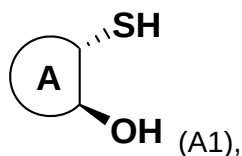


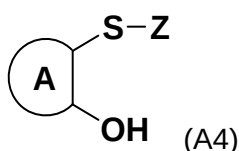
REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar un compuesto de Fórmula (A1)

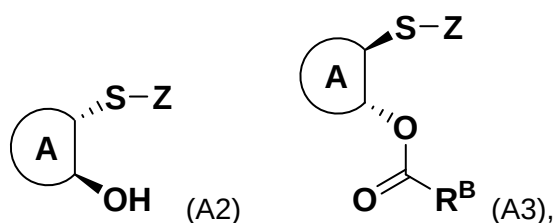


- 5 o una sal de este, en donde el anillo A es cicloalquilo C₅₋₇ o heterocicloalquilo de 5-7 miembros, que comprende:

- a) tratar un compuesto de Fórmula (A4)



- 10 o una sal de este, en donde Z es un grupo protector, con Ak1, en donde Ak1 es un reactivo acilante, en presencia de una enzima para proporcionar una mezcla de un compuesto de Fórmula (A2) y un compuesto de Fórmula (A3);



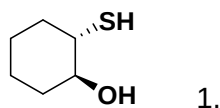
o sales de estos; en donde R^B es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con COOH; y

- 15 b) desproteger el compuesto de Fórmula (A2), o una sal de este, para proporcionar un compuesto de Fórmula (A1), o una sal de este.

2. El proceso de la reivindicación 1, en donde el Anillo A es un cicloalquilo C₅₋₇.

3. El proceso de la reivindicación 1, en donde el Anillo A es ciclohexilo.

- 20 4. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el Compuesto de Fórmula (A1) es el Compuesto 1:

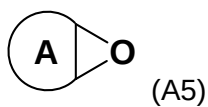


5. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde Z es $-\text{CH}_2\text{R}^{\text{A}}$, en donde R^{A} es arilo C_{6-10} o heteroarilo de 5-10 miembros; en donde el heteroarilo de 5-10 miembros tiene al menos un átomo de carbono formador de anillo y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos formadores de anillo seleccionados independientemente de N, O y S; y en donde el arilo C_{6-10} y el heteroarilo de 5-10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-4} , halo, CN, NO_2 , OH y OCH_3 .
6. El proceso de la reivindicación 5, en donde R^{A} es fenilo.
7. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde Ak1 es anhídrido glutárico, anhídrido succínico o acetato de isopropenilo.
8. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde Ak1 es anhídrido glutárico.
9. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde R^{B} es CH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ o $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$.
10. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde R^{B} es $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$.
11. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde la enzima es una enzima lipasa derivada de *Candida antarctica*.
12. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde la enzima es lipasa B derivada de *Candida antarctica*.
13. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde la enzima se inmoviliza sobre un soporte sólido.
14. El proceso de la reivindicación 13, en donde el soporte sólido comprende perlas acrílicas.

15. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde el tratamiento de un compuesto de Fórmula (A4) con Ak1 se realiza a una temperatura entre aproximadamente 15 °C y aproximadamente 20 °C.
- 5
16. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde el tratamiento de un compuesto de Fórmula (A4) con Ak1 se realiza a temperatura ambiente.
- 10
17. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-16, en donde el tratamiento de un compuesto de Fórmula (A4) con Ak1 se realiza durante un período de aproximadamente 6 h a aproximadamente 24 h.
- 15
18. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-16, en donde el tratamiento de un compuesto de Fórmula (A4) con Ak1 se realiza durante un período de aproximadamente 16 h.
- 20
19. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-18, en donde el tratamiento de un compuesto de Fórmula (A4) con Ak1 se realiza en presencia de S1, en donde S1 es un disolvente.
- 20
20. El proceso de la reivindicación 19, en donde S1 es un disolvente de éter.
21. El proceso de la reivindicación 19, en donde S1 es metil terc-butil éter.
- 25
22. El proceso de la reivindicación 19, en donde S1 es 2-metiltetrahidrofurano.
23. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-22, que comprende además la etapa de separar el compuesto de Fórmula (A2) del compuesto de Fórmula (A3).
- 30
24. El proceso de la reivindicación 23, en donde la separación comprende tratar la mezcla con una base acuosa y separar la capa acuosa de la mezcla.
25. El proceso de la reivindicación 24, en donde la base acuosa es carbonato de sodio

acuoso.

26. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-25, en donde Z es $-\text{CH}_2\text{R}^A$, y la desprotección comprende reducir el compuesto de Fórmula (A2) con RA1, en donde RA1 es un agente reductor.
27. El proceso de la reivindicación 26, en donde RA1 es litio metálico, sodio metálico o calcio metálico.
28. El proceso de la reivindicación 26, en donde RA1 es litio metálico.
29. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 26-28, en donde la reducción se lleva a cabo en presencia de S2, en donde S2 es un disolvente.
30. El proceso de la reivindicación 29, en donde S2 es un disolvente de éter.
31. El proceso de la reivindicación 29, en donde S2 es 2-metiltetrahydrofurano.
32. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-31, en donde el Compuesto 1 se aísla en un exceso enantiomérico superior al 75 %.
33. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-31, en donde el Compuesto 1 se aísla en un exceso enantiomérico superior al 90 %.
34. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-31, en donde el Compuesto 1 se aísla en un exceso enantiomérico superior al 95 %.
35. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-34, en donde el compuesto de Fórmula (A4) se prepara mediante un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (A5)



o una sal de este, con $\text{R}^A\text{CH}_2\text{SH}$ (Fórmula (6)), o una sal de este, para proporcionar el

compuesto de Fórmula (A4) o una sal de este.

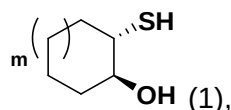
36. El proceso de la reivindicación 35, en donde la reacción del compuesto de Fórmula (A5) o una sal de este con $R^A\text{CH}_2\text{SH}$ (Fórmula (6)), o una sal de este, se realiza en presencia de M1, en donde M1 es un catalizador metálico.
37. El proceso de la reivindicación 36, en donde M1 es una sal de zinc.
38. El proceso de la reivindicación 36, en donde M1 es (D)-tartrato de zinc.
39. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 35-38, en donde la reacción del compuesto de Fórmula (A5) o una sal de este con $R^A\text{CH}_2\text{SH}$ (Fórmula (6)) se realiza en presencia de B1, en donde B1 es una base.
40. El proceso de la reivindicación 39, en donde B1 es una base de alcóxido.
41. El proceso de la reivindicación 39, en donde B1 es etóxido de sodio.
42. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 36-41, en donde la reacción del compuesto de Fórmula (A5) con el compuesto de Fórmula (6) se realiza en presencia de S3, en donde S3 es un disolvente.
43. El proceso de la reivindicación 42, en donde S3 es un disolvente halogenado o un disolvente de éter.
44. El proceso de la reivindicación 42, en donde S3 es diclorometano.
45. El proceso de la reivindicación 42, en donde S3 es 2-metiltetrahydrofurano.
46. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 35-45, en donde el compuesto de Fórmula (A4) se aísla en un exceso enantiomérico superior al 25 %.
47. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 35-45, en donde el compuesto de

Fórmula (A4) se aísla en un exceso enantiomérico superior al 50 %.

48. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 35-45, en donde el compuesto de Fórmula (A4) se aísla en un exceso enantiomérico superior al 70 %.

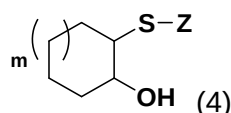
5

49. Un proceso para preparar un compuesto de Fórmula (1)



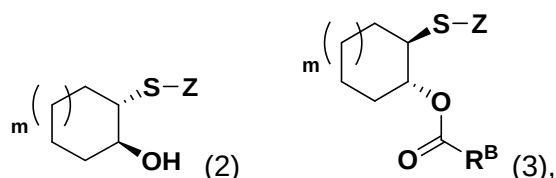
o una sal de este, en donde m es 0, 1 o 2, que comprende:

- a) tratar un compuesto de Fórmula (4)



10

o una sal de este, en donde Z es un grupo protector, con Ak1, en donde Ak1 es un reactivo acilante, en presencia de una enzima para proporcionar una mezcla de un compuesto de Fórmula (2) y un compuesto de Fórmula (3);



15

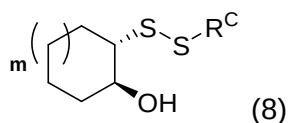
o sales de estos; en donde R^B es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con COOH; y

- b) desproteger el compuesto de Fórmula (2), o una sal de este, para proporcionar un compuesto de Fórmula (1), o una sal de este.

50. El proceso de la reivindicación 49, en donde m es 1.

20

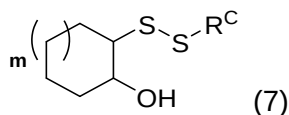
51. Un proceso para preparar un compuesto de Fórmula (8):



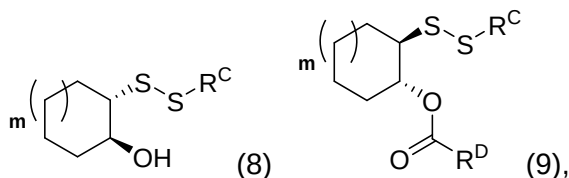
o una sal de este, en donde m es 0, 1 o 2, y R^C es arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo de 5-10 miembros; en donde el heteroarilo de 5-10 miembros tiene al menos un átomo de carbono formador de anillo y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos formadores de anillo seleccionados independientemente de N, O y S; y en donde el arilo C₆₋₁₀ y el heteroarilo

25

de 5-10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₄, halo, CN, NO₂, OH y OCH₃,
que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (7)

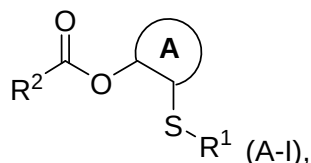


o una sal de este, con Ak2, en donde Ak2 es un reactivo acilante, en presencia de una enzima para proporcionar una mezcla de un compuesto de Fórmula (8) y un compuesto de Fórmula (9);



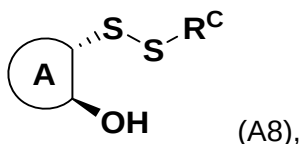
o sales de estos, en donde R^D es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con COOH.

52. Un proceso para preparar un compuesto de Fórmula (A-I):



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde
el anillo A es cicloalquilo C₅₋₇ o heterocicloalquilo de 5-7 miembros;
R¹ es un resto de direccionamiento; y
R² es un resto terapéutico;
que comprende:

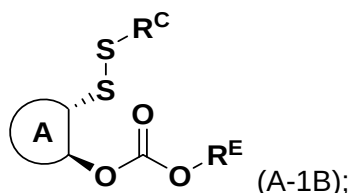
a) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (A1), o una sal de este, preparado por el proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-48, con R^C-S-S-R^C para proporcionar un compuesto de Fórmula (A8)



o una sal de este, en donde R^C es arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo de 5-10 miembros; en

donde el heteroarilo de 5-10 miembros tiene al menos un átomo de carbono formador de anillo y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos formadores de anillo seleccionados independientemente de N, O y S; y en donde el arilo C₆₋₁₀ y el heteroarilo de 5-10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₄, halo, CN, NO₂, OH y OCH₃;

- b) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (A8), o una sal de este, con R^EOC(O)R^F, para proporcionar un compuesto de Fórmula (A-1B)

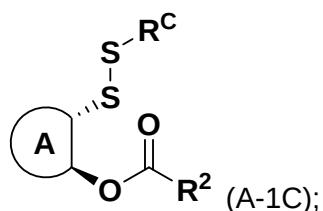


o una sal de este, en donde:

R^E es arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo de 5-10 miembros; en donde el heteroarilo de 5-10 miembros tiene al menos un átomo de carbono formador de anillo y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos formadores de anillo seleccionados independientemente de N, O y S; y en donde el arilo C₆₋₁₀ y el heteroarilo de 5-10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, halo, CN, NO₂, OH y OCH₃, y

R^F es halo o OR^{F1}, en donde OR^{F1} es arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo de 5-10 miembros; en donde el heteroarilo de 5-10 miembros tiene al menos un átomo de carbono formador de anillo y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos formadores de anillo seleccionados independientemente de N, O y S; y en donde el arilo C₆₋₁₀ y el heteroarilo de 5-10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, halo, CN, NO₂, OH y OCH₃;

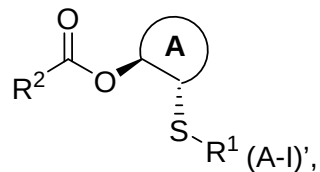
- c) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (A-1B) o una sal de este, con R²H para proporcionar un compuesto de Fórmula (A-1C)



o una sal de este; y

- d) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (A-1C), o una sal de este, con R¹H para proporcionar un compuesto de Fórmula (A-I).

53. El proceso de la reivindicación 52, en donde el compuesto de Fórmula (A-I) tiene la fórmula (A-I)':



5 o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

54. El proceso de la reivindicación 52 o 53, en donde R¹ es un péptido que comprende al menos una de las siguientes secuencias:

ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWCG (SEQ ID NO: 1; Pv1),

10 AEQNPIYWARYADWLFTTPLLILLDLALLVDADECG (SEQ ID NO: 2; Pv2), y

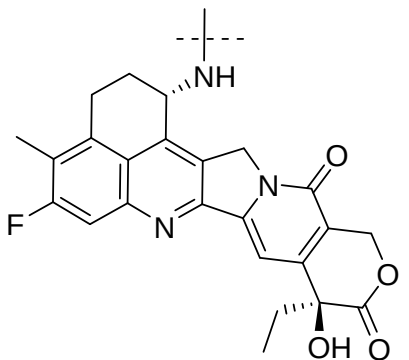
ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWDADECG (SEQ ID NO: 3; Pv3),

y en donde R¹ está unido al átomo S del compuesto de Fórmula (I) a través de un residuo de cisteína de R¹.

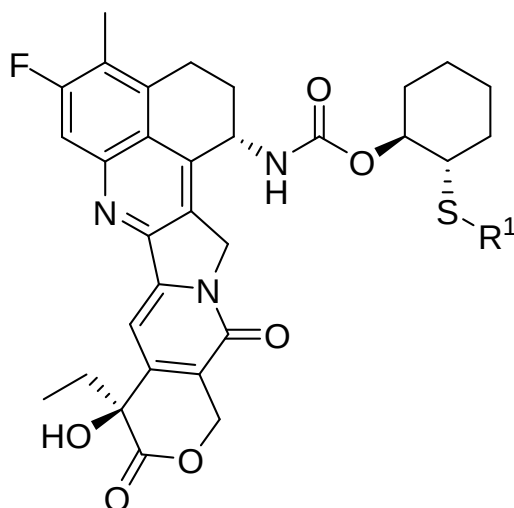
- 15 55. El proceso de la reivindicación 52 o 53, en donde R¹ es ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWCG (SEQ ID NO: 1; Pv1), y en donde R¹ está unido al átomo S del compuesto de Fórmula (I) a través de un residuo de cisteína de R¹.

- 20 56. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 52-55, en donde R² es un resto de direccionamiento de topoisomerasa I.

57. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 52-55, en donde R² es:



58. El proceso de la reivindicación 52, en donde el compuesto de Fórmula (A-I) es



59. Un compuesto de Fórmula (A1), o una sal de este, preparado mediante el proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-48.

60. Un compuesto de Fórmula (1), o una sal de este, preparado mediante el proceso de la reivindicación 49 o 50.

61. Un compuesto de Fórmula (8), o una sal de este, preparado mediante el proceso de la reivindicación 51.

62. Un compuesto de Fórmula (I), o una sal de este, preparado mediante el proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 52-58.