

SÍNTESIS DE DERIVADOS DE ÉSTER BORONATO Y USOS DE ESTOS

INCORPORACIÓN MEDIANTE REFERENCIA A CUALQUIER SOLICITUD PRIORITARIA

- 5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de Estados Unidos núm. 62/580343, presentada el 1 de noviembre de 2017, cuya descripción se incorpora a la presente como referencia en su totalidad.

ANTECEDENTES

CAMPO

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

DESCRIPCIÓN DE LA TÉCNICA RELACIONADA

- 15 Los antibióticos han sido herramientas efectivas en el tratamiento de enfermedades infecciosas durante los últimos cincuenta años. Desde el desarrollo de la terapia con antibióticos hasta fines de la década de 1980 hubo un control casi completo sobre las infecciones bacterianas en los países desarrollados. Sin embargo, en respuesta a la presión del uso de antibióticos, los mecanismos de resistencia múltiple se han generalizado y amenazan la
- 20 utilidad clínica de la terapia antibacteriana. El aumento de las cepas resistentes a los antibióticos ha sido particularmente común en los principales hospitales y centros de atención. Las consecuencias del aumento de las cepas resistentes incluyen una mayor morbilidad y mortalidad, una hospitalización más prolongada del paciente y un aumento en los costos del tratamiento.
- 25 Diversas bacterias han desarrollado enzimas desactivadoras de β -lactama, específicamente, las β -lactamasas, que contrarrestan la eficacia de los diversos antibióticos de β -lactama. Las β -

lactamasas pueden agruparse en 4 clases en base a sus secuencias de aminoácidos, específicamente, las clases Ambler A, B, C, y D. Las enzimas en las clases A, C, y D incluyen las β -lactamasas de serina del sitio activo, y las enzimas clase B, que se encuentran con menos frecuencia, dependen de Zn. Estas enzimas catalizan la degradación química de los

5 antibióticos β -lactámicos, lo que los hace inactivos. Algunas β -lactamasas pueden transferirse dentro y entre diversas cepas y especies bacterianas. La rápida propagación de la resistencia bacteriana y la evolución de las cepas multirresistentes limitan severamente las opciones de tratamiento con β -lactámicos disponibles.

El aumento de cepas de bacterias que expresan la β -lactamasa clase D tales como

10 *Acinetobacter baumannii* se ha convertido en una amenaza emergente resistente a múltiples fármacos. Las cepas de *A. baumannii* expresan β -lactamasas clase A, C y D. Las β -lactamasas clase D, como las familias OXA, son particularmente efectivas para destruir los antibióticos β -lactámicos de tipo carbapenemos, por ejemplo, imipenem, el componente activo de los carbapenemos de Primaxin® de Merck (Montefour, K.; y otros. Crit. Care Nurse 2008, 28,

15 15; Pérez, F. y otros. Expert Rev. Anti Infect. Ther. 2008, 6, 269; Bou, G.; Martínez-Beltrán, J. Antimicrob. Agents Chemother. 2000, 40, 428. 2006, 50, 2280; Bou, G. y otros, J. Antimicrob. Agents Chemother. 2000, 44, 1556). Esto ha impuesto una amenaza apremiante al uso efectivo de fármacos en esa categoría para tratar y prevenir infecciones bacterianas. De hecho, el número de β -lactamasas que se basan en serina catalogadas ha aumentado de menos

20 de diez en la década de 1970 a más de 300 variantes. Estos problemas fomentaron el desarrollo de cinco "generaciones" de cefalosporinas. Cuando se liberaron inicialmente en la práctica clínica, las cefalosporinas de amplio espectro resistieron la hidrólisis por las β -lactamasas clase A prevalentes, TEM-1 y SHV-1. Sin embargo, el desarrollo de cepas resistentes por la evolución de sustituciones de aminoácidos individuales en TEM-1 y SHV-1

25 dio como resultado la aparición del fenotipo de β -lactamasa de amplio espectro (BLEE).

Recientemente se han desarrollado nuevas β -lactamasas que hidrolizan la clase de antimicrobianos carbapenemos, que incluyen imipenem, biapenem, doripenem, meropenem y ertapenem, así como otros antibióticos β -lactámicos. Estas carbapenemasas pertenecen a las clases moleculares A, B, y D. Las carbapenemasas clase A del tipo KPC predominan en

30 *Klebsiella pneumoniae* pero ahora también se informaron en otras *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*. La carbapenemasa KPC se describió

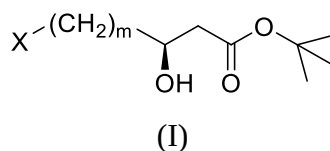
por primera vez en 1996 en Carolina del Norte, pero desde entonces se ha difundido ampliamente en los Estados Unidos. Ha sido particularmente problemático en el área de la ciudad de Nueva York, donde se han informado varios informes de propagación dentro de los principales hospitales y la morbilidad de pacientes. Estas enzimas también se han informado recientemente en Francia, Grecia, Suecia, Reino Unido, y recientemente se ha informado un brote en Alemania. El tratamiento de cepas resistentes con carbapenemos puede asociarse con malos resultados.

Otro mecanismo de resistencia a carbapenemos mediada por β -lactamasa implica la combinación de mecanismos de permeabilidad o eflujo combinados con sobreproducción de beta-lactamasas. Un ejemplo es la pérdida de una porina combinada en la sobreproducción de ampC beta-lactamasa que da como resultado la resistencia al imipenem en *Pseudomonas aeruginosa*. La sobreexpresión de la bomba de eflujo combinada con sobreproducción de la β -lactamasa ampC también puede dar como resultado resistencia a un carbapenemo como el meropenemo.

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

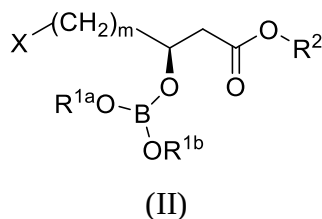
SUMARIO

Algunas modalidades se refieren a un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (I):



o una sal de este, en donde X es un halógeno y m es un número entero entre 2 y 6.

Algunas modalidades se relacionan con un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (II):



o una sal de éstos, en donde:

5 X es halógeno,

m es un número entero entre 2 y 6,

cada R^{1a} y R^{1b} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en un C_1 - C_{12} alquilo sustituido opcionalmente, C_3 - C_8 cicloalquilo sustituido opcionalmente, C_2 - C_{12} alquenilo sustituido opcionalmente, C_2 - C_{12} alquinilo sustituido opcionalmente, arilo sustituido
10 opcionalmente y heteroarilo sustituido opcionalmente, o

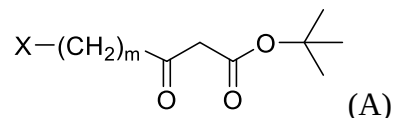
R^{1a} y R^{1b} junto con los átomos intermedios forman opcionalmente un anillo de éster de boro de 5-7 miembros, y

R^2 se selecciona del grupo que consiste en un C_1 - C_{12} alquilo sustituido opcionalmente, C_3 - C_8 cicloalquilo sustituido opcionalmente, C_2 - C_{12} alquenilo sustituido opcionalmente, C_2 - C_{12} alquinilo sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente y heteroarilo sustituido
15 opcionalmente.

Algunas modalidades se refieren a un método para preparar un compuesto de la Fórmula (B), que comprende las etapas de:

reducción del grupo cetona del compuesto cetoéster de la fórmula (A):

20



para formar un compuesto de la Fórmula (B):



Algunas modalidades se refieren al método A para preparar un compuesto de la Fórmula (C), que comprende:

hacer reaccionar un compuesto de boronato $B(OR^{4a})(OR^{4b})(OR^{4c})$ con un compuesto de la Fórmula (B-1)

$$\text{X}-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^2$$

(B-1)

para formar el compuesto de la Fórmula (C)

$$\begin{array}{c} \text{X}-(\text{CH}_2)_m \\ | \\ \text{O} \\ | \\ \text{R}^{4a}\text{O}-\text{B} \\ | \\ \text{OR}^{4b} \end{array} \quad \begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ | \\ \text{CH} \\ | \\ \text{C}=\text{O} \\ | \\ \text{OR}^2 \end{array}$$

(C)

en donde:

X es un halógeno,

20 m es un número entero entre 2 y 6,

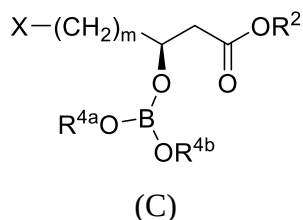
- 5 R^{4a} y R^{4b} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en un C₁-C₁₂ alquilo sustituido opcionalmente, C₃-C₈ cicloalquilo sustituido opcionalmente, C₂-C₁₂ alquenilo sustituido opcionalmente, C₂-C₁₂ alquinilo sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente y heteroarilo sustituido opcionalmente, o

10 R^{4a} y R^{4b} junto con los átomos intermedios forman opcionalmente un anillo de éster de boro de 5-8 miembros; y

R^{4c} se selecciona del grupo que consiste en un C₁-C₁₂ alquilo sustituido opcionalmente, C₃-C₈ cicloalquilo sustituido opcionalmente, C₂-C₁₂ alquenilo sustituido opcionalmente, C₂-C₁₂ alquinilo sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente y heteroarilo sustituido opcionalmente.

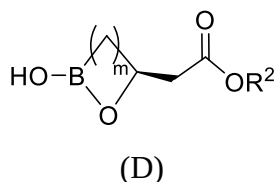
- 15 Algunas modalidades se refieren a un método para preparar un compuesto de la Fórmula (D),
que comprende:

hacer reaccionar magnesio con un compuesto de la Fórmula (C):



para formar un primer intermedio de la reacción, e

hidrolizar el primer intermedio de la reacción para formar el compuesto de la Fórmula (D):



en donde:

5 X es un halógeno,

m es un número entero entre 2 y 6, y

R² se selecciona del grupo que consiste en un C₁-C₁₂ alquilo sustituido opcionalmente, C₃-C₈ cicloalquilo sustituido opcionalmente, C₂-C₁₂ alquenilo sustituido opcionalmente, C₂-C₁₂ alquinilo sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente y heteroarilo sustituido
10 opcionalmente, y

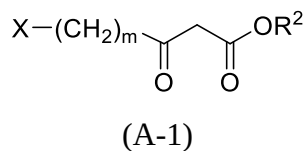
cada R^{4a} y R^{4b} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en un C₁-C₁₂ alquilo sustituido opcionalmente, C₃-C₈ cicloalquilo sustituido opcionalmente, C₂-C₁₂ alquenilo sustituido opcionalmente, C₂-C₁₂ alquinilo sustituido opcionalmente, arilo sustituido
opcionalmente y heteroarilo sustituido opcionalmente, o

15 R^{4a} y R^{4b} junto con los átomos intermedios forman opcionalmente un anillo de éster de boro de 5-8 miembros.

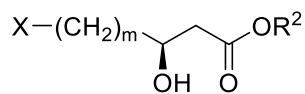
Algunas modalidades se refieren a un método para preparar un compuesto de la Fórmula (E), que comprende

reducir el grupo cetona de un compuesto cetoéster de la Fórmula (A-1),

20

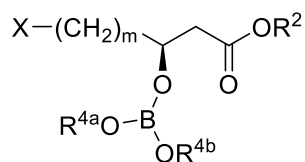


para formar un compuesto de la Fórmula (B-1),



(B-1)

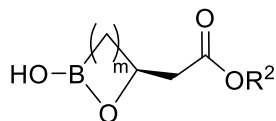
- 5 hacer reaccionar un compuesto de boronato $\text{B}(\text{OR}^{4a})(\text{OR}^{4b})(\text{OR}^{4c})$ con el compuesto de la Fórmula (B) para formar un compuesto de la Fórmula (C),



(C)

- 10 hacer reaccionar magnesio con el compuesto de la Fórmula (C) para formar un primer intermedio de la reacción,

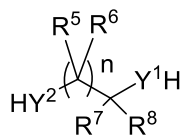
hidrolizar el primer intermedio de la reacción para formar un compuesto de la Fórmula (D),



(D)

15

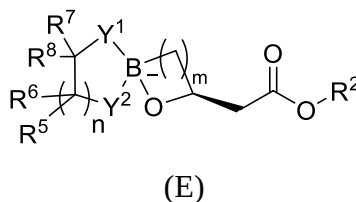
hacer reaccionar el compuesto de la Fórmula (D) con un agente de formación de complejo de la Fórmula (CL)



(CL)

20

para formar el compuesto de la Fórmula (E):



5

en donde:

X es un halógeno,

m es un número entero entre 2 y 6,

n es un número entero entre 0 y 6,

10 Y^1 es O o $N^+R^9R^{10}$,

Y^2 es O o NR^{11} ;

R^2 se selecciona del grupo que consiste en un C_1 - C_{12} alquilo sustituido opcionalmente, C_3 - C_8 cicloalquilo sustituido opcionalmente, C_2 - C_{12} alqueno sustituido opcionalmente, C_2 - C_{12} alquino sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente y heteroarilo sustituido
15 opcionalmente, y

cada R^5 y R^6 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, fenilo sustituido opcionalmente y C_{1-4} alquilo sustituido opcionalmente, o R^5 y R^6 junto con el átomo al que están unidos, forman $=O$;

cada R^7 y R^8 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, fenilo sustituido
20 opcionalmente y C_{1-4} alquilo sustituido opcionalmente, o R^5 y R^7 junto con el átomo al que están unidos forman un anillo arilo o heteroarilo; o R^7 y R^8 junto con el átomo al que están unidos, forman $=O$; y

cada R^9 , R^{10} , y R^{11} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, fenilo sustituido opcionalmente y C_{1-4} alquilo sustituido opcionalmente.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La figura 1 muestra la biorreducción del Compuesto 1 mediante el uso de un sistema de alcohol deshidrogenasa a pH 6.5 y pH 7.5.

La figura 2 muestra el progreso de la reacción de biorreducción con un sistema de
5 regeneración de GDH/glucosa.

La figura 3 muestra el progreso de la reacción de biorreducción con un sistema IPA.

La figura 4 muestra el efecto de la acetona en la reducción del Compuesto 1.

La figura 5 muestra el efecto de la eliminación de acetona sobre la reacción de reducción del Compuesto 1.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA MODALIDAD PREFERENTE

Numerosas referencias se citan en la presente descripción. Las referencias que se citan en la presente descripción, que incluyen las patentes de Estados Unidos que se citan en la presente descripción, se considerarán incorporadas como referencia en su totalidad en la presente descripción.

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

20 Donde los compuestos descritos en la presente descripción tienen al menos un centro quiral, pueden existir como enantiómeros y diastereómeros individuales o como mezclas de tales isómeros, que incluye los racematos. La separación de los isómeros individuales o la síntesis selectiva de los isómeros individuales se logra mediante la aplicación de diversos métodos que se conocen bien por los profesionales de la materia. A menos que se indique lo contrario,
25 todos dichos isómeros y mezclas de estos se incluyen en el alcance de los compuestos descritos en la presente descripción. Además, los compuestos descritos en la presente

descripción pueden existir en una o más formas cristalinas o amorfas. A menos que se indique lo contrario, todas dichas formas se incluyen en el alcance de los compuestos descritos en la presente descripción, que incluye las formas polimórficas. Además, algunos de los compuestos descritos en la presente descripción pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o solventes orgánicos comunes. A menos que se indique lo contrario, dichos solvatos se incluyen en el alcance de los compuestos descritos en la presente descripción. Además, en algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente descripción pueden formar oligómeros y otros polímeros de orden superior.

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

Los isótopos pueden estar presentes en los compuestos descritos. Cada elemento químico como se representa en una estructura compuesta puede incluir cualquier isótopo de dicho elemento. Por ejemplo, en una estructura compuesta, un átomo de hidrógeno puede revelarse explícitamente o entenderse que está presente en el compuesto. En cualquier posición del compuesto en la que pueda estar presente un átomo de hidrógeno, el átomo de hidrógeno puede ser cualquier isótopo de hidrógeno, que incluye pero no se limita a hidrógeno-1 (protio) e hidrógeno-2 (deuterio). Por lo tanto, la referencia en la presente descripción a un compuesto abarca todas las formas isotópicas potenciales a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

Definiciones

Como se usa en la presente descripción, las abreviaturas del ligando se definen como sigue.

(S)-BINA = (S)- Bifenilindanona A

(R)-BINAP = (R)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo

(R)-H₈-BINAP = (R)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-5,5',6,6',7,7',8,8'-octahidro-1,1'-binaftilo

(R)- SegPhos = (R)-(+)-5,5'-bis(difenilfosfino)-4,4'-bi-1,3-benzodioxol

(R)-DM-SegPhos = (R)-(+)-5,5'-bis[di(3,5-xilil)fosfino]-4,4'-bi-1,3-benzodioxol

(S)-SegPhos = (S)-(-)-5,5'-bis(difenilfosfino)-4,4'-bi-1,3-benzodioxol

5 (R)-tolil-BINAP = (R)-(+)-2,2'-bis(di-p-tolilfosfino)-1,1'-binaftilo

(R)-xilil-BINAP = (R)-(+)-2,2'-bis(di(3,5-xilil)fosfino)-1,1'-binaftilo

(S)-tolil-BINAP = (S)-(-)-2,2'-p-tolil-fosfino)-1,1'-binaftilo

(S)-BINAFAANO = (R,R)-1,2-bis[(R)-4,5-dihidro-3H-binafto(1,2-c:2',1'-e) fosfepino]benceno

(S)-PhanePhos = (S)-(+)-4,12-bis(difenilfosfino)-[2.2]-paraciclofano

10 JosiPhos-2-1 = (R)-1-[(SP)-2-(difenilfosfino)ferrocenil]etil-di-terc-butilfosfina

(R)-SolPhos SL-A001-1 = (R)-7,7'-bis(difenilfosfino)-3,3',4,4'-tetrahidro-4,4'-dimetil-8,8'-bi(2H-1,4-benzoxazina)

(S)-MeOBiPhep = (S)-(-)-2,2'-bis(difenilfosfino)-6,6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo,

(S)-P-Fos = (S)-(-)-2,2',6,6'-tetrametoxi-4,4'-bis(difenilfosfino)-3,3'-bipiridina

15 (S)-(+)-DTBM-SEGPHOS = (S)-(+)-5,5'-bis[di(3,5-di-terc-butil-4-metoxifenil)fosfino]-4,4'-bi-1,3-benzodioxol

"Solvato" se refiere al compuesto formado por la interacción de un solvente y un compuesto descrito en la presente descripción o una sal de este. Los solvatos adecuados son solvatos farmacéuticamente aceptables que incluyen hidratos.

20 El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales que mantienen las propiedades y la efectividad biológica de un compuesto y, que no son biológicamente o de otra manera inconvenientes para su uso en un agente farmacéutico. En muchos casos, los compuestos descritos en la presente descripción son capaces de formar sales ácidas y/o

básicas en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a estos. Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables pueden formarse con ácidos inorgánicos y orgánicos. Los ácidos inorgánicos de los cuales pueden derivarse las sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares. Los ácidos orgánicos de los cuales pueden derivarse las sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, y similares. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables pueden formarse con bases inorgánicas y orgánicas. Las bases inorgánicas de las cuales pueden derivarse las sales incluyen, por ejemplo, sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio, y similares; son particularmente preferentes las sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. Las bases orgánicas de las cuales pueden derivarse las sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias, y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, resinas básicas de intercambio iónico, y similares, específicamente tales como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, y etanolamina. Muchas de dichas sales son conocidas en la materia, como se describe en el documento núm. WO 87/05297, Johnston y otros, publicado el 11 de septiembre de 1987 (incorporado como referencia en la presente descripción en su totalidad).

Como se usa en la presente descripción, “C_a a C_b” o “C_{a-b}” en el cual “a” y “b” son números enteros se refieren al número de átomos de carbono en el grupo especificado. Es decir, el grupo puede contener de “a” a “b”, inclusive, átomos de carbono. Así, por ejemplo, un grupo “C₁ a C₄ alquilo” o “C₁₋₄ alquilo” se refiere a todos los grupos alquilo que tienen de 1 a 4 carbonos, es decir, CH₃-, CH₃CH₂-, CH₃CH₂CH₂-, (CH₃)₂CH-, CH₃CH₂CH₂CH₂-, CH₃CH₂CH(CH₃)- y (CH₃)₃C-.

El término "halógeno" o "halo", como se usa en la presente descripción, significa cualquiera de los átomos radioestables de la columna 7 de la Tabla Periódica de los Elementos, *por ejemplo*, flúor, cloro, bromo, o yodo, con flúor y cloro siendo preferentes.

Como se usa en la presente descripción, "alquilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que está completamente saturada (es decir, no contiene dobles o triples enlaces). El grupo alquilo puede tener de 1 a 20 átomos de carbono (siempre que aparezca en la presente descripción, un intervalo numérico como "de 1 a 20" se refiere a cada número entero en el intervalo dado; *por ejemplo*, "de 1 a 20 átomos de carbono" significa que el grupo alquilo puede consistir en 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, *etcétera*, hasta y que incluye 20 átomos de carbono, aunque la presente definición también cubre la aparición del término "alquilo" donde no se designa ningún intervalo numérico). El grupo alquilo puede ser también un alquilo de tamaño medio que tiene de 1 a 9 átomos de carbono. El grupo alquilo podría ser también un alquilo inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. El grupo alquilo puede designarse como "C₁₋₄ alquilo" o designaciones similares. A modo de ejemplo solamente, "C₁₋₄ alquilo" indica que existen de uno a cuatro átomos de carbono en la cadena del alquilo, es decir, la cadena del alquilo se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, y t-butilo. Los grupos alquilo típicos incluyen, pero no se limitan de ninguna manera a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo terciario, pentilo, hexilo, y similares.

Como se usa en la presente descripción, "alcoxi" se refiere a la fórmula -OR en donde R es un alquilo como se definió anteriormente, tal como "C₁₋₉ alcoxi", que incluye pero no se limita a metoxi, etoxi, n-propoxi, 1-metiletoxi (isopropoxi), n-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi, y terciobutoxi, y similares.

Como se usa en la presente descripción, "alquiltio" se refiere a la fórmula -SR en donde R es un alquilo como se definió anteriormente, tal como "C₁₋₉ alquiltio" y similares, que incluyen pero no se limitan a metilmercapto, etilmercapto, n-propilmercapto, 1-metiletilmercapto (isopropilmercapto), n-butilmercapto, iso-butilmercapto, sec-butilmercapto, terciobutilmercapto, y similares.

Como se usa en la presente descripción, "alquenilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que contiene uno o más dobles enlaces. El grupo alquenilo puede tener de 2 a 20 átomos de carbono, aunque la presente definición también cubre la aparición del término "alquenilo" donde no se designa ningún intervalo numérico. El grupo alquenilo también puede ser un alquenilo de tamaño medio que tiene de 2 a 9 átomos de carbono. El

grupo alquenilo también podría ser un alquenilo inferior que tiene de 2 a 4 átomos de carbono. El grupo alquenilo puede designarse como "C₂₋₄ alquenilo" o designaciones similares. Solo a modo de ejemplo, "C₂₋₄ alquenilo" indica que hay de dos a cuatro átomos de carbono en la cadena de alquenilo, es decir, la cadena de alquenilo se selecciona del grupo que consiste en

5 etenilo, propen-1-ilo, propen-2-ilo, propen-3-ilo, buten-1-ilo, buten-2-ilo, buten-3-ilo, buten-4-ilo, 1-metil-propen-1-ilo, 2-metil-propen-1-ilo, 1-etil-eten-1-ilo, 2-metil-propen-3-ilo, buta-1,3-dienilo, buta-1,2,-dienilo, y buta-1,2-dien-4-ilo. Los grupos alquenilo típicos incluyen, pero de ninguna manera se limitan a, etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, y hexenilo, y similares.

10 Como se usa en la presente descripción, "alquinilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que contiene uno o más triples enlaces. El grupo alquinilo puede tener de 2 a 20 átomos de carbono, aunque la presente definición también cubre la aparición del término "alquinilo" donde no se designa ningún intervalo numérico. El grupo alquinilo también puede ser un alquinilo de tamaño medio que tiene de 2 a 9 átomos de carbono. El grupo alquinilo

15 también podría ser un alquinilo inferior que tiene de 2 a 4 átomos de carbono. El grupo alquinilo puede designarse como "C₂₋₄ alquinilo" o designaciones similares. Solo a modo de ejemplo, "C₂₋₄ alquinilo" indica que hay de dos a cuatro átomos de carbono en la cadena de alquinilo, es decir, la cadena de alquinilo se selecciona del grupo que consiste en etinilo, propin-1-ilo, propin-2-ilo, butin-1-ilo, butin- 3-ilo, butin-4-ilo y 2-butinilo. Los grupos

20 alquinilo típicos incluyen, pero de ninguna manera se limitan a, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, y hexinilo, y similares.

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

25 principal. El grupo heteroalquilo puede tener de 1 a 20 átomos de carbono, aunque la presente definición también cubre la aparición del término "heteroalquilo" donde no se designa ningún intervalo numérico. El grupo heteroalquilo también puede ser un heteroalquilo de tamaño medio que tiene de 1 a 9 átomos de carbono. El grupo heteroalquilo también podría ser un heteroalquilo inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. El grupo heteroalquilo puede

30 designarse como "C₁₋₄ heteroalquilo" o designaciones similares. El grupo heteroalquilo puede contener uno o más heteroátomos. Solo a modo de ejemplo, "C₁₋₄ heteroalquilo" indica que

hay de uno a cuatro átomos de carbono en la cadena del heteroalquilo y adicionalmente uno o más heteroátomos en la cadena principal.

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

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

dimetil-etenileno, 1-metil-propenileno, 2-metil-propenileno, 3-metil-propenileno, 2-metil-propen-1,1-diilo y 2,2-dimetil-etén-1,1-diilo.

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

Como se usa en la presente descripción, "arilo" se refiere a un anillo o sistema de anillos aromático (es decir, dos o más anillos fusionados que comparten dos átomos de carbono
 10 adyacentes) que contiene solo carbono en la estructura del anillo. Cuando el arilo es un sistema de anillos, cada anillo en el sistema es aromático. El grupo arilo puede tener de 6 a 18 átomos de carbono, aunque la presente definición también cubre la aparición del término "arilo" donde no se designa ningún intervalo numérico. En algunas modalidades, el grupo arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono. El grupo arilo puede designarse como " C_{6-10} arilo",
 15 " C_6 o C_{10} arilo", o designaciones similares. Los ejemplos de grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftilo, azuleno, y antraceno.

Como se usa en la presente descripción, "ariloxi" y "ariltio" se refiere a RO- y RS-, en los que R es un arilo como se definió anteriormente, tal como " C_{6-10} ariloxi" o " C_{6-10} ariltio" y similares, que incluyen pero no se limitan a feniloxi.

20 Un "aralquilo" o "arilalquilo" es un grupo arilo conectado, como un sustituyente, a través de un grupo alquileo, tal como " C_{7-14} aralquilo" y similares, que incluyen pero no se limitan a bencilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo y naftilalquilo. En algunos casos, el grupo alquileo es un grupo alquileo inferior (es decir, un grupo C_{1-4} alquileo).

Como se usa en la presente descripción, "heteroarilo" se refiere a un anillo o sistema de
 25 anillos aromático (es decir, dos o más anillos fusionados que comparten dos átomos adyacentes) que contiene(n) uno o más heteroátomos, es decir, un elemento distinto del carbono, que incluye pero no se limita a, nitrógeno, oxígeno y azufre, en la estructura del anillo. Cuando el heteroarilo es un sistema de anillos, cada anillo del sistema es aromático. El grupo heteroarilo puede tener de 5-18 miembros del anillo (es decir, el número de átomos que

forman la estructura del anillo, que incluye los átomos de carbono y los heteroátomos), aunque la presente definición también cubre la aparición del término "heteroarilo" donde no se designa ningún intervalo numérico. En algunas modalidades, el grupo heteroarilo tiene de 5 a 10 miembros del anillo o de 5 a 7 miembros del anillo. El grupo heteroarilo puede designarse como "heteroarilo de 5-7 miembros", "heteroarilo de 5-10 miembros", o designaciones similares. Los ejemplos de anillos de heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, furilo, tienilo, ftalazinilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, quinolinilo, isoquinlinilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, indolilo, isoindolilo, y benzotienilo.

Un "heteroaralquilo" o "heteroarilalquilo" es un grupo heteroarilo conectado, como un sustituyente, a través de un grupo alquileo. Los ejemplos incluyen pero no se limitan a 2-tienilmetilo, 3-tienilmetilo, furilmetilo, tieniletilo, pirrolilalquilo, piridilalquilo, isoxazolilalquilo, e imidazolilalquilo. En algunos casos, el grupo alquileo es un grupo alquileo inferior (es decir, un grupo C_{1-4} alquileo).

Como se usa en la presente descripción, "carbociclilo" significa un anillo cíclico no aromático o sistema de anillos que solo contiene átomos de carbono en la cadena principal del sistema de anillos. Cuando el carbociclilo es un sistema de anillos, dos o más anillos pueden unirse de manera fusionada, puenteada o conectada por espiro. Los carbociclicos pueden tener cualquier grado de saturación siempre que al menos un anillo en un sistema de anillos no sea aromático. Por lo tanto, los carbociclicos incluyen cicloalquilos, cicloalquenos, y cicloalquinos. El grupo carbociclilo puede tener de 3 a 20 átomos de carbono, aunque la presente definición también cubre la aparición del término "carbociclilo" donde no se designa ningún intervalo numérico. El grupo carbociclilo también puede ser un carbociclilo de tamaño medio que tiene de 3 a 10 átomos de carbono. El grupo carbociclilo también podría ser un carbociclilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono. El grupo carbociclilo puede designarse como " C_{3-6} carbociclilo" o designaciones similares. Los ejemplos de anillos de carbociclilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, 2,3-dihidroindeno, biciclo[2.2.2]octanilo, adamantilo y espiro[4.4]nonanilo.

Un "(carbociclil)alquilo" es un grupo carbociclilo conectado, como un sustituyente, a través de un grupo alquileo, tal como "C₄₋₁₀ (carbociclil)alquilo" y similares, lo que incluye, pero no se limita a, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopropiletilo, ciclopropilbutilo, ciclobutiletilo, ciclopropilisopropilo, ciclopentilmetilo, ciclopentiletilo, ciclohexilmetilo, 5 ciclohexiletilo, cicloheptilmetilo, y similares. En algunos casos, el grupo alquileo es un grupo alquileo inferior.

Como se usa en la presente descripción, "cicloalquilo" significa un anillo o un sistema de anillos de carbociclilo completamente saturado. Los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo.

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

Como se usa en la presente descripción, "heterociclilo" significa un anillo o sistema de anillos cíclico no aromático que contiene al menos un heteroátomo en la estructura del anillo. Los 15 heterociclilos pueden unirse de manera fusionada, puenteada o espiro-conectada. Los heterociclilos pueden tener cualquier grado de saturación siempre que al menos un anillo en el sistema de anillos no sea aromático. El(los) heteroátomo(s) puede(n) estar presente(s) en un anillo no aromático o aromático en el sistema de anillos. El grupo heterociclilo puede tener de 3 a 20 miembros del anillo (es decir, el número de átomos que forman la estructura del anillo, 20 que incluye los átomos de carbono y los heteroátomos), aunque la presente definición también cubre la aparición del término "heterociclilo" donde no se designa ningún intervalo numérico. El grupo heterociclilo también puede ser un heterociclilo de tamaño medio que tiene de 3 a 10 miembros del anillo. El grupo heterociclilo también podría ser un heterociclilo que tiene de 3 a 6 miembros del anillo. El grupo heterociclilo puede designarse como "heterociclilo de 3-6 25 miembros" o designaciones similares. En los heterociclilos monocíclicos preferidos de seis miembros, el(los) heteroátomo(s) se selecciona(n) de uno a tres de O, N o S, y en los heterociclilos monocíclicos preferidos de cinco miembros, el(los) heteroátomo(s) se selecciona(n) de uno o dos heteroátomos seleccionados de O, N, o S. Los ejemplos de anillos de heterociclilo incluyen, pero no se limitan a, azepinilo, acridinilo, carbazolilo, cinolinilo, 30 dioxolanilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, morfolinilo, oxiranilo, oxepanilo, tiepanilo,

piperidinilo, piperazinilo, dioxopiperazinilo, pirrolidinilo, pirrolidonilo, pirrolidionilo, 4-piperidonilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, 1,3-dioxinilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxinilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-oxatiano, 1,4-oxatiano, 2*H*-1,2-oxazinilo, trioxanilo, hexahidro-1,3,5-triazinilo, 1,3-dioxolilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-ditio, 1,3-ditio, 5 isoxazolinilo, isoxazolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, oxazolidinonilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, 1,3-oxatiano, indolinilo, isoindolinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydropyranilo, tetrahydrothiophenilo, tetrahydrothiopyranilo, tetrahydro-1,4-thiazinilo, tiamorfolinilo, dihydrobenzofuranilo, benzimidazolidinilo, y tetrahydroquinoline.

Un "(heterocyclic)alkyl" es un grupo heterocyclico conectado, como un sustituyente, a través de un grupo alqueno. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, imidazolinylmethyl e indolinylethyl.

Como se usa en la presente descripción, "oxo" se refiere a =O.

Como se usa en la presente descripción, "acyl" se refiere a $-C(=O)R$, en donde R es hidrógeno, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₃₋₇ carbocyclico, C₆₋₁₀ arilo, heteroarilo de 5-10 miembros, y heterocyclico de 5-10 miembros, como se define en la presente descripción. Los ejemplos no limitantes incluyen formilo, acetilo, propanoilo, benzoilo y acilo.

Un grupo "O-carboxy" se refiere a un grupo $-OC(=O)R$ en donde R se selecciona de hidrógeno, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₃₋₇ carbocyclico, C₆₋₁₀ arilo, heteroarilo de 5-10 miembros, y heterocyclico de 5-10 miembros, como se define en la presente descripción.

Un grupo "C-carboxy" se refiere a un grupo $-C(=O)OR$ en donde R se selecciona de hidrógeno, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₃₋₇ carbocyclico, C₆₋₁₀ arilo, heteroarilo de 5-10 miembros y heterocyclico de 5-10 miembros, como se define en la presente descripción. Un ejemplo no limitante incluye carboxilo (es decir, $-C(=O)OH$).

Un grupo "cyano" se refiere a un grupo $-CN$.

Un grupo "cyanato" se refiere a un grupo $-OCN$.

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

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

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

Un grupo "sulfinilo" se refiere a un grupo " -S(=O)R " en donde R se selecciona de hidrógeno, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, C₃₋₇ carbociclilo, C₆₋₁₀ arilo, heteroarilo de 5-10 miembros y heterociclilo de 5-10 miembros, como se define en la presente descripción.

Un grupo "sulfonilo" se refiere a un grupo " $\text{-SO}_2\text{R}$ " en donde R se selecciona de hidrógeno, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, C₃₋₇ carbociclilo, C₆₋₁₀ arilo, heteroarilo de 5-10 miembros, y heterociclilo de 5-10 miembros, como se define en la presente descripción.

Un grupo "S-sulfonamido" se refiere a un grupo " $\text{-SO}_2\text{NR}_\text{A}\text{R}_\text{B}$ " en donde R_A y R_B cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, C₃₋₇ carbociclilo, C₆₋₁₀ arilo, heteroarilo de 5-10 miembros, y heterociclilo de 5-10 miembros, como se define en la presente descripción.

Un grupo "N-sulfonamido" se refiere a un grupo " $\text{-N(R}_\text{A})\text{SO}_2\text{R}_\text{B}$ " en donde R_A y R_B cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, C₃₋₇ carbociclilo, C₆₋₁₀ arilo, heteroarilo de 5-10 miembros, y heterociclilo de 5-10 miembros, como se define en la presente descripción.

Un grupo "O-carbamilo" se refiere a un grupo " $\text{-OC(=O)NR}_\text{A}\text{R}_\text{B}$ " en donde R_A y R_B cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, C₃₋₇ carbociclilo, C₆₋₁₀ arilo, heteroarilo de 5-10 miembros, y heterociclilo de 5-10 miembros, como se define en la presente descripción.

Un grupo "N-carbamilo" se refiere a un grupo " $\text{-N(R}_\text{A})\text{C(=O)OR}_\text{B}$ " en donde R_A y R_B cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, C₃₋₇ carbociclilo, C₆₋₁₀ arilo, heteroarilo de 5-10 miembros, y heterociclilo de 5-10 miembros, como se define en la presente descripción.

Un grupo "O-tiocarbamilo" se refiere a un grupo " $\text{-OC(=S)NR}_\text{A}\text{R}_\text{B}$ " en donde R_A y R_B cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{3-7} carbociclilo, C_{6-10} arilo, heteroarilo de 5-10 miembros, y heterociclilo de 5-10 miembros, como se define en la presente descripción.

- 5 Un grupo "N-tiocarbamilo" se refiere a un grupo " $\text{-N(R}_\text{A})\text{C(=S)OR}_\text{B}$ " en donde R_A y R_B cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{3-7} carbociclilo, C_{6-10} arilo, heteroarilo de 5-10 miembros, y heterociclilo de 5-10 miembros, como se define en la presente descripción.

- 10 Un grupo "C-amido" se refiere a un grupo " $\text{-C(=O)NR}_\text{A}\text{R}_\text{B}$ " en donde R_A y R_B cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{3-7} carbociclilo, C_{6-10} arilo, heteroarilo de 5-10 miembros, y heterociclilo de 5-10 miembros, como se define en la presente descripción.

- 15 Un grupo "N-amido" se refiere a un grupo " $\text{-N(R}_\text{A})\text{C(=O)R}_\text{B}$ " en donde R_A y R_B cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{3-7} carbociclilo, C_{6-10} arilo, heteroarilo de 5-10 miembros y heterociclilo de 5-10 miembros, como se define en la presente descripción.

- 20 Un grupo "amino" se refiere a un grupo " $\text{-NR}_\text{A}\text{R}_\text{B}$ " en donde R_A y R_B cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{3-7} carbociclilo, C_{6-10} arilo, heteroarilo de 5-10 miembros, y heterociclilo de 5-10 miembros, como se define en la presente descripción. Un ejemplo no limitante incluye un amino libre (es decir, -NH_2).

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

Un grupo "alcoxialquilo" se refiere a un grupo alcoxi conectado a través de un grupo alquilenos, tal como un " C_{2-8} alcoxialquilo" y similares.

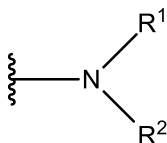
- 25 Como se usa en la presente descripción, un grupo sustituido se deriva de un grupo parental no sustituido en el cual se intercambió uno o más átomos de hidrógeno por otro átomo o grupo. A menos que se indique lo contrario, cuando se considera que un grupo está "sustituido", significa que el grupo se sustituye con uno o más sustituyentes seleccionados

independientemente de C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alquenilo, C₁-C₆ alquinilo, C₁-C₆ heteroalquilo, C₃-C₇ carbociclilo (opcionalmente sustituido con halo, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ haloalquilo, y C₁-C₆ haloalcoxi), C₃-C₇-carbocicilil-C₁-C₆-alquilo (opcionalmente sustituido con halo, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ haloalquilo, y C₁-C₆ haloalcoxi), heterociclilo de 5-10 miembros (opcionalmente sustituido con halo, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ haloalquilo, y C₁-C₆ haloalcoxi), heterocicilil-C₁-C₆-alquilo de 5-10 miembros (opcionalmente sustituido con halo, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ haloalquilo, y C₁-C₆ haloalcoxi), arilo (opcionalmente sustituido con halo, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ haloalquilo, y C₁-C₆ haloalcoxi), aril(C₁-C₆)alquilo (opcionalmente sustituido con halo, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ haloalquilo, y C₁-C₆ haloalcoxi), heteroarilo de 5-10 miembros (opcionalmente sustituido con halo, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ haloalquilo, y C₁-C₆ haloalcoxi), heteroaril(C₁-C₆)alquilo de 5-10 miembros (opcionalmente sustituido con halo, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ haloalquilo, y C₁-C₆ haloalcoxi), halo, ciano, hidroxilo, C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ alcoxi(C₁-C₆)alquilo (por ejemplo, éter), ariloxi, sulfidrilo (mercapto), halo(C₁-C₆)alquilo (por ejemplo, -CF₃), halo(C₁-C₆)alcoxi (por ejemplo, -OCF₃), C₁-C₆ alquiltio, ariltio, amino, amino(C₁-C₆)alquilo, nitro, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, C-carboxi, O-carboxi, acilo, cianato, isocianato, tiocianato, isotiocianato, sulfinilo, sulfonilo, y oxo (=O). Donde quiera que un grupo se describa como "opcionalmente sustituido" ese grupo puede sustituirse con los sustituyentes anteriores.

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

Cuando se dice que dos grupos R forman un anillo (por ejemplo, un anillo de carbociclilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo) "junto con el átomo al que están unidos", se entiende que la unidad colectiva del átomo y los dos grupos R son el anillo mencionado. El anillo no está de

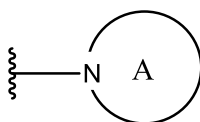
cualquier otra manera limitado por la definición de cada grupo R cuando se toma individualmente. Por ejemplo, cuando está presente la subestructura siguiente:



5

y R^1 y R^2 se definen como seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo, o R^1 y R^2 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heteroarilo, se entiende que R^1 y R^2 pueden seleccionarse de hidrógeno o alquilo, o alternatively, la subestructura tiene la estructura:

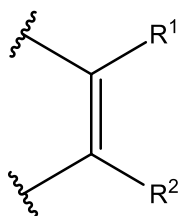
10



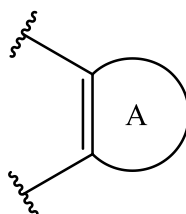
donde el anillo A es un anillo de heteroarilo que contiene el nitrógeno representado.

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

20



y R^1 y R^2 se definen como seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo, o R^1 y R^2 junto con los átomos a los que están unidos forman un arilo o

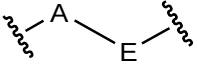


carbociclilo, se entiende que R^1 y R^2 pueden seleccionarse de hidrógeno o alquilo, o alternativamente, la subestructura tiene la estructura:

5

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

Donde un sustituyente se representa como un diradical (*es decir*, tiene dos puntos de unión al resto de la molécula), debe entenderse que el sustituyente puede unirse en cualquier configuración direccional a menos que se indique lo contrario. Así, por ejemplo, un

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

El "grupo saliente" o "LG", como se usa en la presente descripción, se refiere a cualquier átomo o resto que es capaz de ser desplazado por otro átomo o resto en una reacción química. Más específicamente, en algunas modalidades, el "grupo saliente" se refiere al átomo o resto que se desplaza en una reacción de sustitución nucleófila. En algunas modalidades, los "grupos salientes" son cualesquiera átomos o restos que son bases conjugadas de ácidos fuertes. Los ejemplos de grupos salientes adecuados incluyen, pero no se limitan a, tosilatos y halógenos. Pueden encontrarse características no limitantes y ejemplos de grupos salientes, por ejemplo en Organic Chemistry, 2^{da} ed., Francis Carey (1992), páginas 328-331; Introduction to Organic Chemistry, 2^{da} ed., Andrew Streitwieser y Clayton Heathcock (1981), páginas 169-171; y Organic Chemistry, 5^{ta} ed., John McMurry (2000), páginas 398 y 408; todos los cuales se incorporan en la presente descripción como referencia con el propósito limitado de revelar características y ejemplos de grupos salientes.

A menos que se defina de cualquier otra manera, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente descripción tienen el mismo significado que el comprendido comúnmente por un experto en la materia a la que pertenecen las modalidades. Aunque algunos métodos y materiales similares o equivalentes a aquellos descritos en la presente descripción pueden usarse también en la práctica o las pruebas de las modalidades, los materiales y métodos preferidos se describen ahora. Todas las publicaciones mencionadas en la presente se incorporan como referencia para revelar y describir los métodos y/o materiales en relación con las publicaciones que se citan.

Grupos de protección

En algunas circunstancias, una reacción química puede necesitar realizarse selectivamente en un sitio reactivo en un compuesto multifuncional. Uno de dichos métodos que es útil para lograr tal selectividad es bloquear temporalmente uno o más sitios reactivos en el compuesto multifuncional con un grupo de protección. Dicho método a menudo se denomina "proteger" el grupo funcional. Muchos grupos de protección se conocen en la materia. Véase, por ejemplo, Greene y otros, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Tercera Edición. (John Wiley & Sons, Inc. 1999), incorporado como referencia en su totalidad en la presente descripción; Wutz y otros, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, Cuarta Edición. (John Wiley & Sons, Inc., 2007), incorporado como referencia en su totalidad en la presente descripción. Cuando más de un sitio reactivo en un compuesto multifuncional requiere protección, o cuando se prepara un compuesto que poseerá más de un grupo funcional protegido, es importante usar grupos de protección ortogonales. Los grupos de protección son ortogonales si son susceptibles de eliminación selectiva.

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

Los grupos de protección adecuados para proteger aminas incluyen: carbamatos tales como carbamatos de alquilo que incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, sec-butilo, pentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, nonilo, decanilo e isómeros configuracionales de estos; 9-fluorenilmetilo; 9-(2-sulfo)fluorenilmetilo; 9-(2,7-dibromo)fluorenilmetilo; 17-

tetrabenzo[a,c,g,i]flurenilmetilo; 2-cloro-3-indenilmetilo; benz[f]inden-3-ilmetilo; 2,7-di-t-butil[9-(10,10-dioxo-10,10,10,10-tetrahidrotioxantil)]metilo; 1,1-dioxobenzo[b]tiofeno-2-ilmetilo; carbamatos de etilo sustituidos tales como 2,2,2-tricloroetilo; 2-trimetilsililetilo; 2-feniletilo; 1-(1-adamantil)-1-metiletilo; 2-cloroetilo; 1,1-dimetil-2-haloetilo; 1,1-dimetil,2,2-dibromoetilo; 1,1-dimetil-2,2,2-tricloroetilo; 1-metil-1-(4-bifenilil)etilo; 1-(3,5-di-t-butilfenil)-1-metiletilo; 2-(2'-y 4'-pidil)etilo; N-(2-pivaloilamino)-1,1-dimetiletilo; 2-[(2-nitrofenil)ditio]-1-feniletilo; 2-(N, N,-diciclohexilcarboxamido)etilo; t-butilo; 1-adamantilo; 2-adamantilo; vinilo; alilo; 1-isopropilalilo; cinamilo; 4-nitrocinamilo; 3-(3'-piridiol)prop-2-enilo; 8-quinolilo; N-hidroxipiperidinilo; alquiditio; bencilo; p-metoxibencilo; p-nitrobencilo; p-bromobencilo; p-clorobencilo; 2,4-diclorobencilo; 4-metilsulfinilbencilo; 9-antrilmetilo; difenilmetilo; 2-metiltioetilo; 2-metilsulfoniletilo; 2-(p-toluenosulfonil)etilo; [2-(1,3-ditianil)]metilo; 4-metiltiofenilo; 2,4-dimetiltiofenilo; 2-fosfonioetilo; 1-metil-1-(trifenilfosfonio)etilo; 1,1-dimetil-2-cianoetilo; 2-dansiletilo; 2-(4-nitrofenil)etilo; 4-fenilacetoxibencilo; 4-azidobencilo; 4-azidometoxibencilo; m-cloro-p-aciloxibencilo; p-(dihidroxiboril)bencilo; 5-benzoisoxazolilmetilo; 2-(trifluorometil)-6-cromonilmetilo; m-nitrofenilo; 3,5-dimetoxibencilo; 1-metil-1-(3,5-dimetoxifenil)etilo; α -metilnitropiperonilo; o-nitrobencilo; 3,4-dimetoxi-6-nitrobencilo; fenil(o-nitrofenil)metilo; 2-(2-nitrofenil)etilo; 6-nitroveratrilo; 4-metoxifenacilo; 3',5'-dimetoxibenzoína; derivados de fenotiazinil-(10)-carbonilo; N'-p-toluenosulfonilaminocarbonilo; N'-fenilaminotiocarbonilo; t-amilo; S-bencil tiocarbamato; butinilo; p-cianobencilo; ciclobutilo; ciclohexilo; ciclopentilo; ciclopropilmetilo; p-diciloxibencilo; diisopropilmetilo; 2,2-dimetoxycarbonilvinilo; o-(N',N'-dimetilcarboxamido)bencilo; 1,1-dimetil-3-(N',N'-dimetilcarboxamido)propilo; 1,1-dimetilpropinilo; di(2-piridil)metilo; 2-furanilmetilo; 2-yodoetilo; isobornilo; isobutilo; isonicotinilo; p-(p'-metoxifenilazo)bencilo; 1-metilciclobutilo; 1-metilciclohexilo; 1-metil-1-ciclopropilmetilo; 1-metil-1-(p-fenilazofenil)etilo; 1-metil-1-feniletilo; 1-metil-1-(4'-piridil)etilo; fenilo; p-(fenilazo)bencilo; 2,4,6-tri-t-butilfenilo; 4- (trimetilamonio)bencilo; 2,4,6-trimetilbencilo; y otros carbamatos similares; amidas, que incluyen, pero no se limitan a, formilo, acetilo, cloroacetilo, tricloroacetilo, trifluoroacetilo, fenilacetilo, propionilo, 3-fenilpropionilo, 4-pentenoilo, picolinoilo, 3-piridilcarboxamida, benzoilfenilalanilo, benzoílo, p-fenilbenzoilo, amidas cuya escisión se induce por la reducción de grupos nitro, tales como o-nitrofenilacetilo, o-nitrofenoxiacetilo, 3-(o-nitrofenil)propionilo, 2-metil-2-(o-nitrofenoxi)propionilo, 3-metil-3-nitrobutirilo, o-nitrocinamoilo, o -nitrobenzoilo, y 3-(4-t-

butil-2,6-dinitrofenil)-2,2-dimetilpropionilo; amidas cuya escisión se induce por la liberación de un alcohol, como o-(benzoiloximetil)benzoilo, (2-acetoximetil)benzoilo, 2-[(t-butildifenilsiloxi)metil]benzoilo, 3-(3',6'-dioxo-2',4',5'-trimetilciclohexa-1',4'-dieno-3,3-dimetilpropionilo, y o-hidroxi-trans-cinamoil; amidas cuya escisión se induce por otras
 5 reacciones químicas, como 2-metil-2-(o-fenilazofenoxi)propionilo, 4-clorobutirilo, acetoacetilo, 3-(p-hidroxifenil)propionilo, (N'-ditiobenciloxycarbonilamino)acetilo, N-acetilmetionina y 4,5-difenil-3-oxazolin-2-ona; derivados de imidas cíclicas tales como N-ftaloilo, N-tetracloroftaloilo, N-4-nitroftaloilo, N-ditiasuccinoilo, N-2,3-difenilmaleoilo, N-2,5-dimetilpirrolilo N-2,5-bis(triisopropilsiloxi)pirrolilo, aducto de N-1,1,4,4-
 10 tetrametildisililazaciclopentano, N-1,1,3,3,-tetrametil-1,3-disilaisoindolilo, 1,3-dimetil-1,3,5-triazaciclohexano-2-ona 5-sustituido, 1,3-dibencil-1,3,5-triazaciclohexan-2-ona 5 sustituido, 3,5-dinitro-4-piridonil 1-sustituido, y 1,3,5-dioxazinilo; derivados de N-alquilo y N-arilo, tales como N-metilo, N-t-butilo, N-alilo, N-[2-(trimetilsilil)etoxi]metilo, N-3-acetoxipropilo, N-cianometilo, N-(1-isopropil-4-nitro-2-oxo-3-pirrolin-3-ilo), N-2,4-dimetoxibencilo, N-2-
 15 azanorbornenilo, N-2,4-dinitrofenilo, sales de amonio cuaternario, N-bencilo, N-4-metoxibencilo, N-2,4-dimetoxibencilo, N-2-hidroxibencilo, N-difenilmetilo, N-bis(4-metoxifenil)metilo, N-5-dibenzosuberilo, N-trifenilmetilo, N-(4-metoxifenil)duifenilmetilo, N-9-fenilfluorenilo, N-ferrocenilmetilo y N'-óxido de N-2-picolilamina; derivados de imina, tales como N-1,1-dimetiltiometileno, N-bencilideno, Np-metoxibencilidina, N-
 20 difenilmetileno, N-[(2-piridil)mesitil]metileno, N-(N',N'-dimetilaminometileno), N-(N',N'-dibencilaminometileno), N-(N'-t-butilaminometileno), N,N'-isopropilideno, N-p-nitrobencilideno, N-salicilideno, N-5-clorosalicilideno, N-(5-cloro-2-hidroxifenil)fenilmetileno, N-ciclohexilideno y N-t-butilideno; derivados de enamina, como N-(5,5-dimetil-3-oxo-1-ciclohexenilo), N-2,7-dicloro-9-fluorenilmetileno, N-2-(4,4-dimetil-
 25 2,6-dioxociclohexiliden)etilo, N-4,4,4-trifluoro-3-oxo-1-butenilo, y N-1-isopropil-4-nitro-2-oxo-3-pirrolin-3-ilo; y derivados de N-heteroátomo tales como N-metal, N-borano, ácido N-difenilborínico, ácido N-dietilborínico, ácido N-difloroborínico, ácido N,N'-3,5-bis(trifluorometil)fenilborónico, N-[fenil(pentacarbonilcromo-o-tungsteno)]carbonilo, quelatos de N-cobre, quelatos de N-zinc, y derivados de 18-corona-6, derivados de N-N como
 30 N-nitro, N-nitroso, N-óxido y derivados de triazeno, derivados de N-P tales como N-difenilfosfinilo, N-dimetiltiofosfinilo, N-difeniltiofosfinilo, N-dialquilfosforilo, N-dibencilfosforilo, N-difenilfosforilo y derivados de iminotrifenilfosforan, derivados de N-Si,

- derivados de N-sulfenil, como N-bencenosulfonilo, N-o-nitrobencenosulfonilo, N-2,4-dinitrobencenosulfenilo, N-pentaclorobencenosulfenilo, N-2-nitro-4-metoxibencenosulfenilo, N-trifenilmetilsulfenilo, N-1-(2,2,2-trifluoro-1,1-difenil)etilsulfenilo y N-3-nitro-2-piridinasulfenilo, y/o derivados de N-sulfonilo tales como N-p-toluenosulfonilo, N-bencenosulfonilo, N-2,3,6-trimetil-4-metoxibencenosulfonilo, N-2,4,6-trimetoxibencenosulfonilo, N-2,6-dimetil-4-metoxibencenosulfonilo, N-pentametilbencenosulfonilo, N-2,3,5,6-tetrametil-4-metoxibencenosulfonilo, N-4-metoxibencenosulfonilo, N-2,4,6-trimetilbencenosulfonilo, N-2,6-dimetoxi-4-metilbencenosulfonilo, N-3-metoxi-4-t-butilbencenosulfonilo, N-2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-sulfonilo, N-2-nitrobencenosulfonilo, N-4-nitrobencenosulfonilo, N-2,4-dinitrobencenosulfonilo, N-benzotiazol-2-sulfonilo, N-metanosulfonilo, N-2-(trimetilsilil)etanosulfonilo, N-9-antracenosulfonilo, N-4-(4',8'-dimetoxinaftilmetil)bencenosulfonilo, N-bencilsulfonilo, N-trifluorometilsulfonilo, N-fenacilsulfonilo y N-t-butilsulfonilo.
- Los grupos de protección adecuados para los ácidos carboxílicos incluyen: ésteres tales como ésteres escindibles enzimáticamente que incluyen heptilo, 2-N-(morfolino) etilo, colina, (metoxietoxi)etilo, metoxietilo; ésteres de alquilo tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, sec-butilo, pentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, nonilo, decanilo, e isómeros configuracionales de estos; ésteres de metilo sustituidos tales como 9-fluoroenilmetilo, metoximetilo, metiltiometilo, tetrahidropiraniilo, tetrahidrofuraniilo, metoxietoximetilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, benciloximetilo, pivaloiloximetilo, fenilacetoximetilo, triisopropilsililmetilo, cianometilo, acetol, fencacilo, p-bromofenacilo, α -metilfenacilo, p-metoxifenacilo, desilo, carboamidometilo, p-azobencenocarboxamidometilo, N-ftalidimidometilo; ésteres etílicos 2-sustituidos tales como 2,2,2-tricloroetilo, 2-haloetilo, ω -cloroalquilo, 2-(trimetilsilil)etilo, 2-metiltioetilo, 1,3-ditianil-2-metilo, 2-(p-nitrofenilsulfenil)etilo, 2-(p-toluenosulfonil)etilo, 2-(2'-piridil)etilo, 2-(p-metoxifenil)etilo, 2-(difenilfosfino)etilo, 1-metil-1-feniletilo, 2-(4-acetil-2-nitrofenil)etilo, 2-cianoetilo, 3-metil-3-pentilo, diciclopropilmetilo, 2,4-dimetil-3-pentilo, ciclopentilo, ciclohexilo, alilo, metalilo, 2-metilbut-3-en-2-ilo, 3-metilbut-2-(prenilo), 3-buten-1-ilo, 4-(trimetilsilil)-2-buten-1-ilo, cinamilo, α -metilcinamilo, prop-2-inilo, fenilo; ésteres de 2,6-dialquilfenilo tales como 2,6-dimetilfenilo, 2,6-diisopropilfenilo, 2,6-di-t-butil-4-metilfenilo, 2,6-di-t-butil-4-metoxifenilo,

p-(metiltio)fenilo, pentafluorofenilo, bencilo; ésteres de bencilo sustituidos tales como trifenilmetilo, difenilmetilo, bis(o-nitrofenil)metilo, 9-antrilmetilo, 2-(9,10-dioxo)antrilmetilo, 5-dibenzosuberilo, 1-pirenoilmetilo, 2-(trifluorometil)-6-cromonilmetilo, 2,4,6-trimetilbencilo, p-bromobencilo, o-nitrobencilo, p-nitrobencilo, p-metoxibencilo, 2,6-dimetoxibencilo, 4-(metilsulfinil)bencilo, 4-sulfobencilo, 4-azidometoxibencilo, 4-{N-[1-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden)-3-metilbutil]amino} bencilo, piperonilo, 4-picolilo, p-bencilo soportado por polímero; ésteres de sililo tales como trimetilsililo, trietilsililo, t-butildimetilsililo, i-propildimetilsililo, fenildimetilsililo, di-t-butilmetilsililo, triisopropilsililo; ésteres activados tales como ésteres de tiol; oxazoles; 2-alquil-1,3-axazolina; 4-alquil-5-oxo-1,3-oxazolidina; 2,2-bistrifluorometil-4-alquil-5-oxo-1,3-oxazolidina; 5-alquil-4-oxo-1,3-dioxolano; dioxanonas; ortoésteres; complejos de pentaaminocobalto(III); y ésteres de estanilo tales como trietilestanilo y tri-n-butilestanilo; amidas tales como N, N-dimetilo, pirrolidinilo, piperidinilo, 5,6-dihidrofenantrenidinilo, o-nitroanilida, N-7-nitroindolilo, N-8-nitro-1,2,3,4-tetrahidroquinolilo, 2-(2-aminofenil)acetaldehído dimetil acetal amida, y p-bencenosulfonamida soportada por polímero; hidrazidas tales como N-fenilo, N,N'diisopropilo; y sales de tetraalquilamonio tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, sec-butilo, pentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, nonilo, decanilo e isómeros configuracionales de estos.

Los grupos de protección adecuados para grupos hidroxilo incluyen: silil éteres tales como trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, dimetilisopropilsililo, dietilisopropililo, dimetilhexilsililo, 2-norbornildimetilsililo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo, tribencilsililo, tri-p-xililsililo, trifenilsililo, difenilmetilsililo, di-t-butilmetilsililo, bis(t-butil)-1-pirenilmetoxisililo, tris(trimetilsilil)sililo: sisilo; (2-hidroxiestiril)dimetilsililo; (2-hidroxiestiril)diisopropilsililo, t-butilmetoxifenilsililo, t-butoxidifenilsililo, 1,1,3,3-tetraisopropil-3-[2-(trifenilmetoxi)etoxi]disiloxano-1-ilo, sililo fluorado; C₁₋₁₀éteres de alquilo, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, sec-butilo, pentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, nonilo, decanilo, e isómeros configuracionales de estos; éteres metílicos sustituidos, tales como metoximetilo, benciloximetilo, p-metoxibenciloximetilo, [(3,4-dimetoxibencil)oxi]metilo, p-nitrobenciloximetilo, o-nitrobenciloximetilo, [(R)-1-(2-nitrofenil)etoxi]metilo, (4-metoxifenoxi)metilo, guaiacolmetilo, t-butoximetilo, 4-penteniloximetilo, siloximetilo, 2-metoxietoximetilo, 2-cianoetoximetilo, 2,2,2-

tricloroetoximetilo, bis(2-cloroetoxi)metilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, metoximetilo, O-bis(2-acetoxietoxi)metilo, tetrahidropirano, tetrahidropirano fluorado, 3-bromotetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, 1-metoxiciclohexilo, 4-metoxitetrahidropirano, 4-metoxitetrahidrotiopirano, S,S dióxido de 4-metoxitetrahidrotiopirano, 1-[(2-cloro-4-metil)fenil]-4-metoxipiperidin-4-ilo, 1-(2-fluorofenil)-4-metoxipiperidin-4-ilo, 1-(4-clorofenil)-4-metoxipiperidin-4-ilo, 1,4-dioxan-2-ilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofuranilo y 2,3,2a,4,5,6,7,7a-octahidro-7,8,8-trimetil-4,7-metanobenzofuran-2-ilo; éteres etílicos sustituidos, tales como 1-etoxietilo, 1-(2-cloroetoxi)etilo, 2-hidroxietilo, 2-bromoetilo, 1-[2-(trimetilsilil)etoxi]etilo, 1-metil-1-metoxietilo, 1-metil-1-benciloxietilo, 1-metil-1-benciloxi-2-fluoroetilo, 1-metil-1-fenoxietilo, 2,2,2-tricloroetilo, 1,1-dianisil-2,2,2-tricloroetilo, 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-fenilisopropilo, 1-(2-cianoetoxi)etilo, 2-trimetilsililetilo, 2-(benciltio)etilo, 2-(fenilselenilo)etilo, t-butilo, alilo, prenilo, cinamilo, 2-fenalilo, propargilo, p-clorofenilo, p-metoxifenilo, p-nitrofenilo, 2,4-dinitrofenilo, 2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluorometil)fenilo; bencilo; éteres de bencilo sustituidos, tales como p-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, o-nitrobencilo, p-nitrobencilo, pentadienilnitrobencilo, pentadienilnitropiperonilo, halobencilo, 2,6-diclorobencilo, 2,4-diclorobencilo, p-cianobencilo, p-fenilbencilo, 2,6-difluorobencilo, bencilo fluorado, 4-fluoroalcoxibencilo, trimetilsililxililo, 2-fenil-2-propilo (Cumilo), p-acilaminobencilo, p-azidobencilo, 4-azido-3-clorobencilo, 2-trifluorometilbencilo, 4-trifluorometilbencilo, p-(metilsulfinil)bencilo, p-siletanilbencilo, 4-acetoxibencilo, 4-(2-trimetilsilil)etoximetoxibencilo, 2-naftilmetilo, 2-picolilo, 4-picolilo, 3-metil-2-picolilo N-oxido, 2-quinolinilmetilo, 6-metoxi-2-(4-metilfenil)-4-quinolinemetilo, 1-pirenilmetilo, difenilmetilo, 4-metoxidifenilmetilo, 4-fenildifenilmetilo, p,p'-dinitrobencidril, 5-dibenzosuberilo, trifenilmetilo, α -naftildifenilmetilo, p-metoxifenildifenilmetilo, di(p-metoxifenil)fenilmetilo, tri(p-metoxifenil)metilo, 4-(4'-bromofenaciloxi)fenildifenilmetilo, 4,4',4''-tris(4,5-dicloroftalimidofenil)metilo, 4,4',4''-tris(levulinoiloxifenil)metilo, 4,4',4''-tris(benzoiloxifenil)metilo, 4,4'-dimetoxi-3'-[N-imidazolilmetil)]trilito, 4,4'-dimetoxi-3'-[N-imidazoliletil) carbamoil]trilito, 1,1-bis(4-metoxifenil)-1'-pirenilmetilo, 4-(17-tetrabenzo[a,c,g,i]fluorenilmetil)-4,4''-dimetoxitritilo, 9-antrilo, 9-(9-fenil)xantenilo, 9-feniltioxantilo, 9-(9-fenil-10-oxo)antrilo, 1,3-benzoditiolan-2-ilo, 4,5-bis(etoxicarbonil)-[1,3]-dioxolan-2-ilo, S,S-dióxido de bencisotiazolilo; C₁₋₁₀ésteres de alquilo, tales como formilo, acetilo, propionilo, isopropionilo, butirilo, terc-butirilo, sec-butirilo, pentanoilo,

neopentanoilo, hexanoilo, heptanoilo, nonanoilo, decanoilo e isómeros configuracionales de estos, ésteres tales como formiato de benzoilo, cloroacetato, dicloroacetato, tricloroacetato, trifluoroacetato, metoxiacetato, trifenilmetoxiacetato, fenoxiacetato, p-clorofenoxiacetato, fenilacetato, p-fenilacetato soportado por polímero, difenilacetato, propanoilo tipo cadena de

5 bisfluoro, nicotinato, 3-fenilpropionato, 4-pentenoato, 4-oxopentanoato, 4,4-(etilenditio)pentanoato, 5-[3-bis(4-metoxifenil)hidroximetilfenoxi]levulinato, pivaloato, 1-adamantoato, crotonato, 4-metoxicrotonato, benzoato, p-fenilbenzoato, 2,4,6-trimetilbenzoato, picolinato, nicotinato, 4-bromobenzoato, 2,5-difluorobenzoato, p-nitrobenzoato, 2,6-dicloro-4-metilfenoxiacetato, 2,6-dicloro-4-(1,1,3,3-tetrametilbutil) fenoxiacetato, 2,4-bis(1,1-

10 dimetilpropil)fenoxiacetato, clorodifenilacetato, isobutirato, monosuccinato, 2-metil-2-butenato, (E)-2-metil-2-butenato, (Z)-2-metil-2-butenato, o-(metoxicarbonil)benzoato, p-benzoato soportado por polímero, α -naftoato, nitrato, alquil N,N,N',N'-tetrametilfosforodiamidato, 2-clorobenzoato, 3',5'-dimetoxibenzoina, N-fenilcarbamato, borato, dimetilfosfinotioilo, 2,4-dinitrofenilsulfenato, y ésteres fotolábiles; carbonatos, que

15 incluyen metilo, metoximetilo, 9-fluorenilmetilo, etilo, 2,2,2-tricloroetilo, 1,1-dimetil-2,2,2-tricloroetilo, 2-(trimetilsilil)etilo, 2-(trifenilsulfonil)etilo, 2-(trifenilfosfonia)etilo, isobutilo, vinilo, alilo, p-nitrofenilo, bencilo, p-metoxibencilo, 3,3-dimetoxibencilo, o-nitrobencilo, p-nitrobencilo y ésteres de sililo; carbonatos escindidos por eliminación β tales como 2-dansiletilo, 2-(4-nitrofenil)etilo, 2-(2,4-dinitrofenil)etilo, 2-ciano-1-feniletilo, S-bencil

20 tiocarbonato, 4-etoxi-1-naftilo, y ditiocarbonato de metilo, carbonatos escindidos con escisión asistida como 2-yodobenzoato, 4-azidobutirato, 4-nitro-4-metilpentanoato, o-(dibromometil)benzoato, 2-formilbencenosulfonato, 2-(metiltiometoxi)etilo, 4-(metiltiometoximetil)butirato, 2-(metiltiometoximetil)benzoato, 2-(cloroacetoximetil)benzoato, 2-[(2-cloroacetoxi)etil]benzoato, 2-[2-(benciloxi)etil]benzoato,

25 2-[2-(4-metoxibenciloxi)etil]benzoato; y sulfonatos tales como sulfato, alilsulfato, C₁₋₁₀sulfonatos de alquilo tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, sec-butilo, pentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, nonilo, decanilo, e isómeros configuracionales de estos, bencilsulfonato, tosilato y 2-[(4-nitrofenil)etil]sulfonato.

Reacciones de protección y de desprotección

30 Los reactivos, solventes y condiciones de reacción útiles para proteger aminas, ácidos carboxílicos, y alcoholes son bien conocidos en la materia. Del mismo modo, los reactivos,

- los disolventes y las condiciones de reacción útiles para desproteger aminas, ácidos carboxílicos y alcoholes son bien conocidos en la materia. Véase, por ejemplo, Greene y otros, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Tercera Edición. (John Wiley & Sons, Inc. 1999), incorporado como referencia en su totalidad en la presente descripción; Wutz y otros,
- 5 *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, Cuarta Edición. (John Wiley & Sons, Inc., 2007), incorporado como referencia en su totalidad en la presente descripción. Si bien se han hecho referencias a reactivos, solventes y condiciones de reacción específicos en los esquemas descritos anteriormente, se prevé fácilmente que pueden utilizarse reactivos, solventes y condiciones de reacción equivalentes para proteger y desproteger aminas, ácidos
- 10 carboxílicos y alcoholes.

Compuestos intermedios

Algunas modalidades reveladas en la presente descripción incluyen productos intermedios en los métodos sintéticos descritos en la presente descripción, que incluyen un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (I) o (II) como se describe en la presente descripción.

- 15 En algunas modalidades, X es Cl. En algunas modalidades, m es 2.

- En algunas modalidades para los compuestos de la Fórmula (II), X es un halógeno, y cada R^{1a} y R^{1b} se selecciona independientemente del grupo que consiste en un C₁-C₁₂alquilo sustituido opcionalmente, C₃-C₈ cicloalquilo sustituido opcionalmente, C₂-C₁₂ alquenilo sustituido opcionalmente, C₂-C₁₂ alquinilo sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente y
- 20 heteroarilo sustituido opcionalmente, o R^{1a} y R^{1b} forman opcionalmente un anillo de éster de boro de 5-7 miembros con átomos intermedios, y R² se selecciona del grupo que consiste en un C₁-C₁₂ alquilo sustituido opcionalmente, C₃-C₈ cicloalquilo sustituido opcionalmente, C₂-C₁₂ alquenilo sustituido opcionalmente, C₂-C₁₂ alquinilo sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente y heteroarilo sustituido opcionalmente.

- 25 En algunas modalidades, X es Cl.

En algunas modalidades, cada R^{1a} y R^{1b} es un grupo butilo En algunas modalidades, R^{1a} y R^{1b} son ambos grupos n-butilo.

Métodos de Preparación

Algunas modalidades se refieren a un método para preparar un compuesto de la Fórmula (B) mediante la reducción del grupo cetona del compuesto cetoéster de la Fórmula (A). En algunas modalidades, la reducción se realiza mediante el uso de un sistema catalítico que se basa en rutenio. En algunas modalidades, la reducción se realiza mediante el uso de un sistema de biorreducción de la alcohol deshidrogenasa

En algunas modalidades, para el compuesto de la Fórmula (A)-(C), (A-1) y (B-1), X es Cl. En algunas modalidades, m es 2.

En algunas modalidades, el grupo cetona en el compuesto de la Fórmula (A) se reduce mediante el uso de un catalizador que se basa en Rutenio.

- 10 En algunas modalidades, el catalizador que se basa en Rutenio tiene la estructura de la Fórmula (III):



en donde:

X^1 es un halógeno, benceno, cimeno o un grupo acetilo (OAc); y

- 15 R^3 es un ligando seleccionado del grupo que consiste en (S)-BINA, (R)-BINAP, (R)-H₈-BINAP, (R)-SegPhos, (R)-DM-SegPhos, (S)-SegPhos, (R)-tolil-BINAP, (R)-xilil-BINAP, (S)-tolil-BINAP, (S)-BINAFANO, (S)-PhanePhos, JosiPhos-2-1, (R)-SolPhos SL-A001-1, (S)-MeOBiPhep, (S)-P-Fos, y (S)-(+)-DTBM-SEGPHOS.

En algunas modalidades, X^1 es Cl o un grupo -OAc.

- 20 En algunas modalidades, R^3 es (R)-SegPhos.

En algunas modalidades, el catalizador que se basa en Rutenio es $Ru(OAc)_2((R)\text{-SegPhos})$.

En algunas modalidades, el catalizador que se basa en Rutenio es $[NH_2Me_2][\{RuCl((S)\text{-SegPhos})\}_2(\mu\text{-Cl})_3]$ o $[NH_2Me_2][\{RuCl((R)\text{-DM-SegPhos})\}_2(\mu\text{-Cl})_3]$.

- 25 En algunas modalidades, el grupo cetona en el compuesto de la Fórmula (A) se reduce mediante el uso de $Ru(OAc)_2((R)\text{-SegPhos})$ y metanol.

En algunas modalidades, el método descrito en la presente descripción incluye la reducción del grupo cetona en el compuesto de la Fórmula (A) con un sistema de la alcohol deshidrogenasa.

5 En algunas modalidades, el sistema de la alcohol deshidrogenasa comprende un dinucleótido de nicotinamida y adenina reducido (NADH), un dinucleótido de nicotinamida y adenina fosfato reducido (NADPH), y un alcohol.

En algunas modalidades, el alcohol es alcohol isopropílico.

10 En algunas modalidades, la reducción se realiza a un pH inferior a aproximadamente 8. En algunas modalidades, la reducción se realiza a un pH inferior a aproximadamente 7.5. En algunas modalidades, la reducción se realiza a un pH inferior a aproximadamente 7. En algunas modalidades, la reducción se realiza a un pH en el intervalo de aproximadamente 5 a 8, de aproximadamente 5.5 a 7.5, de aproximadamente 6 a 6.5. En algunas modalidades, la reducción se realiza a un pH de aproximadamente 6.

15 En algunas modalidades, el método descrito en la presente descripción incluye dividir y añadir reactivos de reacción en dos o más porciones. En algunas modalidades, el método descrito en la presente descripción incluye dividir y añadir el compuesto de la Fórmula (A) en dos o más porciones.

20 En algunas modalidades, el método descrito en la presente descripción incluye aplicar vacío antes de añadir una nueva porción de reactivos de reacción. En algunas modalidades, el método descrito en la presente descripción incluye aplicar vacío antes de añadir una nueva porción del compuesto de la Fórmula (A).

25 En algunas modalidades, el compuesto resultante (B) tiene un exceso enantiomérico de más del 80 %. En algunas modalidades, el compuesto resultante (B) tiene un exceso enantiomérico de más del 90 %. En algunas modalidades, el compuesto resultante (B) tiene un exceso enantiomérico de más del 92 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 %.

En algunas modalidades, R^2 , R^{4a} y R^{4b} son cada uno independientemente un grupo butilo. En algunas modalidades, R^2 es un grupo t-butilo y R^{4a} y R^{4b} un grupo n-butilo. En algunas

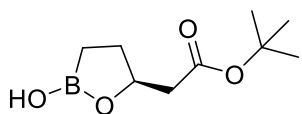
modalidades, R^2 , R^{4a} y R^{4b} son cada uno independientemente un grupo C_{1-6} alquilo sustituido opcionalmente.

Algunas modalidades se refieren a un método para preparar el compuesto de la Fórmula (B-1) mediante la adición de un boronato al compuesto de la fórmula (C).

- 5 Algunas modalidades se refieren a un compuesto para preparar el compuesto de la fórmula (D) a partir del compuesto de la Fórmula (C) mediante el uso de un reactivo de Grignard. En algunas modalidades, el reactivo de Grignard es magnesio.

En algunas modalidades, R^2 , R^{4a} y R^{4b} son independientemente un grupo butilo. En algunas modalidades, R^2 es un grupo t-butilo y R^{4a} y R^{4b} son un grupo n-butilo.

- 10 El algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (D):es



- 15 En algunas modalidades, el método descrito en la presente descripción incluye además mezclar $ZnCl_2$ con magnesio para hacerlo reaccionar con el compuesto de la Fórmula (C).

En algunas modalidades, el método descrito en la presente descripción incluye además añadir ácido para hidrolizar el primer intermedio de la reacción.

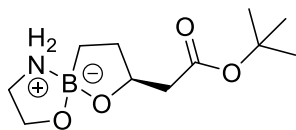
- 20 En algunas modalidades, el método descrito en la presente descripción incluye además la adición de diclorometano a la mezcla de reacción después de la hidrólisis del primer intermedio de la reacción.

Algunas modalidades se refieren a un método para preparar el compuesto de la Fórmula (E) tras hacer reaccionar el compuesto de la Fórmula (D) con el agente de formación de complejo de la Fórmula (CL).

- 25 En algunas modalidades, para el compuesto de la Fórmula (D) y (E), R^2 es un grupo butilo En algunas modalidades, R^2 es un grupo t-butilo.

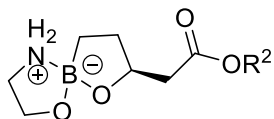
En algunas modalidades, para el compuesto de la Fórmula (D) y (E), m es 2. En algunas modalidades, para el compuesto de la Fórmula (CL) y (E), n es 2.

En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (E) es

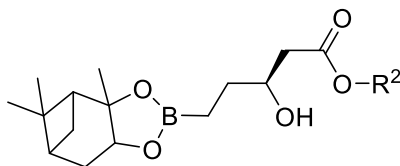


En algunas modalidades, el agente de formación de complejo de la Fórmula (CL) es $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_2\text{OH}$.

En ciertas modalidades, el compuesto de la Fórmula (E) tiene la estructura de la Fórmula (E-1):

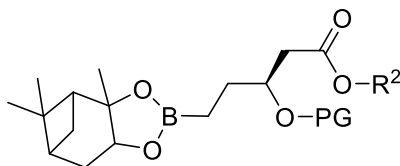


En algunas modalidades, el método descrito en la presente descripción incluye además hacer reaccionar el compuesto de la Fórmula (E) con pinanediol para formar un compuesto de la Fórmula (F)



(F)

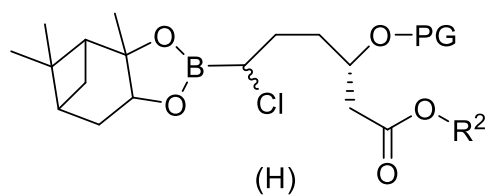
proteger el grupo hidroxilo del compuesto de la Fórmula (F) con un grupo PG para formar un compuesto de la Fórmula (G),



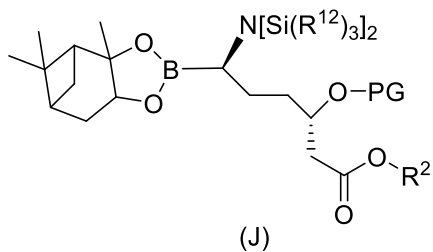
(G)

hacer reaccionar el compuesto de la Fórmula (G) con n-butilitio y diclorometano para formar un compuesto de la Fórmula (H), y

5

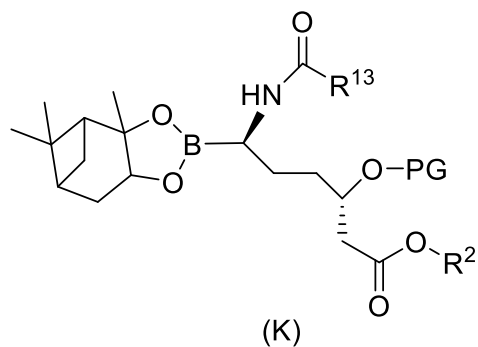


hacer reaccionar el compuesto de la Fórmula (H) con un $\text{LiN}[\text{Si}(\text{R}^{12})_3]_2$ para formar un compuesto de la Fórmula (J)



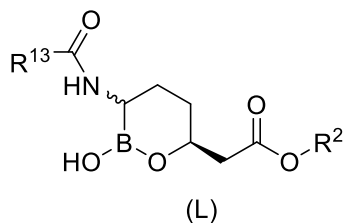
10

hacer reaccionar el compuesto de la Fórmula (J) con $\text{R}^{13}\text{-COCl}$ para formar un compuesto de la Fórmula (K)



eliminar el grupo PG en el compuesto de la fórmula (K) para formar un compuesto de la fórmula (L):

5



en donde:

PG es un grupo de protección hidroxilo,

R^{12} es fenilo sustituido opcionalmente o C_{1-8} alquilo sustituido opcionalmente y

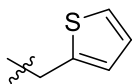
- 10 R^{13} se selecciona de C_{1-8} alquilo sustituido opcionalmente, C_{0-4} alquil- C_{6-10} arilo sustituido opcionalmente, C_{0-4} alquil-heteroarilo de 5-10 miembros sustituido opcionalmente, C_{0-4} alquil- C_{3-10} carbociclilo sustituido opcionalmente, y C_{0-4} alquil-heterociclilo de 4-10 miembros.

- 15 En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (G) reacciona con el n-butilitio y el diclorometano a una temperatura inferior a $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ para formar el compuesto de la Fórmula (H).

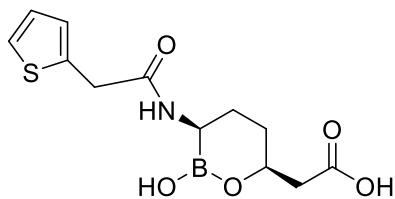
En algunas modalidades, el grupo PG es un grupo *terc*-butildimetilsilil.

En algunas modalidades, R^2 es el grupo t-butilo.

En algunas modalidades, R^{13} es



- 20 En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (L) es



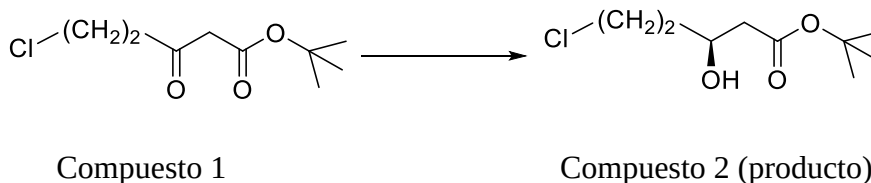
Los compuestos descritos en la presente descripción pueden sintetizarse por los métodos descritos a continuación, o por modificación de estos métodos. Las formas de modificar la metodología incluyen, entre otros, la temperatura, el disolvente, los reactivos, etcétera, conocidos por los expertos en la materia. En general, durante cualquiera de los procesos para la preparación de los compuestos descritos en la presente descripción, puede ser necesario y/o conveniente proteger grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas en cuestión. Esto puede lograrse por medio de grupos de protección convencionales, como los descritos en *Protective Groups in Organic Chemistry* (ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973); y P.G.M. Green, T.W. Wutts, *Protecting Groups in Organic Synthesis* (3ª edición) Wiley, Nueva York (1999), que se incorporan como referencia en su totalidad en la presente descripción. Los grupos de protección se pueden eliminar en una etapa subsiguiente conveniente mediante el uso de métodos conocidos en la materia. Las transformaciones de química sintética útiles para sintetizar compuestos aplicables son conocidas en la materia e incluyen, por ejemplo, las descritas en R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, **1989**, o L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis* John Wiley and Sons, **1995**, que se incorporan como referencia en su totalidad en la presente descripción. Las vías que se muestran y describen en la presente descripción son solo ilustrativas y no pretenden, ni deben interpretarse, para limitar el alcance de las reivindicaciones de ninguna manera. Los expertos en la materia podrán reconocer las modificaciones de las síntesis descritas y diseñar vías alternativas que se basan en las descripciones de la presente descripción; todas estas modificaciones y vías alternativas están dentro del alcance de las reivindicaciones. A menos que se indique lo contrario, las variables sustituyentes en los esquemas siguientes tienen las mismas definiciones que en otras partes de esta solicitud.

Un esquema sintético general ilustrativo, pero no limitante para preparar el compuesto intermedio de la Fórmula

EJEMPLOS

Ejemplo 1 - estabilidad del Compuesto 1

Se estudió la estabilidad del Compuesto 1 y se encontró que el cetoéster del Compuesto 1 es muy inestable en un ambiente acuoso. Tras la incubación en tampón fosfato (pH = 7.5) durante 24 horas a 28 °C, quedaba menos del 10 % de la cantidad original del Compuesto 1. Al mismo tiempo, se observó un aumento significativo del producto de degradación.



La estabilidad del Compuesto 1 también se evaluó con el sistema de enzima de biorreducción. Esta prueba se realizó mediante la incubación del compuesto 1 40 mM a 28 °C en tampón fosfato y el sistema de regeneración de cofactores/cofactores (solución de NADH, NADPH, glucosa/GDH) a pH 6.5 y 7.5. Los resultados de la prueba mostraron que el Compuesto 1 era más estable a un pH inferior. Sin embargo, la descomposición todavía ocurrió relativamente rápido a pH 6.5.

Ejemplo 2 - Biorreducción del Compuesto 1 a diferentes Ph

La reducción del Compuesto 1 se evaluó mediante el uso de un sistema de biorreducción de la alcohol deshidrogenasa. Este experimento se realizó en una escala de 250 µl mediante el uso del compuesto 1 a una concentración de 40 mM (aproximadamente 1 % en peso). La reacción de biorreducción se evaluó a pH 7.5 y pH 6.5.

Cuando la reacción se realizó a pH 6.5, se logró aproximadamente un 85 % de conversión en 2 horas. A pH 7.5 el rendimiento de la enzima no fue tan bueno como a pH 6.5, *es decir* se lograron niveles de conversión significativamente inferiores. La Figura 1 muestra la

comparación de la reacción a pH 6.5 y pH 7.5, y la tasa de conversión se calculó en base a la cantidad restante del Compuesto 2 (producto).

Se liofilizó una muestra del experimento a pH 7.5. El Compuesto 2 (producto) se analizó mediante GC quiral después de convertirse a un trifluoroacetato correspondiente. En base a este análisis se determinó que el exceso enantiomérico del Compuesto era al menos del 99 %.

Ejemplo 3 - Biorreducción del Compuesto 1 con diferentes sistemas de regeneración de cofactores

Se evaluaron dos sistemas diferentes de regeneración de cofactores, *es decir* el sistema original de GDH/glucosa, así como el 2-propanol (IPA). Los experimentos se realizaron en una escala de 2 ml a pH = 6.5. Los datos experimentales mostraron que el sistema que se basa en GDH/glucosa tenía dificultades para producir más de 50-60 mM del Compuesto 2. El progreso de la reacción con el sistema GDH/glucosa se muestra en la Figura 2. La reacción fue rápida pero se estabilizó después de aproximadamente 4 horas. Esto puede estar relacionado con un efecto del pH, *es decir* la regeneración del cofactor da como resultado la formación de ácido glucónico que puede reducir el pH a un nivel donde la enzima se desactiva. Los datos también reflejan la estabilidad limitada del sustrato, *es decir* la disminución del Compuesto 1 en promedio fue mayor que la cantidad de Compuesto 2 que se estaba formando.

El rendimiento del sistema IPA fue mejor, *es decir* pudieron lograrse concentraciones más altas del Compuesto 2. El progreso de la reacción del sistema IPA se muestra en la Figura 3. En este caso la reacción se detuvo más o menos después de 4 horas. La conversión incompleta del Compuesto 1 podría deberse a la presencia de acetona, la cual se generó durante la regeneración del cofactor.

Ejemplo 4. Efecto de la acetona en la reacción de biorreducción

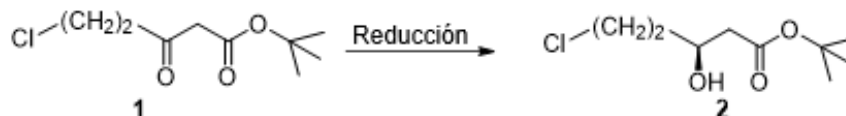
Se evaluó el efecto de la acetona en la reducción y el resultado se muestra en la Figura 4. Los experimentos se realizaron con 200 mM del Compuesto 1 como materiales de partida, y un experimento tenía acetona adicional añadida mientras que el otro experimento no. Cuando se añadió acetona adicional a la mezcla de reacción, solo se obtuvieron 80 mM del Compuesto 2

en comparación con 120 mM en ausencia de acetona adicional. La biorreducción del Compuesto 1 se vio obstaculizada por la acetona que se generó durante el proceso de regeneración del cofactor.

Se realizaron dos experimentos en paralelo mediante el uso de 200 mM del Compuesto 1. El primer experimento se realizó sin aplicar ningún vacío, mientras que en el segundo experimento se aplicó vacío (100 mbar por 2 minutos cada 20 minutos durante las primeras 4 horas de la reacción). Se tomaron muestras de las reacciones, y se determinó la concentración del Compuesto 2 formado y la cantidad restante del Compuesto 1 mediante análisis por HPLC. Las curvas de conversión que se basan en estos datos se muestran en la Figura 5. Como se muestra en la Figura 5, la eliminación de la acetona aumentó la tasa de conversión de esta reacción de biorreducción.

Ejemplo 5 - Biorreducción de la escala de preparación del Compuesto 1

La reducción del Compuesto 1 se realizó en un equipo de pH-stat mediante el uso de un sistema de la alcohol deshidrogenasa. Los reactivos de partida incluyeron NADH 1 mM, NADPH 1 mM, 20 % volumen/volumen de IPA, 20 % volumen/volumen de CFE, tampón, y KPi 0.1 mM a pH 6.5, y el volumen final de los reactivos de partida fue de 40 ml. Los materiales de partida fueron la velocidad del agitador a una temperatura de reacción de 28 °C. Antes de añadir el compuesto 1 para comenzar la reacción, el pH se ajustó a 6.0 mediante el uso de HCl. Durante la reacción se mantuvo constante el pH mediante valoración con NaOH 1M.



La reacción se inició mediante la adición de 200 µl del compuesto 1. Se añadió una nueva porción de 200 µl del Compuesto 1 cada 20 minutos con un tiempo de dosificación total de 200 minutos y una cantidad de dosificación total de 2.1 g. Antes de añadir cada nueva porción del Compuesto 1, se aplicó vacío (aproximadamente 160 mbar) durante 1 minuto para eliminar la acetona en la mezcla de reacción. Después de que se añadió la cantidad total de Compuesto 1, se aplicó vacío 3 veces con un intervalo de 20 minutos. Posteriormente, se aplicó vacío una vez por hora durante otras 4 horas.

Después de una incubación durante una noche, el producto de reducción se aisló mediante extracción con metil terc-butil éter (MTBE). Primero, la mezcla de reacción se mezcló con aproximadamente 100 ml de MTBE; y después se añadieron aproximadamente 4 g de Dicalite a la mezcla. La filtración se realizó mediante el uso de un filtro de vidrio recubierto con Dicalite. El filtrado se separó en fases y se analizaron ambas fases (fase acuosa y orgánica) así como la torta del filtro. El agua y la fase orgánica se analizaron después de diluirse 1:5 con acetonitrilo. La torta del filtro se mezcló con acetonitrilo, se centrifugó y se analizó el sobrenadante, y los resultados se muestran en la Tabla 1. La Prueba A se realizó sin tomar ninguna muestra, mientras que la Prueba B se realizó con muestras tomadas cada 20 minutos. El exceso enantiomérico del alcohol aislado fue superior al 99 %.

Tabla 1. Bio-reducción del Compuesto 1 para formar el Compuesto 2 obtenido en dos pruebas

	Prueba A	Prueba B
Rendimiento (producto/sustrato inicial)	88.87	82.20
sustrato restante [%]	2.55	2.17
Pérdida de producto en la torta del filtro [%]	0.78	0.85
Balance de la masa	92.2	86.23

*se basa en el límite de detección de 0.1 mg/ml

Ejemplo 6 - Cribado de los solventes de la hidrogenación asimétrica

La hidrogenación asimétrica se realizó a temperatura ambiente con 25 bar de H₂ en una selección de solventes que incluyen metanol, etanol, IPA, acetato de etilo, DCM, C₆H₅Cl,

DMF, y THF. El mejor rendimiento se logró en metanol, en cuyo caso se logró una alta conversión al Compuesto 2 deseado. Se encontró que el exceso enantiomérico del producto obtenido era del 88 %. En etanol, la reacción fue más lenta y no se logró una conversión completa. Además, el exceso enantiomérico del Compuesto 2 fue algo menor (82 %). En los
5 otros solventes (virtualmente) no se pudo lograr la conversión del Compuesto 1.

Ejemplo 7 - Cribado del catalizador de hidrogenación asimétrica

Las reacciones de hidrogenación asimétrica se realizaron con 2.8 mmol (720 mg con un ensayo de 80 % en peso) del Compuesto 1 en 4.2 ml de solvente a 5 bar de H₂ y 25 °C en una selección de catalizadores que incluyen A: Ru(OAc)₂((R)-BINAP); B: Ru(OAc)₂((R)-
10 SegPhos), C: Ru(OAc)₂((R)-SegPhos), D: Ru(OAc)₂((R)-DM-SegPhos); E: [NH₂Me₂][{RuCl((S)-SegPhos®)}₂μ-Cl]₃; F: [NH₂Me₂][{RuCl((R)-DM-SegPhos®)}₂μ-Cl]₃. Los resultados de la reacción se muestran en la Tabla 2.

15 Tabla 2. Resultados del cribado del catalizador

Catalizador	carga de catalizador	Solvente	tiempo (h)	Rendimiento del ensayo (%)	e.e (%)
A	0.5	MeOH	4	91	95
B	0.5		4	40	94
C	0.5	MeOH	4	45	93
D	0.5	MeOH	4	10	88
A	0.5	IPA	17	1	--
C	0.5	IPA	17	--	--
D	0.5	MeOH	17	68	85
D	0.5	IPA	17	2	78
E	0.25	MeOH	17	88	85
F	0.25	MeOH	17	96	75
E	0.25	IPA	17	--	--

F	0.25	IPA	17	3	78
A ^a	0.5	MeOH	17	86	69
A ^b	0.5	MeOH	17	84	70
A ^a	0.5	IPA	17	--	--
A ^b	0.5	IPA	17	--	--

a. En presencia de 6 % en moles de HCl; b. en presencia de 6 % en moles de HCl y 1 % de LiCl

Como se muestra en la Tabla 2, Ru(OAc)₂((R)-BINAP) mostró el mejor rendimiento en la hidrogenación asimétrica del Compuesto 1. Esto es notable ya que Noyori informó que los
5 complejos BINAP-Rucarboxilato son completamente ineficaces en la hidrogenación de los β-cetoésteres (JACS 1987, 109, 5856). Se encontró que los complejos de halógenos correspondientes eran mucho más activos.

Por lo tanto, se especuló que la especie catalítica real en la hidrogenación asimétrica del Compuesto 1 no es el complejo de carboxilato, sino el complejo de cloruro que puede
10 formarse *in situ* de Ru(OAc)₂((R)-BINAP) y HCl (liberado del **Compuesto 1**). Alternativamente, el HCl puede promover la enolización del **Compuesto 1** en cuyo caso la reducción del **Compuesto 1** ocurre realmente *a través de la* hidrogenación del enol (hidrogenación C=C) y no de la cetona (hidrogenación C=O). Esto coincidiría con el hecho de que se conoce que Ru(OAc)₂((R)-BINAP) es un catalizador adecuado para la hidrogenación
15 de olefinas.

Además del catalizador enumerado en la Tabla 2, se sintetizaron 10 catalizadores adicionales RuBr₂(Ligando) y se evaluaron en la hidrogenación del compuesto 1 en metanol a 25 °C y 5 bar de H₂. Los resultados se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3. Resultados del cribado del catalizador

Ligando	e.e. (%)
(R)-tolil-BINAP	83
(R)-xilil-BINAP	74
(S)-tolil-BINAP	81

(S)-BINAFAÑO	sin conversión
(S)-PhanePhos	61
JosiPhos-2-1	80
(R)-SolPhos SL-A001-1	83
(S)-MeOBiPhep	77
(S)-P-Fos	92
(S)-(+)-DTBM-SEGPHOS®	62

Como se muestra en la Tabla 3, los ligandos de tipo BINAP y SegPhos® (tabla 6) son los ligandos más selectivos en la hidrogenación del Compuesto 1.

Se evaluaron más catalizadores que se basan en Ru en una gama de disolventes, y los resultados se mostraron en la Tabla 4. La base (triethylamina) se añadió a una mezcla de reacción como aditivo.

Tabla 4. El cribado del catalizador da como resultado diferentes disolventes

Catalizador	Solvente	H ₂ (bar)	Aditivo	rendimiento (%)	e.e (%)
[RuCl ₂ (benceno)] ₂ /(S)-BINAP en DMF	DMF/MeOH (1.5:1)	5	ninguno	2	97
[RuCl ₂ (benceno)] ₂ /(S)-BINAP en DMF	DMF/MeOH (1.5:1)	5	ninguno	14	97
[RuCl ₂ (cimenol)] ₂ /(S)-BINAP en DMF	DMF/MeOH (1.5:1)	5	ninguno	2	76
RuBr ₂ ((S)-BINAP)	AcOH	5	ninguno	--	--
Ru(OAc) ₂ ((R)-H ₈ -BINAP)	MeOH	5	ninguno	91	91
Ru(OAc) ₂ ((R)-SegPhos)	MeOH	5	ninguno	91	93
Ru(OAc) ₂ ((R)-DM-	MeOH	5	ninguno	68	84

SegPhos)					
[NH ₂ Me ₂][{RuCl((S)-SegPhos®)} ₂ (μ-Cl) ₃]	AcOH	5	ninguno	--	----
([RuCl ₂ (benceno)] ₂ /(R)-BINAP)dmf	MeOH	5	ninguno	96	88
([RuCl ₂ (cimenol)] ₂ /(R)-BINAP)dmf	MeOH	5	ninguno	94	88
RuCl ₂ ((S)-BINAP) en DMF	DMF/MeOH (1.4:1)	5	ninguno	2 26	--
RuCl ₂ ((S)-BINAP) en DMF	DMF/MeOH (1.4:1)	25	ninguno	26	96
RuCl ₂ ((R)-BINAP)	MeOH	5	ninguno	92	87
RuCl ₂ ((R)-BINAP)	MeOH	5	Et ₃ N	91	98
RuCl ₂ ((R)-BINAP)	MeOH	5	ninguno	92	87
RuCl ₂ ((R)-BINAP)	TFE	5	ninguno	2	--
RuCl ₂ ((S)-BINAP) en DMF	MeOH	5	ninguno	91	87
RuCl ₂ ((S)-BINAP) en DMF	MeOH	5	ninguno	1	--
RuCl ₂ ((R)-BINAP)	DCM/MeOH (1:3)	5	ninguno	94	87
RuCl ₂ ((R)-BINAP)	DCM/MeOH (1:1)	5	ninguno	94	82

Como se muestra en la Tabla 4, los resultados muestran claramente que la presencia de trietilamina mejoró significativamente la enantioselectividad de la hidrogenación catalizada por Ru(BINAP)Cl₂ del **Compuesto 2** (98 % e.e. en comparación con el 87 % en ausencia de

Ejemplo 8 - Efecto aditivo del cribado del catalizador de la hidrogenación asimétrica

Se evaluaron más catalizadores en presencia de trimetilamina. Los resultados se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5. El cribado del catalizador da como resultado la presencia de Et₃N

Catalizador	Solvente	Aditivo ^[1]	Tiempo (h)	rendimiento (%)	e.e (%)
RuBr ₂ ((S)-BINAP)	MeOH		8	92	97.0
[NH ₂ Me ₂][{RuCl((S)-SegPhos®)} ₂ (μ-Cl) ₃]	MeOH		16	94	93.3
RuCl ₂ ((R)-BINAP)	DMF/MeOH (2.5:1.7)		16	3	97.5
RuCl ₂ ((S)-BINAP) _{dmf}	DMF/MeOH (2.5:1.7)		16	2	97.4
RuCl ₂ ((R)-BINAP)	MeOH	LiCl	2	95	96.5
RuCl ₂ ((R)-BINAP)	MeOH	ZnCl ₂	3	91	86.7
RuCl ₂ ((R)-BINAP) ^[a]	MeOH	ZnCl ₂	2	94	96.6
[NH ₂ Me ₂][{RuCl((S)-SegPhos®)} ₂ (μ-Cl) ₃]	MeOH		18	26	98.2
Ru(OAc) ₂ ((R)-BINAP)	MeOH		1.5	94	98.4
Ru(Oac) ₂ ((R)-BINAP)	MeOH	LiCl	1.5	94	98.3
RuCl ₂ ((R)-BINAP)	MeOH (5 % v.v H ₂ O)		7	137	91.6
Ru(OAc) ₂ ((R)-BINAP)	MeOH		1.5	96	98.3
Ru(OAc) ₂ ((R)-BINAP)	MeOH/EtOH (1:1)		2	95	98.3
Ru(OAc) ₂ ((R)-BINAP)	MeOH/IPA (1:1)		4.5	72	98.0
Ru(OAc) ₂ ((R)-DM-SegPhos)	MeOH		18	96	98.6
Ru(OAc) ₂ ((R)-SegPhos)	MeOH		6.5	96	99.5

Ru(OAc) ₂ ((R)-H8-BINAP)	MeOH		4	97	98.9
Ru(OAc) ₂ ((R)-T-BINAP)	MeOH		2	97	97.7
Ru(OAc) ₂ ((R)-DM-BINAP)	MeOH		5	1	98.2
RuCl ₂ ((S)-BINAP)	MeOH		20	32	--
Ru(OAc) ₂ ((R)-BINAP)	EtOH/IPA 1:1		20	96	96.4
Ru(OAc) ₂ ((R)-BINAP)	MeOH/IPA 1: 1		5		97.7

[¹] 2 equiv. Relativo a Ru; [²] Tiempo de reacción a conversión total o tiempo de ensayo máximo de acuerdo con las curvas de absorción de hidrógeno. [3] Estandar interno no completamente disuelto; conversión completa. [a] no se agregó Et₃N.

5

Los resultados enumerados en la Tabla 5 muestran que el efecto positivo exhibido por la trietilamina no se limita a los catalizadores que se basan en BINAP. La selectividad de la reacción de hidrogenación también mejoró en presencia de esta base en la familia de ligandos SegPhos®. La aplicación de Ru(OAc)₂((R)-SegPhos) en combinación con trietilamina proporcionó el Compuesto 2 con 96 % de rendimiento y 99.5 % de exceso enantiomérico. Con la antípoda del mismo catalizador (S/C = 200) el producto deseado **1** se obtuvo con 93 % de rendimiento y 99.3 % de exceso enantiomérico.

La hidrogenación asimétrica a una carga de catalizador inferior (S/C = 500) dio como resultado una conversión completa en 15 horas y una selectividad marginalmente inferior (99 % ee). A S/C = 1,000, la reacción aún no estaba completa después de 20 horas y la selectividad cayó al 98 % ee. Esto sugiere que la aplicación de una carga baja de catalizador puede requerir la purificación del Compuesto 1.

Cuando se usó el Compuesto 2 ópticamente puro para preparar el Compuesto 3, el Compuesto 4 y el Compuesto 5, no se produjo erosión del exceso enantiomérico durante las etapas posteriores. Por lo tanto, hidrogenación asimétrica del Compuesto 1 mediante el uso de

Ru(OAc)₂((R)-SegPhos) como catalizador proporcionó el hidroxiéster deseado Compuesto 2 con excelentes rendimiento y exceso enantiomérico.

Ejemplo 9 - Hidrogenación asimétrica del Compuesto 1

La hidrogenación asimétrica se realizó con el Compuesto 1 crudo que tiene una pureza del 80 % (¹H NMR). El Compuesto 1 crudo (0.72 g, 2.8 mmol) se colocó en un vial de 5 ml y se añadió hexadecano (48 µl) como estándar interno. Para eliminar el HCl se colocó el vial al vacío durante 0.25 horas. La mezcla del Compuesto 1 y el estándar interno se disolvieron en metanol (4.2 ml), y después se añadieron 10 µl de trietilamina para formar un material de partida.

- 10 Se colocó Ru(OAc)₂((S)-SegPhos) (11.6 mg; S/C = 200) en un tubo de vidrio Endeavour y posteriormente se añadió el material de partida. El tubo de vidrio se colocó en el reactor paralelo Endeavour y el reactor se cerró bajo un flujo de gas nitrógeno seguido de inertización con 5 ciclos de N₂ (3 bar). El espacio de la cabeza de nitrógeno se reemplazó por hidrógeno durante 5 ciclos de H₂ (25 bar). Las hidrogenaciones se llevaron a cabo mediante el uso de 5
15 bar de presión de H₂ a 25 °C.

IPC: Una muestra (50 µl) se disolvió en DCM (1 ml). La solución se analizó mediante GC equipado con una columna HP 5. Horno: 80 °C, 3 minutos, 10 °C/minuto--> 300 °C, 300 °C, 5 minutos.

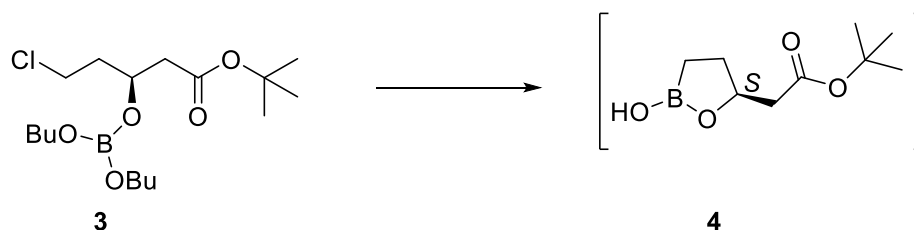
- Exceso enantiomérico: Se colocó una muestra (10 µl) en un vial de 1.5 ml y se eliminó el disolvente tras colocar la muestra en un horno de vacío a temperatura ambiente. El residuo se disolvió en anhídrido trifluoroacético (TFAA) (100 µl) y la mezcla se diluyó con DCM (1 ml). La solución se analizó por GC quiral.
- 20

- Puesta a punto: Las mezclas de reacción de varias de estas reacciones se agruparon en un recipiente Schlenk de 250 ml. Para evitar la transesterificación, el metanol se eliminó posteriormente *en vacío* a 20 °C y el metanol se recogió en una trampa fría cargada con nitrógeno líquido. El residuo se sometió a destilación a < 0.2 mbar comenzando a una temperatura del baño de aceite de 90 °C que se aumentó lentamente hasta 120 °C y proporcionó 5.52 g de líquido incoloro. La pureza del producto reducido fue de
- 25

aproximadamente 92.4 % en peso, el rendimiento aislado corregido para su pureza fue de 87 % y el e.e. fue de 99.3 %.

Ejemplo 10 - Reacción intramolecular de Grignard

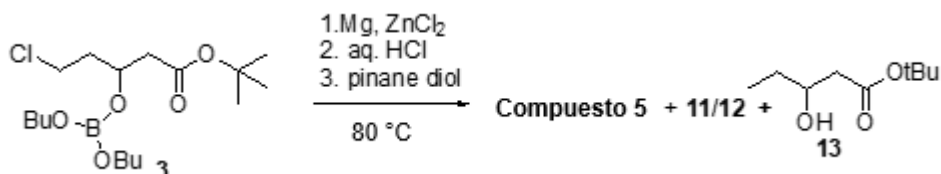
5



Cuando se preparó el compuesto 4 de alquilboronato a partir del Compuesto 3, el método de inserción de zinc dio como resultado el compuesto de descloro después del tratamiento acuoso. La inserción de magnesio dio como resultado un producto principal (73 % de área por medio de análisis GC). La adición de aditivos se evaluó en la reacción de Grignard. Cuando se evaluaron LiCl y MgCl₂, su uso dio como resultado niveles significativos de descloración y productos secundarios. Sin embargo, en presencia de dos equivalentes de ZnCl₂ se logró una conversión limpia al Compuesto 4.

Para evaluar el efecto del aditivo, se colocó un vial de 1.5 ml en la cabina de seguridad, el aditivo y la solución transparente de aducto de Zn DMF (0.1 ml) y la mezcla se agitó durante 15 minutos a 80 °C (en caso de que el aditivo fuera un solvente, no se realizó el pretratamiento a 80 °C). La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, después de lo cual se añadió el (Pin)BOMe (33 µL, 0.2 mmol). Después de la adición del éster de borato, la mezcla se calentó durante una noche a temperatura elevada. La mezcla de reacción completa se trató con agua (0.5 ml) y posteriormente se extrajo con DCM (1 ml). Parte de la fase orgánica (0.5 ml) se diluyó con DCM (0.5 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. El DCM se analizó por GC. Cualquier resto del aducto de Zn se detectó como compuesto 6 de descloro.

25



El efecto del ZnCl_2 se evaluó a diferente equivalencia del material de partida del Compuesto 3, y los resultados se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6: Efecto de ZnCl_2 sobre la reacción de Grignard

ZnCl_2 [equiv]	t [h]	13 [% de área]	11/12 [% de área]	Compuesto 4 [% de área]
1 ^[a]	1.5	12	<1	75
1	1.5	12	<1	76
0.5	1.5	20	<1	70
0.1	1.5	32	18	29
1 ^[a,b]	2	5	<1	86

Todos los experimentos fueron a una escala de 0.05-0.1 mol, concentración de sustrato 0.1M a menos que se indique lo contrario. [a] experimento a Compuesto 3 0.2 M. [b] experimento a escala de 0.5 mol

El efecto de ZnCl_2 como aditivo se evaluó adicionalmente a varias relaciones de equivalencia con diferentes cantidades de magnesio usadas para la reacción, y los resultados se recogen en la tabla 7.

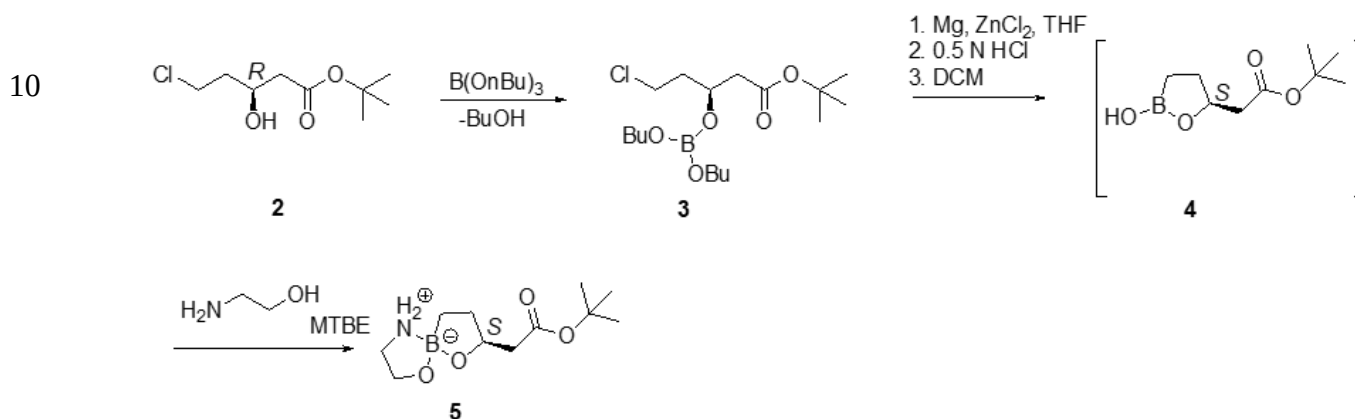
Tabla 7: Efecto de ZnCl_2 sobre la reacción de Grignard

Mg [equiv]	ZnCl_2 [equiv]	T [°C]	t [h]	Compuesto 4 [%]	13 [% de área]
1.6	0.5	80	1.25	54	3.9
1.6	0.5	25	40	65	3.8
1.6	0.5	25	19	63	4.2

		40	+2	64	4.7
		60	+2	69	3.9
		80	+1	45	5.4
		80	+17	1	--
1.6	1.0	25	21	37	--
3.2	0.5	25	22	82	--

Como se muestra en la Tabla 7, la reacción se desarrolló sin problemas a temperatura ambiente mediante el uso de polvo de magnesio inactivado. De hecho, a temperatura elevada, el rendimiento de la reacción disminuyó. Se requirió un exceso de magnesio para lograr la conversión completa del sustrato. En una reacción, se obtuvo el Compuesto 4 con un rendimiento de aproximadamente el 80 % (se basa en el análisis GC del Compuesto 5; experimento a una escala de 0.5 mmol y una concentración de sustrato de 0.5 M.

Ejemplo 11 - Síntesis de la escala preparativa del Compuesto 5



15 A un matraz Schlenk secado al fuego que contiene B(O-*n*Bu)₃ (Fw 230.15, 6.10 g, 26.5 mmol) se añadió el hidroxí éster ópticamente enriquecido Compuesto 2 (5.25 g; ensayo 92 %; e.e. 99.3 %, 23.1 mmol). La mezcla se dejó agitar a alto vacío (< 0.2 mbar) durante 2 horas a temperatura ambiente, mientras se atrapaba el *n*-butanol evaporado en nitrógeno líquido.

El residuo se disolvió en THF seco (40 ml) y posteriormente se añadió Mg (Fw 24.3, 2.13 g, 88 mmol) y ZnCl_2 (Fw 136.30, 1.81 g, 13.3 mmol). La mezcla se agitó a 24 °C durante 24 horas (el análisis por GC mostró la conversión completa del material de partida).

La mezcla se enfrió a 5 °C con un baño de hielo y posteriormente se inactivó con HCl 1 N (150 ml). El magnesio residual se eliminó por filtración. Posteriormente, se extrajo el filtrado con MTBE (80 ml). Después de la separación de fase, se extrajo la capa acuosa con MTBE (2 x 33 ml). La fase orgánica combinada se concentró *al vacío* a 60 °C. Las cantidades residuales de 1-butanol se eliminaron mediante una corriente de N_2 que proporcionó 5.82 g del Compuesto 4 crudo.

Para la complejación con etanolamina (Fw 61.08, d 1.012), el residuo se disolvió en CH_3CN (3.2 ml). Posteriormente se añadió etanolamina (1.52 g; 25 mmol). La adición lenta de MTBE (19 ml) dio como resultado la precipitación de material sólido acompañado de algo de material oleoso. La mezcla se agitó durante una noche y posteriormente se diluyó con heptano (19 ml). El Compuesto 5 precipitado se aisló por filtración como un sólido blanco (2.73 g; 11.2 mmol; 49 % de rendimiento; ee 99.5 %).

Ejemplo 12 - Síntesis de *rac*-Compuesto 5 (enfoque intramolecular, escala de 0.8 g)

A un matraz Schlenk secado al fuego que contiene $\text{B}(\text{O-}n\text{Bu})_3$ (Fw 230.15, 905 mg, 3.93 mmol) se añadió el hidroxí éster Compuesto 2 (ensayo 96 %, 780 mg, 3.59 mmol). La mezcla se dejó agitar a alto vacío (0.05 mbar) durante 45 minutos a temperatura ambiente, mientras se atrapaba el *n*-butanol evaporado en nitrógeno líquido.

En un segundo matraz secado al fuego, se agitó magnesio (298 mg; 12.3 mmol) y ZnCl_2 (254 mg; 1.869 mmol) en 7.5 ml de THF seco. Posteriormente, el contenido del primer matraz se transfirió al segundo matraz y la mezcla de reacción obtenida se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente. De acuerdo con el análisis GC, esta mezcla todavía contenía una pequeña cantidad (2 % de área) del Compuesto 2.

La mezcla de reacción se transfirió a un matraz cónico de 100 ml, se enfrió a 0 °C y posteriormente se añadieron lentamente 15 ml de HCl acuoso 1 N. La agitación continuó mientras la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. Esta mezcla se extrajo con

DCM (3 x 50 ml), las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y posteriormente se concentraron *en vacío*. Las cantidades residuales de DCM se eliminaron mediante una corriente de N₂. Se prepararon 0.73 g del Compuesto 4. Una muestra del Compuesto 4 crudo (2.24 mg) se disolvió en DCM (1 ml). Posteriormente se añadieron hexadecano (2.03 mg) y pinanediol (8.59 mg) y la solución se analizó por GC. En base al análisis del aducto de boronato de pinanediol del producto, se determinó que el ensayo del Compuesto 4 crudo era del 81 % en peso, lo que corresponde a un rendimiento del 82 %.

El Compuesto 4 crudo se disolvió en 1,4-dioxano seco (3.6 ml) y posteriormente se añadió etanolamina (d:1.012, Fw: 61.08, 220 mg, 3.6 mmol). Para acelerar la precipitación del Compuesto 5, la mezcla se inoculó con el Compuesto 5 (2 mg). Después de 2.5 horas de agitación, el Compuesto 5 comenzó a precipitar. Se añadió heptano (1.8 ml) y la mezcla se dejó agitar toda una noche. Como resultado, la mezcla se convirtió en una sustancia similar a un gel que ya no era agitable.

La filtración del Compuesto 5 fue por lo tanto difícil. La mezcla se diluyó con un par de ml de heptano y se transfirió a un filtro. La mezcla se filtró y se lavó con 1,4-dioxano (2 x 2.5 ml). El lavado no fue fácil, ya que el material era pegajoso. Después de secar al aire se obtuvo el Compuesto 5 como un sólido blanquecino (416 mg, 1.71 mmol, 48 % de rendimiento). ¹El espectro de H-NMR está de acuerdo con la muestra de referencia. El rendimiento general no está corregido por las pérdidas debidas al muestreo y las pérdidas técnicas.

20 Ejemplo 13. Síntesis de *rac*-Compuesto 5 (enfoque intramolecular, escala de 2.1 g)

A un matraz Schlenk secado al fuego que contiene B(OnBu)₃ (Fw 230.15, 2.42 g, 10.5 mmol) se añadió el hidroxí éster Compuesto 2 (2.10 g, 10 mmol). La mezcla se dejó agitar a alto vacío (0.05 mbar) durante 75 minutos a temperatura ambiente, mientras se atrapaba el n-butanol evaporado en nitrógeno líquido.

25 El residuo se disolvió en THF seco (20 ml) y posteriormente se añadió Mg (Fw 24.3, 802 mg, 33 mmol) y ZnCl₂ (Fw 136.30, 682 mg, 5 mmol). La mezcla se agitó a 24 °C durante 27 horas (el análisis por GC mostró la conversión completa del material de partida).

La mezcla de reacción se transfirió a un matraz cónico de 300 ml. Las cantidades residuales de la mezcla de reacción se transfirieron mediante enjuague con THF. La mezcla se enfrió a 5 °C con un baño de hielo y posteriormente se inactivó con HCl 1 N (60 ml). El Mg no se disolvió completamente. Posteriormente, la mezcla se extrajo con MTBE (32 ml). Después de 5 la separación de fase, se extrajo la capa acuosa con MTBE (2 x 13 ml). La fase orgánica combinada se concentró *al vacío* a 60 °C. Las cantidades residuales de 1-butanol se eliminaron mediante una corriente de N₂ que proporcionó 2.05 g del Compuesto 4 crudo.

Para la complejación con etanolamina (Fw 61.08, d 1.012), el residuo se disolvió en CH₃CN (1.3 ml) y MTBE (7.5 ml) seguido de la adición de etanolamina (610 mg, 10 mmol). La 10 adición de etanolamina se acompañó por la precipitación inmediata de un sólido blanquecino. La mezcla se dejó agitar durante el fin de semana. El Compuesto 5 se filtró, se lavó con MTBE (7.5 ml) y se secó y se obtuvo el Compuesto 5 con un rendimiento aislado de 1,450 mg (6.0 mmol, 60 %).