

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 985 585**

51 Int. Cl.:

C07D 463/22 (2006.01)

C07D 307/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.07.2019 PCT/GB2019/051871**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.01.2020 WO20008183**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.07.2019 E 19736478 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.05.2024 EP 3818059**

54 Título: **Intermediarios en la síntesis de cefalosporinas sustituidas en C3**

30 Prioridad:

02.07.2018 GB 201810849

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

06.11.2024

73 Titular/es:

**NORBROOK LABORATORIES LIMITED (100.0%)
Carnbane Industrial Estate , Newry
DownBT35 6QQ, GB**

72 Inventor/es:

MADELA, KAROLINA

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 985 585 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

Intermediarios en la síntesis de cefalosporinas sustituidas en C3

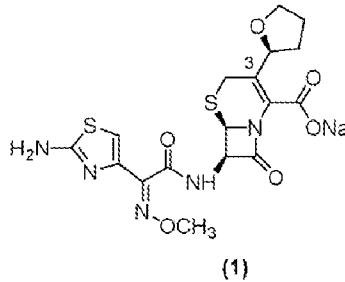
Campo de la invención

5 La cefalosporina de la clase de antibióticos β-lactámicos encuentra relevancia clínica tanto en la medicina humana como en la animal. La Cefovecina es un antibiótico de cefalosporina notable utilizado en el campo de la medicina veterinaria. En la presente se divulgan compuestos intermediarios novedosos utilizados en la síntesis de Cefovecina y otras cefalosporinas sustituidas en C3.

Antecedentes de la invención

10 Las cefalosporinas sustituidas en C3 son dianas atractivas en el campo de la química medicinal, ya que el sustituyente en C3 se utiliza para modificar muchas propiedades de la molécula.

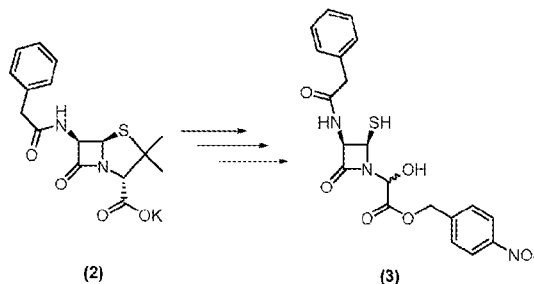
15 La Cefovecina de sal sódica (1) es un antibiótico de la clase de las cefalosporinas, autorizado para el tratamiento de infecciones de la piel en perros y gatos. Está formulado como un enantiómero único para reconstitución en un diluyente acuoso estéril y se comercializa con el nombre comercial Convenia®. La molécula de Cefovecina se divulga en las solicitudes de patente WO9201695/WO9201696 de Zoetis/Pfizer, y la forma de dosificación del producto farmacéutico final (Convenia®) es el tema de la solicitud de patente WO03045435 de Zoetis/Pfizer.



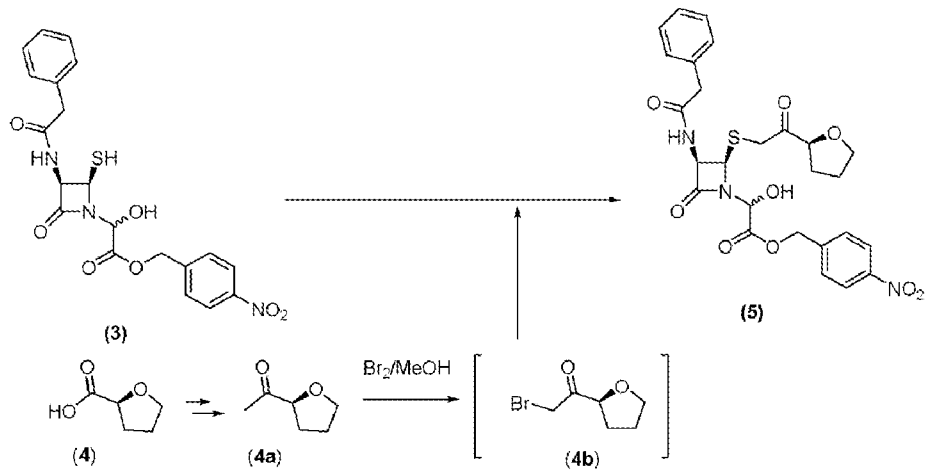
20 Como ocurre con todos los compuestos de enantiómero único, la síntesis de Cefovecina es compleja y desafiante. Los procesos sintéticos para la preparación de Cefovecina se divulgan en diversas solicitudes de patente para Pfizer y Zoetis, incluyendo WO9201695, WO9201696, GB2300856, EP1178049, WO0246199, WO0246198, y WO05092900.

25 Cada una de las solicitudes de patente anteriores se enfoca en gran medida en un aspecto diferente de la síntesis de la molécula de Cefovecina. Sin embargo, uno de los aspectos más críticos de la síntesis es la incorporación de un anillo de tetrahidrofurano ópticamente activo en la posición C3 del sistema de anillo de la cefalosporina. Las otras transformaciones sintéticas, aunque desafiantes, son ampliamente conocidas en la química de la cefalosporina/penicilina.

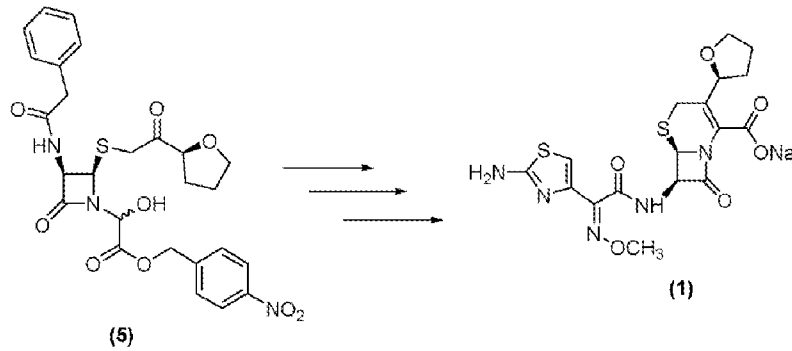
La síntesis preferible del API de Cefovecina empieza a partir del material de partida enantiopuro, fácilmente disponible, sal potásica de Penicilina G (2). Esta se somete a una serie de transformaciones estándar en la química de la penicilina para generar un intermediario de anillo abierto (3), con estereoquímica conservada.



30 La fracción tiol reactiva en el intermediario (3) está alquilada con (S)-2-(α-bromoacetil)-tetrahidrofurano (4b) para introducir un anillo de furano enantiopuro en el tioéter intermediario (5).



El tioéter intermediario (5) se cicla subsecuentemente utilizando la reacción de Wittig para producir una cefalosporina sustituida en C3, que se somete a diversos pasos de procesamiento estándar adicionales para producir Cefovecina de sal sódica (1).



5

La introducción del tetrahydrofurano ópticamente activo en el andamio de la cefalosporina se complica por el hecho de que (S)-2-(α -bromoacetyl)-THF (4b) se debe de preparar *in situ* reaccionando (S)-2-acetil-tetrahydrofurano (4a) con bromo molecular, y posteriormente haciéndole reaccionar rápidamente con el intermediario (3) debido a que es altamente inestable. Como resultado de esto, se deben tomar precauciones en la manipulación de este material. Además, el uso de bromo molecular para generar (4b) es indeseable desde una perspectiva ambiental, de salud y de seguridad.

10

El (S)-2-acetil-tetrahydrofurano ópticamente activo (4a) se puede preparar a partir de ácido (S)-2 carboxílico-THF (4) en una serie de pasos, o adquirirse directamente de una fuente comercial a un precio superior significativo. De cualquier manera, los métodos actuales para la preparación de compuestos de bromo (4b) no dejan al experto otra opción que utilizar halógenos moleculares/bromo molecular.

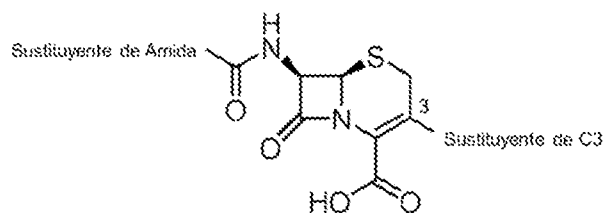
15

A pesar del estado de la técnica, sigue existiendo la necesidad de métodos mejorados para la síntesis de Cefovecina, en particular, sigue existiendo la necesidad de rutas más seguras y económicas para (S)-2-(α -bromoacetyl)-THF (4b) y los equivalentes de halógenos relacionados.

Definiciones

20

Tal como se utiliza en la presente, el término cefalosporina sustituida en C3 se refiere a una cefalosporina en la que la posición C3 de la estructura del anillo cefem está sustituida, como se ilustra en la estructura química a continuación.



5 Tal como se utiliza en la presente, el término C_x-C_y alifático se refiere a cadenas de hidrocarburos lineales, ramificadas, saturadas e insaturadas que comprenden C_x-C_y átomos de carbono (e incluye C_x-C_y alquilo, C_x-C_y alqueno y C_x-C_y alquino). De manera similar, las referencias a C_x-C_y alquilo, C_x-C_y alqueno y C_x-C_y alquino incluyen C_x-C_y alquilo, C_x-C_y alqueno y C_x-C_y alquino lineales y ramificados. La cadena alifática puede estar sustituida una o más veces con una fracción seleccionada del grupo que consiste en CN, NO_2 , OH, C_1-C_5 alcoxi, C_1-C_{10} éster, C_1-C_{10} cetona, C_1-C_{10} cetimina, C_1-C_{10} sulfona, C_1-C_{10} sulfóxido, un C_1-C_{10} de amida primaria y un C_1-C_{20} de amida secundaria.

10 Tal como se utiliza en la presente, el término " C_x-C_y cicloalifático" se refiere a anillos de hidrocarburos no condensados, condensados, espirocíclicos, policíclicos, saturados e insaturados que comprenden C_x-C_y átomos de carbono (e incluye C_x-C_y cicloalquilo, C_x-C_y cicloalqueno y C_x-C_y cicloalquino). El anillo cicloalifático puede ser sustituido una o más veces con una fracción seleccionada del grupo que consiste en CN, NO_2 , OH, C_1-C_5 alcoxi, C_1-C_{10} éster, C_1-C_{10} cetona, C_1-C_{10} cetimina, C_1-C_{10} sulfona, C_1-C_{10} sulfóxido, un C_1-C_{10} de amida primaria y un C_1-C_{20} de amida secundaria.

15 Los términos heteroalifático y heterocicloalifático abarcan compuestos de las definiciones anteriores, pero donde uno o más átomos de carbono de las cadenas de hidrocarburos o anillos de hidrocarburos se reemplazan con al menos uno de O, N, P o S.

Los compuestos cíclicos a los que se hace referencia en la presente memoria descriptiva pueden ser monocíclicos o policíclicos, parte de un sistema de anillos condensados o no condensados.

20 Tal como se utilizan en la presente, los términos arilo y aromático se utilizan indistintamente y se refieren a una estructura carbocíclica aromática que es monocíclica o policíclica, parte de un sistema de anillos condensados o no condensados. Los átomos del anillo de arilo pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces con una fracción seleccionada del grupo que consiste en CN, NO_2 , halógeno, OH, C_1-C_5 alcoxi, C_1-C_{10} éster, C_1-C_{10} cetona, C_1-C_{10} cetimina, C_1-C_{10} sulfona, C_1-C_{10} sulfóxido, un C_1-C_{10} de amida primaria y un C_1-C_{20} de amida secundaria.

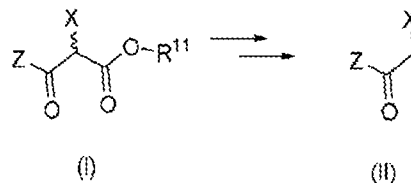
25 Como se utiliza en la presente, los términos heteroaromático y heteroarilo se utilizan indistintamente y se refieren a una estructura heterocíclica aromática que tiene como miembros del anillo átomos de al menos dos elementos diferentes. El heterociclo puede ser monocíclico o policíclico, parte de un sistema de anillos condensados o no condensados. Los átomos del anillo heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces con una fracción seleccionada del grupo que consiste en CN, NO_2 , halógeno, OH, C_1-C_5 alcoxi, C_1-C_{10} éster, C_1-C_{10} cetona, C_1-C_{10} cetimina, C_1-C_{10} sulfona, C_1-C_{10} sulfóxido, un C_1-C_{10} de amida primaria y un C_1-C_{20} de amida secundaria.

Sumario de la invención

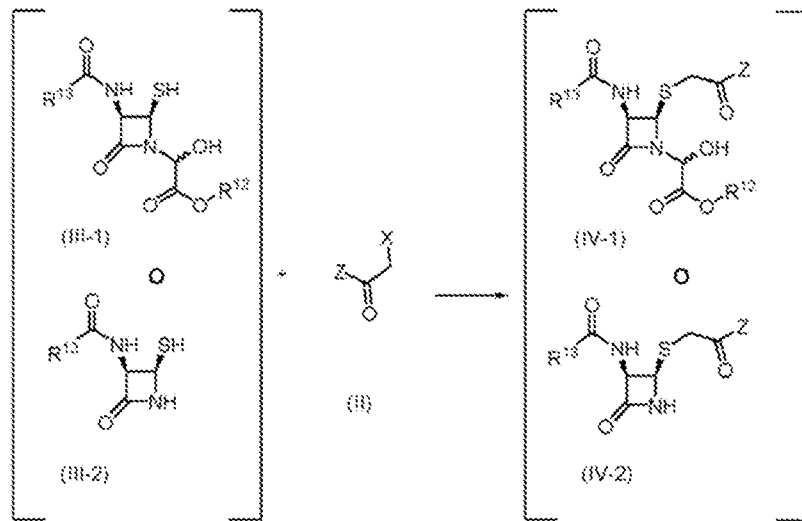
35 La presente invención proporciona rutas más seguras y eficaces para las cefalosporinas sustituidas en C3. Si bien la metodología es generalmente aplicable a una variedad de cefalosporinas sustituidas en C3, encuentra uso particular en la síntesis de Cefovecina.

Por consiguiente, en un primer aspecto, la presente invención proporciona un método para sintetizar una cefalosporina sustituida en C3 que comprende los pasos de:

(i) generar un compuesto de la fórmula (II) a partir de un compuesto de fórmula (I)



40 (ii) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (II) con un tiol de la fórmula (III-1) o (III-2) para producir un compuesto de la fórmula (IV-1) o (IV-2), y



(ii) procesar adicionalmente el compuesto de fórmula (IV-1) o (IV-2) para producir una cefalosporina sustituida en C3, en la que

5 Z se selecciona del grupo que consiste en C₁-C₂₀ alifático, C₃-C₂₀ cicloalifático, C₂-C₂₀ heteroalifático, C₂-C₂₀ heterocicloalifático, C₆-C₂₀ arilo, C₂-C₂₀ heteroarilo y combinaciones de los mismos;

X se selecciona del grupo que consiste en Cl, Br e I; y

R¹¹, R¹², R¹³ son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, C₁-C₂₀ alifático, C₃-C₂₀ cicloalifático, C₂-C₂₀ heteroalifático, C₂-C₂₀ heterocicloalifático, C₆-C₂₀ arilo, C₂-C₂₀ heteroarilo y combinaciones de los mismos; y

10 en el que el C₁-C₂₀ alifático, el C₃-C₂₀ cicloalifático, el C₂-C₂₀ heteroalifático, y el C₂-C₂₀ heterocicloalifático está cada uno opcionalmente sustituido una o más veces con una fracción seleccionada del grupo que consiste en CN, NO₂, OH, C₁-C₅ alcoxi, C₁-C₁₀ éster, C₁-C₁₀ cetona, C₁-C₁₀ cetimina, C₁-C₁₀ sulfona, C₁-C₁₀ sulfóxido, un C₁-C₁₀ de amida primaria y un C₁-C₂₀ de amida secundaria; y un anillo de arilo del C₆-C₂₀ arilo y un anillo heteroarilo del C₂-C₂₀ heteroarilo está cada uno opcionalmente sustituido una o más veces con una fracción
15 seleccionada del grupo que consiste en CN, NO₂, halógeno, OH, C₁-C₅ alcoxi, C₁-C₁₀ éster, C₁-C₁₀ cetona, C₁-C₁₀ cetimina, C₁-C₁₀ sulfona, C₁-C₁₀ sulfóxido, un C₁-C₁₀ amida primaria y un C₁-C₂₀ amida secundaria.

20 En una realización, Z se selecciona del grupo que consiste en C₃-C₂₀ cicloalifático, C₂-C₂₀ heterocicloalifático, C₆-C₂₀ arilo, C₂-C₂₀ heteroarilo y combinaciones de los mismos. Por ejemplo, Z se puede seleccionar del grupo que consiste en C₂-C₂₀ heterocicloalifático y C₂-C₂₀ heteroarilo. Preferiblemente, Z se selecciona del grupo que consiste en tetrahydrofuranilo, tetrahydrotiofenilo y tetrahydropirrolilo. En una realización particularmente preferible, Z es 2-tetrahydrofuranilo, por ejemplo, donde Z es 2-tetrahydrofuranilo y C2 en el anillo de tetrahydrofurano tiene la configuración estereoquímica (S).

En una realización, X es Br o Cl.

25 En una realización R¹¹ es C₁-C₂₀ alifático. Por ejemplo, R¹¹ puede ser C₁-C₂₀ alquilo. En una realización preferible R¹¹ es butilo terciario.

En una realización, R¹² se selecciona del grupo que consiste en C₁-C₂₀ alifático, C₆-C₂₀ arilo, C₂-C₂₀ heteroarilo y combinaciones de los mismos. Por ejemplo, R¹² se puede seleccionar del grupo que consiste en C₁-C₂₀ alifático, C₆-C₂₀ arilo y combinaciones de los mismos. En una realización preferible, R¹² es *para*-nitrobencilo.

30 En una realización, R¹³ se selecciona del grupo que consiste en C₁-C₂₀ alifático, C₆-C₂₀ arilo, C₂-C₂₀ heteroarilo y combinaciones de los mismos. Por ejemplo, R¹³ se puede seleccionar del grupo que consiste en C₁-C₂₀ alifático, C₆-C₂₀ arilo y combinaciones de los mismos. En una realización preferible, R¹³ es bencilo.

35 En una realización, Z se selecciona del grupo que consiste en C₂-C₂₀ heterocicloalifático y C₂-C₂₀ heteroarilo y R¹¹ es C₁-C₂₀ alifático. Por ejemplo, Z se puede seleccionar del grupo que consiste en C₂-C₂₀ heterocicloalifático y C₂-C₂₀ heteroarilo y R¹¹ puede ser C₁-C₂₀ alquilo. En una realización preferible, Z se selecciona del grupo que consiste en tetrahydrofuranilo, tetrahydrotiofenilo y tetrahydropirrolilo y R¹¹ es butilo terciario. Por ejemplo, Z puede ser 2-tetrahydrofuranilo (y C2 en el anillo de tetrahydrofurano tiene la configuración estereoquímica (S)) y R¹¹ puede ser *butilo terciario*.

En una realización, Z se selecciona del grupo que consiste en C₂-C₂₀ heterocicloalifático y C₂-C₂₀ heteroarilo, R¹¹ es C₁-C₂₀ alifático y R¹² se selecciona del grupo que consiste en C₁-C₂₀ alifático, C₆-C₂₀ arilo y combinaciones de los mismos. Por ejemplo, Z se puede seleccionar del grupo que consiste en C₂-C₂₀ heterocicloalifático y C₂-C₂₀ heteroarilo, R¹¹ puede ser C₁-C₂₀ alquilo y R¹² se puede seleccionar del grupo que
 5 consiste en C₁-C₂₀ alifático, C₆-C₂₀ arilo y combinaciones de los mismos. En una realización preferible, Z se selecciona del grupo que consiste en tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo y tetrahidropirrolilo, R¹¹ es *butilo terciario*, y R¹² es *para*-nitrobencilo. Por ejemplo, Z puede ser 2-tetrahidrofuranilo (y opcionalmente C2 en el anillo de tetrahidrofurano tiene la configuración estereoquímica (S)), R¹¹ puede ser *butilo terciario*, y R¹² puede ser *para*-nitrobencilo.

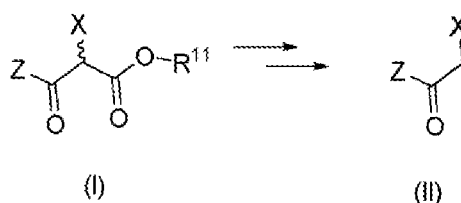
En una realización, Z se selecciona del grupo que consiste en C₂-C₂₀ heterocicloalifático y C₂-C₂₀ heteroarilo, R¹¹ es C₁-C₂₀ alifático, R¹² se selecciona del grupo que consiste en C₁-C₂₀ alifático, C₆-C₂₀ arilo, y combinaciones de los mismos, y R¹³ se selecciona del grupo que consiste en C₁-C₂₀ alifático, C₆-C₂₀ arilo, C₂-C₂₀ heteroarilo y combinaciones de los mismos. Por ejemplo, Z se puede seleccionar del grupo que consiste
 10 en C₂-C₂₀ heterocicloalifático y C₂-C₂₀ heteroarilo, R¹¹ puede ser C₁-C₂₀ alquilo, R¹² se puede seleccionar del grupo que consiste en C₁-C₂₀ alifático, C₆-C₂₀ arilo, y combinaciones de los mismos, y R¹³ se puede seleccionar del grupo que consiste en C₁-C₂₀ alifático, C₆-C₂₀ arilo y combinaciones de los mismos. En una realización preferida, Z se selecciona del grupo que consiste en tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo y tetrahidropirrolilo, R¹¹ es *butilo terciario*, R¹² es *para*-nitrobencilo y R¹³ es bencilo. Por ejemplo, Z puede ser 2-tetrahidrofuranilo (y
 15 opcionalmente C2 en el anillo de tetrahidrofurano tiene la configuración estereoquímica (S)), R¹¹ puede ser *butilo terciario*, R¹² puede ser *para*-nitrobencilo y R¹³ puede ser bencilo.

En una realización, Z se selecciona del grupo que consiste en C₂-C₂₀ heterocicloalifático y C₂-C₂₀ heteroarilo, X es Br o Cl, y R¹¹ es C₁-C₂₀ alifático. Por ejemplo, Z se puede seleccionar del grupo que consiste en C₂-C₂₀ heterocicloalifático y C₂-C₂₀ heteroarilo, X puede ser Br o Cl, y R¹¹ puede ser C₁-C₂₀ alquilo. En una realización preferible, Z se selecciona del grupo que consiste en tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo y tetrahidropirrolilo, X es Br o Cl, y R¹¹ es *butilo terciario*. Por ejemplo, Z puede ser 2-tetrahidrofuranilo (y opcionalmente C2 en el
 20 anillo de tetrahidrofurano tiene la configuración estereoquímica (S)), X puede ser Br o Cl, y R¹¹ puede ser *butilo terciario*.

En una realización, Z se selecciona del grupo que consiste en C₂-C₂₀ heterocicloalifático y C₂-C₂₀ heteroarilo, R¹¹ es C₁-C₂₀ alifático, X es Br o Cl, y R¹² se selecciona del grupo que consiste en C₁-C₂₀ alifático, C₆-C₂₀ arilo y combinaciones de los mismos. Por ejemplo, Z se puede seleccionar del grupo que consiste en C₂-C₂₀ heterocicloalifático y C₂-C₂₀ heteroarilo, R¹¹ puede ser C₁-C₂₀ alquilo, X puede ser Br o Cl, y R¹² se puede
 30 seleccionar del grupo que consiste en C₁-C₂₀ alifático, C₆-C₂₀ arilo y combinaciones de los mismos. En una realización preferible, Z se selecciona del grupo que consiste en tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo y tetrahidropirrolilo, R¹¹ es *butilo terciario*, X es Br o Cl, y R¹² es *para*-nitrobencilo. Por ejemplo, Z puede ser 2-tetrahidrofuranilo (y opcionalmente C2 en el anillo de tetrahidrofurano tiene la configuración estereoquímica (S)), R¹¹ puede ser *butilo terciario*, X puede ser Br o Cl, y R¹² puede ser *para*-nitrobencilo.

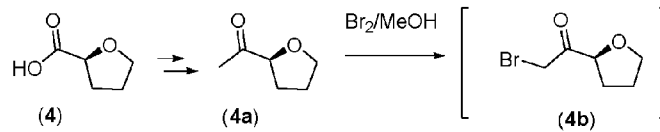
En una realización, Z se selecciona del grupo que consiste en C₂-C₂₀ heterocicloalifático y C₂-C₂₀ heteroarilo, X es Br o Cl, R¹¹ es C₁-C₂₀ alifático, R¹² se selecciona del grupo que consiste en C₁-C₂₀ alifático, C₆-C₂₀ arilo, y combinaciones de los mismos, y R¹³ se selecciona del grupo que consiste en C₁-C₂₀ alifático, C₆-C₂₀ arilo, C₂-C₂₀ heteroarilo y combinaciones de los mismos. Por ejemplo, Z se puede seleccionar del grupo que consiste
 40 en C₂-C₂₀ heterocicloalifático y C₂-C₂₀ heteroarilo, X puede ser Br o Cl, R¹¹ puede ser C₁-C₂₀ alquilo, R¹² se puede seleccionar del grupo que consiste en C₁-C₂₀ alifático, C₆-C₂₀ arilo, y combinaciones de los mismos, y R¹³ se puede seleccionar del grupo que consiste en C₁-C₂₀ alifático, C₆-C₂₀ arilo y combinaciones de los mismos. En una realización preferible, Z se selecciona del grupo que consiste en tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo y tetrahidropirrolilo, X es Br o Cl, R¹¹ es *butilo terciario*, R¹² es *para*-nitrobencilo y R¹³ es bencilo. Por ejemplo, Z puede ser 2-tetrahidrofuranilo (y opcionalmente C2 en el anillo de tetrahidrofurano tiene la configuración estereoquímica (S)), X puede ser Br o Cl, R¹¹ puede ser *butilo terciario*, R¹² puede ser *para*-nitrobencilo y R¹³ puede ser bencilo.

El paso de generar un compuesto de la fórmula (II) a partir de un compuesto de fórmula (I), a saber:

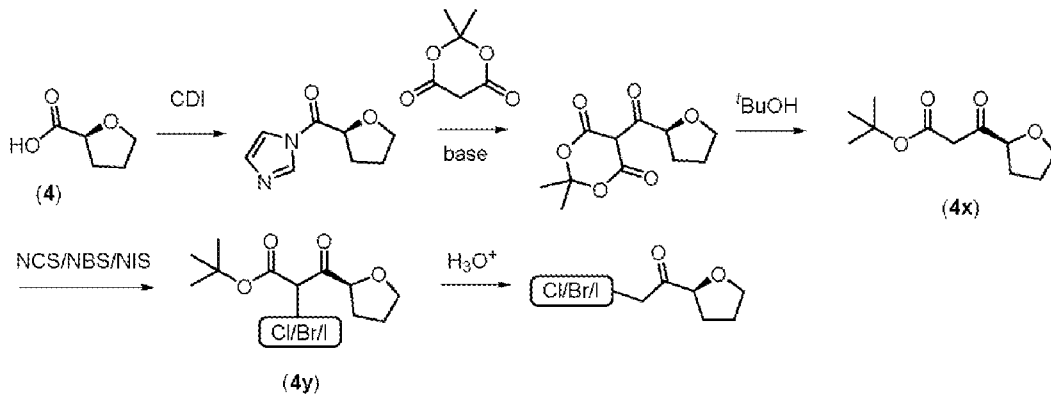


puede comprender hidrólisis de C(O)OR¹¹ al ácido carboxílico correspondiente, y descarboxilar el beta-cetoácido resultante. Ventajosamente, los compuestos de la fórmula general (I) son estables en almacenamiento cuando se aíslan y se mantienen en solución. Esto tiene importantes ventajas desde el punto de vista de la manipulación. Los compuestos de la fórmula general (II) son demasiado reactivos para almacenarse durante cualquier período de tiempo apreciable.

Más ventajosamente, los compuestos de la fórmula general (I) producen intermediarios de halógeno reactivos de la fórmula general (II) sin la necesidad de incluir halógenos moleculares nocivos, por ejemplo, Br₂, Cl₂, I₂ en el proceso sintético. Como se discutió previamente, y se ilustra en el esquema a continuación para facilitar la referencia, los métodos de la técnica anterior para generar intermediarios reactivos de la fórmula general (II) [ilustrados a continuación para una realización particular, a saber, el compuesto 4b] requieren bromación del intermediario 4a con bromo molecular para generar el intermediario reactivo 4b. Naturalmente, el uso y la manipulación de halógenos moleculares como Br₂ no es deseable desde una perspectiva ambiental, de salud y de seguridad.



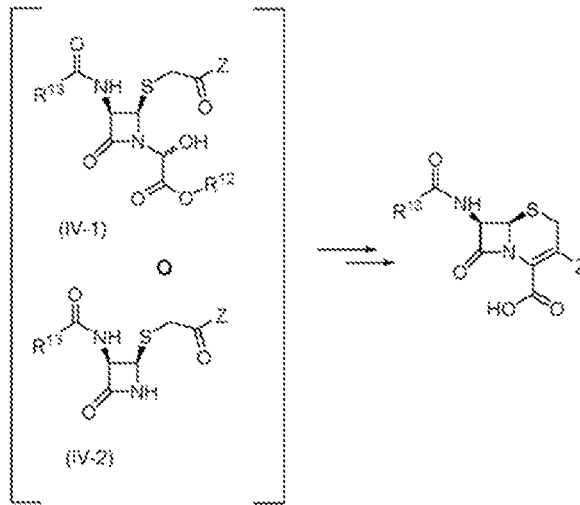
Los compuestos de la fórmula general (I) se pueden preparar como se describe inmediatamente a continuación. Sin perjuicio a la generalidad del método de la presente invención, la preparación de compuestos de la fórmula general (I) se ilustra para la realización particular de un derivado de furano (a partir del ácido carboxílico 4) por el bien de la claridad. Sin embargo, el experto apreciará que la metodología es generalmente aplicable para compuestos dentro de las definiciones abarcadas por las variables previamente definidas X, Z, R¹¹, R¹² y R¹³.



El ácido carboxílico 4 se activa haciéndolo reaccionar con carbonildiimidazol (CDI). El ácido activado resultante se hace reaccionar con el ácido de Meldrum en base y la hidrólisis con *terc*-butanol produce beta-cetoéster 4x. 4x es capaz de reaccionar con agentes de halogenación suaves como *N*-bromosuccinimida (NBS), *N*-clorosuccinimida (NCS), o *N*-yodosuccinimida (NIS) para producir compuestos halogenados 4y [que son de la fórmula general (I)]. El beta-cetoéster halogenado (4y) puede hidrolizarse al ácido carboxílico correspondiente y descarboxilarse para producir los compuestos de halógenos reactivos.

Esto es sumamente ventajoso desde una perspectiva de manipulación, ambiental, de salud y de seguridad. Los presentes inventores encontraron que el intermediario 4a utilizado en la técnica anterior (véase [página 7, línea 3]) no se pudo halogenar con reactivos halogenantes más suaves. Por tanto, los presentes inventores han ideado una ruta más segura y más sencilla de utilizar para compuestos de la fórmula general (II).

El paso de procesar adicionalmente el compuesto de fórmula (IV-1) o (IV-2) para producir una cefalosporina sustituida en C3 (véase inmediatamente a continuación) implica transformaciones sintéticas estándar empleadas en la síntesis de cefalosporinas sustituidas en C3.



Por ejemplo, en el caso del intermediario (IV-1), el grupo hidroxilo alfa al éster C(O)OR¹² se puede convertir en un halógeno, que a su vez se puede convertir en un iluro de fósforo. El iluro de fósforo se cicla fácilmente utilizando la reacción de Wittig para producir una cefalosporina sustituida en C3. La identidad de -NHC(O)R¹³ amida se puede adaptar a la cefalosporina sustituida en C3 particular requerida. En el caso de Cefovecina, los pasos de procesamiento adicionales estándar se pueden encontrar en Process Chemistry in the Pharmaceutical Industry, Volume 2: Challenges in an ever changing climate, Edited by K Gadamasetti & T Braish, CRC press 2008, Chapter 11, pg 191-204 (Timothy Norris), cuya divulgación se incorpora en la presente como referencia.

5

De manera similar, en el caso del intermediario (IV-2), el nitrógeno de beta-lactama se puede alquilar con un éster de ácido glioxílico para producir un compuesto similar al intermediario (IV-1), que se procesa adicionalmente de acuerdo con el párrafo anterior. Se pueden encontrar detalles adicionales en J.H. Bateson et al., The Journal of Antibiotics, Vol 47 (2), 1994, 253-256, cuya divulgación se incorpora en la presente como referencia.

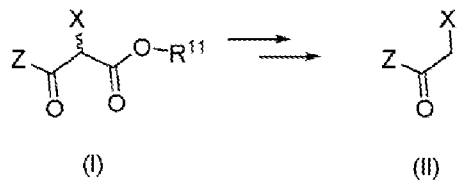
10

Alternativamente, el procesamiento adicional estándar de los intermediarios (IV-1) y (IV-2) también se divulga en las publicaciones de patente WO9201695, WO9201696, GB2300856, EP1178049, WO0246199, WO0246198, y WO05092900. La divulgación de todas ellas se incorpora en la presente como referencia.

15

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula general (I) en la síntesis de una cefalosporina sustituida en C3, en la que el compuesto de fórmula (I) se procesa para producir un intermediario reactivo de fórmula (II):

20



y adicionalmente en el que

Z se selecciona del grupo que consiste en C₁-C₂₀ alifático, C₃-C₂₀ cicloalifático, C₂-C₂₀ heteroalifático, C₂-C₂₀ heterocicloalifático, C₆-C₂₀ arilo, C₂-C₂₀ heteroarilo y combinaciones de los mismos;

X se selecciona del grupo que consiste en Cl, Br e I; y

25

R¹¹ se selecciona del grupo que consiste en H, C₁-C₂₀ alifático, C₃-C₂₀ cicloalifático, C₂-C₂₀ heteroalifático, C₂-C₂₀ heterocicloalifático, C₆-C₂₀ arilo, C₂-C₂₀ heteroarilo y combinaciones de los mismos; y

en el que el C₁-C₂₀ alifático, el C₃-C₂₀ cicloalifático, el C₂-C₂₀ heteroalifático, y el C₂-C₂₀ heterocicloalifático cada uno está opcionalmente sustituido una o más veces con una fracción seleccionada del grupo que consiste en CN, NO₂, OH, C₁-C₅ alcoxi, C₁-C₁₀ éster, C₁-C₁₀ cetona, C₁-C₁₀ cetimina, C₁-C₁₀ sulfona, C₁-C₁₀ sulfóxido, un C₁-C₁₀ de amida primaria y un C₁-C₂₀ de amida secundaria; y un anillo de arilo del C₆-C₂₀ arilo y un anillo heteroarilo del C₂-C₂₀ heteroarilo está cada uno opcionalmente sustituido una o más veces con una fracción seleccionada del grupo que consiste en CN, NO₂, halógeno, OH, C₁-C₅ alcoxi, C₁-C₁₀ éster, C₁-C₁₀ cetona, C₁-C₁₀ cetimina, C₁-C₁₀ sulfona, C₁-C₁₀ sulfóxido, un C₁-C₁₀ de amida primaria y un C₁-C₂₀ de amida secundaria.

30

En una realización, Z se selecciona del grupo que consiste en C₃-C₂₀ cicloalifático, C₂-C₂₀ heterocicloalifático, C₆-C₂₀ arilo y C₂-C₂₀ heteroarilo. Por ejemplo, Z se puede seleccionar del grupo que consiste en C₂-C₂₀ heterocicloalifático y C₂-C₂₀ heteroarilo. Preferiblemente, Z se selecciona del grupo que consiste en tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo y tetrahidropirrolilo. En una realización particularmente preferible, Z es 2-tetrahidrofuranilo, por ejemplo, donde Z es 2-tetrahidrofuranilo y opcionalmente C2 en el anillo de tetrahidrofurano tiene la configuración estereoquímica (S).

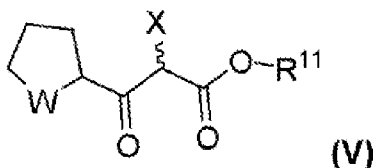
En una realización R¹¹ es C₁-C₂₀ alifático. Por ejemplo, R¹¹ puede ser C₁-C₂₀ alquilo. En una realización preferible R¹¹ es *butilo terciario*.

En una realización, X es Br o Cl.

En una realización, Z se selecciona del grupo que consiste en C₂-C₂₀ heterocicloalifático y C₂-C₂₀ heteroarilo y R¹¹ es C₁-C₂₀ alifático. Por ejemplo, Z se puede seleccionar del grupo que consiste en C₂-C₂₀ heterocicloalifático y C₂-C₂₀ heteroarilo y R¹¹ puede ser C₁-C₂₀ alquilo. En una realización preferible, Z se selecciona del grupo que consiste en tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo y tetrahidropirrolilo y R¹¹ es *butilo terciario*. Por ejemplo, Z puede ser 2-tetrahidrofuranilo (y opcionalmente C2 en el anillo de tetrahidrofurano tiene la configuración estereoquímica (S)) y R¹¹ puede ser *butilo terciario*.

En una realización, Z se selecciona del grupo que consiste en C₂-C₂₀ heterocicloalifático y C₂-C₂₀ heteroarilo, X es Br o Cl, y R¹¹ es C₁-C₂₀ alifático. Por ejemplo, Z se puede seleccionar del grupo que consiste en C₂-C₂₀ heterocicloalifático y C₂-C₂₀ heteroarilo, X puede ser Br o Cl, y R¹¹ puede ser C₁-C₂₀ alquilo. En una realización preferible, Z se selecciona del grupo que consiste en tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo y tetrahidropirrolilo, X es Br o Cl, y R¹¹ es *butilo terciario*. Por ejemplo, Z puede ser 2-tetrahidrofuranilo (y opcionalmente C2 en el anillo de tetrahidrofurano tiene la configuración estereoquímica (S)), X puede ser Br o Cl, y R¹¹ puede ser *butilo terciario*.

En aún un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (V), en el que:



W se selecciona del grupo que consiste en O, S y N, más preferiblemente W se selecciona del grupo que consiste en O, S y NH;

X se selecciona del grupo que consiste en Cl, Br e I; y

R¹¹ se selecciona del grupo que consiste en H, C₁-C₂₀ alifático, C₃-C₂₀ cicloalifático, C₂-C₂₀ heteroalifático, C₂-C₂₀ heterocicloalifático, C₆-C₂₀ arilo, C₂-C₂₀ heteroarilo y combinaciones de los mismos; y

en el que el C₁-C₂₀ alifático, el C₃-C₂₀ cicloalifático, el C₂-C₂₀ heteroalifático, y el C₂-C₂₀ heterocicloalifático está cada uno opcionalmente sustituido una o más veces con una fracción seleccionada del grupo que consiste en CN, NO₂, OH, C₁-C₅ alcoxi, C₁-C₁₀ éster, C₁-C₁₀ cetona, C₁-C₁₀ cetimina, C₁-C₁₀ sulfona, C₁-C₁₀ sulfóxido, un C₁-C₁₀ de amida primaria y un C₁-C₂₀ de amida secundaria; y un anillo de arilo del C₆-C₂₀ arilo y un anillo heteroarilo del C₂-C₂₀ heteroarilo está cada uno opcionalmente sustituido una o más veces con una fracción seleccionada del grupo que consiste en CN, NO₂, halógeno, OH, C₁-C₅ alcoxi, C₁-C₁₀ éster, C₁-C₁₀ cetona, C₁-C₁₀ cetimina, C₁-C₁₀ sulfona, C₁-C₁₀ sulfóxido, un C₁-C₁₀ de amida primaria y un C₁-C₂₀ de amida secundaria.

En una realización, R¹¹ es C₁-C₂₀ alifático. Por ejemplo, R¹¹ puede ser C₁-C₂₀ alquilo. En una realización preferible R¹¹ es *butilo terciario*.

En una realización, W es O u N, preferiblemente W es O u NH. Por ejemplo, W puede ser O.

En una realización, X es Br o Cl.

En una realización, R¹¹ es C₁-C₂₀ alifático, y W es O u N, preferiblemente W es O u NH. Por ejemplo, R¹¹ puede ser C₁-C₂₀ alquilo, y W puede ser O u N, preferiblemente W es O u NH. En una realización particularmente preferible, R¹¹ es *butilo terciario* y W es O.

En una realización, R¹¹ es C₁-C₂₀ alifático, X es Br y W es O u N, preferiblemente W es O u NH. Por ejemplo, R¹¹ puede ser C₁-C₂₀ alquilo, X puede ser Br o Cl, y W puede ser O u N, preferiblemente W es O u NH. En una realización particularmente preferible, R¹¹ es *butilo terciario*, X es Br o Cl y W es O.

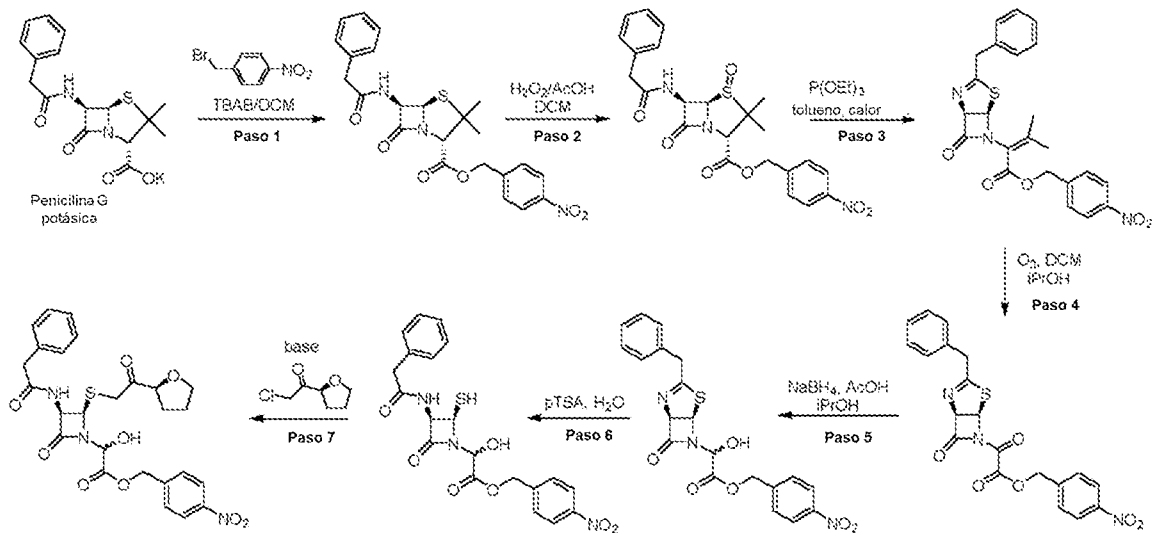
En general, en el compuesto de fórmula (V), es preferible que R¹¹ no sea etilo cuando W = O y X = Cl. Más preferiblemente, R¹¹ es C₁ alifático o C₃-C₂₀ alifático, particularmente C₁ alquilo o C₃-C₂₀ alquilo, cuando W = O y X = Cl.

5 Cuando sea adecuado, se apreciará que todas las características opcionales y/o preferibles de una realización de la invención se pueden combinar con características opcionales y/o preferibles de otra/otras realizaciones de la invención.

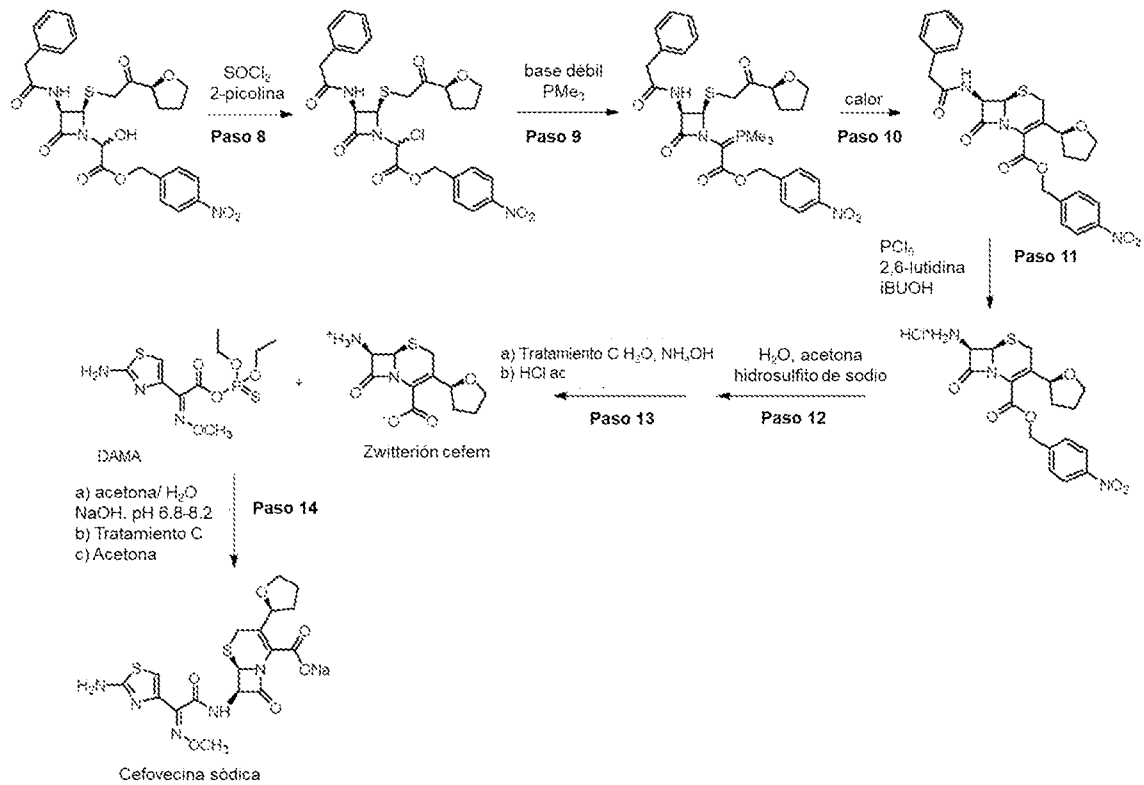
Descripción detallada de la invención

10 Debería ser fácilmente evidente para una persona con habilidades ordinarias en la técnica que los ejemplos divulgados en la presente a continuación representan únicamente ejemplos generalizados, y que otros arreglos y métodos capaces de reproducir la invención son posibles y están abarcados por la presente invención.

La Cefovecina es una Cefalosporina sustituida en C3 preferible dentro del alcance de los aspectos de la presente invención. En el esquema a continuación se ilustra una descripción de la síntesis de Cefovecina de principio a fin. Se pueden encontrar particularidades adicionales de la síntesis en las citas divulgadas en la página 8 línea 2 *supra*.

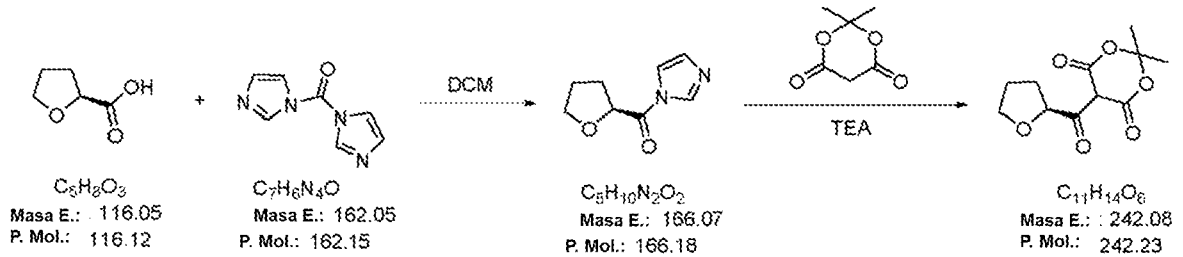


15



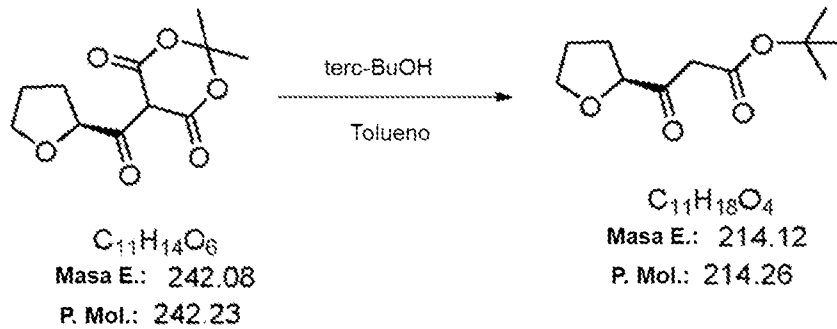
En el esquema anterior, una realización de la presente invención se ilustra mejor en el paso 7; en particular la preparación del intermediario de clorofurano reactivo. A continuación, se describen métodos detallados para la preparación de este compuesto y su acoplamiento al tiol como se ilustra en el paso 7.

5 Etapa (i): Formación de 1,3-Dioxano-4,6-diona-2,2-dimetil-5-[(2S)-tetrahydro-2-furanilo]carbonilo]



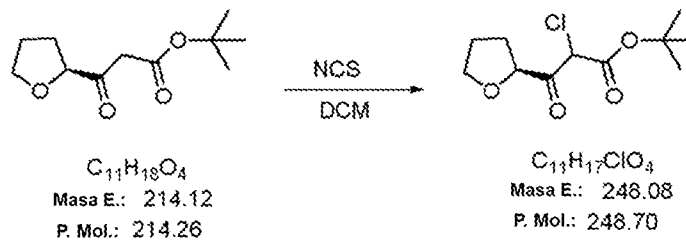
Se disolvió ácido (S)-THF (20 g, 0.17 moles) en diclorometano (100 mL, 1.7 M) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente. A esta solución se le añadió en porciones carbonildiimidazol (30.7 g, 1.1 eq.) a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0-5 °C, después se cargó con ácido de Meldrum (2.23 g, 0.9 eq.) y trietilamina (4.8 mL, 0.2 eq.) manteniendo la temperatura a 0-5 °C. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 1-3 h. La solución resultante se calentó a temperatura ambiente y se añadió WFI (100 mL). La capa orgánica se separó, se cargó con una solución de HCl al 36% (100 mL) y luego se agitó a temperatura ambiente durante 1-3 h, hasta que se obtuvo un precipitado. El sólido se filtra y se lava con WFI (3 x 50 mL). Rendimiento aislado: 25.4 g, 61%. $[M+1]$ 243.16. $^1\text{H}\delta$ (DMSO- D_6 , 400 MHz): 1.73 (s, 6H), 1.94-1.96 (m, 1H), 2.00-2.02 (m, 2H), 2.55-2.57 (m, 1H), 4.08-4.10 (m, 2H), 4.11-4.14 (m, 2H), 5.64 (t, 1H, J=2.8).

Etapa (ii): Formación de ácido 3-Oxo-3-[2(S)-tetrahydrofuranilo] propiónico *terc*-butilo éster



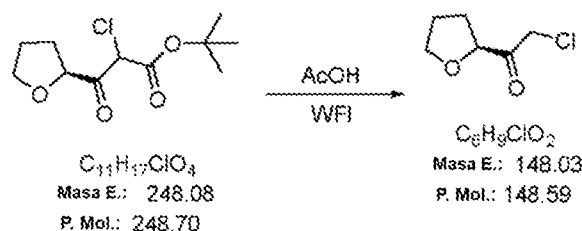
5 Se disolvió 1,3-Dioxano-4,6-diona-2,2-dimetil-5-[[2(S)-tetrahydro-2-furanilo]carbonilo] (25.4 g, 0.1 moles) en tolueno (150 mL, 0.7 M) a temperatura ambiente. Se cargó a la solución resultante *tert*-BuOH (49.4 mL, 5 eq.), posteriormente la mezcla de reacción se calentó a 80-85 °C y se agitó durante 3-4 h. La masa de reacción se enfrió a 10-15 °C y se añadió gradualmente la solución saturada de NaHCO₃ (100 mL) hasta obtener un pH de ~8.0-8.5. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con tolueno (2 x 50 mL). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con WFI (2 x 100 mL). Las capas se separaron y la capa orgánica se concentró al vacío a menos de 50 °C hasta que quedaron aproximadamente 50 mL (2 V, 2.3 M). Luego se llevó a cabo un intercambio de solvente mediante el cual se añadió diclorometano (3 x 80 mL) y tras la adición final el volumen de solvente se concentró hasta ~50 mL (2 V, 2.3 M). La solución resultante se llevó directamente al siguiente paso. Rendimiento: 21 g, 93%. [M+1]=215.18. 1Hδ (DMSO-d₆, 400MHz): 1.43 (s, 9H), 1.53-1.56 (m, 1H), 1.89-1.92 (m, 2H), 1.94-1.96 (m, 1H), 3.45 (t, 2H, J=3.2 Hz), 3.86-3.89 (m, 2H), 4.32-4.35 (m, 1H).

Etapa (iii): Formación de ácido 3-Oxo-3-[2(S)-tetrahydrofuranilo]-2-cloro propiónico *tert*-butilo éster



15 Se diluyó adicionalmente ácido 3-Oxo-3-[2(S)-tetrahydrofuranilo] propiónico *tert*-butilo éster (21 g, 0.98 moles) en diclorometano (40 mL, 2.3 M) con diclorometano (63 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió a 0-5 °C y se añadió gota a gota *N*-clorosuccinimida (1.25 eq.) durante un periodo de 15 minutos. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1-3 h. Luego se enfrió la solución a 5-10 °C, después de lo cual se añadió lentamente solución sat. de NaHCO₃ hasta que se obtuvo un pH de ~8.0-8.5. Esta adición se debe realizar mientras se mantiene la temperatura por debajo de 25 °C. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con diclorometano (2 x 100 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con WFI (2 x 250 mL) y se redujeron al vacío manteniendo la temperatura a menos de 50 °C. Las capas se concentraron hasta un volumen de ~40 mL (2V, 0.14 M) y la solución resultante se utilizó directamente en el siguiente paso. Rendimiento: 18 g, 74%. [M+1]=249.12. 1Hδ (DMSO-d₆, 400 MHz): 1.45 (s, 9H), 1.86-1.87 (m, 2H), 2.01-2.04 (m, 1H), 2.23-2.26 (m, 1H), 3.82-2.85 (m, 2H), 4.54-4.57 (m, 1H), 5.06 (d, 1H, J=4.2 Hz).

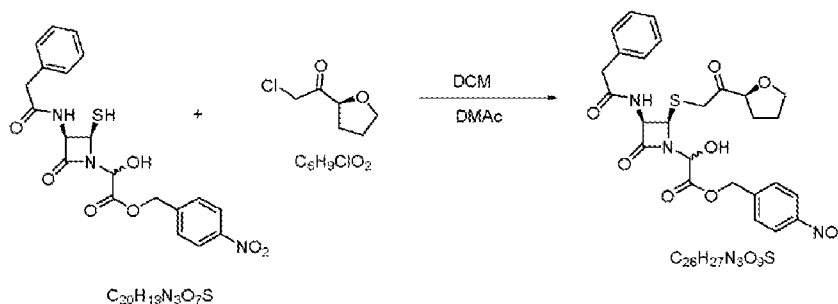
Etapa (iv): Formación de Etanona-2-cloro-1-[(2S)-tetrahydro-2-furanilo]



30 Se cargó ácido 3-Oxo-3-[2(S)-tetrahydrofuranilo]-2-cloro propiónico *tert*-butilo éster (18 g, 0.07 moles) en diclorometano (0.14 M) con ácido acético (35 mL, 8.4 eq) y WFI (35 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 105-108 °C y se agitó a la misma temperatura durante 4-5 h. Después de completarse

la reacción, la solución resultante se enfrió a 5-10 °C. La lenta adición de la solución sat. de NaHCO₃ se llevó a cabo hasta obtener pH de 8.0 - 8.5, manteniendo la temperatura < 25 °C. Se cargó diclorometano (300 mL) seguido de la separación de la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con diclorometano (2 x 300 mL), las tres capas orgánicas se combinaron y se lavaron con WFI (2 x 400 mL). La capa orgánica se concentró al vacío a una temperatura inferior a 50 °C hasta aprox. 40 mL (2V, 0.07 M) y se utilizó directamente en la siguiente reacción (reacción de acoplamiento). Rendimiento: 10.9 g, 42.7% en total. [M+1]=149.12. 1Hδ (DMSO-d₆, 400 MHz): 1.91-1.93 (m, 2H), 1.95-1.98 (m, 1H), 2.23-2.24 (m, 1H), 3.91-3.93 (m, 2H), 4.42-4.45 (m, 2H), 4.43-4.46 (m, 1H).

Etapa (v): Acoplamiento



10

Se suspendió tior (4 g, 8.9 mmoles) en diclorometano (16 mL, 0.2 M). Luego, se cargó etanona-2-cloro-1-[(2S)-tetrahidro-2-furanilo] (0.9 g, 1.1 eq. en 0.07 M de diclorometano) a temperatura ambiente. A esta mezcla de reacción se le añadió dimetil acetamida (3.2 mL, 1.2 M) y la masa de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10-14 h. Después de lo cual, se cargó WFI (15 mL), se agitó durante 15 minutos y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano (2 x 15 mL). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con WFI (2 x 20 mL) después de solución sat. de NaCl (20 mL). La capa orgánica se separó y se concentró al vacío hasta ~20 mL (1V, 0.7 M). La solución resultante se añadió lentamente a n-Hexano (80 mL) y el precipitado resultante se filtró y se lavó con n-hexano (2 x 10 mL) dando como resultado un polvo blanquecino. Rendimiento: 4.3 g, 86%. [M+1]=558.19. 1Hδ (CDCl₃, 400 MHz): 1.81-1.84 (m, 2H), 2.08-2.11 (m, 2H), 2.02 (s, 1H), 2.99-3.02 (m, 1H), 2.48-3.52 (m, 2H), 3.61 (s, 1H), 3.84-3.88 (m, 2H), 4.32 (br. s, 1H, -OH), 5.04-5.08 (m, 1H), 5.31-5.36 (m, 3H, -CH₂ y NH), 5.54 (d, 1H, J=4.2 Hz), 6.82-6.84 (m, 1H), 7.24-7.29 (m, 4H), 7.53-7.57 (m, 2H), 8.18-8.21 (m, 2H).

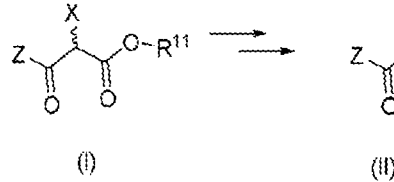
Las palabras "comprende/que comprende" y las palabras "que tiene/que incluye" cuando se utilizan en la presente con referencia a la presente invención se utilizan para especificar la presencia de características, números enteros, pasos o componentes indicados, pero no excluyen la presencia o adición de uno o más de otras características, números enteros, pasos, componentes o grupos de los mismos.

25

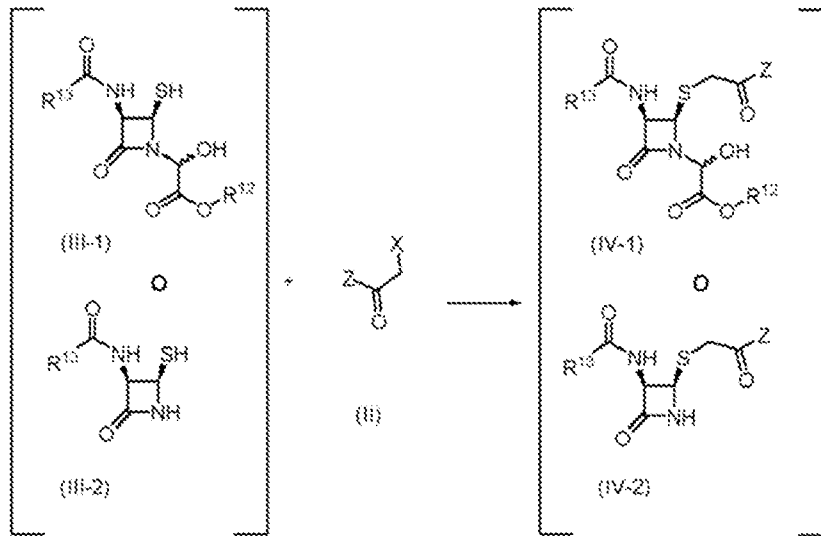
REIVINDICACIONES

1. Un método para sintetizar una cefalosporina sustituida en C3 que comprende los pasos de:

(i) generar un compuesto de fórmula (II) a partir de un compuesto de fórmula (I)



5 (ii) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (II) con un tiol de fórmula (III-1) o (III-2) para producir un compuesto de fórmula (IV-1) o (IV-2), y



(iii) procesar adicionalmente el compuesto de fórmula (IV-1) o (IV-2) para producir una cefalosporina sustituida en C3, en la que

10 Z se selecciona del grupo que consiste en C₁-C₂₀ alifático, C₃-C₂₀ cicloalifático, C₂-C₂₀ heteroalifático, C₂-C₂₀ heterocicloalifático, C₆-C₂₀ arilo, C₂-C₂₀ heteroarilo y combinaciones de los mismos;

X se selecciona del grupo que consiste en Cl, Br e I;

15 R¹¹, R¹², R¹³ son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, C₁-C₂₀ alifático, C₃-C₂₀ cicloalifático, C₂-C₂₀ heteroalifático, C₂-C₂₀ heterocicloalifático, C₆-C₂₀ arilo, C₂-C₂₀ heteroarilo y combinaciones de los mismos; y

en el que:

20 el C₁-C₂₀ alifático, el C₃-C₂₀ cicloalifático, el C₂-C₂₀ heteroalifático, y el C₂-C₂₀ heterocicloalifático está cada uno opcionalmente sustituido una o más veces con una fracción seleccionada del grupo que consiste en CN, NO₂, OH, C₁-C₅ alcoxi, C₁-C₁₀ éster, C₁-C₁₀ cetona, C₁-C₁₀ cetimina, C₁-C₁₀ sulfona, C₁-C₁₀ sulfóxido, un C₁-C₁₀ de amida primaria y un C₁-C₂₀ de amida secundaria; y

un anillo de arilo del C₆-C₂₀ arilo y un anillo heteroarilo del C₂-C₂₀ heteroarilo está cada uno opcionalmente sustituido una o más veces con una fracción seleccionada del grupo que consiste en CN, NO₂, halógeno, OH, C₁-C₅ alcoxi, C₁-C₁₀ éster, C₁-C₁₀ cetona, C₁-C₁₀ cetimina, C₁-C₁₀ sulfona, C₁-C₁₀ sulfóxido, un C₁-C₁₀ de amida primaria y un C₁-C₂₀ de amida secundaria.

25 2. El método de la reivindicación 1, en el que Z se selecciona del grupo que consiste en C₃-C₂₀ cicloalifático, C₂-C₂₀ heterocicloalifático, C₆-C₂₀ arilo y C₂-C₂₀ heteroarilo.

3. El método de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que Z se selecciona del grupo que consiste en tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo y tetrahidropirrolilo, preferiblemente Z es 2-tetrahidrofuranilo y C2 en el anillo de tetrahidrofurano tiene la configuración estereoquímica (S).

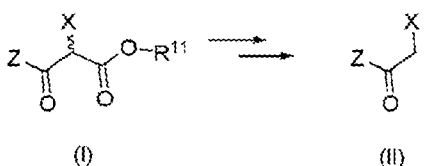
4. El método de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R¹¹ es C₁-C₂₀ alifático, preferiblemente R¹¹ es butilo *terciario*.

5. El método de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R¹² se selecciona del grupo que consiste en C₁-C₂₀ alifático, C₆-C₂₀ arilo, C₂-C₂₀ heteroarilo, y combinaciones de los mismos, preferiblemente R¹² es *para*-nitrobencilo.

6. El método de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R¹³ se selecciona del grupo que consiste en C₁-C₂₀ alifático, C₆-C₂₀ arilo, C₂-C₂₀ heteroarilo, y combinaciones de los mismos, preferiblemente R¹³ es bencilo.

7. El método de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el paso (i) de generar un compuesto de la fórmula (II) a partir de un compuesto de la fórmula (I) comprende hidrólisis de C(O)OR¹¹ al ácido carboxílico correspondiente para producir un beta-cetoácido, y descarboxilar el beta-cetoácido.

8. Uso de un compuesto de fórmula (I) en la síntesis de una cefalosporina sustituida en C3, en el que el compuesto de fórmula (I) se procesa para producir un intermediario reactivo de fórmula (II)



15 y

adicionalmente, en el que

Z se selecciona del grupo que consiste en C₁-C₂₀ alifático, C₃-C₂₀ cicloalifático, C₂-C₂₀ heteroalifático, C₂-C₂₀ heterocicloalifático, C₆-C₂₀ arilo, C₂-C₂₀ heteroarilo y combinaciones de los mismos;

X se selecciona del grupo que consiste en Cl, Br e I;

R¹¹ se selecciona del grupo que consiste en H, C₁-C₂₀ alifático, C₃-C₂₀ cicloalifático, C₂-C₂₀ heteroalifático, C₂-C₂₀ heterocicloalifático, C₆-C₂₀ arilo, C₂-C₂₀ heteroarilo y combinaciones de los mismos; y

en el que:

el C₁-C₂₀ alifático, el C₃-C₂₀ cicloalifático, el C₂-C₂₀ heteroalifático, y el C₂-C₂₀ heterocicloalifático está cada uno opcionalmente sustituido una o más veces con una fracción seleccionada del grupo que consiste en CN, NO₂, OH, C₁-C₅ alcoxi, C₁-C₁₀ éster, C₁-C₁₀ cetona, C₁-C₁₀ cetimina, C₁-C₁₀ sulfona, C₁-C₁₀ sulfóxido, un C₁-C₁₀ de amida primaria y un C₁-C₂₀ de amida secundaria; y

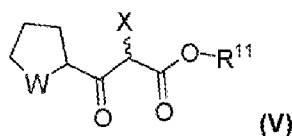
un anillo de arilo del C₆-C₂₀ arilo y un anillo heteroarilo del C₂-C₂₀ heteroarilo está cada uno opcionalmente sustituido una o más veces con una fracción seleccionada del grupo que consiste en CN, NO₂, halógeno, OH, C₁-C₅ alcoxi, C₁-C₁₀ éster, C₁-C₁₀ cetona, C₁-C₁₀ cetimina, C₁-C₁₀ sulfona, C₁-C₁₀ sulfóxido, un C₁-C₁₀ de amida primaria y un C₁-C₂₀ de amida secundaria.

9. El uso de la reivindicación 8, en el que Z se selecciona del grupo que consiste en C₃-C₂₀ cicloalifático, C₂-C₂₀ heterocicloalifático, C₆-C₂₀ arilo y C₂-C₂₀ heteroarilo.

10. El uso de la reivindicación 8 o la reivindicación 9, en el que Z se selecciona del grupo que consiste en tetrahydrofuranilo, tetrahydrotiofenilo y tetrahydropirrolilo, preferiblemente Z es 2-tetrahydrofuranilo.

11. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, en el que R¹¹ es C₁-C₂₀ alifático, preferiblemente R¹¹ es butilo *terciario*.

12. Un compuesto de fórmula (V), en el que



W se selecciona del grupo que consiste en O, S y NH;

X se selecciona del grupo que consiste en Cl, Br e I;

R¹¹ se selecciona del grupo que consiste en H, C₁-C₂₀ alifático, C₃-C₂₀ cicloalifático, C₂-C₂₀ heteroalifático, C₂-C₂₀ heterocicloalifático, C₆-C₂₀ arilo, C₂-C₂₀ heteroarilo y combinaciones de los mismos;

en el que R¹¹ no es etilo cuando W = O y X = Cl; y

en el que:

- 5 el C₁-C₂₀ alifático, el C₃-C₂₀ cicloalifático, el C₂-C₂₀ heteroalifático, y el C₂-C₂₀ heterocicloalifático está cada uno opcionalmente sustituido una o más veces con una fracción seleccionada del grupo que consiste en CN, NO₂, OH, C₁-C₅ alcoxi, C₁-C₁₀ éster, C₁-C₁₀ cetona, C₁-C₁₀ cetimina, C₁-C₁₀ sulfona, C₁-C₁₀ sulfóxido, un C₁-C₁₀ de amida primaria y un C₁-C₂₀ de amida secundaria; y
- 10 un anillo de arilo del C₆-C₂₀ arilo y un anillo heteroarilo del C₂-C₂₀ heteroarilo está cada uno opcionalmente sustituido una o más veces con una fracción seleccionada del grupo que consiste en CN, NO₂, halógeno, OH, C₁-C₅ alcoxi, C₁-C₁₀ éster, C₁-C₁₀ cetona, C₁-C₁₀ cetimina, C₁-C₁₀ sulfona, C₁-C₁₀ sulfóxido, un C₁-C₁₀ de amida primaria y un C₁-C₂₀ de amida secundaria.
13. El compuesto de la reivindicación 12, en el que R¹¹ es C₁-C₂₀ alifático.
14. El compuesto de la reivindicación 12 o la reivindicación 13, en el que R¹¹ es butilo *terciario*.
- 15 15. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, en el que W es O.