

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 972 939**

51 Int. Cl.:

C07F 5/04 (2006.01)

C07F 5/02 (2006.01)

A01N 55/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.04.2015** **E 19186092 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.12.2023** **EP 3604316**

54 Título: **Síntesis de sales de boronato**

30 Prioridad:

05.05.2014 US 201461988690 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:

17.06.2024

73 Titular/es:

MELINTA THERAPEUTICS, INC. (100.0%)
389 Interpace Parkway, Suite 450
Parsippany, NJ 07054, US

72 Inventor/es:

HECKER, SCOTT y
BOYER, SERGE

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 972 939 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Síntesis de sales de boronato

Antecedentes de la invención

Campo de la invención

- 5 La presente solicitud se refiere a ciertos compuestos y a métodos para la preparación de ciertos compuestos que pueden usarse en los campos de la química y la medicina. Más específicamente, la presente solicitud se refiere a intermedios y métodos en la síntesis de compuestos antimicrobianos del ácido borónico.

Descripción de la técnica relacionada

- 10 Los antibióticos han sido herramientas efectivas en el tratamiento de enfermedades infecciosas durante el último medio siglo. Desde el desarrollo de la terapia con antibióticos hasta fines de la década de 1980, hubo un control casi completo sobre las infecciones bacterianas en los países desarrollados. Sin embargo, en respuesta a la presión del uso de antibióticos, los mecanismos de resistencia múltiple se han generalizado y amenazan la utilidad clínica de la terapia antibacteriana. El aumento de las cepas resistentes a los antibióticos ha sido particularmente común en los principales hospitales y centros de atención. Las consecuencias del aumento de las cepas resistentes incluyen una mayor morbilidad y mortalidad, una hospitalización más prolongada del paciente y un aumento en los costos del tratamiento.

- 15 Varias bacterias han desarrollado enzimas desactivadoras de β -lactama, en concreto, β -lactamasas, que contrarrestan la eficacia de los diversos antibióticos de β -lactama. Las β -lactamasas se pueden agrupar en 4 clases según sus secuencias de aminoácidos, en concreto, las clases Ambler A, B, C y D. Las enzimas en las clases A, C y D incluyen las β -lactamasas de serina en el sitio activo, y las enzimas de la clase B, que se encuentran con menos frecuencia, dependen de Zn. Estas enzimas catalizan la degradación química de los antibióticos β -lactámicos, dejándolos inactivos. Algunas β -lactamasas pueden transferirse dentro y entre diversas cepas y especies bacterianas. La rápida propagación de la resistencia bacteriana y la evolución de las cepas multirresistentes limitan severamente las opciones de tratamiento con β -lactamas disponibles.

- 25 El aumento de las cepas de bacterias que expresan β -lactamasas de clase D, como *Acinetobacter baumannii*, se ha convertido en una amenaza emergente resistente a múltiples fármacos. Las cepas de *A. baumannii* expresan β -lactamasas de clase A, C y D. Las β -lactamasas de clase D, como las familias OXA, son particularmente efectivas para destruir los antibióticos β -lactámicos de tipo carbapenem, por ejemplo, imipenem, el componente activo de carbapenemos de Primaxin® de Merck (Montefour, K.; et al. Crit. Care Nurse 2008, 28, 15; Perez, F. et al. Expert Rev. Anti Infect. Ther. 2008, 6, 269; Bou, G.; Martinez-Beltran, J. Antimicrob. Agents Chemother. 2000, 40, 428. 2006, 50, 2280; Bou, G. et al, J. Antimicrob. Agents Chemother. 2000, 44, 1556). Esto ha impuesto una amenaza apremiante al uso efectivo de medicamentos en esa categoría para tratar y prevenir infecciones bacterianas. De hecho, el número de β -lactamasas catalogadas a base de serina ha aumentado de menos de diez en la década de 1970 a más de 300 variantes. Estos problemas fomentaron el desarrollo de cinco "generaciones" de cefalosporinas. Cuando se liberaron inicialmente en la práctica clínica, las cefalosporinas de espectro extendido resistieron la hidrólisis por las β -lactamasas de clase A, TEM-1 y SHV-1. Sin embargo, el desarrollo de cepas resistentes por la evolución de sustituciones de aminoácidos individuales en TEM-1 y SHV-1 dio como resultado la aparición del fenotipo de β -lactamasa de espectro extendido (BLEE).

- 40 Recientemente se han desarrollado nuevas β -lactamasas que hidrolizan la clase de antimicrobianos carbapenem, incluidos imipenem, biapenem, doripenem, meropenem y ertapenem, así como otros antibióticos β -lactámicos. Estas carbapenemasas pertenecen a las clases moleculares A, B y D. Las carbapenemasas de clase A del tipo KPC predominantemente en *Klebsiella pneumoniae*, pero ahora también se informaron en otras Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*. La carbapenemasa KPC se describió por primera vez en 1996 en Carolina del Norte, pero desde entonces se ha diseminado ampliamente en los Estados Unidos. Ha sido particularmente problemática en el área de la ciudad de Nueva York, donde se han reportado varios informes de propagación dentro de los principales hospitales y morbilidad de pacientes. Estas enzimas también se han reportado recientemente en Francia, Grecia, Suecia, Reino Unido, y recientemente se ha informado de un brote en Alemania. El tratamiento de cepas resistentes con carbapenémicos puede asociarse con malos resultados.

- 50 Otro mecanismo de resistencia mediada por β -lactamasa a carbapenem implica la combinación de mecanismos de permeabilidad o flujo de salida combinados con hiperproducción de β -lactamasas. Un ejemplo es la pérdida de una porina combinada en la hiperproducción de β -lactamasa ampC que resulta en resistencia al imipenem en *Pseudomonas aeruginosa*. La sobreexpresión de la bomba de eflujo combinada con la hiperproducción de la β -lactamasa ampC también puede dar como resultado resistencia a un carbapenem como el meropenem.

Por lo tanto, existe la necesidad de inhibidores mejorados de β -lactamasa y métodos eficientes para fabricar estos inhibidores mejorados de β -lactamasa.

55

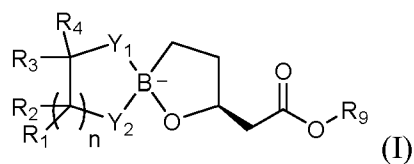
Sumario de la invención

La presente invención se define en las reivindicaciones adjuntas.

La presente invención proporciona un método para preparar un compuesto de Fórmula (IF), o una sal del mismo, que comprende las etapas de:

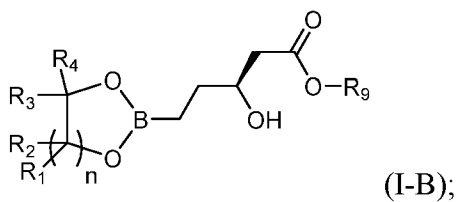
5

(a) Descomplejación y protección de un compuesto de Fórmula (I):



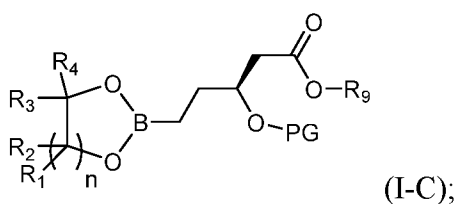
10

para formar un compuesto de Fórmula (I-B):



15

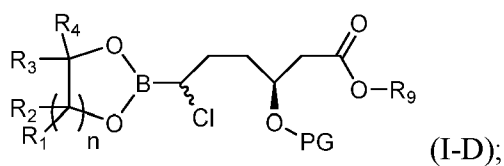
(b) protección de un compuesto de Fórmula (I-B) para formar un compuesto de Fórmula (I-C):



20

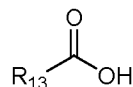
25

(c) halometilación de un compuesto de Fórmula (I-C) para formar un compuesto de Fórmula (I-D):

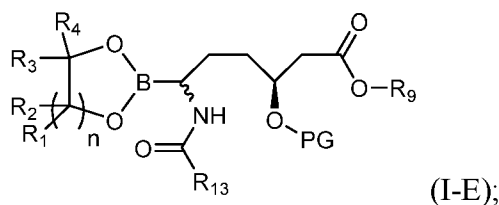


30

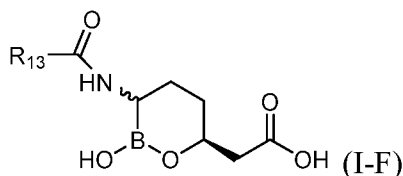
(d) aminación de un compuesto de fórmula (I-D) y reacción con un compuesto de fórmula:



para formar un compuesto de fórmula (I-E):



(e) desprotección de un compuesto de Fórmula (I-E) para formar un compuesto de Fórmula (I-F):



en el que la desprotección comprende desesterificación y descomplejación;

en el que:

PG es un grupo protector de hidroxilo;

n es 0 o 1;

Y₁ es O o N+R₅R₆;

Y₂ es O o NR₁₀;

R₁ y R₂ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, fenilo opcionalmente sustituido y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido;

o R₁ y R₂, junto con los átomos a los que están unidos, forman =O;

R₃ se selecciona del grupo que consiste en H, fenilo opcionalmente sustituido y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido; o

R₁ y R₃, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico;

o R₃ y R₅, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heteroarilo;

o R₃ y R₄, junto con los átomos a los que están unidos, forman =O;

cada uno de R₄, R₅, R₆ y R₁₀ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, fenilo opcionalmente sustituido y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido;

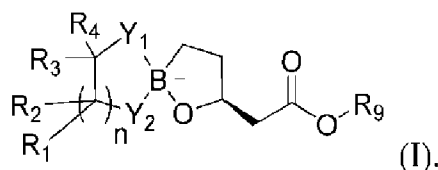
R₉ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido, alqueno C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquino C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R₁₃ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₉ y alquilo C₁₋₉-R₁₄; y

R₁₄ se selecciona del grupo que consiste en arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, opcionalmentecarbociclilo sustituido y heterociclilo opcionalmente sustituido.

5 La información técnica expuesta a continuación puede en algunos aspectos ir más allá del alcance de la presente invención, que está definida por las reivindicaciones adjuntas. La información técnica adicional se proporciona para ubicar la invención real en un contexto técnico más amplio e ilustrar posibles desarrollos técnicos relacionados.

Algunas realizaciones de la presente solicitud proporcionan un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales:



En algunas realizaciones, n es 0 o 1.

En algunas realizaciones, Y_1 es O o $N^+R_5R_6$.

15 En algunas realizaciones, Y_2 es O o NR_{10} .

En algunas realizaciones, R₁ y R₂ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, fenilo opcionalmente sustituido y alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, o R₁ y R₂ junto con los átomos a los que están unidos, forman =O.

20 En algunas realizaciones, R₃ se selecciona del grupo que consiste en H, fenilo opcionalmente sustituido y alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, o R₃ y R₅, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heteroarilo; o R₃ y R₄ junto con los átomos a los que están unidos, forman =O.

En algunas realizaciones, R₄, R₅, R₆ y R₁₀ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, fenilo opcionalmente sustituido y alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido.

25 En algunas realizaciones, R₉ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, R₁ es H. En algunas realizaciones, R₁ es fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R₁ es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido.

30 En algunas realizaciones, R₂ es H. En algunas realizaciones, R₂ es fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R₂ es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, R₁ y R₂ junto con los átomos a los que están unidos forman =O. En algunas realizaciones, R₃ y R₄ junto con los átomos a los que están unidos, forman =O. En algunas realizaciones, R₁ y R₂ junto con los átomos a los que están unidos, forman =O y en el que R₃ y R₄ junto con los átomos a los que están unidos, forman =O.

35 En algunas realizaciones, R₃ es H. En algunas realizaciones, R₃ es fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R₃ es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R₁ y R₃ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo carbocíclico. En algunas realizaciones, R₃ y R₅, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heteroarilo.

En algunas realizaciones, R₄ es H. En algunas realizaciones, R₄ es fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R₄ es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido.

40 En algunas realizaciones, R₅ es H. En algunas realizaciones, R₅ es fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R₅ es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido.

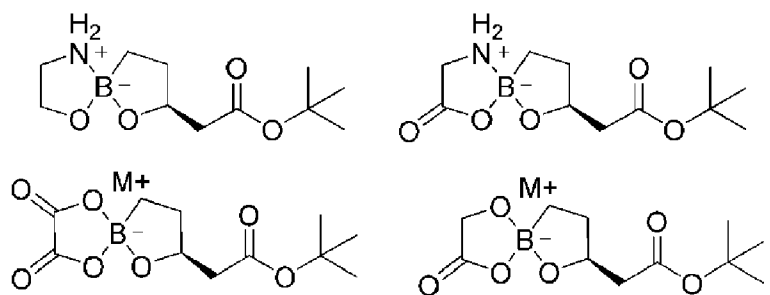
En algunas realizaciones, R₆ es H. En algunas realizaciones, R₆ es fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R₆ es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, R_{10} es H. En algunas realizaciones, R_{10} es fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R_{10} es alquilo C_1 - C_4 opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, R_9 es alquilo C_1 - C_{12} opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R_9 es t-butilo. En algunas realizaciones, R_9 es cicloalquilo C_3 - C_8 opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R_9 es alqueno C_2 - C_{12} opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R_9 es alquino C_2 - C_{12} opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R_9 es arilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R_9 es heteroarilo opcionalmente sustituido.

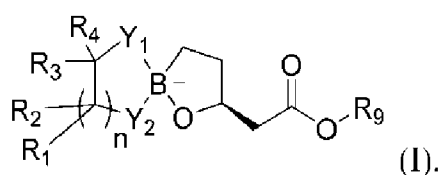
En algunas realizaciones, cada alquilo C_1 - C_4 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en OMe y fenilo. En algunas realizaciones, cada alquilo C_1 - C_4 está opcionalmente sustituido con OMe. En algunas realizaciones, cada alquilo C_1 - C_4 está opcionalmente sustituido con fenilo. En algunas realizaciones, cada fenilo está opcionalmente sustituido con una a tres sustituciones seleccionadas independientemente del grupo que consiste en OMe y halógeno. En algunas realizaciones, cada fenilo está opcionalmente sustituido con OMe. En algunas realizaciones, cada fenilo está opcionalmente sustituido con halógeno.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en:

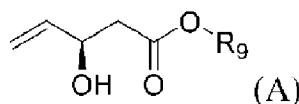


En algunas realizaciones, M^+ es un catión seleccionado del grupo que consiste en litio, sodio, potasio, calcio, amonio, trietilamonio y aluminio.

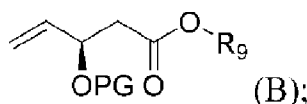
Algunas realizaciones de la presente solicitud proporcionan un método para preparar un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales:



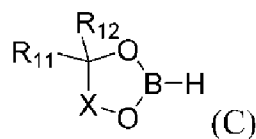
En algunas realizaciones, el método de fabricación comprende las etapas de: proteger el grupo hidroxilo primario del compuesto de Fórmula (A)



para formar un compuesto de Fórmula (B):

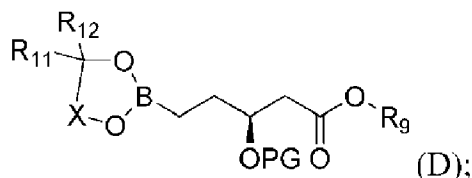


hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (B) con un compuesto de Fórmula (C):

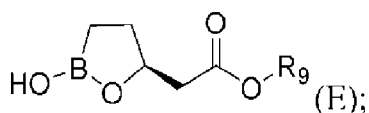


para formar un compuesto de Fórmula (D):

5

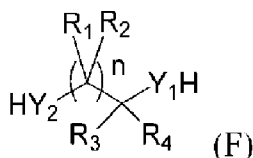


desproteger un compuesto de Fórmula (D) para formar un compuesto de Fórmula (E):

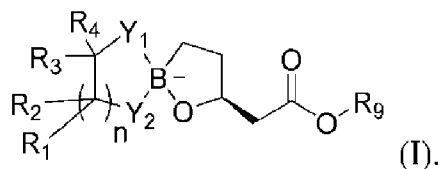


10

hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (E) con un agente complejante de Fórmula (F):



15 para formar un compuesto de Fórmula (I):



En algunas realizaciones, n es 0 o 1.

En algunas realizaciones, Y₁ es O o N⁺R₅R₆.

20 En algunas realizaciones, Y₂ es O o NR₁₀.

En algunas realizaciones, R₁ y R₂ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, fenilo opcionalmente sustituido y alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, o R₁ y R₂ junto con los átomos a los que están unidos, forman =O.

25 En algunas realizaciones, R₃ se selecciona del grupo que consiste en H, fenilo opcionalmente sustituido y alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, o R₃ y R₅, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heteroarilo; o R₃ y R₄ junto con los átomos a los que están unidos, forman =O.

En algunas realizaciones, R_4 , R_5 , R_6 y R_{10} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, fenilo opcionalmente sustituido y alquilo C_1 - C_4 opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, R_9 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1 - C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3 - C_8 opcionalmente sustituido, alquenilo C_2 - C_{12} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2 - C_{12} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, R_1 es H. En algunas realizaciones, R_1 es fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R_1 es alquilo C_1 - C_4 opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, R_2 es H. En algunas realizaciones, R_2 es fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R_2 es alquilo C_1 - C_4 opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, R_1 y R_2 junto con los átomos a los que están unidos, forman =O. En algunas realizaciones, R_3 y R_4 junto con los átomos a los que están unidos, forman =O. En algunas realizaciones, R_1 y R_2 junto con los átomos a los que están unidos, forman =O y en el que R_3 y R_4 junto con los átomos a los que están unidos, forman =O.

En algunas realizaciones, R_3 es H. En algunas realizaciones, R_3 es fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R_3 es alquilo C_1 - C_4 opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R_1 y R_3 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo carbocíclico. En algunas realizaciones, R_3 y R_5 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heteroarilo.

En algunas realizaciones, R_4 es H. En algunas realizaciones, R_4 es fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R_4 es alquilo C_1 - C_4 opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, R_5 es H. En algunas realizaciones, R_5 es fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R_5 es alquilo C_1 - C_4 opcionalmente sustituido.

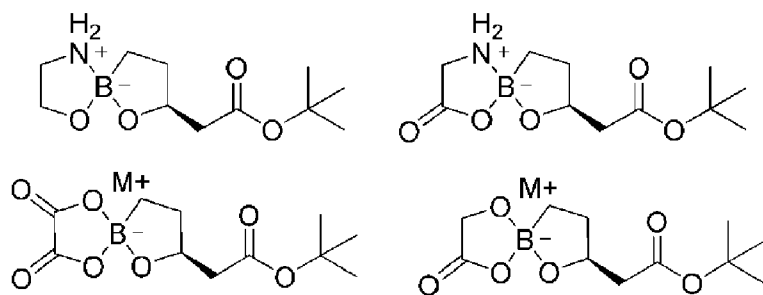
En algunas realizaciones, R_6 es H. En algunas realizaciones, R_6 es fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R_6 es alquilo C_1 - C_4 opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, R_{10} es H. En algunas realizaciones, R_{10} es fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R_{10} es alquilo C_1 - C_4 opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, R_9 es alquilo C_1 - C_{12} opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R_9 es t-butilo. En algunas realizaciones, R_9 es cicloalquilo C_3 - C_8 opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R_9 es alquenilo C_2 - C_{12} opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R_9 es alquinilo C_2 - C_{12} opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R_9 es arilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R_9 es heteroarilo opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, cada alquilo C_1 - C_4 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en OMe y fenilo. En algunas realizaciones, cada alquilo C_1 - C_4 está opcionalmente sustituido con OMe. En algunas realizaciones, cada alquilo C_1 - C_4 está opcionalmente sustituido con fenilo. En algunas realizaciones, cada fenilo está opcionalmente sustituido con una a tres sustituciones seleccionadas independientemente del grupo que consiste en OMe y halógeno. En algunas realizaciones, cada fenilo está opcionalmente sustituido con OMe. En algunas realizaciones, cada fenilo está opcionalmente sustituido con halógeno.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en:



En algunas realizaciones, M^+ es un catión seleccionado del grupo que consiste en litio, sodio, potasio, calcio, amonio, trietilamonio y aluminio.

En algunas realizaciones, PG es un grupo protector de hidroxilo. En algunas realizaciones, PG es un grupo

trialquilsililo. En algunas realizaciones, PG es trimetilsililo.

En algunas realizaciones, R_{11} se selecciona del grupo que consiste en variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes: alquilo C_1-C_{12} , alquenilo C_2-C_{12} , alquinilo C_2-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_{12} , cicloalquenilo C_3-C_{12} , cicloalquinilo C_3-C_{12} , heterociclilo C_3-C_{12} , arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y (cicloalquil)alquilo.

- 5 En algunas realizaciones, X se selecciona del grupo que consiste en variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes: alquilo C_1-C_4 , alquenilo C_2-C_4 y alquinilo C_2-C_4 .

En algunas realizaciones, R_{12} se selecciona del grupo que consiste en variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes: alquilo C_1-C_{12} , alquenilo C_2-C_{12} , alquinilo C_2-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_{12} , cicloalquenilo C_3-C_{12} , cicloalquinilo C_3-C_{12} , heterociclilo C_3-C_{12} , arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y (cicloalquil)alquilo.

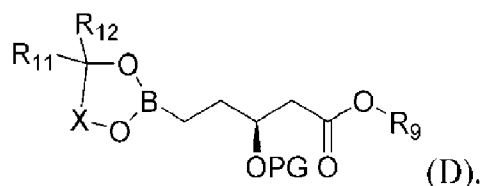
- 10 En algunas realizaciones, R_{11} es alquilo C_1-C_{12} opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R_{11} es alquenilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R_{11} es alquinilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R_{11} es cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R_{11} es cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R_{11} es cicloalquinilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R_{11} es heterociclilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R_{11} es arilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R_{11} es heteroarilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R_{11} es arilalquilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R_{11} es heteroarilalquilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R_{11} es (cicloalquil)alquilo opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, X es alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, X es alquenilo C_2-C_4 opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, X es alquinilo C_2-C_4 opcionalmente sustituido.

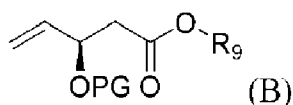
- 20 En algunas realizaciones, R_{12} es alquilo C_1-C_{12} opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R_{12} es alquenilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R_{12} es alquinilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R_{12} es cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R_{12} es cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R_{12} es cicloalquinilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R_{12} es heterociclilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R_{12} es arilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R_{12} es heteroarilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R_{12} es arilalquilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R_{12} es heteroarilalquilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R_{12} es (cicloalquil)alquilo opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, cada alquilo C_1-C_4 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en OMe y fenilo. En algunas realizaciones, cada alquilo C_1-C_4 está opcionalmente sustituido con OMe. En algunas realizaciones, cada alquilo C_1-C_4 está opcionalmente sustituido con fenilo. En algunas realizaciones, cada fenilo está opcionalmente sustituido con una a tres sustituciones seleccionadas independientemente del grupo que consiste en OMe y halógeno. En algunas realizaciones, cada fenilo está opcionalmente sustituido con OMe. En algunas realizaciones, cada fenilo está opcionalmente sustituido con halógeno.

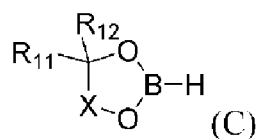
Algunas realizaciones de la presente solicitud proporcionan un método para preparar un compuesto de Fórmula (D):



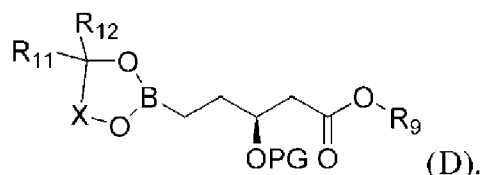
En algunas realizaciones, el método de fabricación comprende las etapas de: hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (B):



con un compuesto de fórmula (C):



para formar un compuesto de Fórmula (D):



- 5 En algunas realizaciones, R₉ es alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R₉ es t-butilo. En algunas realizaciones, R₉ es cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R₉ es alqueno C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R₉ es alquino C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R₉ es arilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R₉ es heteroarilo opcionalmente sustituido.
- 10 En algunas realizaciones, R₁₁ se selecciona del grupo que consiste en variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes: alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂, alquino C₂-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalqueno C₃-C₁₂, cicloalquino C₃-C₁₂, heterociclilo C₃-C₁₂, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y (cicloalquil)alquilo.

En algunas realizaciones, X se selecciona del grupo que consiste en variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes: alquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₄ y alquino C₂-C₄.

- 15 En algunas realizaciones, R₁₂ se selecciona del grupo que consiste en variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes: alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂, alquino C₂-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalqueno C₃-C₁₂, cicloalquino C₃-C₁₂, heterociclilo C₃-C₁₂, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y (cicloalquil)alquilo.

- En algunas realizaciones, R₁₁ es alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R₁₁ es alqueno C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R₁₁ es alquino C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R₁₁ es cicloalquilo C₃-C₁₂ opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R₁₁ es cicloalqueno C₃-C₁₂ opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R₁₁ es cicloalquino C₃-C₁₂ opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R₁₁ es heterociclilo C₃-C₁₂ opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R₁₁ es arilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R₁₁ es heteroarilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R₁₁ es arilalquilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R₁₁ es heteroarilalquilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R₁₁ es (cicloalquil)alquilo opcionalmente sustituido.

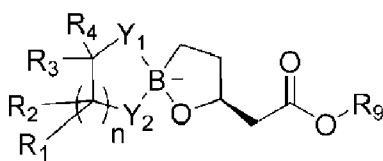
- En algunas realizaciones, X es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, X es alqueno C₂-C₄ opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, X es alquino C₂-C₄ opcionalmente sustituido.

- En algunas realizaciones, R₁₂ es alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R₁₂ es alqueno C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R₁₂ es alquino C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R₁₂ es cicloalquilo C₃-C₁₂ opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R₁₂ es cicloalqueno C₃-C₁₂ opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R₁₂ es cicloalquino C₃-C₁₂ opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R₁₂ es heterociclilo C₃-C₁₂ opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R₁₂ es arilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R₁₂ es heteroarilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R₁₂ es arilalquilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R₁₂ es heteroarilalquilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R₁₂ es (cicloalquil)alquilo opcionalmente sustituido.

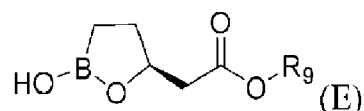
- En algunas realizaciones, cada alquilo C₁-C₄ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en OMe y fenilo. En algunas realizaciones, cada alquilo C₁-C₄ está opcionalmente sustituido con OMe. En algunas realizaciones, cada alquilo C₁-C₄ está opcionalmente sustituido con fenilo. En algunas realizaciones, cada fenilo está opcionalmente sustituido con una a tres sustituciones seleccionadas independientemente del grupo que consiste en OMe y halógeno. En algunas realizaciones, cada fenilo está opcionalmente sustituido con OMe. En algunas realizaciones, cada fenilo está opcionalmente sustituido con halógeno.

- En algunas realizaciones, PG es un grupo protector de hidroxilo. En algunas realizaciones, PG es un grupo trialkilsililo. En algunas realizaciones, PG es trimetilsililo.

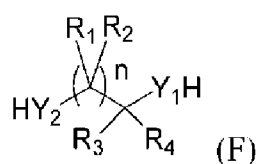
- Algunas realizaciones de la presente solicitud proporcionan un método para preparar un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales:



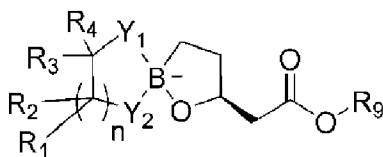
En algunas realizaciones, el método de fabricación comprende las etapas de: hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (E):



5 con un agente complejante de Fórmula (F):



para formar un compuesto de Fórmula (I):



En algunas realizaciones, n es 0 o 1.

10 En algunas realizaciones, Y1 es O o N⁺R₅R₆.

En algunas realizaciones, Y2 es O o NR₁₀.

En algunas realizaciones, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, y R₁₀ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, fenilo opcionalmente sustituido y alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido.

15 En algunas realizaciones, independientemente dos germinal R₁, R₂, R₃, R₄ junto con los átomos a los que están unidos, forman =O.

En algunas realizaciones, R₉ es alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido.

20 En algunas realizaciones, R₁ es H. En algunas realizaciones, R₁ es fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R₁ es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, R₂ es H. En algunas realizaciones, R₂ es fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R₂ es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, R₁ y R₂ junto con los átomos a los que están unidos forman =O.

25 En algunas realizaciones, R₃ es H. En algunas realizaciones, R₃ es fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R₃ es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, R₄ es H. En algunas realizaciones, R₄ es fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R₄ es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido.

30 En algunas realizaciones, R₃ y R₄ junto con los átomos a los que están unidos, forman =O. En algunas realizaciones, R₁ y R₂ junto con los átomos a los que están unidos, forman =O y en el que R₃ y R₄ junto con los átomos a los que están unidos, forman =O.

En algunas realizaciones, R₅ es H. En algunas realizaciones, R₅ es fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R₅ es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, R₆ es H. En algunas realizaciones, R₆ es fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R₆ es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, R₁₀ es H. En algunas realizaciones, R₁₀ es fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R₁₀ es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido.

- 5 En algunas realizaciones, R₉ es alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R₉ es t-butilo. En algunas realizaciones, R₉ es cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R₉ es alqueno C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R₉ es alquino C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R₉ es arilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R₉ es heteroarilo opcionalmente sustituido.
- 10 En algunas realizaciones, cada alquilo C₁-C₄ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en OMe y fenilo. En algunas realizaciones, cada alquilo C₁-C₄ está opcionalmente sustituido con OMe. En algunas realizaciones, cada alquilo C₁-C₄ está opcionalmente sustituido con fenilo. En algunas realizaciones, cada fenilo está opcionalmente sustituido con una a tres sustituciones seleccionadas independientemente del grupo que consiste en OMe y halógeno. En algunas realizaciones, cada fenilo está
- 15 opcionalmente sustituido con OMe. En algunas realizaciones, cada fenilo está opcionalmente sustituido con halógeno.

Descripción detallada de la realización preferida

- Las realizaciones de la invención incluyen, pero no se limitan a, métodos para la preparación de diversos compuestos e intermedios, y los propios compuestos e intermedios. En algunas realizaciones, uno o más sustituyentes, uno o más compuestos, o grupos de compuestos pueden excluirse específicamente en uno cualquiera o más de los métodos o
- 20 compuestos como se describe más completamente a continuación.

- Cuando los compuestos desvelados en este documento tienen al menos un centro quiral, pueden existir como enantiómeros y diastereómeros individuales o como mezclas de tales isómeros, incluidos los racematos. La separación de los isómeros individuales o la síntesis selectiva de los isómeros individuales se consigue mediante la aplicación de diversos métodos que son bien conocidos por los profesionales de la técnica. A menos que se indique lo contrario,
- 25 todos estos isómeros y mezclas de los mismos están incluidos en el alcance de los compuestos descritos en este documento. Además, los compuestos desvelados en este documento pueden existir en una o más formas cristalinas o amorfas. A menos que se indique lo contrario, todas estas formas están incluidas en el alcance de los compuestos desvelados en el presente documento, incluidas las formas polimórficas. Además, algunos de los compuestos desvelados en el presente documento pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o disolventes orgánicos comunes. A menos que se indique lo contrario, dichos solvatos están incluidos en el alcance de los compuestos
- 30 desvelados en este documento. Además, en algunas realizaciones, los compuestos desvelados en el presente documento pueden formar oligómeros y otros polímeros de orden superior.

- El experto en la materia reconocerá que algunas estructuras descritas en el presente documento pueden ser formas de resonancia o tautómeros de compuestos que pueden estar representados de manera justa por otras estructuras químicas, incluso cuando son cinéticamente; el experto reconoce que dichas estructuras solo pueden representar una
- 35 porción muy pequeña de una muestra de dichos compuestos. Dichos compuestos se consideran dentro del alcance de las estructuras representadas, aunque dichas formas de resonancia o tautómeros no se representan en el presente documento.

- Los isótopos pueden estar presentes en los compuestos descritos. Cada elemento químico como se representa en una estructura compuesta puede incluir cualquier isótopo de dicho elemento. Por ejemplo, en una estructura compuesta, se puede desvelar explícitamente o se puede entender que un átomo de hidrógeno está presente en el compuesto. En cualquier posición del compuesto en la que pueda estar presente un átomo de hidrógeno, el átomo de hidrógeno puede ser cualquier isótopo de hidrógeno, incluidos, entre otros, hidrógeno-1 (protio) e hidrógeno-2 (deuterio). Por lo tanto, la referencia en el presente documento a un compuesto abarca todas las formas isotópicas
- 40 potenciales a menos que el contexto indique claramente lo contrario.
- 45

Definiciones

"Solvato" se refiere al compuesto formado por la interacción de un disolvente y un compuesto descrito en el presente documento o una de sus sales. Los solvatos adecuados son solvatos farmacéuticamente aceptables que incluyen hidratos.

- 50 El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales que retienen la efectividad biológica y las propiedades de un compuesto y que no son biológicamente o de otra manera indeseables para su uso en un producto farmacéutico. En muchos casos, los compuestos desvelados en el presente documento son capaces de formar sales ácidas y/o básicas en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a los mismos. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables pueden formarse con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos. Los ácidos
- 55 inorgánicos a partir de los cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares. Los ácidos orgánicos a partir de los cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido

oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares. Las sales de adición básica farmacéuticamente aceptables pueden formarse con bases inorgánicas y orgánicas. Las bases inorgánicas de las que se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio y similares; son particularmente preferidas las sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. Las bases orgánicas de las que se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, resinas básicas de intercambio iónico y similares, específicamente tales como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina y etanolamina. Muchas de estas sales son conocidas en la técnica, como se describe en el documento WO87/05297 y Johnston et al., publicado el 11 de septiembre de 1987.

Como se usa en este documento, " C_a a C_b " o " C_{a-b} " en el que "a" y "b" son números enteros se refieren al número de átomos de carbono en el grupo especificado. Es decir, el grupo puede contener de "a" a "b", inclusive, átomos de carbono. Así, por ejemplo, un grupo "alquilo C_1 a C_4 " o "alquilo C_1-C_4 " se refiere a todos los grupos alquilo que tienen de 1 a 4 carbonos, es decir, CH_3- , CH_3CH_2- , $CH_3CH_2CH_2-$, $(CH_3)_2CH-$, $CH_2CH(CH_3)-$ y $(CH_3)_3C-$.

El término "halógeno" o "halo", como se usa en este documento, significa cualquiera de los átomos radioestables de la columna 7 de la Tabla Periódica de los Elementos, por ejemplo, flúor, cloro, bromo o yodo, estando privilegiados el flúor y el cloro.

Como se usa en el presente documento, "alquilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que está completamente saturada (es decir, no contiene enlaces dobles o triples). El grupo alquilo puede tener de 1 a 20 átomos de carbono (siempre que aparezca en el presente documento, un rango numérico como "1 a 20" se refiere a cada número entero en el rango dado; por ejemplo, "1 a 20 átomos de carbono" significa que el grupo alquilo puede constar de 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc., hasta 20 átomos de carbono inclusive, aunque la presente definición también cubre la aparición del término "alquilo" en la que no se designa ningún rango numérico). El grupo alquilo también puede ser un alquilo de tamaño medio que tiene de 1 a 9 átomos de carbono. El grupo alquilo también podría ser un alquilo inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. El grupo alquilo puede designarse como "alquilo" o designaciones similares. Solo a modo de ejemplo, "alquilo C_1-C_4 " indica que hay de uno a cuatro átomos de carbono en la cadena alquilo, es decir, la cadena alquilo se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y t-butilo. Los grupos alquilo típicos incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo terciario, pentilo, hexilo y similares.

Como se usa en el presente documento, "alcoxi" se refiere a la fórmula -OR en la que R es un alquilo como se define anteriormente, tal como "alcoxi C_{1-9} ", que incluye pero no se limita a metoxi, etoxi, n-propoxi, 1-metiletoxi (isopropoxi), n-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi y terc-butoxi, y similares.

Como se usa en el presente documento, "alquiltio" se refiere a la fórmula -SR en la que R es un alquilo como se ha definido anteriormente, tal como "alquiltio C_{1-9} " y similares, que incluyen pero no se limitan a metilmercapto, etilmercapto, n-propilmercapto, 1-metiletilmercapto (isopropilmercapto), n-butilmercapto, iso-butilmercapto, sec-butilmercapto, terc-butilmercapto y similares.

Como se usa en el presente documento, "alquenilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que contiene uno o más dobles enlaces. El grupo alquenilo puede tener de 2 a 20 átomos de carbono, aunque la presente definición también cubre la aparición del término "alquenilo" en el que no se designa ningún rango numérico. El grupo alquenilo también puede ser un alquenilo de tamaño medio que tiene de 2 a 9 átomos de carbono. El grupo alquenilo también podría ser un alquenilo inferior que tiene de 2 a 4 átomos de carbono. El grupo alquenilo puede ser designado como "alquenilo C_{2-4} " o designaciones similares. Solo a modo de ejemplo, "alquenilo C_{2-4} " indica que hay de dos a cuatro átomos de carbono en la cadena de alquenilo, es decir, la cadena de alquenilo se selecciona del grupo que consiste en etenilo, propen-1-ilo, propen-2-ilo, propen-3-ilo, buten-1-ilo, buten-2-ilo, buten-3-ilo, buten-4-ilo, 1-metilpropen-1-ilo, 2-metilpropen-1-ilo, 1-etil-eten-1-ilo, 2-metilpropen-3-ilo, buta-1,3-dienilo, buta-1,2-dienilo y buta-1,2-dien-4-ilo. Los grupos alquenilo típicos incluyen, pero están limitados de ninguna manera a etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo y hexenilo, y similares.

Como se usa en el presente documento, "alquinilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que contiene uno o más enlaces triples. El grupo alquinilo puede tener de 2 a 20 átomos de carbono, aunque la presente definición también cubre la aparición del término "alquinilo" en la que no se designa ningún rango numérico. El grupo alquinilo también puede ser un alquinilo de tamaño medio que tiene de 2 a 9 átomos de carbono. El grupo alquinilo también podría ser un alquinilo inferior que tiene de 2 a 4 átomos de carbono. El grupo alquinilo puede designarse como "alquinilo C_{2-4} " o designaciones similares. Solo a modo de ejemplo, "alquinilo C_{2-4} " indica que hay de dos a cuatro átomos de carbono en la cadena alquinilo, es decir, la cadena alquinilo se selecciona del grupo que consiste en etinilo, propin-1-ilo, propin-2-ilo, butin-1-ilo, butin-3-ilo, butin-4-ilo y 2-butinilo. Los grupos alquinilo típicos incluyen, pero no se limitan a, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo y hexinilo, y similares.

Como se usa en el presente documento, "heteroalquilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que contiene uno o más heteroátomos, es decir, un elemento distinto del carbono, que incluye, pero no se limita a,

nitrógeno, oxígeno y azufre, en la cadena principal de la cadena. El grupo heteroalquilo puede tener de 1 a 20 átomos de carbono, aunque la presente definición también cubre la aparición del término "heteroalquilo" en la que no se designa ningún rango numérico. El grupo heteroalquilo también puede ser un heteroalquilo de tamaño medio que tiene de 1 a 9 átomos de carbono. El grupo heteroalquilo también podría ser un heteroalquilo inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. El grupo heteroalquilo puede designarse como "heteroalquilo C₁-C₄" o designaciones similares. El grupo heteroalquilo puede contener uno o más heteroátomos. Solo a modo de ejemplo, "heteroalquilo C₁-C₄" indica que hay de uno a cuatro átomos de carbono en la cadena de heteroalquilo y adicionalmente uno o más heteroátomos en la cadena principal de la cadena.

Como se usa en el presente documento, "alquileno" significa un grupo químico de radicales completamente saturado de cadena lineal o ramificada que contiene solo carbono e hidrógeno que está unido al resto de la molécula a través de dos puntos de unión (es decir, un alcanodiilo). El grupo alquileno puede tener de 1 a 20 átomos de carbono, aunque la presente definición también cubre la aparición del término alquileno en la que no se designa ningún rango numérico. El grupo alquileno también puede ser un alquileno de tamaño medio que tiene de 1 a 9 átomos de carbono. El grupo alquileno también podría ser un alquileno inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. El grupo alquileno puede designarse como "alquileno C₁-C₄" o designaciones similares. Solo a modo de ejemplo, "alquileno C₁-C₄" indica que hay de uno a cuatro átomos de carbono en la cadena de alquileno, es decir, la cadena de alquileno se selecciona del grupo que consiste en metileno, etileno, etan-1,1-diilo, propileno, propan-1,1-diilo, propan-2,2-diilo, 1-metil-etileno, butileno, butan-1,1-diilo, butan-2,2-diilo, 2-metil-propan-1,1-diilo, 1-metil-propileno, 2-metil-propileno, 1,1-dimetil-etileno, 1,2-dimetil-etileno y 1-etil-etileno.

Como se usa en el presente documento, "alquenileno" significa un grupo químico de radicales de cadena lineal o ramificada que contiene solo carbono e hidrógeno y que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono que está unido al resto de la molécula a través de dos puntos de unión. El grupo alquenileno puede tener de 2 a 20 átomos de carbono, aunque la presente definición también cubre la aparición del término alquenileno en la que no se designa un rango numérico. El grupo alquenileno también puede ser un alquenileno de tamaño medio que tiene de 2 a 9 átomos de carbono. El grupo alquenileno también podría ser un alquenileno inferior que tiene de 2 a 4 átomos de carbono. El grupo alquenileno puede ser designado como "alquenileno C₂₋₄" o designaciones similares. Solo a modo de ejemplo, "alquenileno C₂₋₄" indica que hay de dos a cuatro átomos de carbono en la cadena de alquenileno, es decir, la cadena de alquenileno se selecciona del grupo que consiste en etenileno, eten-1,1-diilo, propenileno, propen-1,1-diilo, prop-2-en-1,1-diilo, 1-metil-etenileno, but-1-enileno, but-2-enileno, but-1,3-dienileno, buten-1,1-diilo, but-1,3-dien-1,1-diilo, but-2-en-1,1-diilo, but-3-en-1,1-diilo, 1-metil-prop-2-en-1,1-diilo, 2-metil-prop-2-en-1,1-diilo, 1-etil-etenileno, 1,2-dimetil-etenileno, 1-metil-propenileno, 2-metil-propenileno, 3-metil-propenileno, 2-metil-propen-1,1-diilo y 2,2-dimetil-eten-1,1-diilo.

El término "aromático" se refiere a un anillo o sistema de anillo que tiene un sistema de electrones pi conjugados e incluye grupos aromáticos carbocíclicos (por ejemplo, fenilo) y heterocíclicos aromáticos (por ejemplo, piridina). El término incluye grupos monocíclicos o policíclicos de anillos condensados (es decir, anillos que comparten pares de átomos adyacentes) siempre que todo el sistema de anillos sea aromático.

Como se usa en el presente documento, "arilo" se refiere a un anillo o sistema de anillo aromático (es decir, dos o más anillos condensados que comparten dos átomos de carbono adyacentes) que contiene solo carbono en la cadena principal del anillo. Cuando el arilo es un sistema de anillos, cada anillo en el sistema es aromático. El grupo arilo puede tener de 6 a 18 átomos de carbono, aunque la presente definición también cubre la aparición del término "arilo" en la que no se designa ningún rango numérico. En algunas realizaciones, el grupo arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono. El grupo arilo puede designarse como "arilo C₆₋₁₀", "arilo C₆ o C₁₀" o designaciones similares. Los ejemplos de grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftilo, azuleno y antraceno.

Como se usa en este documento, "ariloxi" y "arilitio" se refiere a RO- y RS-, en el que R es un arilo como se ha definido anteriormente, tal como "ariloxi C₆₋₁₀" o "arilitio C₆₋₁₀" y similares, incluyendo pero no limitado a feniloxi.

Un "aralquilo" o "arilalquilo" es un grupo arilo conectado, como sustituyente, a través de un grupo alquileno, tal como "aralquilo C₇₋₁₄" y similares, que incluyen pero no se limitan a bencilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo y naftilalquilo. En algunos casos, el grupo alquileno es un grupo alquileno inferior (es decir, un grupo alquileno C₁-C₄).

Como se usa en el presente documento, "heteroarilo" se refiere a un anillo o sistema de anillo aromático (es decir, dos o más anillos condensados que comparten dos átomos adyacentes) que contienen uno o más heteroátomos, es decir, un elemento distinto del carbono, que incluye pero no está limitado a, nitrógeno, oxígeno y azufre, en el esqueleto del anillo. Cuando el heteroarilo es un sistema de anillos, cada anillo en el sistema es aromático. El grupo heteroarilo puede tener de 5-18 miembros del anillo (es decir, el número de átomos que forman la cadena principal del anillo, incluidos los átomos de carbono y los heteroátomos), aunque la presente definición también cubre la aparición del término "heteroarilo" en la que no se designa ningún rango numérico. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo tiene de 5 a 10 miembros de anillo o de 5 a 7 miembros de anillo. El grupo heteroarilo puede designarse como "heteroarilo de 5-7 miembros", "heteroarilo de 5-10 miembros", o designaciones similares. Los ejemplos de anillos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, furilo, tienilo, ftalazinilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, indolilo, isoindolilo y benzotienilo.

Un "heteroaralquilo" o "heteroarilalquilo" es un grupo heteroarilo conectado, como sustituyente, a través de un grupo alquileo. Los ejemplos incluyen pero no se limitan a 2-tienilmetilo, 3-tienilmetilo, furilmetilo, tieniletilo, pirrolilalquilo, piridilalquilo, isoxazolilalquilo e imidazolilalquilo. En algunos casos, el grupo alquileo es un grupo alquileo inferior (es decir, un grupo alquileo C₁-C₄).

- 5 Como se usa en el presente documento, "carbociclilo" significa un anillo cíclico no aromático o sistema de anillo que contiene solo átomos de carbono en la cadena principal del sistema de anillo. Cuando el carbociclilo es un sistema de anillos, dos o más anillos se pueden unir de manera condensada, por puente o conectada por espiro. Los carbociclicos pueden tener cualquier grado de saturación siempre que al menos un anillo en un sistema de anillos no sea aromático. Por lo tanto, los carbociclicos incluyen cicloalquilos, cicloalquenos y cicloalquinos. El grupo carbociclilo puede tener
10 de 3 a 20 átomos de carbono, aunque la presente definición también cubre la aparición del término "carbociclilo" en la que no se designa ningún rango numérico. El grupo carbociclilo también puede ser un carbociclilo de tamaño mediano que tiene de 3 a 10 átomos de carbono. El grupo carbociclilo puede designarse como "carbociclilo C₃₋₆ carbociclilo" o designaciones similares. Ejemplos de anillos de carbociclilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, 2,3-dihidro-indeno, biciclo [2.2.2] octanilo, adamantilo y espiro [4.4] nonanilo.

Un "(carbocicli)alquilo" es un grupo carbociclilo conectado, como sustituyente, a través de un grupo alquileo, tal como "(carbocicli)alquilo C₄₋₁₀" y similares, que incluyen pero no se limitan a, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopropiletilo, ciclopropilbutilo, ciclobutiletilo, ciclopropilisopropilo, ciclopentilmetilo, ciclopentiletilo, ciclohexilmetilo, ciclohexiletilo, cicloheptilmetilo y similares. En algunos casos, el grupo alquileo es un grupo alquileo inferior.

- 20 Como se usa en el presente documento, "cicloalquilo" significa un anillo o sistema de anillo de carbociclilo completamente saturado. Los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Como se usa en el presente documento, "cicloalqueno" significa un anillo o sistema de anillo de carbociclilo que tiene al menos un doble enlace, en el que ningún anillo en el sistema de anillo es aromático. Un ejemplo es el ciclohexenilo.

- 25 Como se usa en el presente documento, "heterociclilo" significa un anillo o sistema de anillo cíclico no aromático que contiene al menos un heteroátomo en la cadena principal del anillo. Los heterociclicos se pueden unir de manera condensada, por puente o conectada por espiro. Los heterociclicos pueden tener cualquier grado de saturación siempre que al menos un anillo en el sistema de anillos no sea aromático. El heteroátomo(s) puede estar presente en un anillo no aromático o aromático en el sistema de anillo. El grupo heterociclilo puede tener de 3 a 20 miembros del anillo (es decir, el número de átomos que forman la estructura del anillo, incluidos los átomos de carbono y los heteroátomos),
30 aunque la presente definición también cubre la aparición del término "heterociclilo" en la que no se designa ningún rango numérico. El grupo heterociclilo también puede ser un heterociclilo de tamaño mediano que tiene de 3 a 10 miembros del anillo. El grupo heterociclilo puede designarse como "heterociclilo de 3-6 miembros" o designaciones similares. En los heterociclicos monocíclicos preferidos de seis miembros, los heteroátomos se seleccionan de uno a tres de O, N o S,
35 y en los heterociclicos monocíclicos preferidos de cinco miembros, los heteroátomos se seleccionan de uno o dos heteroátomos seleccionados de O, N, o S. Los ejemplos de anillos de heterociclilo incluyen, pero no se limitan a, azepinilo, acridinilo, carbazolilo, cinolinilo, dioxolanilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, morfolinilo, oxiranilo, oxepanilo, tiefido, piperidinilo, piperazinilo, dioxopiperazinilo, pirrolidinilo, pirrolidonilo, pirrolidionilo, 4-piperidonilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, 1,3-dioxinilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxinilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-oxatiano, 1,4-oxatiano, 2H-1,2-oxazinilo, trioxanilo, hexahidro-1,3,5-triazinilo, 1,3-dioxolilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-ditiolilo, 1,3-ditiolanilo, isoxazolinilo, isoxazolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, oxazolidinonilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, 1,3-oxatolanilo, indolinilo, isoindolinilo, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, tetrahidrotiofeno, tetrahidrotiopirano, tetrahidro-1,4-tiazinilo, tiamorfolinilo, dihidrobenzofuranilo, bencimidazolidinilo y tetrahidroquinolina.

- 45 Un "(heterocicli)alquilo" es un grupo heterociclilo conectado, como sustituyente, a través de un grupo alquileo. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, imidazolinilmetilo e indoliniletilo.

Como se usa en el presente documento, "oxo" se refiere a =O.

Como se usa en este documento, "acilo" se refiere a -C(=O)R, donde R es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, carbociclilo C₃₋₇, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros y heterociclilo de 5-10 miembros, como se define en el presente documento. Ejemplos no limitantes incluyen formilo, acetilo, propanoilo, benzoilo y acrililo.

- 50 Un grupo "O-carboxi" se refiere a un grupo "-OC(=O)R" en el que R se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, carbociclilo C₃₋₇, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, y heterociclilo de 5-10 miembros, como se define en este documento.

- Un grupo "C-carboxi" se refiere a un grupo "-C(=O)OR" en el que R se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, carbociclilo C₃₋₇, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, y heterociclilo de 5-10 miembros, como se define en este documento. Un ejemplo no limitante incluye carboxilo (es decir, -C(=O)OH).
55

Un grupo "ciano" se refiere a un grupo "-CN".

Un grupo "cianato" se refiere a un grupo "-OCN".

Un grupo "isocianato" se refiere a un grupo "-NCO".

Un grupo "tiocianato" se refiere a un grupo "-SCN".

5 Un grupo "isotiocianato" se refiere a un grupo "-NCS".

Un grupo "sulfino" se refiere a un grupo " $-S(=O)R$ " en el que R se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, carbociclilo C₃₋₇, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, y heterociclilo de 5-10 miembros, como se define en este documento.

10 Un grupo "sulfonilo" se refiere a un grupo " $-SO_2R$ " en el que R se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, carbociclilo C₃₋₇, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros y heterociclilo de 5-10 miembros, como se define en el presente documento.

Un grupo "S-sulfonamido" se refiere a un grupo " $-SO_2NR_AR_B$ " en el que R_A y R_B se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, carbociclilo C₃₋₇, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, y heterociclilo de 5-10 miembros, tal como se define en el presente documento.

15 Un grupo "N-sulfonamido" se refiere a un grupo " $-N(R_A)SO_2R_B$ " en el que R_A y R_B se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, carbociclilo C₃₋₇, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros y heterociclilo de 5-10 miembros, como se define en el presente documento.

20 Un grupo "O-carbamilo" se refiere a un grupo " $-OC(=O)NR_AR_B$ " en el que R_A y R_B se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, carbociclilo C₃₋₇, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros y heterociclilo de 5-10 miembros, como se define en el presente documento.

Un grupo "N-carbamilo" se refiere a un grupo " $-N(R_A)C(=O)OR_B$ " en el que R_A y R_B se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, carbociclilo C₃₋₇, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros y heterociclilo de 5-10 miembros, como se define en el presente documento.

25 Un grupo "O-tiocarbamilo" se refiere a un grupo " $-OC(=S)NR_AR_B$ " en el que R_A y R_B se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, carbociclilo C₃₋₇, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros y heterociclilo de 5-10 miembros, como se define en el presente documento.

Un grupo "N-tiocarbamilo" se refiere a un grupo " $-N(R_A)C(=S)OR_B$ " en el que R_A y R_B se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, carbociclilo C₃₋₇, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros y heterociclilo de 5-10 miembros, como se define en el presente documento.

30 Un grupo "C-amido" se refiere a un grupo " $-C(=O)NR_AR_B$ " en el que R_A y R_B se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, carbociclilo C₃₋₇, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros y heterociclilo de 5-10 miembros, como se define en el presente documento.

35 Un grupo "N-amido" se refiere a un grupo " $-N(R_A)C(=O)R_B$ " en el que R_A y R_B se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, carbociclilo C₃₋₇, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros y heterociclilo de 5-10 miembros, como se define en el presente documento.

Un grupo "amino" se refiere a un grupo " $-NR_AR_B$ " en el que R_A y R_B se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, carbociclilo C₃₋₇, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros y heterociclilo de 5-10 miembros, como se define en el presente documento. Un ejemplo no limitante incluye amino libre (es decir, -NH₂).

40 Un grupo "aminoalquilo" se refiere a un grupo amino conectado a través de un grupo alquileo.

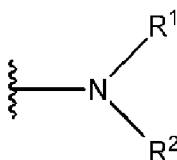
Un grupo "alcoxilquilo" se refiere a un grupo alcoxi unido a través de un grupo alquileo, tal como una "alcoxilquilo C₂₋₈" y similares.

45 Como se usa en el presente documento, un grupo sustituido se deriva del grupo original no sustituido en el que ha habido un intercambio de uno o más átomos de hidrógeno por otro átomo o grupo. A menos que se indique lo contrario, cuando un grupo se considera que está "sustituido", se quiere decir que el grupo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, alqueno C₁₋₆, alquino C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, carbociclilo C₃₋₇ (opcionalmente sustituido con halo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, y haloalcoxi C₁₋₆), carbociclilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con halo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, y haloalcoxi C₁₋₆), heterociclilo de 5-10 miembros (opcionalmente sustituido con halo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, y haloalcoxi C₁₋₆), heterociclilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con halo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y haloalcoxi C₁₋₆), arilo (opcionalmente sustituido con halo, alquilo C₁₋

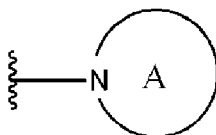
C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, y haloalcoxi C₁-C₆), arilalquilo (C₁-C₆) (opcionalmente sustituido con halo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, y haloalcoxi C₁-C₆), heteroarilo de 5-10 miembros (opcionalmente sustituido con halo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, y haloalcoxi C₁-C₆), heteroarilalquilo (C₁-C₆) de 5-10 miembros (opcionalmente sustituido con halo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, y haloalcoxi C₁-C₆), halo, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo (C₁-C₆) (es decir, éter), ariloxi, sulfhidrido (mercapto), haloalquilo (C₁-C₆) (por ejemplo, -CF₃), haloalcoxi (C₁-C₆) (por ejemplo, -OCF₃), alquiltio C₁-C₆, ariltio, amino, aminoalquilo (C₁-C₆), nitro, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, C-carboxi, O-carboxi, acilo, cianato, isocianato, tiocianato, isotiocianato, sulfinilo, sulfonilo y oxo (=O). Siempre que un grupo se describa como "opcionalmente sustituido", ese grupo puede estar sustituido con los sustituyentes anteriores.

Debe entenderse que ciertas convenciones de denominación de radicales pueden incluir un mono-radical o un di-radical, dependiendo del contexto. Por ejemplo, cuando un sustituyente requiere dos puntos de unión al resto de la molécula, se entiende que el sustituyente es un di-radical. Por ejemplo, un sustituyente identificado como alquilo que requiere dos puntos de unión incluye di-radicales tales como -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH(CH₃)CH₂-, y similares. Otras convenciones de denominación de radicales indican claramente que el radical es un di-radical tal como "alquilenilo" o "alquenileno".

Cuando se dice que dos grupos R forman un anillo (por ejemplo, un anillo carbociclilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo) "junto con el átomo al que están unidos", significa que la unidad colectiva del átomo y los dos grupos R son el anillo mencionado. El anillo no está limitado por la definición de cada grupo R cuando se toma individualmente. Por ejemplo, cuando la siguiente subestructura está presente:

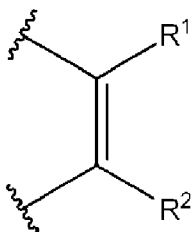


y R¹ y R² se definen como seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo, o R¹ y R² junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heteroarilo, significa que R¹ y R² pueden seleccionarse entre hidrógeno o alquilo, o alternativamente, la subestructura tiene estructura:

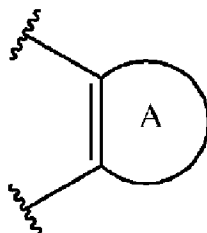


donde el anillo A es un anillo heteroarilo que contiene el nitrógeno representado.

De manera similar, cuando se dice que dos grupos R "adyacentes" forman un anillo "junto con los átomos a los que están unidos", se entiende que la unidad colectiva de los átomos, los enlaces intermedios y los dos grupos R son el anillo mencionado. Por ejemplo, cuando la siguiente subestructura está presente:

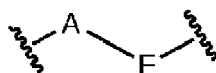


y R¹ y R² se definen como seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo, o R¹ y R² junto con los átomos a los que están unidos forman un arilo o carbociclilo, significa que R¹ y R² pueden seleccionarse entre hidrógeno o alquilo, o alternativamente, la subestructura tiene estructura:



donde A es un anillo de arilo o un carbociclijo que contiene el doble enlace representado.

- 5 Siempre que un sustituyente se represente como un di-radical (es decir, que tenga dos puntos de unión al resto de la molécula), debe entenderse que el sustituyente puede unirse en cualquier configuración direccional a menos que se indique lo contrario. Así, por ejemplo, un sustituyente representado como -AE- o



- 10 incluye el sustituyente que está orientado de tal manera que A está unido en el punto de unión más a la izquierda de la molécula, así como el caso en el que A está unido en el punto de unión más a la derecha de la molécula.

- 15 "Grupo saliente" o "LG", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier átomo o resto que es capaz de ser desplazado por otro átomo o resto en una reacción química. Más específicamente, en algunas realizaciones, "grupo saliente" se refiere al átomo o resto que se desplaza en una reacción de sustitución nucleófila. En algunas realizaciones, los "grupos salientes" son cualquier átomo o resto que sea una base conjugada de ácidos fuertes. Los ejemplos de grupos salientes adecuados incluyen, entre otros, tosilatos y halógenos. Se pueden encontrar características no limitantes y ejemplos de grupos salientes, por ejemplo, en Organic Chemistry, 2ª ed., Francis Carey (1992), páginas 328-331; Introduction to Organic Chemistry, 2ª ed., Andrew Streitwieser y Clayton Heathcock (1981), páginas 169-171; y Organic Chemistry, 5ª ed., John McMurry (2000), páginas 398 y 408.

- 20 A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en este documento tienen el mismo significado que el entendido comúnmente por un experto en la materia a la que pertenecen las realizaciones. Aunque en la práctica o puesta a prueba de las realizaciones también se puede usar cualquier método y material similar o equivalente a los descritos en este documento, ahora se describen los métodos y materiales preferidos.

Grupos protectores

- 25 En algunas circunstancias, una reacción química puede requerir realizarse selectivamente en un sitio reactivo en un compuesto multifuncional. Un método de este tipo que es útil para lograr dicha selectividad es bloquear temporalmente uno o más sitios reactivos en el compuesto multifuncional con un grupo protector. Dicho método a menudo se denomina "proteger" al grupo funcional. Muchos grupos protectores son conocidos en la técnica. Ver, por ejemplo, Greene et al., Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª ed. (John Wiley & Sons, Inc. 1999) y Wutz et al., Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 4ª ed. (John Wiley & Sons, Inc. 2007). Cuando más de un sitio reactivo en un compuesto multifuncional requiere protección, o cuando se prepara un compuesto que poseerá más de un grupo funcional protegido, es importante usar grupos protectores ortogonales. Los grupos protectores son ortogonales si son susceptibles de eliminación selectiva.

- 35 En algunas realizaciones, puede ser necesario proteger uno o más grupos funcionales para evitar su interferencia en la reacción deseada. Por ejemplo, puede ser necesario proteger uno o más grupos funcionales tales como aminas, ácidos carboxílicos y/o grupos hidroxilo.

- Los grupos protectores adecuados para proteger aminas incluyen: carbamatos tales como carbamatos de alquilo que incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, sec-butilo, pentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, nonilo, decanilo e isómeros configuracionales de los mismos; 9-fluorenilmetilo; 9-(2-sulfo) fluorenilmetilo; 9-(2,7-dibromo) fluorenilmetilo; 17-tetrabenzo [a,c,g,i] fluorenilmetilo; 2-cloro-3-indenilmetilo; benz [f] inden-3-ilmetilo; 2,7-di-t-butil [9-(10,10-dioxo-10,10,10,10-tetrahidrotioxantil)] metilo; 1,1-dioxobenzo [b] tiofeno-2-ilmetilo; carbamatos de etilo sustituidos tales como 2,2,2-tricloroetilo; 2-trimetilsililetilo; 2-feniletilo; 1-(1-adamantil)-1-metiletilo; 2-cloroetilo; 1,1-dimetil-2-haloetilo; 1,1-dimetilo, 2,2-dibromoetilo; 1,1-dimetil-2,2,2-tricloroetilo; 1-metil-1-(4-bifenilil) etilo; 1-(3,5-di-t-butilfenil)-1-metiletilo; 2-(2'- y 4'-piridil) etilo; N-(2-pivaloilamino)-1,1-dimetiletilo; 2-[(2-nitrofenil) ditio]-1-feniletilo; 2-(N,N-diciclohexilcarboxamido) etilo; t-butilo; 1-adamantilo; 2-adamantilo; vinilo; alilo; 1-isopropilalilo; cinamilo; 4-nitrocinnamilo; 3-(3'-piridil) prop-2-enilo; 8-quinolilo; N-hidroxipiperidinilo; alquiditio; bencilo; p-metoxibencilo; p-nitrobencilo; p-bromobencilo; p-clorobencilo; 2,4-diclorobencilo; 4-metilsulfinilbencilo; 9-antrilmetilo; difenilmetilo; 2-metiltioetilo; 2-metilsulfoniletilo; 2-(p-toluenosulfonil) etilo; [2-(1,3-ditianil)] metilo; 4-metiltiofenilo; 2,4-dimetiltiofenilo; 2-

fosfonioetilo; 1-metil-1-(trifenilfosfonio) etilo; 1,1-dimetil-2-cianoetilo; 2-dansiletilo; 2-(4-nitrofenil) etilo; 4-fenilacetoxibencilo; 4-azidobencilo; 4-azidometoxibencilo; m-cloro-p-aciloxibencilo; p-(dihidroxiboril) bencilo; 5-benzisoxazolilmetilo; 2-(trifluorometil)-6-cromonilmetilo; m-nitrofenilo; 3,5-dimetoxibencilo; 1-metil-1-(3,5-dimetoxifenil) etilo; α -metilnitropiperonilo; o-nitrobencilo; 3,4-dimetoxi-6-nitrobencilo; fenil (o-nitrofenil) metilo; 2-(2-nitrofenil) etilo; 6-nitroveratrilo; 4-metoxifenacilo; 3',5'-dimetoxibenzoína; derivados de fenotiazinil-(10)-carbonilo; N'-p-toluenosulfonilaminocarbonilo; N'-fenilaminotiocarbonilo; t-amilo; S-bencil tiocarbamato; butinilo; p-cianobencilo; ciclobutilo; ciclohexilo; ciclopentilo; ciclopropilmetilo; p-diciloxibencilo; diisopropilmetilo; 2,2-dimetoxycarbonilvinilo; o-(N',N'-dimetilcarboxamido) bencilo; 1,1-dimetil-3-(N',N'-dimetilcarboxamido) propilo; 1,1-dimetilpropinilo; di (2-piridil) metilo; 2-furanilmetilo; 2-yodoetilo; isobornilo; isobutilo; isonicotinilo; p-(p'-metoxifenilazo) bencilo; 1-metilciclobutilo; 1-metilciclohexilo; 1-metil-1-ciclopropilmetilo; 1-metil-1-(p-fenilazofenil) etilo; 1-metil-1-feniletilo; 1-metil-1-(4'-piridil) etilo; fenilo; p-(fenilazo) bencilo; 2,4,6-tri-t-butilfenilo; 4-(trimetilamonio) bencilo; 2,4,6-trimetilbencilo; y otros carbamatos similares; amidas, que incluyen, pero no se limitan a, formilo, acetilo, cloroacetilo, tricloroacetilo, trifluoroacetilo, fenilacetilo, propionilo, 3-fenilpropionilo, 4-pentenoilo, picolinoilo, 3-piridilcarboxamida, benzoilfenilalanilo, benzoilo, p-fenilbenzoilo, amidas cuya escisión es inducida por la reducción del grupo nitro, como o-nitrofenilacetilo, o-nitrofenoxiacetilo, 3-(o-nitrofenil) propionilo, 2-metil-2-(o-nitrofenoxi) propionilo, 3-metil-3-nitrobutirilo, o-nitrocinnamoilo, o-nitrobenzoilo y 3-(4-t-butil-2,6-dinitrofenil)-2,2-dimetilpropionilo; amidas cuya escisión es inducida por la liberación de un alcohol, como o-(benzoiloximetilol) benzoilo, (2-acetoximetil) benzoilo, 2-[(t-butildifenilsiloxi) metil] benzoilo, 3-(3',6'-dioxo-2',4',5'-trimetilciclohexa-1',4'-dieno-3,3-dimetilpropionilo y o-hidroxi-trans-cinamoilo; amidas cuya escisión es inducida por otras reacciones químicas, como 2-metil-2-(o-fenilazofenoxi) propionilo, 4-clorobutirilo, acetoacetilo, 3-(p-hidroxifenil) propionilo, (N'-ditiobenciloxicarbonilamino) acetilo, N-acetilmetionina y 4,5-difenil-3-oxazolin-2-ona; derivados de imidas cíclicas tales como N-ftaloilo, N-tetracloroftaloilo, N-4-nitroftaloilo, N-ditasuccinilo, N-2,3-difenilmaleoilo, N-2,5-dimetilpirroloilo N-2,5-bis (triisopropilsiloxi) pirroloilo, N-1,1,4,4-tetrametildisililazaciclopentano aducto, N-1,1,3,3-tetrametil-1,3-disilaisoindolilo, 1,3-dimetil-1,3,5-triazaciclohexan-2-ona 5-sustituida, 1,3-dibencil-1,3,5-triazaciclohexan-2-ona 5-sustituida, 3,5-dinitro-4-piridonilo 1-sustituido y 1,3,5-dioxazinilo; derivados de N-alquilo y N-arilo, tales como N-metilo, N-t-butilo, N-alilo, N-[2-(trimetilsilil) etoxi] metilo, N-3-acetoxipropilo, N-cianometilo, N-(1-isopropil-4-nitro-2-oxo-3-pirrolin-3-il), N-2,4-dimetoxibencilo, N-2-azanorbornenilo, N-2,4-dinitrofenilo, sales de amonio cuaternario, N-bencilo, N-4-metoxibencilo, N-2,4-dimetoxibencilo, N-2-hidroxibencilo, N-difenilmetilo, N-bis (4-metoxifenil) metilo, N-5-dibenzosuberilo, N-trifenilmetilo, N-(4-metoxifenil) duifenilmetilo, N-9-fenilfluorenilo, N-ferrocenilmetilo y N'-óxido de N-2-picolilamina; derivados de imina, tales como N-1,1-dimetiltiometileno, N-bencilideno, N-p-metoxibencilidina, N-difenilmetileno, N-[(2-piridil) mesitil] metileno, N-(N',N'-dimetilaminometileno), N-(N',N'-dibencilaminometileno), N-(N'-t-butilaminometileno), N,N'-isopropilideno, N-p-nitrobencilideno, N-salicilideno, N-5-clorosalicilideno, N-(5-cloro-2-hidroxifenil) fenilmetileno, N-ciclohexilideno y N-t-butilideno; derivados de enamina, como N-(5,5-dimetil-3-oxo-1-ciclohexenilo), N-2,7-dicloro-9-fluorenilmetileno, N-2-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilideno) etilo, N-4,4,4-trifluoro-3-oxo-1-butenilo y N-1-isopropil-4-nitro-2-oxo-3-pirrolin-3-ilo; y derivados de N-heteroátomo tales como N-metal, N-borano, ácido N-difenilborónico, ácido N-dietilborónico, ácido N-difloroborónico, ácido N,N'-3,5-bis (trifluorometil) fenilborónico, N-[fenilo (pentacarbonilcromo-o-tungsteno)] carbonilo, quelatos de N-cobre, quelatos de N-zinc y derivados de 18-corona-6, derivados de N-N como derivados de N-nitro, N-nitroso, N-óxido y triazeno, derivados de N-P como derivados de N-difenilfosfinilo, N-dimetiltiofosfinilo, N-difeniltiofosfinilo, N-dialquilfosforilo, N-dibencilfosforilo, N-difenilfosforilo e iminotriifenilfosforano, derivados de N-Si, derivados de N-sulfenilo tales como N-bencenosulfonilo, N-o-nitrobencenosulfenilo, N-2,4-dinitrobencenosulfenilo, N-pentaclorobencenosulfenilo, N-2-nitro-4-metoxibencenosulfenilo, N-trifenilmetilsulfenilo, N-1-(2,2,2-trifluoro-1,1-difenil) etilsulfenilo y N-3-nitro-2-piridinsulfenilo, y/o derivados de N-sulfonilo como N-p-toluenosulfonilo, N-bencenosulfonilo, N-2,3,6-trimetil-4-metoxibencenosulfonilo, N-2,4,6-trimetoxibencenosulfonilo, N-2,6-dimetil-4-metoxibencenosulfonilo, N-pentametilbencenosulfonilo, N-2,3,5,6-tetrametil-4-metoxibencenosulfonilo, N-4-metoxibencenosulfonilo, N-2,4,6-trimetilbencenosulfonilo, N-2,6-dimetoxi-4-metilbencenosulfonilo, N-3-metoxi-4-t-butilbencenosulfonilo, N-2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-sulfonilo, N-2-nitrobencenosulfonilo, N-4-nitrobencenosulfonilo, N-2,4-dinitrobencenosulfonilo, N-benzotiazol-2-sulfonilo, N-metanosulfonilo, N-2-(trimetilsilil) etanosulfonilo, N-9-antracenosulfonilo N-4-(4',8'-dimetoxinaftilmetil) bencenosulfonilo, N-bencilsulfonilo, N-trifluorometilsulfonilo, N-fenacilsulfonilo y N-t-butilsulfonilo.

Los grupos protectores adecuados para los ácidos carboxílicos incluyen: ésteres tales como ésteres escindibles enzimáticamente que incluyen heptilo, 2-N-(morfolino) etilo, colina, (metoxietoxi) etilo, metoxietilo; ésteres de alquilo tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, sec-butilo, pentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, nonilo, decanilo e isómeros configuracionales de los mismos; ésteres metílicos sustituidos tales como 9-fluorenilmetilo, metoximetilo, metiltiometilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, metoxietoximetilo, 2-(trimetilsililo) etoximetilo, benciloximetilo, pivaloiloximetilo, fenilacetoximetilo, triisopropilsililmetilo, cianometilo, acetol, fencacilo, p-bromofenacilo, α -metilfennacilo, p-metoxifenacilo, desilo, carboamidometilo, p-azobencenocarboxamidometilo, N-ftalidindometilo; ésteres etílicos 2-sustituidos tales como 2,2,2-tricloroetilo, 2-haloetilo, ω -cloroalquilo, 2-(trimetilsilil) etilo, 2-metiltioetilo, 1,3-ditiani-2-metilo, 2-(p-nitrofenilsulfenil) etilo, 2-(p-toluenosulfonil) etilo, 2-(2'-piridil) etilo, 2-(p-metoxifenil) etilo, 2-(difenilfosfino) etilo, 1-metil-1-feniletilo, 2-(4 -acetil-2-nitrofenil) etilo, 2-cianoetilo, 3-metil-3-pentilo, diciclopropilmetilo, 2,4-dimetil-3-pentilo, ciclopentilo, ciclohexilo, alilo, metalilo, 2-metilbut-e-en-2-ilo, 3-metilbut-2-(prenilo), 3-buten-1-ilo, 4-(trimetilsilil)-2-buten-1-ilo, cinnamilo, α -metilcinnamilo, prop-2-inilo, fenilo; ésteres de 2,6-dialquilfenilo tales como 2,6-dimetilfenilo, 2,6-diisopropilfenilo, 2,6-di-t-butil-4-metilfenilo, 2,6-di-t-butil-4-metoxifenilo, p-(metiltio) fenilo, pentafluorofenilo, bencilo; ésteres de bencilo sustituidos tales como trifenilmetilo, difenilmetilo, bis (o-mitrofenil) metilo, 9-antrilmetilo, 2-(9,10-dioxo) antrilmetilo, 5-dibenzosuberilo, 1-pirenilmetilo, 2-(trifluorometil)-6-cromonilmetilo, 2,4,6-trimetilbencilo, p-bromobencilo, o-nitrobencilo, p-nitrobencilo, p-metoxibencilo, 2,6-

dimetoxibencilo, 4-(metilsulfinil) bencilo, 4-sulfobencilo, 4-azidometoxibencilo, 4-{N-[1-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden)-3-metilbutil] amino} bencilo, piperonilo, 4-picolilo, p-bencilo soportado en polímero; ésteres de sililo tales como trimetilsililo, trietilsililo, t-butildimetilsililo, i-propildimetilsililo, fenildimetilsililo, di-t-butilmetilsililo, triisopropilsililo; ésteres activados tales como ésteres de tior; oxazoles; 2-alquil-1,3-axazolina; 4-alquil-5-oxo-1,3-oxazolidina; 2,2-bistrifluorometil-4-alquil-5-oxo-1,3-oxazolidina; 5-alquil-4-oxo-1,3-dioxolano; dioxanonas; ortoésteres; complejos de pentaaminocobalto (III); y ésteres de estannilo tales como trietilstanilo y tri-n-butilstanilo; amidas tales como N,N-dimetilo, pirrolidinilo, piperidinilo, 5,6-dihidrofenantrenidinilo, o-nitroanilida, N-7-nitroindolilo, N-8-nitro-1,2,3,4-tetrahidroquinolilo, 2-(2-aminofenil) acetaldehído dimetil acetal amida y p-bencenosulfonamida soportada en polímero; hidrazidas tales como N-fenilo, N,N'-diisopropilo; y sales de tetraalquilamonio tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, sec-butilo, pentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, nonilo, decanilo e isómeros configuracionales de los mismos. diisopropilo; y sales de tetraalquilamonio tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, sec-butilo, pentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, nonilo, decanilo e isómeros configuracionales de los mismos.

Los grupos de protección para hidroxilo incluyen: éteres de sililo tales como trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, dimetilisopropilsililo, dietilisopropililo, dimetilhexilsililo, 2-norbornildimetilsililo, t-butil-dimetilsililo, t-butildifenilsililo, tribencilsililo, tri-p-xililsililo, trifenilsililo, difenilmetsililo, di-t-butilmetilsililo, bis (t-butil)-1-pirenilmtoxilisilo, tris (trimetilsilil) sililo; sisilo; (2-hidroxiestiril) dimetilsililo; (2-hidroxiestiril) diisopropilsililo, t-butilmtoxifenilsililo, t-butoxidifenilsililo, 1,1,3,3-tetraisopropil-3-[2-(trifenilmtoxio) etoxi] disiloxano-1-ilo, sililo fluorado; álquil éteres C₁₋₁₀ tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, sec-butilo, pentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, nonilo, decanilo e isómeros configuracionales de los mismos; éteres metílicos sustituidos tales como metoximetilo, metiltiommetilo, (fenildimetilsilil) metoximetilo, benciloximetilo, p-metoxibenciloximetilo, [(3,4-dimetoxibencil) oxil] metilo, p-nitrobenciloximetilo, o-nitrobenciloximetilo, [(R)-1-(((R)-1-(nitrofenil) etoxi) metilo, (4-metoxifenoxi) metilo, guaiacolmetilo, t-butoximetilo, 4-penteniloximetilo, siloximetilo, 2-metoxietoximetilo, 2-cianoetoximetilo, 2,2,2-tricloroetoximetilo, bis (2-cloroetoxi)-(trimetilsilil) etoximetilo, metoximetilo, O-bis (2-acetoxietoxi) metilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropiranilo fluorado, 3-bromotetrahidropiranilo, tetrahidrotipiranilo, 1-metoxiciclohexilo, 4-metoxitetrahidropiranilo, 4-metoxitetrahidrotipiranilo, 4-metoxitetrahidrotipiranilo S,S-dióxido, 1-[(2-cloro-4-metil) fenil]-4-metoxipiperidin-4-ilo, 1-(2-fluorofenil)-4-metoxipiperidin-4-ilo, 1-(4-clorofenil)-4-metoxipiperidin-4-ilo, 1,4-dioxan-2-ilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofuranilo y 2,3,2a,4,5,6,7,7a-octahidro-7,8,8-trimetil-4,7-metanobenzofuran-2-ilo; éteres etílicos sustituidos tales como 1-etoxietilo, 1-(2-cloroetoxi) etilo, 2-hidroxietilo, 2-bromoetilo, 1-[2-(trimetilsilil) etoxi] etilo, 1-metil-1-metoxietilo, 1-metil-1-benciloxietilo, 1-metil-1-benciloxi-2-fluoroetilo, 1-metil-1-fenoxietilo, 2,2,2-tricloroetilo, 1,1-dianisil-2,2,2-tricloroetilo, 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-fenilisopropilo, 1-(2-cianoetoxi) etilo, 2-trimetilsililetilo, 2-(benciltio) etilo, 2-(fenilselenilo) etilo, t-butilo, alilo, prenilo, cinamilo, 2-fenilo, propargilo, p-clorofenilo, p-metoxifenilo, p-nitrofenilo, 2,4-dinitrofenilo, 2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluorometil) fenilo; bencilo; ésteres de bencilo sustituidos tales como p-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, o-nitrobencilo, p-nitrobencilo, pentadienilnitrobencilo, pentadienilnitropiperonilo, halobencilo, 2,6-diclorobencilo, 2,4-diclorobencilo, p-cianobencilo, p-cianobencilo, 6-difluorobencilo, bencilo fluorado, 4-fluoroalcoxibencilo, trimetilsililxilo, 2-fenil-2-propilo (Cumilo), p-acilaminobencilo, p-azidobencilo, 4-azido-3-clorobencilo, 2-trifluorometilbencilo, 4-trifluorobencilo, 4-trifluorometilbencilo, 4-trifluorometilbencilo, 4-trifluorometilbencilo, 4-trifluorometilbencilometil-4-(metilsulfinil) bencilo, p-siletanilbencilo, 4-acetoxibencilo, 4-(2-trimetilsilil) etoximetoxibencilo, 2-naftilmetilo, 2-picolilo, 4-picolilo, 3-metil-2-picolilo N-óxido, 2-quinolinilmetilo, 6-metoxi-2-(4-metilfenil)-4-quinolinilmetilo, 1-pirrenilmetilo, difenilmetilo, 4-metoxidifenilmetilo, 4-fenildifenilmetilo, p,p'-dinitrobenzidrido, 5-dibenzosuberilo, trifenilmetilo, α-naftildifenilmetilo, p-metoxifenildifenilmetilo, di (p-metoxifenil) fenilmetilo, tri (p-bromofenacilo) fenildifenilmetilo, 4-(4'-bromofenacilo) fenildifenilmetilo, 4,4',4''-tris (4,5-dicloroftalimidofenil) metilo, 4,4',4''-tris (levulinoloxifenil) metilo, 4,4',4''-tris (benzoiloxifenil) metilo, 4,4'-dimetoxi-3''-[N-imidazolilmetil]] tritilo, 4,4'-dimetoxi-3''-[N-imidazolilmetil]] carbamoil] tritilo, 1,1-bis (4-metoxifenil)-1'-pirenilmetilo, 4-(17-tetrabenzo [a,c,g,i] fluorenilmetil)-4,4''-dimetoxitritilo, 9-antrilo, 9-(9-fenil) xantenilo, 9-feniltioxantilo, 9-(9-fenil-10-oxo) antrilo, 1,3-benzoditiolan-2-ilo, 4,5-bis (etoxicarbonil)-[1,3]-dioxolan-2-ilo, benzisotiazolilo S,S-dióxido; ésteres de alquilo C₁₋₁₀ tales como formilo, acetilo, propionilo, isopropionilo, butirilo, terc-butirilo, sec-butirilo, pentanoilo, neopentanoilo, hexanoilo, heptanoilo, nonanoilo, decanoilo e isómeros configuracionales de los mismos, ésteres tales como formiato de benzoilo, cloroacetato, dicloroacetato, tricloroacetato, trifluoroacetato, metoxiacetato, trifenilmtoxiacetato, fenoxiacetato, p-clorofenoxiacetato, fenilacetato, p-fenilacetato con soporte de polímero, difenilacetato, propanoilo de tipo bisfluoroso, nicotinato, 3-fenilpropionato, 4-pentenoato, 4-oxopentanoato, 4,4-(etilenditio) pentanoato, 5-[3-bis (4-metoxifenil) hidroximetilfenoxi] levulinato, pivaloato, 1-adamantoato, crotonato, 4-metoxicrotonato, benzoato, p-fenilbenzoato, 2,4,6-trimetilbenzoato, picolinato, nicotinato, 4-bromobenzoato, 2,5-difluorobenzoato, p-nitrobenzoato, 2,6-dicloro-4-metilfenoxiacetato, 2,6-dicloro-4-(1,1,3,3-tetrametilbutil) fenoxiacetato, 2,4-bis (1,1-dimetilpropil) fenoxiacetato, clorodifenilacetato, isobutirato, monosuccinato, 2-metil-2-butenato, (E)-2-metil-2-butenato, (Z)-2-metil-2-butenato, o-(metoxicarbonil) benzoato, p-benzoato con soporte de polímero, α-naftoato, nitrato, N,N,N',N'-tetrametilfosforodiamidato de alquilo, 2-clorobenzoato, 3',5'-dimetoxibenzoína, N-fenilcarbamato, borato, dimetilfosfinotioilo, 2,4-dinitrofenilsulfenato y ésteres fotolábiles; carbonatos, incluidos de metilo, metoximetilo, 9-fluorenilmetilo, etilo, 2,2,2-tricloroetilo, 1,1-dimetil-2,2,2-tricloroetilo, 2-(trimetilsilil) etilo, 2-(trifenilsulfonil) etilo, 2-(trifenilfosfonia) etil, isobutilo, vinilo, alilo, p-nitrofenilo, bencilo, p-metoxibencilo, 3,3-dimetoxibencilo, o-nitrobencilo, p-nitrobencilo y ésteres de sililo; carbonatos escindidos por eliminación β tales como 2-dansiletilo, 2-(4-nitrofenil) etilo, 2-(2,4-dinitrofenil) etilo, 2-ciano-1-feniletilo, S-bencil tiocarbonato, 4-etoxi-1-metil-ditiocarbonato de metilo, carbonatos escindidos con escisión asistida, tales como 2-yodobenzoato, 4-azidobutirato, 4-nitro-4-metilpentanoato, o-(dibromometil) benzoato, 2-formilbencenosulfonato, 2-(metiltiommetoxi) etilo, 4-(metiltiommetoximetil) butirato, 2-(metiltiommetoximetil) benzoato, 2-(cloroacetoximetil) benzoato,

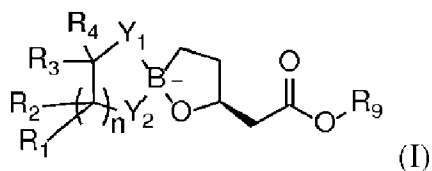
2-[(2-cloroacetoxi) etil] benzoato, 2-[2-(benciloxi) etil] benzoato, 2-[2-(4-metoxibenciloxi) etil] benzoato; y sulfonatos como sulfato, alilsulfato, sulfonatos de alquilo C₁₋₁₀ como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, sec-butilo, pentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, nonilo, decanilo e isómeros configuracionales de los mismos, bencilsulfonato, tosilato y 2-[(4-nitrofenil) etil] sulfonato.

5 Reacciones de protección y desprotección

Los reactivos, disolventes y condiciones de reacción útiles para proteger aminas, ácidos carboxílicos y alcoholes son bien conocidos en la técnica. Del mismo modo, los reactivos, disolventes y condiciones de reacción útiles para desproteger aminas, ácidos carboxílicos y alcoholes son bien conocidos en la técnica. Ver, por ejemplo, Greene et al., Protective Groups in Organic Synthesis, 3^a ed. (John Wiley & Sons, Inc. 1999) y Wutz et al., Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 4^a ed. (John Wiley & Sons, Inc. 2007). Si bien se han hecho referencias a reactivos, disolventes y condiciones de reacción específicos en los esquemas descritos anteriormente, se prevé fácilmente que se puedan utilizar reactivos, disolventes y condiciones de reacción equivalentes para proteger y desproteger aminas, ácidos carboxílicos y alcoholes.

Compuestos intermedios

15 Algunas realizaciones descritas en el presente documento incluyen productos intermedios en los métodos sintéticos descritos en el presente documento, que incluyen un compuesto que tiene la estructura de Fórmula (I):



20 o una de sus sales.

En algunas realizaciones, R₁ y R₂ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, fenilo opcionalmente sustituido y alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, o R₁ y R₂ junto con los átomos a los que están unidos, forman =O.

25 En algunas realizaciones, R₃ se selecciona del grupo que consiste en H, fenilo opcionalmente sustituido y alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, R₃ y R₅ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heteroarilo, o R₃ y R₄ junto con los átomos a los que están unidos, forma =O.

En algunas realizaciones, R₄ se selecciona del grupo que consiste en H, fenilo opcionalmente sustituido, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, o R₃ y R₄ junto con los átomos a los que están unidos, forma =O.

30 En algunas realizaciones, R₅, R₆, y R₁₀ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, fenilo opcionalmente sustituido y alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, R₉ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, alqueno C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, alquino C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido.

35 En algunas realizaciones, independientemente, dos R₁, R₂, R₃ y R₄ germinales junto con los átomos a los que están unidos, forman =O.

En algunas realizaciones, Y₁ es O. En algunas realizaciones, Y₁ es N⁺R₅R₆.

En algunas realizaciones, Y₂ es O. En algunas realizaciones, Y₂ es NR₁₀.

En algunas realizaciones, n es 0. En algunas realizaciones, n es 1.

En algunas realizaciones, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, y R₆, son hidrógeno.

40 En algunas realizaciones, R₁ es fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R₁ es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R₂ es fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R₂ es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R₁ y R₂, junto con los átomos a los que están unidos, forman =O. En algunas realizaciones, R₁ y R₃, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico.

En algunas realizaciones, R_3 es fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R_3 es alquilo C_1 - C_4 opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R_4 es fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R_4 es alquilo C_1 - C_4 opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R_5 es fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R_5 es alquilo C_1 - C_4 opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R_6 es fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R_6 es alquilo C_1 - C_4 opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R_3 y R_5 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heteroarilo.

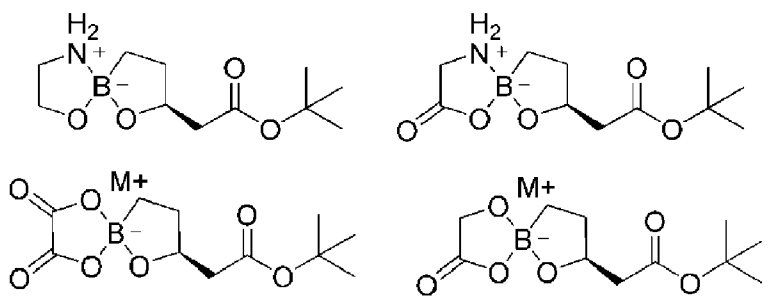
En algunas realizaciones, R_9 es alquilo C_1 - C_{12} opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R_9 es t-butilo. En algunas realizaciones, R_9 es cicloalquilo C_3 - C_8 opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R_9 es alqueno C_2 - C_{12} opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R_9 es alquino C_2 - C_{12} opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R_9 es arilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R_9 es heteroarilo opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, R_{10} es H. En algunas realizaciones, R_{10} es fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R_{10} es alquilo C_1 - C_4 opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, cada alquilo C_{1-4} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en OMe y fenilo. En algunas realizaciones, cada alquilo C_{1-4} está opcionalmente sustituido con OMe. En algunas realizaciones, cada fenilo está opcionalmente sustituido con una a tres sustituciones seleccionadas independientemente del grupo que consiste en OMe y halógeno.

En algunas realizaciones, cada fenilo está opcionalmente sustituido con OMe. En algunas realizaciones, cada fenilo está opcionalmente sustituido con halógeno.

Algunas realizaciones específicas del compuesto en el presente documento descrito tienen las siguientes estructuras:



En algunas realizaciones, M^+ es un catión metálico. En algunas realizaciones, M^+ es un catión no metálico. En algunas realizaciones, M^+ y el compuesto de Fórmula (I) están en una relación 1:1. En algunas realizaciones, M^+ y el compuesto de Fórmula (I) están en una relación entre 1:10 y 10:1. Los ejemplos no limitantes de M^+ incluyen cationes de litio, sodio, potasio, calcio, amoníaco, trietilamina y aluminio.

Los compuestos intermedios de Fórmula (I) tienen la propiedad ventajosa de ser cristalinos, lo que facilita la purificación. Más particularmente, los intermedios cristalinos de Fórmula (I) son ventajosos porque no se requiere cromatografía para eliminar impurezas y reactivos en exceso. Por ejemplo, los catalizadores metálicos y otros reactivos de borano normalmente necesitarían una cromatografía en gel de sílice antes de ingresar a la siguiente etapa en la síntesis de inhibidores terapéuticos de la betalactamasa de boronato. En algunas realizaciones, los compuestos intermedios de Fórmula (I) se filtran, se lavan con un disolvente adecuado y se llevan a la siguiente etapa sintética sin purificación adicional. En algunas realizaciones, los disolventes adecuados incluyen dimetiléter, dietiléter, diisopropiléter, MTBE, ACN, THF, DCM, cloroformo, acetato de etilo, pentanos, hexanos, heptanos, éter de petróleo, benceno, tolueno, trifluorotolueno, acetona, 2-Me-THF, CPME, 2-butanona, 1,2-dicloroetano, dioxano, piridina, o-xileno, m-xileno, p-xileno, o cualquier combinación de los mismos.

Métodos de preparación

Los compuestos desvelados en este documento pueden sintetizarse por los métodos descritos a continuación, o por una modificación de estos métodos. Las formas de modificar la metodología incluyen, entre otros, la temperatura, el disolvente, los reactivos, etc., conocidos por los expertos en la materia. En general, durante cualquiera de los procesos para la preparación de los compuestos desvelados en este documento, puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas en cuestión. Esto puede lograrse por medio de grupos protectores convencionales, como los descritos en Protective Groups in Organic Chemistry (ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973); y P.G.M. Green, T.W. Wutts, Protecting Groups in Organic Synthesis (3ª ed.) Wiley, Nueva York (1999). Los grupos protectores pueden eliminarse en una etapa posterior conveniente usando métodos conocidos en la técnica. Las transformaciones químicas sintéticas útiles para sintetizar compuestos aplicables son conocidas en la técnica e incluyen, por ejemplo, las descritas en R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers,

1989, o L. Paquette, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons, 1995. Las rutas que se muestran y describen en este documento son solo ilustrativas y no pretenden limitar, ni deben interpretarse como que limitan, el alcance de las reivindicaciones de ninguna manera. Los expertos en la materia podrán reconocer modificaciones de las síntesis descritas y diseñar rutas alternativas basadas en las divulgaciones en el presente documento; todas estas modificaciones y rutas alternativas están dentro del alcance de las reivindicaciones. A menos que se indique lo contrario, las variables sustituyentes en los siguientes esquemas tienen las mismas definiciones que en otras partes de esta solicitud.

Un esquema sintético general ejemplar pero no limitante para preparar el compuesto intermedio de Fórmula (I) se muestra en el Esquema 1, a continuación. A menos que se indique lo contrario, las definiciones de las variables son las anteriores para la Fórmula (I). Este proceso comienza con un β -hidroxi éster (A), donde R_9 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1 - C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3 - C_8 opcionalmente sustituido, alquenilo C_2 - C_{12} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2 - C_{12} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido.

El Compuesto (A) se trata con una base y PG-LG, donde PG es un grupo protector de hidroxilo y LG es un grupo saliente, para añadir un grupo protector al resto alcohol de (A), proporcionando el Compuesto (B). En algunas realizaciones, las bases adecuadas incluyen, pero no se limitan a, hidruro de sodio, hidruro de potasio, trietilamina, diisopropilamina, triisopropilamina, piperidina, imidazol, cloruro de t-butil magnesio, DBU, DABCO y t-butoxido de potasio. En algunas realizaciones, PG es un grupo trialkilsililo, tal como un trimetilsililo o t-butildimetilsililo. En algunas realizaciones, PG es un acetal, tal como O-metoximetiléter u O-tetrahidropirano. En algunas realizaciones, PG es un éter, tal como bencil éter, p-metoxibencil éter o metil éter. En algunas realizaciones, los grupos salientes adecuados incluyen Cl, Br, I, metanosulfonilo, p-toluenosulfonilo, trifluorometanosulfonilo, p-fluorofenilo, pentafluorofenilo o p-nitrosulfonilo.

El Compuesto (B) se trata posteriormente con borano (C) y un catalizador, para formar boronato (D). En algunas realizaciones, X se selecciona del grupo que consiste en variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes: alquilo C_1 - C_4 , alquenilo C_2 - C_4 y alquinilo C_2 - C_4 . En algunas realizaciones, R_{11} se selecciona del grupo que consiste en variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes: alquilo C_1 - C_{12} , alquenilo C_2 - C_{12} , alquinilo C_2 - C_{12} , cicloalquilo C_3 - C_{12} , cicloalquenilo C_3 - C_{12} , cicloalquinilo C_3 - C_{12} , heterocicilo C_3 - C_{12} , arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y (cicloalquil)alquilo. En algunas realizaciones, R_{12} se selecciona del grupo que consiste en variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes: alquilo C_1 - C_{12} , alquenilo C_2 - C_{12} , alquinilo C_2 - C_{12} , cicloalquilo C_3 - C_{12} , cicloalquenilo C_3 - C_{12} , cicloalquinilo C_3 - C_{12} , heterocicilo C_3 - C_{12} , arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, y (cicloalquil)alquilo. En algunas realizaciones, los catalizadores adecuados incluyen metales de transición unidos a ligando tales como rodio, iridio, rutenio, cobalto, níquel, paladio, titanio y circonio. En algunas realizaciones, los ligandos adecuados incluyen trifenilfosfina, monóxido de carbono, cloruro, BINAP, CPhos, Xantphos, 1,5-ciclooctadieno, 1,2-bis (difenilfosfino) etano, 1,2-bis (difenilfosfino) propano, 1,2-bis (difenilfosfino) butano, 1,1'-bis (difenilfosfino) ferroceno y cualquier combinación de los mismos.

El Compuesto (D) se expone posteriormente a condiciones de desprotección para eliminar el grupo protector, seguido de oxidación, proporcionando ácido borónico cíclico (E). En algunas realizaciones, las condiciones de desprotección adecuadas incluyen tratamiento con ácido, tal como HF, HCl, HBr, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido acético o ácido trifluoroacético. En algunas realizaciones, las condiciones de desprotección adecuadas con ácido incluyen ácido acuoso. En algunas realizaciones, las condiciones de desprotección adecuadas incluyen tratamiento con base, tal como NaOH, KOH, hidruro de sodio, hidruro de potasio, cloruro de t-butil magnesio, LDA y t-butoxido de potasio. En algunas realizaciones, las condiciones de desprotección adecuadas incluyen el tratamiento con un agente reductor, tal como H_2 , Ni^0 , Pd^0 , Na/NH_3 . En algunas realizaciones, las condiciones de desprotección adecuadas incluyen el tratamiento con un agente oxidante, como $NaIO_4$. En algunas realizaciones, las condiciones de desprotección adecuadas incluyen la hidrogenación, por ejemplo con Pd/C y H_2 o níquel Raney y H_2 . En algunas realizaciones, las condiciones de desprotección adecuadas incluyen la abstracción de hidruro, por ejemplo, con DDQ o Ph_3CBF_4 . En algunas realizaciones, las condiciones de desprotección adecuadas incluyen el tratamiento con un ácido de Lewis, como BBr_3 o Me_3SiI . En algunas realizaciones, las condiciones de desprotección adecuadas incluyen el tratamiento con un nucleófilo, tal como EtSNa o LiI. En algunas realizaciones, las condiciones de desprotección adecuadas incluyen combinaciones de las realizaciones mencionadas anteriormente (por ejemplo, ácido acuoso seguido o junto con oxidación por $NaIO_4$).

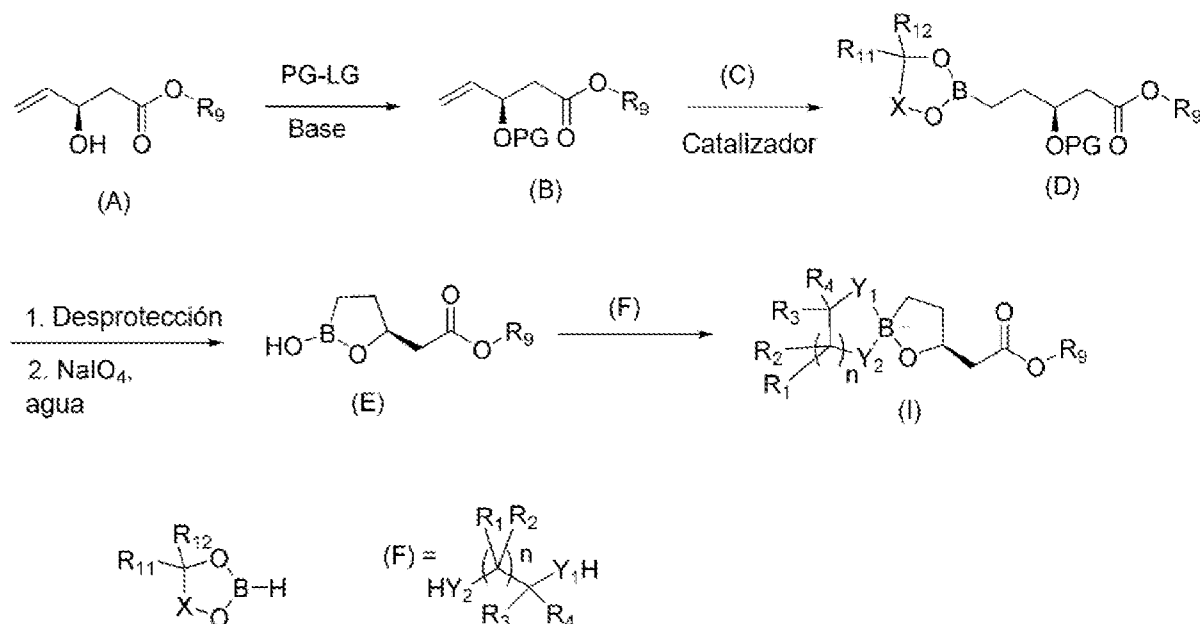
El Compuesto (E) se trata posteriormente con el grupo complejante (F) para formar un compuesto de Fórmula (I). En algunas realizaciones, el Compuesto (E) y el grupo complejante (F) se disuelven en un disolvente adecuado o una combinación de disolventes. En algunas realizaciones, un disolvente adecuado es, por ejemplo, dimetiléter, dietiléter, diisopropiléter, MTBE, ACN, THF, DCM, cloroformo, acetato de etilo, pentanos, hexanos, heptanos, éter de petróleo, benceno, tolueno, trifluorotolueno, acetona, 2-Me-THF, CPME, 2-butanona, 1,2-dicloroetano, dioxano, piridina, o-xileno, m-xileno, p-xileno, o cualquier combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, el disolvente es un disolvente etéreo tal como dimetiléter, dietiléter, diisopropiléter, MTBE o dioxano. En algunas realizaciones, el disolvente es una mezcla de un disolvente etéreo tal como dimetil éter, dietil

éter, diisopropil éter, MTBE o dioxano y otro disolvente seleccionado entre heptano, hexanos, acetato de etilo, tolueno o ACN. En algunas realizaciones, el disolvente etéreo es MTBE. En algunas realizaciones, el disolvente etéreo es dioxano. En algunas realizaciones, el disolvente es una mezcla de MTBE y ACN. En algunas realizaciones, el disolvente es una mezcla de MTBE, ACN y heptano. En algunas realizaciones, el disolvente es una mezcla de MTBE y dioxano. En algunas realizaciones, la relación de MTBE a ACN está entre 5 a 1 y 10 a 1. En algunas realizaciones, la relación de MTBE a ACN está entre 6 a 1 y 7 a 1.

En algunas realizaciones, n es 0 o 1. En algunas realizaciones, Y₁ es O. En algunas realizaciones, Y₁ es N⁺R₅R₆. En algunas realizaciones, Y₂ es O. En algunas realizaciones, Y₂ es NR₁₀. En algunas realizaciones, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y R₁₀ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, fenilo opcionalmente sustituido y alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, el Compuesto (F) es etanolamina. En algunas realizaciones, el Compuesto (F) es glicina. En algunas realizaciones, el Compuesto (F) es ácido oxálico. En algunas realizaciones, el Compuesto (F) es ácido glicólico.

Esquema 1



El compuesto intermedio de Fórmula (I) puede cristalizarse y aislarse. Un experto en la materia reconocerá que las condiciones específicas de cristalización dependerán, en parte, de las identidades de los sustituyentes particulares en cada molécula, por ejemplo R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y/o R₉. La cristalización ocurre en un disolvente o sistema disolvente adecuado a una temperatura o rango de temperaturas particulares. En algunas realizaciones, los disolventes adecuados incluyen dimetiléter, dietiléter, diisopropiléter, MTBE, ACN, THF, DCM, cloroformo, acetato de etilo, pentanos, hexanos, heptanos, éter de petróleo, benceno, tolueno, trifluorotolueno, acetona, 2-Me-THF, CPME, 2-butanona, 1,2-dicloroetano, dioxano, piridina, o-xileno, m-xileno, p-xileno, o cualquier combinación de los mismos. En algunas realizaciones, las temperaturas adecuadas incluyen no más de -25 °C, no más de -20 °C, no más de -15 °C, no más de -10 °C, no más de -5 °C, no más de 0 °C, no más de 5 °C, no más de 10 °C, no más de 15 °C, no más de 20 °C, no más de 25 °C, no más de 30 °C.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) puede cristalizarse en una mezcla de acetonitrilo y MTBE. En algunas realizaciones, estas mezclas consisten en al menos el 5 % de MTBE, al menos el 10 % de MTBE, al menos el 15 % de MTBE, al menos el 20 % de MTBE, al menos el 25 % de MTBE, al menos el 30 % de MTBE, al menos el 35 % de MTBE, al menos el 40 % de MTBE, al menos el 45 % de MTBE, al menos el 50 % de MTBE, al menos el 55 % de MTBE, al menos el 60 % de MTBE, al menos el 65 % de MTBE, al menos el 70 % de MTBE, al menos el 75 % de MTBE, al menos el 80 % de MTBE, al menos el 85 % de MTBE, al menos el 90 % de MTBE, o al menos el 95 % de MTBE. En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) heptano se añade a la mezcla de MTBE y ACN. En algunas realizaciones, estas mezclas de MTBE y ACN contienen al menos el 5 % de heptano, el 10 % de heptano, al menos el 15 % de heptano, al menos el 20 % de heptano, al menos el 25 % de heptano, al menos el 30 % de heptano, al menos el 35 % de heptano, al menos el 40 % de heptano, al menos el 45 % de heptano, al menos el 50 % de heptano, al menos el 55 % de heptano, al menos el 60 % de heptano, al menos el 65 % de heptano, al menos el 70 % de heptano, al menos el 75 % de heptano, al menos el 80 % de heptano, al menos el 85 % de heptano, al menos el 90 % de heptano, o al menos el 95 % de heptano. El compuesto intermedio de Fórmula (I) puede usarse para sintetizar inhibidores terapéuticos de la betalactamasa de boronato. Por ejemplo, un esquema sintético general

ejemplar pero no limitante para preparar compuestos de boronato terapéuticos a partir de compuestos de Fórmula (I) se muestra en el Esquema 2, a continuación.

A menos que se indique lo contrario, las definiciones de las variables son las anteriores para la Fórmula (I). El proceso comienza con la descomplejación y la protección del resto boronato. En algunas realizaciones, la descomplejación y la protección se pueden lograr concomitantemente o en etapas individuales separadas.

En algunas realizaciones, la descomplejación y protección del boronato se consigue usando un proceso concomitante que implica mezclar el compuesto de Fórmula (I) y el grupo protector de boronato en un sistema disolvente bifásico, un disolvente acuoso/hidrófilo y un disolvente orgánico. Los ejemplos no limitantes incluyen agua, con o sin ácido o base, y MTBE, CH_2Cl_2 , acetato de etilo, 2-Me-THF, CPME y diisopropiléter. Esta reacción proporciona boronato protegido (I-B).

En algunas realizaciones, el resto complejante (F) se elimina entonces por reparto de fase, y el boronato protegido se aísla como una solución. En algunas realizaciones, la descomplejación y protección del boronato se consigue usando un proceso por etapas. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) se disuelve en agua con o sin un ácido y el boronato descomplejado se extrae con un disolvente orgánico no miscible con agua, tal como MTBE, CH_2Cl_2 , acetato de etilo, 2-Me-THF, CPME, diisopropiléter. En algunas realizaciones, el reactivo de boronato protector se añade entonces a la solución orgánica del boronato descomplejado y el boronato protegido (I-B) se aísla como una solución.

En algunas formas de realización el ácido es HCl o H_2SO_4 . En algunas realizaciones, el disolvente orgánico es MTBE o CH_2Cl_2 . En algunas realizaciones, el disolvente orgánico es MTBE. En algunas realizaciones, el disolvente orgánico es CH_2Cl_2 . En algunas realizaciones, el grupo protector de boronato es un compuesto de Fórmula G. En algunas realizaciones, n es 0 o 1. En algunas realizaciones, R_1 , R_2 , R_3 y R_4 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, opcionalmente fenilo, carbociclilo opcionalmente sustituido y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ opcionalmente sustituido, o R_1 y R_3 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo carbocíclico.

En algunas realizaciones, n es 0. En algunas realizaciones, n es 1.

En algunas realizaciones, R_1 y R_3 , son fenilo y R_2 y R_4 son hidrógeno. En algunas realizaciones, R_1 y R_3 , son isopropilo y R_2 y R_4 son hidrógeno. En algunas realizaciones, R_1 y R_3 , son ciclohexilo y R_2 y R_4 son hidrógeno.

En algunas realizaciones, el grupo protector de boronato es pinanodiol, pinacol, 1,2-dicicloetanodiol, 1,2-diisopropiletanodiol, 1,2-difeniletanodiol. En algunas realizaciones, el grupo protector de boronato es pinanodiol. En algunas realizaciones, el grupo protector de boronato es (+)-pinanodiol. En algunas realizaciones, el grupo protector de boronato es (-)-pinanodiol.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula I-B se trata entonces con una base y PG-LG, donde PG es un grupo protector de hidroxilo y LG es un grupo saliente, para añadir un grupo protector al resto de alcohol de (I-B), proporcionando el Compuesto (I-C). En algunas realizaciones, las bases adecuadas incluyen, pero no se limitan a, hidruro de sodio, hidruro de potasio, trietilamina, diisopropiletilamina, triisopropilamina, piperidina, imidazol, cloruro de t-butil magnesio, DBU, DABCO y t-butoxido de potasio. En algunas realizaciones, PG es un grupo trialkilsililo, tal como un trimetilsililo o t-butildimetilsililo. En algunas realizaciones, PG es un acetal, tal como O-metoximetiléter u O-tetrahidropirano. En algunas realizaciones, PG es un éter, tal como bencil éter, p-metoxibencil éter o metil éter. En algunas realizaciones, los grupos salientes adecuados incluyen Cl, Br, I, metanosulfonilo, p-toluenosulfonilo, trifluorometanosulfonilo, p-fluorofenilo, pentafluorofenilo o p-nitrosulfonilo.

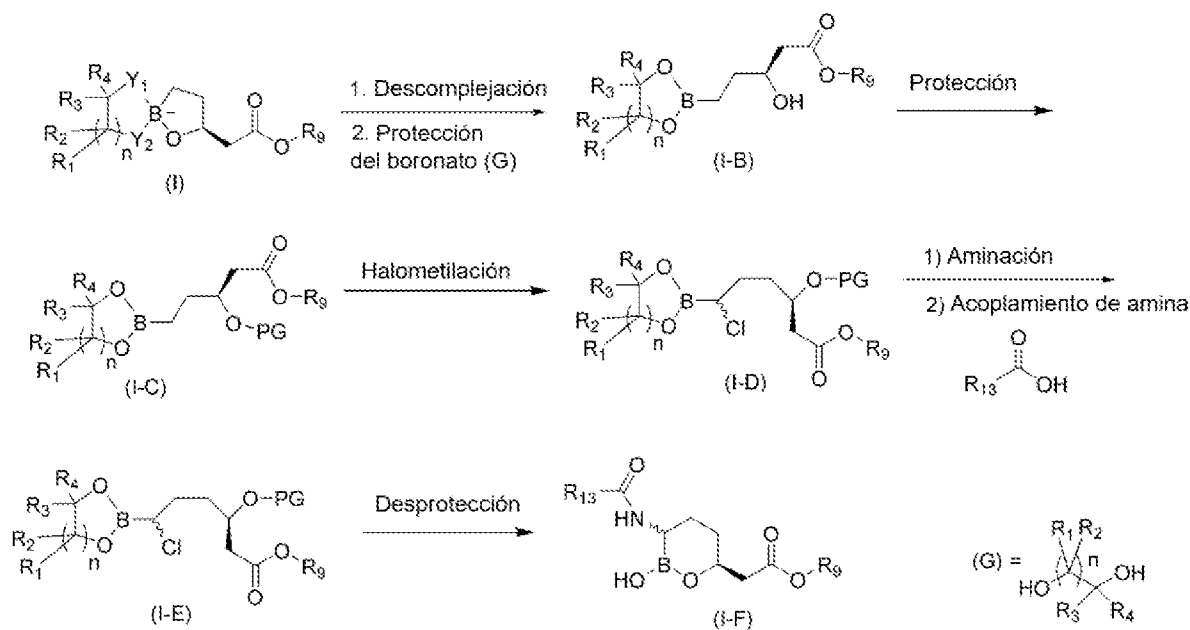
La halometilación del compuesto de Fórmula (I-C), en el carbono adyacente al átomo de boro proporciona el Compuesto I-D. En algunas realizaciones, la halometilación se consigue mediante tratamiento con n-butil litio y diclorometano. En algunas realizaciones, la halometilación se consigue con dibromometano y diisopropilamida de litio o hexametildisilazida de litio. En algunas realizaciones, el tratamiento posterior del Compuesto I-D con un nucleófilo de amina desplaza el halógeno para formar un grupo amino en la posición alfa. Los nucleófilos ejemplares incluyen, sin limitación, hexametildisilazida de litio y amoniaco. La reacción posterior con un resto que contiene ácido carboxílico en condiciones de acoplamiento de amida proporciona el Compuesto I-E. En algunas realizaciones, las condiciones de acoplamiento de enlace amida incluyen tratamiento con EDCI, HOBt, HBTU, HATU, PyBOP, PyBrop o DCC. En algunas realizaciones, R_{13} es alquilo C_{1-9} . En algunas realizaciones, R_{13} es alquilo $\text{C}_{1-9}\text{-R}_{14}$. En algunas realizaciones, R_{14} es arilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R_{14} es heteroarilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R_{14} es carbociclilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R_{14} es heterociclilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R_{14} es tiofeno-2-ilo.

La desesterificación y la descomplejación del Compuesto I-E proporciona el boronato terapéutico I-F. En algunas realizaciones, la desesterificación y la descomplejación se consiguen en una sola etapa. En algunas realizaciones, la desesterificación y la descomplejación se consiguen en más de una etapa. En algunas realizaciones, la desesterificación y la descomplejación se consiguen mediante tratamiento con ácido acuoso, dioxano y un ácido borónico. En algunas realizaciones, el ácido es ácido clorhídrico o sulfúrico. En algunas realizaciones, el ácido es ácido clorhídrico. En algunas realizaciones, el ácido es ácido sulfúrico. En algunas realizaciones, el ácido borónico es ácido isobutilborónico, ácido fenilborónico o ácido bórico. En algunas realizaciones, el ácido borónico es ácido

isobutilbórico. En algunas realizaciones, el ácido borónico es ácido fenilborónico. En algunas realizaciones, el ácido borónico es ácido bórico. En algunas realizaciones, la desesterificación y la descomplejación se consiguen mediante tratamiento con ácido sulfúrico, dioxano y ácido bórico. En algunas realizaciones, la desesterificación y la descomplejación se consiguen mediante tratamiento con ácido clorhídrico, dioxano y ácido isobutilborónico.

5

Esquema 2

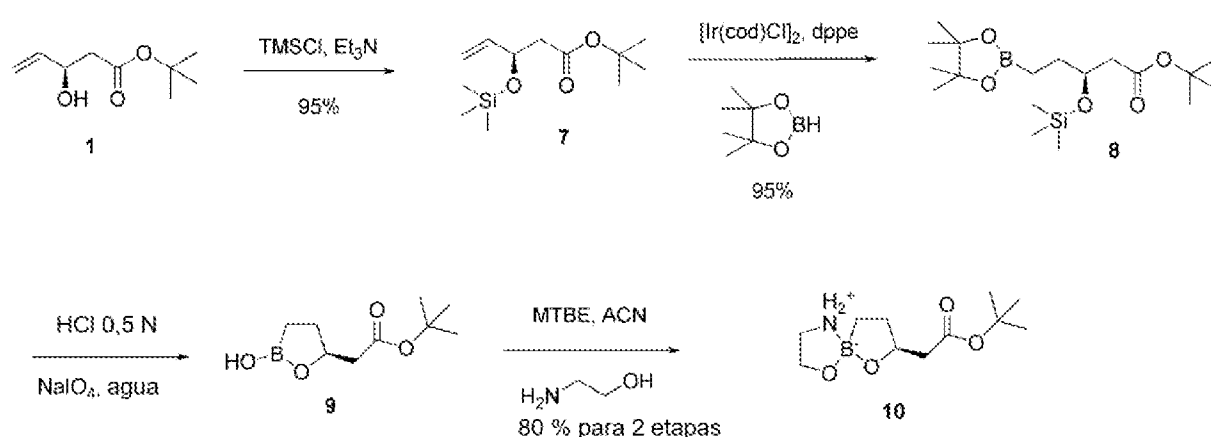


Ejemplos

Ejemplo 1 - Síntesis del Compuesto intermedio 10

10 El compuesto de Fórmula 10 se sintetizó como se muestra en el Esquema 3, a continuación:

Esquema 3



15 (R)-t-butil 3-(trimetilsililo)-pent-4-enoato (7)

Se añadió clorotrimetilsilano (4,6 ml, 36,3 mmol, 1,25 eq) a una solución de (R)-t-butil 3-hidroxi-pent-4-enoato (1,5 g, 29 mmol) y trietilamina (5,3 ml, 37,3 mmol, 1,3 eq) en diclorometano (25 ml) manteniendo la temperatura por debajo de 30 °C. Después de completar la adición, la mezcla heterogénea blanca se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos (TLC, GC, nota 2) y a continuación se inactivó con MeOH (352 µl, 0,3 eq). Después de agitar a temperatura ambiente durante 5 minutos, la mezcla de reacción heterogénea blanca se diluyó con heptano (25 ml). Las sales se

20

filtraron y se enjuagaron con heptano (2 x 10 ml). Los filtrados turbios combinados se lavaron con una solución saturada de NaHCO_3 (2 x 25 ml) y se concentró a sequedad. El aceite residual se hizo azeótropo con heptano (25 ml) para dar un aceite incoloro que se usó inmediatamente.

(S)-t-butil 3-(trimetilsililo)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2 dioxaborolan-2-il)-pentanoato (8)

- 5 Se añadió una solución de bis-difenilfosfino-etano (46,3 mg, 0,2 % en moles) y $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (39 mg, 0,1 % en moles) en CH_2Cl_2 (5 ml) a una solución a reflujo de pentenoato 7 crudo protegido con TMS. Se añadió borano de pinacol (9,3 ml, 1,1 eq) a la solución a reflujo. Después de agitar a reflujo durante 3 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró hasta sequedad y se recogió en heptano (50 ml). Los insolubles se filtraron sobre Celite y se enjuagaron con heptano (10 ml).

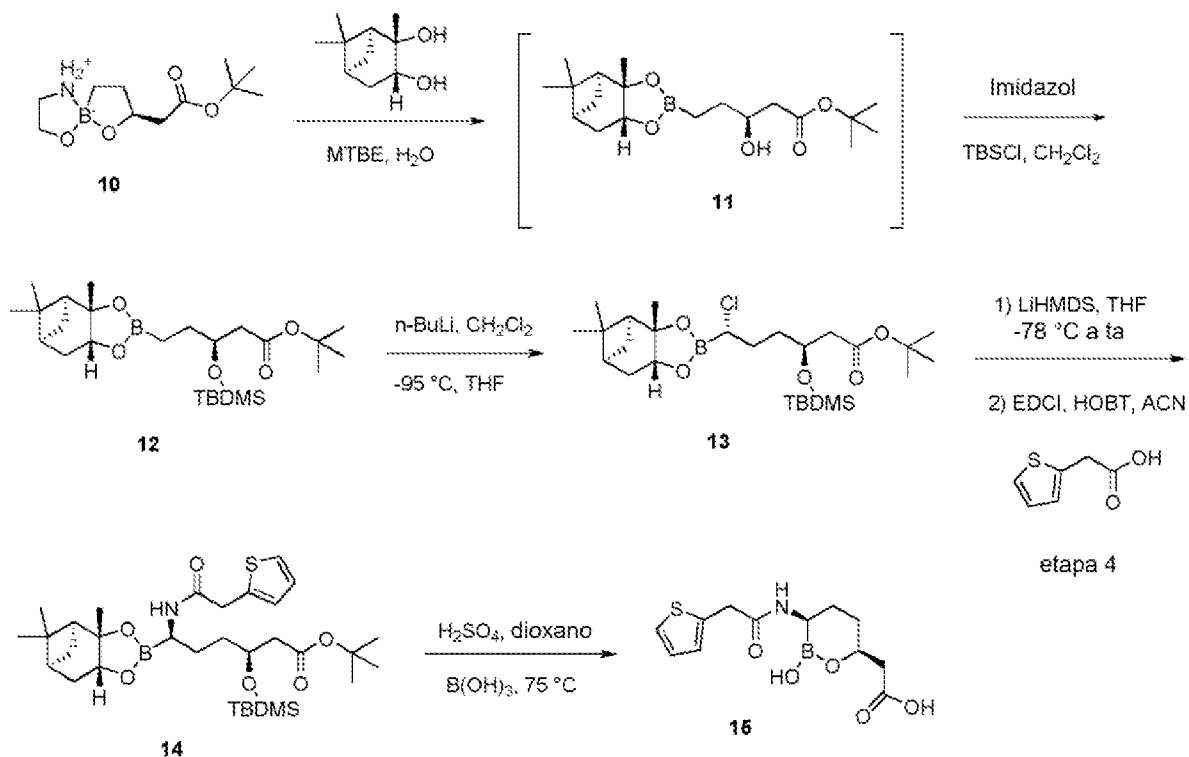
10 Sal de etanolamina y ácido borónico (10)

- Una mezcla de boronato 8 totalmente protegido (5,0 g, 13,4 mmol), HCl 0,5 N (5 ml) y acetona (0,5 ml) se agitó vigorosamente a temperatura ambiente, proporcionando el intermedio 9. Después del consumo completo del material de partida, se añadió lentamente una solución de NaIO_4 (3,44 g, 1,2 eq) en agua (15 ml) manteniendo la temperatura $<30^\circ\text{C}$. Una vez completada la adición (30 min), la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente.
- 15 Después del consumo de todo el pinacol, se añadió MTBE (5 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 minutos, los sólidos blancos se filtraron y se enjuagaron con MTBE (2 x 5 ml). El filtrado se repartió y la capa acuosa se extrajo con MTBE (10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron secuencialmente con una solución de NaHSO_3 0,1 M (2 x 5 ml), una solución saturada de NaHCO_3 (5 ml) y salmuera (5 ml). La capa orgánica se concentró hasta sequedad. El residuo se recogió en MTBE (15 ml) y las sales residuales se separaron por filtración. El filtrado se concentró hasta sequedad y el residuo se recogió en MTBE (10 ml) y acetonitrilo (1,7 ml). Se añadió etanolamina (0,99 ml, 1,1 eq). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla heterogénea se agitó a 0°C . Después de agitar a 0°C durante 2 horas, los sólidos se recogieron por filtración, se enjuagaron con MTBE (2 x 5 ml), se secaron al aire y a continuación se secaron a alto vacío para dar el Compuesto 10 como un polvo granular blanco.

Ejemplo 2 - Preparación del inhibidor de beta-lactamasa (15)

- 25 El compuesto de Fórmula 15 se sintetizó como se muestra en el Esquema 4 a continuación:

Esquema 4



Síntesis de boronato de pinanodiol (12)

- 30 El boronato de etanolamonio 10 (15 g, 61,7 mmol) y el pinanodiol (10,5 g, 61,7 mmol, 1 eq) se suspendieron en MTBE (75 ml). Se añadió agua (75 ml) y la mezcla heterogénea bifásica amarilla se agitó a temperatura ambiente. Después de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, todavía había presente algo de pinanodiol y se continuó agitando

durante la noche. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se concentró a presión reducida y se formó un azeótropo con MTBE (2 x 30 ml). El aceite residual se recogió en diclorometano (40 ml). En otro matraz, se añadió TBSCI (11,6 g, 77,1 mmol, 1,25 eq) a una solución de imidazol (9,66 g, 141,9 mmol, 2,3 eq) en diclorometano (25 ml). La suspensión blanca se agitó a temperatura ambiente. Después de 5 minutos, la solución de boronato de pinanodiol 11 se añadió a la suspensión blanca y el matraz se enjuagó con diclorometano (2 x 5 ml). La mezcla de reacción heterogénea se calentó a temperatura de reflujo. Después de agitar a reflujo durante 8 horas, la mezcla de reacción se enfrió a 30 °C y se añadió TMSCI (330 µl). Después de agitar 30 minutos a 30 °C, se añadió MeOH (15 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se lavó secuencialmente con HCl 0,5 N (115 ml), HCl 0,5 N (60 ml) y NaHCO₃ saturado (90 ml). La capa orgánica se concentró a presión reducida y se formó un azeótropo con heptano (150 ml) para dar 12 como un aceite amarillo (27,09 g, 94,1 %) que se usó sin purificación.

Síntesis de cloroboronato (13)

Se añadió una solución de n-butil litio (2,5 M en hexano, 29,6 ml, 74,1 mmol, 1,3 eq) a THF (100 ml) a -80 °C. La solución resultante se enfrió a -100 °C. Se añadió una solución de diclorometano (14,6 ml, 228 mmol, 4 eq) en THF (25 ml) mediante una bomba de jeringa en los lados del matraz manteniendo la temperatura < -95 °C. Durante la segunda mitad de la adición, comienza a aparecer un precipitado que se vuelve más espeso con la adición de la solución de diclorometano restante. Después de agitar entre -100 y -95 °C durante 30 minutos, se añadió una solución de 12 (26,59 g, 57 mmol) en THF (25 ml) mediante una bomba de jeringa en los lados del matraz mientras se mantenía la temperatura del lote < -95 °C para dar una solución amarilla transparente. Después de agitar entre -100 y -95 °C durante 30 minutos, se añadió una solución de cloruro de zinc (1 M en éter, 120 ml, 120 mmol, 2,1 eq) manteniendo la temperatura < -70 °C. La mezcla de reacción se calentó a continuación a temperatura ambiente (a aproximadamente -18 °C, la mezcla de reacción se volvió turbia/heterogénea). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla de reacción se enfrió a 15 °C y se inactivó con HCl 1 N (100 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó secuencialmente con HCl 1 N (100 ml) y agua (2 x 100 ml), se concentró hasta obtener aceite y se formó un azeótropo con heptano (3 x 150 ml) para proporcionar 13 como un aceite amarillo (30,03 g, 102 %) que se usó sin purificación.

Síntesis de (14)

Se añadió LiHMDS (1 M en THF, 63 ml, 62,7 mmol, 1,1 eq) a una solución de 13 (29,5 g, 57 mmol) en THF (60 ml) mientras se mantenía la temperatura del lote a < -65 °C. Después de agitar a -78 °C durante 2 horas, se añadió LiHMDS adicional (5,7 ml, 0,1 eq) para consumir el material de partida restante. Después de agitar a -78 °C durante 30 minutos, la mezcla de reacción marrón se calentó a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante una hora, la solución de amina sililada se añadió mediante una cánula a una solución de éster HOBT de ácido 2-tienilacético en acetonitrilo a 0 °C (la solución de éster HOBT se preparó añadiendo EDCI (16,39 g, 85,5 mmol, 1,5 eq) a una suspensión de ácido 2-tienilacético recristalizado (9,73 g, 68,4 mmol, 1,2 eq) y HOBT·H₂O (11,35 g, 74,1 mmol, 1,3 eq) en acetonitrilo (10 ml) a 0 °C. La solución transparente se agitó a 0 °C durante 30 minutos antes de la adición de la amina sililada. Después de agitar a 0 °C durante una hora, la mezcla de reacción heterogénea se colocó en el refrigerador durante la noche. Se añadieron bicarbonato de sodio acuoso saturado (80 ml) y heptano (80 ml), y después de agitar 30 minutos a temperatura ambiente, las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (2 x 80 ml) y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró a presión reducida y el aceite de color tostado se hizo azeótropo con heptano (3 x 110 ml). El residuo se recogió en heptano (60 ml) y se añadieron semillas. Después de agitar a temperatura ambiente durante una hora, la mezcla de reacción se volvió heterogénea. Después de agitar 4 horas a 0 °C, los sólidos se recogieron por filtración y se lavaron con heptano helado (3 x 20 ml), se secaron al aire y a continuación se secaron a alto vacío para dar 14 como un polvo blanquecino (10,95 g, 31 %).

Síntesis de (15)

Una mezcla de 14 (10 g, 16,1 mmol), ácido bórico (1,3 g, 20,9 mmol, 1,3 eq), dioxano (20 ml) y ácido sulfúrico 1 M (10 ml) se calentó a 75 °C. Después de agitar 7 horas a 75 °C, la mezcla de reacción enfriada se diluyó con agua (10 ml) y MTBE (30 ml) y la mezcla residual se enfrió a 0 °C. El pH se ajustó a 5,0 con una solución de NaOH 2 N (14 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con MTBE (2 x 30 ml) y a continuación se concentró hasta sequedad. El residuo se recogió en agua (10 ml) y la solución se filtró a través de un filtro de jeringa GMF de 0,45 µm. El matraz y el filtro se enjuagaron con agua (7,5 ml). El pH del filtrado se redujo a 4,0 con H₂SO₄ 2 M y se añadieron semillas (5 mg). Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 minutos, el pH se redujo a 1,9 durante 1 hora con H₂SO₄ 2 M (volumen total 3,5 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, los sólidos se recogieron por filtración. El filtrado se recirculó dos veces para enjuagar el matraz y la torta se lavó con agua (2 x 12 ml), se secó al aire y a continuación se secó a alto vacío para dar 15 como un polvo blanco (3,63 g, 76 %).

Conclusión

Si bien la invención se ha descrito con referencia a las realizaciones específicas de la misma, los expertos en la materia deben comprender que se pueden hacer varios cambios y se pueden sustituir equivalentes sin apartarse del alcance de la invención, tal como se define en las reivindicaciones adjuntas. Esto incluye realizaciones que no proporcionan

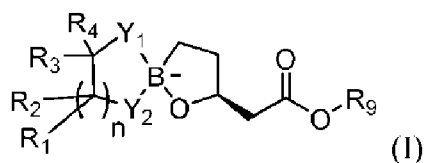
todos los beneficios y características establecidos en la presente memoria. Además, se pueden hacer varias modificaciones para adaptar una situación, material, composición de materia, etapa o etapas de procedimiento particulares, al alcance de la presente invención. Todas estas modificaciones están destinadas a estar dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas a la presente invención. Por consiguiente, el alcance de la invención se define solo por referencia a las reivindicaciones adjuntas.

5

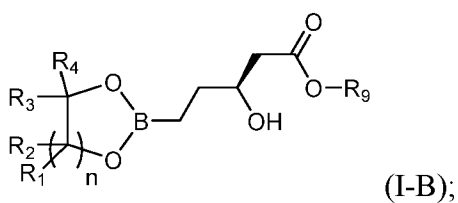
REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar un compuesto de Fórmula (I-F), o una sal del mismo, que comprende las etapas de:

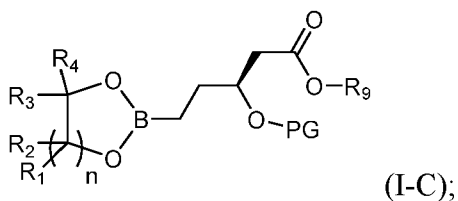
(a) descomplejación y protección de un compuesto de Fórmula (I):



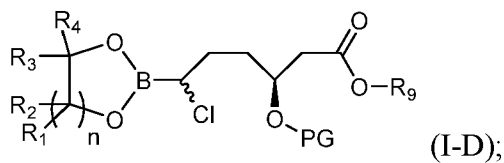
para formar un compuesto de Fórmula (IB):



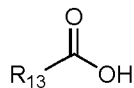
(b) protección de un compuesto de Fórmula (IB) para formar un compuesto de Fórmula (IC):



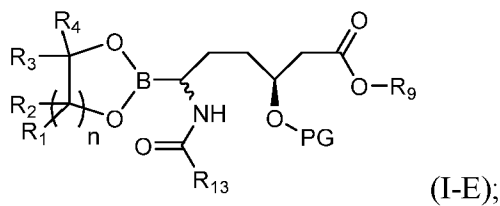
(c) halometilación de un compuesto de Fórmula (I-C) para formar un compuesto de Fórmula (I-D):



(d) aminación de un compuesto de fórmula (I-D) y reacción con un compuesto de fórmula:

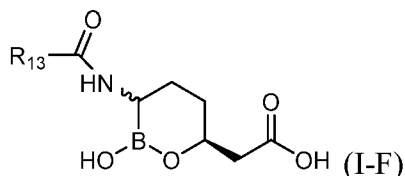


para formar un compuesto de fórmula (I-E):



(e) desprotección de un compuesto de Fórmula (I-E) para formar un compuesto de Fórmula (I-F):

5



en el que la desprotección comprende desesterificación y descomplejación;

en el que:

10

PG es un grupo protector de hidroxilo;

n es 0 o 1;

Y₁ es O o N⁺R₅R₆;

Y₂ es O o NR₁₀;

15

R₁ y R₂ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, fenilo opcionalmente sustituido y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido;

o R₁ y R₂, junto con los átomos a los que están unidos, forman =O;

R₃ se selecciona del grupo que consiste en H, fenilo opcionalmente sustituido y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido; o

R₁ y R₃, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico;

20

o R₃ y R₅, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heteroarilo;

o R₃ y R₄, junto con los átomos a los que están unidos, forman =O;

cada uno de R₄, R₅, R₆ y R₁₀ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, fenilo opcionalmente sustituido y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido;

25

R₉ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-C12} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-C8} opcionalmente sustituido, alqueno C_{2-C12} opcionalmente sustituido, alquino C_{2-C12} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R₁₃ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₉ y alquilo C₁₋₉-R₁₄; y

30

R₁₄ se selecciona del grupo que consiste en arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, opcionalmentecarbociclilo sustituido y heterociclilo opcionalmente sustituido.

2. El método de la reivindicación 1, en el que en el compuesto de Fórmula (I):

n es 1;

Y₁ es O o N⁺R₅R₆;

Y₂ es O;

35

R₁ y R₂ son independientemente H;

o R₁ y R₂, junto con los átomos a los que están unidos, forman =O;

R₃ y R₄ son independientemente H;

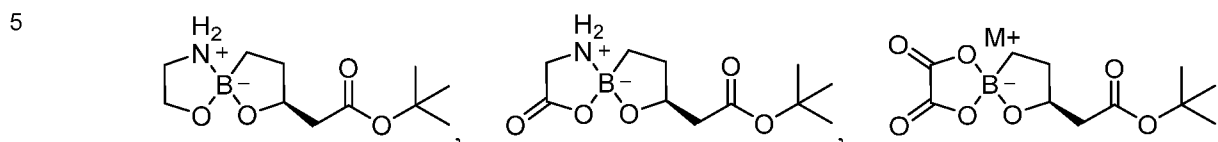
o R₃ y R₄, junto con los átomos a los que están unidos, forman =O;

R₅ y R₆ son cada uno independientemente H; y

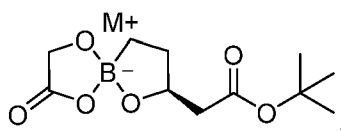
40

R₉ es alquilo C_{1-C12} opcionalmente sustituido.

3. El método de la reivindicación 1 o 2, en el que un compuesto de Fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en:

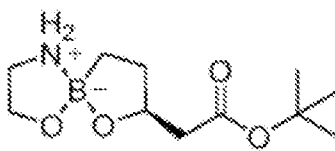


y



10 en el que M⁺ es un catión seleccionado del grupo que consiste en litio, sodio, potasio, calcio, amonio, trietilamonio y aluminio.

4. El método de la reivindicación 2, en el que el compuesto de Fórmula (I) es:



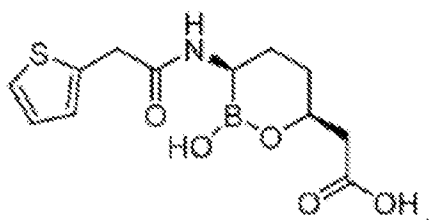
5. El método de cualquier reivindicación anterior, en el que:

15 PG es un grupo trialquilsililo; y/o

R₁₃ es alquilo C₁₋₉-R₁₄; y/o

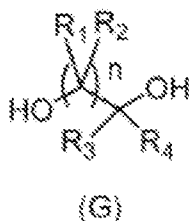
R₁₄ es heteroarilo opcionalmente sustituido, opcionalmente tiofen-2-ilo.

6. El método de cualquier reivindicación anterior, en el que el compuesto de Fórmula (I-F) es



20 7. El método de cualquier reivindicación anterior, en el que, en la etapa (a), la descomplejación y protección del compuesto de Fórmula (I) se lleva a cabo de forma concomitante o en etapas individuales separadas.

8. El método de cualquier reivindicación anterior, en el que la etapa (a) comprende hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (I) con un compuesto del grupo protector de boronato de Fórmula (G):



para formar el compuesto de Fórmula (I-B);

en el que, para el compuesto de Fórmula (G):

n es 0 o 1;

5 R_1 , R_2 , R_3 y R_4 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, fenilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido y alquilo C1-4 opcionalmente sustituido;

o R_1 y R_3 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo carbocíclico.

10 9. El método de la reivindicación 8, en el que, en la etapa (a), la descomplejación y protección de un compuesto de Fórmula (I) tiene lugar de manera concomitante mezclando el compuesto de Fórmula (I) con un compuesto del grupo protector de boronato de Fórmula (G);

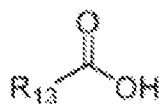
en el que la mezcla se realiza opcionalmente en un sistema disolvente bifásico;

en el que el sistema disolvente bifásico comprende opcionalmente agua y uno o más de MTBE, CH_2Cl_2 , acetato de etilo, 2-Me-THF, CPME o éter diisopropílico.

15 10. El método de la reivindicación 8 o 9, en el que el compuesto del grupo protector de boronato de Fórmula (G) es pinanodiol, pinacol, 1,2-diisopropiletanodiol, 1,2-difeniletanodiol, opcionalmente pinanodiol, opcionalmente (+)-pinanodiol o (-)-pinanodiol.

20 11. El método de cualquier reivindicación anterior, en el que la etapa (c) comprende tratar el compuesto de Fórmula (I-C) con n-butilitio y diclorometano, diisopropilamida de litio y dibromometano, o hexametildisilazida de litio y dibromometano.

12. El método de cualquier reivindicación anterior, en el que la etapa (d) comprende tratar el compuesto de Fórmula (I-D) con una amina nucleófila y hacer reaccionar con el compuesto:



en condiciones de acoplamiento de amida para formar el compuesto de Fórmula (I-E);

25 en el que el nucleófilo de amina es opcionalmente hexametildisilazida de litio o amoniaco.

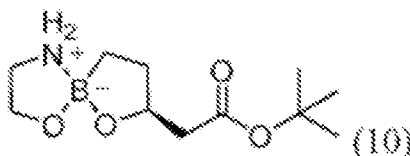
13. El método de cualquier reivindicación anterior, en el que la desesterificación y descomplejación del compuesto de Fórmula (I-E) se logran en más de una etapa.

14. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que la desesterificación y descomplejación del compuesto de Fórmula (I-E) se logran en una etapa.

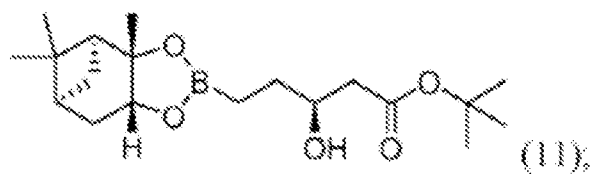
30 15. El método de la reivindicación 14, en el que la desesterificación y descomplejación del compuesto de Fórmula (I-E) se logra mediante tratamiento con ácido acuoso, dioxano y ácido borónico; en el que la capa acuosa es ácido, opcionalmente ácido sulfúrico.

16. El método de cualquier reivindicación anterior, que comprende las etapas de:

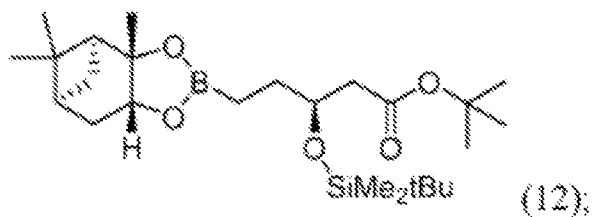
(a) Descomplejación y protección de un compuesto 10:



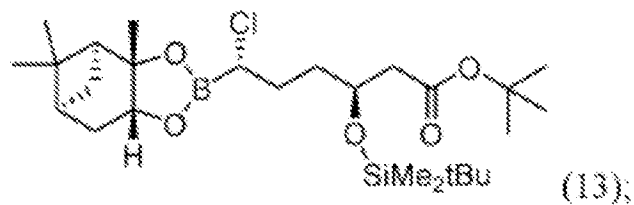
con pinanodiol para formar un compuesto 11:



(b) protección de un compuesto 11 para formar un compuesto 12:



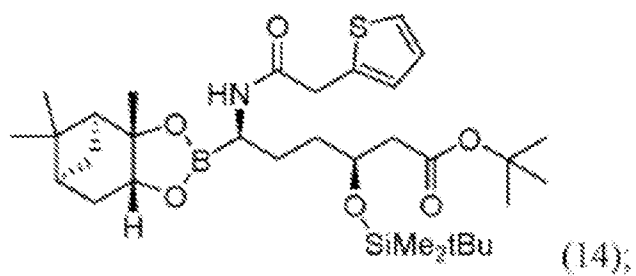
(c) halometilación de un compuesto 12 para formar un compuesto 13:



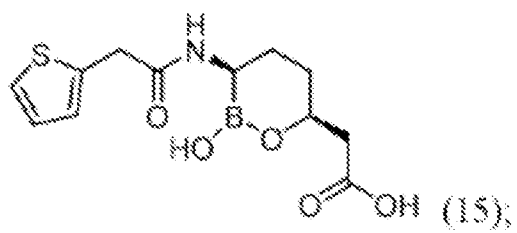
(d) aminación de un compuesto 13 y reacción con un compuesto de fórmula:



para formar un compuesto 14:



(e) desprotección de un compuesto 14 para formar un compuesto 15:



en el que la desprotección comprende desesterificación y descomplejación.