

TRADUZIONE DEL TESTO DEL BREVETTO EUROPEO N. 3140310

DAL TITOLO:

“SINTESI DI SALI BORONATI E USI DEGLI STESSI”

*** **

Descrizione

STATO DELL'ARTE DELL'INVENZIONE

Campo dell'invenzione

[0001] La presente domanda di brevetto riguarda certi composti e metodi per la preparazione di certi composti che possono essere utilizzati nei campi della chimica e della medicina. Più specificamente, la presente domanda di brevetto riguarda intermedi e metodi nella sintesi di composti antimicrobici a base di acido boronico.

Descrizione dell'arte correlata

[0002] Gli antibiotici sono stati strumenti efficaci nel trattamento delle malattie infettive nell'ultimo mezzo secolo. Dallo sviluppo della terapia antibiotica alla fine degli anni '80 del secolo scorsi c'è stato un controllo quasi completo delle infezioni batteriche nei paesi sviluppati. Tuttavia, in risposta alla pressione dell'uso di antibiotici, i meccanismi di multiresistenza sono diventati diffusi e minacciano l'utilità clinica della terapia antibatterica. L'aumento di ceppi antibioticoresistenti è stato particolarmente comune nei principali ospedali e centri di cura. Le conseguenze dell'aumento dei ceppi resistenti includono una morbilità e una mortalità maggiori, un ricovero più lungo del paziente e un aumento dei costi di trattamento.

[0003] Vari batteri hanno sviluppato enzimi disattivanti i β -lattami, in particolare β -lattamasi, che contrastano l'efficacia dei vari antibiotici β -lattamici. Le β -lattamasi possono essere raggruppate in 4 classi in base alle loro sequenze amminoacidiche, in particolare le classi Ambler A, B, C, e D. Gli enzimi nelle classi A, C e D includono β -lattamasi seriniche di sito attivo, e gli enzimi di classe B, che si incontrano meno frequentemente, sono Zn-dipendenti. Questi enzimi catalizzano la degradazione chimica degli antibiotici β -lattamici, inattivandoli. Alcune β -lattamasi possono essere trasferite all'interno e tra vari ceppi e specie batterici. La rapida diffusione della resistenza batterica e l'evoluzione di ceppi multi-resistenti limita fortemente le opzioni di trattamento con β -lattami disponibili.

[0004] L'aumento dei ceppi batterici esprimenti β -lattamasi di classe D, come *Acinetobacter baumannii*, è diventato una minaccia multifarmaco-resistente emergente. I ceppi di *A. baumannii* esprimono β -lattamasi di classe A, C, e D. Le β -lattamasi di classe D come le famiglie OXA sono particolarmente efficaci nel distruggere gli antibiotici β -lattamici di tipo carbapeneme, ad es., imipeneme, il componente dei carbapenemi attivo di Primaxin® da Merck (Montefour, K.; et al. Crit. Care Nurse 2008, 28, 15; Perez, F. et al. Expert Rev. Anti Infect. Ther. 2008, 6, 269; Bou, G.; Martinez-Beltran, J. Antimicrob. Agents Chemother. 2000, 40, 428. 2006, 50, 2280; Bou, G. et al., J. Antimicrob. Agents Chemother. 2000, 44, 1556). Ciò ha posto una forte urgenza sull'uso efficace di farmaci in tale categoria per trattare e prevenire le

infezioni batteriche. In effetti il numero di β -lattamasi basate su serina catalogate è esploso da meno di dieci negli anni '70 del secolo scorso a oltre 300 varianti. Questi problemi hanno promosso lo sviluppo di cinque "generazioni" di cefalosporine. Quando sono state inizialmente rilasciate nella pratica clinica, le cefalosporine a spettro esteso hanno resistito all'idrolisi da parte delle principali β -lattamasi di classe A, TEM-1 e SHV-1. Tuttavia, lo sviluppo di ceppi resistenti mediante l'evoluzione di singole sostituzioni amminoacidiche in TEM-1 e SHV-1 ha dato come risultato l'emergenza del fenotipo della β -lattamasi a spettro esteso (ESBL).

[0005] Sono state recentemente sviluppate nuove β -lattamasi che idrolizzano la classe carbapenemica degli antimicrobici, tra cui imipenem, biapenem, doripenem, meropenem ed ertapenem, nonché altri antibiotici β -lattamici. Queste carbapenemasi appartengono alle classi molecolari A, B e D. Le carbapenemasi di classe A del tipo KPC prevalentemente in *Klebsiella pneumoniae*, ma ora riportate anche in altri *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii*. La KPC carbapenemasi è stata descritta per la prima volta nel 1996 nella Carolina del Nord, ma da allora si è diffusa ampiamente negli Stati Uniti. È stata particolarmente problematica nell'area di New York City, dove numerosi casi di diffusione nei principali ospedali e morbilità tra i pazienti sono stati segnalati. Questi enzimi sono stati segnalati recentemente anche in Francia, Grecia, Svezia, Regno Unito,

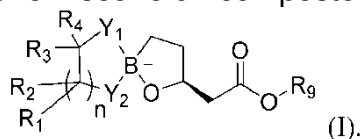
e di recente è stato segnalato un focolaio in Germania. Il trattamento di ceppi resistenti con carbapenemi può essere associato a esiti mediocri.

[0006] Un altro meccanismo di resistenza mediata da β -lattamasi ai carbapenemi comporta la combinazione di meccanismi di permeabilità o efflusso combinati con un'iperproduzione di beta-lattamasi. Un esempio è la perdita di una porina combinata nell'iperproduzione di beta-lattamasi ampC, che provoca resistenza a imipenem in *Pseudomonas aeruginosa*. Anche una sovraespressione della pompa di efflusso combinata con un'iperproduzione della β -lattamasi ampC può dare come risultato una resistenza a un carbapeneme meropeneme.

[0007] Pertanto, vi è la necessità di inibitori di β -lattamasi migliorati e metodi efficienti per produrre questi inibitori di β -lattamasi migliorati.

SOMMARIO DELL'INVENZIONE

[0008] Alcune forme di realizzazione della presente domanda di brevetto forniscono un composto di Formula (I) o un sale dello stesso:



[0009] In alcune forme di realizzazione, n è 0 o 1.

[0010] In alcune forme di realizzazione, Y₁ è O o N⁺R₅R₆.

[0011] In alcune forme di realizzazione, Y₂ è O o NR₁₀.

[0012] In alcune forme di realizzazione, R₁ e R₂ sono indipendentemente scelti dal gruppo costituito da H, fenile

facoltativamente sostituito e alchile C₁₋₄ facoltativamente sostituito, o R₁ e R₂ insieme agli atomi a cui sono attaccati formano =O.

[0013] In alcune forme di realizzazione, R₃ è scelto dal gruppo costituito da H, fenile facoltativamente sostituito e alchile C₁₋₄ facoltativamente sostituito, o R₃ e R₅, insieme agli atomi a cui sono attaccati, formano un anello eteroarilico; o R₃ e R₄ insieme agli atomi a cui sono attaccati formano =O.

[0014] In alcune forme di realizzazione, R₄, R₅, R₆, e R₁₀ sono indipendentemente scelti dal gruppo costituito da H, fenile facoltativamente sostituito e alchile C₁₋₄ facoltativamente sostituito.

[0015] In alcune forme di realizzazione, R₉ è scelto dal gruppo costituito da alchile C_{1-C12} facoltativamente sostituito, cicloalchile C_{3-C8} facoltativamente sostituito, alchenile C_{2-C12} facoltativamente sostituito, alchinile C_{2-C12} facoltativamente sostituito, arile facoltativamente sostituito ed eteroarile facoltativamente sostituito.

[0016] In alcune forme di realizzazione, R₁ è H. In alcune forme di realizzazione, R₁ è fenile facoltativamente sostituito. In alcune forme di realizzazione, R₁ è alchile C₁₋₄ facoltativamente sostituito.

[0017] In alcune forme di realizzazione, R₂ è H. In alcune forme di realizzazione, R₂ è fenile facoltativamente sostituito. In alcune forme di realizzazione, R₂ è alchile C₁₋₄ facoltativamente sostituito.

[0018] In alcune forme di realizzazione, R₁ e R₂ insieme agli atomi a cui sono attaccati formano =O. In alcune forme di realizzazione, R₃ e R₄ insieme agli atomi a cui sono attaccati formano =O. In alcune

forme di realizzazione, R₁ e R₂ insieme agli atomi a cui sono attaccati formano =O e in cui R₃ e R₄ insieme agli atomi a cui sono attaccati formano =O.

[0019] In alcune forme di realizzazione, R₃ è H. In alcune forme di realizzazione, R₃ è fenile facoltativamente sostituito. In alcune forme di realizzazione, R₃ è alchile C₁₋₄ facoltativamente sostituito. In alcune forme di realizzazione, R₁ e R₃ insieme agli atomi a cui sono attaccati formano un anello carbociclico. In alcune forme di realizzazione, R₃ e R₅, insieme agli atomi a cui sono attaccati formano un anello eteroarilico.

[0020] In alcune forme di realizzazione, R₄ è H. In alcune forme di realizzazione, R₄ è fenile facoltativamente sostituito. In alcune forme di realizzazione, R₄ è alchile C₁₋₄ facoltativamente sostituito.

[0021] In alcune forme di realizzazione, R₅ è H. In alcune forme di realizzazione, R₅ è fenile facoltativamente sostituito. In alcune forme di realizzazione, R₅ è alchile C₁₋₄ facoltativamente sostituito.

[0022] In alcune forme di realizzazione, R₆ è H. In alcune forme di realizzazione, R₆ è fenile facoltativamente sostituito. In alcune forme di realizzazione, R₆ è alchile C₁₋₄ facoltativamente sostituito.

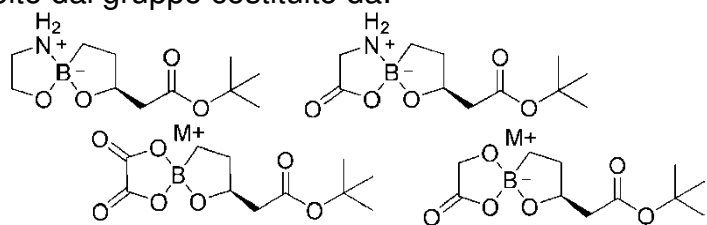
[0023] In alcune forme di realizzazione, R₁₀ è H. In alcune forme di realizzazione, R₁₀ è fenile facoltativamente sostituito. In alcune forme di realizzazione, R₁₀ è alchile C₁₋₄ facoltativamente sostituito.

[0024] In alcune forme di realizzazione, R₉ è alchile C₁₋₁₂ facoltativamente sostituito. In alcune forme di realizzazione, R₉ è t-

butile. In alcune forme di realizzazione, R_9 è cicloalchile C_3 - C_8 facoltativamente sostituito. In alcune forme di realizzazione, R_9 è alchenile C_2 - C_{12} facoltativamente sostituito. In alcune forme di realizzazione, R_9 è alchinile C_2 - C_{12} facoltativamente sostituito. In alcune forme di realizzazione, R_9 è arile facoltativamente sostituito. In alcune forme di realizzazione, R_9 è eteroarile facoltativamente sostituito.

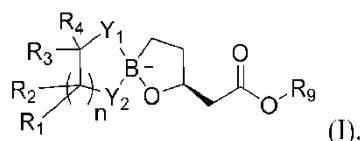
[0025] In alcune forme di realizzazione, ciascun alchile C_{1-4} è facoltativamente sostituito con uno o più sostituenti indipendentemente scelti dal gruppo costituito da OMe, e fenile. In alcune forme di realizzazione, ciascun alchile C_{1-4} è facoltativamente sostituito con OMe. In alcune forme di realizzazione, ciascun alchile C_{1-4} è facoltativamente sostituito con fenile. In alcune forme di realizzazione, ciascun fenile è facoltativamente sostituito con da uno a tre sostituzioni indipendentemente scelte dal gruppo costituito da OMe, e alogeno. In alcune forme di realizzazione, ciascun fenile è facoltativamente sostituito con OMe. In alcune forme di realizzazione, ciascun fenile è facoltativamente sostituito con alogeno.

[0026] In alcune forme di realizzazione, il composto di Formula (I) è scelto dal gruppo costituito da:

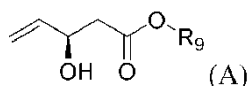


[0027] In alcune forme di realizzazione, M^+ è un catione scelto dal gruppo costituito da litio, sodio, potassio, calcio, ammonio, trietilammonio, e alluminio.

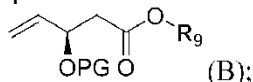
[0028] Alcune forme di realizzazione della presente domanda di brevetto forniscono un metodo per produrre un composto di Formula (I), o un sale dello stesso:



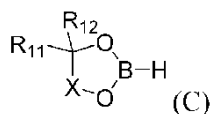
[0029] In alcune forme di realizzazione, il metodo di produzione comprende le fasi di: proteggere il gruppo idrossi primario del composto di Formula (A)



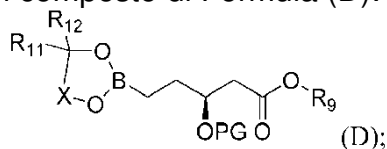
per formare un composto di Formula (B):



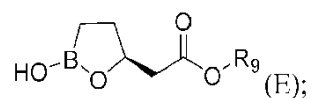
fare reagire un composto di Formula (B) con un composto di Formula (C):



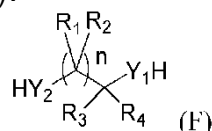
per formare un composto di Formula (D):



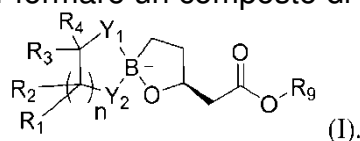
deproteggere un composto di Formula (D) per formare un composto di Formula (E):



fare reagire un composto di Formula (E) con agente complessante di Formula (F):



per formare un composto di Formula (I):



[0030] In alcune forme di realizzazione, n è 0 o 1.

[0031] In alcune forme di realizzazione, Y₁ è O o N⁺R₅R₆.

[0032] In alcune forme di realizzazione, Y₂ è O o NR₁₀.

[0033] In alcune forme di realizzazione, R₁ e R₂ sono indipendentemente scelti dal gruppo costituito da H, fenile facoltativamente sostituito e alchile C₁₋₄ facoltativamente sostituito, o R₁ e R₂ insieme agli atomi a cui sono attaccati formano =O.

[0034] In alcune forme di realizzazione, R₃ è scelto dal gruppo costituito da H, fenile facoltativamente sostituito e alchile C₁₋₄ facoltativamente sostituito, o R₃ e R₅, insieme agli atomi a cui sono attaccati, formano un anello eteroarilico; o R₃ e R₄ insieme agli atomi a cui sono attaccati formano =O.

[0035] In alcune forme di realizzazione, R₄, R₅, R₆, e R₁₀ sono indipendentemente scelti dal gruppo costituito da H, fenile facoltativamente sostituito e alchile C₁₋₄ facoltativamente sostituito.

[0036] In alcune forme di realizzazione, R_9 è scelto dal gruppo costituito da alchile C_1 - C_{12} facoltativamente sostituito, cicloalchile C_3 - C_8 facoltativamente sostituito, alchenile C_2 - C_{12} facoltativamente sostituito, alchinile C_2 - C_{12} facoltativamente sostituito, arile facoltativamente sostituito ed eteroarile facoltativamente sostituito.

[0037] In alcune forme di realizzazione, R_1 è H. In alcune forme di realizzazione, R_1 è fenile facoltativamente sostituito. In alcune forme di realizzazione, R_1 è alchile C_{1-4} facoltativamente sostituito.

[0038] In alcune forme di realizzazione, R_2 è H. In alcune forme di realizzazione, R_2 è fenile facoltativamente sostituito. In alcune forme di realizzazione, R_2 è alchile C_{1-4} facoltativamente sostituito.

[0039] In alcune forme di realizzazione, R_1 e R_2 insieme agli atomi a cui sono attaccati formano =O. In alcune forme di realizzazione, R_3 e R_4 insieme agli atomi a cui sono attaccati formano =O. In alcune forme di realizzazione, R_1 e R_2 insieme agli atomi a cui sono attaccati formano =O e in cui R_3 e R_4 insieme agli atomi a cui sono attaccati formano =O.

[0040] In alcune forme di realizzazione, R_3 è H. In alcune forme di realizzazione, R_3 è fenile facoltativamente sostituito. In alcune forme di realizzazione, R_3 è alchile C_{1-4} facoltativamente sostituito. In alcune forme di realizzazione, R_1 e R_3 insieme agli atomi a cui sono attaccati formano un anello carbociclico. In alcune forme di realizzazione, R_3 e R_5 , insieme agli atomi a cui sono attaccati formano un anello eteroarilico.

[0041] In alcune forme di realizzazione, R_4 è H. In alcune forme di realizzazione, R_4 è fenile facoltativamente sostituito. In alcune forme di realizzazione, R_4 è alchile C_{1-4} facoltativamente sostituito.

[0042] In alcune forme di realizzazione, R_5 è H. In alcune forme di realizzazione, R_5 è fenile facoltativamente sostituito. In alcune forme di realizzazione, R_5 è alchile C_{1-4} facoltativamente sostituito.

[0043] In alcune forme di realizzazione, R_6 è H. In alcune forme di realizzazione, R_6 è fenile facoltativamente sostituito. In alcune forme di realizzazione, R_6 è alchile C_{1-4} facoltativamente sostituito.

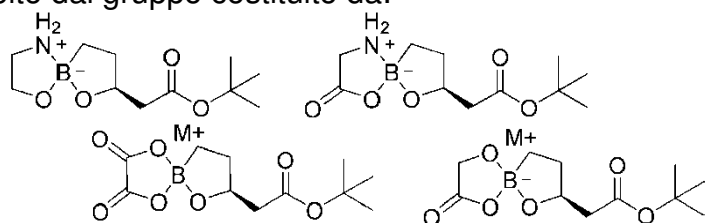
[0044] In alcune forme di realizzazione, R_{10} è H. In alcune forme di realizzazione, R_{10} è fenile facoltativamente sostituito. In alcune forme di realizzazione, R_{10} è alchile C_{1-4} facoltativamente sostituito.

[0045] In alcune forme di realizzazione, R_9 è alchile C_1-C_{12} facoltativamente sostituito. In alcune forme di realizzazione, R_9 è t-butile. In alcune forme di realizzazione, R_9 è cicloalchile C_3-C_8 facoltativamente sostituito. In alcune forme di realizzazione, R_9 è alchenile C_2-C_{12} facoltativamente sostituito. In alcune forme di realizzazione, R_9 è alchinile C_2-C_{12} facoltativamente sostituito. In alcune forme di realizzazione, R_9 è arile facoltativamente sostituito. In alcune forme di realizzazione, R_9 è eteroarile facoltativamente sostituito.

[0046] In alcune forme di realizzazione, ciascun alchile C_{1-4} è facoltativamente sostituito con uno o più sostituenti indipendentemente scelti dal gruppo costituito da OMe, e fenile. In alcune forme di realizzazione, ciascun alchile C_{1-4} è facoltativamente sostituito con

OMe. In alcune forme di realizzazione, ciascun alchile C₁₋₄ è facoltativamente sostituito con fenile. In alcune forme di realizzazione, ciascun fenile è facoltativamente sostituito con da uno a tre sostituzioni indipendentemente scelte dal gruppo costituito da OMe, e alogeno. In alcune forme di realizzazione, ciascun fenile è facoltativamente sostituito con OMe. In alcune forme di realizzazione, ciascun fenile è facoltativamente sostituito con alogeno.

[0047] In alcune forme di realizzazione, il composto di Formula (I) è scelto dal gruppo costituito da:



[0048] In alcune forme di realizzazione, M⁺ è un catione scelto dal gruppo costituito da litio, sodio, potassio, calcio, ammonio, trietilammonio, e alluminio.

[0049] In alcune forme di realizzazione, PG è un gruppo protettivo idrossile. In alcune forme di realizzazione, PG è un gruppo trialchilsilile. In alcune forme di realizzazione, PG è trimetilsilile.

[0050] In alcune forme di realizzazione, R₁₁ è scelto dal gruppo costituito da varianti sostituite o non sostituite dei seguenti: alchile C₁-C₁₂, alchenile C₂-C₁₂, alchinile C₂-C₁₂, cicloalchile C₃-C₁₂, cicloalchenile C₃-C₁₂, cicloalchinile C₃-C₁₂, eterociclile C₃-C₁₂, arile, eteroarile, arilalchile, eteroarilalchile, e (cicloalchil)alchile.

[0051] In alcune forme di realizzazione, X è scelto dal gruppo costituito da varianti sostituite o non sostituite dei seguenti: alchile C₁-C₄, alchenile C₂-C₄, e alchinile C₂-C₄.

[0052] In alcune forme di realizzazione, R₁₂ è scelto dal gruppo costituito da varianti sostituite o non sostituite dei seguenti: alchile C₁-C₁₂, alchenile C₂-C₁₂, alchinile C₂-C₁₂, cicloalchile C₃-C₁₂, cicloalchenile C₃-C₁₂, cicloalchinile C₃-C₁₂, eterociclile C₃-C₁₂, arile, eteroarile, arilalchile, eteroarilalchile, e (cicloalchil)alchile.

[0053] In alcune forme di realizzazione, R₁₁ è alchile C₁-C₁₂ facoltativamente sostituito. In alcune forme di realizzazione, R₁₁ è alchenile C₂-C₁₂ facoltativamente sostituito. In alcune forme di realizzazione, R₁₁ è alchinile C₂-C₁₂ facoltativamente sostituito. In alcune forme di realizzazione, R₁₁ è cicloalchile C₃-C₁₂ facoltativamente sostituito. In alcune forme di realizzazione, R₁₁ è cicloalchenile C₃-C₁₂ facoltativamente sostituito. In alcune forme di realizzazione, R₁₁ è cicloalchinile C₃-C₁₂ facoltativamente sostituito. In alcune forme di realizzazione, R₁₁ è eterociclile C₃-C₁₂ facoltativamente sostituito. In alcune forme di realizzazione, R₁₁ è arile facoltativamente sostituito. In alcune forme di realizzazione, R₁₁ è eteroarile facoltativamente sostituito. In alcune forme di realizzazione, R₁₁ è arilalchile facoltativamente sostituito. In alcune forme di realizzazione, R₁₁ è eteroarilalchile facoltativamente sostituito. In alcune forme di realizzazione, R₁₁ è (cicloalchil)alchile facoltativamente sostituito.

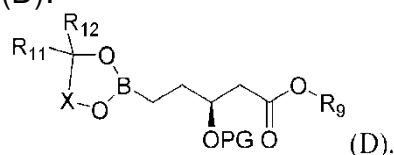
[0054] In alcune forme di realizzazione, X è alchile C₁-C₄ facoltativamente sostituito. In alcune forme di realizzazione, X è alchenile C₂-C₄ facoltativamente sostituito. In alcune forme di realizzazione, X è alchinile C₂-C₄ facoltativamente sostituito.

[0055] In alcune forme di realizzazione, R₁₂ è alchile C₁-C₁₂ facoltativamente sostituito. In alcune forme di realizzazione, R₁₂ è alchenile C₂-C₁₂ facoltativamente sostituito. In alcune forme di realizzazione, R₁₂ è alchinile C₂-C₁₂ facoltativamente sostituito. In alcune forme di realizzazione, R₁₂ è cicloalchile C₃-C₁₂ facoltativamente sostituito. In alcune forme di realizzazione, R₁₂ è cicloalchenile C₃-C₁₂ facoltativamente sostituito. In alcune forme di realizzazione, R₁₂ è cicloalchinile C₃-C₁₂ facoltativamente sostituito. In alcune forme di realizzazione, R₁₂ è eterociclile C₃-C₁₂ facoltativamente sostituito. In alcune forme di realizzazione, R₁₂ è arile facoltativamente sostituito. In alcune forme di realizzazione, R₁₂ è eteroarile facoltativamente sostituito. In alcune forme di realizzazione, R₁₂ è arilalchile facoltativamente sostituito. In alcune forme di realizzazione, R₁₂ è eteroarilalchile facoltativamente sostituito. In alcune forme di realizzazione, R₁₂ è cicloalchil)alchile facoltativamente sostituito.

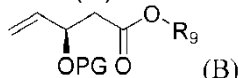
[0056] In alcune forme di realizzazione, ciascun alchile C₁₋₄ è facoltativamente sostituito con uno o più sostituenti indipendentemente scelti dal gruppo costituito da OMe, e fenile. In alcune forme di realizzazione, ciascun alchile C₁₋₄ è facoltativamente sostituito con OMe. In alcune forme di realizzazione, ciascun alchile C₁₋₄ è

facoltativamente sostituito con fenile. In alcune forme di realizzazione, ciascun fenile è facoltativamente sostituito con da uno a tre sostituzioni indipendentemente scelte dal gruppo costituito da OMe, e alogeno. In alcune forme di realizzazione, ciascun fenile è facoltativamente sostituito con OMe. In alcune forme di realizzazione, ciascun fenile è facoltativamente sostituito con alogeno.

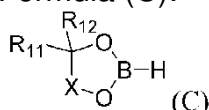
[0057] Divulgato nella presente è un metodo per produrre un composto di Formula (D):



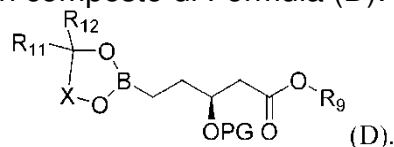
[0058] Questo metodo di produzione comprende le fasi di: fare reagire un composto di Formula (B):



con un composto di Formula (C):



per formare un composto di Formula (D):



[0059] In alcune forme di realizzazione, R₉ è alchile C₁-C₁₂ facoltativamente sostituito. In alcune forme di realizzazione, R₉ è t-butile. In alcune forme di realizzazione, R₉ è cicloalchile C₃-C₈ facoltativamente sostituito. In alcune forme di realizzazione, R₉ è alchenile C₂-C₁₂ facoltativamente sostituito. In alcune forme di

realizzazione, R₉ è alchinile C₂-C₁₂ facoltativamente sostituito. In alcune forme di realizzazione, R₉ è arile facoltativamente sostituito. In alcune forme di realizzazione, R₉ è eteroarile facoltativamente sostituito.

[0060] In alcune forme di realizzazione, R₁₁ è scelto dal gruppo costituito da varianti sostituite o non sostituite dei seguenti: alchile C₁-C₁₂, alchenile C₂-C₁₂, alchinile C₂-C₁₂, cicloalchile C₃-C₁₂, cicloalchenile C₃-C₁₂, cicloalchinile C₃-C₁₂, eterociclile C₃-C₁₂, arile, eteroarile, arilalchile, eteroarilalchile, e (cicloalchil)alchile.

[0061] In alcune forme di realizzazione, X è scelto dal gruppo costituito da varianti sostituite o non sostituite dei seguenti: alchile C₁-C₄, alchenile C₂-C₄, e alchinile C₂-C₄.

[0062] In alcune forme di realizzazione, R₁₂ è scelto dal gruppo costituito da varianti sostituite o non sostituite dei seguenti: alchile C₁-C₁₂, alchenile C₂-C₁₂, alchinile C₂-C₁₂, cicloalchile C₃-C₁₂, cicloalchenile C₃-C₁₂, cicloalchinile C₃-C₁₂, eterociclile C₃-C₁₂, arile, eteroarile, arilalchile, eteroarilalchile, e (cicloalchil)alchile.

[0063] In alcune forme di realizzazione, R₁₁ è alchile C₁-C₁₂ facoltativamente sostituito. In alcune forme di realizzazione, R₁₁ è alchenile C₂-C₁₂ facoltativamente sostituito. In alcune forme di realizzazione, R₁₁ è alchinile C₂-C₁₂ facoltativamente sostituito. In alcune forme di realizzazione, R₁₁ è cicloalchile C₃-C₁₂ facoltativamente sostituito. In alcune forme di realizzazione, R₁₁ è cicloalchenile C₃-C₁₂ facoltativamente sostituito. In alcune forme di realizzazione, R₁₁ è cicloalchinile C₃-C₁₂ facoltativamente sostituito. In alcune forme di

realizzazione, R_{11} è eterociclile C_3-C_{12} facoltativamente sostituito. In alcune forme di realizzazione, R_{11} è arile facoltativamente sostituito. In alcune forme di realizzazione, R_{11} è eteroarile facoltativamente sostituito. In alcune forme di realizzazione, R_{11} è arilalchile facoltativamente sostituito. In alcune forme di realizzazione, R_{11} è eteroarilalchile facoltativamente sostituito. In alcune forme di realizzazione, R_{11} è cicloalchil)alchile facoltativamente sostituito.

[0064] In alcune forme di realizzazione, X è alchile C_1-C_4 facoltativamente sostituito. In alcune forme di realizzazione, X è alchenile C_2-C_4 facoltativamente sostituito. In alcune forme di realizzazione, X è alchinile C_2-C_4 facoltativamente sostituito.

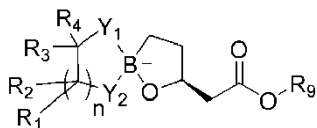
[0065] In alcune forme di realizzazione, R_{12} è alchile C_1-C_{12} facoltativamente sostituito. In alcune forme di realizzazione, R_{12} è alchenile C_2-C_{12} facoltativamente sostituito. In alcune forme di realizzazione, R_{12} è alchinile C_2-C_{12} facoltativamente sostituito. In alcune forme di realizzazione, R_{12} è cicloalchile C_3-C_{12} facoltativamente sostituito. In alcune forme di realizzazione, R_{12} è cicloalchenile C_3-C_{12} facoltativamente sostituito. In alcune forme di realizzazione, R_{12} è cicloalchinile C_3-C_{12} facoltativamente sostituito. In alcune forme di realizzazione, R_{12} è eterociclile C_3-C_{12} facoltativamente sostituito. In alcune forme di realizzazione, R_{12} è arile facoltativamente sostituito. In alcune forme di realizzazione, R_{12} è eteroarile facoltativamente sostituito. In alcune forme di realizzazione, R_{12} è arilalchile facoltativamente sostituito. In alcune forme di realizzazione, R_{12} è

eteroarilalchile facoltativamente sostituito. In alcune forme di realizzazione, R₁₂ è cicloalchil)alchile facoltativamente sostituito.

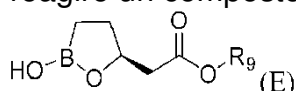
[0066] In alcune forme di realizzazione, ciascun alchile C₁₋₄ è facoltativamente sostituito con uno o più sostituenti indipendentemente scelti dal gruppo costituito da OMe, e fenile. In alcune forme di realizzazione, ciascun alchile C₁₋₄ è facoltativamente sostituito con OMe. In alcune forme di realizzazione, ciascun alchile C₁₋₄ è facoltativamente sostituito con fenile. In alcune forme di realizzazione, ciascun fenile è facoltativamente sostituito con da uno a tre sostituzioni indipendentemente scelte dal gruppo costituito da OMe, e alogeno. In alcune forme di realizzazione, ciascun fenile è facoltativamente sostituito con OMe. In alcune forme di realizzazione, ciascun fenile è facoltativamente sostituito con alogeno.

[0067] In alcune forme di realizzazione, PG è un gruppo protettivo idrossile. In alcune forme di realizzazione, PG è un gruppo trialchilsilile. In alcune forme di realizzazione, PG è trimetilsilile.

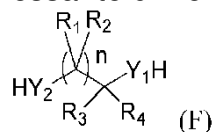
[0068] Alcune forme di realizzazione della presente domanda di brevetto forniscono un metodo per produrre un composto di Formula (I), o un sale dello stesso:



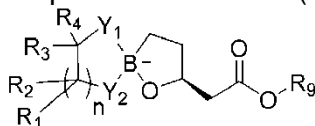
[0069] In alcune forme di realizzazione, il metodo di produzione comprende le fasi di: fare reagire un composto di Formula (E):



con un agente complessante di Formula (F):



per formare un composto di Formula (I):



[0070] In alcune forme di realizzazione, n è 0 o 1.

[0071] In alcune forme di realizzazione, Y₁ è O o N⁺R₅R₆.

[0072] In alcune forme di realizzazione, Y₂ = O o NR₁₀.

[0073] In alcune forme di realizzazione, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, e R₁₀ sono indipendentemente scelti dal gruppo costituito da H, fenile facoltativamente sostituito e alchile C₁₋₄ facoltativamente sostituito.

[0074] In alcune forme di realizzazione, indipendentemente due R₁, R₂, R₃, R₄ geminali insieme agli atomi a cui sono attaccati formano =O.

[0075] In alcune forme di realizzazione, R₉ è alchile C₁₋₁₂ facoltativamente sostituito, cicloalchile C₃₋₈ facoltativamente sostituito, alchenile C₂₋₁₂ facoltativamente sostituito, alchinile C₂₋₁₂ facoltativamente sostituito, arile facoltativamente sostituito o eteroarile facoltativamente sostituito.

[0076] In alcune forme di realizzazione, R₁ è H. In alcune forme di realizzazione, R₁ è fenile facoltativamente sostituito. In alcune forme di realizzazione, R₁ è alchile C₁₋₄ facoltativamente sostituito.

[0077] In alcune forme di realizzazione, R₂ è H. In alcune forme di realizzazione, R₂ è fenile facoltativamente sostituito. In alcune forme di realizzazione, R₂ è alchile C₁₋₄ facoltativamente sostituito.

[0078] In alcune forme di realizzazione, R₁ e R₂ insieme agli atomi a cui sono attaccati formano =O.

[0079] In alcune forme di realizzazione, R₃ è H. In alcune forme di realizzazione, R₃ è fenile facoltativamente sostituito. In alcune forme di realizzazione, R₃ è alchile C₁₋₄ facoltativamente sostituito.

[0080] In alcune forme di realizzazione, R₄ è H. In alcune forme di realizzazione, R₄ è fenile facoltativamente sostituito. In alcune forme di realizzazione, R₄ è alchile C₁₋₄ facoltativamente sostituito.

[0081] In alcune forme di realizzazione, R₃ e R₄ insieme agli atomi a cui sono attaccati formano =O. In alcune forme di realizzazione, R₁ e R₂ insieme agli atomi a cui sono attaccati formano =O e in cui R₃ e R₄ insieme agli atomi a cui sono attaccati formano =O.

[0082] In alcune forme di realizzazione, R₅ è H. In alcune forme di realizzazione, R₅ è fenile facoltativamente sostituito. In alcune forme di realizzazione, R₅ è alchile C₁₋₄ facoltativamente sostituito.

[0083] In alcune forme di realizzazione, R₆ è H. In alcune forme di realizzazione, R₆ è fenile facoltativamente sostituito. In alcune forme di realizzazione, R₆ è alchile C₁₋₄ facoltativamente sostituito.

[0084] In alcune forme di realizzazione, R₁₀ è H. In alcune forme di realizzazione, R₁₀ è fenile facoltativamente sostituito. In alcune forme di realizzazione, R₁₀ è alchile C₁₋₄ facoltativamente sostituito.

[0085] In alcune forme di realizzazione, R₉ è alchile C₁-C₁₂ facoltativamente sostituito. In alcune forme di realizzazione, R₉ è t-butile. In alcune forme di realizzazione, R₉ è cicloalchile C₃-C₈ facoltativamente sostituito. In alcune forme di realizzazione, R₉ è alchenile C₂-C₁₂ facoltativamente sostituito. In alcune forme di realizzazione, R₉ è alchinile C₂-C₁₂ facoltativamente sostituito. In alcune forme di realizzazione, R₉ è arile facoltativamente sostituito. In alcune forme di realizzazione, R₉ è eteroarile facoltativamente sostituito.

[0086] In alcune forme di realizzazione, ciascun alchile C₁₋₄ è facoltativamente sostituito con uno o più sostituenti indipendentemente scelti dal gruppo costituito da OMe, e fenile. In alcune forme di realizzazione, ciascun alchile C₁₋₄ è facoltativamente sostituito con OMe. In alcune forme di realizzazione, ciascun alchile C₁₋₄ è facoltativamente sostituito con fenile. In alcune forme di realizzazione, ciascun fenile è facoltativamente sostituito con da uno a tre sostituzioni indipendentemente scelte dal gruppo costituito da OMe, e alogeno. In alcune forme di realizzazione, ciascun fenile è facoltativamente sostituito con OMe. In alcune forme di realizzazione, ciascun fenile è facoltativamente sostituito con alogeno.

DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELLA FORMA DI REALIZZAZIONE PREFERITA

[0087] Forme di realizzazione dell'invenzione includono, ma non sono limitate a, metodi per la preparazione di vari composti e intermedi, e i composti e gli intermedi stessi. In alcune forme di

realizzazione, uno o più sostituenti, uno o più composti, o gruppi di composti possono essere specificamente esclusi in uno qualsiasi o più dei metodi o composti come descritto in modo più completo nel seguito.

[0088] Dove i composti divulgati nella presente hanno almeno un centro chirale, possono esistere come singoli enantiomeri e diastereomeri o come miscele di tali isomeri, inclusi racemati. La separazione dei singoli isomeri o sintesi selettiva dei singoli isomeri è realizzata mediante l'applicazione di vari metodi che sono ben noti ai tecnici del ramo. Salvo diversamente indicato, tutti tali isomeri e loro miscele sono inclusi nell'ambito dei composti divulgati nella presente. Inoltre, i composti divulgati nel presente documento possono esistere in una o più forme cristalline o amorfe. Salvo diversamente indicato, tutte tali forme sono incluse nell'ambito dei composti divulgati nella presente, incluse eventuali forme polimorfiche. In aggiunta, alcuni dei composti divulgati nella presente possono formare solvati con acqua (vale a dire, idrati) o solventi organici comuni. Salvo diversamente indicato, tali solvati sono inclusi nell'ambito dei composti divulgati nella presente. In aggiunta, in alcune forme di realizzazione, i composti divulgati nella presente possono formare oligomeri e altri polimeri di ordine superiore.

[0089] Il tecnico del ramo riconoscerà che alcune strutture descritte nella presente possono essere forme di risonanza o tautomeri di composti che possono essere correttamente rappresentati da altre strutture chimiche, anche dal punto di vista cinetico; il tecnico riconosce che tali strutture possono rappresentare solo una porzione molto

piccola di un campione di tale/i composto/i. Tali composti sono considerati rientrare nella portata delle strutture raffigurate, sebbene tali forme di risonanza o tautomeri non siano rappresentati nella presente.

[0090] Gli isotopi possono essere presenti nei composti descritti. Ciascun elemento chimico come rappresentato in una struttura di composto può includere un qualsiasi isotopo di detto elemento. Per esempio, in una struttura di composto un atomo di idrogeno può essere divulgato esplicitamente o inteso essere presente nel composto. In corrispondenza di una qualsiasi posizione del composto può essere presente un atomo di idrogeno, l'atomo di idrogeno può essere un qualsiasi isotopo di idrogeno, tra cui, tuttavia senza limitazione, idrogeno-1 (prozio) e idrogeno-2 (deuterio). Pertanto, il riferimento nella presente a un composto comprende tutte le potenziali forme isotopiche, a meno che il contesto detti chiaramente altrimenti.

Definizioni

[0091] "Solvato" si riferisce al composto formato dall'interazione tra un solvente e un composto descritto nella presente o sale dello stesso. Solvati adatti sono solvati farmaceuticamente accettabili, tra cui idrati.

[0092] L'espressione "sale farmaceuticamente accettabile" si riferisce a sali che mantengono l'efficacia e le proprietà biologiche di un composto e che non sono indesiderabili biologicamente o indesiderabili in altro modo per uso in un farmaco. In molti casi, i composti divulgati nella presente sono in grado di formare sali acidi e/o basici in virtù della

presenza di gruppi ammino e/o carbossile o gruppi simili agli stessi. Sali di addizione acida farmaceuticamente accettabili possono essere formati con acidi inorganici e acidi organici. Acidi inorganici da cui possono essere derivati sali includono, ad esempio, acido cloridrico, acido bromidrico, acido solforico, acido nitrico, acido fosforico, e simili. Acidi organici da cui possono essere derivati sali includono, ad esempio, acido acetico, acido propionico, acido glicolico, acido piruvico, acido ossalico, acido maleico, acido malonico, acido succinico, acido fumarico, acido tartarico, acido citrico, acido benzoico, acido cinnamico, acido mandelico, acido metansolfonico, acido etansolfonico, acido p-toluensolfonico, acido salicilico, e simili. Sali di addizione basica farmaceuticamente accettabili possono essere formati con basi inorganiche e organiche. Basi inorganiche da cui possono essere derivati sali includono, ad esempio, sodio, potassio, litio, ammonio, calcio, magnesio, ferro, zinco, rame, manganese, alluminio e simili; particolarmente preferiti sono i sali di ammonio, potassio, sodio, calcio e magnesio. Basi organiche da cui possono essere derivati sali includono, ad esempio, ammine primarie, secondarie e terziarie, ammine sostituite che includono ammine sostituite presenti in natura, ammine cicliche, resine a scambio ionico basiche e simili, specificamente come isopropilammina, trimetilammina, dietilammina, trietilammina, tripropilammina, ed etanolammina. Molti di questi sali sono noti nella tecnica, come descritto in WO 87/05297 e Johnston et al., pubblicato l'11 settembre 1987.

[0093] Come usato nella presente, "da C_a a C_b" o "C_{a-b}" in cui "a" e "b" sono numeri interi si riferiscono al numero di atomi di carbonio nel gruppo specificato. Vale a dire che il gruppo può contenere da "a" a "b" atomi di carbonio, questi inclusi. Quindi, ad esempio, un "alchile da C₁ a C₄" o un gruppo "alchile C₁₋₄" si riferisce a tutti i gruppi alchile aventi da 1 a 4 atomi di carbonio, vale a dire, CH₃-, CH₃CH₂-, CH₃CH₂CH₂-, (CH₃)₂CH-, CH₃CH₂CH₂CH₂-, CH₃CH₂CH(CH₃)- e (CH₃)₃C-.

[0094] Il termine "alogeno" o "alo" come usato nella presente indica uno qualsiasi degli atomi radio-stabili della colonna 7 della Tavola Periodica degli Elementi, ad es. fluoro, cloro, bromo, o iodio, con fluoro e cloro essendo preferiti.

[0095] Come usato nella presente, "alchile" si riferisce a una catena idrocarburica lineare o ramificata che è completamente satura (vale a dire, non contiene nessun doppio o triplo legame). Il gruppo alchile può avere da 1 a 20 atomi di carbonio (ogniqualevolta appaia nella presente, un intervallo numerico come "da 1 a 20" si riferisce a ciascun numero intero nel dato intervallo; *ad es.*, "da 1 a 20 atomi di carbonio" significa che il gruppo alchile può consistere in 1 atomo di carbonio, 2 atomi di carbonio, 3 atomi di carbonio, *ecc.*, fino a e inclusi 20 atomi di carbonio, sebbene la presente definizione copra anche l'occorrenza del termine "alchile" dove non è indicato alcun intervallo numerico). Il gruppo alchile può anche essere un alchile di dimensione media avente da 1 a 9 atomi di carbonio. Il gruppo alchile può essere

anche un alchile inferiore avente da 1 a 4 atomi di carbonio. Il gruppo alchile dei composti può essere designato come "alchile C₁₋₄" o designazioni simili. A mero titolo di esempio, "alchile C₁₋₄" indica che vi sono da uno a quattro atomi di carbonio nella catena alchilica, ovvero, la catena alchilica è scelta dal gruppo costituito da metile, etile, propile, isopropile, n-butile, iso-butile, sec-butile e t-butile. I gruppi alchile tipici includono, ma non sono in alcun modo limitati a, metile, etile, propile, isopropile, butile, isobutile, terz-butile, pentile, esile, e simili.

[0096] Come usato nella presente, "alcossi" si riferisce alla formula -OR in cui R è un alchile come sopra definito, come "alcossi C₁₋₉", incluso ma non limitato a metossi, etossi, n-propossi, 1-metiletossi (isopropossi), n-butossi, iso-butossi, sec-butossi e terz-butossi, e simili.

[0097] Come usato nella presente, "alchiltio" si riferisce alla formula -SR in cui R è un alchile come sopra definito, come "alchiltioC₁₋₉" e simili, incluso ma non limitato a metilmercapto, etilmercapto, n-propilmercapto, 1-metiletilmercapto (isopropilmercapto), n-butilmercapto, iso-butilmercapto, sec-butilmercapto, terz-butilmercapto, e simili.

[0098] Come usato nella presente, "alchenile" si riferisce a una catena idrocarburica lineare o ramificata contenente uno o più doppi legami. Il gruppo alchenile può avere da 2 a 20 atomi di carbonio, sebbene la presente definizione copra anche l'occorrenza del termine "alchenile" dove non è designato alcun intervallo numerico. Il gruppo alchenile può anche essere un alchenile di dimensione media avente

da 2 a 9 atomi di carbonio. Il gruppo alchenile potrebbe essere anche un alchenile avente da 2 a 4 atomi di carbonio. Il gruppo alchenile può essere designato come "alchenile C₂₋₄" o designazioni simili. Solo a titolo di esempio, "alchenile C₂₋₄" indica che vi sono da due a quattro atomi di carbonio nella catena alchenilica, vale a dire che la catena alchenilica è scelta dal gruppo costituito da etenile, propen-1-ile, propen-2-ile, propen-3-ile, buten-1-ile, buten-2-ile, buten-3-ile, buten-4-ile, 1-metilpropen-1-ile, 2-metilpropen-1-ile, 1-etileten-1-ile, 2-metilpropen-3-ile, buta-1,3-dienile, buta-1,2,-dienile, e buta-1,2-dien-4-ile. I tipici gruppi alchenile includono, ma non sono limitati a, etenile, propenile, butenile, pentenile, ed esenile, e simili.

[0099] Come usato nella presente, "alchinile" si riferisce a una catena idrocarburica lineare o ramificata contenente uno o più tripli legami. Il gruppo alchinile può avere da 2 a 20 atomi di carbonio, sebbene la presente definizione copra anche l'occorrenza del termine "alchinile" dove non è designato alcun intervallo numerico. Il gruppo alchinile può anche essere un alchinile di dimensione media avente da 2 a 9 atomi di carbonio. Il gruppo alchinile potrebbe essere anche un alchinile avente da 2 a 4 atomi di carbonio. Il gruppo alchinile può essere designato come "alchinile C₂₋₄" o designazioni simili. Solo a titolo di esempio, "alchinile C₂₋₄" indica che vi sono da due a quattro atomi di carbonio nella catena alchinilica, vale a dire che la catena alchinilica è scelta dal gruppo costituito da etinile, propin-1-ile, propin-2-ile, butin-1-ile, butin-3-ile, butin-4-ile, e 2-butinile. I tipici gruppi alchinile includono,

ma non sono limitati a, etinile, propinile, butinile, pentinile, ed esinile, e simili.

[0100] Come usato nella presente, "eteroalchile" si riferisce a una catena idrocarburica lineare o ramificata contenente uno o più eteroatomi, vale a dire un elemento diverso dal carbonio, inclusi ma non limitati a, azoto, ossigeno e zolfo, nella catena principale. Il gruppo eteroalchilico può avere da 1 a 20 atomi di carbonio, sebbene la presente definizione copra anche l'occorrenza del termine "eteroalchile" dove non è designato alcun intervallo numerico. Il gruppo eteroalchilico può anche essere un eteroalchile di dimensioni medie avente da 1 a 9 atomi di carbonio. Il gruppo eteroalchilico potrebbe anche essere un eteroalchile inferiore avente da 1 a 4 atomi di carbonio. Il gruppo eteroalchilico può essere designato come "eteroalchile C₁₋₄" o designazioni simili. Il gruppo eteroalchilico può contenere uno o più eteroatomi. A puro titolo di esempio, "eteroalchile C₁₋₄" indica che vi sono da uno a quattro atomi di carbonio nella catena eteroalchilica e in aggiunta uno o più eteroatomi nella catena principale.

[0101] Come usato nella presente, "alchilene" indica un gruppo chimico di-radicalico completamente saturo ramificato o a catena lineare contenente solo carbonio e idrogeno che è attaccato al resto della molecola tramite due punti di attacco (vale a dire un alcandiile). Il gruppo alchilenico può avere da 1 a 20 atomi di carbonio, sebbene la presente definizione copra anche l'occorrenza del termine alchilene dove non è designato alcun intervallo numerico. Il gruppo alchilene può

anche essere un alchilene di medie dimensioni con da 1 a 9 atomi di carbonio. Il gruppo alchilene potrebbe anche essere un alchilene inferiore avente da 1 a 4 atomi di carbonio. Il gruppo alchilene può essere designato come "alchilene C₁₋₄" o designazioni simili. A puro titolo di esempio, "alchilene C₁₋₄" indica che nella catena alchilenica sono presenti da uno a quattro atomi di carbonio, vale a dire la catena alchilenica è scelta dal gruppo costituito da metilene, etilene, etan-1,1-diile, propilene, propan-1,1-diile, propan-2,2-diile, 1-metiletilene, butilene, butan-1,1-diile, butan-2,2-diile, 2-metilpropan-1,1-diile, 1-metilpropilene, 2-metilpropilene, 1,1-dimetiletilene, 1,2-dimetiletilene e 1-etiletilene.

[0102] Come usato nella presente, "alchenilene" indica un gruppo chimico di-radicalico a catena lineare o ramificata contenente solo carbonio e idrogeno e contenente almeno un doppio legame carbonio-carbonio che è attaccato al resto della molecola tramite due punti di attacco. Il gruppo alchenilene può avere da 2 a 20 atomi di carbonio, sebbene la presente definizione copra anche l'occorrenza del termine alchenilene dove non è designato alcun intervallo numerico. Il gruppo alchenilene può anche essere un alchenilene di medie dimensioni avente da 2 a 9 atomi di carbonio. Il gruppo alchenilene potrebbe anche essere un alchenilene inferiore avente da 2 a 4 atomi di carbonio. Il gruppo alchenilene può essere designato come "alchenilene C₂₋₄" o designazioni simili. A puro titolo di esempio, "alchenilene C₂₋₄" indica che nella catena alchenilenica vi sono da due a quattro atomi di

carbonio, ovvero la catena alchenilenica è scelta dal gruppo costituito da etenilene, eten-1,1-diil1, propenilene, propen-1,1-diile, prop-2-en-1,1-diile, 1-metiletetilene, but-1-enilene, but-2-enilene, but-1,3-dienilene, buten-1,1-diile, but-1,3-dien-1,1-diile, but-2-en-1,1-diile, but-3-en-1,1-diile, 1-metilprop-2-en-1,1-diile, 2-metilprop-2-en-1,1-diile, 1-etiletetilene, 1,2-dimetiletetilene, 1-metilpropenilene, 2-metilpropenilene, 3-metilpropenilene, 2-metilpropen-1,1-diile e 2,2-dimetileteten-1,1-diile.

[0103] Il termine "aromatico" si riferisce a un anello o un sistema ad anello avente un sistema di elettroni pi coniugati e include sia gruppi aromatici carbociclici (ad esempio fenile) che eterociclici (ad esempio piridina). Il termine include gruppi monociclici o policiclici ad anello fuso (vale a dire anelli che condividono coppie adiacenti di atomi) a condizione che l'intero sistema ad anello sia aromatico.

[0104] Come usato nella presente, "arile" si riferisce a un anello o sistema ad anello aromatico (vale a dire, due o più anelli fusi che condividono due atomi di carbonio adiacenti) contenente solo carbonio nella catena principale dell'anello. Quando l'arile è un sistema ad anello, ogni anello nel sistema è aromatico. Il gruppo arile può avere da 6 a 18 atomi di carbonio, sebbene la presente definizione copra anche l'occorrenza del termine "arile" dove non è designato alcun intervallo numerico. In alcune forme di realizzazione, il gruppo arile ha da 6 a 10 atomi di carbonio. Il gruppo arile può essere designato come "arile C₆₋₁₀", "arile C₆ o C₁₀", o designazioni simili. Esempi di gruppi arile includono, ma non sono limitati a, fenile, naftile, azulenile e antracenile.

[0105] Come usato nella presente, "arilossi" e "ariltio" si riferiscono a RO- e RS-, in cui R è un arile come definito sopra, come "arilossi C₆₋₁₀" o "ariltio C₆₋₁₀" e simili, tra cui ma non limitati a fenilossi.

[0106] Un "aralchile" o "arilalchile" è un gruppo arile collegato, come sostituyente, tramite un gruppo alchilenico, come "aralchile C₇₋₁₄" e simili, inclusi ma non limitati a benzile, 2-feniletile, 3-fenilpropile, e naftilalchile. In alcuni casi, il gruppo alchilene è un gruppo alchilene inferiore (vale a dire un gruppo alchilene C₁₋₄).

[0107] Come usato nella presente, "eteroarile" si riferisce a un anello o sistema ad anello aromatico (vale a dire due o più anelli fusi che condividono due atomi adiacenti) che contengono uno o più eteroatomi, vale a dire un elemento diverso dal carbonio, inclusi ma non limitati a azoto, ossigeno e zolfo, nella catena principale dell'anello. Quando l'eteroarile è un sistema ad anello, ogni anello nel sistema è aromatico. Il gruppo eteroarile può avere 5-18 elementi di anello (vale a dire il numero di atomi che compongono la catena principale dell'anello, inclusi atomi di carbonio ed eteroatomi), sebbene la presente definizione copra anche l'occorrenza del termine "eteroarile" dove non è designato alcun intervallo numerico. In alcune forme di realizzazione, il gruppo eteroarile ha da 5 a 10 elementi di anello o da 5 a 7 elementi di anello. Il gruppo eteroarile può essere designato come "eteroarile a 5-7 elementi", "eteroarile a 5-10 elementi" o designazioni simili. Esempi di anelli eteroarile includono, ma non sono limitati a, furile, tienile, ftalazinile, pirrolile, ossazolile, tiazolile, imidazolile, pirazolile,

isossazolile, isotiazolile, triazolile, tiadiazolile, piridinile, piridazinile, pirimidinile, pirazinile, triazinile, chinolinile, isochinolinile, benzimidazolile, benzossazolile, benzotiazolile, indolile, isoindolile e benzotienile.

[0108] Un "eteroaralchile" o "eteroarilalchile" è un gruppo eteroarile collegato, come sostituente, tramite un gruppo alchilene. Esempi includono ma non sono limitati a 2-tienilmetile, 3-tienilmetile, furilmetile, tieniletile, pirrolilalchile, piridilalchile, isossazolilalchile e imidazolilalchile. In alcuni casi, il gruppo alchilene è un gruppo alchilene inferiore (vale a dire un gruppo alchilene C₁₋₄).

[0109] Come usato nella presente, "carbociclile" indica un anello o sistema ad anello ciclico non aromatico contenente solo atomi di carbonio nella catena principale del sistema ad anello. Quando il carbociclile è un sistema ad anello, due o più anelli possono essere uniti tra loro in modo fuso, collegato a ponte o a spiro. I carbocicli possono avere un qualsiasi grado di saturazione a condizione che almeno un anello in un sistema ad anello non sia aromatico. Pertanto, i carbocicli includono cicloalchili, cicloalchenili e cicloalchinili. Il gruppo carbociclile può avere da 3 a 20 atomi di carbonio, sebbene la presente definizione copra anche l'occorrenza del termine "carbociclile" dove non è designato alcun intervallo numerico. Il gruppo carbociclile può anche essere un carbociclile di dimensioni medie avente da 3 a 10 atomi di carbonio. Il gruppo carbociclile potrebbe anche essere un carbociclile avente da 3 a 6 atomi di carbonio. Il gruppo carbociclile può essere designato come "carbociclile C₃₋₆" o designazioni simili. Esempi di anelli

carbocicilici includono, ma non sono limitati a, ciclopropile, ciclobutile, ciclopentile, cicloesile, cicloesenile, 2,3-diidroindene, biciclo[2.2.2]ottanile, adamantile e spiro[4.4]nonanile.

[0110] Un "(carbocicilil)alchile" è un gruppo carbocicilile collegato, come sostituente, tramite un gruppo alchilene, come "(carbocicilil)alchile C₄₋₁₀" e simili, inclusi ma non limitati a, ciclopropilmetile, ciclobutilmetile, ciclopropiletile, ciclopropilbutile, ciclobutiletile, ciclopropilisopropile, ciclopentilmetile, ciclopentiletile, cicloesilmetile, cicloesiletile, cicloeptilmetile, e simili. In alcuni casi, il gruppo alchilene è un gruppo alchilene inferiore.

[0111] Come usato nella presente, "cicloalchile" indica un anello o sistema ad anello carbocicilico completamente saturo. Esempi includono ciclopropile, ciclobutile, ciclopentile e cicloesile.

[0112] Come usato nella presente, "cicloalchenile" indica un anello o sistema ad anello carbocicilico avente almeno un doppio legame, in cui nessun anello nel sistema ad anello è aromatico. Un esempio è cicloesenile.

[0113] Come usato nella presente, "eterocicilile" indica un anello o sistema ad anello ciclico non aromatico contenente almeno un eteroatomo nella catena principale dell'anello. Gli eterocicilili possono essere uniti tra loro in modo fuso, collegato a ponte o a spiro. Gli eterocicilili possono avere un qualsiasi grado di saturazione, a condizione che almeno un anello nel sistema ad anello non sia aromatico. L'/Gli eteroatomo/i può/possono essere presente/i in un

anello non aromatico o aromatico nel sistema ad anello. Il gruppo eterociclice può avere da 3 a 20 elementi di anello (vale a dire il numero di atomi che formano la catena principale dell'anello, tra cui atomi di carbonio ed eteroatomi), sebbene la presente definizione copra anche l'occorrenza del termine "eterociclice" dove non è designato alcun intervallo numerico. Il gruppo eterociclice può anche essere un eterociclice di medie dimensioni con da 3 a 10 elementi di anello. Il gruppo eterociclice potrebbe anche essere un eterociclice avente da 3 a 6 elementi di anello. Il gruppo eterociclice può essere designato come "eterociclice a 3-6 elementi" o designazioni simili. In eterociclici monociclici preferiti a sei elementi, l'/gli eteroatomo/i è/sono scelto/i da uno a tre tra O, N o S, e in eterociclici monociclici a cinque elementi preferiti, l'/gli eteroatomo/i è/sono scelto/i da uno o due eteroatomi scelti tra O, N, o S. Esempi di anelli eterociclici includono, ma non sono limitati a, azepinile, acridinile, carbazolile, cinnolinile, diossolanile, imidazolinile, imidazolidinile, morfolinile, ossiranile, ossepanile, tiepanile, piperidinile, piperazinile, diossopiperazinile, pirrolidinile, pirrolidonile, pirrolidionile, 4-piperidonile, pirazolinile, pirazolidinile, 1,3-diossinile, 1,3-diossanile, 1,4-diossinile, 1,4-diossanile, 1,3-ossasianile, 1,4-ossatiinile, 1,4-ossatianile, 2*H*-1,2-ossazinile, triossanile, esaidro-1,3,5-triazinile, 1,3-diossolile, 1,3-diossolanile, 1,3-ditiolile, 1,3-ditiolanile, isossazolinile, isossazolidinile, ossazolinile, ossazolidinile, ossazolidinonile, tiazolinile, tiazolidinile, 1,3-ossatiolanile, indolinile, isoindolinile, tetraidrofuranile, tetraidropiranile, tetraidrotiofenile,

tetraidrotiopirane, tetraidro-1,4-tiazinile, tiamorfolinoline, diidrobenzofuranile, benzimidazolidinile e tetraidrochinolina.

[0114] Un "(eterocicli)alchile" è un gruppo eterociclice collegato, come sostituito, tramite un gruppo alchilene. Gli esempi includono, ma non sono limitati a, imidazolinimetile e indoliniletile.

[0115] Come usato nella presente, "osso" si riferisce a =O.

[0116] Come usato nella presente, "acile" si riferisce a -C(=O)R, in cui R è idrogeno, alchile C₁₋₆, alchenile C₂₋₆, alchinile C₂₋₆, carbociclice C₃₋₇, arile C₆₋₁₀, eteroarile a 5-10 elementi, ed eterociclice a 5-10 elementi, come definito nella presente. Esempi non limitativi includono formile, acetile, propanoile, benzoile e acrole.

[0117] Un gruppo "O-carbossi" si riferisce a un gruppo "-OC(=O)R" in cui R è scelto tra idrogeno, alchile C₁₋₆, alchenile C₂₋₆, alchinile C₂₋₆, carbociclice C₃₋₇, arile C₆₋₁₀, eteroarile a 5-10 elementi, ed eterociclice a 5-10 elementi, come definito nella presente.

[0118] Un gruppo "C-carbossi" si riferisce a un gruppo "-C(=O)OR" in cui R è scelto tra idrogeno, alchile C₁₋₆, alchenile C₂₋₆, alchinile C₂₋₆, carbociclice C₃₋₇, arile C₆₋₁₀, eteroarile a 5-10 elementi, ed eterociclice a 5-10 elementi, come definito nella presente. Un esempio non limitativo include carbossile (vale a dire -C(=O)OH).

[0119] Un gruppo "ciano" si riferisce a un gruppo "-CN".

[0120] Un gruppo "cianato" si riferisce a un gruppo "-OCN".

[0121] Un gruppo "isocianato" si riferisce a un gruppo "-NCO".

[0122] Un gruppo "tiocianato" si riferisce a un gruppo "-SCN".

[0123] Un gruppo "isotiocianato" si riferisce a un gruppo " -NCS".

[0124] Un gruppo "solfinile" si riferisce a un gruppo "-S(=O)R" in cui R è scelto tra idrogeno, alchile C₁₋₆, alchenile C₂₋₆, alchinile C₂₋₆, carbociclice C₃₋₇, arile C₆₋₁₀, eteroarile a 5-10 elementi, ed eterociclice a 5-10 elementi, come definito nella presente.

[0125] Un gruppo "solfonile" si riferisce a un gruppo "-SO₂R" in cui R è scelto tra idrogeno, alchile C₁₋₆, alchenile C₂₋₆, alchinile C₂₋₆, carbociclice C₃₋₇, arile C₆₋₁₀, eteroarile a 5-10 elementi, ed eterociclice a 5-10 elementi, come definito nella presente.

[0126] Un gruppo "S-solfonammido" si riferisce a un gruppo "-SO₂NR_AR_B" in cui R_A e R_B sono ciascuno scelti tra idrogeno, alchile C₁₋₆, alchenile C₂₋₆, alchinile C₂₋₆, carbociclice C₃₋₇, arile C₆₋₁₀, eteroarile a 5-10 elementi, ed eterociclice a 5-10 elementi, come definito nella presente.

[0127] Un gruppo "N-solfonammido" si riferisce a un gruppo "-N(R_A)SO₂R_B" in cui R_A e R_B sono ciascuno indipendentemente scelti tra idrogeno, alchile C₁₋₆, alchenile C₂₋₆, alchinile C₂₋₆, carbociclice C₃₋₇, arile C₆₋₁₀, eteroarile a 5-10 elementi, ed eterociclice a 5-10 elementi, come definito nella presente.

[0128] Un gruppo "O-carbamide" si riferisce a un gruppo "-OC(=O)NR_AR_B" in cui R_A e R_B sono ciascuno indipendentemente scelti tra idrogeno, alchile C₁₋₆, alchenile C₂₋₆, alchinile C₂₋₆, carbociclice C₃₋₇,

arile C₆₋₁₀, eteroarile a 5-10 elementi, ed eterocicliche a 5-10 elementi, come definito nella presente.

[0129] Un gruppo "N-carbamile" si riferisce a un gruppo " $N(R_A)C(=O)OR_B$ " in cui R_A e R_B sono ciascuno indipendentemente scelti tra idrogeno, alchile C₁₋₆, alchenile C₂₋₆, alchinile C₂₋₆, carbocicliche C₃₋₇, arile C₆₋₁₀, eteroarile a 5-10 elementi, ed eterocicliche a 5-10 elementi, come definito nella presente.

[0130] Un gruppo "O-tiocarbamile" si riferisce a un gruppo " $OC(=S)NR_AR_B$ " in cui R_A e R_B sono ciascuno indipendentemente scelti tra idrogeno, alchile C₁₋₆, alchenile C₂₋₆, alchinile C₂₋₆, carbocicliche C₃₋₇, arile C₆₋₁₀, eteroarile a 5-10 elementi, ed eterocicliche a 5-10 elementi, come definito nella presente.

[0131] Un gruppo "N-tiocarbamile" si riferisce a un gruppo " $N(R_A)C(=S)OR_B$ " in cui R_A e R_B sono ciascuno indipendentemente scelti tra idrogeno, alchile C₁₋₆, alchenile C₂₋₆, alchinile C₂₋₆, carbocicliche C₃₋₇, arile C₆₋₁₀, eteroarile a 5-10 elementi, ed eterocicliche a 5-10 elementi, come definito nella presente.

[0132] Un gruppo "C-ammido" si riferisce a un gruppo " $C(=O)NR_AR_B$ " in cui R_A e R_B sono ciascuno indipendentemente scelti tra idrogeno, alchile C₁₋₆, alchenile C₂₋₆, alchinile C₂₋₆, carbocicliche C₃₋₇, arile C₆₋₁₀, eteroarile a 5-10 elementi, ed eterocicliche a 5-10 elementi, come definito nella presente.

[0133] Un gruppo "N-ammido" si riferisce a un gruppo " $N(R_A)C(=O)R_B$ " in cui R_A e R_B sono ciascuno indipendentemente scelti

tra idrogeno, alchile C₁₋₆, alchenile C₂₋₆, alchinile C₂₋₆, carbociclile C₃₋₇, arile C₆₋₁₀, eteroarile a 5-10 elementi, ed eterociclile a 5-10 elementi, come definito nella presente.

[0134] Un gruppo "ammino" si riferisce a un gruppo "-NR_AR_B" in cui R_A e R_B sono ciascuno indipendentemente scelti tra idrogeno, alchile C₁₋₆, alchenile C₂₋₆, alchinile C₂₋₆, carbociclile C₃₋₇, arile C₆₋₁₀, eteroarile a 5-10 elementi, ed eterociclile a 5-10 elementi, come definito nella presente. Un esempio non limitativo include ammino libero (vale a dire -NH₂).

[0135] Un gruppo "amminoalchile" si riferisce a un gruppo amminico collegato tramite un gruppo alchilene.

[0136] Un gruppo "alcossialchile" si riferisce a un gruppo alcossi collegato tramite un gruppo alchilene, come un "alcossialchile C₂₋₈" e simili.

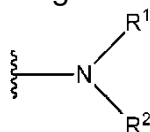
[0137] Come usato nella presente, un gruppo sostituito è derivato dal gruppo progenitore non sostituito in cui vi è stato uno scambio di uno o più atomi di idrogeno con un altro atomo o gruppo. Salvo diversamente indicato, quando un gruppo è ritenuto "sostituito", si intende che il gruppo è sostituito con uno o più sostituenti scelti indipendentemente tra alchile C_{1-C₆}, alchenile C_{1-C₆}, alchinile C_{1-C₆}, eteroalchile C_{1-C₆}, carbociclile C_{3-C₇} (facoltativamente sostituito con alo, alchile C_{1-C₆}, alcossi C_{1-C₆}, aloalchile C_{1-C₆}, e aloalcossi C_{1-C₆}), C_{3-C₇}-carbocicilalchile-C_{1-C₆} (facoltativamente sostituito con alo, alchile C_{1-C₆}, alcossi C_{1-C₆}, aloalchile C_{1-C₆}, e aloalcossi C_{1-C₆}),

eterociclile a 5-10 elementi (facoltativamente sostituito con alo, alchile C₁-C₆, alcossi C₁-C₆, aloalchile C₁-C₆, e aloalcoosi C₁-C₆), eterocicilalchile C₁-C₆ a 5-10 elementi (facoltativamente sostituito con alo, alchile C₁-C₆, alcossi C₁-C₆, aloalchile C₁-C₆, e aloalcoosi C₁-C₆), arile (facoltativamente sostituito con alo, alchile C₁-C₆, alcossi C₁-C₆, aloalchile C₁-C₆, e aloalcoosi C₁-C₆), arilalchile (C₁-C₆) (facoltativamente sostituito con alo, alchile C₁-C₆, alcossi C₁-C₆, aloalchile C₁-C₆, e aloalcoosi C₁-C₆), eteroarile a 5-10 elementi (facoltativamente sostituito con alo, alchile C₁-C₆, alcossi C₁-C₆, aloalchile C₁-C₆, e aloalcoosi C₁-C₆), eteroarilalchile a 5-10 elementi (C₁-C₆) (facoltativamente sostituito con alo, alchile C₁-C₆, alcossi C₁-C₆, aloalchile C₁-C₆, e aloalcoosi C₁-C₆), alo, ciano, idrossi, alcossi C₁-C₆, alcossialchile C₁-C₆ (C₁-C₆) (vale a dire, etere), arilossi, solfidrile (mercapto), aloalchile (C₁-C₆) (ad es., -CF₃), aloalcoosi (C₁-C₆) (ad es., -OCF₃), alchiltio C₁-C₆, ariltio, ammino, amminoalchile (C₁-C₆), nitro, O-carbamile, N-carbamile, O-tiocarbamile, N-tiocarbamile, C-ammido, N-ammido, S-solfonammido, N-solfonammido, C-carbossi, O-carbossi, acile, cianato, isocianato, tiocianato, isotiocianato, solfinile, solfonile, e osso (=O). Ogniqualevolta un gruppo è descritto come "facoltativamente sostituito", quel gruppo può essere sostituito con i sostituenti precedenti.

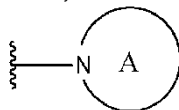
[0138] Va compreso che alcune convenzioni di denominazione dei radicali possono includere un mono-radiale o un di-radiale, a seconda del contesto. Ad esempio, dove un sostituento richiede due

punti di attacco al resto della molecola, è inteso che il sostituito è un di-radicalo. Ad esempio, un sostituito identificato come alchile che richiede due punti di attacco include di-radicali come $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, e simili. Altre convenzioni di denominazione dei radicali indicano chiaramente che il radicalo è un di-radicalo come "alchilene" o "alchenilene".

[0139] Quando due gruppi R sono detti formare un anello (ad es. un anello carbociclico, eterociclico, arile o eteroarile) "insieme all'atomo a cui sono attaccati", si intende che l'unità collettiva dell'atomo e dei due gruppi R sono l'anello citato. L'anello non è per il resto limitato dalla definizione di ciascun gruppo R, quando preso singolarmente. Ad esempio, quando è presente la seguente sottostruttura:



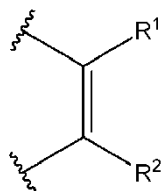
e R¹ e R² sono definiti come scelti dal gruppo costituito da idrogeno e alchile, oppure R¹ e R² insieme all'azoto a cui sono attaccati formano un eteroarile, si intende che R¹ e R² possono essere scelti tra idrogeno o alchile o, in alternativa, la sottostruttura ha struttura:



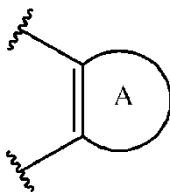
dove l'anello A è un anello eteroarile contenente l'azoto rappresentato.

[0140] Analogamente, quando due gruppi R "adiacenti" sono detti formare un anello "insieme agli atomi a cui sono attaccati", si

intende che l'unità collettiva degli atomi, legami frapposti, e i due gruppi R sono l'anello citato. Ad esempio, quando è presente la seguente sottostruttura:

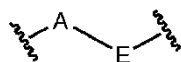


e alchile, o R¹ e R² sono definiti come scelti dal gruppo costituito da idrogeno e alchile, oppure R¹ e R² insieme agli atomi a cui sono attaccati formano un anello o carbociclile, si intende che R¹ e R² possono essere scelti tra idrogeno o alchile o, in alternativa, la sottostruttura ha struttura:



dove A è un anello arilico o un carbociclile contenente il doppio legame illustrato.

[0141] Ogniqualevolta un sostituyente è rappresentato come un di-radiale (*vale a dire*, ha due punti di attacco al resto della molecola), va compreso che il sostituyente può essere attaccato in una qualsiasi configurazione direzionale, salvo diversamente indicato. Quindi, ad esempio, un sostituyente rappresentato come -AE- o



include il sostituente che è orientato in modo che A sia attaccato al punto di attacco più a sinistra della molecola, come anche il caso in cui A è attaccato al punto di attacco più a destra della molecola.

[0142] "Gruppo uscente" o "LG", come usato nella presente, si riferisce a un qualsiasi atomo o frazione che è in grado di essere sostituito da un altro atomo o frazione in una reazione chimica. Più specificamente, in alcune forme di realizzazione, "gruppo uscente" si riferisce all'atomo o frazione che è spostato in una reazione di sostituzione nucleofila. In alcune forme di realizzazione, i "gruppi uscenti" sono un qualsiasi atomo o frazione che sono basi coniugate di acidi forti. Esempi di gruppi uscenti adatti includono, ma non sono limitati a, tosilati e alogeni. Caratteristiche ed esempi non limitativi di gruppi uscenti possono essere trovati, ad esempio in Organic Chemistry, 2a ed., Francis Carey (1992), pagine 328-331; Introduction to Organic Chemistry, 2a ed., Andrew Streitwieser e Clayton Heathcock (1981), pagine 169-171; e in Organic Chemistry, 5a ed., John McMurry (2000), pagine 398 e 408.

[0143] Salvo diversamente definito, tutti i termini tecnici e scientifici usati nella presente hanno lo stesso significato come comunemente inteso dai tecnici del ramo cui la presente invenzione appartiene. Sebbene qualsiasi metodo e materiale simile o equivalente a quelli descritti nella presente possa anch'esso essere usato nella pratica o nelle prove delle forme di realizzazione, sono ora descritti metodi e materiali preferiti.

Gruppi protettivi

[0144] In alcune circostanze, una reazione chimica può dovere essere eseguita selettivamente in corrispondenza di un sito reattivo in un composto multifunzionale. Uno di tali metodi che è utile per realizzare tale selettività è bloccare temporaneamente uno o più siti reattivi nel composto multifunzionale con un gruppo protettivo. Tale metodo viene spesso definito "protezione" del gruppo funzionale. Molti gruppi protettivi sono noti nella tecnica. Si veda, ad es., Greene et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, Third Ed. (John Wiley & Sons, Inc. 1999) e Wutz et al., *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, quarta ed. (John Wiley & Sons, Inc. 2007). Quando più di un sito reattivo in un composto multifunzionale richiede protezione, o quando è preparato un composto che possiederà più di un gruppo funzionale protetto, è importante utilizzare gruppi protettivi ortogonali. I gruppi protettivi sono ortogonali se sono sensibili alla rimozione selettiva.

[0145] In alcune forme di realizzazione, può essere necessario proteggere uno o più gruppi funzionali in modo da impedire la loro interferenza nella reazione desiderata. Ad esempio, potrebbe essere necessario proteggere uno o più gruppi funzionali come ammine, acidi carbossilici e/o gruppi idrossile.

[0146] Gruppi protettivi adatti per ammine protettive includono: carbammati come alchilcarbammati, tra cui metile, etile, propile, isopropile, butile, terz-butile, sec-butile, pentile, neopentile, esile, eptile,

nonnile, decanile, e loro isomeri configurazionali; 9-flurenilmatile; 9-(2-solfo)flurenilmatile; 9-(2,7-dibromo)fluorenilmatile; 17-tetrabenzo[a,c,g,i]flurenilmatile; 2-cloro-3-indenilmatile; benz[f]inden-3-ilmatile; 2,7-di-t-butil[9-(10,10-diosso-10,10,10,10-tetraidrotiossantil)]matile; 1,1-diossobenzo[b]tiofen-2-ilmatile; etilcarbammati sostituiti come 2,2,2-tricloroetile; 2-trimetilsililetile; 2-feniletile; 1-(1-adamantil)-1-metiletile; 2-cloroetile; 1,1-dimetil-2-aloetile; 1,1-dimetil,2,2-dibromoetile; 1,1-dimetil-2,2,2-tricloroetile; 1-metil-1-(4-bifenilil)etile; 1-(3,5-di-t-butilfenil)-1-metiletile; 2-(2'- e 4'-pridil)etile; N-(2-pivaloilammino)-1,1-dimetiletile; 2-[(2-nitrofenil)ditio]-1-feniletile; 2-(N,N,-dicicloesilcarbrossammido)etile; t-butile; 1-adamantile; 2-adamantile; vinile; allile; 1-isopropilallile; cinnamile; 4-nitrocinnamile; 3-(3'-piridiol)prop-2-enile; 8-chinolile; N-idrossipiperidinile; alchiditio; benzile; p-metossibenzile; p-nitrobenzichile; p-bromobenzile; p-clorobenzile; 2,4-diclorobenzile; 4-metilsolfinilbenzile; 9-antrilmatile; difenilmatile; 2-metiltioetile; 2-metilsolfoniletile; 2-(p-toluensolfonil)etile; [2-(1,3-ditianil)]matile; 4-metiltiofenile; 2,4-dimetiltiofenile; 2-fosfonioetile; 1-metil-1-(trifenilfosfonio)etile; 1,1-dimetil-2-cianoetile; 2-dansiletile; 2-(4-nitrofenil)etile; 4-fenilacetossibenzile; 4-azidobenzile; 4-azidometossibenzile; m-cloro-p-acilossibenzile; p-(diidrossiboril)benzile; 5-benzisossazolilmatile; 2-(trifluorometil)-6-cromonilmatile; m-nitrofenile; 3,5-dimetossibenzile; 1-metil-1-(3,5-dimetossifenil)etile; α -metilnitropiperonile; o-nitrobenzile; 3,4-dimetossi-6-nitrobenzile; fenil(o-nitrofenil)matile; 2-(2-nitrofenil)etile; 6-nitroveratrile; 4-metossifenacile;

3',5'-dimetossibenzoin; fenothiazinil-(10)-carbonil derivatives; N'-p-toluensolfonilamminocarbonile; N'-fenilamminotiocarbonile; t-amile; S-benziltiocarbammato; butinile; p-cianobenzile; ciclobutile; cicloesile; ciclopentile; ciclopropilmetile; p-dicilossibenzile; diisopropilmetile; 2,2-dimetossicarbonilvinile; o-(N',N'-dimetilcarbrossamido)benzile; 1,1-dimetil-3-(N',N'-dimetilcarbrossamido)propile; 1,1-dimetilpropinile; di(2-piridil)metile; 2-furanilmetile; 2-iodoetile; isobornile; isobutile; isonicotinile; p-(p'-metossifenilazo)benzile; 1-metilciclobutile; 1-metilcicloesile; 1-metil-1-ciclopropilmetile; 1-metil-1-(p-fenilazofenil)etile; 1-metil-1-feniletile; 1-metil-1-(4'-piridil)etile; fenile; p-(fenilazo)benzile; 2,4,6-tri-t-butilfenile; 4-(trimetilammonio)benzile; 2,4,6-trimetilbenzile; e altri carbammati simili; ammidi, tra cui, ma non limitate a, formile, acetile, cloroacetile, tricloroacetile, trifluoroacetile, fenilacetile, propionile, 3-fenilpropionile, 4-pentenoile, picolinoile, 3-piridilcarbrossamide, benzoilfenilalanile, benzoile, p-fenilbenzoile, ammidi il cui clivaggio è indotto da una riduzione del gruppo nitro, come o-nitrofenilacetile, o-nitrofenossiacetile, 3-(o-nitrofenil)propionile, 2-metil-2-(o-nitrofenossi)propionile, 3-metil-3-nitrobutirile, o-nitrocinnamoile, o-nitrobenzoile, e 3-(4-t-butil-2,6-dinitrofenil)-2,2-dimetilpropionile; ammidi il cui clivaggio è indotto da un rilascio di un alcol, come o-(benzoilossimetil)benzoile, (2-acetossimetil)benzoile, 2-[(t-butildifenilsilossi)metil]benzoile, 3-(3',6'-diosso-2',4',5'-trimetilcicloesa-1',4'-dien-3,3-dimetilpropionile, e o-idrossi-trans-cinnamoile; ammidi il cui clivaggio è indotto da altre reazioni chimiche,

come 2-metil-2-(o-fenilazofenossi)propionile, 4-clorobutirile, acetoacetile, 3-(p-idrossifenil)propionile, (N'-ditiobenzilossicarbonilamino)acetile, N-acetilmetionina, e 4,5-difenil-3-ossazolin-2-one; derivati immidici ciclici come N-ftaloile, N-tetracloroftaloile, N-4-nitroftaloile, N-ditiasuccinoile, N-2,3-difenilmaleoile, N-2,5-dimetilpirrolilN-2,5-bis(triisopropilsilossi)pirrolile, addotto di N-1,1,4,4,-tetrametildisililazaciclopentano, N-1,1,3,3,-tetrametil-1,3-disilaisoindolile, 1,3-dimetil-1,3,5-triazacicloesan-2-one 5-sostituito, 1,3-dibenzil-1,3,5-triazacicloesan-2-one 5-sostituito, 3,5-dinitro-4-pirridonile 1-sostituito, e 1,3,5-diossazinile; N-alchil- e N-arilderivati, come N-metile, N-t-butile, N-allile, N-[2-(trimetilsilil)etossi]metile, N-3-acetossipropile, N-cianometile, N-(1-isopropil-4-nitro-2-osso-3-pirrolin-3-il), N-2,4-dimetossibenzile, N-2-azanorbornenile, N-2,4-dinitrofenile, sali ammoniaci quaternari, N-benzile, N-4-metossibenzile, N-2,4-dimetossibenzile, N-2-idrossibenzile, N-difenilmetile, N-bis(4-metossifenil)metile, N-5-dibenzosuberile, N-trifenilmetile, N-(4-metossifenil)difenilmetile, N-9-fenilfluorenile, N-ferrocenilmetile, e N-2-picolilammina N'-ossido; derivati imminici, come N-1,1-dimetiltiometilene, N-benzilidene, N-p-metossibenzilidene, N-difenilmetilene, N-[(2-piridil)mesitil]metilene, N-(N',N'-dimetilamminometilene), N-(N',N'-dibenzilamminometilene), N-(N'-t-butilamminometilene), N,N'-isopropilidene, N-p-nitrobenzilidene, N-salicilidene, N-5-clorosalicilidene, N-(5-cloro-2-idrossifenil)fenilmetilene, N-cicloesilidene, e N-t-butilidene; derivati enamminici, come N-(5,5-

dimetil-3-osso-1-cicloesenile), N-2,7-dicloro-9-fluorenilmetilene, N-2-(4,4-dimetil-2,6-diossocioesiliden)etile, N-4,4,4-trifluoro-3-osso-1-butenile, e N-1-isopropil-4-nitro-2-osso-3-pirrolin-3-ile; e derivati di N-eteroatomi come N-metale, N-borano, acido N-difenilborinico, acido N-dietilborinico, acido N-difloroborinico, acido N,N'-3,5-bis(trifluorometil)fenilboronico, N-[fenil(pentacarbonilcromio- o tungsteno-)]carbonile, chelati di N-rame, chelati di N-zinco, e derivati di 18-corona-6, N-N derivati come N-nitro, N-nitroso, N-ossido, e derivati di triazene, N-P derivati come N-difenilfosfinile, N-dimetiltiofosfinile, N-difeniltiofosfinile, N-dialchilfosforile, N-dibenzilfosforile, N-difenilfosforile, e derivati di imminotrifenilfosforano, N-Si derivati, N-solfenil derivati come N-benzensolfenile, N-o-nitrobenzensolfenile, N-2,4-dinitrobenzensolfenile, N-pentaclorobenzensolfenile, N-2-nitro-4-metossibenzensolfenile, N-trifenilmetilsolfenile, N-1-(2,2,2-trifluoro-1,1-difenil)etilsolfenile, e N-3-nitro-2-piridinsolfenile, e/o N-solfonil derivati come N-p-toluensolfonile, N-benzensolfonile, N-2,3,6-trimetil-4-metossibenzensolfonile, N-2,4,6-trimetossibenzensolfonile, N-2,6-dimetil-4-metossibenzensolfonile, N-pentametilbenzensolfonile, N-2,3,5,6-tetrametil-4-metossibenzensolfonile, N-4-metossibenzensolfonile, N-2,4,6-trimetilbenzensolfonile, N-2,6-dimetossi-4-metilbenzensolfonile, N-3-metossi-4-t-butilbenzensolfonile, N-2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-solfonile, N-2-nitrobenzensolfonile, N-4-nitrobenzensolfonile, N-2,4-dinitrobenzensolfonile, N-benzotiazol-2-solfonile, N-metansolfonile, N-2-(trimetilsilil)etansolfonile, N-9-

antracensolfonile, N-4-(4',8'-dimetossinaftilmetil)benzensolfonile, N-benzilsolfonile, N-trifluorometilsolfonile, N-fenacilsolfonile, e N-t-butilsolfonile.

[0147] Gruppi protettivi adatti per acidi carbossilici includono: esteri come esteri clivabili enzimaticamente tra cui etile, 2-N-(morfolino)etile, colina, (metossietossi)etile, metossietile; alchilesteri come metile, etile, propile, isopropile, butile, terz-butile, sec-butile, pentile, neopentile, esile, eptile, nonnile, decanile, e loro isomeri configurazionali; metilesteri sostituiti come 9-fluoroenilmetile, metossimetile, metiltiomietile, tetraidropiranile, teatraidrofuranile, metossietossimetile, 2-(trimetilsilil)etossimetile, benzilossimetile, pivaloilossimetile, fenilacetossimetile, triisopropilsililmetile, cianometile, acetolo, fencacile, p-bromofenacile, α -metilfenacile, p-metossifenacile, desile, carboamidometile, p-azobenzencarbossamidometile, N-ftalidimidometile; etilesteri 2-sostituiti come 2,2,2-tricloroetile, 2-aloetile, ω -cloroalchile, 2-(trimetilsilil)etile, 2-metiltioetile, 1,3-ditianil-2-metile, 2-(p-nitrofenilsolfenil)etile, 2-(p-toluensolfonil)etile, 2-(2'-piridil)etile, 2-(p-metossifenil)etile, 2-(difenilfosfino)etile, 1-metil-1-feniletile, 2-(4-acetil-2-nitrofenil)etile, 2-cianoetile, 3-metil-3-pentile, dicitlopropilmetile, 2,4-dimetil-3-pentile, ciclopentile, cicloesile, allile, metallile, 2-metilbut-2-ene, 3-metilbut-2-(prenile), 3-buten-1-ile, 4-(trimetilsilil)-2-buten-1-ile, cinnamile, α -metilcinnamile, prop-2-inile, fenile; 2,6-dialchilfenilesteri come 2,6-dimetilfenile, 2,6-diisopropilfenile, 2,6-di-t-butil-4-metilfenile, 2,6-di-t-butil-4-metossifenile, p-(metiltio)fenile,

pentafluorofenile, benzile; benzilesteri sostituiti come trifenilmetile, difenilmetile, bis(o-mitrofenil)metile, 9-antrilmetile, 2-(9,10-diosso)antrilmetile, 5-dibenzosuberile, 1-pirenilmetile, 2-(trifluorometil)-6-cromonilmetile, 2,4,6-trimetilbenzile, p-bromobenzile, o-nitrobenzile, p-nitrobenzile, p-metossibenzile, 2,6-dimetossibenzile, 4-(metilsolfinil)benzile, 4-solfobenzile, 4-azidometossibenzile, 4-{N-[1-(4,4-dimetil-2,6-diossocioesiliden)-3-metilbutil]ammino}benzile, piperonile, 4-picolile, p-benzile supportato da polimeri; sililesteri come trimetilsilile, trietilsilile, t-butildimetilsilile, i-propildimetilsilile, fenildimetilsilile, di-t-butilmethylsilile, triisopropilsilile; esteri attivati come tolesteri; ossazoli; 2-alchil-1,3-ossazolina; 4-alchil-5-osso-1,3-ossazolidina; 2,2-bistrifluorometil-4-alchil-5-osso-1,3-ossazolidina; 5-alchil-4-osso-1,3-diossolano; diossanoni; ortoesteri; complessi di pentaamminocobalto (III); e stannilesteri come trietilstannile e tri-n-butilstannile; ammidi come N,N-dimetile, pirrolidinile, piperidinile, 5,6-diidrofenantridinile, o-nitroanilide, N-7-nitroindolile, N-8-nitro-1,2,3,4-tetraidrochinolile, 2-(2-amminofenil)acetaldeide dimetilacetalamide, e p-benzensolfonammide supportata da polimeri; idrazidi come N-fenile, N,N'diisopropile; e sali di tetraalchilammonio come metile, etile, propile, isopropile, butile, terz-butile, sec-butile, pentile, neopentile, esile, eptile, nonile, decanile, e loro isomeri configurazionali.

[0148] Gruppi protettivi adatti per gruppi idrossile includono: silileteri come trimetilsilile, trietilsilile, triisopropilsilile, dimetilisopropilsilile, dietilisopropilsilile, dimetiltetilsilile, 2-

norbornildimetilsilile, t-butil-dimetilsilile, t-butildifenilsilile, tribenzilsilile, tri-p-xililsilile, trifenilsilile, difenilmetilsilile, di-t-butilmetilsilile, bis(t-butil)-1-pirenilmetossilile, tris(trimetilsilil)silile; (2-idrossistiril)dimetilsilile; (2-idrossistiril)diisopropilsilile, t-butilmetossifenilsilile, t-butossidifenilsilile, 1,1,3,3-tetraisopropil-3-[2-(trifenilmetossi)etossi]disilossan-1-ile, fluorosilile; C₁₋₁₀alchileteri come metile, etile, propile, isopropile, butile, terz-butile, sec-butile, pentile, neopentile, esile, eptile, nonnile, decanile, e loro isomeri configurazionali; metileteri sostituiti come metossimetile, metiltiomtile, (fenildimetilsilil)metossimetile, benzilossimetile, p-metossibenzilossimetile, [(3,4-dimetossibenzil)ossi]metile, p-nitrobenzilossimetile, o-nitrobenzilossimetile, [(R)-1-(2-nitrofenil)etossi]metile, (4-metossifenossi)metile, guaiacolmetile, t-butossimetile, 4-pentenilossimetile, silossimetile, 2-metossietossimetile, 2-cianoetossimetile, 2,2,2-tricloroetossimetile, bis(2-cloroetossi)metile, 2-(trimetilsilil)etossimetile, metossimetile, O-Bis(2-acetossietossi)metile, tetraidropiranile, fluoro tetraidropiranile, 3-bromotetraidropiranile, tetraidrotiopiranile, 1-metossicicloesile, 4-metossitetraidropiranile, 4-metossitetraidrotiopiranile, 4-metossitetraidrotiopiranile S,S-diossido, 1-[(2-cloro-4-metil)fenil]-4-metossipiperidin-4-ile, 1-(2-fluorofenil)-4-metossipiperidin-4-ile, 1-(4-clorofenil)-4-metossipiperidin-4-ile, 1,4-diossan-2-ile, tetraidrofuranile, tetraidrotiofuranile, e 2,3,2a,4,5,6,7,7a-ottaidro-7,8,8-trimetil-4,7-metanobenzofuran-2-ile; etileteri sostituiti come 1-etossietile, 1-(2-cloroetossi)etile, 2-idrossietile, 2-bromoetile, 1-

[2-(trimetilsilil)etossi]etile, 1-metil-1-metossietile, 1-metil-lbenzilossietile, 1-metil-1-benzilossi-2-fluoroetile, 1-metil-1-fenossietile, 2,2,2-tricloroetile, 1,1-dianisil-2,2,2-tricloroetile, 1,1,1,3,3,3-esaffluoro-2-fenilisopropile, 1-(2-cianoetossi)etile, 2-trimetilsililetile, 2-(benziltio)etile, 2-(fenilselenil)etile, t-butile, allile, prenile, cinnamile, 2-fenallile, propargile, p-clorofenile, p-metossifenile, p-nitrofenile, 2,4-dinitrofenile, 2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluorometil)fenile; benzile; benzileteri sostituiti come p-metossibenzile, 3,4-dimetossibenzile, o-nitrobenzile, p-nitrobenzile, pentadienilnitrobenzile, pentadienilnitropiperonile, alobenzile, 2,6-diclorobenzile, 2,4-diclorobenzile, p-cianobenzile, p-fenilbenzile, 2,6-difluorobenzile, fluoro benzile, 4-fluoroalcossibenzile, trimetilsilililile, 2-fenil-2-propile (cumile), p-acilamminobenzile, p-azidobenzile, 4-azido-3-clorobenzile, 2-trifluorometilbenzile, 4-trifluorometilbenzile, p-(metilsolfinil)benzile, p-siletanilbenzile, 4-acetossibenzile, 4-(2-trimetilsilil)etossimetossibenzile, 2-naftilmetile, 2-picolile, 4-picolile, 3-metil-2-picolile N-ossido, 2-chinolinilmetile, 6-metossi-2-(4-metilfenil)-4-chinolinmetile, 1-pirenilmetile, difenilmetile, 4-metossidifenilmetile, 4-fenildifenilmetile, p,p'-dinitrobenzidrile, 5-dibenzosuberile, trifenilmetile, α -naftildifenilmetile, p-metossifenildifenilmetile, di(p-metossifenil)fenilmetile, tri(p-metossifenil)metile, 4-(4'-bromofenacilossi)fenildifenilmetile, 4,4',4"-tris(4,5-dicloroftalimmidofenil)metile, 4,4',4"-tris(levulinoilossifenil)metile, 4,4',4"-tris(benzoilossifenil)metile, 4,4'-dimetossi-3"-[N-imidazolilmetil]tritle, 4,4'-dimetossi-3"-[N-imidazoliletile]carbamoil]tritle,

1,1-bis(4-metossifenil)-1'-pirenilmetile, 4-(17-tetrabenzo[a,c,g,i]fluorenilmetil)-4,4"-dimetossitritile, 9-antrile, 9-(9-fenil)xantenile, 9-feniltiossantile, 9-(9-fenil-10-osso)antrile, 1,3-benzoditiolan-2-ile, 4,5-bis(etossicarbonil)-[1,3]-diossolan-2-ile, benzisotiazolil S,S-diossido; C₁₋₁₀alchilesteri come formile, acetile, propionile, isopropionile, butirrile, terz-butirrile, sec-butirrile, pentanoile, neopentanoile, esanoile, eptanoile, nonanoile, decanoile, e loro isomeri configurazionali, esteri come benzoilformato, cloroacetato, dicloroacetato, triclوروacetato, trifluoroacetato, metossiacetato, trifenilmetossiacetato, fenossiacetato, p-clorofenossiacetato, fenilacetato, p-fenilacetato supportato da polimeri, difenilacetato, propanoile del tipo a catena di bis-fluoro, nicotinato, 3-fenilpropionato, 4-pentenoato, 4-ossopentanoato, 4,4-(etileneditio)pentanoato, 5-[3-bis(4-metossifenil)idrossimetilfenossi]levulinato, pivaloato, 1-adamantoato, crotonato, 4-metossicrotonato, benzoato, p-fenilbenzoato, 2,4,6-trimetilbenzoato, picolinato, nicotinato, 4-bromobenzoato, 2,5-difluorobenzoato, p-nitrobenzoato, 2,6-dicloro-4-metilfenossiacetato, 2,6-dicloro-4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)fenossiacetato, 2,4-bis(1,1-dimetilpropil)fenossiacetato, clorodifenilacetato, isobutirrato, monosuccinoato, 2-metil-2-butenato, (E)- 2-metil-2-butenato, (Z)-2-metil-2-butenato, o-(metossicarbonil)benzoato, p-benzoato supportato da polimeri, α-naftoato, nitrato, alchil N,N,N',N'-tetrametilfosfordiammidato, 2-clorobenzoato, 3',5'-dimetossibenzoina, N-fenilcarbammato, borato, dimetilfosfinotioile, 2,4-dinitrofenilsolfenato,

ed esteri fotolabili; carbonati, tra cui metile, metossimetile, 9-fluorenilmetile, etile, 2,2,2-tricloroetile, 1, 1-dimetil-2,2,2-tricloroetile, 2-(trimetilsilil)etile, 2-(trifenilsolfonil)etile, 2-(trifenilfosfonia)etile, isobutile, vinile, allile, p-nitrofenile, benzile, p-metossibenzil, 3,3-dimetossibenzile, o-nitrobenzile, p-nitrobenzile, e sililesteri; carbonati clivati da β -eliminazione come 2-dansiletile, 2-(4-nitrofenil)etile, 2-(2,4-dinitrofenil)etile, 2-ciano-1-feniletile, S-benziltiocarbonato, 4-etossi-1-maptile, e metilditiocarbonato, carbonati clivati con clivaggio assistito come 2-iodobenzoato, 4-azidobutirrato, 4-nitro-4-metilpentanoato, o-(dibromometil)benzoato, 2-formilbenzensolfonato, 2-(metiltiomietossi)etile, 4-(metiltiomietossimetil)butirrato, 2-(metiltiomietossimetil)benzoato, 2-(cloroacetossimetil)benzoato, 2-[(2-cloroacetossi)etil]benzoato, 2-[2-(benzilossi)etil]benzoato, 2-[2-(4-metossibenzilossi)etil]benzoato; e solfonati come solfato, allilsolfato, C₁₋₁₀alchilsolfonati come metile, etile, propile, isopropile, butile, terz-butile, sec-butile, pentile, neopentile, esile, eptile, nonile, decanile, e loro isomeri configurazionali, benzilsolfonato, tosilato, e 2-[(4-nitrofenil)etil]solfonato.

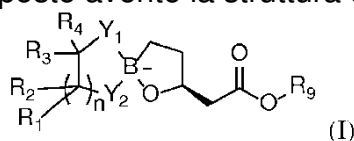
Reazioni di protezione e deprotezione

[0149] Reagenti, solventi e condizioni di reazione utili per proteggere ammine, acidi carbossilici e alcoli sono ben noti nella tecnica. Analogamente, reagenti, solventi e condizioni di reazione utili per deproteggere ammine, acidi carbossilici e alcoli sono ben noti nella tecnica. Si veda, ad es., Greene et al., Protective Groups in Organic

Synthesis, Third Ed. (John Wiley & Sons, Inc. 1999) e Wutz et al., Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, quarta ed. (John Wiley & Sons, Inc. 2007). Mentre sono stati fatti riferimenti a specifici reagenti, solventi e condizioni di reazione negli schemi sopra descritti, si può prontamente prevedere che reagenti, solventi e condizioni di reazione equivalenti possano essere utilizzati per proteggere e deproteggere ammine, acidi carbossilici e alcoli.

Composti intermedi

[0150] Alcune forme di realizzazione divulgate nella presente includono intermedi nei metodi sintetici descritti nella presente, incluso un composto avente la struttura di Formula (I):



o un suo sale.

[0151] In alcune forme di realizzazione, R₁ e R₂ sono indipendentemente scelti dal gruppo costituito da H, fenile facoltativamente sostituito e alchile C₁₋₄ facoltativamente sostituito, o R₁ e R₂ insieme agli atomi a cui sono attaccati formano =O.

[0152] In alcune forme di realizzazione, R₃ è scelto dal gruppo costituito da H, fenile facoltativamente sostituito e alchile C₁₋₄ facoltativamente sostituito, R₃ e R₅ insieme agli atomi a cui sono attaccati formano un anello eteroarilico, o R₃ e R₄ insieme agli atomi a cui sono attaccati formano =O.

[0153] In alcune forme di realizzazione, R₄ è scelto dal gruppo costituito da H, fenile facoltativamente sostituito, alchile C₁₋₄ facoltativamente sostituito, o R₃ e R₄ insieme agli atomi a cui sono attaccati formano =O.

[0154] In alcune forme di realizzazione, R₅, R₆, e R₁₀ sono indipendentemente scelti dal gruppo costituito da H, fenile facoltativamente sostituito e alchile C₁₋₄ facoltativamente sostituito.

[0155] In alcune forme di realizzazione, R₉ è scelto dal gruppo costituito da alchile C_{1-C12} facoltativamente sostituito, cicloalchile C₃₋₈ facoltativamente sostituito, alchenile C_{2-C12} facoltativamente sostituito, alchinile C_{2-C12} facoltativamente sostituito, arile facoltativamente sostituito ed eteroarile facoltativamente sostituito.

[0156] In alcune forme di realizzazione, indipendentemente due R₁, R₂, R₃ e R₄ geminali insieme agli atomi a cui sono attaccati formano =O.

[0157] In alcune forme di realizzazione, Y₁ è O. In alcune forme di realizzazione, Y₁ è N⁺R₅R₆.

[0158] In alcune forme di realizzazione, Y₂ è O. In alcune forme di realizzazione, Y₂ è NR₁₀.

[0159] In alcune forme di realizzazione, n è 0. In alcune forme di realizzazione, n è 1.

[0160] In alcune forme di realizzazione, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, e R₆, sono idrogeno.

[0161] In alcune forme di realizzazione, R₁ è fenile facoltativamente sostituito. In alcune forme di realizzazione, R₁ è alchile C₁-C₄ facoltativamente sostituito. In alcune forme di realizzazione, R₂ è fenile facoltativamente sostituito. In alcune forme di realizzazione, R₂ è alchile C₁-C₄ facoltativamente sostituito. In alcune forme di realizzazione R₁ e R₂, insieme agli atomi a cui sono attaccati formano =O. In alcune forme di realizzazione R₁ e R₃, insieme agli atomi a cui sono attaccati, formano un anello carbociclico.

[0162] In alcune forme di realizzazione, R₃ è fenile facoltativamente sostituito. In alcune forme di realizzazione, R₃ è alchile C₁-C₄ facoltativamente sostituito. In alcune forme di realizzazione, R₄ è fenile facoltativamente sostituito. In alcune forme di realizzazione, R₄ è alchile C₁-C₄ facoltativamente sostituito. In alcune forme di realizzazione, R₅ è fenile facoltativamente sostituito. In alcune forme di realizzazione, R₅ è alchile C₁-C₄ facoltativamente sostituito. In alcune forme di realizzazione, R₆ è fenile facoltativamente sostituito. In alcune forme di realizzazione, R₆ è alchile C₁-C₄ facoltativamente sostituito. In alcune forme di realizzazione, R₃ e R₅ insieme agli atomi a cui sono attaccati formano un anello eteroarilico.

[0163] In alcune forme di realizzazione, R₉ è alchile C₁-C₁₂ facoltativamente sostituito. In alcune forme di realizzazione, R₉ è t-butile. In alcune forme di realizzazione, R₉ è cicloalchile C₃-C₈ facoltativamente sostituito. In alcune forme di realizzazione, R₉ è alchenile C₂-C₁₂ facoltativamente sostituito. In alcune forme di

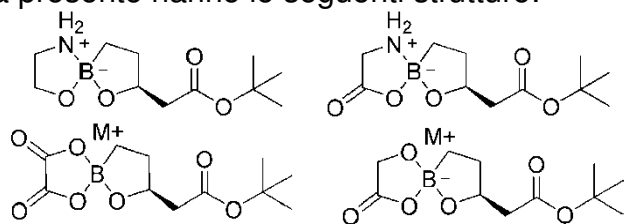
realizzazione, R₉ è alchinile C₂-C₁₂ facoltativamente sostituito. In alcune forme di realizzazione, R₉ è arile facoltativamente sostituito. In alcune forme di realizzazione, R₉ è eteroarile facoltativamente sostituito.

[0164] In alcune forme di realizzazione, R₁₀ è H. In alcune forme di realizzazione, R₁₀ è fenile facoltativamente sostituito. In alcune forme di realizzazione, R₁₀ è alchile C₁₋₄ facoltativamente sostituito.

[0165] In alcune forme di realizzazione, ciascun alchile C₁₋₄ è facoltativamente sostituito con uno o più sostituenti indipendentemente scelti dal gruppo costituito da OMe, e fenile. In alcune forme di realizzazione, ciascun alchile C₁₋₄ è facoltativamente sostituito con OMe. In alcune forme di realizzazione, ciascun fenile è facoltativamente sostituito con da uno a tre sostituzioni indipendentemente scelte dal gruppo costituito da OMe, e alogeno.

[0166] In alcune forme di realizzazione, ciascun fenile è facoltativamente sostituito con OMe. In alcune forme di realizzazione, ciascun fenile è facoltativamente sostituito con alogeno.

[0167] Alcune forme di realizzazione specifiche del composto descritto nella presente hanno le seguenti strutture:



[0168] In alcune forme di realizzazione, M⁺ è un catione metallico. In alcune forme di realizzazione, M⁺ è un catione non metallico. In alcune forme di realizzazione, M⁺ e il composto di Formula

(I) sono in un rapporto 1:1. In alcune forme di realizzazione, M⁺ e il composto di Formula (I) sono in un rapporto tra 1:10 e 10:1. Esempi non limitativi di M⁺ includono cationi di litio, sodio, potassio, calcio, ammoniaca, trietilammina e alluminio.

[0169] Composti intermedi di Formula (I) hanno la proprietà vantaggiosa di essere cristallini, facilitando così la purificazione. Più in particolare, gli intermedi cristallini di Formula (I) sono vantaggiosi perché non è necessaria una cromatografia per rimuovere impurità e reagenti in eccesso. Ad esempio, catalizzatori metallici e altri reagenti di borano necessiterebbero normalmente di cromatografia su gel di silice prima di entrare nella fase successiva nella sintesi di inibitori di beta-lattamasi di boronato terapeutici. In alcune forme di realizzazione, i composti intermedi di Formula (I) vengono filtrati, lavati con solvente adatto e portati alla fase di sintesi successiva senza ulteriore purificazione. In alcune forme di realizzazione, solventi adatti includono dimetiletere, dietiletere, diisopropiletere, MTBE, ACN, THF, DCM, cloroformio, etilacetato, pentani, esani, eptani, etere di petrolio, benzene, toluene, trifluorotoluene, acetone, 2-Me-THF, CPME, 2-butanone, 1,2-dicloroetano, diossano, piridina, o-xilene, m-xilene, p-xilene o qualsiasi combinazione degli stessi.

Metodi di preparazione

[0170] I composti divulgati nella presente possono essere sintetizzati mediante metodi descritti di seguito, o mediante modifica di questi metodi. I modi per modificare la metodologia includono, tra gli

altri, temperatura, solvente, reagenti, ecc., noti agli esperti della tecnica. In generale, durante uno qualsiasi dei processi per la preparazione dei composti divulgati nella presente può essere necessario e/o desiderabile proteggere gruppi sensibili o reattivi su una qualsiasi delle molecole interessate. Ciò può essere ottenuto per mezzo di gruppi protettivi convenzionali, come quelli descritti *in* *Protective Groups in Organic Chemistry* (a cura di J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973); e P.G.M. Green, T.W. Wutts, *Protecting Groups in Organic Synthesis* (3a ed.) Wiley, New York (1999). I gruppi protettivi possono essere rimossi in un qualsiasi stadio successivo opportuno usando metodi noti dall'arte. Le trasformazioni di chimica sintetica utili nella sintesi di composti applicabili sono note nella tecnica e includono ad es. quelle descritte in R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, 1989, o L. Paquette, a cura di, *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, 1995. Le vie mostrate e descritte nella presente sono solamente illustrative e non sono intese, né devono essere considerate, limitare la portata delle rivendicazioni in alcun modo. I tecnici del ramo saranno in grado di riconoscere modificazioni delle sintesi divulgate e ideare vie alternative in base alle presenti divulgazioni; tutte tali modificazioni e vie alternative rientrano nella portata delle rivendicazioni. Salvo diversamente indicato, variabili sostituenti nei seguenti schemi hanno le stesse definizioni come altrove nella presente domanda di brevetto.

[0171] Uno schema sintetico generale esemplificativo ma non limitativo per preparare il composto intermedio di Formula (I) è mostrato nello Schema 1, di seguito. Se non diversamente indicato, le definizioni di variabili sono come sopra per la Formula (I). Questo processo inizia con β -idrossiestere (A), dove R₉ è scelto dal gruppo costituito da alchile C₁-C₁₂ facoltativamente sostituito, cicloalchile C₃-C₈ facoltativamente sostituito, alchenile C₂-C₁₂ facoltativamente sostituito, alchinile C₂-C₁₂ facoltativamente sostituito, arile facoltativamente sostituito ed eteroarile facoltativamente sostituito.

[0172] Il Composto (A) è trattato con una base e PG-LG, dove PG è un gruppo protettivo idrossilico e LG è un gruppo uscente, per aggiungere un gruppo protettivo alla frazione alcolica di (A), fornendo il Composto (B). In alcune forme di realizzazione, basi adatte includono, ma non sono limitate a, idruro di sodio, idruro di potassio, trietilammina, diisopropilettilammina, triisopropilammina, piperidina, imidazolo, t-butilmagnesio cloruro, DBU, DABCO e t-butossido di potassio. In alcune forme di realizzazione, PG è un gruppo trialchilsililico, come un trimetilsilile o t-butildimetilsilile. In alcune forme di realizzazione, PG è un acetale, come O-metossimetil etero o O-tetraidropirano. In alcune forme di realizzazione, PG è un etere, come benziletere, p-metossibenziletere o metiletere. In alcune forme di realizzazione, gruppi di partenza adatti includono Cl, Br, I, metansolfonile, p-toluensolfonile, trifluorometansolfonile, p-fluorofenile, pentafluorofenile o p-nitrosolfonile.

[0173] Il Composto (B) è successivamente trattato con borano (C) e un catalizzatore, per formare boronato (D). In alcune forme di realizzazione, X è scelto dal gruppo costituito da varianti sostituite o non sostituite dei seguenti: alchile C₁-C₄, alchenile C₂-C₄, e alchinile C₂-C₄. In alcune forme di realizzazione, R₁₁ è scelto dal gruppo costituito da varianti sostituite o non sostituite dei seguenti: alchile C₁-C₁₂, alchenile C₂-C₁₂, alchinile C₂-C₁₂, cicloalchile C₃-C₁₂, cicloalchenile C₃-C₁₂, cicloalchinile C₃-C₁₂, eterociclice C₃-C₁₂, arile, eteroarile, arilalchile, eteroarilalchile, e (cicloalchil)alchile. In alcune forme di realizzazione, R₁₂ è scelto dal gruppo costituito da varianti sostituite o non sostituite dei seguenti: alchile C₁-C₁₂, alchenile C₂-C₁₂, alchinile C₂-C₁₂, cicloalchile C₃-C₁₂, cicloalchenile C₃-C₁₂, cicloalchinile C₃-C₁₂, eterociclice C₃-C₁₂, arile, eteroarile, arilalchile, eteroarilalchile, e (cicloalchil)alchile. In alcune forme di realizzazione, catalizzatori adatti includono metalli di transizione legati a ligando come rodio, iridio, rutenio, cobalto, nichel, palladio, titanio e zirconio. In alcune forme di realizzazione, ligandi adatti includono trifenilfosfina, monossido di carbonio, cloruro, BINAP, CPhos, Xantphos, 1,5-cicloottadiene, 1,2-Bis(difenilfosfino)etano, 1,2-Bis(difenilfosfino)propano, 1,2-Bis(difenilfosfino)butano, 1,1'-Bis(difenilfosfino) ferrocene e qualsiasi loro combinazione.

[0174] Il Composto (D) è successivamente esposto a condizioni di deprotezione per rimuovere il gruppo protettivo, seguito da ossidazione, fornendo acido boronico ciclico (E). In alcune forme di

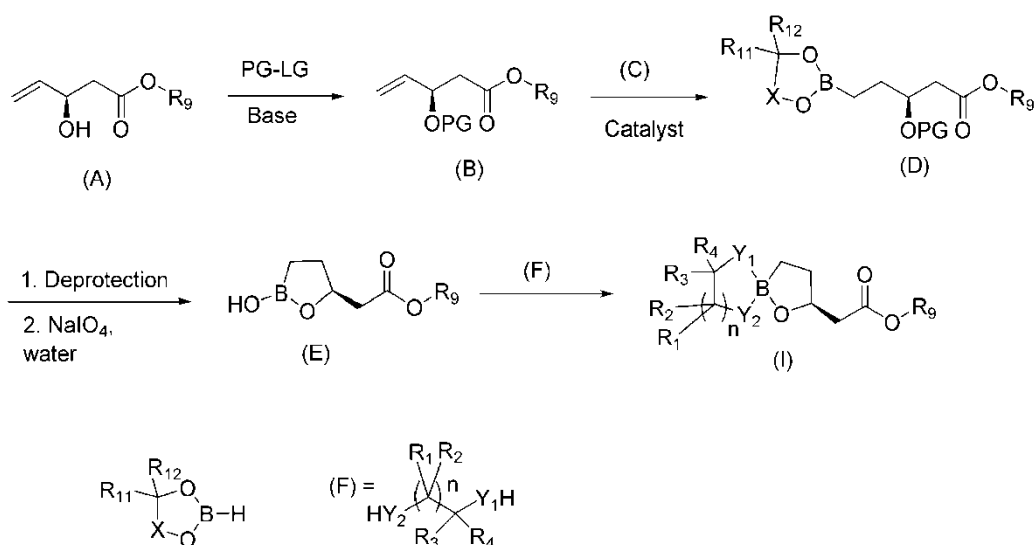
realizzazione, condizioni di deprotezione adatte includono il trattamento con acido, come HF, HCl, HBr, acido p-toluensolfonico, acido metansolfonico, acido acetico o acido trifluoroacetico. In alcune forme di realizzazione, condizioni di deprotezione adatte con acido includono acido acquoso. In alcune forme di realizzazione, condizioni di deprotezione adatte includono un trattamento con base, come NaOH, KOH, idruro di sodio, idruro di potassio, cloruro di t-butilmagnesio, LDA e t-butossido di potassio. In alcune forme di realizzazione, condizioni di deprotezione adatte includono un trattamento con un agente riducente, come H₂, Ni⁰, Pd⁰, Na/NH₃. In alcune forme di realizzazione, condizioni di deprotezione adatte includono un trattamento con un agente ossidante, come NaIO₄. In alcune forme di realizzazione, condizioni di deprotezione adatte includono l'idrogenazione, ad esempio con Pd/C e H₂ o nichel Raney e H₂. In alcune forme di realizzazione, condizioni di deprotezione adatte includono l'estrazione con idruro, ad esempio con DDQ o Ph₃CBF₄. In alcune forme di realizzazione, condizioni di deprotezione adatte includono un trattamento con un acido di Lewis, come BBr₃ o Me₃SiI. In alcune forme di realizzazione, condizioni di deprotezione adatte includono un trattamento con un nucleofilo, come EtSNa o LiI. In alcune forme di realizzazione, condizioni di deprotezione adatte includono combinazioni delle forme di realizzazione sopra elencate (ad esempio acido acquoso seguito da o insieme con ossidazione di NaIO₄).

[0175] Il Composto (E) è quindi trattato con un gruppo complessante (F) per formare un composto di Formula (I). In alcune forme di realizzazione, il Composto (E) e il gruppo complessante (F) sono disciolti in un solvente o una combinazione di solventi adatti. In alcune forme di realizzazione, un solvente adatto è, ad esempio, dimetiletere, dietiletere, diisopropiletere, MTBE, ACN, THF, DCM, cloroformio, etilacetato, pentani, esani, eptani, etere di petrolio, benzene, toluene, trifluorotoluene, acetone, 2-Me-THF, CPME, 2-butanone 1,2-dicloroetano, diossano, piridina, o-xilene, m-xilene, p-xilene o qualsiasi combinazione di questi.

[0176] In alcune forme di realizzazione, il solvente è un solvente etero come dimetiletere, dietiletere, diisopropiletere, MTBE o diossano. In alcune forme di realizzazione, il solvente è una miscela di un solvente etero come dimetiletere, dietiletere, diisopropiletere, MTBE o diossano e un altro solvente scelto tra eptano, esani, etilacetato, toluene o ACN. In alcune forme di realizzazione il solvente etero è MTBE. In alcune forme di realizzazione, il solvente etero è diossano. In alcune forme di realizzazione, il solvente è una miscela di MTBE e ACN. In alcune forme di realizzazione, il solvente è una miscela di MTBE, ACN ed eptano. In alcune forme di realizzazione, il solvente è una miscela di MTBE e diossano. In alcune forme di realizzazione, il rapporto tra MTBE e ACN è da 5 a 1 e da 10 a 1. In alcune forme di realizzazione, il rapporto tra MTBE e ACN è da 6 a 1 e da 7 a 1.

[0177] In alcune forme di realizzazione, n è 0 o 1. In alcune forme di realizzazione, Y₁ è O. In alcune forme di realizzazione, Y₁ è N⁺R₅R₆. In alcune forme di realizzazione, Y₂ è O. In alcune forme di realizzazione, Y₂ è NR₁₀. In alcune forme di realizzazione, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, e R₁₀ sono indipendentemente scelti dal gruppo costituito da H, fenile facoltativamente sostituito e alchile C₁₋₄ facoltativamente sostituito. In alcune forme di realizzazione, il Composto (F) è etanolamina. In alcune forme di realizzazione, il Composto (F) è glicina. In alcune forme di realizzazione, il Composto (F) è acido ossalico. In alcune forme di realizzazione, il Composto (F) è acido glicolico.

Scheme 1



“Catalyst” = Catalizzatore

“Deprotection” = De protezione

“Water” = Acqua

“Scheme” = Schema

[0178] Il composto intermedio di Formula (I) può essere cristallizzato e isolato. Un esperto nella tecnica riconoscerà che le specifiche condizioni di cristallizzazione dipenderanno, in parte, dalle identità dei particolari sostituenti in ciascuna molecola, ad esempio R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, e/o R₉. La cristallizzazione avviene in un solvente o sistema di solventi adatto a una particolare temperatura o intervallo di temperature. In alcune forme di realizzazione, solventi adatti includono dimetiletere, dietiletere, diisopropiletere, MTBE, ACN, THF, DCM, cloroformio, etilacetato, pentani, esani, eptani, etere di petrolio, benzene, toluene, trifluorotoluene, acetone, 2-Me-THF, CPME, 2-butanone, 1,2-dicloroetano, diossano, piridina, o-xilene, m-xilene, p-xilene o qualsiasi combinazione degli stessi. In alcune forme di realizzazione, le temperature adatte includono non più di -25 °C, non più di -20 °C, non più di -15 °C, non più di -10 °C, non più di -5 °C, non più di 0 °C, non più di 5 °C, non più di 10 °C, non più di 15 °C, non più di 20 °C, non più di 25 °C, non più di 30 °C.

[0179] In alcune forme di realizzazione, il composto di Formula (I) può essere cristallizzato in una miscela di acetonitrile e MTBE. In alcune forme di realizzazione questa miscela è almeno il 5% di MTBE, almeno il 10% di MTBE, almeno il 15% di MTBE, almeno il 20% di MTBE, almeno il 25% di MTBE, almeno il 30% di MTBE, almeno il 35% di MTBE, almeno il 40% di MTBE, almeno il 45% di MTBE, almeno il 50% di MTBE, almeno il 55% di MTBE, almeno il 60% di MTBE, almeno il 65% di MTBE, almeno il 70% di MTBE, almeno il 75% di MTBE,

almeno l'80% di MTBE, almeno l'85% di MTBE, almeno il 90% di MTBE o almeno il 95% di MTBE. In alcune forme di realizzazione, il composto di Formula (I) eptano viene aggiunto alla miscela di MTBE e ACN. In alcune forme di realizzazione, queste miscele di MTBE e ACN contengono almeno il 5% di eptano, il 10% di eptano, almeno il 15% di eptano, almeno il 20% di eptano, almeno il 25% di eptano, almeno il 30% di eptano, almeno il 35% di eptano, almeno il 40% di eptano, almeno il 45% di eptano, almeno il 50% di eptano, almeno il 55% di eptano, almeno il 60% di eptano, almeno il 65% di eptano, almeno il 70% di eptano, almeno il 75% di eptano, almeno l'80% di eptano, almeno l'85% di eptano, almeno il 90% di eptano o almeno il 95% di eptano. Il composto intermedio di Formula (I) può essere usato per sintetizzare inibitori di beta-lattamasi di boronato terapeutici. Ad esempio, uno schema sintetico generale esemplificativo ma non limitativo per la preparazione di composti di boronato terapeutici da composti di Formula (I) è mostrato nello Schema 2, nel seguito.

[0180] Se non diversamente indicato, le definizioni delle variabili sono come sopra per la Formula (I). Il processo inizia con la decompressione e la protezione della frazione di boronato. In alcune forme di realizzazione, la decompressione e la protezione possono essere realizzate in concomitanza o in singole fasi separate.

[0181] In alcune forme di realizzazione, la decompressione e la protezione del boronato sono realizzate utilizzando un processo concomitante che comporta la miscelazione del composto di Formula (I)

e del gruppo protettivo di boronato in un sistema solvente bifasico, un solvente acquoso/idrofilo e un solvente organico. Esempi non limitativi includono acqua, con o senza acido o base, e MTBE, CH₂Cl₂, etilacetato, 2-Me-THF, CPME e diisopropiletere. Questa reazione fornisce boronato protetto (I-B).

[0182] In alcune forme di realizzazione, la frazione complessante (F) è quindi rimossa mediante partizionamento di fase e il boronato protetto è isolato come soluzione. In alcune forme di realizzazione, la decomplessazione e la protezione del boronato sono realizzate mediante un processo per fasi. In alcune forme di realizzazione, il composto di Formula (I) è disciolto in acqua con o senza un acido e il boronato decomplessato viene estratto con un solvente organico non miscibile con acqua, come MTBE, CH₂Cl₂, etilacetato, 2-Me-THF, CPME, diisopropiletere. In alcune forme di realizzazione, il reagente di protezione di boronato è quindi aggiunto alla soluzione organica del boronato decomplessato e il boronato protetto (I-B) è quindi isolato come soluzione.

[0183] In alcune forme di realizzazione l'acido è HCl o H₂SO₄. In alcune forme di realizzazione, il solvente organico è MTBE o CH₂Cl₂. In alcune forme di realizzazione, il solvente organico è MTBE. In alcune forme di realizzazione, il solvente organico è CH₂Cl₂. In alcune forme di realizzazione, il gruppo protettivo di boronato è un composto di Formula G. In alcune forme di realizzazione, n è 0 o 1. In alcune forme di realizzazione, R₁, R₂, R₃ e R₄ sono indipendentemente scelti dal gruppo

costituito da H, fenile facoltativamente sostituito, carbociclice facoltativamente sostituito e alchile C₁₋₄ facoltativamente sostituito, o R₁ e R₃ insieme agli atomi a cui sono attaccati formano un anello carbociclico.

[0184] In alcune forme di realizzazione, n è 0. In alcune forme di realizzazione, n è 1.

[0185] In alcune forme di realizzazione, R₁ e R₃ sono fenile e R₂ e R₄ sono idrogeno. In alcune forme di realizzazione, R₁ e R₃ sono isopropile, e R₂ e R₄ sono idrogeno. In alcune forme di realizzazione, R₁ e R₃ sono cicloesile e R₂ e R₄ sono idrogeno.

[0186] In alcune forme di realizzazione, il gruppo protettivo di boronato è pinandiolo, pinacolo, 1,2-dicicloetandiolo, 1,2-diisopropiletandiolo, 1,2-difeniletandiolo. In alcune forme di realizzazione, il gruppo protettivo di boronato è pinandiolo. In alcune forme di realizzazione, il gruppo protettivo di boronato è (+)-pinandiolo. In alcune forme di realizzazione, il gruppo protettivo di boronato è (-)-pinandiolo.

[0187] In alcune forme di realizzazione, il composto di Formula I-B è quindi trattato con una base e PG-LG, dove PG è un gruppo protettivo idrossilico e LG è un gruppo uscente, per aggiungere un gruppo protettivo alla frazione alcolica di (i_b), fornendo il Composto (I-C). In alcune forme di realizzazione, basi adatte includono, ma non sono limitate a, idruro di sodio, idruro di potassio, trietilamina, diisopropilettilamina, triisopropilamina, piperidina, imidazolo, t-

butilmagnesio cloruro, DBU, DABCO e t-butossido di potassio. In alcune forme di realizzazione, PG è un gruppo trialchilsililico, come un trimetilsilile o t-butildimetilsilile. In alcune forme di realizzazione, PG è un acetale, come O-metossimetiletere o O-tetraidropirano. In alcune forme di realizzazione, PG è un etere, come benziletere, p-metossibenziletere o metiletere. In alcune forme di realizzazione, gruppi di partenza adatti includono Cl, Br, I, metansolfonile, p-toluensolfonile, trifluorometansolfonile, p-fluorofenile, pentafluorofenile o p-nitrosolfonile.

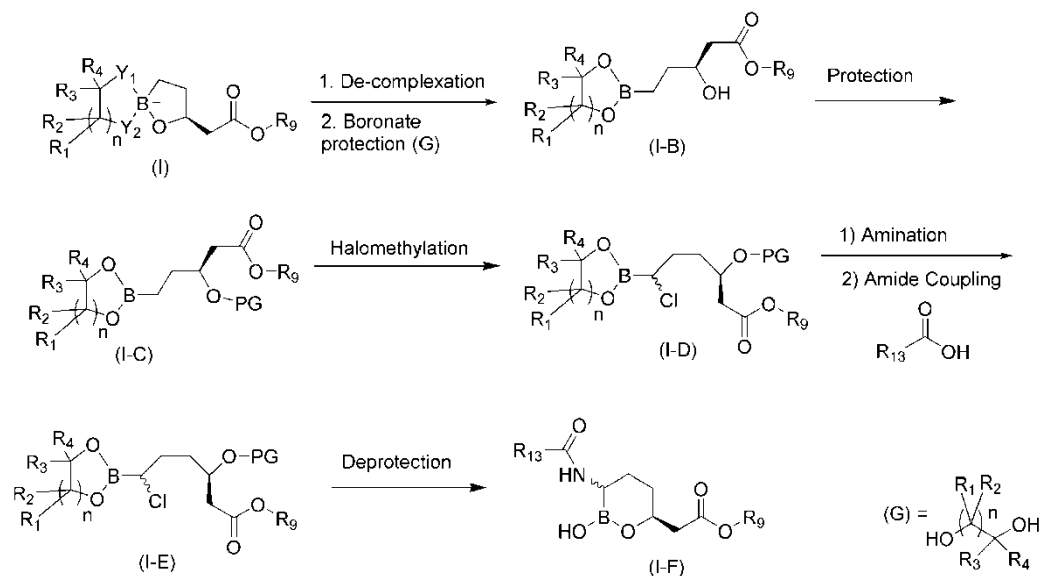
[0188] L'alometilazione del composto di formula (I-C) sul carbonio adiacente all'atomo di boro dà il composto I-D. In alcune forme di realizzazione, l'alometilazione è ottenuta mediante trattamento con n-butillitio e diclorometano. In alcune forme di realizzazione, l'alometilazione è realizzata con dibromometano e litio diisopropilammide o litio esametildisilazide. In alcune forme di realizzazione, il successivo trattamento del Composto I-D con un nucleofilo amminico sposta l'alogeno per formare un gruppo amminico nella posizione alfa. Nucleofili esemplificativi includono, ma non sono limitati a, esametildisilazoturo di litio e ammoniaca. La successiva reazione con un acido carbossilico contenente una frazione in condizioni di accoppiamento amidico fornisce il composto I-E. In alcune forme di realizzazione, le condizioni di accoppiamento di legame amidico comprendono un trattamento con EDCI, HOBt, HBTU, HATU, PyBOP, PyBrop o DCC. In alcune forme di realizzazione, R₁₃ è alchile

C₁₋₉. In alcune forme di realizzazione, R₁₃ è C₁₋₉alchile-R₁₄. In alcune forme di realizzazione, R₁₄ è arile sostituito o non sostituito. In alcune forme di realizzazione, R₁₄ è eteroarile sostituito o non sostituito. In alcune forme di realizzazione, R₁₄ è carbociclice sostituito o non sostituito. In alcune forme di realizzazione, R₁₄ è eterociclice sostituito o non sostituito. In alcune forme di realizzazione, R₁₄ è tiofen-2-ile.

[0189] La deesterificazione e la decomplessazione del Composto I-E forniscono il boronato terapeutico I-F. In alcune forme di realizzazione, la deesterificazione e la decomplessazione vengono eseguite in una sola fase. In alcune forme di realizzazione, la deesterificazione e la decomplessazione sono eseguite in più di una fase. In alcune forme di realizzazione, la deesterificazione e la decomplessazione sono eseguite mediante trattamento con acido acquoso, diossano e un acido boronico. In alcune forme di realizzazione, l'acido è acido cloridrico o solforico. In alcune forme di realizzazione, l'acido è acido cloridrico. In alcune forme di realizzazione, l'acido è acido solforico. In alcune forme di realizzazione, l'acido boronico è acido isobutilboronico, acido fenilboronico o acido borico. In alcune forme di realizzazione, l'acido boronico è acido isobutilboronico. In alcune forme di realizzazione, l'acido boronico è acido fenilboronico. In alcune forme di realizzazione, l'acido boronico è acido borico. In alcune forme di realizzazione, la deesterificazione e la decomplessazione sono eseguite mediante trattamento con acido solforico, diossano e acido borico. In alcune forme di realizzazione, la

deesterificazione e la decomplessazione sono eseguite mediante trattamento con acido cloridrico, diossano e acido isobutilboronico.

Scheme 2



"De-complexation" = Decomplessazione

"Boronate protection" = Protezione con boronato

"Protection" = Protezione

"Halometilazione" = Alometilazione

"Amination" = Amminazione

"Amide coupling" = Accoppiamento ammidico

"Deprotection" = Deprotezione

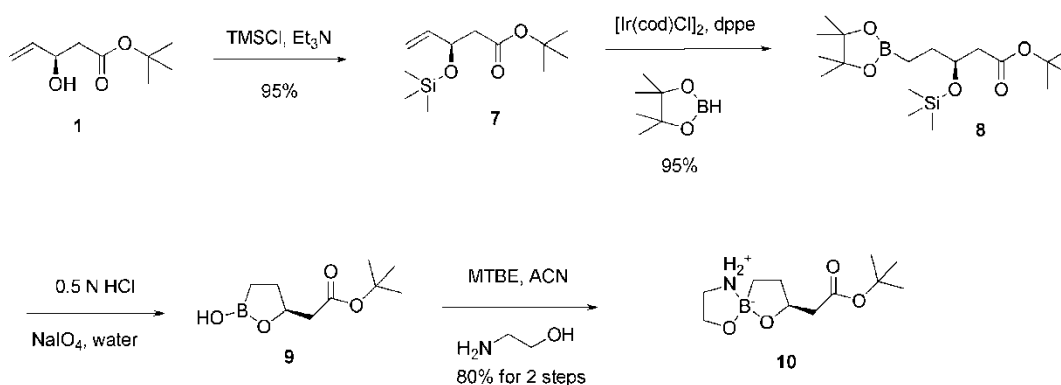
"Scheme" = Schema

ESEMPI

Esempio 1 - Sintesi del Composto intermedio 10

[0190] Il composto di Formula 10 è stato sintetizzato come mostrato nello Schema 3, nel seguito:

Scheme 3



"Water" = *Acqua*

"for 2 steps" = *per 2 fasi*

"Scheme" = *Schema*

(R)-t-butyl-3-(trimethylsilyloxy)-pent-4-enoato (7)

[0191] Clorotrimetilsilano (4,6 ml, 36,3 mmol, 1,25 eq) è stato aggiunto a una soluzione di (R)-t-butyl-3-idrossi-pent-4-enoato (**1**, 5 g, 29 mmol) e trietilammina (5,3 ml, 37,3 mmol, 1,3 eq) in diclorometano (25 ml) tenendo la temperatura a meno di 30 °C. Al completamento dell'aggiunta, la miscela eterogenea bianca è stata agitata a TA per 20 minuti (TLC, GC, nota 2), quindi spenta con MeOH (352 µl, 0,3 eq). Dopo un'agitazione a TA per 5 minuti, la miscela di reazione eterogenea bianca è stata diluita con eptano (25 ml). I sali sono stati rimossi per filtrazione e risciacquati con eptano (2 x 10 ml). I filtrati torbidi combinati sono stati lavati con una soluzione satura di NaHCO₃ (2 x 25 ml) e concentrati a secchezza. L'olio residuo è stato azeotropato con eptano (25 ml) a dare un olio incolore che è stato usato immediatamente.

**(S)-*t*-butil-3-(trimetilsililossi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-
[1,3,2]diossaborolan-2-il)-pentanoato (8)**

[0192] Una soluzione di bis-difenilfosfinoetano (46,3 mg, 0,2% mol) e $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (39 mg, 0,1% mol) in CH_2Cl_2 (5 ml) è stata aggiunta a una soluzione a riflusso di pentenoato TMS-protetto grezzo **7**. Pinacolborano (9,3 ml, 1,1 eq) è stato aggiunto alla soluzione a riflusso. Dopo avere agitato a riflusso per 3 ore, la miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente, concentrata a secchezza e ripresa in eptano (50 ml). Gli insolubili sono stati filtrati su Celite e risciacquati con eptano (10 ml).

Sale di acido etanolamminboronico (10)

[0193] Una miscela di boronato completamente protetto **8** (5,0 g, 13,4 mmol), 0,5 N HCl (5 ml) e acetone (0,5 ml) è stata agitata energicamente a temperatura ambiente, fornendo l'intermedio **9**. Dopo il completo consumo del materiale di partenza, una soluzione di NaIO_4 (3,44 g, 1,2 eq) in acqua (15 ml) è stata lentamente aggiunta, tenendo la temperatura a $<30\text{ }^\circ\text{C}$. Al completamento dell'aggiunta (30 min), la miscela di reazione è stata lasciata raffreddare a temperatura ambiente. Dopo il consumo di tutto il pinacolo, è stato aggiunto MTBE (5 ml). Dopo agitazione a temperatura ambiente per 10 min, i solidi bianchi sono stati rimossi per filtrazione e risciacquati con MTBE (2 x 5 ml). Il filtrato è stato suddiviso e lo strato acquoso è stato estratto con MTBE (10 ml). Gli estratti organici combinati sono stati lavati in successione con una soluzione 0,1 M di NaHSO_3 (2 x 5 ml), una

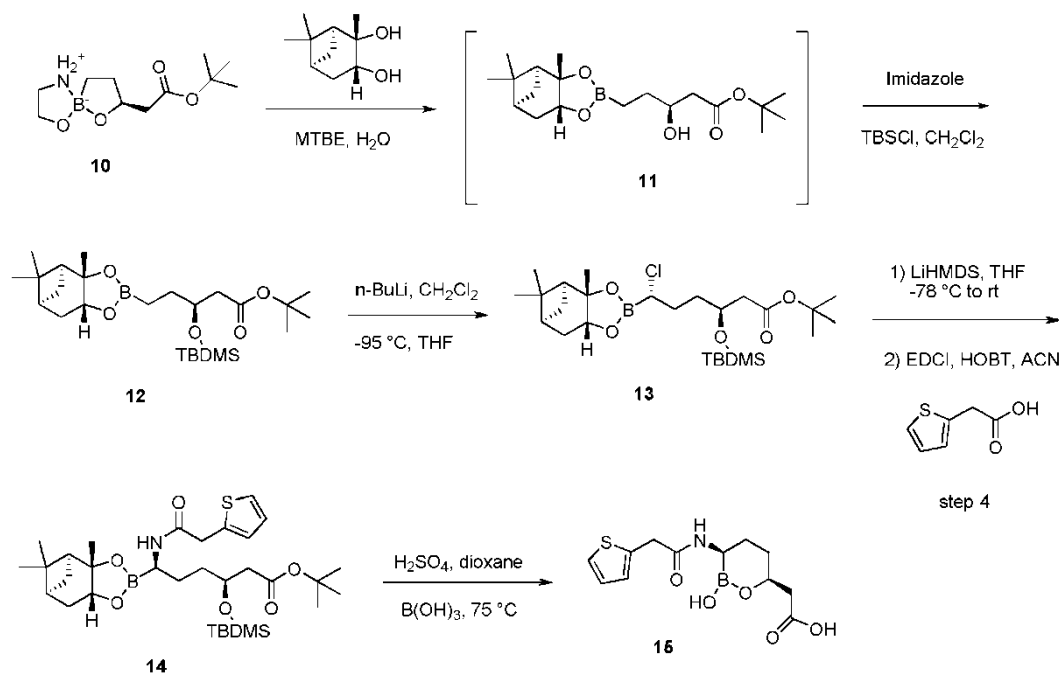
soluzione di NaHCO_3 satura (5 ml) e soluzione salina (5 ml). Lo strato organico è stato concentrato fino a secchezza. Il residuo è stato ripreso in MTBE (15 ml) e i sali residui sono stati rimossi per filtrazione. Il filtrato è stato concentrato a secchezza e il residuo è stato ripreso in MTBE (10 ml) e acetonitrile (1,7 ml). È stata aggiunta etanolamina (0,99 ml, 1,1 eq). Dopo agitazione a temperatura ambiente per 1 ora, la miscela eterogenea è stata agitata a 0 °C. Dopo avere agitato a 0 °C per 2 ore, i solidi sono stati raccolti mediante filtrazione, risciacquati con MTBE (2 x 5 ml), essiccati in aria, quindi essiccati in alto vuoto a dare il Composto **10** come polvere granulare bianca.

Esempio 2 - Preparazione di inibitore di beta-lattamasi (15)

[0194] Il composto di Formula 15 è stato sintetizzato come

mostrato nello Schema 4 nel seguito:

Schema 4



"Imidazole" = Imidazolo

"-78 °C a rt" = da 0 °C a TA

"dioxane" = diossano

"step" = fase

"Scheme" = Schema

Sintesi di pinandiolo boronato (12)

[0195] Etanolammonio boronato **10** (15 g, 61,7 mmol) e pinandiolo (10,5 g, 61,7 mmol, 1 eq) sono stati sospesi in MTBE (75 ml). È stata aggiunta acqua (75 ml) e la miscela eterogenea bifasica gialla è stata agitata a temperatura ambiente. Dopo agitazione per 2 ore a temperatura ambiente, era ancora presente un po' di pinandiolo e l'agitazione è stata continuata per tutta la notte. Gli strati sono stati separati e lo strato organico è stato lavato con soluzione salina, concentrato a pressione ridotta e azeotropizzato con MTBE (2 x 30 ml). L'olio residuo è stato ripreso in diclorometano (40 ml). In un'altra beuta, TBSC1 (11,6 g, 77,1 mmol, 1,25 eq) è stato aggiunto a una soluzione di imidazolo (9,66 g, 141,9 mmol, 2,3 eq) in diclorometano (25 ml). Lo slurry bianco è stato agitato a temperatura ambiente. Dopo 5 minuti, la soluzione di pinandiolo borato **11** è stata aggiunta allo slurry bianco e la beuta è stata risciacquata con diclorometano (2 x 5 ml). La miscela di reazione eterogenea è stata scaldata alla temperatura di riflusso. Dopo agitazione a riflusso per 8 ore, la miscela di reazione è stata raffreddata a 30 °C ed è stato aggiunto TMSO1 (330 µl). Dopo aver agitato per 30 min a 30 °C, è stato aggiunto MeOH (15 ml). Dopo agitazione a

temperatura ambiente per tutta la notte, la miscela di reazione è stata lavata in successione con 0,5 N HCl (115 ml), 0,5 N HCl (60 ml) e NaHCO₃ saturo (90 ml). Lo strato organico è stato concentrato a pressione ridotta e azeotropizzato con eptano (150 ml) a dare **12** come olio giallo (27,09 g, 94,1%) che è stato usato senza purificazione.

Sintesi di cloroboronato (13)

[0196] Una soluzione di n-butillitio (2,5 M in esano, 29,6 ml, 74,1 mmol, 1,3 eq) è stata aggiunta a THF (100 ml) a -80 °C. La soluzione risultante è stata raffreddata a -100 °C. Una soluzione di diclorometano (14,6 ml, 228 mmol, 4 eq) in THF (25 ml) è stata aggiunta tramite una pompa a siringa sui lati della beuta mantenendo la temperatura a <-95 °C. Durante la seconda metà dell'aggiunta, inizia a comparire un precipitato che diventa più denso con l'aggiunta della rimanente soluzione di diclorometano. Dopo un'agitazione tra -100 e -95 °C per 30 min, una soluzione di **12** (26,59 g, 57 mmol) in THF (25 ml) è stata aggiunta mediante una pompa a siringa sui lati della beuta mantenendo la temperatura del lotto <-95 °C per dare una soluzione di colore giallo chiaro. Dopo agitazione tra -100 e -95 °C per 30 min, è stata aggiunta una soluzione di cloruro di zinco (1 M in etere, 120 ml, 120 mmol, 2,1 eq) mantenendo la temperatura a <-70 °C. La miscela di reazione è stata quindi scaldata a temperatura ambiente (a circa -18 °C la miscela di reazione è diventata torbida/eterogenea). Dopo agitazione a temperatura ambiente per 2 ore, la miscela di reazione è stata raffreddata a 15 °C e spenta con HCl 1 N (100 ml). Gli strati sono stati

separati e lo strato organico è stato lavato in successione con HCl 1 N (100 ml) e acqua (2 x 100 ml), concentrata in olio e azeotropata con eptano (3 x 150 ml) per fornire **13** come olio giallo (30,03 g, 102%) che è stato usato senza purificazione.

Sintesi di (14)

[0197] LiHMDS (1 M in THF, 63 ml, 62,7 mmol, 1,1 eq) è stato aggiunto a una soluzione di **13** (29,5 g, 57 mmol) in THF (60 ml) al contempo mantenendo la temperatura del lotto a < -65 °C. Dopo agitazione a -78 °C per 2 ore, LiHMDS aggiuntivo (5,7 ml, 0,1 eq) è stato aggiunto per consumare il materiale di partenza rimanente. Dopo agitazione a -78 °C per 30 minuti, la miscela di reazione marroncina è stata scaldata a temperatura ambiente. Dopo agitazione a temperatura ambiente per un'ora, la soluzione di ammina sililata è stata aggiunta tramite una cannula a una soluzione di estere HOBT di acido 2-tienilacetico in acetonitrile a 0 °C (la soluzione di estere di HOBT è stata preparata aggiungendo EDCI (16,39 g, 85,5 mmol, 1,5 eq) a una sospensione di acido 2-tienilacetico ricristallizzato (9,73 g, 68,4 mmol, 1,2 eq) e HOBT.H₂O (11,35 g, 74,1 mmol, 1,3 eq) in acetonitrile (10 ml) a 0 °C. La soluzione limpida è stata agitata a 0 °C per 30 minuti prima dell'aggiunta dell'ammina sililata). Dopo agitazione a 0 °C per un'ora, la miscela di reazione eterogenea è stata posta in frigorifero per tutta la notte. Sono stati aggiunti bicarbonato di sodio acquoso saturo (80 ml) ed eptano (80 ml) e, dopo agitazione per 30 minuti a temperatura ambiente, gli strati sono stati separati. Lo strato organico è stato lavato

con bicarbonato di sodio acquoso saturo (2 x 80 ml) e filtrato attraverso Celite. Il filtrato è stato concentrato a pressione ridotta e l'olio marroncino è stato azeotropizzato con eptano (3 x 110 ml). Il residuo è stato ripreso in eptano (60 ml) e sono stati aggiunti semi. Dopo agitazione a temperatura ambiente per un'ora, la miscela di reazione è diventata eterogenea. Dopo agitazione per 4 ore a 0 °C, i solidi sono stati raccolti per filtrazione e lavati con eptano ghiacciato (3 x 20 ml), essiccati all'aria, quindi essiccati in alto vuoto a dare **14** come polvere bianco-speno (10,95 g, 31%).

Sintesi di (15)

[0198] Una miscela di **14** (10 g, 16,1 mmol), acido borico (1,3 g, 20,9 mmol, 1,3 eq), diossano (20 ml) e acido solforico 1 M (10 ml) è stata scaldata a 75 °C. Dopo agitazione per 7 ore a 75 °C, la miscela di reazione raffreddata è stata diluita con acqua (10 ml) e MTBE (30 ml) e la miscela residua è stata raffreddata a 0 °C. Il pH è stato regolato a 5,0 con una soluzione di NaOH 2N (14 ml). Gli strati sono stati separati e lo strato acquoso è stato estratto con MTBE (2 x 30 ml), quindi concentrato a secchezza. Il residuo è stato ripreso in acqua (10 ml) e la soluzione è stata filtrata attraverso un filtro a siringa di GMF da 0,45 µm. La beuta e il filtro sono stati risciacquati con acqua (7,5 ml). Il pH del filtrato è stato abbassato a 4,0 con 2 M H₂SO₄ e sono stati aggiunti semi (5 mg). Dopo agitazione a temperatura ambiente per 10 minuti, il pH è stato abbassato a 1,9 in 1 ora con 2 M H₂SO₄ (volume totale di 3,5 ml). Dopo agitazione a temperatura ambiente per 2 ore, i solidi sono

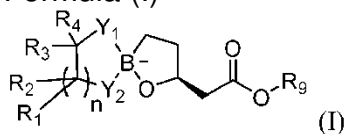
stati raccolti mediante filtrazione. Il filtrato è stato fatto ricircolare due volte per risciacquare la beuta e il pannello è stato lavato con acqua (2 x 12 ml), essiccato all'aria e quindi essiccato sotto alto vuoto a dare **15** come polvere bianca (3,63 g, 76%).

Conclusion

[0199] Sebbene l'invenzione sia stata descritta con riferimento alle sue forme di realizzazione specifiche, gli esperti della tecnica dovrebbero comprendere che possono essere apportate varie modificazioni e che possono essere sostituiti equivalenti senza discostarsi dalla presente divulgazione, come definita dalle rivendicazioni allegate. Ciò include forme di realizzazione che non forniscono tutti i benefici e le caratteristiche esposti nella presente. Tutte queste modificazioni sono destinate a rientrare nella portata delle rivendicazioni allegate alla stessa. Di conseguenza, la portata dell'invenzione è definita solo per riferimento alle rivendicazioni allegate.

RIVENDICAZIONI

1. Composto di Formula (I)



o un sale dello stesso, in cui:

n è 0 o 1;

Y_1 è O o $N^+R_5R_6$;

Y_2 è O o NR_{10} ;

R_1 e R_2 sono indipendentemente scelti dal gruppo costituito da H, fenile facoltativamente sostituito, e alchile C_{1-4} facoltativamente sostituito, o R_1 e R_2 insieme agli atomi a cui sono attaccati formano $=O$;

R_3 è scelto dal gruppo costituito da H, fenile facoltativamente sostituito, e alchile C_{1-4} facoltativamente sostituito, o R_3 e R_5 , insieme agli atomi a cui sono attaccati, formano un anello eteroarilico; o R_3 e R_4 insieme agli atomi a cui sono attaccati formano $=O$;

R_4 , R_5 , R_6 , e R_{10} sono indipendentemente scelti dal gruppo costituito da H, fenile facoltativamente sostituito, e alchile C_{1-4} facoltativamente sostituito; e

R_9 è scelto dal gruppo costituito da alchile C_{1-12} facoltativamente sostituito, cicloalchile C_3-C_8 facoltativamente sostituito, alchenile C_2-C_{12} facoltativamente sostituito, alchinile C_2-C_{12} facoltativamente sostituito, arile facoltativamente sostituito, ed eteroarile facoltativamente sostituito.

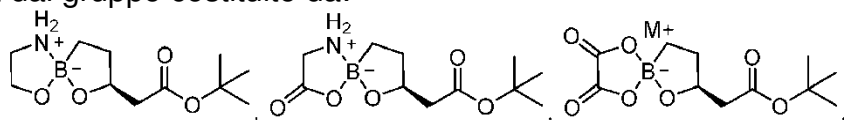
2. Composto secondo la rivendicazione 1, in cui Y_1 è O.

3. Composto secondo la rivendicazione 1, in cui Y_1 è $N^+R_5R_6$.
4. Composto secondo la rivendicazione 1, in cui Y_2 è O.
5. Composto secondo la rivendicazione 1, in cui Y_2 è NR_{10} .
6. Composto secondo una qualsiasi della rivendicazione 1, in cui R_1 e R_2 sono entrambi H.

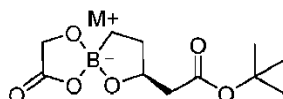
7. Composto secondo la rivendicazione 1, in cui R_1 e R_2 insieme agli atomi a cui sono attaccati formano $=O$ e in cui R_3 e R_4 insieme agli atomi a cui sono attaccati formano $=O$.

8. Composto secondo la rivendicazione 1, in cui R_3 e R_4 sono entrambi H.

9. Composto secondo la rivendicazione 1, avente una struttura scelta dal gruppo costituito da:



e

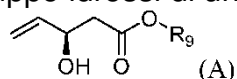


in cui:

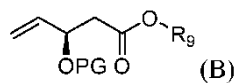
M^+ è un catione scelto dal gruppo costituito da litio, sodio, potassio, calcio, ammonio, trietilammonio, e alluminio.

10. Metodo per produrre un composto di Formula (I), o un sale dello stesso, comprendente le fasi di:

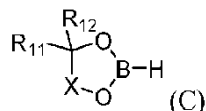
(a) proteggere il gruppo idrossi di un composto di Formula (A):



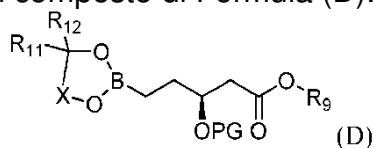
per formare un composto di Formula (B):



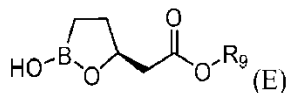
(b) fare reagire un composto di formula (B) con un composto di formula (C):



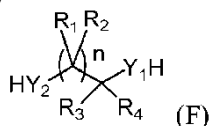
per formare un composto di Formula (D):



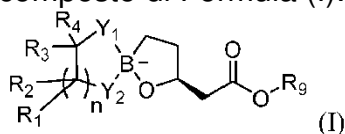
(c) deproteggere un composto di Formula (D) per formare un composto di Formula (E):



(d) fare reagire un composto di Formula (E) con un agente complessante di Formula (F):



per formare un composto di Formula (I):



in cui:

PG è un gruppo protettivo idrossile;

n è 0 o 1;

Y₁ è O o N⁺R₅R₆

Y₂ è O o NR₁₀;

R₁ e R₂ sono indipendentemente scelti dal gruppo costituito da H, fenile facoltativamente sostituito, e alchile C₁₋₄ facoltativamente sostituito, o R₁ e R₂ insieme agli atomi a cui sono attaccati formano =O;

R₃ è scelto dal gruppo costituito da H, fenile facoltativamente sostituito, e alchile C₁₋₄ facoltativamente sostituito, o R₁ e R₃ insieme agli atomi a cui sono attaccati formano un anello arile o eteroarile; o R₃ e R₄ insieme agli atomi a cui sono attaccati formano =O;

R₄, R₅, R₆, e R₁₀ sono indipendentemente scelti dal gruppo costituito da H, fenile facoltativamente sostituito, e alchile C₁₋₄ facoltativamente sostituito;

R₉ è alchile C_{1-C12} facoltativamente sostituito, cicloalchile C_{3-C8} facoltativamente sostituito, alchenile C_{2-C12} facoltativamente sostituito, alchinile C_{2-C12} facoltativamente sostituito, arile facoltativamente sostituito, o eteroarile facoltativamente sostituito;

R₁₁ è scelto dal gruppo costituito da varianti sostituite o non sostituite dei seguenti: alchile C_{1-C12}, alchenile C_{2-C12}, alchinile C_{2-C12}, cicloalchile C_{3-C12}, cicloalchenile C_{3-C12}, cicloalchinile C_{3-C12}, eterociclile C_{3-C12}, arile, eteroarile, arilalchile, eteroarilalchile, e (cicloalchil)alchile, e

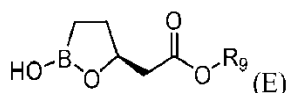
X è scelto dal gruppo costituito da varianti sostituite o non sostituite dei seguenti: alchile C_{1-C4}, alchenile C_{2-C4}, e alchinile C_{2-C4};
e

R₁₂ è scelto dal gruppo costituito da varianti sostituite o non sostituite dei seguenti: alchile C_{1-C12}, alchenile C_{2-C12}, alchinile C_{2-C12},

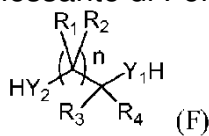
cicloalchile C₃-C₁₂, cicloalchenile C₃-C₁₂, cicloalchinile C₃-C₁₂, eterociclile C₃-C₁₂, arile, eteroarile, arilalchile, eteroarilalchile, e (cicloalchil)alchile.

11. Metodo secondo la rivendicazione 10, in cui R₉ è alchile C₁-C₁₂ facoltativamente sostituito.

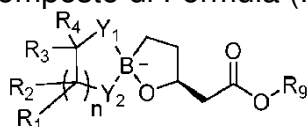
12. Metodo per produrre un composto di Formula (I), o un sale dello stesso, comprendente le fasi di: fare reagire un composto di Formula (E):



con un agente complessante di Formula (F):



per formare un composto di Formula (I):



in cui

n è 0 o 1,

Y₁ è O o N⁺R₅R₆

Y₂ = O o NR₁₀,

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, e R₁₀ sono indipendentemente scelti dal gruppo costituito da H, fenile facoltativamente sostituito, e alchile C₁-₄ facoltativamente sostituito; o

in cui indipendentemente due R₁, R₂, R₃, R₄ germinali insieme agli atomi a cui sono attaccati formano =O; e

in cui R₉ è alchile C₁-C₁₂ facoltativamente sostituito, cicloalchile C₃-C₈ facoltativamente sostituito, alchenile C₂-C₁₂ facoltativamente sostituito, alchinile C₂-C₁₂ facoltativamente sostituito, arile facoltativamente sostituito, o eteroarile facoltativamente sostituito.

13. Metodo secondo la rivendicazione 12, in cui R₁ e R₂ insieme agli atomi a cui sono attaccati formano =O e in cui R₃ e R₄ insieme agli atomi a cui sono attaccati formano =O.

*** **

Si attesta la perfetta conformità della traduzione che precede.