó con K₂CO₃ 0.5 M acuoso (1.740 L, 2.0 vol.) (pH 12 con tira de pH), y K₂CO₃ 0.5 M acuoso (1.740 L, 2.0 vol.). Luego, la capa orgánica se lavó con salmuera (870.0 mL, 1.0 vol.), luego se secó sobre Na₂SO₄, y se filtró a través de Celite. La torta de filtro se enjuagó con 2-MeTHF (870.0 mL, 1.0 vol.). El filtrado se concentró al vacío para proporcionar (S)-4-(3-hidroxipropil)-2,2-dimetilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,336 g, 94 %) como un aceite transparente y viscoso.

Etapas 3: Síntesis de (S)-2,2-dimetil-4-(3-(((4-nitrofenil)sulfonil)oxi)propil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

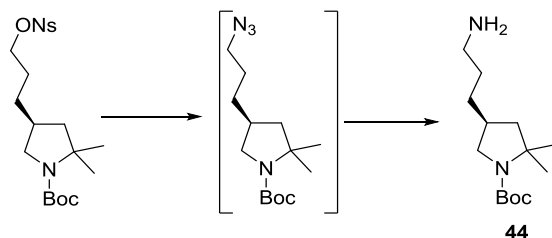
30



A un reactor recubierto de 50 L, con funda ajustada hasta 20 °C, agitación a 175 rpm, un condensador de reflujo (10 °C) y una purga de nitrógeno se añadió (S)-4-(3-hidroxipropil)-2,2-dimetilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,330 g, 5.168 mol, 1.0 equiv.), DCM (7.980 L, 6.0 vol.) y cloruro de 4-nitrobenzenosulfonilo (1.753 kg, 7.752 mol, 1.50 equiv.). La mezcla resultante se agitó con una temperatura interna del reactor de 5 °C. Se añadió trietilamina (1.046 kg, 10.34 mol, 2.0 equiv.) a través de un embudo de adición a una velocidad para mantener una temperatura de reacción de menos de 15 °C.

La mezcla resultante se agitó de manera aproximada durante 30 min antes de que se añadieran agua (3.990 L, 3.0 vol.) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (2.660 L, 2.0 vol.). La mezcla resultante se agitó y se calentó hasta temperatura ambiente. El proceso exotérmico de adición pasó de 5 °C hasta 12 °C en esta escala, y la funda se ajustó hasta 20 °C. Luego, se detuvo la agitación, se aisló lo orgánico y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (3.990 L, 3.0 vol.). La solución orgánica ámbar se secó sobre sulfato de sodio, y se filtró a través de Celite. La torta de filtro se lavó con DCM (1.330 L, 1.0 vol.). El filtrado se concentró parcialmente al vacío, y luego se añadió IPA (5.320 L, 4.0 vol.). Se concentró parcialmente en vacío y se añadió material de siembra ((S)-2,2-dimetil-4-(3-(((4-nitrofenil)sulfonil)oxi)propil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo, 250 mg), se volvió a poner el matraz en el rotovap, se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, luego se añadió un baño de agua helada, se continuó la agitación, y se enfrió durante 1-2 h. La mezcla se filtró a través de un filtro QVF (12 pulgadas de diámetro). La torta de filtro se lavó con IPA frío (1.330 L, 1.0 vol.), y la torta de filtro se introdujo en un matraz rotovap y se secó *al vacío* (50 °C, rotovap, vacío). El sólido se secó hasta 2.091 gramos (91.43 % de rendimiento) como un sólido fino de color beige.

Etapas 4: Síntesis de (S)-4-(3-aminopropil)-2,2-dimetilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (44)



5

Etapa 4a: A un reactor recubierto de 50 L con una funda ajustada a 20 °C, agitación a 175 rpm y condensador de reflujo (10 °C) con purga de nitrógeno se añadió (S)-2,2-dimetil-4-(3-(((4-nitrofenil)sulfonyl)oxi)propil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (2090 g, 4.723 mol, 1.00 equiv.) y NMP (10.45 L, 5.0 vol.). El sistema se ajustó para mantener una temperatura interna de 20 °C mientras se agitaba. Se añadió azida de sodio (307.0 g, 4.723 mol, 1.00 equiv.) en dos porciones en el reactor y se enjuagó con NMP (2.090 L, 1.0 vol.). La mezcla resultante se agitó durante 1 h antes de diluir con 2-MeTHF (25.08 L). La capa orgánica se aisló, se lavó con 1:1 agua, solución NaHCO₃ saturada (16.72 L, 8.0 vol.). Se añadió agua adicional (4.180 L, 2.0 vol.), se agitó, y luego se dejó separar. La capa acuosa se extrajo con 2-MeTHF (6.270 L, 3.0 vol.). Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con agua/bicarbonato de sodio 2:1 (6.270 L, 3.0 vol total, 2 vol de agua : 1 vol bicarbonato), y después se lavaron con agua/salmuera 2:1 (6.270 L, 3.0 vol.), agua/salmuera 1:1 (4.180 L, 2.0 vol.), y con salmuera (4.180 L, 2.0 vol.). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y luego se filtró a través de Celite. La torta de filtro se lavó con 2-MeTHF (2.090 L, 1.0 vol.), y el filtrado se concentró parcialmente en el rotovap hasta 5 +/- 1 volúmenes. Se concentró hasta 3.02 kg como una solución ámbar transparente. Rendimiento estimado del 75 % que se usó sin purificación adicional.

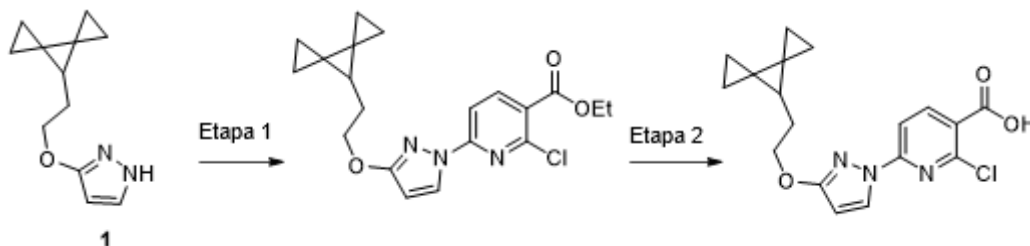
Etapa 4b: A un sistema de presión Buchi de 1 L con una funda a 20 °C, purgado con nitrógeno se añadió la solución de (4S)-4-(3-azidopropil)-2,2-dimetil-pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (200 g, 708.3 mmol) en 2-MeTHF (~700 mL), seguido de la adición de óxido de platino (2.0 g, 8.85 mmol, 1.0 % en peso) y se enjuagó con 2-MeTHF (50.00 mL, 0.25 vol.). La mezcla resultante se agitó a 400 rpm y la cámara de reacción se desgasificó con tres ciclos de N₂/vacío, seguido de tres ciclos de H₂/vacío. La presión de H₂ se ajustó a 2,0 bar y el sistema se configuró para la alimentación automática de H₂, con el mantenimiento de 2,0 bar, la agitación se aumentó hasta 900 rpm a 21,1° C. Luego, con la funda ajustada hasta 20 °C, el espacio del cabezal se evacuó mediante ciclos de tiempos de nitrógeno/vacío. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite. La torta de filtro se enjuagó con 2-MeTHF (100.0 mL, 0.5 vol.), y el filtrado se transfirió a un recipiente agitado y se diluyó con 2-MeTHF (2,000.0 mL, 10.0 vol.), seguido de la adición de HCl

1 N acuoso frío (1.062 L de 1 M, 1.062 mol, 5.0 vol.) mientras se agitaba. La agitación se detuvo, el pH se midió con tiras indicadoras, y las capas se separaron. La capa orgánica se extrajo con HCl 1 N acuoso frío (354.1 mL de 1 M, 354.2 mmol, 0.5 equiv.). Las capas acuosas se combinaron en el reactor y se agitaron a temperatura ambiente. Se añadió 2-MeTHF (1.600 L, 8.0 vol.) y la mezcla se basificó mediante la adición de NaOH acuoso (4 M) (de manera aproximada 354.2 mL de 4 M, 1.417 mol) según sea necesario. Las capas se separaron y luego se drenaron en un contenedor limpio. La capa acuosa se aisló y se extrajo con 2-MeTHF (400.0 mL, 2.0 vol.). Las capas orgánicas se combinaron y se añadieron al reactor, luego se lavaron con salmuera (600.0 mL, 3.0 vol.) después se secaron sobre sulfato de sodio y luego se filtraron a través de celite. La torta de filtro se enjuagó con 2-MeTHF (400.0 mL, 2.0 vol.). El filtrado se concentró al vacío (50 °C, vacío) para proporcionar un aceite. El material se usó sin purificación adicional.

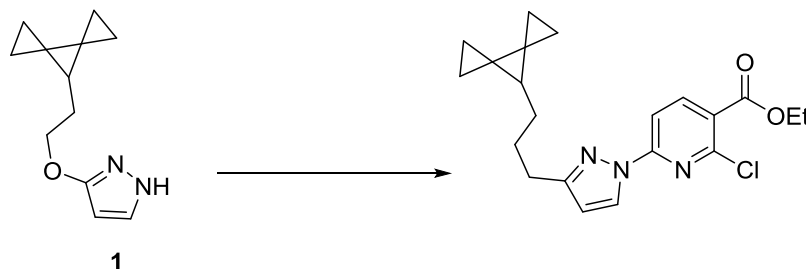
Etapa 4c: El aceite de amina en bruto (990 gramos, 3.87 mol) se diluyó con 2-MeTHF (25.0 L, 25 vol.) y se transfirió a un reactor de 50 L, y se agitó a 25 °C. Se midió la cantidad necesaria de ácido oxálico (208.9 gramos, 425.0 mmol, 0.60 equiv.) y se dispensó en una garrafa de vidrio, luego se añadió 2-MeTHF (5.0 L, 5.0 vol.) y se agitó hasta disolver el ácido. Comenzó la adición lenta de la solución de ácido oxálico a la solución de amina. Se observa que las sales comienzan a formarse en el momento de la adición y puede ser necesaria una adición lenta para evitar que se formen grandes trozos de sólidos. Las sales parecían formar un gel que cambiaba lentamente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El aspecto del sólido cambió de gel a una mezcla que contiene sólidos finos. La mezcla se filtró (filtración lenta), luego se lavó la torta con 2-MeTHF (4.00 L, 4.0 vol.) y se tiró de la torta para secarla en el filtro. La torta se extrajo del filtro y se secó al vacío (50 °C, vacío, rotovap). Se obtuvieron 1,057 gramos de sal de (S)-4-(3-aminopropil)-2,2-dimetilpirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo, como un sólido blanquecino. El aceite de amina en bruto (990 gramos, 3.87 mol) se diluyó con 2-MeTHF (25.0 L, 25 vol.) y se transfirió a un reactor de 50 L, y se agitó a 25 °C. Se midió el ácido oxálico (208.9 gramos, 425.0 mmol, 0.60 equiv.) y se dispensó en una garrafa de vidrio, luego se disolvió en 2-MeTHF (5.0 L, 5.0 vol.) con agitación hasta disolver el ácido. Se llevó a cabo la adición lenta de la solución de ácido oxálico a la solución de amina. Se observa que las sales comienzan a formarse en el momento de la adición y puede ser necesaria una adición lenta para evitar que se formen grandes trozos de sólidos. Las sales parecían formar un gel que cambiaba lentamente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El aspecto del sólido cambió de gel a una mezcla que contiene sólidos finos. La mezcla se filtró (filtración lenta), luego se lavó la torta con 2-MeTHF

(4.00 L, 4.0 vol.) y se tiró de la torta para secarla en el filtro. La torta se extrajo del filtro y se secó al vacío (50 °C, vacío, rotovap). Se obtuvieron 1,057 gramos de sal de (S)-4-(3-aminopropil)-2,2-dimetilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo como un sólido blanquecino.

Ejemplo 19: Síntesis de ácido 2-cloro-6-(3-(2-(dispiro[2.0.2⁴.1³]heptan-7-il)etoxi)-1*H*-pirazol-1-il)nicotínico



Etapa 1: Síntesis de 2-cloro-6-(3-(2-(dispiro[2.0.2⁴.1³]heptan-7-il)etoxi)-1*H*-pirazol-1-il)nicotinato de etilo



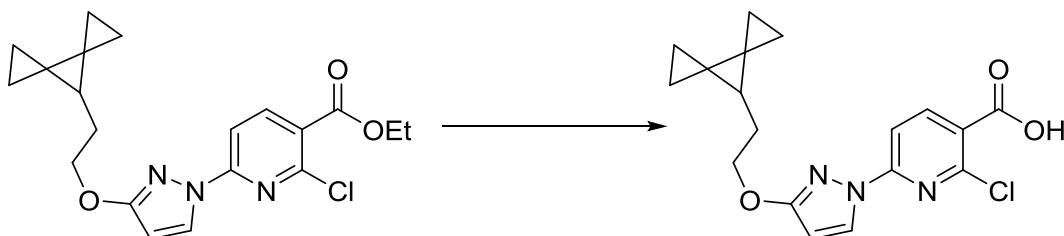
Una suspensión de 3-(2-(dispiro[2.0.2⁴.1³]heptan-7-il)etoxi)-1*H*-pirazol (40.0 g, 196 mmol), 2,6-dicloronicotinato de etilo (43.1 g, 196 mmol), y K₂CO₃ (35.2 g, 255 mmol) en DMF (240 mL) se agitó a TA. La disolución resultó en un proceso endotérmico de 22 hasta 16 °C. En una porción, se añadió DABCO (3.3 g, 29 mmol). La adición fue ligeramente exotérmica y elevó la temperatura de reacción de 17 a 23 °C por 20 min. La temperatura de reacción se mantuvo a 20 – 30 °C. Después de ~20 h, el análisis por HPLC mostró que se completó la reacción (sin restos de 2,6-dicloronicotinato de etilo ; ~90 % de AUC). La mezcla se diluyó con la adición gota a gota de agua (400 mL)-se formó un sólido blanco y la temperatura se elevó gradualmente de 22 a 32 °C. La mezcla se volvió a enfriar para mantener la temperatura a 15 - 25 °C. Después de una filtración fallida (con el filtro enmascarado sólido), la suspensión se diluyó con EtOAc (480 mL) y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua (200 mL)/salmuera (50 mL) (2x); la fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró (40 °C/30 torr) para proporcionar 2-cloro-6-(3-(2-(dispiro[2.0.2⁴.1³]heptan-7-il)etoxi)-1*H*-pirazol-1-il)nicotinato de etilo en bruto (73.1 g; 96 %) como un aceite ambar que se volvió cristalino.

El sólido en bruto se disolvió en *i*-PrOH (200 mL) caliente (80 °C) y se dejó enfriar a TA por 2 h. La solución se sembró a 38 – 40 °C para un evento de nucleación/cristalización lento. Se observó mucha cristalización a 35 - 34 °C. La suspensión se dejó agitar a TA durante toda la noche.

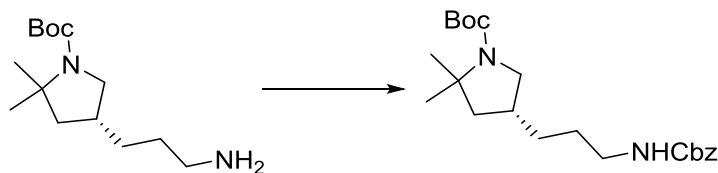
La suspensión resultante fue muy gruesa (consistencia de la avena). El sólido se recogió mediante filtración (vidrio/papel intercalado); la torta de filtro se lavó con *i*-PrOH (50 mL), se secó al aire con succión y luego se secó al vacío (55 °C/300 torr/purga de N₂) para proporcionar 2-cloro-6-(3-(2-(dispiro[2.0.2⁴.1³]heptan-7-il)etoxi)-1*H*-pirazol-1-il)nicotinato de etilo (60.2 g; 79 %; 98.6 % de AUC) como un polvo blanco. El filtrado se enfrió hasta 3 °C y se recogió un 2.º cultivo (5.8 g; 8 %) como un polvo blanco de pureza aceptable (~98 % de AUC). Rendimiento total: 60.2 + 5.8 = 66.0 g (87 %).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.45 – 8.36 (m, 2H), 7.73 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.19 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.34 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.25 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.82 (q, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.47 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 1.34 (t, *J* = 7.1 Hz, 4H), 0.89 – 0.77 (m, 1H), 0.83 (s, 4H), 0.71 – 0.60 (m, 3H), 0.54 – 0.44 (m, 2H).

Etapa 2: Síntesis de ácido 2-cloro-6-(3-(2-(dispiro[2.0.2⁴.1³]heptan-7-il)etoxi)-1*H*-pirazol-1-il)nicotínico



Una solución de 2-cloro-6-(3-(2-(dispiro[2.0.2⁴.1³]heptan-7-il)etoxi)-1*H*-pirazol-1-il)nicotinato de etilo (62.0 g, 160 mmol) en THF (248 mL) y EtOH (186 mL) se agitó a temperatura ambiente (13 °C). Se añadió una solución acuosa de NaOH 2 M (aproximadamente 96 mL; 192 mmol) en una porción; se observó un proceso exotérmico de 13 a 20 °C. Después de 1 h, el análisis por UPLC-MS mostró la terminación de la reacción. La solución de reacción se concentró (40 °C/50 torr) para eliminar la mayor parte del solvente orgánico. El concentrado se diluyó con agua (248 mL) y 2-MeTHF (750 mL) y luego se añadió HCl 2 M (100 mL, 200 mmol) mientras se mantenía la temperatura interna más abajo de 20 °C. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua (2 x 200-mL); se secó (Na₂SO₄), y se concentró para proporcionar ácido 2-cloro-6-(3-(2-(dispiro[2.0.2⁴.1³]heptan-7-il)etoxi)-1*H*-pirazol-1-il)nicotínico (62.4 g (109 % de la teoría) como un polvo blanco. El producto contiene algún(algunos) solvente(s) residual(es).



Una mezcla bifásica de (4R)-4-(3-aminopropil)-2,2-dimetil-pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (22.0 g, 85,8 mmol) en PhMe (132 mL) y NaOH (86 mL de 2 M, 172 mmol) se enfrió a 0 - 10 °C, luego se añadió una solución de Cbz-Cl (22.0 g, 18.4 mL, 129 mmol) en PhMe (44 mL) por 15 min mientras se mantenía la temperatura de reacción más abajo de 10 °C. Una vez que se completó la reacción, la mezcla bifásica se calentó hasta temperatura ambiente y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con PhMe (44.00 mL), luego las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (88 mL), se secaron (Na₂SO₄), y se concentraron para proporcionar (4R)-4-[3-(benciloxycarbonilamino)propil]-2,2-dimetil-pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (36.1 g; 108 %) como un aceite incoloro.

Etapas 2: Síntesis de (R)-(3-(5,5-dimetilpirrolidin-3-il)propil)carbamato de bencilo

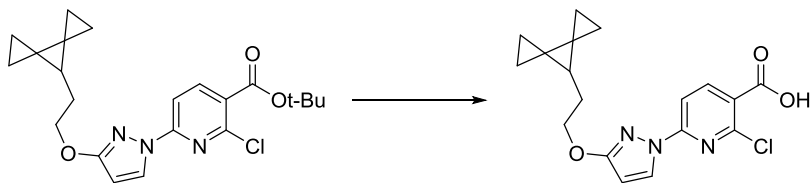


Una solución de (4R)-4-[3-(benciloxycarbonilamino)propil]-2,2-dimetil-pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (30.0 g, 76.8 mmol) en DCM (60 mL) se trató con HCl (96 mL de 4 M, 384 mmol) en dioxano y se agitó a temperatura ambiente hasta que se completó la reacción, después los solventes se eliminaron bajo vacío. El concentrado se particionó entre agua (180 mL) y MTBE (120 mL) y las fases se separaron. La fase acuosa se lavó con MTBE (120 mL). La fase acuosa se diluyó con MTBE (180 mL) y se basificó con NaOH (46 mL de 2 M, 92 mmol) (pH ~14). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con MTBE (120 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron (40 °C/20 torr) para proporcionar N-[3-[(3R)-5,5-dimetilpirrolidin-3-il]propil]carbamato de bencilo (15.2 g, 68 %) como un líquido incoloro.

Análisis por UPLC-MS: tR = 0.99 min/M + 1 = 291 (conforme a la estructura).

¹H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 7.43 – 7.23 (m, 5H), 5.09 (s, 2H), 4.79 (s, 1H), 3.26 – 3.05 (m, 3H), 2.55 (dd, J = 11.0, 8.0 Hz, 1H), 2.13 (dq, J = 15.5, 7.8 Hz, 1H), 1.79 (dd, J = 12.5, 8.0 Hz, 2H), 1.48 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.37 (ddd, J = 9.8, 7.2, 3.3 Hz, 2H), 1.18 (s, 3H), 1.12 (s, 4H).

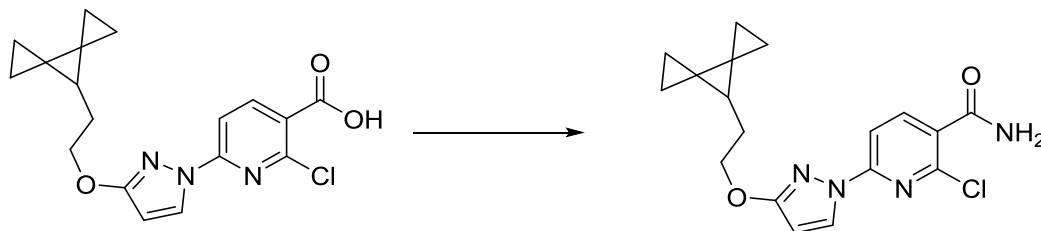
Etapas 3: Síntesis de ácido 2-cloro-6-(3-(2-(dispiro[2.0.2⁴.1³]heptan-7-il)etoxi)-1H-pirazol-1-il)nicotínico



5 A una solución de 2-cloro-6-[3-(2-dispiro[2.0.2⁴.1³]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxilato de *terc*-butilo (10.0 g, 24.0 mmol) en DCM (100 mL) se añadió ácido trifluoroacético (26 mL, 338 mmol). La reacción se agitó bajo gas nitrógeno a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar un sólido blanco. Al sólido blanco se añadió MTBE y la mezcla se concentró tres veces para dar ácido 2-cloro-6-[3-(2-dispiro[2.0.2⁴.1³]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxílico (9.00 g, 96 %). La NMR en bruto mostró MTBE y algunas impurezas iniciales.

¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ 13.61 (s, 1H), 8.50 – 8.32 (m, 2H), 7.72 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.17 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 4.24 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.82 (q, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.47 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 0.88 – 0.78 (m, 4H), 0.68 – 0.61 (m, 2H), 0.50 (ddd, *J* = 8.2, 4.5, 2.2 Hz, 2H).

15 **Etapas 4: Síntesis de 2-cloro-6-(3-(2-(dispiro[2.0.2⁴.1³]heptan-7-il)etoxi)-1*H*-pirazol-1-il)nicotinamida**



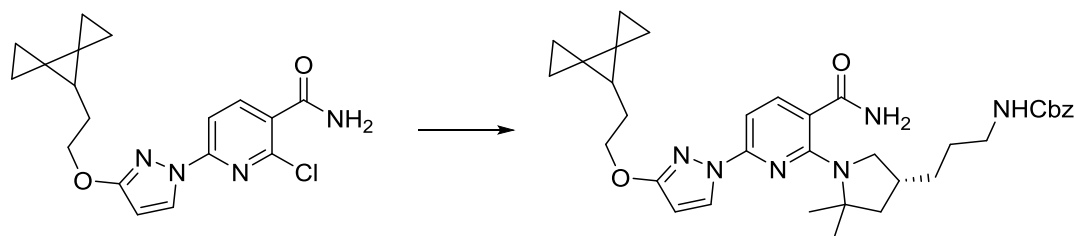
20 Una suspensión de ácido 2-cloro-6-[3-(2-dispiro[2.0.2⁴.1³]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxílico (7.5 g, 20.8 mmol) en 2-MeTHF (45 mL) y DMF (152 mg, 161 μL, 2.1 mmol) se agitó a temperatura ambiente y luego se añadió SOCl₂ (3.35 g, 2.05 mL, 28.1 mmol) y calentó a 40 °C. Una vez que se completó la reacción, la reacción se añadió a un matraz separado que contiene una solución enfriada de NH₄OH (de manera aproximada 28 mL de 14.8 M, 417 mmol) en agua (26 mL) mientras se mantenía la temperatura interna más abajo de 15 °C. Una vez que se completó la reacción (20 min) la mezcla se diluyó con MTBE (120 mL) y agua (60 mL) luego EtOAc (180 mL). Las fases se separaron y luego la fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró para proporcionar un polvo beige. El polvo se agitó con MTBE (50 mL; 7 VolEq) y se calentó para formar una suspensión y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. El sólido se recogió mediante filtración y luego se enjuagó con MTBE (2 x 5-mL) y se secó para proporcionar 2-cloro-6-[3-(2-

dispiro[2.0.2⁴.1³]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (6.70 g; 90 %) como un polvo blanquecino.

Análisis por HPLC: 98.6 % de AUC (272 nm)

¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ 8.38 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.13 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.24 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.82 (q, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.47 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 0.90 – 0.76 (m, 4H), 0.69 – 0.58 (m, 2H), 0.56 – 0.45 (m, 2H).

Etap 5: Síntesis de (R)-(3-(1-(3-carbamoil-6-(3-(2-(dispiro[2.0.2⁴.1³]heptan-7-il)etoxi)-1H-pirazol-1-il)piridin-2-il)-5,5-dimetilpirrolidin-3-il)propil)carbamato de bencilo



Una suspensión de 2-cloro-6-[3-(2-dispiro[2.0.2⁴.1³]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (5.0 g, 13.9 mmol), N-[3-[(3R)-5,5-dimetilpirrolidin-3-il]propil]carbamato de bencilo (4.86 g, 16.7 mmol), K₂CO₃ (de manera aproximada 5.8 g, 42 mmol), y ZnCl₂ (de manera aproximada 1.9 g, 14 mmol) en *n*-BuOAc (40 mL) se calentó a 120 °C hasta que se completó la reacción (~2.5 días).

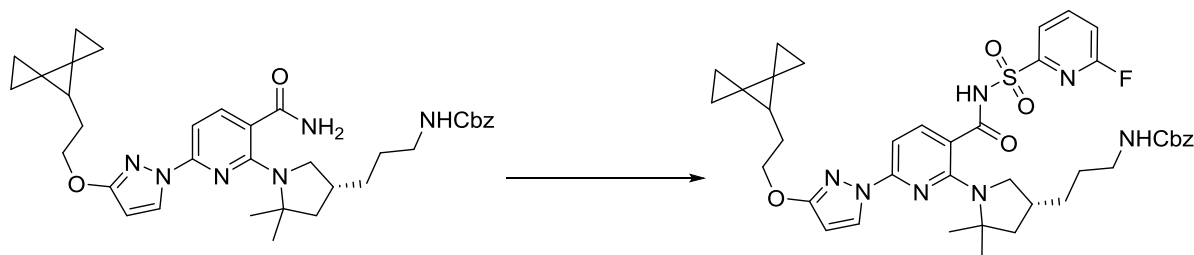
La suspensión se diluyó con EtOAc (60 mL) y se acidificó con HCl (de manera aproximada 42 mL de 2 M, 84 mmol); desgasificación de CO₂; pH ~1. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (60 mL); se combinaron las fases orgánicas y se lavaron con agua (60 mL), se secaron (Na₂SO₄), y se concentraron para proporcionar 14.0 g (164 %) de un líquido ámbar oscuro (*n*-BuOAc residual restante).

Diluido con DCM y purificado mediante cromatografía de columna ultrarrápida mediante la elución con EtOAc/hexanos. Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y se concentraron para proporcionar N-[3-[(3R)-1-[3-carbamoil-6-[3-(2-dispiro[2.0.2⁴.1³]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]-2-piridil]-5,5-dimetil-pirrolidin-3-il]propil]carbamato de bencilo (3.05 g; 36 %) como una espuma amarilla.

¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ 8.19 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.42 – 7.20 (m, 7H), 6.84 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.05 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.20 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.32 (t, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.19 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.01 (q, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.21 (s,

1H), 1.94 (dd, $J = 11.9, 5.6$ Hz, 1H), 1.81 (q, $J = 6.6$ Hz, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.53 – 1.23 (m, 6H), 0.90 – 0.77 (m, 4H), 0.67 – 0.60 (m, 2H), 0.53 – 0.46 (m, 2H).

Etapa 6: Síntesis de (R)-(3-(1-(6-(3-(2-(dispiro[2.0.2⁴.1³]heptan-7-il)etoxi)-1H-pirazol-1-il)-3-(((6-fluoropiridin-2-il)sulfonil)carbamoil)piridin-2-il)-5,5-dimetilpirrolidin-3-il)propil)carbamato de bencilo



Una solución de bencilo *N*-[3-[(3R)-1-[3-carbamoil-6-[3-(2-dispiro[2.0.2⁴.1³]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]-2-piridil]-5,5-dimetil-pirrolidin-3-il]propil]carbamato de bencilo (2.50 g, 4.08 mmol) en 2-MeTHF (15 mL) se enfrió a 0 - 5 °C y luego se añadió una solución de cloruro de 6-fluoropiridina-2-sulfonilo (de manera aproximada 1.19 g, 6.12 mmol) en 2-MeTHF (5 mL), seguida de 2-metilbutan-2-olato de litio (3.3 mL de 40 % p/p, 10.2 mmol) por 15 min mientras se mantenía la temperatura de reacción más abajo de 5 °C. El análisis mostró ~10 - 15 % de material de partida sin reaccionar, por lo que se añadió una porción adicional de cloruro de 6-fluoropiridina-2-sulfonilo (0,20 g, 1.0 mmol), seguido de 2-metilbutan-2-olato de litio (330 µL de 40 % p/p, 1.0 mmol). La mezcla se agitó hasta que se completó la reacción (~20 min) después se particionó entre EtOAc (20 mL) y HCl (12 mL de 1 M, 12 mmol). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua (10 mL), después se secó (Na₂SO₄) y se concentró para proporcionar un viscoso/espuma marrón. La purificación mediante cromatografía en columna de fase normal (gradiente EtOAc/hexanos) seguida de cromatografía en columna de fase inversa (gradiente CH₃CN/H₂O) proporcionó *N*-[3-[(3R)-1-[6-[3-(2-dispiro[2.0.2⁴.1³]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]-3-[(6-fluoro-2-piridil)sulfonilcarbamoil]-2-piridil]-5,5-dimetil-pirrolidin-3-il]propil]carbamato de bencilo (1.10 g; 35 %; 97+ % de AUC) como un polvo blanco.

Se disolvió una fracción menos pura (0.80 g; ~84 % de AUC) en EtOH caliente (~10 mL), se agitó y se dejó enfriar hasta TA. Después de ~10 min, se produjo la cristalización. La suspensión se agitó durante ~1 h y los sólidos se recogieron mediante filtración (jeringa frita). La torta de filtro se enjuagó con EtOH (3 mL) y el sólido se secó al aire/secó al vacío (55 °C) para proporcionar *N*-[3-[(3R)-1-[6-[3-(2-dispiro[2.0.2⁴.1³]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]-3-[(6-fluoro-2-

piridil)sulfonilcarbamoil]-2-piridil]-5,5-dimetil-pirrolidin-3-il]propil]carbamato de bencilo adicional (0.61 g; 76 % de recuperación) de un polvo blanco que fluye libremente.

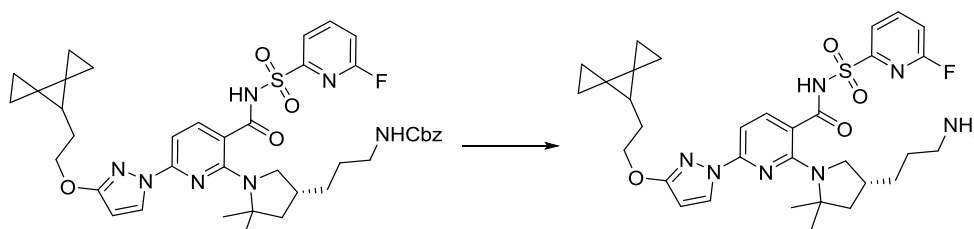
Análisis por HPLC: 95.2 % de AUC (272 nm).

Rendimiento total = 1.10 g + 0.61 g = 1.71 g (54 %).

5 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.34 (q, J = 7.8 Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 7.4, 2.0 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 4.2 Hz, 4H), 7.34 – 7.21 (m, 2H), 6.94 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.10 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.22 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.01 (hept, J = 6.7 Hz, 2H), 2.46 (dd, J = 10.4, 7.0 Hz, 1H), 2.13 (s, 1H), 1.89 (dd, J = 11.8, 5.5 Hz, 1H), 1.81 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 1.54 (s, 6H), 1.47 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 1.34 (td, J = 13.1, 12.6, 6.7 Hz, 3H), 1.17 (dt, J = 16.1, 5.2 Hz, 1H), 0.97 (dt, J = 13.4, 8.8 Hz, 1H), 0.89 – 0.75 (m, 4H), 0.71 – 0.57 (m, 2H), 0.56 – 0.41 (m, 2H).

^{19}F NMR (376 MHz, DMSO) -65.73.

Etap 7: Síntesis de (R)-2-(4-(3-aminopropil)-2,2-dimetilpirrolidin-1-il)-6-(3-(2-(dispiro[2.0.2⁴.1³]heptan-7-il)etoxi)-1H-pirazol-1-il)-N-((6-fluoropiridin-2-il)sulfonil)nicotinamida ((R)-53)

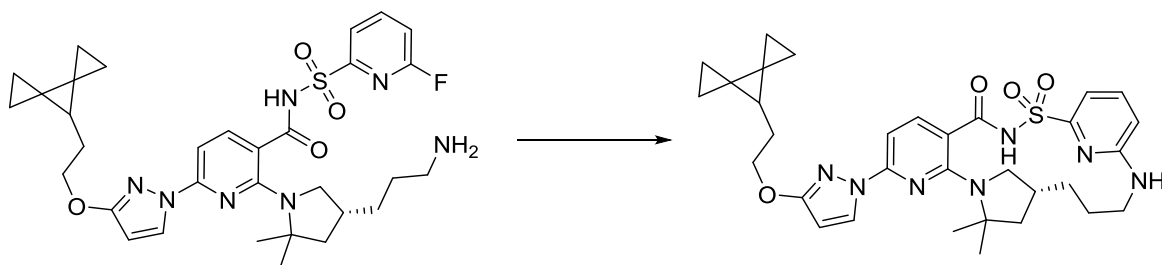


20 Una mezcla de *N*-[3-[(3*R*)-1-[6-[3-(2-dispiro[2.0.2⁴.1³]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]-3-[(6-fluoro-2-piridil)sulfonilcarbamoil]-2-piridil]-5,5-dimetil-pirrolidin-3-il]propil]carbamato de bencilo (1.00 g, 1.30 mmol) y Pd sobre carbono (69 mg de 10 % p/p) en MeOH (8 mL) se agitó bajo una atmósfera de H₂ (1 bar) a ~40 °C hasta que se completó la reacción (2.5 h). El catalizador se eliminó del
25 catalizador mediante filtración y el filtrado se concentró para proporcionar el bruto como un sólido/viscoso blanco. La purificación mediante columna ultrarrápida de fase inversa (gradiente CH₃CN/H₂O) seguida de una suspensión en MTBE (10 mL) proporcionó 2-[(4*R*)-4-(3-aminopropil)-2,2-dimetil-pirrolidin-1-il]-6-[3-(2-dispiro[2.0.2⁴.1³]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]-*N*-[(6-fluoro-2-piridil)sulfonil]piridin-3-carboxamida (190 mg; 23 %; 95.0 % de AUC) como polvo
30 blanco.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.15 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.11 (q, J = 7.9 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 7.4, 2.2 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 7.9 Hz, 1H),

6.01 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 4.20 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.15 (t, $J = 10.6$ Hz, 1H), 3.06 (dd, $J = 10.9$, 7.3 Hz, 1H), 2.82 (hept, $J = 7.2$, 6.3 Hz, 2H), 2.08 (s, 1H), 1.81 (q, $J = 6.5$ Hz, 2H), 1.55 (s, 5H), 1.51 (s, 3H), 1.47 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 1.42 – 1.27 (m, 3H), 1.26 – 1.15 (m, 1H), 0.83 (d, $J = 5.5$ Hz, 4H), 0.64 (dd, $J = 8.5$, 4.2 Hz, 2H), 0.50 (dd, $J = 8.5$, 4.0 Hz, 2H).

Etapa 8: Síntesis de (14*R*)-8-[3-(2-{dispiro[2.0.2⁴.1³]heptan-7-il}etoxi)-1*H*-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17.3.1.1¹¹,¹⁴.0⁵,¹⁰]tetracosa-1(22),5,7,9,19(23),20-hexaeno-2,2,4-triona



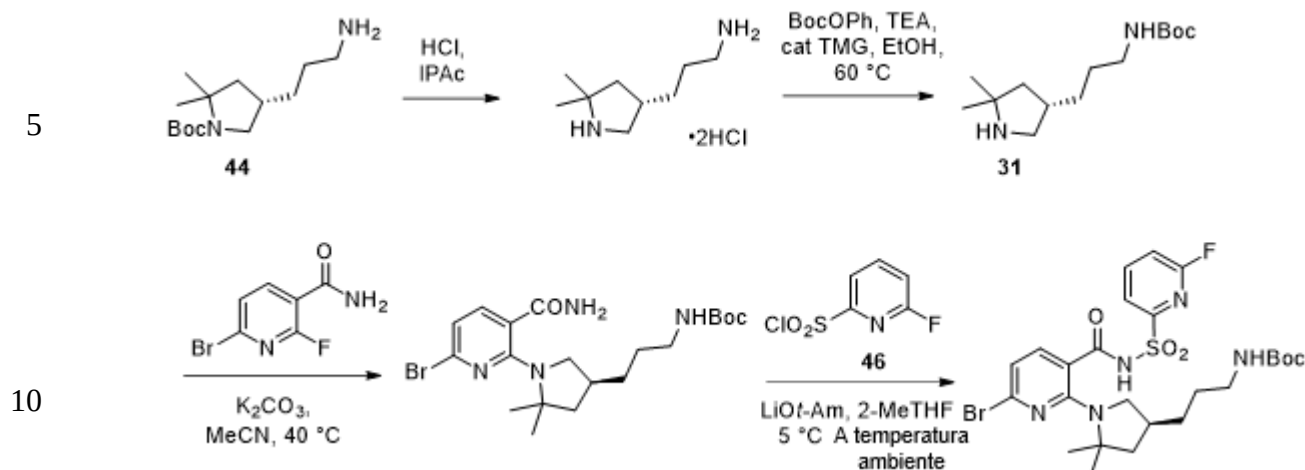
Una suspensión de 2-[(4*R*)-4-(3-aminopropil)-2,2-dimetil-pirrolidin-1-il]-6-[3-(2-dispiro[2.0.2⁴.1³]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]-*N*-[(6-fluoro-2-piridil)sulfonil]piridin-3-carboxamida (300 mg, 0.4704 mmol), K₂CO₃ (162.5 mg, 1.176 mmol), y MgCl₂ (44.79 mg, 0.4704 mmol) en DMSO (2.400 mL) se calentó a 80 °C durante ~6 h hasta que se consumió el material de partida. La suspensión se particionó entre EtOAc (12 mL) y HCl 0.5 M (4.7 mL, 2.35 mmol). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (6 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 2-mL), se secaron (Na₂SO₄), y se concentraron para proporcionar (14*R*)-8-[3-(2-{dispiro[2.0.2⁴.1³]heptan-7-il}etoxi)-1*H*-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17.3.1.1¹¹,¹⁴.0⁵,¹⁰]tetracosa-1(22),5,7,9,19(23),20-hexaeno-2,2,4-triona (262 mg; 90 %) como un sólido ambar.

El análisis por HPLC mostró 94.8 % de AUC con una traza (0.2 %) de material de partida sin reaccionar.

Análisis por UPLC-MS: $M + 1 = 618$ (conforme a la estructura).

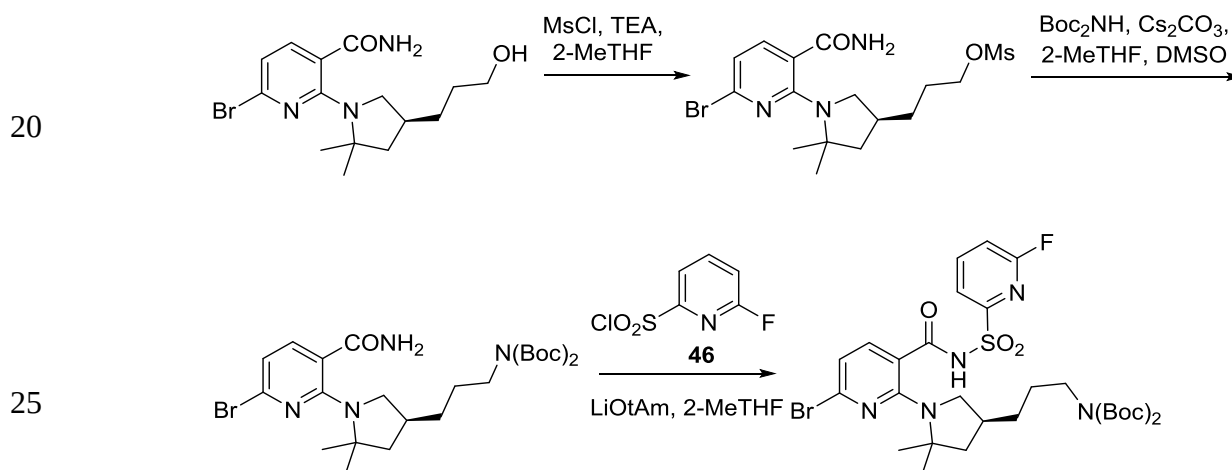
¹H NMR (500 MHz, DMSO- *d*₆) δ 12.52 (s, 1H), 8.21 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.59 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.12 – 6.83 (m, 3H), 6.72 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.09 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 4.22 (td, $J = 6.8$, 2.3 Hz, 2H), 4.04 – 3.84 (m, 1H), 3.16 (s, 1H), 2.96 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 2.70 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 2.13 (s, 1H), 1.84 (dq, $J = 20.2$, 6.6, 5.9 Hz, 4H), 1.70 – 1.40 (m, 10H), 1.32 (q, $J = 12.2$ Hz, 1H), 0.90 – 0.75 (m, 4H), 0.65 (dd, $J = 8.6$, 4.2 Hz, 2H), 0.51 (dd, $J = 8.5$, 4.2 Hz, 2H).

Ejemplo 21: Síntesis de (S)-(3-(1-(6-bromo-3-(((6-fluoropiridin-2-il)sulfonyl)carbamoil)piridin-2-il)-5,5-dimetilpirrolidin-3-il)propil)carbamato de *tert*-butilo



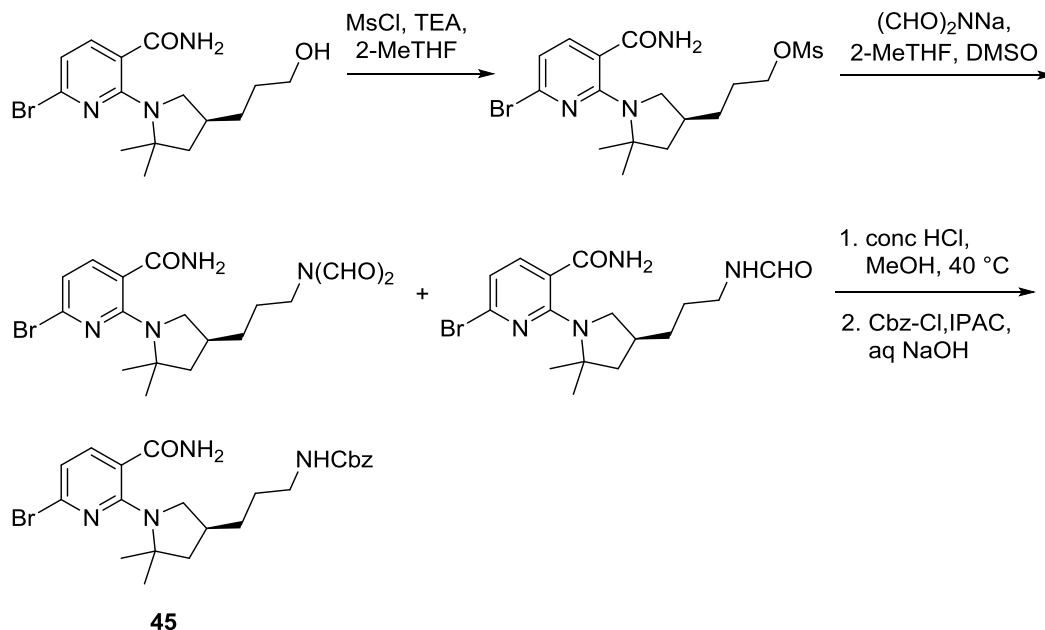
Un método para preparar (S)-(3-(1-(6-bromo-3-(((6-fluoropiridin-2-il)sulfonyl)carbamoil)piridin-2-il)-5,5-dimetilpirrolidin-3-il)propil)carbamato de *tert*-butilo se muestra en el esquema más arriba. En algunas modalidades, N y O pueden tener uno o más grupos protectores seleccionados de un intervalo de grupos protectores que en la presente descripción se describen.

Ejemplo 22: Síntesis de (S)-6-bromo-2-(4-(3-(bis-Boc-amino)propil)-2,2-dimetilpirrolidin-1-il)-N-((6-fluoropiridin-2-il)sulfonyl)nicotinamida



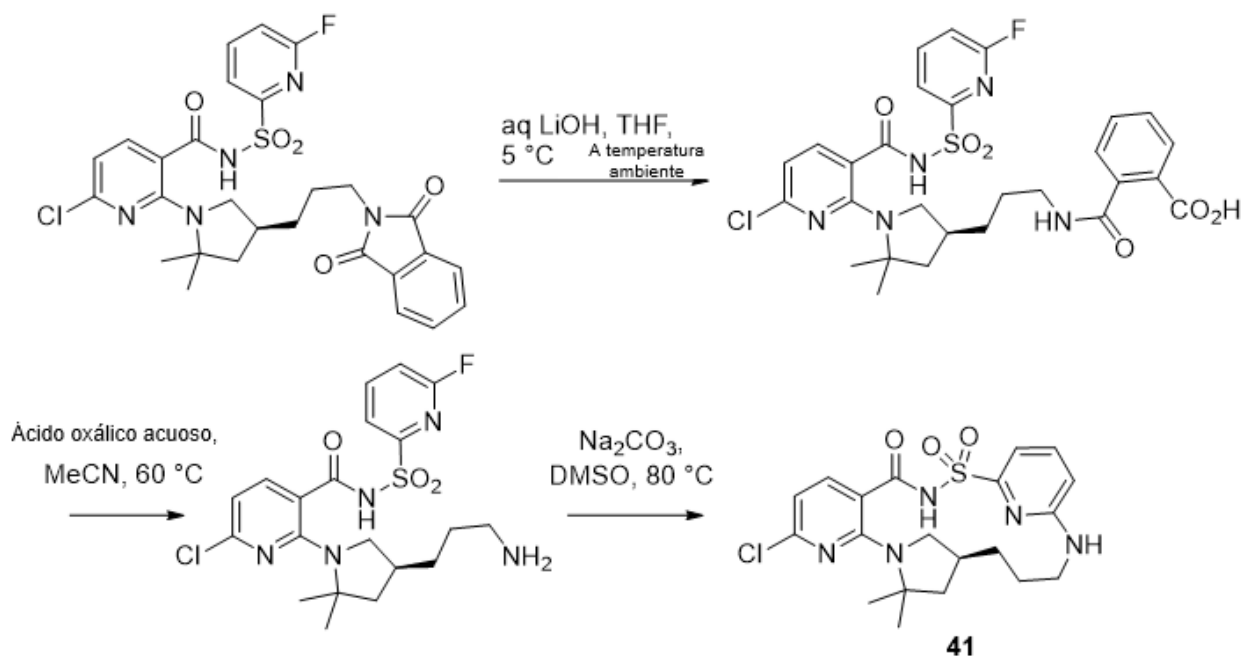
Un método para preparar (S)-6-bromo-2-(4-(3-(bis-Boc-amino)propil)-2,2-dimetilpirrolidin-1-il)-N-((6-fluoropiridin-2-il)sulfonyl)nicotinamida se muestra en el esquema más arriba. En algunas modalidades, N y O pueden tener uno o más grupos protectores seleccionados de un intervalo de grupos protectores que en la presente descripción se describen.

Ejemplo 23: Síntesis de (S)-3-(1-(6-bromo-3-carbamoylpiridin-2-il)-5,5-dimetilpirrolidin-3-il)propil)carbamato de bencilo (45)



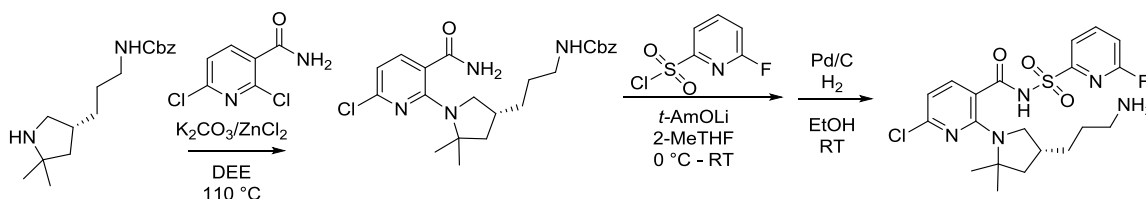
15 Un método alternativo para preparar el compuesto **45** se muestra en el esquema más arriba. En algunas modalidades, N y O pueden tener uno o más grupos protectores seleccionados de un intervalo de grupos protectores que en la presente descripción se describen.

Ejemplo 24: Síntesis de (13S)-26-cloro-15,15-dimetil-5-tia-4,7-diaza-2(2,3),6(2,6)-dipiridina-1(1,3)-pirrolidinaciclodecafan-3-ona 5,5-dióxido (41)



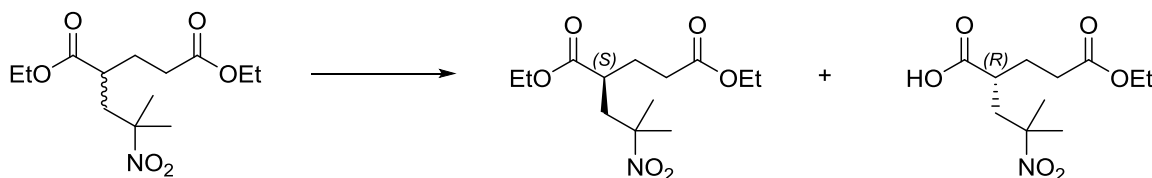
Un método para preparar el compuesto **41** se muestra en el esquema más arriba. En algunas modalidades, N y O pueden tener uno o más grupos protectores seleccionados de un intervalo de grupos protectores que en la presente descripción se describen.

Ejemplo 25: Síntesis de (R)-2-(4-(3-aminopropil)-2,2-dimetilpirrolidin-1-il)-6-cloro-N-((6-fluoropiridin-2-il)sulfonyl)nicotinamida



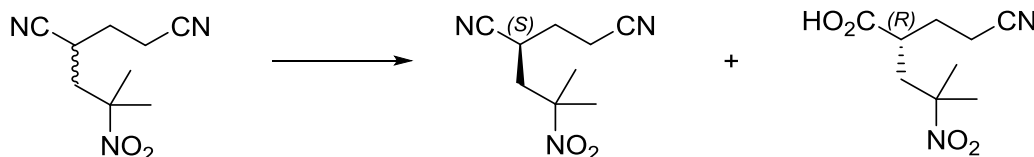
Un método para preparar (R)-2-(4-(3-aminopropil)-2,2-dimetilpirrolidin-1-il)-6-cloro-N-((6-fluoropiridin-2-il)sulfonyl)nicotinamida se muestra en el esquema más arriba. En algunas modalidades, N y O pueden tener uno o más grupos protectores seleccionados de un intervalo de grupos protectores que en la presente descripción se describen.

Ejemplo 26: Resolución enzimática del diéster de 2-(2-metil-2-nitropropil)pentanedioato de dietilo



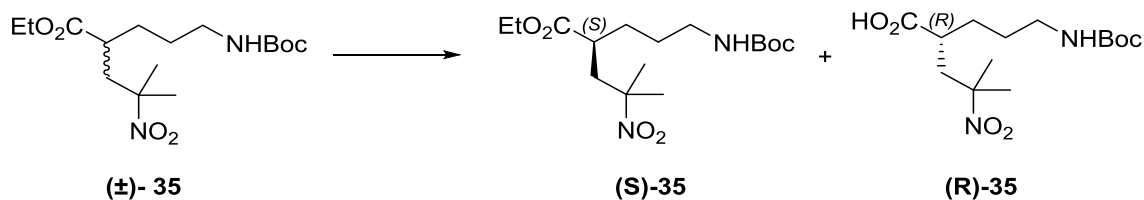
Un método para la resolución quiral de 2-(2-metil-2-nitropropil)pentanodioato de dietilo se muestra en el esquema más arriba. En algunas modalidades, O puede tener uno o más grupos protectores seleccionados de un intervalo de grupos protectores que en la presente descripción se describen.

Ejemplo 27: Resolución enzimática del dinitrilo de 2-(2-metil-2-nitropropil)pentanodinitrilo



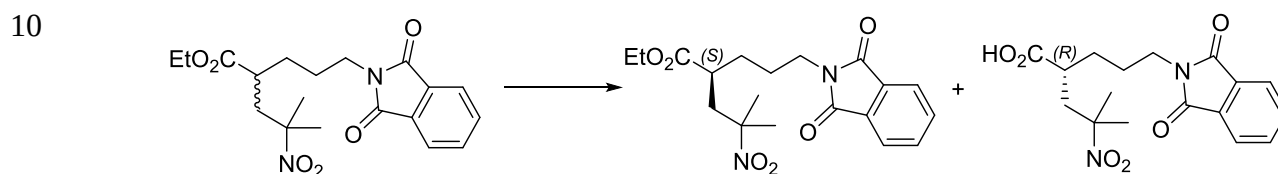
Un método para la resolución quiral de 2-(2-metil-2-nitropropil)pentanodinitrilo se muestra en el esquema más arriba.

Ejemplo 28: Resolución enzimática del éster de 2-(3-((terc-butoxicarbonil)amino)propil)-4-metil-4-nitropentanoato de etilo (35)



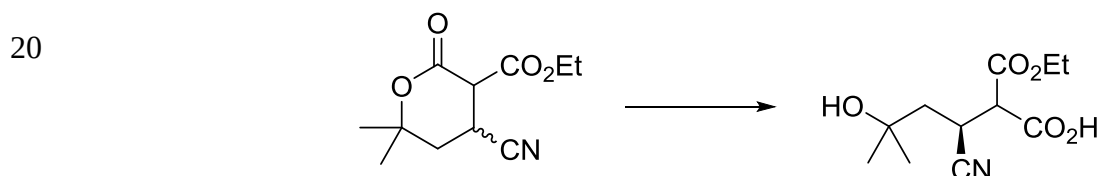
5 Un método para la resolución quiral del compuesto **35** se muestra en el esquema más arriba. En algunas modalidades, N y O pueden tener uno o más grupos protectores seleccionados de un intervalo de grupos protectores que en la presente descripción se describen.

Ejemplo 29: Resolución enzimática del éster de 2-(3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)propil)-4-metil-4-nitropentanoato de etilo



10 Un método para la resolución quiral de 2-(3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)propil)-4-metil-4-nitropentanoato de etilo se muestra en el esquema más arriba. En algunas modalidades, N y O pueden tener uno o más grupos protectores seleccionados de un intervalo de grupos protectores que en la presente descripción se describen.

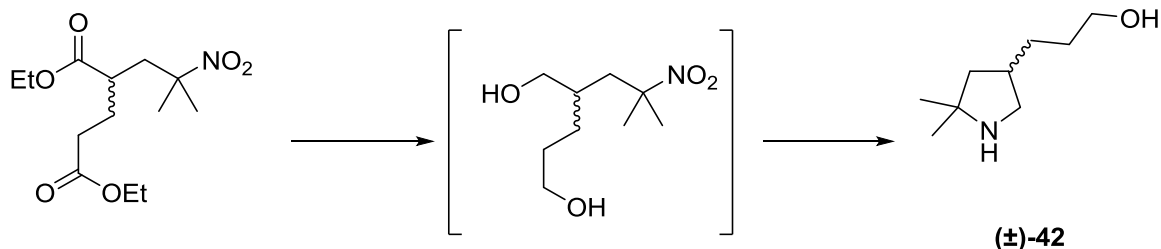
Ejemplo 30: Abertura enantioselectiva del anillo de 4-ciano-6,6-dimetil-2-oxotetrahidro-2H-piran-3-carboxilato de etilo



20 Un método para la resolución quiral de 4-ciano-6,6-dimetil-2-oxotetrahidro-2H-piran-3-carboxilato de etilo se muestra en el esquema más arriba. En algunas modalidades, O puede tener uno o más grupos protectores seleccionados de un intervalo de grupos protectores que en la presente descripción se describen.

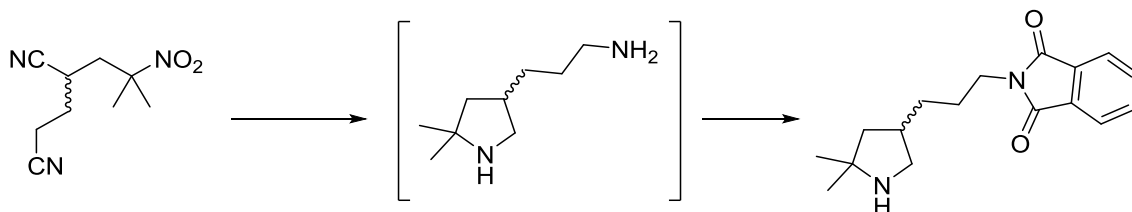
Ejemplo 31: Síntesis de 3-(5,5-dimetilpirrolidin-3-il)propan-1-ol ((±)-42)

30



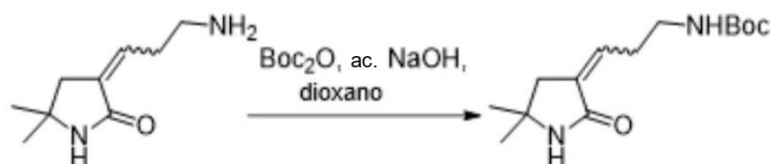
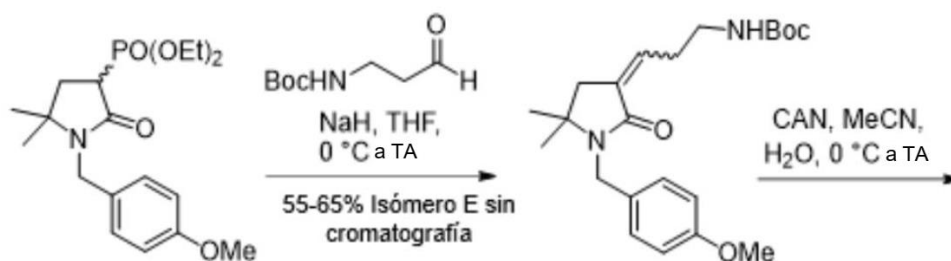
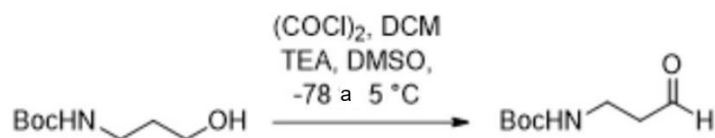
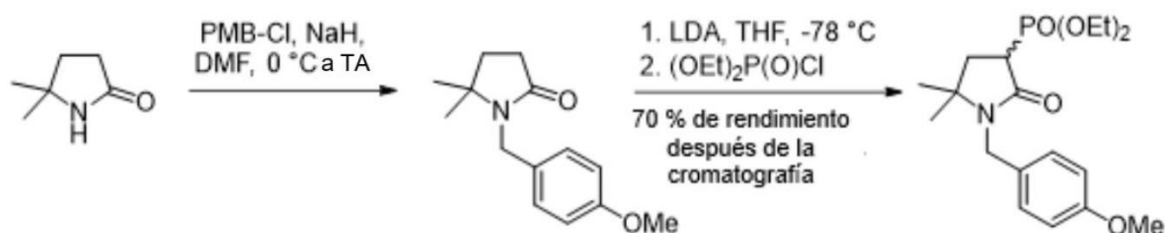
Un método para la resolución quiral de 2-(2-metil-2-nitropropil)pentanodioato de dietilo se muestra en el esquema más arriba. En algunas modalidades, N y O pueden tener uno o más grupos protectores seleccionados de un intervalo de grupos protectores que en la presente descripción se describen.

Ejemplo 32: Síntesis de 2-(3-(5,5-dimetilpirrolidin-3-il)propil)isoindolin-1,3-diona



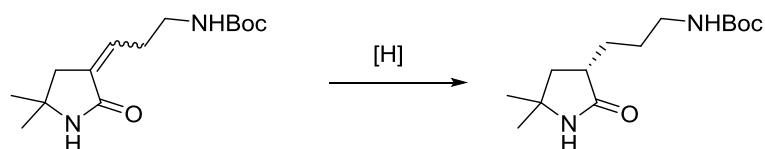
Un método para la resolución quiral de 2-(2-metil-2-nitropropil)pentanodinitrilo se muestra en el esquema más arriba. En algunas modalidades, N y O pueden tener uno o más grupos protectores seleccionados de un intervalo de grupos protectores que en la presente descripción se describen.

Ejemplo 33: Síntesis de (3-(5,5-dimetil-2-oxopirrolidin-3-ilideno)propil)carbamato de *terc*-butilo



Un método para preparar (3-(5,5-dimetil-2-oxopirrolidin-3-ilideno)propil)carbamato de *terc*-butilo se muestra en el esquema más arriba. En algunas modalidades, N y O pueden tener uno o más grupos protectores seleccionados de un intervalo de grupos protectores que en la presente descripción se describen.

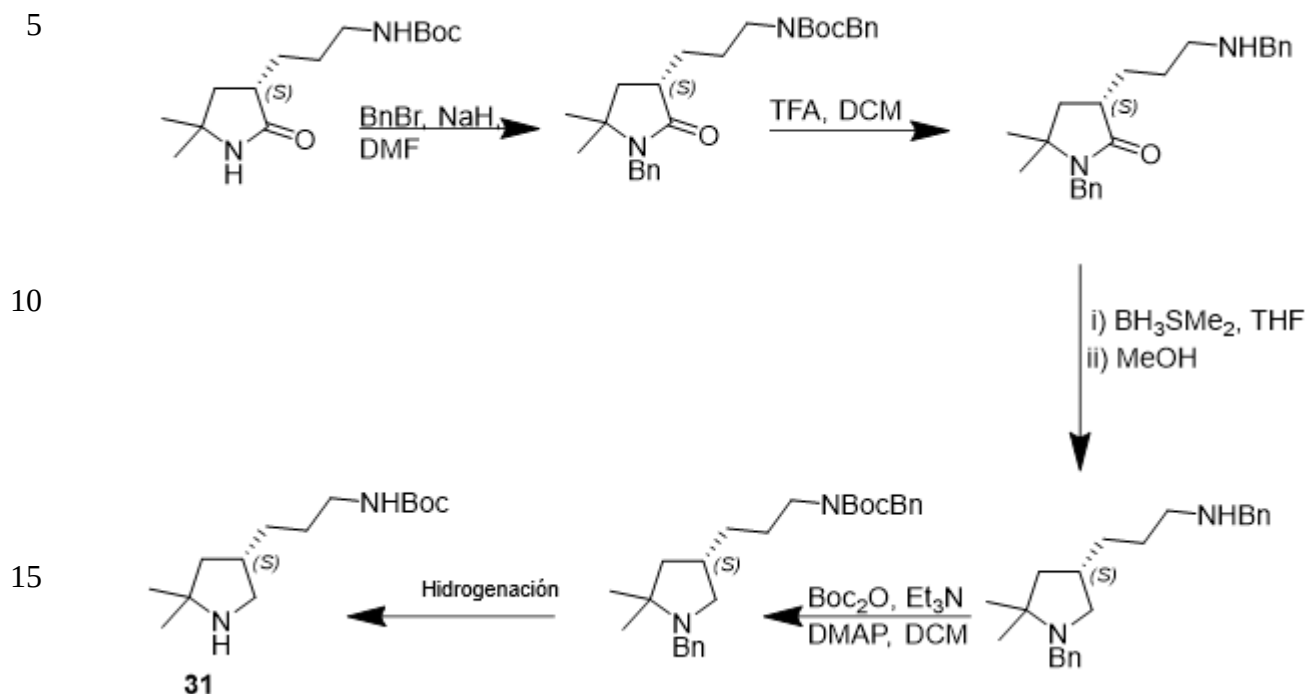
Ejemplo 34: Síntesis de (S)-(3-(5,5-dimetil-2-oxopirrolidin-3-il)propil)carbamato de *terc*-butilo



Un método para preparar (S)-(3-(5,5-dimetil-2-oxopirrolidin-3-il)propil)carbamato de *terc*-butilo se muestra en el esquema más arriba. En algunas modalidades, N y O pueden tener uno o más grupos

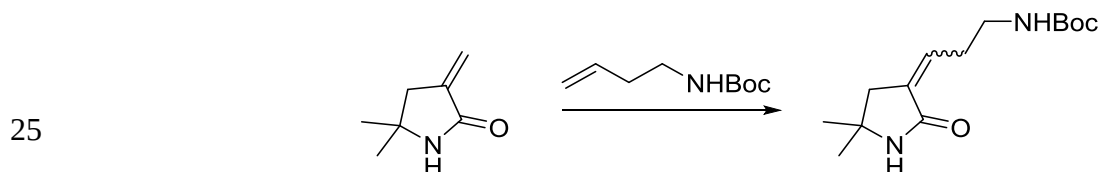
protectores seleccionados de un intervalo de grupos protectores que en la presente descripción se describen.

Ejemplo 35: Síntesis de (S)-(3-(5,5-dimetilpirrolidin-3-il)propil)carbamato de *tert*-butilo (31)



Un método para preparar el compuesto **31** se muestra en el esquema más arriba. En algunas modalidades, N y O pueden tener uno o más grupos protectores seleccionados de un intervalo de grupos protectores que en la presente descripción se describen.

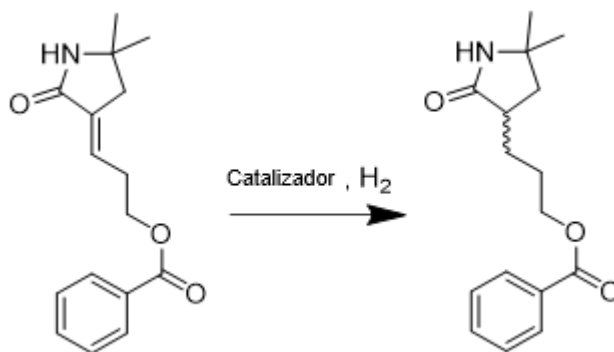
Ejemplo 36: Síntesis de (3-(5,5-dimetil-2-oxopirrolidin-3-ilideno)propil)carbamato de *tert*-butilo



Un método para preparar (3-(5,5-dimetil-2-oxopirrolidin-3-ilideno)propil)carbamato de *tert*-butilo se muestra en el esquema más arriba. En algunas modalidades, N y O pueden tener uno o más grupos protectores seleccionados de un intervalo de grupos protectores que en la presente descripción se describen.

Ejemplo 37: Síntesis de benzoato de 3-(5,5-dimetil-2-oxopirrolidin-3-il)propilo

5

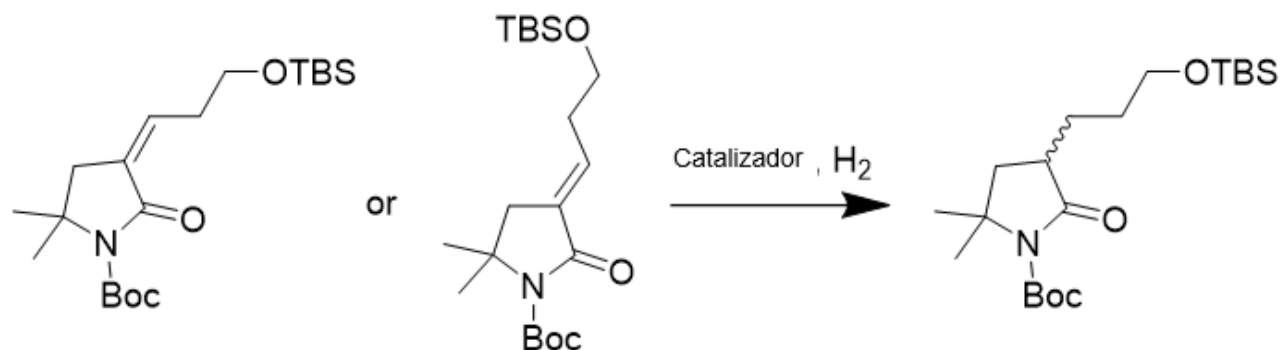


10

Un método para preparar benzoato de 3-(5,5-dimetil-2-oxopirrolidin-3-il)propil se muestra en el esquema más arriba. En algunas modalidades, N y O pueden tener uno o más grupos protectores seleccionados de un intervalo de grupos protectores que en la presente descripción se describen.

Ejemplo 38: Síntesis de 4-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)propil)-2,2-dimetil-5-oxopirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

15



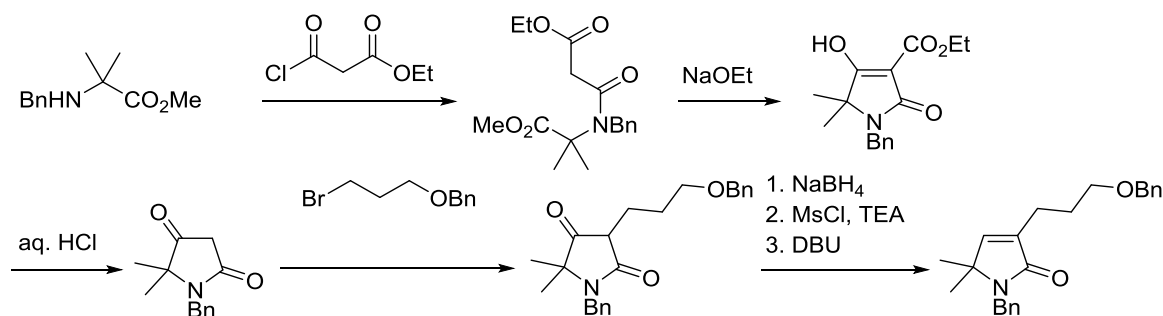
20

Un método para preparar 4-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)propil)-2,2-dimetil-5-oxopirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo se muestra en el esquema más arriba. En algunas modalidades, N y O pueden tener uno o más grupos protectores seleccionados de un intervalo de grupos protectores que en la presente descripción se describen.

Ejemplo 39: Síntesis de 1-bencil-3-(3-(benciloxi)propil)-5,5-dimetil-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona

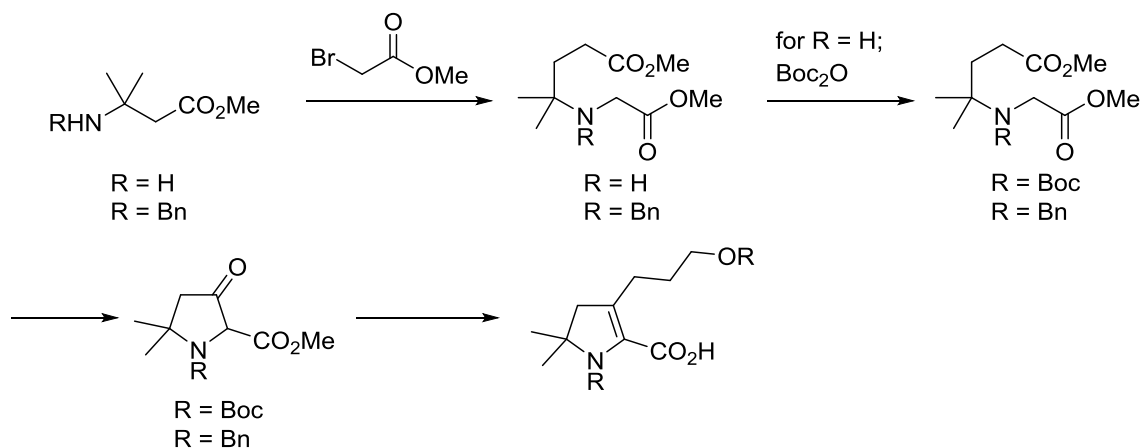
25

30



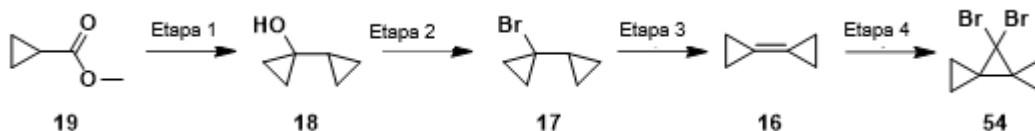
Un método para preparar 1-bencil-3-(3-(benciloxi)propil)-5,5-dimetil-1,5-dihidro-2*H*-pirrol-2-ona se muestra en el esquema más arriba. En algunas modalidades, N y O pueden tener uno o más grupos protectores seleccionados de un intervalo de grupos protectores que en la presente descripción se describen.

5 Ejemplo 40: Síntesis de la pirrolina



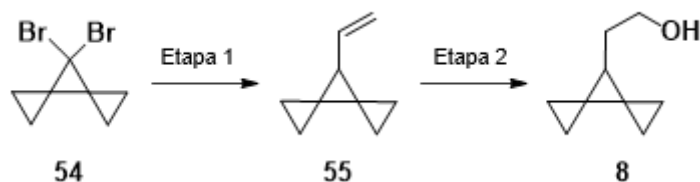
Un método para preparar la pirrolina se muestra en el esquema más arriba. En algunas modalidades, N y O pueden tener uno o más grupos protectores seleccionados de un intervalo de grupos protectores que en la presente descripción se describen.

Ejemplo 41: Síntesis de 7,7-dibromodispiro[2.0.2^{4.1}]³heptano (54)



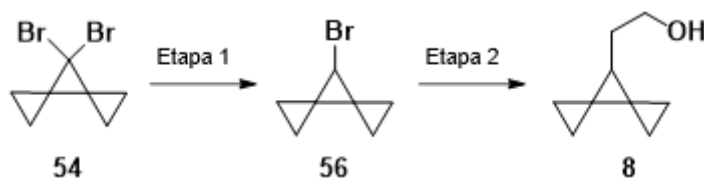
El compuesto **18** se preparó mediante la reacción del compuesto **19** con $\text{Ti}(\text{Oi-Pr})_4$ y EtMgBr en presencia de MTBE a 20 °C hasta 25 °C durante 14 h. El compuesto **17** se preparó mediante la reacción del compuesto **18** con PPh_3 , Br_2 , y piridina en presencia de DCM a -30 °C hasta 15 °C durante 14 h, y luego se destiló la mezcla de reacción. El compuesto **16** se preparó mediante la reacción del compuesto **17** con KOt-Bu en presencia de DMSO a 20 °C hasta 25 °C durante 16 h. El compuesto **54** se preparó mediante la reacción del compuesto **16** con KOt-Bu y CHBr_3 en presencia de heptano a 0 °C hasta ta durante 17-72 h.

Ejemplo 42: Síntesis alternativa de 2-(dispiro[2.0.2^{4.1}]³heptan-7-il)etan-1-ol (8)



El compuesto **55** se preparó mediante la reacción del compuesto **54** con bromuro de vinilomagnesio y yoduro de cobre(I) en presencia de THF a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ hasta $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 4 h. Luego, el compuesto **55** reaccionó con borano-THF, peróxido de hidrógeno, e hidróxido de sodio a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ para proporcionar el compuesto **8**.

Ejemplo 43: Síntesis alternativa de 2-(dispiro[2.0.2⁴.1³]heptan-7-il)etan-1-ol (8**)**



El compuesto **56** puede prepararse primero mediante la reacción del compuesto **54** con cloruro de *tert*-butilmagnesio y acetilacetato de hierro(III) a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$. Luego, el compuesto **56** puede tratarse en una primera etapa con metal de magnesio y yodo en presencia de THF a $50\text{ }^{\circ}\text{C}$, y en una segunda etapa con óxido de etileno y Li_2CuCl en presencia de THF a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, para proporcionar el compuesto **8**.

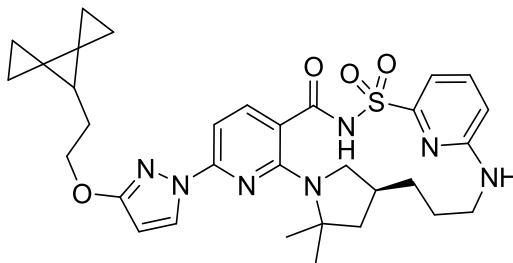
Otras modalidades

Todas las publicaciones y patentes a las que se refiere esta descripción se incorporan en la presente descripción como referencia en la misma extensión como si cada publicación individual o solicitud de patente se especificara e indicara individualmente para ser incorporada como referencia. En caso de que el significado de los términos en cualquiera de las patentes o publicaciones incorporadas como referencia entre en conflicto con el significado de los términos usados en esta descripción, el significado de los términos definidos en la descripción pretende ser el control.

La descripción anterior divulga y describe modalidades ilustrativas de esta descripción. Un experto en la técnica reconocerá fácilmente, de dicha discusión y de las reivindicaciones acompañantes, que pueden hacerse diversos cambios, modificaciones, y variaciones en las mismas sin apartarse del espíritu y alcance de esta descripción como se define en las siguientes reivindicaciones.

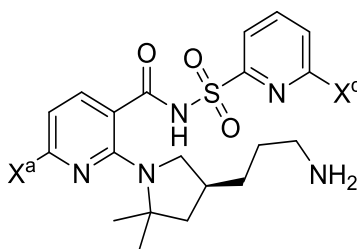
REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar el compuesto **I**:



Compuesto **I**,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende convertir un compuesto de la fórmula **(I)**:



(I),

o una sal del mismo, en el compuesto **I**, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

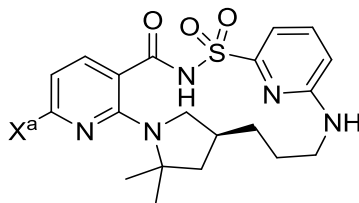
X^a se selecciona de F, Cl, Br, I, y $-\text{OSO}_2\text{R}$;

R se selecciona de -alquilo C_{1-10} , -haloalquilo C_{1-10} , y arilo opcionalmente sustituido con -alquilo C_{1-10} , -haloalquilo C_{1-10} , halo, o nitro; y

X^c se selecciona de F, Cl, Br, e I.

2. El método de la reivindicación 1, en donde la conversión del compuesto de la fórmula **(I)**, o una sal del mismo, en el compuesto **I**, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, comprende las etapas de:

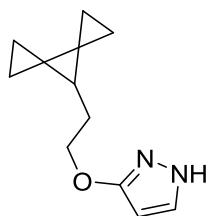
1) combinar el compuesto de la fórmula **(I)**, o una sal del mismo, con al menos una primera base para producir un compuesto de la fórmula **(II)**:



(II),

o una sal del mismo; y

2) combinar el compuesto de la fórmula (II), o una sal del mismo, con el compuesto 1:



1,

o una sal del mismo,

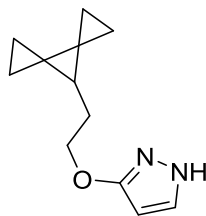
y al menos una segunda base para producir el compuesto I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde en el compuesto de la fórmula (II), o una sal del mismo:

X^a se selecciona de F, Cl, Br, I, y -OSO₂R; y

R se selecciona de -alquilo C₁₋₁₀, -haloalquilo C₁₋₁₀, y arilo opcionalmente sustituido con -alquilo C₁₋₁₀, -haloalquilo C₁₋₁₀, halo, o nitro.

3. El método de la reivindicación 1, en donde la conversión del compuesto de la fórmula (I), o una sal del mismo, en el compuesto I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, comprende combinar el compuesto de la fórmula (I), o una sal del mismo, con el compuesto 1:



1,

o una sal del mismo, y al menos una tercera base para producir el compuesto I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde en el compuesto de la fórmula (I), o una sal del mismo:

X^a se selecciona de F, Cl, Br, I, y -OSO₂R;

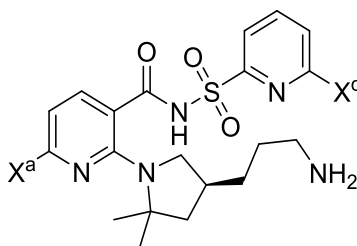
R se selecciona de -alquilo C₁₋₁₀, -haloalquilo C₁₋₁₀, y arilo opcionalmente sustituido con -alquilo C₁₋₁₀, -haloalquilo C₁₋₁₀, halo, o nitro; y

X^c se selecciona de F, Cl, Br, e I.

5

4. El método de la reivindicación 1, en donde el compuesto de la fórmula **(I)**:

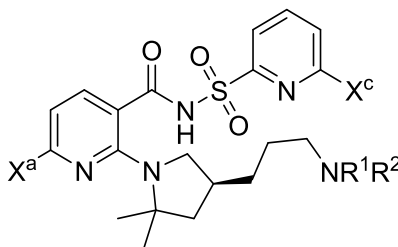
10



(I),

o una sal del mismo, se prepara mediante la conversión de un compuesto de la fórmula **(III)**:

15



(III),

20 o una sal del mismo, en el compuesto de la fórmula **(I)**, o una sal del mismo, en donde en el compuesto de la fórmula **(III)**, o una sal del mismo:

X^a se selecciona de F, Cl, Br, I, y -OSO₂R;

R se selecciona de -alquilo C₁₋₁₀, -haloalquilo C₁₋₁₀, y arilo opcionalmente sustituido con -alquilo C₁₋₁₀, -haloalquilo C₁₋₁₀, halo, o nitro;

25 X^c se selecciona de F, Cl, Br, e I; y

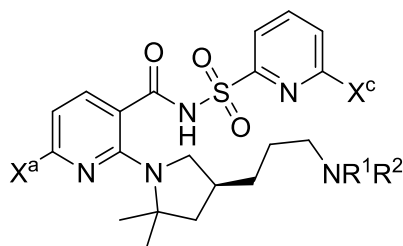
en donde:

R¹ es hidrógeno y R² es un grupo protector de nitrógeno monovalente;

R¹ y R² se seleccionan independientemente de los grupos protectores de nitrógeno monovalentes; o

30 R¹ y R², junto con los átomos a los que se unen, forman un grupo protector de nitrógeno.

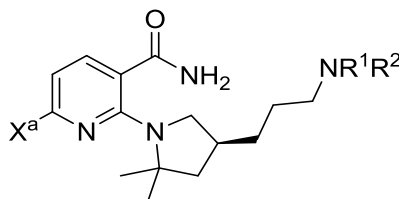
5. El método de la reivindicación 4, en donde el compuesto de la fórmula **(III)**:



5

(III),

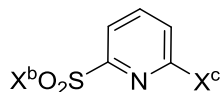
o una sal del mismo, se prepara mediante la combinación de un compuesto de la fórmula (IV):



10

(IV),

o una sal del mismo, con un compuesto de la fórmula (V):



15

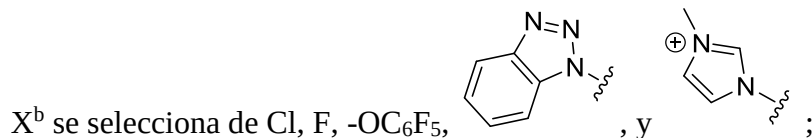
(V),

o una sal del mismo, para producir el compuesto de la fórmula (III), o una sal del mismo, en donde:

X^a se selecciona de F, Cl, Br, I, y $-\text{OSO}_2\text{R}$;

20

R se selecciona de -alquilo C_{1-10} , -haloalquilo C_{1-10} , y arilo opcionalmente sustituido con -alquilo C_{1-10} , -haloalquilo C_{1-10} , halo, o nitro



X^b se selecciona de Cl, F, $-\text{OC}_6\text{F}_5$,

, y

25

X^c se selecciona de F, Cl, Br, e I; y

en donde:

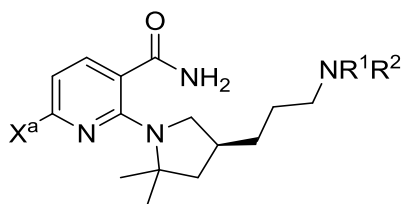
R^1 es hidrógeno y R^2 es un grupo protector de nitrógeno monovalente;

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de los grupos protectores de nitrógeno monovalentes; o

30

R^1 y R^2 , junto con los átomos a los que se unen, forman un grupo protector de nitrógeno.

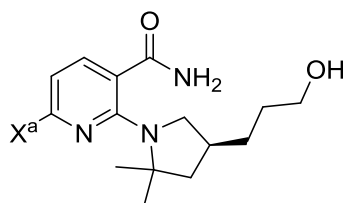
6. El método de la reivindicación 5, en donde el compuesto de la fórmula (IV):



5

(IV),

o una sal del mismo, se prepara mediante la conversión de un compuesto de la fórmula (VI):



10

(VI),

o una sal del mismo, en el compuesto de la fórmula (IV), o una sal del mismo,

en donde en el compuesto de la fórmula (VI), o una sal del mismo:

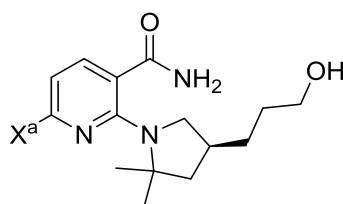
X^a se selecciona de F, Cl, Br, I, y -OSO₂R; y

15

R se selecciona de -alquilo C₁₋₁₀, -haloalquilo C₁₋₁₀, y arilo opcionalmente sustituido con -alquilo C₁₋₁₀, -haloalquilo C₁₋₁₀, halo, o nitro.

7. El método de la reivindicación 6, en donde el compuesto de la fórmula (VI):

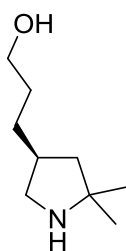
20



(VI),

o una sal del mismo, se prepara mediante la combinación del compuesto 2:

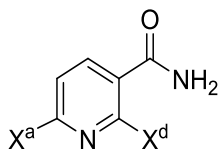
25



30

2,

o una sal del mismo, con un compuesto de la fórmula (VII):



(VII),

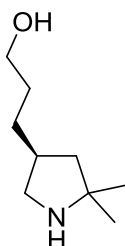
5 o una sal del mismo, para producir el compuesto de la fórmula (VI), o una sal del mismo, en donde en el compuesto de la fórmula (VII), o una sal del mismo:

X^a se selecciona de F, Cl, Br, I, y $-\text{OSO}_2\text{R}$;

R se selecciona de -alquilo C_{1-10} , -haloalquilo C_{1-10} , y arilo opcionalmente sustituido con -alquilo C_{1-10} , -haloalquilo C_{1-10} , halo, o nitro; y

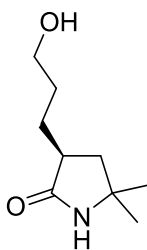
10 X^d se selecciona de F, Cl, Br, e I.

8. El método de la reivindicación 7, en donde el compuesto 2:



2,

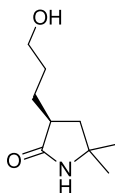
o una sal del mismo, se prepara mediante la conversión del compuesto 3:



3,

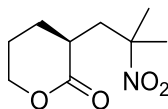
25 o una sal del mismo, en el compuesto 2, o una sal del mismo.

9. El método de la reivindicación 8, en donde el compuesto 3:



3,

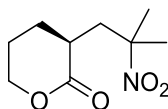
o una sal del mismo, se prepara mediante la conversión del compuesto **4**:



4,

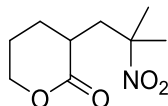
5 o una sal del mismo, en el compuesto **3**, o una sal del mismo.

10. El método de la reivindicación 9, en donde el compuesto **4**:



4,

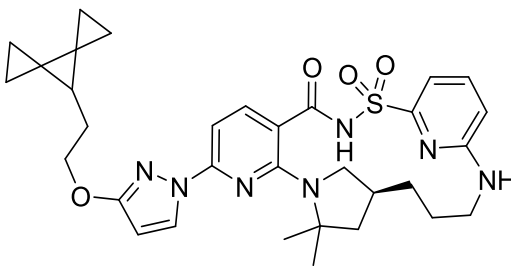
o una sal del mismo, se prepara mediante resolución quiral del compuesto ($\pm$)-**4**:



($\pm$)-**4**,

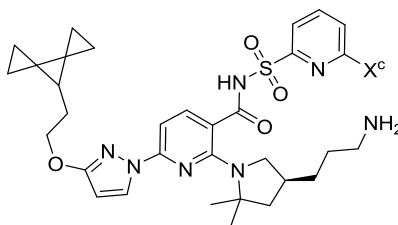
o una sal del mismo.

11. Un método para preparar el compuesto **I**:



Compuesto **I**,

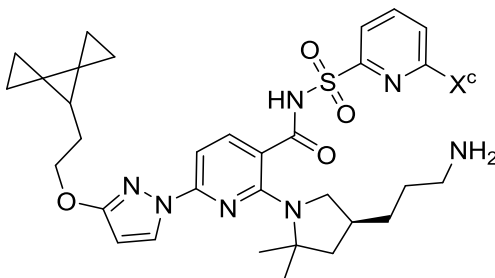
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende convertir un compuesto de la fórmula (**VIII**):



(**VIII**),

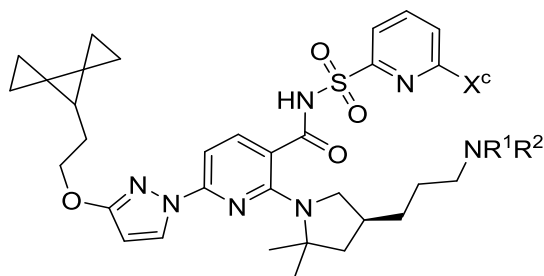
o una sal del mismo, en el compuesto **I**, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde en el compuesto de la fórmula **(VIII)**, o una sal del mismo, X^c se selecciona de F, Cl, Br, e I.

5 12. El método de la reivindicación 11, en donde el compuesto de la fórmula **(VIII)**:



(VIII),

o una sal del mismo, se prepara mediante la conversión de un compuesto de la fórmula **(IX)**:



(IX),

o una sal del mismo, en el compuesto de la fórmula **(VIII)**, o una sal del mismo, en donde en el compuesto de la fórmula **(IX)**, o una sal del mismo:

X^c se selecciona de F, Cl, Br, e I; y

en donde:

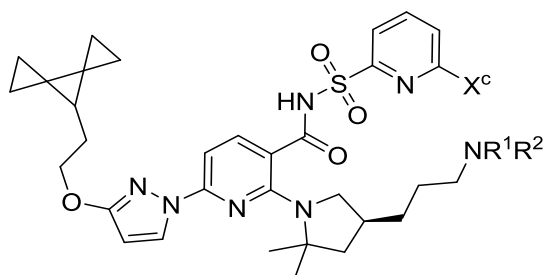
R^1 es hidrógeno y R^2 es un grupo protector de nitrógeno monovalente;

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de los grupos protectores de nitrógeno monovalentes; o

R^1 y R^2 , junto con los átomos a los que se unen, forman un grupo protector de nitrógeno.

13. El método de la reivindicación 12, en donde el compuesto de la fórmula **(IX)**:

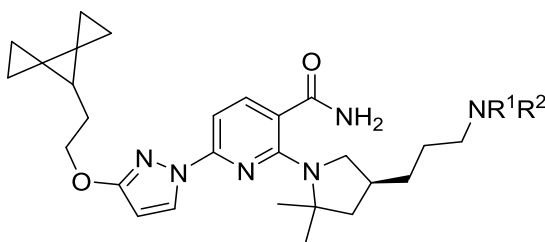
5



(IX),

o una sal del mismo, se prepara mediante la combinación de un compuesto de la fórmula (X):

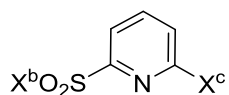
10



(X),

o una sal del mismo, con un compuesto de la fórmula (V):

15



(V),

o una sal del mismo, para producir el compuesto de la fórmula (IX), o una sal del mismo, en donde en el compuesto de la fórmula (X), o una sal del mismo:

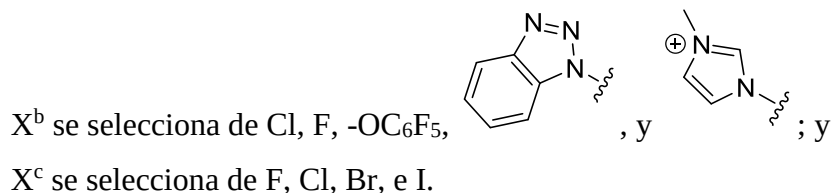
20

R^1 es hidrógeno y R^2 es un grupo protector de nitrógeno monovalente;

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de los grupos protectores de nitrógeno monovalentes; o

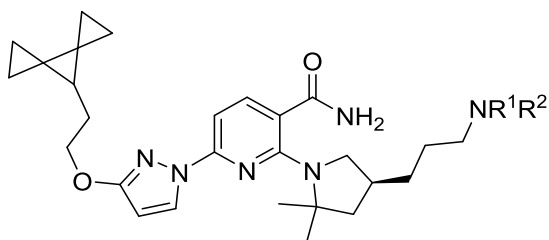
R^1 y R^2 , junto con los átomos a los que se unen, forman un grupo protector de nitrógeno; y en donde en el compuesto de la fórmula (V), o una sal del mismo:

25



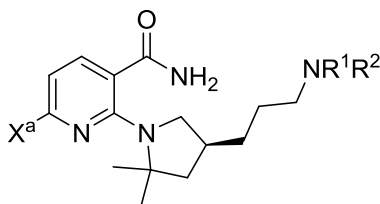
30

14. El método de la reivindicación 13, en donde el compuesto de la fórmula (X):



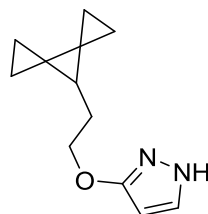
(X),

o una sal del mismo, se prepara mediante la combinación de un compuesto de la fórmula (IV):



(IV),

o una sal del mismo, con el compuesto 1:



1

o una sal del mismo, para producir el compuesto de la fórmula (X), o una sal del mismo, en donde en el compuesto de la fórmula (IV), o una sal del mismo:

X^a se selecciona de F, Cl, Br, I, y -OSO₂R;

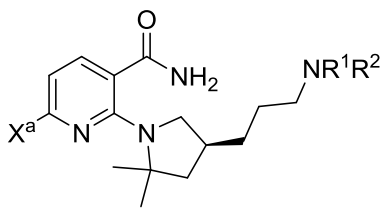
R se selecciona de -alquilo C₁₋₁₀, -haloalquilo C₁₋₁₀, y arilo opcionalmente sustituido con -alquilo C₁₋₁₀, -haloalquilo C₁₋₁₀, halo, o nitro; y en donde:

R¹ es hidrógeno y R² es un grupo protector de nitrógeno monovalente;

R¹ y R² se seleccionan independientemente de los grupos protectores de nitrógeno monovalentes; o

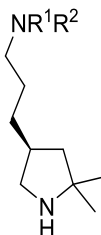
R¹ y R², junto con los átomos a los que se unen, forman un grupo protector de nitrógeno.

15. El método de la reivindicación 14, en donde el compuesto de la fórmula (IV):



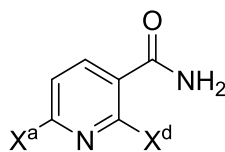
5 (IV),

o una sal del mismo, se prepara mediante la combinación de un compuesto de la fórmula (XI):



10 (XI),

o una sal del mismo, con un compuesto de la fórmula (VII):



15 (VII),

o una sal del mismo, para producir el compuesto de la fórmula (IV), o una sal del mismo, en donde en el compuesto de la fórmula (XI), o una sal del mismo:

20 R^1 es hidrógeno y R^2 es un grupo protector de nitrógeno monovalente;

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de los grupos protectores de nitrógeno monovalentes; o

R^1 y R^2 , junto con los átomos a los que se unen, forman un grupo protector de nitrógeno; y en donde en el compuesto de la fórmula (VII), o una sal del mismo:

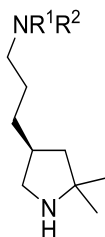
25 X^a se selecciona de F, Cl, Br, I, y $-\text{OSO}_2\text{R}$;

R se selecciona de -alquilo C_{1-10} , -haloalquilo C_{1-10} , y arilo opcionalmente sustituido con -alquilo C_{1-10} , -haloalquilo C_{1-10} , halo, o nitro; y

X^d se selecciona de F, Cl, Br, e I.

30 16. El método de la reivindicación 15, en donde el compuesto de la fórmula (XI):

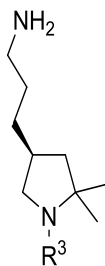
5



(XI),

o una sal del mismo, se prepara mediante la conversión de un compuesto de la fórmula (XII):

10



(XII),

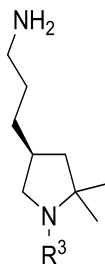
o una sal del mismo, en el compuesto de la fórmula (XI), o una sal del mismo,

15

en donde en el compuesto de la fórmula (XII), o una sal del mismo, R³ es un grupo protector de nitrógeno monovalente.

17. El método de la reivindicación 16, en donde el compuesto de la fórmula (XII):

20

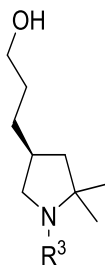


(XII),

25

o una sal del mismo, se prepara mediante la conversión del compuesto de la fórmula (XV):

30

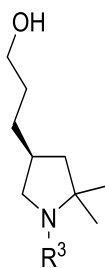


(XV),

o una sal del mismo, en el compuesto de la fórmula **(XII)**, o una sal del mismo, en donde en el compuesto de la fórmula **(XV)**, o una sal del mismo, R³ es un grupo protector de nitrógeno monovalente.

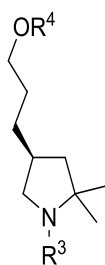
18. El método de la reivindicación 17, en donde la conversión del compuesto de la fórmula **(XV)**, o una sal del mismo, en el compuesto de la fórmula **(XII)**, o una sal del mismo, comprende las etapas de:

1) convertir el compuesto de la fórmula **(XV)**:



(XV),

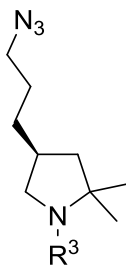
o una sal del mismo, en el compuesto de la fórmula **(XIV)**:



(XIV),

o una sal del mismo;

2) convertir el compuesto de la fórmula **(XIV)**, o una sal del mismo, en el compuesto de la fórmula **(XIII)**:



(XIII),

o una sal del mismo; y

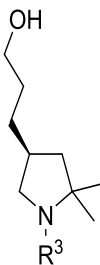
3) convertir el compuesto de la fórmula **(XIII)**, o una sal del mismo, en el compuesto de la fórmula **(XII)**, o una sal del mismo,

en donde en los compuestos de las fórmulas **(XIII)-(XV)**, o una sal de los mismos, R^3 es un grupo protector de nitrógeno monovalente; y en donde en el compuesto de la fórmula **(XIV)**, o una sal del mismo:

R^4 es $-SO_2R$; y

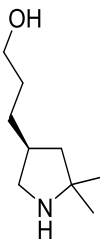
R se selecciona de -alquilo C_{1-10} , -haloalquilo C_{1-10} , y arilo opcionalmente sustituido con -alquilo C_{1-10} , -haloalquilo C_{1-10} , halo, o nitro.

19. El método de la reivindicación 18, en donde el compuesto de la fórmula **(XV)**:



(XV),

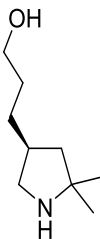
o una sal del mismo, se prepara mediante la conversión del compuesto **2**:



2,

o una sal del mismo, en el compuesto de la fórmula **(XV)**, o una sal del mismo.

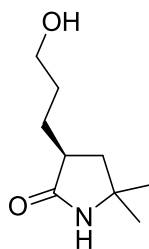
20. El método de la reivindicación 19, en donde el compuesto **2**:



2,

o una sal del mismo, se prepara mediante la conversión del compuesto **3**:

5

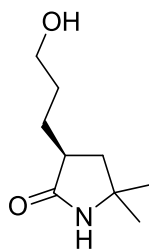


3,

o una sal del mismo, en el compuesto **2**, o una sal del mismo.

10 21. El método de la reivindicación 20, en donde el compuesto **3**:

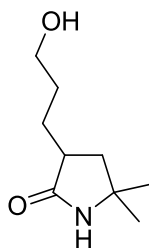
15



3,

o una sal del mismo, se prepara mediante resolución quiral del compuesto ($\pm$)-**3**:

20



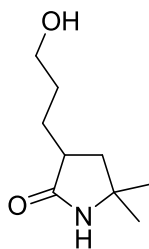
($\pm$)-**3,**

o una sal del mismo.

25

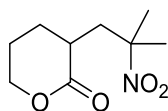
22. El método de la reivindicación 21, en donde el compuesto ($\pm$)-**3**:

30



($\pm$)-**3,**

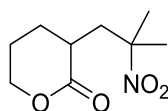
o una sal del mismo, se prepara mediante la conversión del compuesto (±)-4:



(±)-4,

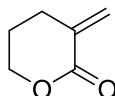
5 o una sal del mismo, en el compuesto (±)-3, o una sal del mismo.

23. El método de la reivindicación 22, en donde el compuesto (±)-4:



(±)-4,

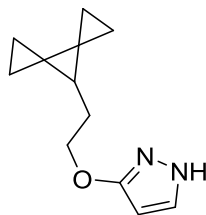
o una sal del mismo, se prepara mediante la combinación del compuesto 5:



5,

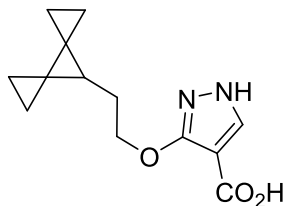
o una sal del mismo, con 2-nitropropano para producir el compuesto (±)-4, o una sal del mismo.

24. El método de la reivindicación 2, en donde el compuesto 1:



1,

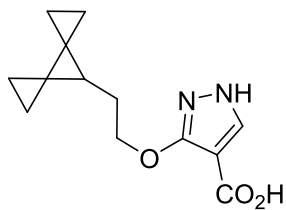
o una sal del mismo, se prepara mediante la conversión del compuesto 6:



6,

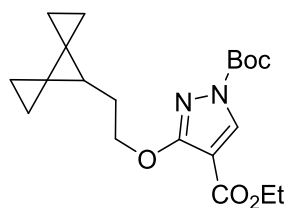
o una sal del mismo, en el compuesto 1, o una sal del mismo.

25. El método de la reivindicación 24, en donde el compuesto **6**:



6,

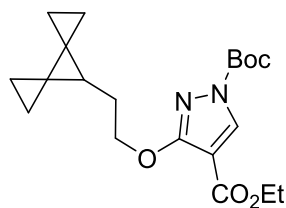
o una sal del mismo, se prepara mediante la conversión del compuesto **7**:



7,

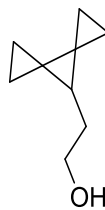
o una sal del mismo, en el compuesto **6**, o una sal del mismo.

26. El método de la reivindicación 25, en donde el compuesto **7**:



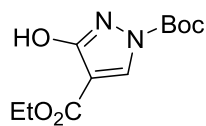
7,

o una sal del mismo, se prepara mediante la combinación del compuesto **8**:



8,

o una sal del mismo, con el compuesto **9**:

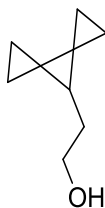


9,

o una sal del mismo, para producir el compuesto **7**, o una sal del mismo.

27. El método de la reivindicación 26, en donde el compuesto **8**:

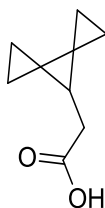
5



8,

o una sal del mismo, se prepara mediante la conversión del compuesto **10**:

10



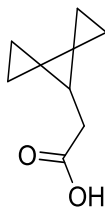
10,

15

o una sal del mismo, en el compuesto **8**, o una sal del mismo.

28. El método de la reivindicación 27, en donde el compuesto **10**:

20



10,

o una sal del mismo, se prepara mediante la conversión del compuesto **11**:

25



11,

o una sal del mismo, en el compuesto **10**, o una sal del mismo.

30

29. El método de la reivindicación 28, en donde el compuesto **11**:



11,

5 o una sal del mismo, se prepara mediante la conversión del compuesto **12**:



12,

10 o una sal del mismo, en el compuesto **11**, o una sal del mismo.

30. El método de la reivindicación 29, en donde el compuesto **12**:



12,

15 o una sal del mismo, se prepara mediante la conversión del compuesto **13**:



13,

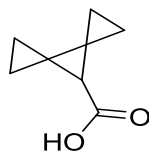
20 o una sal del mismo, en el compuesto **12**, o una sal del mismo.

25 31. El método de la reivindicación 30, en donde el compuesto **13**:



13,

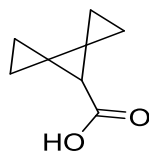
30 o una sal del mismo, se prepara mediante la conversión del compuesto **14**:



14,

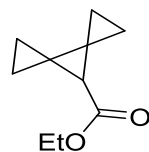
5 o una sal del mismo, en el compuesto **13**, o una sal del mismo.

32. El método de la reivindicación 31, en donde el compuesto **14**:



14,

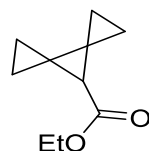
o una sal del mismo, se prepara mediante la conversión del compuesto **15**:



15,

o una sal del mismo, en el compuesto **14**, o una sal del mismo.

33. El método de la reivindicación 32, en donde el compuesto **15**:



15,

o una sal del mismo, se prepara mediante la conversión del compuesto **16**:



16,

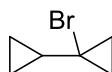
o una sal del mismo, en el compuesto **15**, o una sal del mismo.

34. El método de la reivindicación 33, en donde el compuesto **16**:



16,

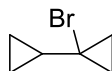
o una sal del mismo, se prepara mediante la conversión del compuesto **17**:



17,

5 o una sal del mismo, en el compuesto **16**, o una sal del mismo.

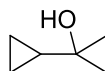
35. El método de la reivindicación 34, en donde el compuesto **17**:



17,

10

o una sal del mismo, se prepara mediante la conversión del compuesto **18**:

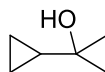


18,

15

o una sal del mismo, en el compuesto **17**, o una sal del mismo.

36. El método de la reivindicación 35, en donde el compuesto **18**:



18,

20

o una sal del mismo, se prepara mediante la conversión del compuesto **19**:



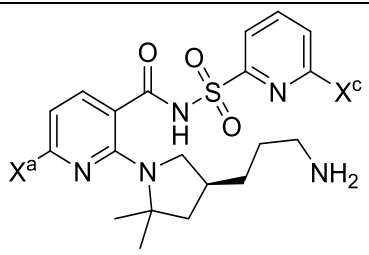
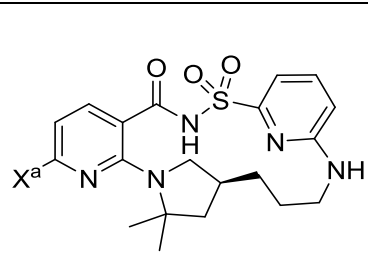
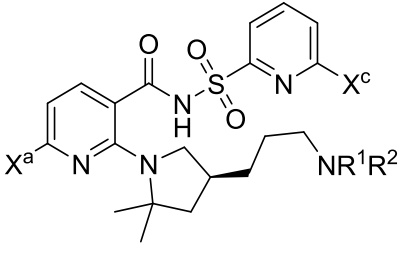
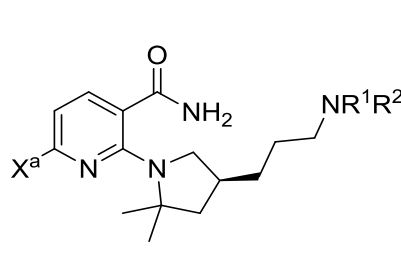
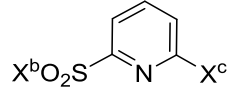
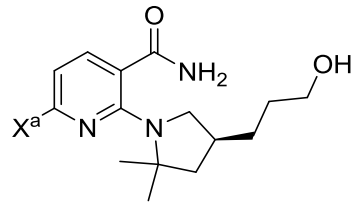
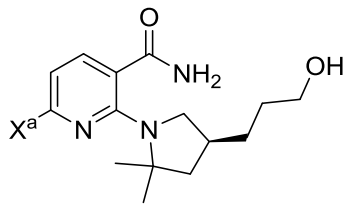
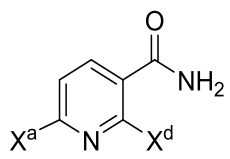
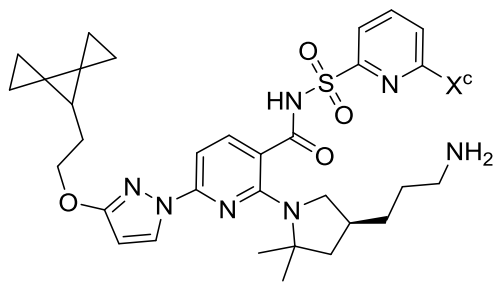
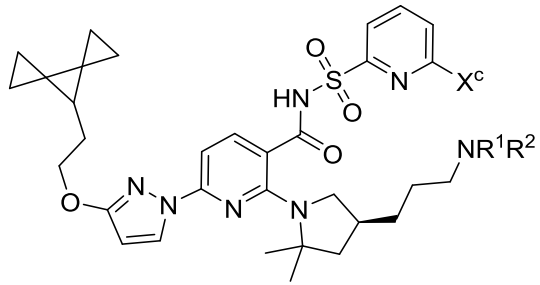
19,

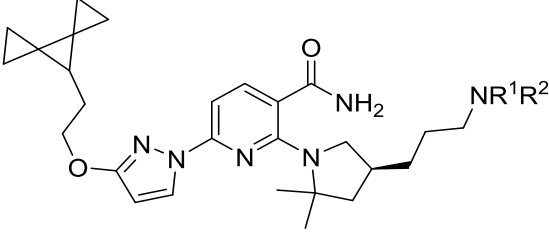
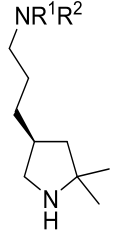
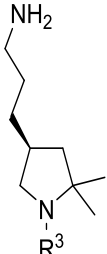
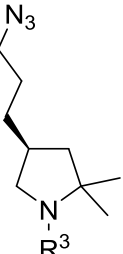
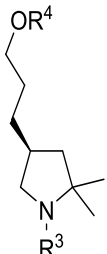
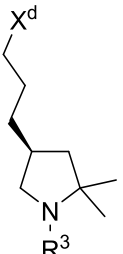
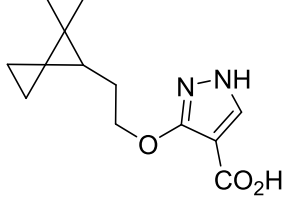
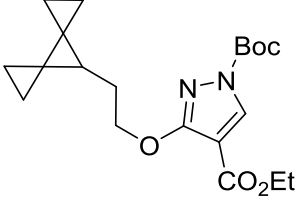
25

o una sal del mismo, en el compuesto **18**, o una sal del mismo.

30

37. Un compuesto seleccionado de:

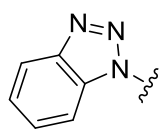
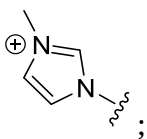
5	 (I),	 (II),
10	 (III),	 (IV),
15	 (V),	 (VI),
20	 (VI),	 (VII),
25	 (VIII),	 (IX),
30		

5	 (X),	 (XI),
10	 (XII),	 (XIII),
15	 (XIV),	 (XIVa),
20	 6, y	 7,

y sales de los mismos,
en donde:

X^a se selecciona de F, Cl, Br, I, y -OSO₂R;

R se selecciona de -alquilo C₁₋₁₀, -haloalquilo C₁₋₁₀, y arilo opcionalmente sustituido con
-alquilo C₁₋₁₀, -haloalquilo C₁₋₁₀, halo, o nitro;

X^b se selecciona de Cl, F, -OC₆F₅, , y ;

X^c se selecciona de F, Cl, Br, e I;

X^d se selecciona de F, Cl, Br, e I;

R³ es un grupo protector de nitrógeno monovalente;

R⁴ es -SO₂R; y

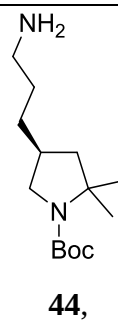
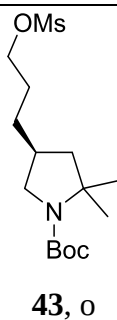
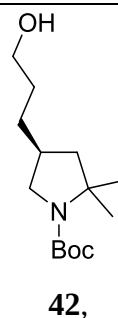
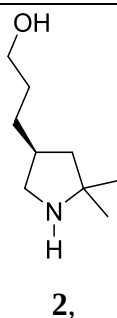
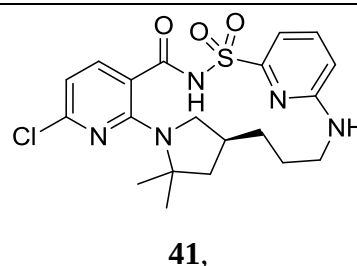
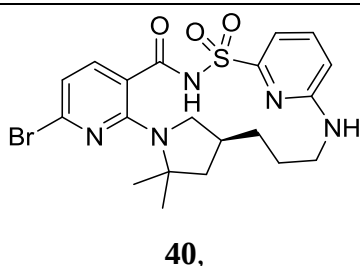
R se selecciona de -alquilo C₁₋₁₀, -haloalquilo C₁₋₁₀, y arilo opcionalmente sustituido con -alquilo C₁₋₁₀, -haloalquilo C₁₋₁₀, halo, o nitro; y

en donde:

R¹ es hidrógeno y R² es un grupo protector de nitrógeno monovalente;

R¹ y R² se seleccionan independientemente de los grupos protectores de nitrógeno monovalentes; o

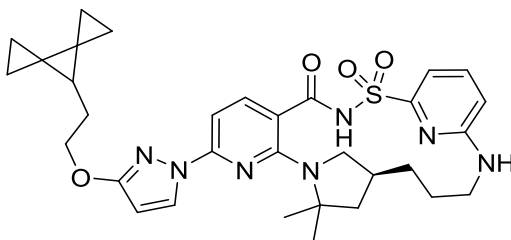
R¹ y R², junto con los átomos a los que se unen, forman un grupo protector de nitrógeno; y en donde el compuesto no es:



o una sal del mismo.

5

10



15

20

25

30