

MÉTODOS DE SÍNTESIS DE OXIPICOLINAMIDAS

1. Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

La presente solicitud reivindica prioridad a la Solicitud de Patente Provisional de EE. UU. con N.º de Serie 62/745684 presentada el 15 de octubre de 2018, cuya divulgación se incorpora por la presente por referencia en su totalidad.

2. Antecedentes

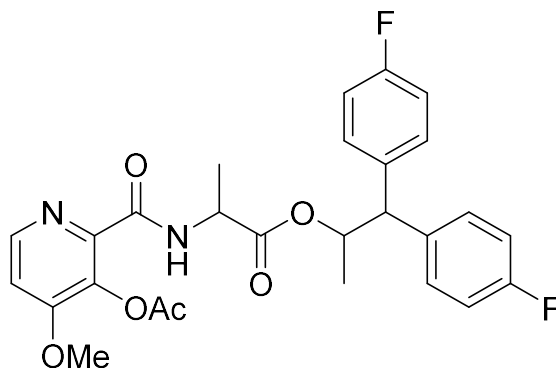
Las moléculas de bajo peso molecular particulares de tipo 4-metoxi-3-(acetil o acetiloximetil)oxipicolinamida son de interés por ser inhibidores de hongos ascomicetos y pueden ser útiles como fungicidas para usos agrícolas. Los compuestos quirales como estas oxipicolinamidas a menudo pueden representar un problema para la fabricación a escala industrial debido a problemas relacionados con los intermedios y el producto final: rendimiento; economía atómica e impurezas. Además, los costos involucrados en la síntesis de múltiples pasos a escala pueden aumentar significativamente los costos para cada paso adicional requerido. Por lo tanto, son muy deseables los procesos simples desde un punto de vista operativo y con un número limitado de pasos para fabricar compuestos con actividad biológica a escala.

La síntesis de florilpicoxamid y los intermedios aplicables de este emplean en la actualidad reacciones de adición a restos carbonilo. Tales reacciones producen a menudo mezclas racémicas y/o diastereoméricas de compuestos quirales. Estas impurezas generalmente se deben separar para avanzar y caracterizar el producto final, el principio biológico activo (PBA). Los métodos sintéticos actuales para producir florilpicoxamid requieren una carga elevada de base orgánica. Como tales, los intermedios sintéticos y el PBA final son relativamente impuros tras el aislamiento inmediato de esta mezcla de reacción y requieren purificación mediante métodos avanzados, por ejemplo, cromatografía líquida de alta resolución (HPLC).

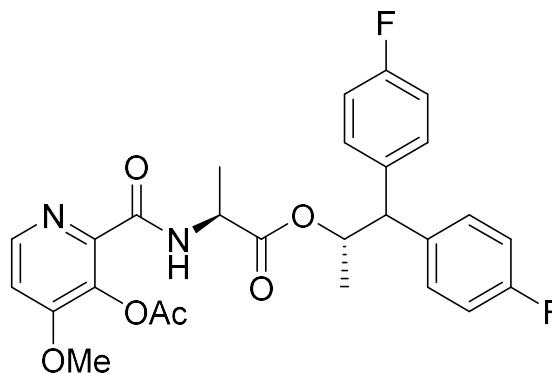
En consecuencia, en el campo se necesitan procesos mejores para sintetizar compuestos diastereoméricos, quirales, especialmente aquellos a escala. Tales procesos son ventajosos porque mejorarán el perfil de impurezas del activo, reducirán los costos de fabricación comercial y mejorarán la eficacia y economía atómicas.

3. Compendio

La estructura de florilpicoxamid es:



Florilpicoxamid, N.º CAS 1961312-55-9, también se conoce por su nombre IUPAC: *N*-[3-(acetiloxi)-4-metoxi-2-piridil]carbonil]-L-alaninato de (1)-2,2-bis(4-fluorofenil)-1-metiletilo o por su nombre químico: 2-(3-acetoxi-4-metoxipicolinamido)propanoato de 1,1-bis(4-fluorofenil)propan-2-ilo. En un aspecto más refinado, la divulgación proporciona florilpicoxamid enriquecido enantiomérica y/o



diastereoméricamente donde la estructura exacta es:

La síntesis de florilpicoxamid se describe (Ejemplo 1a) en las Patentes de EE. UU. N.ºs 10 040 764 y 10 035 772, y cada una de las cuales se incorpora por la presente explícitamente por referencia en su totalidad.

En un aspecto, se proporcionan compuestos o mezclas enriquecidos enantioméricos y/o diastereoméricos. En algunos aspectos, se proporcionan procesos que producen florilpicoxamid enriquecido enantiomérico y/o diastereomérico e intermedios de este.

En algunos aspectos, los compuestos o mezclas divulgados en la presente son intermedios sintéticos enriquecidos enantioméricos y/o diastereoméricos de florilpicoxamid y/o son formas protegidas o intermedios de florilpicoxamid; es decir, el compuesto está enmascarado con un grupo funcional orgánico protector que cuando se expone a las condiciones apropiadas escindirá el enlace químico del grupo protector para producir florilpicoxamid.

En otros aspectos, los procesos descritos en la presente producen un compuesto que es un PBA. En aspectos adicionales, se preparan mezclas que comprenden un porcentaje elevado de florilpicoxamid enriquecido enantiomérico y/o diastereomérico o intermedios de este. En algunos aspectos, los procesos descritos en la presente proporcionan concentraciones muy bajas de compuestos enantioméricos y/o diastereoméricos no deseados. Estos compuestos orgánicos son impurezas, es decir, productos secundarios de las reacciones de adición y/o son acumulativos, lo que significa que estos compuestos (impurezas) están presentes porque uno o más intermedios impuros se siguieron utilizando en los siguientes pasos para la síntesis total del PBA.

En un aspecto, los procesos descritos en la presente proporcionan una síntesis total para preparar florilpicoxamid enriquecido enantiomérico y/o diastereomérico. En algunos aspectos, la divulgación proporciona formas protegidas enriquecidas enantioméricas y/o diastereoméricas de florilpicoxamid o intermedios de estas.

En algunos aspectos, se proporcionan mezclas que comprenden uno o más compuestos o sales de estos divulgados en la presente.

En algunos aspectos, se proporciona un kit que comprende uno o más compuestos divulgados en la presente, o una o más mezclas como se divulga en la presente, y opcionalmente, se proporcionan instrucciones de uso.

En varias realizaciones, la divulgación de la presente proporciona un compuesto que se selecciona entre ciertos compuestos específicos divulgados en la presente. En algunos aspectos, el compuesto es uno cualquiera de los compuestos que se lleva a la práctica en la sección de Ejemplos de esta divulgación. En varios aspectos, la divulgación de la presente proporciona un compuesto que se selecciona de manera que el compuesto esté comprendido en una fórmula de género divulgada en la presente.

En otro aspecto más, se proporcionan métodos de fabricación.

4. Descripción

4.1. Definiciones

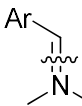
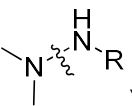
Diversos términos utilizados en la memoria descriptiva y reivindicaciones en la presente se definen tal como se expone a continuación, a menos que se definan específicamente de otra manera en esta divulgación. Todos los términos técnicos y científicos no definidos en la presente tienen el significado que entiende habitualmente un experto en la técnica a la que pertenece esta invención.

“Enriquecido enantiomérico y/o diastereomérico” se refiere a la cantidad (% en moles) de un compuesto deseado particular en una mezcla de compuestos orgánicos divulgados en la presente. Los otros compuestos orgánicos no deseados en la mezcla pueden ser el enantiómero o el diastereómero del compuesto deseado y, como tales, estos enantiómeros y/o diastereómeros son impurezas. Si no, la impureza o impurezas pueden ser uno o más cualesquiera de los compuestos orgánicos divulgados en la presente.

“Sustancialmente puro o libre” se refiere a una mezcla en la que un compuesto orgánico de interés supera con creces la cantidad de otros compuestos orgánicos minoritarios en la mezcla como impurezas, y es al menos un 95 %, al menos un 96 %, al menos un 97 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, al menos un 99.5 %, al menos un 99.7 %, al menos un 99.9 %, en moles, del compuesto deseado.

“Gp o grupo protector” se refiere a cualquier grupo funcional orgánico que es una máscara o, como se conoce tradicionalmente en la técnica, es un grupo que “protege” un determinado grupo funcional orgánico con la capacidad de formar ese determinado grupo funcional tras la escisión del enlace. Los ejemplos incluyen, sin carácter limitante: TMS, TBDMS, TBDPS, Ms, Ns, Tf, Fmoc, Boc, Cbz,

Troc, Aloc, acetilo () incluidas la acetamida donde R = metilo o trifluoroacetamida donde R =

trifluorometilo, hidroxilamina () Tr o tritilo (-C(Ph)₃), bencilideno () hidrazinilo () donde R también puede ser C(O)R', benzoílo (-C(O)Ph), bencilo (-CH₂Ph), alilo, vinilo, Bu^t y Piv. En general, la introducción de estos grupos es algo trivial y hay muchas referencias primarias en la bibliografía que se pueden seguir para las técnicas de síntesis, incluida la referencia de Wutz divulgada

en la presente, que pueden ayudar al experto en la técnica si necesita solucionar problemas. Además, el experto en la técnica observará que los grupos a los que se hace referencia en la presente como “R” son una variedad de grupos funcionales orgánicos que se seleccionan del grupo que consiste en: alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aminocarbonilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminotiocarbonilo, aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, aminocarboniloxi, aminosulfonilo, aminosulfoniloxi, aminosulfonilamino, amidino, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ariltio, ariltio sustituido, carboxilo, éster de carboxilo, (éster de carboxilo)amino, (éster de carboxilo)oxi, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquiloxi, cicloalquiloxi sustituido, cicloalquiltio, cicloalquiltio sustituido, guanidino, guanidino sustituido, halo, hidroxilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroariloxi, heteroariloxi sustituido, heteroariltio, heteroariltio sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, heterocicililoxi, heterocicililoxi sustituido, heterociciltio, heterociciltio sustituido, nitro, SO₃H, sulfonilo sustituido, sulfoniloxi, tioacilo, tiol, alquiltio y alquiltio sustituido, donde dichos sustituyentes se definen en la presente.

Tal como se utiliza en la presente, el término “sal” se refiere a sales que son adecuadas para su uso en la agricultura, es decir afectan a los seres humanos y a los animales inferiores sin toxicidad indebida, irritación, respuesta alérgica y similares, y son adecuados con una relación beneficio/riesgo razonable en la agricultura. Estas sales son muy conocidas en la técnica. Las sales de los compuestos que se describen en la presente incluyen aquellas derivadas de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos adecuados. Son ejemplos de sales de adición de ácido las sales de un grupo amino formado con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o utilizando otros métodos utilizados en la técnica tales como intercambio iónico. Otras sales incluyen, sin carácter limitante, sales de adipato, alginato, ascorbato, aspartato, benzenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canfosulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidroyoduro, 2-hidroxietanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, *p*-toluenosulfonato, undecanoato, valerato y similares. Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metales alcalinos, metales alcalinotérreos, amonio. Las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables adicionales incluyen, cuando sea apropiado, cationes de amonio atóxico, amonio cuaternario y de amina formados utilizando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, (alquil inferior)sulfonato y arilsulfonato.

“Alquilo” se refiere a grupos hidrocarbilo alifáticos saturados monovalentes que tienen de 1 a 10 átomos de carbono y preferentemente de 1 a 6 átomos de carbono. Este término incluye, a modo de ejemplo, grupos hidrocarbilo lineales y ramificados tales como metilo (CH₃-), etilo (CH₃CH₂-), *n*-propilo

(CH₃CH₂CH₂-), isopropilo ((CH₃)₂CH-), *n*-butilo (CH₃CH₂CH₂CH₂-), isobutilo ((CH₃)₂CHCH₂-), *sec*-butilo ((CH₃)(CH₃CH₂)CH-), *t*-butilo ((CH₃)₃C-), *n*-pentilo (CH₃CH₂CH₂CH₂CH₂-) y neopentilo ((CH₃)₃CCH₂-).

Alquilo C_x se refiere a un grupo alquilo que tiene un número x de átomos de carbono.

“Alquenilo” se refiere a grupos hidrocarbilo lineales o ramificados que tienen de 1 a 6 átomos de carbono y preferentemente de 2 a 4 átomos de carbono y que tienen al menos 1 y preferentemente de 1 a 2 sitios de insaturación (>C=C<). Dichos grupos están ejemplificados, por ejemplo, por vinilo, alilo y but-3-en-1-ilo. En este término están incluidos los isómeros *cis* y *trans* o mezclas de estos isómeros.

Alquenilo C_x se refiere a un grupo alquenilo que tiene un número x de átomos de carbono.

“Alquinilo” se refiere a grupos hidrocarbilo lineales o ramificados monovalentes que tienen de 2 a 6 átomos de carbono y preferentemente de 2 a 3 átomos de carbono y que tienen al menos 1 y preferentemente de 1 a 2 sitios de insaturación acetilénica (-C≡C-). Los ejemplos de tales grupos alquinilo incluyen acetilenilo (-C≡CH) y propargilo (-CH₂C≡CH). Alquinilo C_x se refiere a un grupo alquinilo que tiene un número x de átomos de carbono.

“Alquilo sustituido” se refiere a un grupo alquilo que tiene de 1 a 5, preferentemente de 1 a 3, o más preferentemente de 1 a 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aminocarbonilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminotiocarbonilo, aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, aminocarboniloxi, aminosulfonilo, aminosulfoniloxi, aminosulfonilamino, amidino, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ariltio, ariltio sustituido, carboxilo, éster de carboxilo, (éster de carboxilo)amino, (éster de carboxilo)oxi, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquiloxi, cicloalquiloxi sustituido, cicloalquiltio, cicloalquiltio sustituido, guanidino, guanidino sustituido, halo, hidroxilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroariloxi, heteroariloxi sustituido, heteroariltio, heteroariltio sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, heterocicililoxi, heterocicililoxi sustituido, heterocicililtio, heterocicililtio sustituido, nitro, SO₃H, sulfonilo sustituido, sulfoniloxi, tioacilo, tiol, alquiltio y alquiltio sustituido, donde dichos sustituyentes se definen en la presente.

En algunas realizaciones, los grupos alquilo sustituidos incluyen grupos alquilo halogenados y particularmente grupos metilo halogenados tales como trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo y similares.

“Alquilarilo” se refiere a un grupo alquilo que tiene una longitud de 1 a 8, preferentemente de 1 a 5, o más preferentemente de 1 a 3 átomos de carbono y está sustituido específicamente en uno cualquiera de los carbonos a lo largo de la cadena con un grupo arilo. “Alquenilarilo” se refiere a un grupo alquenilo o alqueno que tiene una longitud de 1 a 8, preferentemente de 1 a 5, o más preferentemente de 1 a 3 átomos de carbono y está sustituido específicamente en uno cualquiera de los carbonos a lo largo de la cadena con un grupo arilo. El grupo arilo puede incluir heteroátomos o no. “Alquinilarilo” se refiere a un grupo alquinilo o alquino que tiene una longitud de 1 a 8, preferentemente de 1 a 5, o más preferentemente de 1 a 3 átomos de carbono y está sustituido específicamente en uno cualquiera de los carbonos a lo largo de la cadena con un grupo arilo. El grupo arilo puede incluir heteroátomos o no.

“Cicloalquilo” o “ciclilalquilo” se refiere a un grupo saturado o parcialmente saturado, pero no aromático, que tiene de 3 a 10 átomos de carbono anulares y no tiene heteroátomos. Cicloalquilo abarca sistemas de un solo anillo.

“Alquenilo sustituido” se refiere a grupos alquenilo que tienen de 1 a 3 sustituyentes, y preferentemente de 1 a 2 sustituyentes, seleccionados del grupo que consiste en: alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aminocarbonilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminotiocarbonilo, aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, aminocarboniloxi, aminosulfonilo, aminosulfoniloxi, aminosulfonilamino, amidino, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ariltio, ariltio sustituido, carboxilo, éster de carboxilo, (éster de carboxilo)amino, (éster de carboxilo)oxi, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquiloxi, cicloalquiloxi sustituido, cicloalquiltio, cicloalquiltio sustituido, guanidino, guanidino sustituido, halo, hidroxilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroariloxi, heteroariloxi sustituido, heteroariltio, heteroariltio sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, heterocicililoxi, heterocicililoxi sustituido, heterociciltio, heterociciltio sustituido, nitro, SO₃H, sulfonilo sustituido, sulfoniloxi, tioacilo, tiol, alquiltio y alquiltio sustituido, donde dichos sustituyentes se definen en la presente y con la condición de que cualquier sustitución de tipo hidroxilo o tiol no esté unida a un átomo de carbono vinílico (insaturado).

“Alquinilo sustituido” se refiere a grupos alquinilo que tienen de 1 a 3 sustituyentes, y preferentemente de 1 a 2 sustituyentes, seleccionados del grupo que consiste en: alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aminocarbonilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminotiocarbonilo, aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, aminocarboniloxi, aminosulfonilo, aminosulfoniloxi, aminosulfonilamino, amidino, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ariltio, ariltio sustituido, carboxilo, éster de carboxilo, (éster de carboxilo)amino, (éster de carboxilo)oxi, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquiloxi, cicloalquiloxi sustituido, cicloalquiltio, cicloalquiltio sustituido, guanidino, guanidino sustituido, halo, hidroxilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroariloxi, heteroariloxi sustituido, heteroariltio, heteroariltio sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, heterocicililoxi, heterocicililoxi sustituido, heterociciltio, heterociciltio sustituido, nitro, SO₃H, sulfonilo sustituido, sulfoniloxi, tioacilo, tiol, alquiltio y alquiltio sustituido, donde dichos sustituyentes se definen en la presente y con la condición de que cualquier sustitución de tipo hidroxilo o tiol no esté unida a un átomo de carbono acetilénico.

“Ar” y/o “arilo” se refiere a cualquier grupo que sea aromático. Este grupo debe ser cíclico; y no contiene heteroátomos.

“Alcoxi” se refiere al grupo -O-alquilo donde alquilo se define en la presente. Alcoxi incluye, a modo de ejemplo, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, *t*-butoxi, *sec*-butoxi y *n*-pentoxi.

“Alcoxi sustituido” se refiere al grupo -O-(alquilo sustituido) donde el alquilo sustituido se define en la presente. Los grupos alquilo sustituidos preferidos en -O-(alquilo sustituido) incluyen grupos alquilo halogenados y particularmente grupos metilo halogenados tales como trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo y similares.

“Acilo” se refiere a los grupos H-C(O)-, alquil-C(O)-, alquil sustituido-C(O)-, alquenil-C(O)-, alquenil sustituido-C(O)-, alquinil-C(O)-, alquinil sustituido-C(O)-, cicloalquil-C(O)-, cicloalquil sustituido-C(O)-, aril-C(O)-, aril sustituido-C(O)-, heteroaril-C(O)-, heteroaril sustituido-C(O)-, heterocíclico-C(O)- y heterocíclico sustituido-C(O)-, donde alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se definen en la presente. Acilo incluye el grupo “acetilo” CH₃C(O)-.

“Acilamino” se refiere a los grupos -NR³⁰C(O)alquilo, -NR³⁰C(O)alquilo sustituido, -NR³⁰C(O)cicloalquilo, -NR³⁰C(O)cicloalquilo sustituido, -NR³⁰C(O)alquenilo, -NR³⁰C(O)alquenilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido-NR³⁰C(O)alquinilo, -NR³⁰C(O)alquinilo sustituido, -NR³⁰C(O)arilo, -NR³⁰C(O)arilo sustituido, -NR³⁰C(O)heteroarilo, -NR³⁰C(O)heteroarilo sustituido, -NR³⁰C(O)heterocíclico y -NR³⁰C(O)heterocíclico sustituido donde R³⁰ es hidrógeno o alquilo y donde alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se definen en la presente.

“Aminoacilo” se refiere a los grupos H-C(N)-, alquil-C(N)-, alquil sustituido-C(N)-, alquenil-C(N)-, alquenil sustituido-C(N)-, alquinil-C(N)-, alquinil sustituido-C(N)-, cicloalquil-C(N)-, cicloalquil sustituido-C(N)-, aril-C(N)-, aril sustituido-C(N)-, heteroaril-C(N)-, heteroaril sustituido-C(N)-, heterocíclico-C(N)- y heterocíclico sustituido-C(N)-, donde alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se definen en la presente.

“Aciloxi” se refiere a los grupos alquil-C(O)O-, alquil sustituido-C(O)O-, alquenil-C(O)O-, alquenil sustituido-C(O)O-, alquinil-C(O)O-, alquinil sustituido-C(O)O-, aril-C(O)O-, aril sustituido-C(O)O-, cicloalquil-C(O)O-, cicloalquil sustituido-C(O)O-, heteroaril-C(O)O-, heteroaril sustituido-C(O)O-, heterocíclico-C(O)O- y heterocíclico sustituido-C(O)O-, donde alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se definen en la presente.

“Amino” se refiere al grupo -NH₂.

“Amino sustituido” se refiere al grupo -NR³¹R³² donde R³¹ y R³² se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, y sulfonilo sustituido y donde R³¹ y R³² se unen opcionalmente junto con el nitrógeno unido a ellos para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido, siempre que R³¹ y R³² no sean ambos hidrógeno, y donde alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido,

heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se han definido en la presente. Cuando R^{31} es hidrógeno y R^{32} es alquilo, el grupo amino sustituido se denomina a veces en la presente alquilamino. Cuando R^{31} y R^{32} son alquilo, el grupo amino sustituido se denomina a veces en la presente dialquilamino. Cuando se hace referencia a un amino monosustituido, se quiere decir que R^{31} o R^{32} es hidrógeno pero no ambos.

5 Cuando se hace referencia a un amino disustituido, se quiere decir que ni R^{31} ni R^{32} son hidrógeno.

“Aminocarbonilo” se refiere al grupo $-C(O)NR^{33}R^{34}$ donde R^{33} y R^{34} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido, y donde R^{33} y R^{34} se unen opcionalmente junto con el nitrógeno unido a ellos para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido, y donde alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se han definido en la presente.

15 “Aminoacilcarbonilo” se refiere al grupo $-C(NR^{33})OR^{34}$ donde R^{33} y R^{34} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido, y donde R^{33} y R^{34} se unen opcionalmente junto con el nitrógeno unido a ellos para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido, y donde alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se han definido en la presente.

25 “Aminotiocarbonilo” se refiere al grupo $-C(S)NR^{33}R^{34}$ donde R^{33} y R^{34} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido, y donde R^{33} y R^{34} se unen opcionalmente junto con el nitrógeno unido a ellos para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido, y donde alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se han definido en la presente.

35 “Aminocarbonilamino” se refiere al grupo $-NR^{30}C(O)NR^{33}R^{34}$ donde R^{30} es hidrógeno o alquilo y R^{33} y R^{34} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido, y donde R^{33} y R^{34} se unen opcionalmente junto con el nitrógeno unido a ellos para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido, y donde alquilo, alquilo sustituido, alquenilo,

alquenilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se han definido en la presente.

“Aminotiocarbonilamino” se refiere al grupo $\text{--NR}^{30}\text{C(S)NR}^{33}\text{R}^{34}$ donde R^{30} es hidrógeno o alquilo y

5 R^{33} y R^{34} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido, y donde R^{33} y R^{34} se unen opcionalmente junto con el nitrógeno unido a ellos para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido, y donde alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se han definido en la presente.

“Aminocarboniloxi” se refiere al grupo $\text{--O-C(O)NR}^{33}\text{R}^{34}$ donde R^{33} y R^{34} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido, y donde R^{33} y R^{34} se unen opcionalmente junto con el nitrógeno unido a ellos para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido, y donde alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se han definido en la presente.

“Aminosulfonilo” se refiere al grupo $\text{--SO}_2\text{NR}^{33}\text{R}^{34}$ donde R^{33} y R^{34} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido, y donde R^{33} y R^{34} se unen opcionalmente junto con el nitrógeno unido a ellos para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido, y donde alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se han definido en la presente.

“Aminosulfoniloxi” se refiere al grupo $\text{--O-SO}_2\text{NR}^{33}\text{R}^{34}$ donde R^{33} y R^{34} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido, y donde R^{33} y R^{34} se unen opcionalmente junto con el nitrógeno unido a ellos para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido, y donde alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido,

heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se han definido en la presente.

“Aminosulfonilamino” se refiere al grupo $-NR^{30}-SO_2NR^{33}R^{34}$ donde R^{30} es hidrógeno o alquilo y R^{33} y R^{34} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido, y donde R^{33} y R^{34} se unen opcionalmente junto con el nitrógeno unido a ellos para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido, y donde alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se han definido en la presente.

“Amidino” se refiere al grupo $-C(=NR^{35})NR^{33}R^{34}$ donde R^{33} , R^{34} y R^{35} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido, y donde R^{33} y R^{34} se unen opcionalmente junto con el nitrógeno unido a ellos para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido, y donde alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se han definido en la presente.

“Arilo sustituido” se refiere a grupos arilo que están sustituidos con de 1 a 5, preferentemente de 1 a 3, o más preferentemente de 1 a 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aminocarbonilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminotiocarbonilo, aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, aminocarboniloxi, aminosulfonilo, aminosulfoniloxi, aminosulfonilamino, amidino, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ariltio, ariltio sustituido, carboxilo, éster de carboxilo, (éster de carboxilo)amino, (éster de carboxilo)oxi, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquiloxi, cicloalquiloxi sustituido, cicloalquiltio, cicloalquiltio sustituido, guanidino, guanidino sustituido, halo, hidroxilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroariloxi, heteroariloxi sustituido, heteroariltio, heteroariltio sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, heterocicililoxi, heterocicililoxi sustituido, heterocicililtio, heterocicililtio sustituido, nitro, SO_3H , sulfonilo sustituido, sulfoniloxi, tioacilo, tiol, alquiltio, un monosacárido (que puede estar unido covalentemente al grupo arilo a través de cualquier átomo de oxígeno en el sacárido) y alquiltio sustituido, donde dichos sustituyentes se definen en la presente.

“Ariloxi” se refiere al grupo $-O$ -arilo, donde arilo es como se define en la presente, que incluye, a modo de ejemplo, fenoxi y naftoxi.

“Ariloxi sustituido” se refiere al grupo $-O$ -(arilo sustituido) donde el arilo sustituido es como se define en la presente.

“Arltio” se refiere al grupo -S-arilo, donde el arilo es como se define en la presente.

“Arltio sustituido” se refiere al grupo -S-(arilo sustituido) donde el arilo sustituido es como se define en la presente.

“Carbonilo” se refiere al grupo divalente -C(O)- que es equivalente a -C(=O)-.

5 “Carboxi” o “carboxilo” o “carboxilato” se refiere a -COOH o sales de este.

“Éster carboxílico” o “éster carboxi” se refiere a los grupos -C(O)O-alquilo, -C(O)O-alquilo sustituido, -C(O)O-alquenilo, -C(O)O-alquenilo sustituido, -C(O)O-alquinilo, -C(O)O-alquinilo sustituido, -C(O)O-arilo, -C(O)O-arilo sustituido, -C(O)O-cicloalquilo, -C(O)O-cicloalquilo sustituido, -C(O)O-heteroarilo, -C(O)O-heteroarilo sustituido, -C(O)O-heterocíclico y -C(O)O-heterocíclico sustituido donde
10 alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se definen en la presente.

“(Éster carboxílico)amino” se refiere al grupo -NR³⁰C(O)O-alquilo, -NR³⁰C(O)O-alquilo sustituido, -NR³⁰C(O)O-alquenilo, -NR³⁰C(O)O-alquenilo sustituido, -NR³⁰C(O)O-alquinilo, -NR³⁰C(O)O-alquinilo sustituido, -NR³⁰C(O)O-arilo, -NR³⁰C(O)O-arilo sustituido, -NR³⁰-C(O)O-cicloalquilo, -NR³⁰-C(O)O-cicloalquilo sustituido, -NR³⁰-C(O)O-heteroarilo, -NR³⁰-C(O)O-heteroarilo sustituido, -NR³⁰-C(O)O-heterocíclico y -NR³⁰-C(O)O-heterocíclico sustituido donde R³⁰ es alquilo o hidrógeno, y donde alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido
20 son como se definen en la presente.

“(Éster carboxílico)oxi” se refiere al grupo -O-C(O)O-alquilo, -O-C(O)O-alquilo sustituido, -O-C(O)O-alquenilo, -O-C(O)O-alquenilo sustituido, -O-C(O)O-alquinilo, -O-C(O)O-alquinilo sustituido, -O-C(O)O-arilo, -O-C(O)O-arilo sustituido, -O-C(O)O-cicloalquilo, -O-C(O)O-cicloalquilo sustituido, -O-C(O)O-heteroarilo, -O-C(O)O-heteroarilo sustituido, -O-C(O)O-heterocíclico y -O-C(O)O-heterocíclico sustituido
25 donde alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se definen en la presente.

“Ciano” se refiere al grupo -C≡N.

“Cicloalquilo” se refiere a grupos alquilo cíclicos saturados o insaturados pero no aromáticos de 3
30 a 10 átomos de carbono que tienen un único o múltiples anillos cíclicos incluidos sistemas anulares fusionados, con puentes y de tipo espiro. Cicloalquilo C_x se refiere a un grupo cicloalquilo que tiene un número x de átomos de carbono anulares. Los ejemplos de grupos cicloalquilo adecuados incluyen, por ejemplo, adamantilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclooctilo. Uno o más de los anillos pueden ser arilo, heteroarilo o heterocíclico siempre que el punto de unión sea a través del anillo carbocíclico saturado anillo no heterocíclico, no aromático. “Cicloalquilo sustituido” se refiere a un grupo cicloalquilo que tiene de 1 a 5 o preferentemente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tiona, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aminocarbonilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo,
35

aminotiocarbonilo, aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, aminocarboniloxi, aminosulfonilo, aminosulfoniloxi, aminosulfonilamino, amidino, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ariltio, ariltio sustituido, carboxilo, éster de carboxilo, (éster de carboxilo)amino, (éster de carboxilo)oxi, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquiloxi, cicloalquiloxi sustituido, cicloalquiltio, cicloalquiltio sustituido, guanidino, guanidino sustituido, halo, hidroxilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroariloxi, heteroariloxi sustituido, heteroariltio, heteroariltio sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, heterociciloxi, heterociciloxi sustituido, heterociciltio, heterociciltio sustituido, nitro, SO₃H, sulfonilo sustituido, sulfoniloxi, tioacilo, tiol, alquiltio y alquiltio sustituido, donde dichos sustituyentes se definen en la presente.

10 “Cicloalquiloxi” se refiere a -O-cicloalquilo.

“Cicloalquiloxi sustituido” se refiere a -O-(cicloalquilo sustituido).

“Cicloalquiltio” se refiere a -S-cicloalquilo.

“Cicloalquiltio sustituido” se refiere a -S-(cicloalquilo sustituido).

“Guanidino” se refiere al grupo -NHC(=NH)NH₂.

15 “Guanidino sustituido” se refiere a -NR³⁶C(=NR³⁶)N(R³⁶)₂ donde cada R³⁶ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido y dos grupos R³⁶ unidos a un átomo de nitrógeno del guanidino común se unen opcionalmente con el nitrógeno unido a ellos para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido, siempre que al menos un R³⁶ no sea hidrógeno, y
20 donde dichos sustituyentes son como se definen en la presente.

“Halo” o “halógeno” se refiere a fluoro, cloro, bromo y yodo y preferentemente es fluoro o cloro.

“Hidroxilo” o “hidroxilo” se refiere al grupo -OH.

“Heteroarilo” se refiere a un grupo aromático de 4 a 10 átomos de carbono y 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre dentro del anillo. Tales grupos
25 heteroarilo pueden tener un único anillo (por ejemplo, piridinilo o furilo) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, indolizínico o benzotienilo) donde los anillos condensados pueden o no ser aromáticos y/o contener o no un heteroátomo siempre que el punto de unión sea a través de un átomo del grupo heteroarilo aromático. En una realización, el (los) átomo(s) anular(es) de nitrógeno y/o azufre del grupo heteroarilo se oxidan opcionalmente para proporcionar los restos *N*-óxido (N → O), sulfinilo o sulfonilo.
30 Los heteroarilos preferidos incluyen heteroarilos de 5 o 6 miembros tales como piridinilo, pirrolilo, indolilo, tiofenilo y furanilo.

“Heteroarilo sustituido” se refiere a grupos heteroarilo que están sustituidos con de 1 a 5, preferentemente de 1 a 3, o más preferentemente de 1 a 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en el mismo grupo de sustituyentes definido para arilo sustituido.

35 “Heteroariloxi” se refiere a -O-heteroarilo.

“Heteroariloxi sustituido” se refiere al grupo -O-(heteroarilo sustituido).

“Heteroariltio” se refiere al grupo -S-heteroarilo.

“Heteroariltio sustituido” se refiere al grupo -S-(heteroarilo sustituido).

“Heterociclo” o “heterocíclico” o “heterocicloalquilo” o “heterociclilo” se refiere a un grupo saturado o parcialmente saturado, pero no aromático, que tiene de 2 a 10 átomos de carbono anulares y de 1 a 4 heteroátomos anulares seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, azufre u oxígeno. Cicloalquilo o heterocicloalquilo C_x se refiere a un grupo que tiene un número x de átomos de carbono anulares excluidos los heteroátomos anulares. Heterociclo abarca un único anillo o múltiples anillos condensados, incluidos los sistemas anulares condensado, con puente y de tipo espiro. En los sistemas anulares condensados, uno o más de los anillos pueden ser cicloalquilo, arilo o heteroarilo siempre que el punto de unión sea a través del anillo no aromático. En una realización, el (los) átomo(s) de nitrógeno y/o azufre del grupo heterocíclico se oxidan opcionalmente para proporcionar los restos *N*-óxido, sulfinilo, sulfonilo.

“Heterocíclico sustituido” o “heterocicloalquilo sustituido” o “heterociclilo sustituido” se refiere a grupos heterociclilo que están sustituidos con de 1 a 5 o preferentemente de 1 a 3 de los mismos sustituyentes definidos para cicloalquilo sustituido.

“Heterocicililoxi” se refiere al grupo -O-heterocicilo.

“Heterocicililoxi sustituido” se refiere al grupo -O-(heterocicilo sustituido).

“Heterociciltio” se refiere al grupo -S-heterocicilo.

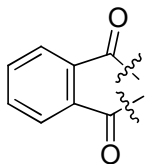
“Heterociciltio sustituido” se refiere al grupo -S-(heterocicilo sustituido).

Los ejemplos de heterociclo y heteroarilo incluyen, sin carácter limitante, azetidina, pirrol, imidazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indolicina, isoindol, indol, dihidroindol, dexahidroindol, dihidropiridina, indazol, purina, quinolicina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftilpiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, pteridina, carbazol, carbolina, fenantridina, acridina, fenantrolina, isotiazol, fenazina, isoxazol, fenoxazina, fenotiazina, imidazolidina, imidazolina, imidazolinona, piperidina, piperazina, indolina, ftalimida, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*b*]tiofeno, tiazol, tiazolidina, tiofeno, benzo[*b*]tiofeno, morfolinilo, tiomorfolinilo (también denominado tiamorfolinilo), 1,1-dioxotiomorfolinilo, piperidinilo, pirrolidina y tetrahidrofuranilo.

“Nitro” se refiere al grupo -NO₂.

“Oxo” se refiere al átomo (= O) o (-O·).

“Ftalimido” se refiere al grupo



Los grupos funcionales ftalimida, a veces utilizados como grupo protector, son muy conocidos en la técnica y se pueden generar uniendo covalentemente un átomo de nitrógeno a un grupo $C_6H_4(CO)_2$.

“Sistema de anillo espirocíclico” se refiere a un sistema anular con dos anillos que tiene un único átomo de carbono anular que es común a ambos anillos. En la presente, el término bicíclico utilizado puede incorporar hasta cuatro heteroátomos en cualquier anillo.

“Anillo bicíclico” o “sistema anular bicíclico” se refiere a un sistema anular con dos anillos que tiene dos átomos de carbono anulares en común, y que pueden ubicarse en cualquier posición a lo largo

de cualquier anillo. En la presente, la expresión sistema anular bicíclico utilizado puede incorporar hasta cuatro heteroátomos en cualquier anillo.

“Sulfinilo” se refiere al grupo divalente $-\text{SO}-$.

“Sulfonilo” se refiere al grupo divalente $-\text{S}(\text{O})_2-$.

5 “Sulfonilo sustituido” se refiere al grupo $-\text{SO}_2$ -alquilo, $-\text{SO}_2$ -alquilo sustituido, $-\text{SO}_2$ -OH, $-\text{SO}_2$ -alqueno, $-\text{SO}_2$ -alqueno sustituido, $-\text{SO}_2$ -cicloalquilo, $-\text{SO}_2$ -cicloalquilo sustituido, $-\text{SO}_2$ -arilo, $-\text{SO}_2$ -arilo sustituido, $-\text{SO}_2$ -heteroarilo, $-\text{SO}_2$ -heteroarilo sustituido, $-\text{SO}_2$ -heterocíclico, $-\text{SO}_2$ -heterocíclico sustituido, donde alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se definen en la presente. El sulfonilo sustituido incluye grupos tales como metil- SO_2 - , fenil- SO_2 - y 4-metilfenil- SO_2 -. Los grupos alquilo sustituidos preferidos en el alquil- SO_2 - sustituido incluyen grupos alquilo halogenados y particularmente grupos metilo halogenados tales como trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo y similares.

15 “Sulfinilo sustituido” se refiere al grupo $-\text{SO}$ -alquilo, $-\text{SO}$ -alquilo sustituido, $-\text{SO}$ -alqueno, $-\text{SO}$ -alqueno sustituido, $-\text{SO}$ -cicloalquilo, $-\text{SO}$ -cicloalquilo sustituido, $-\text{SO}$ -arilo, $-\text{SO}$ -arilo sustituido, $-\text{SO}$ -heteroarilo, $-\text{SO}$ -heteroarilo sustituido, $-\text{SO}$ -heterocíclico, $-\text{SO}$ -heterocíclico sustituido, donde alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se definen en la presente. El sulfinilo sustituido incluye grupos tales como metil- SO -, fenil- SO - y 4-metilfenil- SO -. Los grupos alquilo sustituidos preferidos en el alquil- SO - sustituido incluyen grupos alquilo halogenados y particularmente grupos metilo halogenados tales como trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo y similares.

25 “Sulfoniloxi” o “sulfoniloxi sustituido” se refiere al grupo $-\text{OSO}_2$ -alquilo, $-\text{OSO}_2$ -alquilo sustituido, $-\text{OSO}_2$ -OH, $-\text{OSO}_2$ -alqueno, $-\text{OSO}_2$ -alqueno sustituido, $-\text{OSO}_2$ -cicloalquilo, $-\text{OSO}_2$ -cicloalquilo sustituido, $-\text{OSO}_2$ -arilo, $-\text{OSO}_2$ -arilo sustituido, $-\text{OSO}_2$ -heteroarilo, $-\text{OSO}_2$ -heteroarilo sustituido, $-\text{OSO}_2$ -heterocíclico, $-\text{OSO}_2$ -heterocíclico sustituido, donde alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se definen en la presente.

30 “Sustitución” o “sustitución” o “sustituido” por lo general se refiere a grupos que están unidos covalentemente a un átomo para reemplazar un átomo de hidrógeno. El átomo en este contexto general puede ser un átomo de carbono o un heteroátomo, por ejemplo, un átomo de nitrógeno.

35 “Tioacilo” se refiere a los grupos $\text{H-C}(\text{S})-$, alquil- $\text{C}(\text{S})-$, alquil sustituido- $\text{C}(\text{S})-$, alqueno- $\text{C}(\text{S})-$, alqueno sustituido- $\text{C}(\text{S})-$, alquino- $\text{C}(\text{S})-$, alquino sustituido- $\text{C}(\text{S})-$, cicloalquil- $\text{C}(\text{S})-$, cicloalquil sustituido- $\text{C}(\text{S})-$, aril- $\text{C}(\text{S})-$, aril sustituido- $\text{C}(\text{S})-$, heteroaril- $\text{C}(\text{S})-$, heteroaril sustituido- $\text{C}(\text{S})-$, heterocíclico- $\text{C}(\text{S})-$ y heterocíclico sustituido- $\text{C}(\text{S})-$, donde alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se definen en la presente.

“Mercapto” o “tiol” se refiere al grupo $-\text{SH}$.

“Formilo” se refiere al grupo -C(O)H .

“Tautómero” se refiere a formas alternativas de un compuesto que difieren en la posición de un protón, tal como los tautómeros ceto-enol e imina-enamina, o las formas tautoméricas de grupos heteroarilo que contienen un átomo anular unido tanto a un resto NH anular como a un resto =N anular tal como pirazoles, imidazoles, bencimidazoles, triazoles y tetrazoles.

“Tiocarbonilo” se refiere al grupo divalente -C(S)- que es equivalente a -C(=S)- .

“Tiona” se refiere al átomo (=S) .

“Alquiltio” se refiere al grupo -S- alquilo donde alquilo es como se define en la presente.

“Alquiltio sustituido” se refiere al grupo -S- (alquilo sustituido) donde el alquilo sustituido es como se define en la presente. Los grupos alquilo sustituidos preferidos en -S- (alquilo sustituido) incluyen grupos alquilo halogenados y particularmente grupos metilo halogenados tales como trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo y similares.

4.2. Convenciones interpretativas adicionales

En general, la referencia a o la representación de un determinado elemento tal como el hidrógeno o H quiere decir que incluye todos los isótopos de ese elemento. Por ejemplo, si un grupo R se define para incluir hidrógeno o H, también incluye deuterio y tritio. Por lo tanto, los compuestos que comprenden radioisótopos tales como tritio, ^{14}C , ^{32}P y ^{35}S están comprendidos en el alcance de la presente tecnología. Los procedimientos para insertar tales marcas en los compuestos de la presente tecnología serán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica basándose en la divulgación de la presente.

A menos que se indique expresamente la estereoquímica específica, se pretende incluir todas las formas quirales, diastereoméricas y racémicas de un compuesto. Por lo tanto, los compuestos descritos en la presente incluyen isómeros ópticos enriquecidos o resueltos en cualquier o en todos los átomos asimétricos, como son evidentes a partir de representaciones. Las mezclas racémicas, y las mezclas estereoméricas enriquecidas en d o l, así como también los isómeros ópticos individuales se pueden aislar o sintetizar para que estén sustancialmente exentos de sus compañeros enantioméricos o diastereoméricos, y estos estereoisómeros están todos comprendidos en el alcance de la presente tecnología.

Los compuestos descritos en la presente pueden existir como solvatos, especialmente hidratos, y a menos que se especifique lo contrario, se pretende incluir todos estos solvatos e hidratos. Los hidratos se pueden formar durante la fabricación de los compuestos o composiciones que comprenden los compuestos, o los hidratos se pueden formar con el tiempo debido a la naturaleza higroscópica de los compuestos. Los compuestos de la presente tecnología también pueden existir como solvatos orgánicos, incluidos los solvatos de DMF, éter y alcohol, entre otros. La identificación y preparación de cualquier solvato particular está dentro de las competencias del experto en química medicinal u orgánica sintética.

En la presente, cualquier grupo funcional sustituido está sustituido en de una a tres posiciones diferentes, y esos de uno a tres grupos sustituyentes son capaces de estar cada uno sustituido independientemente en de una a tres posiciones, donde cualquier y cada grupo sustituyente se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halógeno, hidroxilo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, alquilo $\text{C}_1\text{-}$

C₈ sustituido, alqueno C₁-C₈, alqueno C₁-C₈ sustituido, alqueno C₁-C₈, alqueno C₁-C₈ sustituido, acilo, acilamino, aminocarbonilamino, aminoacilo, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminotiocarbonilo, aminoacilcarboniloxi, aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, aminocarboniloxi, aminosulfonilo, aminosulfoniloxi, aminosulfonilamino, amidino, alcoxi C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈ sustituido, arilo C₃-C₇, arilo C₃-C₇ sustituido, ariloxi C₃-C₇, ariloxi C₃-C₇ sustituido, ariltio C₃-C₇, ariltio C₃-C₇ sustituido, carboxilo, éster carboxílico, (éster carboxílico)amino, (éster carboxílico)oxi, cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido, heterocicloalquilo C₃-C₇, guanidino, guanidino sustituido, heteroariloxi C₃-C₇, heteroariloxi C₃-C₇ sustituido, heteroariltio C₃-C₇, heteroariltio C₃-C₇ sustituido, sulfonilo, sulfonilo sustituido, sulfinilo, sulfinilo sustituido, sulfoniloxi, sulfoniloxi sustituido, tioacilo, alquiltio, alquiltiosustituido, heteroarilo C₃-C₇ y heteroarilo C₃-C₇ sustituido.

En la presente, cualquiera y todos los sustituyentes heteroarilo y heterocicloalquilo pueden contener hasta cuatro heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en: O, N y S, pero no contienen los enlaces heteroátomo-heteroátomo: enlaces O-O, O-S, N-S, N-O y S-S. Se entiende que en todos los grupos sustituidos definidos anteriormente, no se pretende que la presente incluya los polímeros obtenidos definiendo sustituyentes con sustituyentes adicionales a sí mismos (por ejemplo, arilo sustituido que tiene un grupo arilo sustituido como sustituyente que a su vez está sustituido con un grupo arilo sustituido, etc.). En tales casos, el número máximo de tales sustituyentes es tres. Es decir, cada una de las definiciones anteriores está restringida por la limitación de que cada grupo funcional está sustituido (en de una a tres posiciones) y que cualquiera y todos esos grupos sustituyentes pueden estar sustituidos una vez más (en de una a tres posiciones).

Se entiende que las definiciones presentadas en la presente no pretenden incluir patrones de sustitución no permitidos (por ejemplo, metilo sustituido con 5 grupos fluoro). Tales patrones de sustitución no permitidos son muy conocidos por el experto en la técnica.

A lo largo de esta solicitud, el texto se refiere a diversas realizaciones de los presentes compuestos, composiciones y métodos. Se pretende que las diversas realizaciones descritas proporcionen una variedad de ejemplos ilustrativos y no se deben interpretar como descripciones de especies alternativas. Más bien, se debe señalar que las descripciones de diversas realizaciones proporcionadas en la presente pueden tener un alcance solapante. Las realizaciones analizadas en la presente son meramente ilustrativas y no pretenden limitar el alcance de la presente tecnología.

Para los fines de esta memoria descriptiva y reivindicaciones adjuntas, a menos que se indique lo contrario, se deberá entender que todos los números que expresan cantidades, tamaños, dimensiones, proporciones, formas, formulaciones, parámetros, porcentajes, parámetros, cantidades, características y otros valores numéricos utilizados en la memoria descriptiva y reivindicaciones, están modificados en todos los casos por el término "aproximadamente" aun cuando el término "aproximadamente" no aparezca expresamente con el valor, cantidad o intervalo. En consecuencia, a menos que se indique lo contrario, los parámetros numéricos establecidos en la siguiente memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas no son y no es necesario que sean exactos, sino que pueden ser aproximados y/o mayores o menores según se desee, lo que refleja tolerancias, factores de conversión, redondeo,

error de medición y similares, y otros factores conocidos por los expertos en la técnica dependiendo de las propiedades deseadas que se busca obtener mediante la materia divulgada en la presente. Por ejemplo, el término “aproximadamente”, cuando se refiere a un valor puede pretender abarcar variaciones de, en algunos aspectos, $\pm$ un 100 %, en algunos aspectos $\pm$ un 50 %, en algunos aspectos $\pm$ un 20 %, en algunos aspectos $\pm$ un 10 %, en algunos aspectos $\pm$ un 5 %, en algunos aspectos $\pm$ un 1 %, en algunos aspectos $\pm$ un 0.5 %, y en algunos aspectos $\pm$ un 0.1 % de la cantidad especificada, ya que tales variaciones son apropiadas para llevar a cabo los métodos divulgados o emplear las composiciones divulgadas.

Tal como se utiliza en la presente y en las reivindicaciones adjuntas, los artículos singulares tales como “un”, “uno/a” y “el/la” y referencias similares en el contexto de la descripción de los elementos (especialmente en el contexto de las siguientes reivindicaciones) se deberá interpretar que abarcar tanto el singular como el plural, a menos que se indique lo contrario en la presente o que el contexto lo contradiga claramente. La enumeración de los intervalos de valores en la presente tiene la única intención de servir como un método abreviado para referirse individualmente a cada valor separado que se encuentra comprendido en el intervalo, incluidos los límites superior e inferior del intervalo, a menos que se indique lo contrario en la presente, y cada valor separado se incorpora a la memoria descriptiva como si se enumerase individualmente en la presente. Todos los métodos descritos en la presente se pueden realizar en cualquier orden adecuado a menos que se indique lo contrario en la presente o que el contexto lo contradiga claramente. El uso de cualquiera y todos los ejemplos, o lenguaje ejemplar (por ejemplo, “tal como”) proporcionado en la presente, está destinado simplemente a iluminar mejor las realizaciones y no plantea una limitación del alcance de las reivindicaciones a menos que se indique lo contrario. No se debe interpretar que ningún lenguaje en la memoria descriptiva indica que cualquier elemento no reivindicado es esencial.

A menos que se indique lo contrario, la nomenclatura de los sustituyentes que no se definen explícitamente en la presente se obtiene nombrando la porción terminal de la funcionalidad seguida de la funcionalidad adyacente hacia el punto de unión. Por ejemplo, el sustituyente “alcoxicarbonilalquilo” se refiere al grupo (alcoxi)-C(O)-(alquil)-.

4.3. Procesos

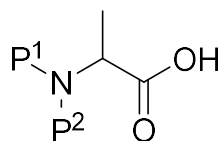
4.3.1. Síntesis totales

En un primer aspecto, la divulgación proporciona una síntesis total de florilpicoxamid. En algunos aspectos, la divulgación proporciona un proceso de fabricación de florilpicoxamid donde el proceso proporciona una cantidad de florilpicoxamid preparada que es mayor o equivalente a quinientos (500) gramos (g). En algunos aspectos, el proceso de fabricación de florilpicoxamid proporciona más o una cantidad equivalente a un (1) kilogramo (kg) de florilpicoxamid. En algunos aspectos, la divulgación proporciona un proceso de fabricación de florilpicoxamid donde el proceso proporciona quinientos (500) gramos o un (1) kg de florilpicoxamid donde la cantidad de cada uno de los materiales de partida, es decir, el compuesto II, compuesto III, anhídrido piválico y NMI o DMAP es tal que se corresponde con las cantidades necesarias basadas en la estequiometría de reacción y el % de rendimiento divulgado en la

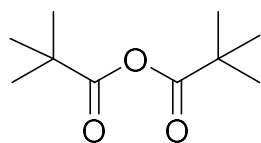
reacción de adición divulgada en la sección de Ejemplos en la presente, y asumiendo que cualquiera de los pasos posteriores, si son necesarios, son casi cuantitativos, es decir, cualesquiera reacciones de desprotección y/o amidación y/o reducción y/o acilación necesarias para pasar del compuesto II hasta florilpicoxamid tienen un rendimiento $\geq \sim 80\%$, $\sim 85\%$, $\sim 90\%$ o $\sim 95\%$; y por lo tanto, la cantidad de cada uno de los compuestos de material de partida se puede calcular o ajustar de acuerdo con el rendimiento esperado, como se ha descrito anteriormente, de esas reacciones. En algunos aspectos, la divulgación proporciona un proceso de fabricación de intermedios sintéticos enriquecidos enantioméricos y/o diastereoméricos útiles para la síntesis total de florilpicoxamid.

En un aspecto, la divulgación proporciona un proceso de fabricación de florilpicoxamid donde el proceso comprende:

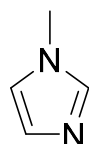
- 1) mezclar los siguientes compuestos:



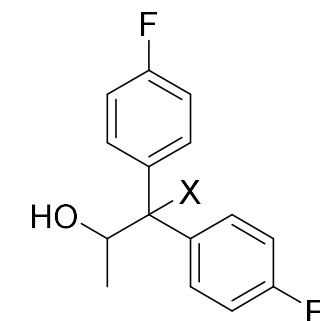
- a) un compuesto de fórmula II: **II**, o una sal de este,



- b) (anhídrido piválico),



- c) (*N*-metilimidazol) o (DMAP); y



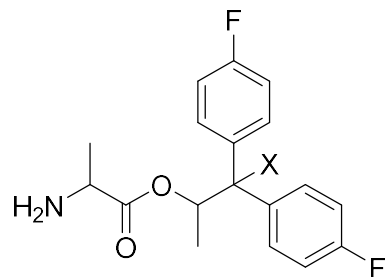
- d) un compuesto de fórmula III: **III**, o una sal de este;

donde

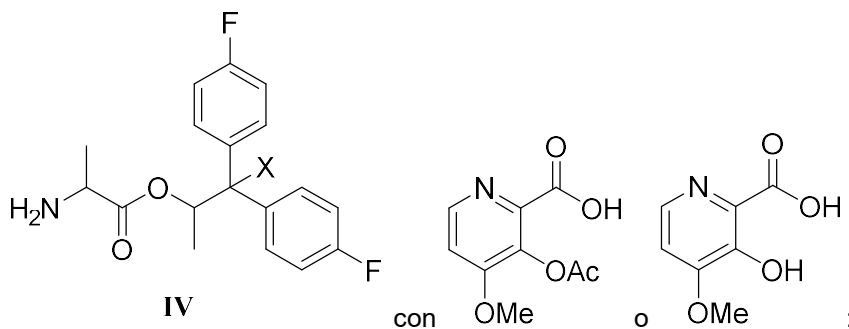
cada uno de P¹ y P² se selecciona independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno y un grupo protector (Gp), siempre que tanto P¹ como P² no sean hidrógeno;

X se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, hidroxilo, aciloxi, (éster carboxílico)oxi, tiol, alquiltio, sulfonilamino, sulfoniloxi y sulfoniloxi;

- 2) desproteger el grupo protector de cualquiera de P¹ y/o P²; para formar un compuesto de



fórmula IV:

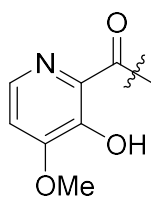


- 3) acoplar

con

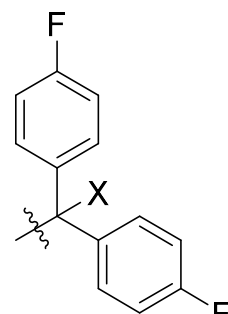
o

;



- 4) opcionalmente acetilar el resto ; y

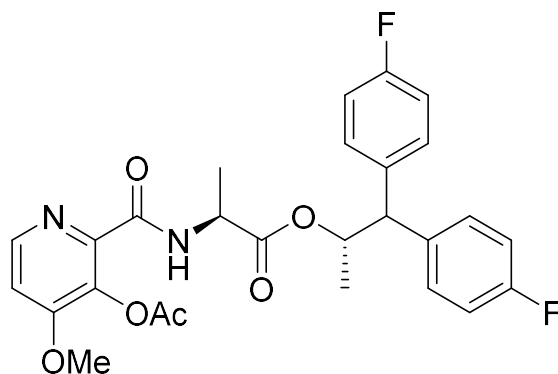
- 5) realizar la siguiente transformación en cualquier momento antes o después de cualquiera de los pasos 2-4:



- 6) donde se reduce opcionalmente el grupo X del resto sea hidrógeno.

En un aspecto, la divulgación proporciona un proceso de fabricación de un compuesto de acuerdo con:

5

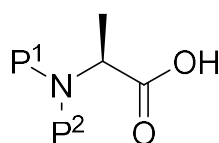


10

(florilpicoxamid enriquecido enantiomérica y/o diastereoméricamente)
donde el proceso comprende:

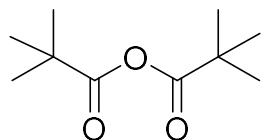
1) mezclar los siguientes compuestos:

15



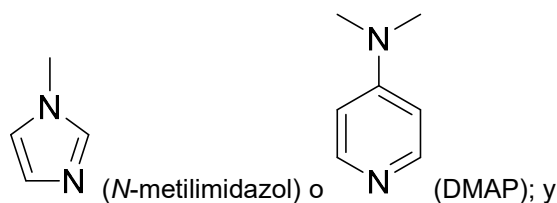
a) un compuesto de fórmula II: **IIa**, o una sal de este,

20



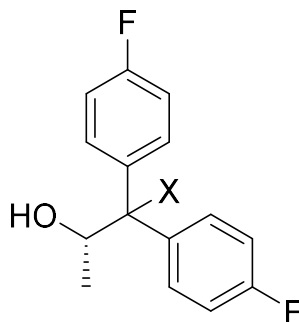
b) (anhídrido piválico),

25



c) (*N*-metilimidazol) o (DMAP); y

30

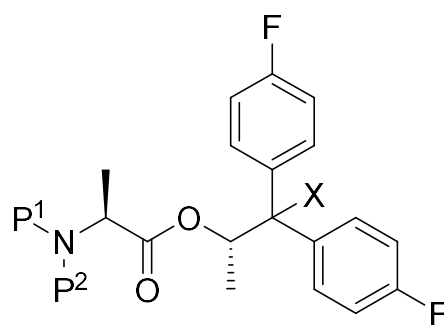


d) un compuesto de fórmula III: **IIIa**, o una sal de este;
donde

35 cada uno de P¹ y P² se selecciona independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno y un grupo protector (Gp), siempre que tanto P¹ como P² no sean hidrógeno;

X se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, hidroxilo, aciloxi, (éster carboxílico)oxi, tiol, alquiltio, sulfinilamino, sulfiniloxi y sulfonyloxi;

5

**IVb**

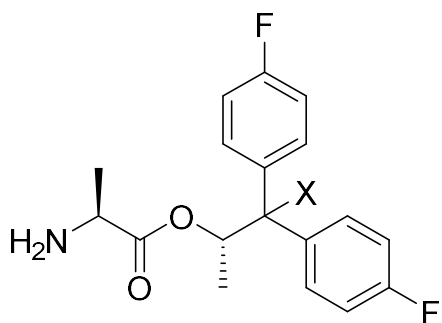
para formar un compuesto de fórmula IVb:

;

10

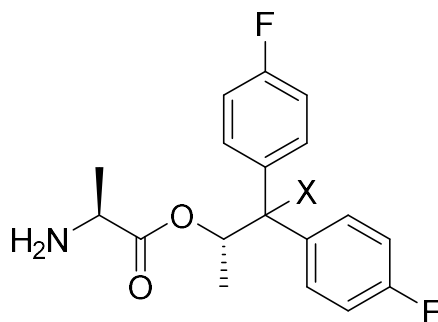
2) desproteger el compuesto de fórmula IVb para formar un compuesto de fórmula IV:

15

**IVa**

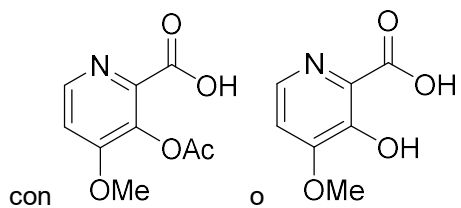
;

20

**IVa**

25

3) acoplar

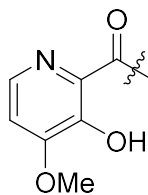


con

o

;

30

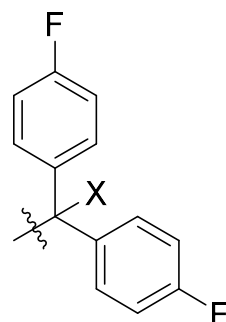


4) opcionalmente acetilar el resto OMe ; y

5) realizar la siguiente transformación en cualquier momento antes o después de cualquiera de los pasos 2-4:

35

5



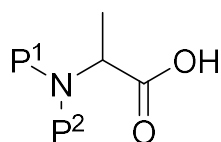
6) donde se reduce opcionalmente el grupo X del resto sea hidrógeno.

10

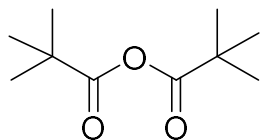
En un aspecto, la divulgación proporciona un proceso de fabricación de florilpicoxamid donde el proceso comprende:

1) mezclar los siguientes compuestos:

15

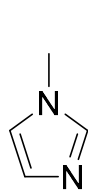
**II**

a) un compuesto de fórmula II: , o una sal de este,

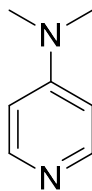


20

b) (anhídrido piválico),



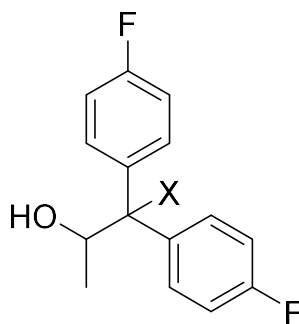
c) (*N*-metilimidazol) o



(DMAP); y

25

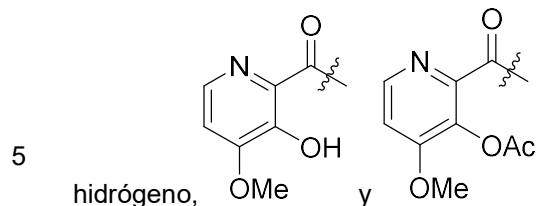
30

**III**

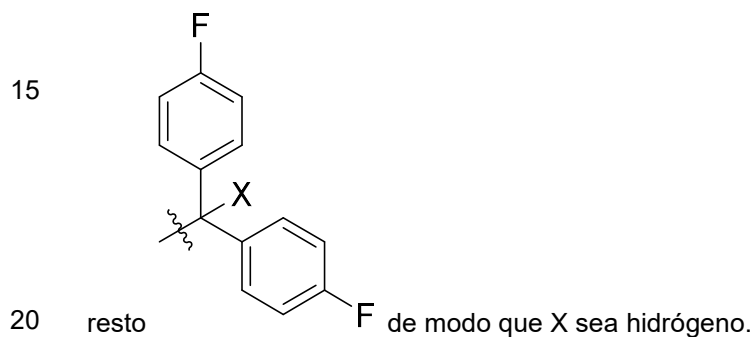
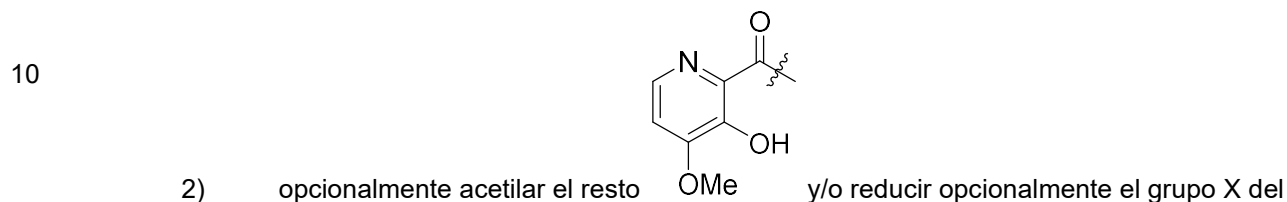
d) un compuesto de fórmula III: , o una sal de este;
donde

35

cada uno de P¹ y P² se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

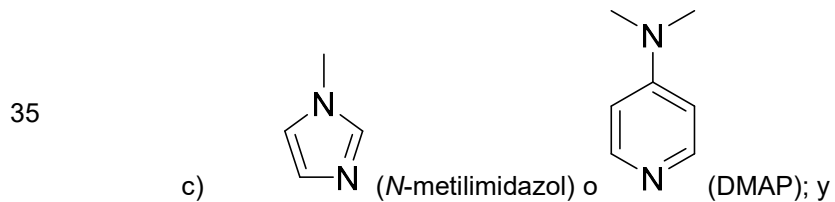
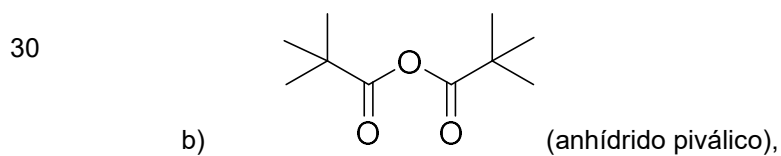
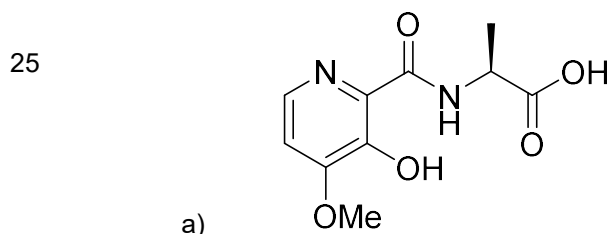


X se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, hidroxilo, aciloxi, (éster carboxílico)oxi, tiol, alquiltio, sulfinilamino, sulfiniloxi y sulfoniloxi; y



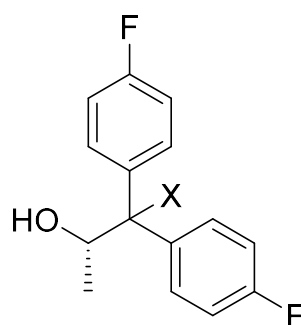
En un aspecto, la divulgación proporciona un proceso de fabricación de florilpicoxamid donde el proceso comprende:

1) mezclar los siguientes compuestos:



24

5

**IIIa**

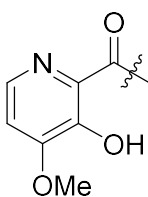
d) un compuesto de fórmula III: , o una sal de este;

10

donde

X se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, hidroxilo, aciloxi, (éster carboxílico)oxi, tiol, alquiltio, sulfinilamino, sulfiniloxi y sulfoniloxi; y

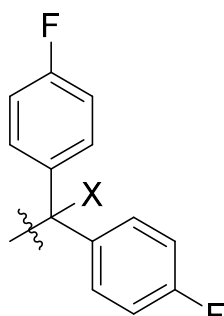
15



2) acetilar el resto ; y

3) reducir opcionalmente, antes o después del paso 2, el grupo X del resto

20

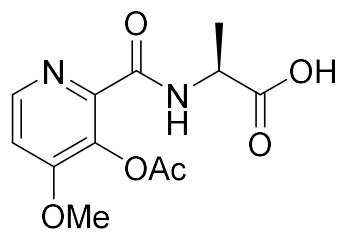


25

de modo que X sea hidrógeno.

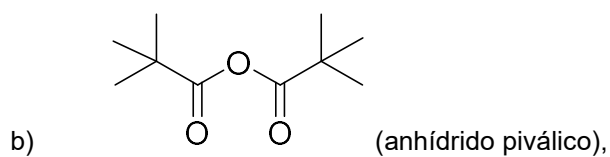
En un aspecto, la divulgación proporciona un proceso de fabricación de florilpicoxamid donde el proceso comprende mezclar los siguientes compuestos:

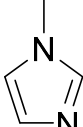
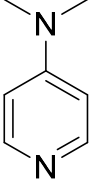
30

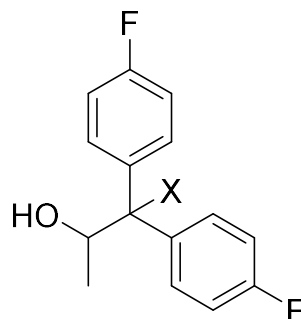


a) o una sal de este,

35



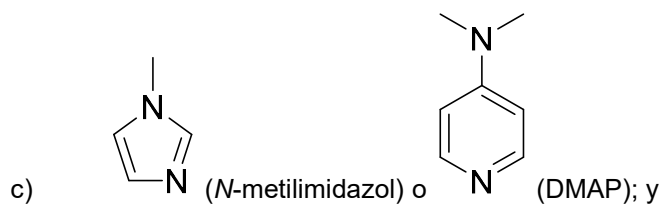
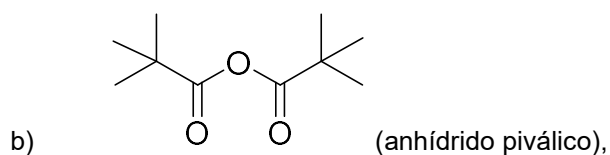
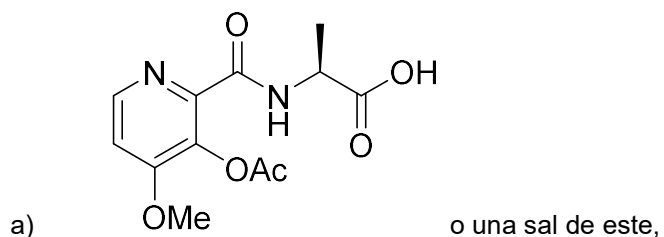
c)  (*N*-metilimidazol) o  (DMAP); y



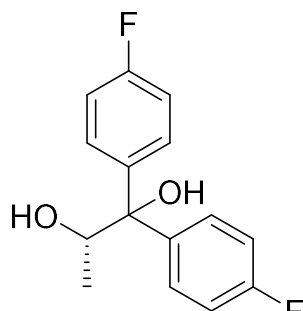
d) un compuesto de fórmula III: **III**, o una sal de este;
donde

X se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, hidroxilo, aciloxi, (éster carboxílico)oxi, tiol, alquiltio, sulfinilamino, sulfiniloxi y sulfoniloxi.

En un aspecto, la divulgación proporciona un proceso de fabricación de un compuesto de acuerdo con la fórmula I donde el proceso comprende mezclar los siguientes compuestos:



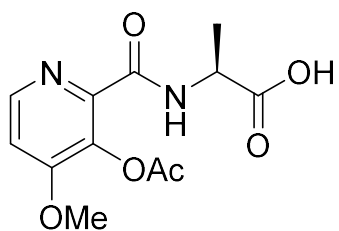
5



d) o una sal de este.

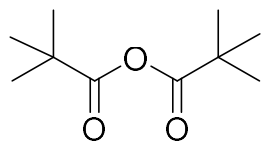
En un aspecto, la divulgación proporciona un proceso de fabricación de un compuesto de acuerdo con la fórmula I, donde el proceso comprende mezclar los siguientes compuestos:

10



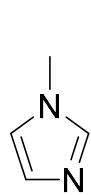
15

a) o una sal de este,

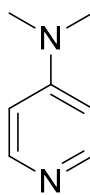


b) (anhídrido piválico),

20

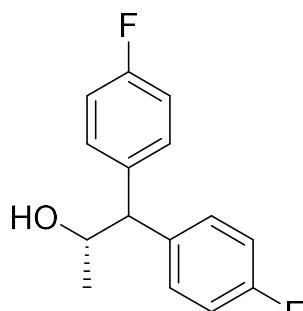


c) (*N*-metilimidazol) o



(DMAP); y

25



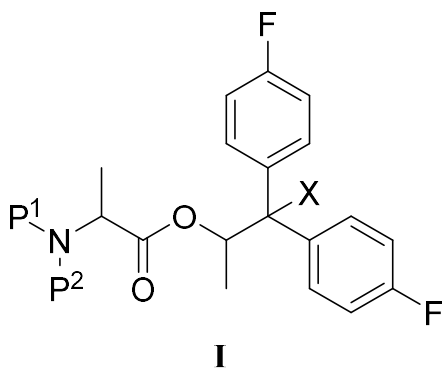
30

d) o una sal de este.

En algunos aspectos, la divulgación proporciona métodos de fabricación de un compuesto de acuerdo con la fórmula I:

35

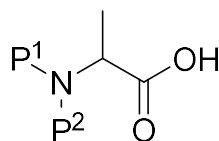
5



, comprendiendo el proceso:

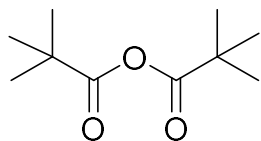
10

mezclar los siguientes compuestos:



15

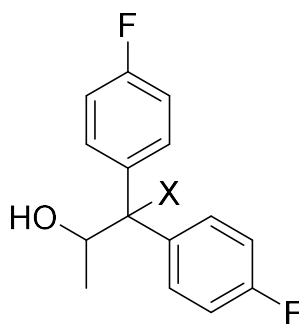
a) un compuesto de fórmula II: , o una sal de este,



b) (anhídrido pivalico),

c) un catalizador de acilación que contiene amina; y

20

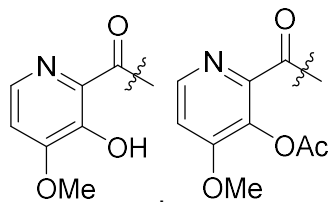


25

d) un compuesto de fórmula III: , o una sal de este;

donde

30

cada uno de P¹ y P² se selecciona independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno,

35

y un grupo protector (Gp), siempre que tanto P¹ como P² no sean hidrógeno;

X se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, hidroxilo, aciloxi, (éster carboxílico)oxi, tior, alquiltio, sulfonilamino, sulfoniloxi y sulfoniloxi.

En varios aspectos, la divulgación proporciona un método de fabricación de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones divulgadas en la presente. En varios aspectos, la

divulgación proporciona un método de fabricación de un compuesto donde el proceso para la fabricación es cualquiera de las realizaciones del proceso descritas en la presente.

4.3.2. Reacción de adición

A grandes rasgos, en la presente se divulgan procesos para acoplar y esterificar un compuesto aminoacídico protegido, es decir, una reacción de adición que incluye un sintón con un alcohol quiral. Un poco más específicamente, se divulga la reacción de adición o la reacción de esterificación de una alanina protegida en N con un 1,2-diol con una sustitución 1,1-bis(arilo). El derivado aminoacídico protegido y el alcohol son ambos quirales y, como tales, las condiciones básicas necesarias para la esterificación, de estos dos, por ejemplo, y muy a menudo da lugar a la epimerización de uno o ambos centros quirales. Los inventores han encontrado procesos para resolver este problema. La racemización puede afectar a este proceso hasta un 10 % de racemización. Además, este proceso puede utilizar la seguridad mejorada del *N*-metilimidazol, ya que es menos tóxico que otros catalizadores de acilo y es un líquido a temperatura ambiente, lo que significa que es más seguro y más fácil de utilizar en el entorno de fabricación porque puede ser canalizado, y por supuesto, eso no significa que no se puedan utilizar otros catalizadores de acilo, sino más bien que el aspecto mencionado anteriormente es una pequeña característica positiva de los procesos actuales descritos en la presente.

En algunos aspectos, la divulgación proporciona un proceso que comprende la esterificación de un sintón protegido de alanina con un alcohol quiral. En algunos de esos aspectos, el proceso es a escala industrial; por ejemplo, a una escala de 1 o 2 kilogramos de material de partida de la reacción.

En algunos aspectos, la divulgación proporciona un proceso donde el catalizador de acilación que contiene amina es (1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano) (DABCO). En algunos aspectos, la divulgación proporciona un proceso donde el catalizador de acilación que contiene amina es *N*-metilimidazol (NMI). En algunos aspectos, la divulgación proporciona un proceso donde el catalizador de acilación que contiene amina es imidazol. En algunos aspectos, la divulgación proporciona un proceso donde el catalizador de acilación que contiene amina es 4-pirrolidinopiridina (PPY). En algunos aspectos, la divulgación proporciona un proceso donde el catalizador de acilación que contiene amina es quinidina o un análogo de esta.

En algunos aspectos, la divulgación proporciona un proceso donde el catalizador de acilación que contiene amina se selecciona del grupo que consiste en: DMAP, PPY, quinidina y NMI.

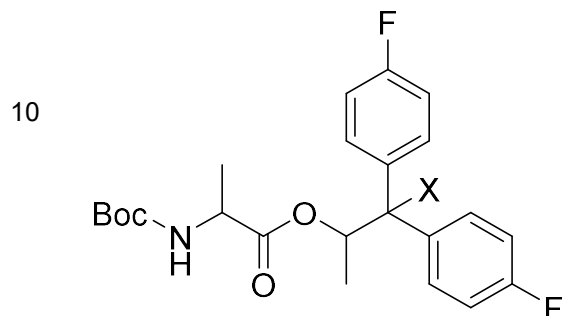
En algunos aspectos, se proporciona un proceso donde X es un grupo saliente. En algunos aspectos, se proporciona un proceso donde X es OTs u OMs. En algunos aspectos, se proporciona un proceso donde X es un halógeno. En algunos aspectos, se proporciona un proceso donde X es Cl. En algunos aspectos, se proporciona un proceso donde X es OSO_3H o una sal de este. En algunos aspectos, se proporciona un proceso donde X es un éster de sulfonato que está unido covalentemente como: $-\text{OSO}_3\text{R}$. En algunos aspectos, se proporciona un proceso donde X es OH. En algunos aspectos, se proporciona un proceso donde X es un éter de sililo que está unido covalentemente como: $-\text{OSiR}_3$. En algunos aspectos, se proporciona un proceso donde X es OTMS. En algunos aspectos, se proporciona un proceso donde X es OTBS. En algunos aspectos, se proporciona un proceso donde X es OTBDPS.

En algunos aspectos, se proporciona un proceso donde Gp es sililo.

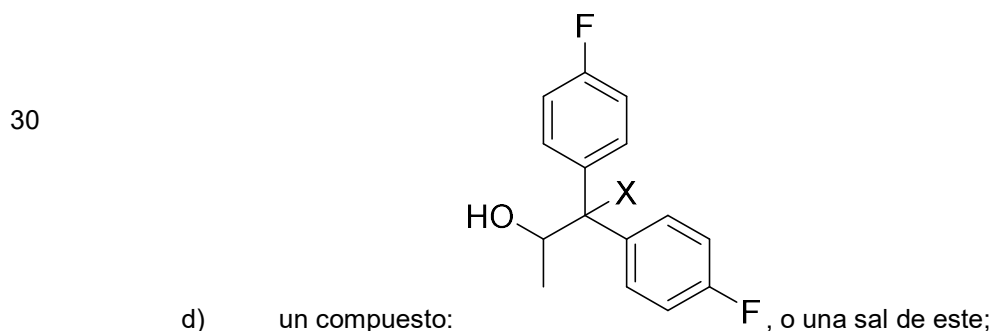
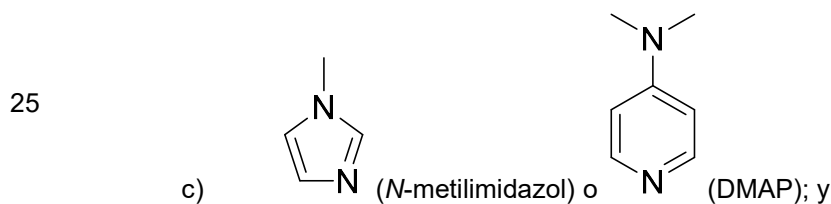
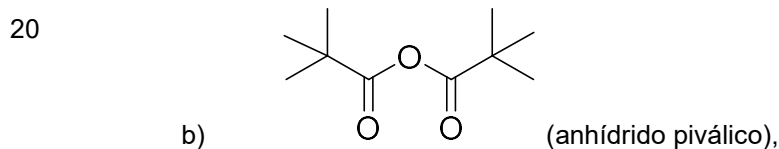
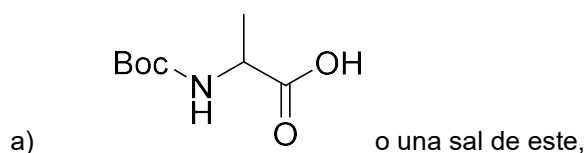
En algunos aspectos, se proporciona un proceso donde N-Gp forma un grupo sulfonamida. En algunos aspectos, N-Gp forma un grupo carbamato. En algunos aspectos, N-Gp forma un grupo amida. En algunos aspectos, N-Gp forma un grupo urea.

5 En algunos aspectos, se proporciona un proceso donde Gp se selecciona del grupo que consiste en: Boc, Fmoc, acetamida, trifluoroacetamida, tosilato, mesilato y alilo.

En un aspecto, la divulgación proporciona un proceso para fabricar

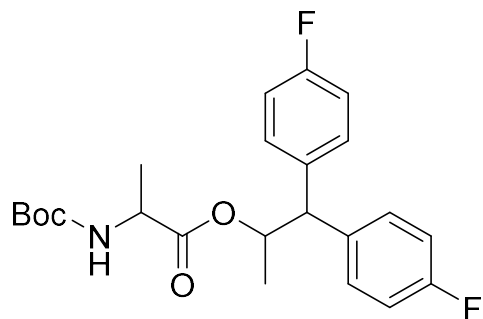


15 donde el proceso comprende mezclar los siguientes compuestos:



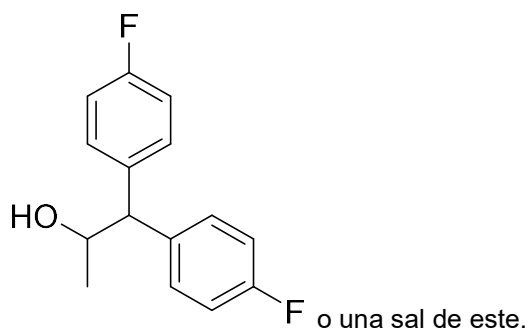
35 donde X se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, hidroxilo, aciloxi, (éster carboxílico)oxi, tiol, alquiltio, sulfonilamino, sulfoniloxi y sulfoniloxi.

En un aspecto, la divulgación proporciona un proceso para fabricar

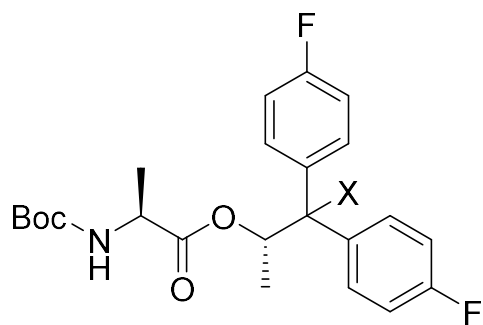


donde el proceso comprende mezclar los siguientes compuestos:

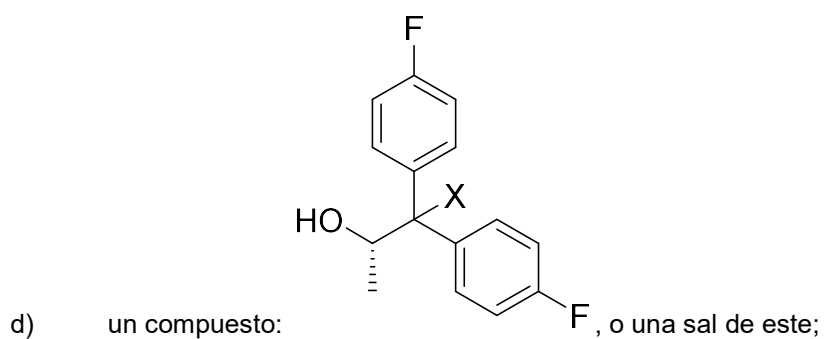
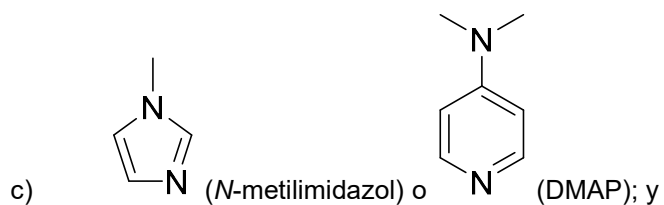
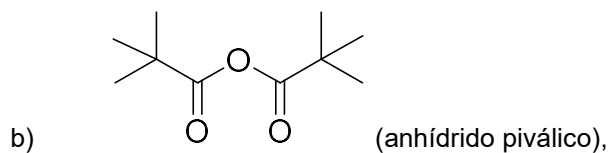
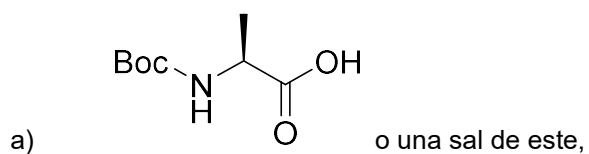
- 10
- a) o una sal de este,
- 15
- b) (anhídrido piválico),
- 20
- c) (*N*-metilimidazol) o (DMAP); y



En un aspecto, la divulgación proporciona un proceso para fabricar

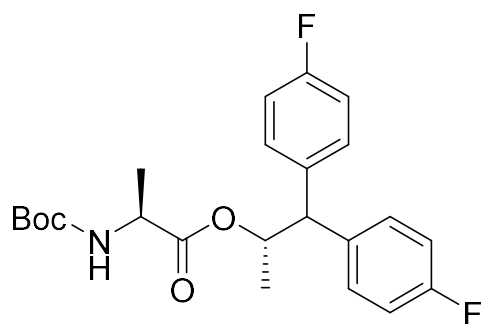


donde el proceso comprende mezclar los siguientes compuestos:

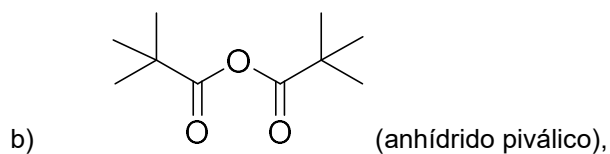
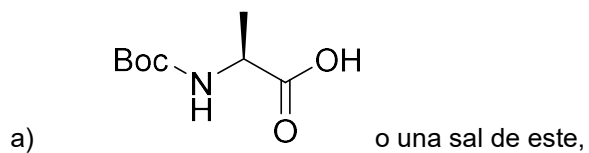


donde X se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, hidroxilo, aciloxi, (éster carboxílico)oxi, tiol, alquiltio, sulfonilamino, sulfoniloxi y sulfoniloxi.

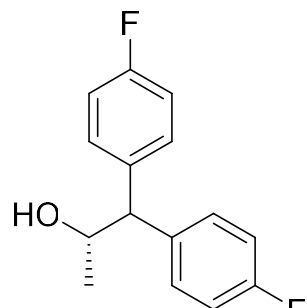
En un aspecto, la divulgación proporciona un proceso para fabricar

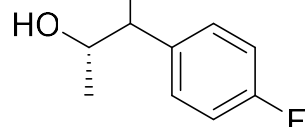


donde el proceso comprende mezclar los siguientes compuestos:

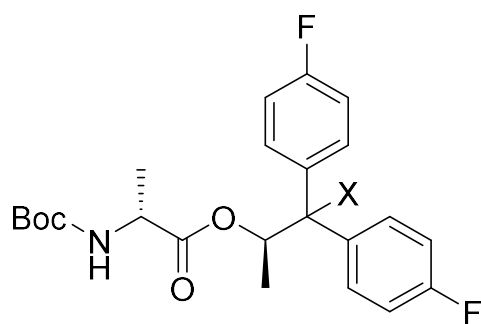


c)  (*N*-metilimidazol) o (DMAP); y

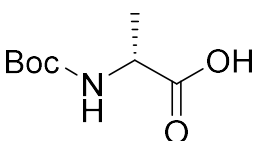


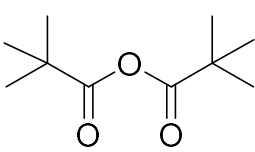
d)  o una sal de este.

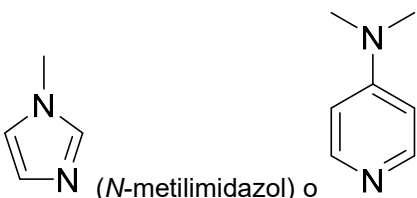
En un aspecto, la divulgación proporciona un proceso para fabricar



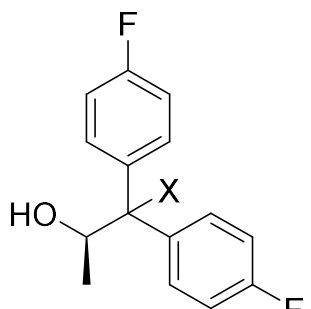
donde el proceso comprende mezclar los siguientes compuestos:

a)  o una sal de este,

b)  (anhídrido piválico),

c)  (*N*-metilimidazol) o (DMAP); y

5



d) un compuesto:

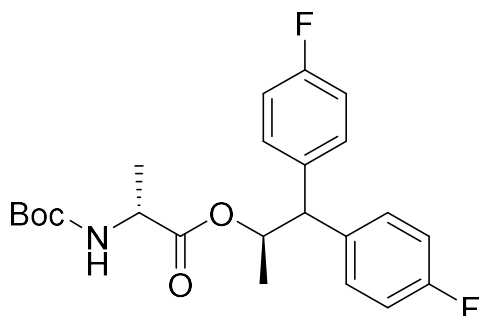
donde X se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, hidroxilo, aciloxi, (éster

carboxílico)oxi, tiol, alquiltio, sulfinilamino, sulfiniloxi y sulfoniloxi.

10

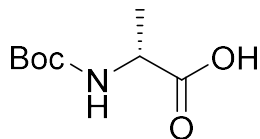
En un aspecto, la divulgación proporciona un proceso para fabricar

15



donde el proceso comprende mezclar los siguientes compuestos:

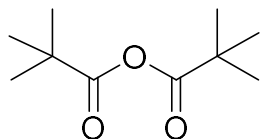
20



a)

o una sal de este,

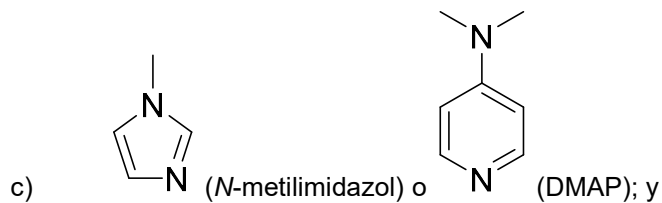
25



b)

(anhídrido piválico),

30

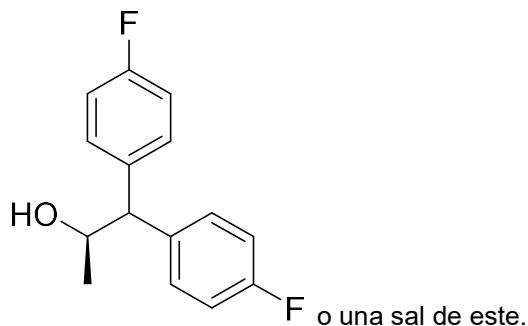


c)

(N-metilimidazol) o

(DMAP); y

35



o una sal de este.

4.3.3. Condiciones de reacción:

En algunos aspectos, la divulgación proporciona un proceso para preparar los compuestos divulgados en la presente, comprendiendo el proceso mezclar entre sí sintones, puros o en un disolvente orgánico, y extraer el producto añadiendo al disolvente orgánico agua.

En algunos aspectos, la divulgación proporciona un proceso donde el disolvente orgánico es
 5 prótico. En algunos aspectos, la divulgación proporciona un proceso donde el disolvente orgánico es aprótico. En algunos aspectos, la divulgación proporciona un proceso donde el disolvente orgánico es heptanos, diclorometano, hexanos, ciclohexano, tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofurano, 2-metilhidrofurano, acetato de etilo, diclorometano (DCM), dicloroetano (DCE) o metilciclohexano. En algunos aspectos, la divulgación proporciona un proceso donde la mezcla contiene un disolvente orgánico aprótico
 10 seleccionado del grupo que consiste en: heptanos, THF (tetrahidrofurano) y éter dietílico.

En algunos aspectos, la divulgación proporciona un proceso donde el proceso incluye uno o más codisolventes orgánicos. En algunos aspectos, la divulgación proporciona un proceso donde la mezcla contiene dimetilformamida (DMF) como disolvente. En algunos aspectos, la divulgación proporciona un proceso donde la mezcla contiene dimetilformamida (DMF) como disolvente y un codisolvente. En
 15 algunos aspectos, la divulgación proporciona un proceso donde la mezcla contiene heptanos como disolvente y un codisolvente. En algunos aspectos, la divulgación proporciona un proceso donde la mezcla contiene heptanos como disolvente y THF codisolvente. En algunos aspectos, la divulgación proporciona un proceso donde la mezcla contiene heptanos como disolvente y DCM codisolvente.

En algunos aspectos, la divulgación proporciona un proceso donde la cantidad de catalizador de
 20 acilación que contiene amina es de un 20 % mol, 18 % mol, 16 % mol, 14 % mol, 12 % mol, 10 % mol, 9 % mol, 8 % mol, 7 % mol, 6 % mol, 5 % mol, 4 % mol, 3 % mol, 2 % mol o 1 % mol basándose en la cantidad de compuesto III. En algunos aspectos, la cantidad de catalizador de acilación es de un 0.9 % mol, 0.8 % mol, 0.7 % mol, 0.6 % mol, 0.5 % mol, 0.4 % mol, 0.3 % mol, 0.2 % mol o 0.1 % mol basándose en la cantidad del compuesto III. En algunos aspectos, la divulgación proporciona un proceso
 25 donde la cantidad de catalizador de acilación es de un 0.05 o 0.01 % mol basándose en la cantidad de compuesto III.

En algunos aspectos, se proporciona un proceso para preparar el compuesto de fórmula I donde el proceso comprende además calentar la mezcla. En algunos aspectos, el calentamiento se realiza a al
 30 menos 25 °C, 26 °C, 27 °C, 28 °C, 29 °C, 30 °C, 40 °C, 50 °C, 60 °C, 70 °C, 80 °C, 90 °C, 100 °C, 110 °C o 120 °C.

En algunos aspectos, la divulgación proporciona un proceso donde la cantidad de anhídrido piválico es de 0.5-1.5 equivalentes basándose en el compuesto de fórmula III.

En algunos aspectos, la divulgación proporciona un proceso donde la cantidad del compuesto II es de 0.5-1.5 equivalentes basándose en el compuesto de fórmula III.

En un aspecto, la divulgación proporciona un proceso donde la cantidad de cada uno de los
 35 compuestos mezclados es de: 1.2 equivalentes (en mol) de anhídrido piválico, 1.1 equivalentes (en mol) de Boc-alanina, 1 equivalente (en mol) de compuesto III y 5 % mol de NMI o DMAP. En un aspecto, la divulgación proporciona un proceso donde la cantidad de cada uno de los compuestos mezclados es de:

1.2 equivalentes (en mol) de anhídrido piválico, 1.1 equivalentes (en mol) de Boc-alanina, 1 equivalente (en mol) de compuesto III y 1 % mol de NMI o DMAP.

En un aspecto, la divulgación proporciona un proceso donde la cantidad de cada uno de los compuestos mezclados es de: 1.5 equivalentes (en mol) de anhídrido piválico, 1.5 equivalentes (en mol) de Boc-alanina, 1 equivalente (en mol) de compuesto III y 0.5 % mol de NMI o DMAP.

4.3.4. Procedimiento ejemplar para el proceso

En un aspecto, el proceso se puede llevar a cabo mediante una metodología general, comprendiendo el método añadir los componentes a un reactor o tanque de mezcla: alcohol de tipo diol quiral, derivado aminoacídico protegido, disolvente, catalizador de amina orgánica (1-metilimidazol o DMAP, preferentemente) y anhídrido piválico en atmósfera inerte. Las condiciones para esta reacción pueden no ser estrictamente anhidras, es decir, una pequeña cantidad de agua, digamos inferior a un 1 %, digamos inferior a un 0.5 %, digamos inferior a un 0.25 %, o digamos inferior a un 0.1 %, no obstaculizará significativamente la reacción.

A continuación, esta suspensión se calienta y se controla. Se deja enfriar la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se añade un disolvente de extracción.

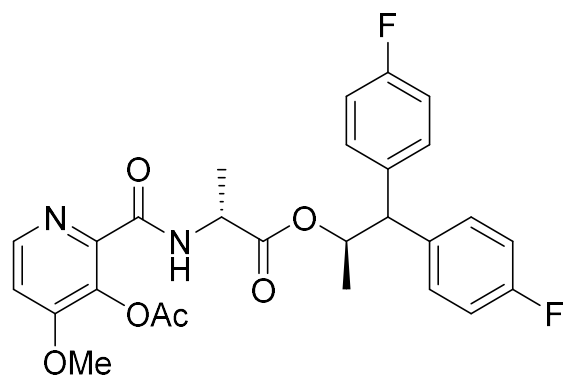
A continuación, se vierte lentamente agua-hielo en la mezcla y, después de reposar, se separa la capa orgánica y se guarda. La capa acuosa se extrae dos veces más y los extractos orgánicos combinados se lavan con una solución básica de carbonato y salmuera. Finalmente, las capas orgánicas combinadas se secan con sulfato de magnesio.

4.4. Compuestos

En un primer aspecto, la divulgación proporciona intermedios útiles de florilpicoxamid o formas protegidas de este.

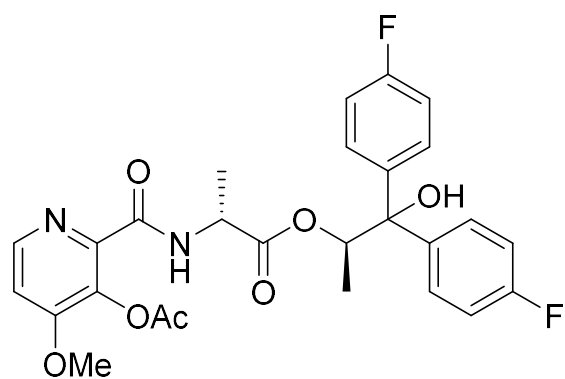
4.4.1. Formas de florilpicoxamid

En algunos aspectos, la divulgación proporciona un diastereoisómero enriquecido particular de florilpicoxamid, o un intermedio de este. En esos aspectos, la divulgación proporciona un compuesto/mezcla que contiene el compuesto enriquecido diastereoméricamente:



. En otro aspecto, el compuesto es:

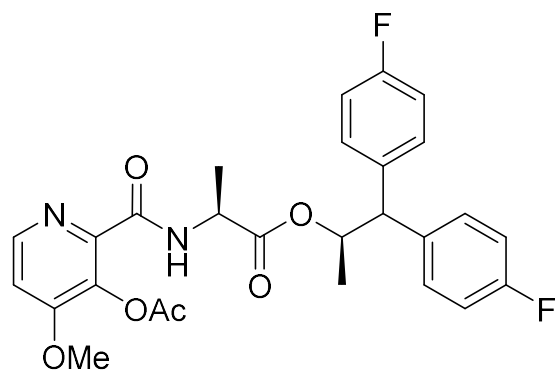
5



. En otros aspectos, el compuesto es:

10

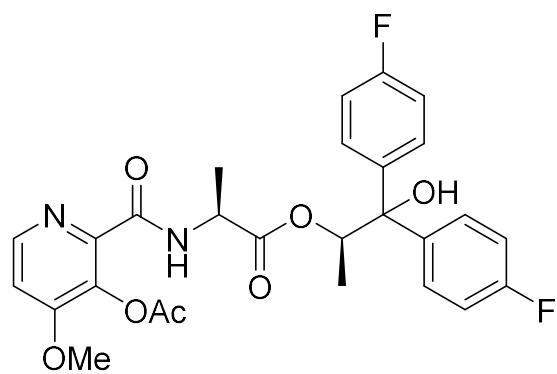
15



. En otro aspecto, el compuesto es:

20

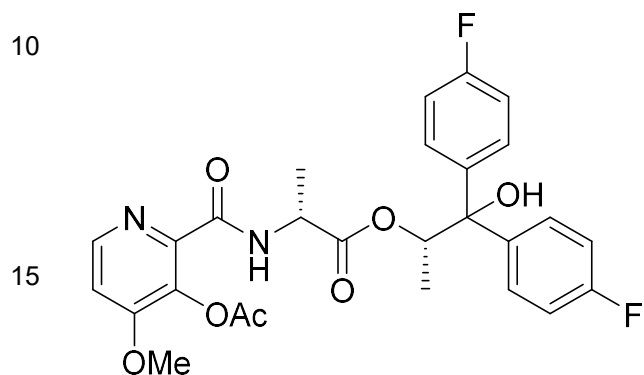
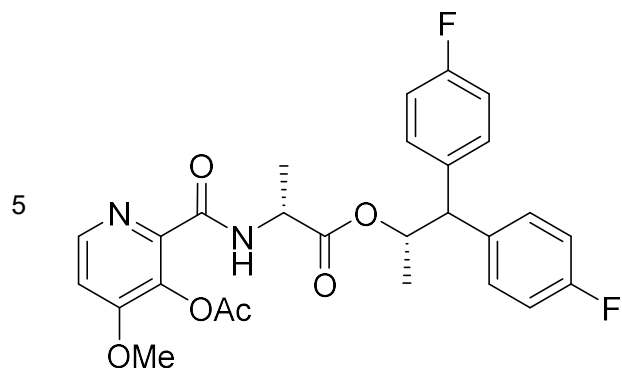
25



. En otro aspecto, el compuesto es:

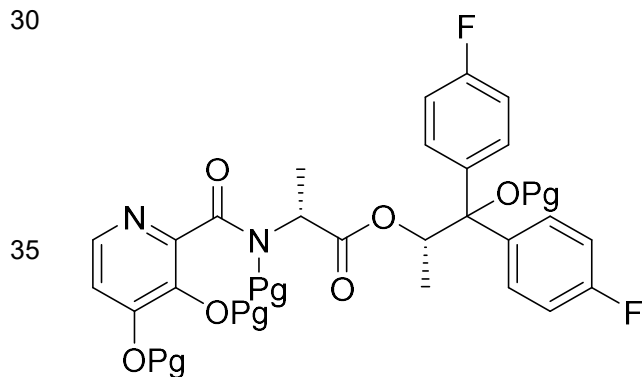
30

35



En un aspecto, la divulgación proporciona formas protegidas de florilpicoxamid. Debido a que la síntesis en la patente '764 ha demostrado que florilpicoxamid se puede generar mediante una secuencia de reacciones de adición/eliminación después del acoplamiento peptídico (por ejemplo, la acilación del resto hidroxilo en la piridina después del acoplamiento o incluso la reducción del alcohol terciario del resto 1,1-bisarílico incluso después de acoplar el aminoácido), los procesos descritos en la presente funcionan y permiten una síntesis total de florilpicoxamid. Ciertos grupos funcionales pueden estar protegidos o no. Estas funcionalidades enmascaradas no afectan la síntesis total como resulta evidente en '764. En consecuencia, la divulgación proporciona tales formas del compuesto de florilpicoxamid deseado.

En algunos aspectos, la forma protegida de florilpicoxamid tiene un grupo Gp en el átomo de oxígeno del carbono terciario conectado al grupo bisfenilo o el átomo de nitrógeno del grupo amida o los átomos de oxígeno del grupo piridina. Tales formas protegidas, por ejemplo, estarían desde un punto de vista estructural comprendidas por la fórmula del siguiente compuesto:



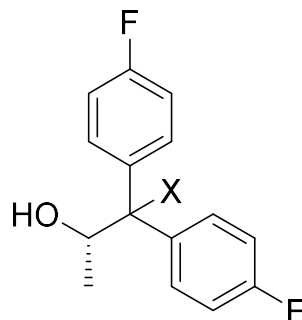
En uno de esos aspectos, el florilpicoxamid protegido tiene uno o más grupos Gp que se seleccionan del grupo que consiste en: acilo, formilo, acilamino, aminocarbonilo, aminotiocarbonilo, aminosulfonilo, amidino, éster carboxílico, bencilo, bencilideno, hidroxilo, sulfonilo sustituido, sulfonilo sustituido y sulfonilo. En algunos aspectos, el florilpicoxamid protegido tiene uno o más grupos Gp que

se seleccionan del grupo que consiste en: Boc, Ms, Ts, bencilo ($-\text{CH}_2\text{Ph}$), alilo ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$) y vinilo.

En un aspecto, el florilpicoxamid protegido tiene un grupo Gp que es Boc. En un aspecto, el florilpicoxamid protegido tiene un grupo Gp que es alilo ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$). En algunos aspectos, el florilpicoxamid protegido tiene un grupo Gp que es Ts. En algunos aspectos, el florilpicoxamid protegido tiene dos grupos Gp y uno que es Boc. En algunos aspectos, el florilpicoxamid protegido tiene un grupo Gp que es Fmoc. En algunos aspectos, el florilpicoxamid protegido tiene un grupo Gp que es trimetilsililo (TMS). En algunos aspectos, el florilpicoxamid protegido tiene un grupo Gp que es un grupo funcional vinílico.

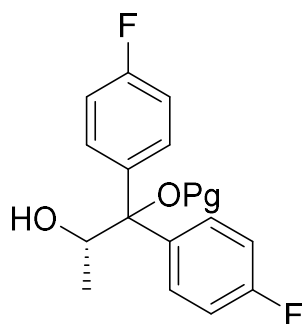
4.4.2. Intermedios sintéticos

En algunos aspectos, la divulgación proporciona un compuesto que es un intermedio de



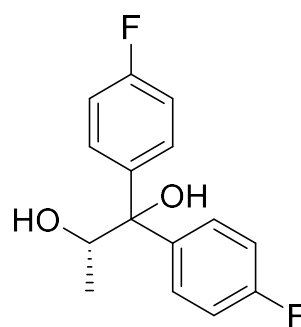
florilpicoxamid. En tal aspecto, el compuesto es: **IIIa**, donde X es un grupo saliente.

En otros aspectos de la fórmula IIIa, X se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, hidroxilo, aciloxi, (éster carboxílico)oxi, tiol, alquiltio, sulfonilamino, sulfonilo y sulfonilo. En otro de tales



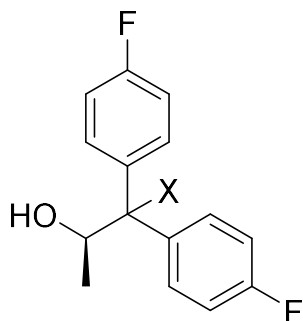
aspectos, el compuesto es: **IIIb**, donde Gp es un grupo protector como se describe

5



en la presente. En otro de tales aspectos, el compuesto es: **IIIc**. En tal aspecto, el

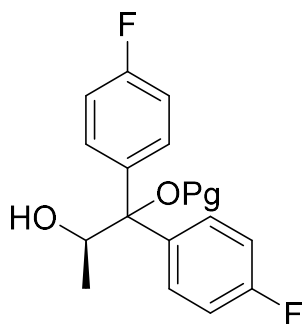
10



15

compuesto es: **IIIId**, donde X es un grupo saliente. En otros aspectos de la fórmula IIIId, X se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, hidroxil, aciloxil, (éster carboxílico)oxil, tiol, alquiltio, sulfinilamino, sulfiniloxil y sulfoniloxil. En otro de tales aspectos, el compuesto

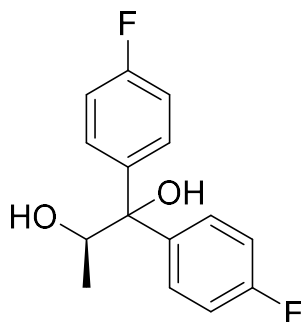
20



25

es: **IIIe**, donde Gp es un grupo protector como se describe en la presente. En otro

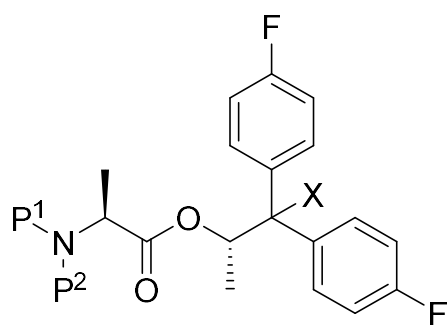
30



35

de tales aspectos, el compuesto es: **IIIIf**.

5

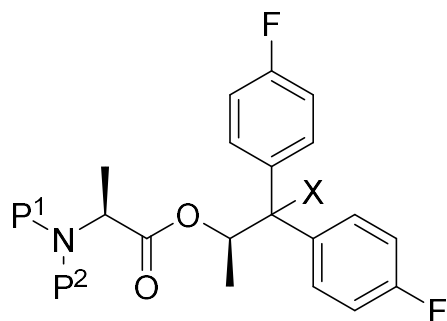


En otro de tales aspectos, el compuesto es:

IVb

, donde X es un

10



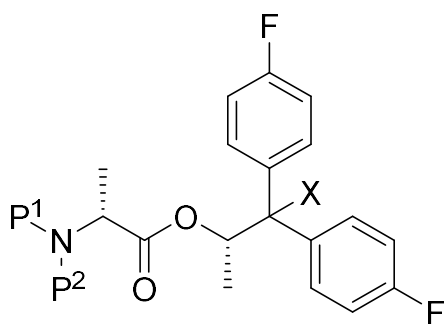
IVb2

, donde

grupo saliente. En otro de tales aspectos, el compuesto es:

X es un grupo saliente. En otro de tales aspectos, el compuesto es:

20

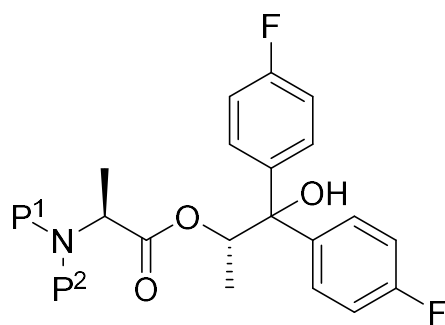


IVb3

, donde X es un grupo saliente. En otro de tales aspectos, el

25

30



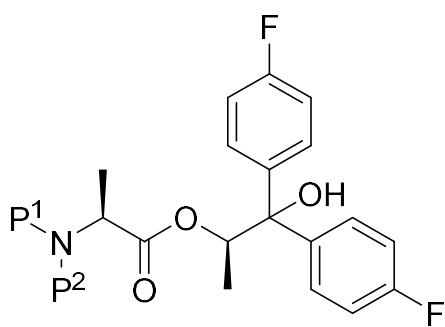
IVb4

compuesto es:

. En otro de tales aspectos, el compuesto es:

35

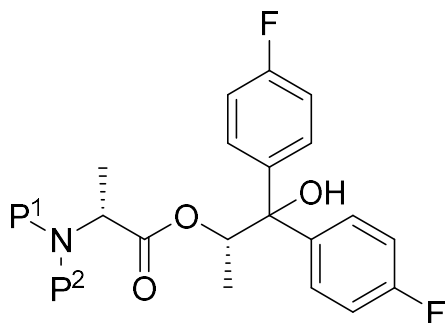
5



IVb5

. En otro de tales aspectos, el compuesto es:

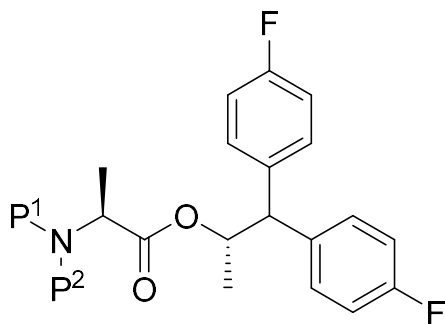
10



IVb6

. En otro de tales aspectos, el compuesto es:

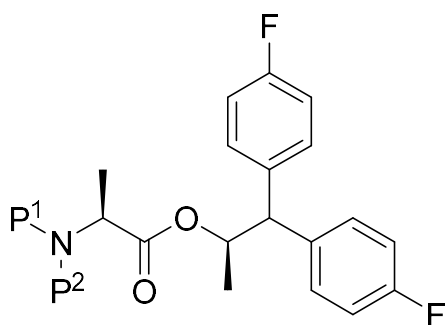
20



IVb7

. En otro de tales aspectos, el compuesto es:

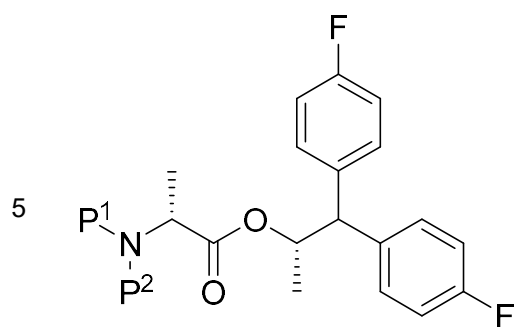
25



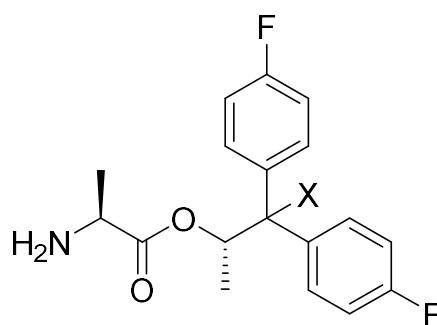
IVb8

. En otro de tales aspectos, el compuesto es:

35

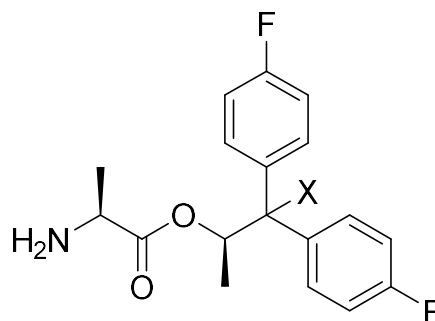
**IVb9**

10 . En aspectos adicionales de la fórmula IVb-9, X se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, hidroxilo, aciloxi, (éster carboxílico)oxi, tiol, alquiltio, sulfinilamino, sulfiniloxi y sulfoniloxi; y P¹ y P² se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno y grupo protector, siempre que P¹ y P² no sean los dos hidrógeno.

**IVa**

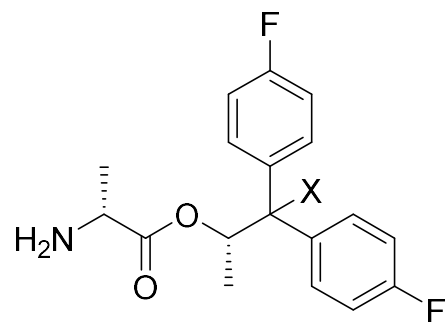
20 En otro de tales aspectos, el compuesto es:

, donde X es un

**IVa2**

30 grupo saliente. En otro de tales aspectos, el compuesto es:

, donde

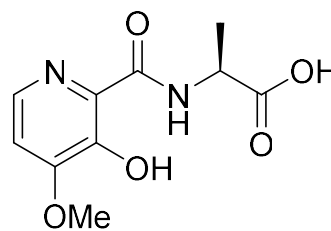
**IVa3**

X es un grupo saliente. En otro de tales aspectos, el compuesto es:

donde X es un grupo saliente. En aspectos adicionales de la fórmula IVa-3, X se selecciona del grupo

que consiste en: hidrógeno, halógeno, hidroxilo, aciloxi, (éster carboxílico)oxi, tiol, alquiltio, sulfinilamino, sulfiniloxi y sulfoniloxi.

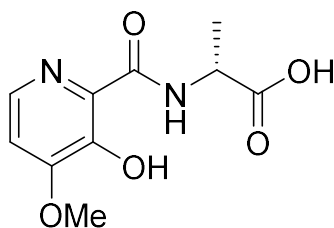
5



En otro de tales aspectos, el compuesto es:

. En otro de tales

10



aspectos, el compuesto es:

4.4.3. Métodos generales para preparar y utilizar intermedios sintéticos y florilpicoxamid

15 enriquecidos

Los compuestos descritos en la presente se pueden preparar a partir de materiales de partida que se pueden adquirir con facilidad utilizando los siguientes métodos y procedimientos generales para el experto en la materia, por ejemplo, aquellas transformaciones sintéticas descritas en las referencias ya citadas en esta solicitud.

20

Resumiendo, un aminoácido, o derivado de este (un compuesto de fórmula II u otro compuesto derivado de este tipo que posea un grupo funcional en la cadena lateral diferente en lugar de metilo para el derivado de alanina que es el compuesto II), que tiene, por supuesto, como tienen los aminoácidos, un centro quiral, se “protege” mediante una reacción que coloca un grupo funcional en el átomo de nitrógeno del extremo N del compuesto (por supuesto, el compuesto puede tener o no otro átomo de nitrógeno en otra posición de la molécula). Dicha reacción protectora es muy conocida en la técnica y normalmente consiste en colocar el compuesto de amina nucleófilo en un disolvente aprótico con una base orgánica, tal como trimetilamina, y un compuesto electrófilo como compañero del grupo protector, normalmente este es un cloruro de ácido o carbonato u otro compuesto electrófilo, quizás con un grupo saliente como un mesilato o cloruro.

25

30

Ese producto protegido experimenta la reacción de adición con anhídrido pivalico, alcohol quiral y el catalizador de acilación que contiene amina como se describe en una cualquiera de las realizaciones divulgadas en la presente. El producto está enriquecido enantioméricamente y la epimerización de cualquiera de los centros quirales es casi nula. Ese producto, si es necesario, se puede purificar mediante cromatografía o se puede utilizar directamente en la siguiente reacción: “desprotección”.

35

La desprotección también es muy, muy conocida en la técnica y típicamente consiste en colocar el compuesto protegido en un disolvente, prótico o aprótico, en condiciones ácidas o básicas suficientes para que solo el grupo de función orgánica protectora reaccione y se escinda. Estas condiciones se

pueden llevar a cabo, por ejemplo, en el caso de la protección de carbamatos, añadiendo HCl en un disolvente como el dioxano.

Una vez que se desenmascara el grupo funcional protector, la amina resultante se puede acoplar a un ácido piridinilcarboxílico compañero apropiado con (condiciones de) una reacción de amidación.

5 Estas reacciones son relativamente sencillas y conllevan formar un grupo marcador, como los que resultan de la adición de una carbodiimida o un anhídrido, y un catalizador de acilación que contiene amina para la reacción. Por supuesto, el ácido piridinilcarboxílico y/o los compuestos de amina pueden tener un grupo protector que seguirá presente que no reaccionará en estas condiciones y, como tal, puede que haya que eliminar mediante otra reacción de desprotección. De lo contrario, tales grupos se
10 pueden desproteger durante la reacción de amidación si el químico desea añadir reactivos que aumentarían o disminuirían la acidez o basicidad lo suficiente para hidrolizar el grupo; o tal vez si el químico agrega un reactivo adicional, pero específico, que no dañará la reacción de amidación pero desprotegerá, por ejemplo, tras la liberación del anión fluoruro al añadir TBAF y desproteger un grupo de éter de sililo en el compuesto de amina o en el compuesto de ácido piridinilcarboxílico. Tales estrategias
15 permiten realizar dos transformaciones "*in situ*" y están dentro del alcance de esta divulgación cualquier paso en cualquier realización descrita en la presente. Este es el caso porque la química orgánica sintética y los químicos han ideado métodos, descritos en las referencias ya incorporadas a la presente, que son lo suficientemente benignos como para efectuar la transformación selectiva de grupos funcionales triviales, tales como los de la protección.

20 Los materiales de partida para las siguientes reacciones son compuestos conocidos de manera general o se pueden preparar mediante procedimientos conocidos o modificaciones obvias de estos. Por ejemplo, muchos de los materiales de partida se pueden adquirir de proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, EE. UU.), Bachem (Torrance, California, EE. UU.), Emka-Chemce o Sigma (St. Louis, Missouri, EE. UU.), CombiChem (San Diego, CA). Otros se pueden preparar
25 mediante procedimientos, o modificaciones obvias de estos, descritos en textos de referencia estándar tales como Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, volúmenes 1-15 (John Wiley, and Sons, 1991), Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, volúmenes 1- 5 y suplementos (Elsevier Science Publishers, 1989), Organic Reactions, volúmenes 1-40 (John Wiley, and Sons, 1991), March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley, and Sons, 5.^a edición, 2001) y Larock's Comprehensive Organic
30 Transformations (VCH Publishers Inc., 1989).

También se apreciará que cuando se dan las condiciones típicas del proceso (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares de reactivos, disolventes, presiones, etc.) para preparar estos compuestos, también pueden usarse modificaciones menores de estas condiciones del proceso a menos que se indique lo contrario. Las condiciones óptimas de reacción pueden variar con el
35 reactivo o disolvente particular utilizado, pero un experto en la técnica puede determinar tales condiciones mediante procedimientos de optimización habituales siempre que los reactivos sigan siendo los mismos.

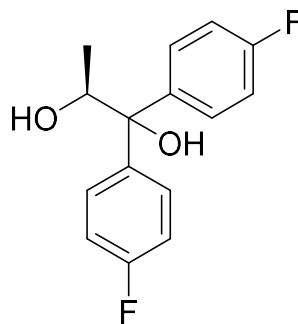
Además, como será evidente para los expertos en la técnica, pueden ser necesarios grupos protectores convencionales para evitar que ciertos grupos funcionales experimenten reacciones no

deseadas. En la presente se entiende que los grupos amino, ceto, tio, hidroxilo y cualquier otro grupo protector necesario y sus métodos de desprotección son conocidos en la técnica, tales como los descritos en T. W. Greene y P. G. M. Wutz, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, tercera edición, Wiley, Nueva York, 1999, que se incorpora en su totalidad junto con las referencias allí citadas.

Si los compuestos descritos en la presente contienen uno o más centros quirales, tales compuestos se pueden preparar o aislar como estereoisómeros puros, es decir, como enantiómeros individuales o estereoisómeros d (l), o como mezclas enriquecidas en estereoisómeros. Todos estos estereoisómeros (y mezclas enriquecidas) están incluidos en el alcance de la presente tecnología, a menos que se indique lo contrario. Se pueden preparar estereoisómeros puros (o mezclas enriquecidas) utilizando, por ejemplo, materiales de partida con actividad óptica o reactivos estereoselectivos muy conocidos en la técnica. Como alternativa, las mezclas racémicas de tales compuestos se pueden separar utilizando, por ejemplo, cromatografía en columna quiral, agentes de resolución quirales y similares.

4.5. Mezclas

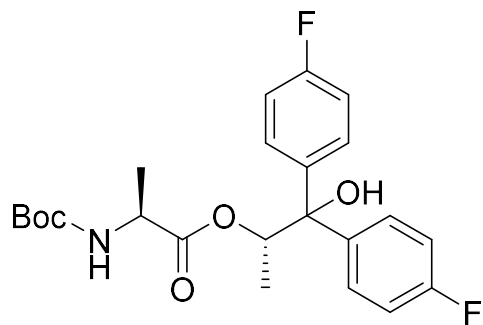
En otros aspectos, se proporcionan mezclas que comprenden al menos dos o más compuestos como se describen en la presente. Es decir, se proporcionan mezclas que están enriquecidas en un compuesto deseado, como se describe en la presente, siendo la impureza los enantiómeros y/o diastereómeros no deseados de ese compuesto, u otro compuesto quiral, que puede ser un intermedio en los compuestos deseados que se siguió utilizando después en la síntesis del compuesto deseado, o es otro compuesto quiral que no está relacionado con la síntesis o el material de partida. Por lo tanto, se proporcionan mezclas que están enriquecidas enantiomérica y/o diastereoméricamente en cualquiera de los compuestos como se describen en la presente.



En algunos aspectos, se proporcionan mezclas en las que es la única impureza, o es una de dos impurezas, o es una o tres o más impurezas.

En algunos aspectos, se proporcionan mezclas en las que

5



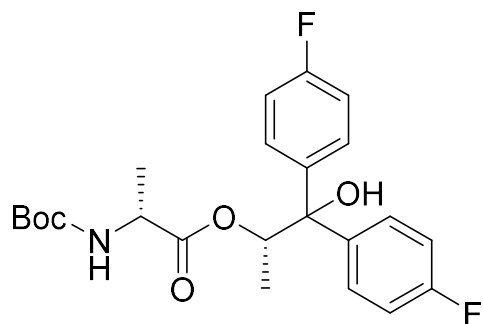
es la única impureza, o es una de dos impurezas, o es una o

10

tres o más impurezas.

En algunos aspectos, se proporcionan mezclas en las que

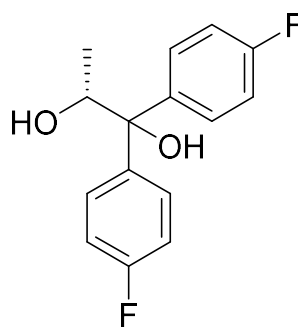
15



es la única impureza, o es una de dos impurezas, o es una o

tres o más impurezas.

20



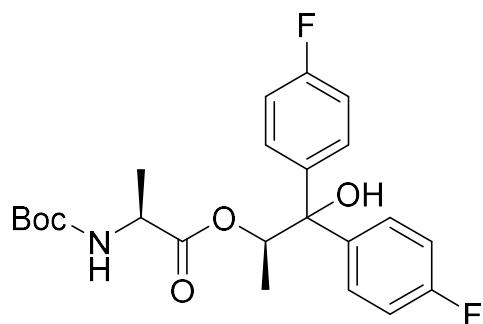
25

En algunos aspectos, se proporcionan mezclas en las que
impureza, o es una de dos impurezas, o es una o tres o más impurezas.

es la única

En algunos aspectos, se proporcionan mezclas en las que

30



es la única impureza, o es una de dos impurezas, o es una o

tres o más impurezas.

35

En algunos aspectos, se proporcionan mezclas que comprenden al menos dos o más compuestos como se describen en la presente y están enriquecidos enantioméricamente y/o diastereoméricamente en un compuesto, como se describe en la presente, con una impureza de un 0.01 % a: no más de un 0.1 % mol, no más de un 0.5 % mol, no más de un 1 % mol, no más de un 2 % mol, no más de un 3 % mol, o no más de un 4 % mol. En algunos aspectos, las mezclas están enriquecidas en aproximadamente un 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 99.5 %, 99.7 % o 99.9 % de exceso enantiomérico (ee). En algunos aspectos, las mezclas están enriquecidas en aproximadamente un 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 99.5 %, 99.7 % o 99.9 % de exceso diastereomérico (de).

En algunos aspectos, se proporcionan mezclas que comprenden al menos dos o más compuestos como se describen en la presente y están enriquecidos enantioméricamente y/o diastereoméricamente con un compuesto de fórmula I con una impureza de un 0.01 % a: no más de un 0.1 % mol, no más de un 0.5 % mol, no más de un 1 % mol, no más de un 2 % mol, no más de un 3 % mol, o no más de un 4 % mol. En algunos aspectos, las mezclas están enriquecidas en aproximadamente un 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 99.5 %, 99.7 % o 99.9 % de exceso enantiomérico (ee). En algunos aspectos, las mezclas están enriquecidas en aproximadamente un 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 99.5 %, 99.7 % o 99.9 % de exceso diastereomérico (de).

En varias realizaciones, la mezcla comprende uno o más compuestos como se describen en la presente. En otras realizaciones, la mezcla comprende una pluralidad de compuestos como se describen en la presente. En algunas de estas últimas realizaciones, la mezcla comprende 2, 3, 4 o 5 o más de los compuestos descritos en la presente.

En ciertos aspectos, la mezcla comprende uno o más compuestos como se describen en la presente y florilpicoxamid o una sal de este. En varias realizaciones, la mezcla comprende 1, 2, 3, 4 o 5 compuestos como se describen en la presente y florilpicoxamid o una sal de este. En varias realizaciones, la mezcla comprende 1, 2, 3, 4 o 5 compuestos como se describen en la presente y una forma protegida de florilpicoxamid o una sal de este.

El experto en la técnica apreciará que estos porcentajes de pureza se basan y se calculan a partir del compuesto deseado. Tales determinaciones son habituales en el campo y se pueden consultar ejemplos en síntesis y descripciones en los textos y referencias que se han citado en la presente.

5. Ejemplos

Los siguientes ejemplos sintéticos y biológicos se ofrecen para ilustrar la presente tecnología y no se deben interpretar de ninguna manera como limitantes del alcance de esta presente tecnología. A menos que se indique lo contrario, todas las temperaturas están en grados Celsius.

Los ejemplos se ofrecen solo con fines ilustrativos, y no se pretende que limiten el alcance de la presente invención de ninguna manera. Se han realizado esfuerzos para asegurar la precisión con respecto a los números utilizados (por ejemplo, cantidades, temperaturas, etc.), pero se debe permitir, por supuesto, un cierto grado de error y desviación experimentales.

La práctica de la presente invención empleará, a menos que se indique lo contrario, métodos convencionales de química orgánica sintética, química y bioquímica de proteínas, y agricultura que están

comprendidas en las competencias de la técnica. Tales técnicas se explican completamente en la bibliografía. Véanse, por ejemplo, T. E. Creighton, *Proteins: Structures and Molecular Properties* (W. H. Freeman and Company, 1993); A. L. Lehninger, *Biochemistry* (Worth Publishers, Inc., adición actual); *Methods In Enzymology* (S. Colowick y N. Kaplan eds. , Academic Press, Inc.); *Remington's Agricultural Sciences*, 18.^a edición (Easton, Pensilvania: Mack Publishing Company, 1990); Carey and Sundberg *Advanced Organic Chemistry* 3.^a Ed. (Plenum Press) Vol. A y B(1992), y *Organic Reactions*, volúmenes 1-40 (John Wiley, and Sons, 1991).

La presente tecnología se entiende además por referencia a los siguientes ejemplos, que se pretende que sean puramente ejemplares de la presente tecnología. El alcance de la presente tecnología no está limitada por las realizaciones ejemplificadas, que se pretende que sean solo ilustraciones de aspectos únicos de la presente tecnología. Cualquier método que sea funcionalmente equivalente está comprendido en el alcance de la presente tecnología. Diversas modificaciones de la presente tecnología además de aquellas descritas en la presente se harán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la descripción anterior y figuras adjuntas. Tales modificaciones se encuentran comprendidas en el alcance de las reivindicaciones adjuntas.

En los ejemplos siguientes, las siguientes abreviaturas tienen los siguientes significados. Si una abreviatura no está definida, tiene su significado aceptado generalmente.

ac.	=	acuoso
LC-MS	=	cromatografía líquida-espectrometría de masas
MS	=	espectrometría de masas
THF	=	tetrahidrofurano
NaHCO ₃	=	bicarbonato de sodio
DIEA	=	diisopropiletilamina
MS	=	espectrometría de masas
NaH	=	hidruro de sodio
o/n	=	durante la noche
HATU	=	hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1 <i>H</i> -1,2,3-triazolo [4,5- <i>b</i>]piridinio
t.a.	=	temperatura ambiente
LAH	=	hidruro de aluminio y litio
DCM	=	diclorometano
DMF	=	dimetilformamida
DMSO	=	sulfóxido de dimetilo
equiv.	=	equivalente
EtOAc	=	acetato de etilo
EtOH	=	etanol
g	=	gramo
h	=	horas

	HCl	=	ácido clorhídrico
	HPLC	=	cromatografía líquida de alta resolución
	HOAc	=	ácido acético
	M	=	molar
5	MeOH	=	metanol
	mg	=	miligramos
	mL	=	mililitros
	mmol	=	milimoles
	pf	=	punto de fusión
10	m/z	=	relación masa/carga
	NaCl	=	cloruro de sodio
	Na ₂ CO ₃	=	carbonato de sodio
	RMN	=	resonancia magnética nuclear
	NaOH	=	hidróxido de sodio
15	Na ₂ SO ₄	=	sulfato de sodio
	TLC	=	cromatografía de capa fina
	UV	=	ultravioleta
	% p	=	porcentaje en peso
	μM	=	micromolar

20 5.1. Ejemplo 1: Síntesis

Detalles experimentales generales:

Los compuestos finales se confirmaron mediante análisis por HPLC/MS y se determinó que eran ≥ 90 %. Los espectros de ¹H y ¹³C RMN se registraron en CDCl₃ (patrón interno residual de CHCl₃ = δ 7. 26), DMSO-*d*₆ (patrón interno residual de CD₃SOCD₂H = δ 2. 50), metanol-*d*₄ (patrón interno residual de CD₂HOD = δ 3. 20) o acetona-*d*₆ (patrón interno residual de CD₃COCOD₂H = δ 2. 05). Los desplazamientos químicos (δ) presentados se proporcionan en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) están en hercios (Hz). Las multiplicidades de espín se presentan como s = singulete, sa = singulete ancho, ma = multiplete ancho, d = doblete, t = triplete, c = cuádruplete, p = pentuplete, dd = doblete de doblete, ddd = doblete de doblete de doblete, dt = doblete de triplete, td = triplete de doblete, tt = triplete de triplete y m = multiplete.

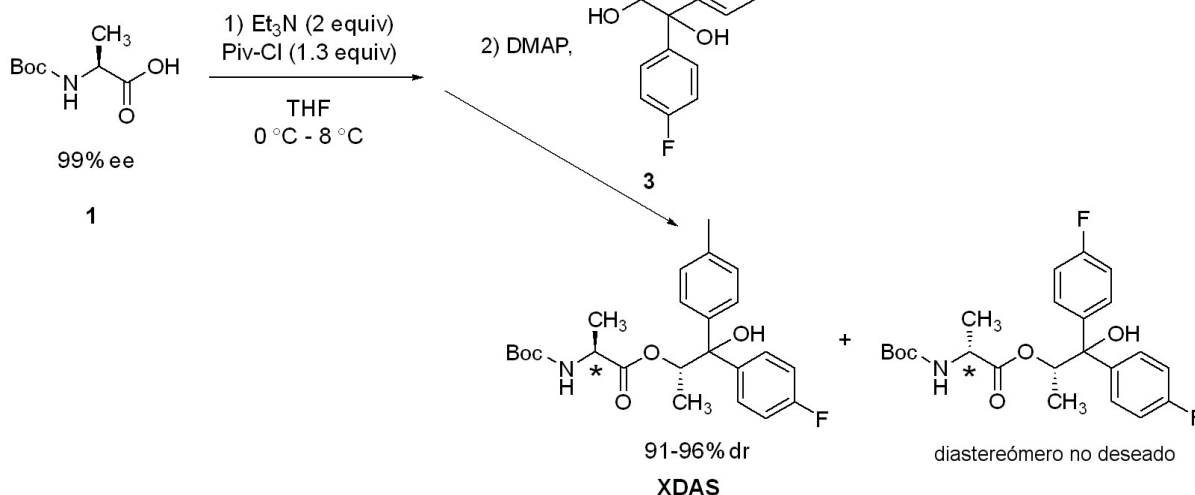
El análisis por HPLC-MS se llevó a cabo con elución en gradiente. Se realizó cromatografía líquida de media o alta presión (MPLC o HPLC) con columnas de gel de sílice tanto en fase normal como en fase inversa.

Síntesis antigua

El anhídrido mixto de Boc-alanina se forma por tratamiento con un cloruro de ácido, en este ejemplo particular, cloruro de pivaloilo. El diol 3 reacciona a continuación para formar XDAS con un rendimiento en matraz de un 88-91 %. Durante este proceso, se observa hasta un 10 % de racemización.

5

10



Nueva síntesis

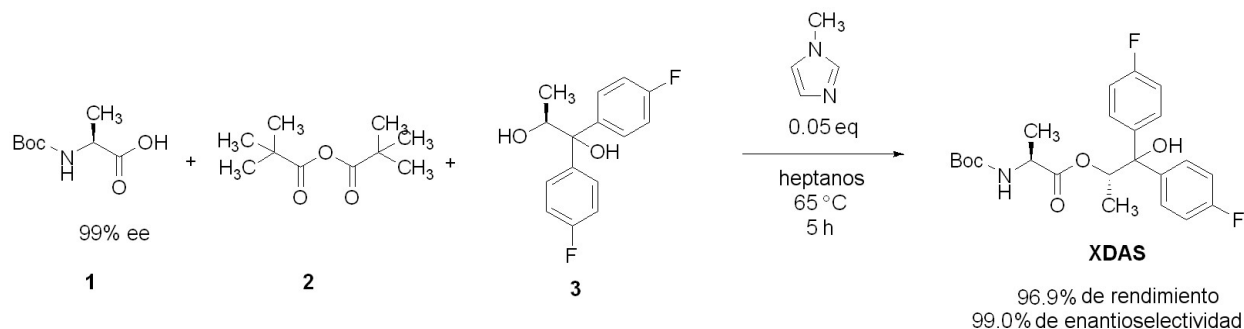
15

Se ha desarrollado la ruta sintética para acceder a XDAS y se muestra en el Esquema 1. En este nuevo proceso, se hace reaccionar Boc-alanina con diol 3 en presencia de anhídrido piválico 2 y *N*-metilimidazol para formar XDAS con un rendimiento excelente, rendimiento en matraz de un 96.9 %, 99 % ee y una diastereoselectividad en matraz excelente de >99.0 % de.

20

Esquema 1. Un nuevo proceso para la preparación de XDAS utilizando anhídrido piválico como reactivo de acoplamiento

25



Procedimiento experimental

30

35

A un matraz de fondo redondo de 4 bocas de 125 mL se añadieron diol (3.50 g, 3.36 g activo, 12.7 mmol), Boc-alanina (3.01 g, 15.89 mmol), heptanos (35 g), 1-metilimidazol (53 μL , 54 mg, 0.66 mmol, 5 % mol) y anhídrido piválico (3.85 mL, 3.54 g, 19 mmol). La suspensión se calentó hasta $65\text{ }^\circ\text{C}$ y el muestreo en la marca de las 5 h confirmó que la reacción había transcurrido hasta una conversión completa. Se dejó enfriar la reacción hasta la temperatura ambiente y se añadió THF (30 mL). La solución homogénea se enfrió hasta $0\text{ }^\circ\text{C}$ y se añadió H_2O (20 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con K_2CO_3 (2.52 g) disuelto en H_2O (24 g), y salmuera (1 x 20 mL). Los extractos orgánicos totales pesaron (92.11 g). Un ensayo en matraz por triplicado, utilizando un método externo, proporcionó un rendimiento del producto de 5.36 g (96.9 %). El material se utilizó tal cual.

Ciclos de reacción adicionales

número de ciclos	disolvente	catalizador	equiv Boc-Ala-OH	equiv Piv ₂ O	rendimiento de aislado	de aislado	rendimiento de crudo	de crudo
002	heptanos	4 % de DMAP	1.4	1.6	68%	99.3%		
021	heptanos	5% de NMI	1.4	1.5	78%	99.1%		
017	heptanos	5% de NMI	1.1	1.25	92%	99.0%		
015	heptanos	5% de NMI	1.1	1.3	78%	99.0%		
012	heptanos	5% de NMI	1.2	1.2	79%	99.0%		
009	heptanos	7% de NMI	1.3	1.5	85%	99.6%		
022	DCM	5% de NMI	1.1	1.3	x	x	97%	98.3%

Datos de caracterización por RMN de XDAS: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃-d) δ 7.47 – 7.39 (m, 2H), 7.39 – 7.30 (m, 2H), 6.99 – 6.86 (m, 4H), 5.87 (c, *J* = 6.3 Hz, 1H), 5.12 (d a, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.15 – 4.00 (m, 1H), 3.67 (s a, 1H), 1.35 (s, 9H), 1.14 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.86 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H).

Aunque se han ilustrado y descrito algunas realizaciones, un experto en la técnica, después de leer la memoria descriptiva anterior, puede efectuar cambios, sustituciones de equivalentes y otros tipos de alteraciones en los compuestos de la presente tecnología o sales, composiciones agrícolas, derivados, profármacos, metabolitos, tautómeros o mezclas racémicas de estos como se expone en la presente. Cada aspecto y realización descritos anteriormente también pueden haber incluido o incorporado en ellos variaciones o aspectos como los divulgados con respecto a cualquiera o todos los demás aspectos y realizaciones.

La presente tecnología tampoco se debe limitar en referencia a los aspectos particulares descritos en la presente, que pretenden ser ilustraciones únicas de aspectos individuales de la presente tecnología. Se pueden realizar muchas modificaciones y variaciones de esta presente tecnología sin apartarse de su naturaleza y alcance, como será evidente para los expertos en la técnica. Para los expertos en la técnica serán evidentes métodos equivalentes desde un punto de vista funcional comprendidos en el alcance de la presente tecnología, además de los enumerados en la presente, a partir de las descripciones anteriores. Se pretende que tales modificaciones y variaciones estén comprendidas en el alcance de las reivindicaciones adjuntas. Se debe entender que esta presente tecnología no se limita a métodos, reactivos, compuestos, composiciones, compuestos marcados o sistemas biológicos particulares, que, por supuesto, pueden variar. También se debe entender que la terminología utilizada en la presente tiene el fin de describir aspectos particulares únicamente y no se pretende que sea limitante. Por lo tanto, se pretende que la memoria descriptiva se considere únicamente ejemplar, con la amplitud, alcance y espíritu de la presente tecnología indicados únicamente por las reivindicaciones adjuntas, las definiciones en ellas y cualesquiera equivalentes de estas.

Las realizaciones, descritas ilustrativamente en la presente, se pueden poner en práctica de manera adecuada en ausencia de cualquier elemento o elementos, limitación o limitaciones, no divulgados específicamente en la presente. Así, por ejemplo, las expresiones “que comprende”, “que incluye”, “que contiene”, etc., se leerán de forma amplia y sin limitación. Además, los términos y

expresiones empleados en la presente se han utilizado como términos de descripción y no de limitación, y no hay intención en el uso de tales términos y expresiones de excluir ningún equivalente de las características mostradas y descritas o partes de estas, sino que se reconoce que son posibles varias modificaciones dentro del alcance de la tecnología reivindicada. Además, se entenderá que la frase “que consiste esencialmente en” incluye aquellos elementos enumerados específicamente y aquellos elementos adicionales que no afectan materialmente a las características básicas y novedosas de la tecnología reivindicada. La frase “que consiste en” excluye cualquier elemento no especificado.

Además, cuando las características o aspectos de la divulgación se describen en términos de grupos de Markush, los expertos en la técnica reconocerán que la divulgación también se describe por consiguiente en términos de cualquier miembro individual o subgrupo de miembros del grupo de Markush. Cada una de las especies más restringidas y los agrupamientos subgenéricos comprendidos en la divulgación genérica también forman parte de la presente tecnología. Esto incluye la descripción genérica de la presente tecnología con una condición o limitación negativa que elimina cualquier materia del género, independientemente de si el material escindido se menciona específicamente en la presente o no.

Todas las publicaciones, solicitudes de patente, patentes emitidas y otros documentos (por ejemplo, revistas, artículos y/o libros de texto) a los que se hace referencia en esta memoria descriptiva se incorporan a la presente por referencia como si se indicara específica e individualmente que cada publicación, solicitud de patente, patente emitida u otro documento individual se incorpora por referencia en su totalidad. Las definiciones que están contenidas en el texto incorporado por referencia se excluyen en la medida en que contradigan las definiciones de esta divulgación.

Se exponen otras realizaciones en las siguientes reivindicaciones, junto con el alcance completo de equivalentes a los que tienen derecho tales reivindicaciones.

Aunque la invención se ha mostrado y descrito en particular con referencia a una realización preferida y varias realizaciones alternativas, los expertos en la técnica relevante entenderán que se pueden realizar por consiguiente varios cambios en la forma y los detalles sin alejarse de la naturaleza y alcance de la invención.

Todas las referencias, patentes emitidas y solicitudes de patente citadas dentro del cuerpo de la presente memoria descriptiva se incorporan por la presente por referencia en su totalidad, a todos los efectos.