

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 371 652**

51 Int. Cl.:  
**C07F 5/02**

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05742865 .8**

96 Fecha de presentación: **24.03.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1756121**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.02.2007**

54 Título: **SÍNTESIS DE ÉSTER BORÓNICO Y COMPUESTOS ÁCIDOS.**

30 Prioridad:  
**30.03.2004 US 557535 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**05.01.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**05.01.2012**

73 Titular/es:  
**MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC.  
40 LANDSDOWNE STREET  
CAMBRIDGE, MA 02139, US**

72 Inventor/es:  
**PICKERSGILL, I., Fraser;  
BISHOP, John;  
KOELLNER, Christoph;  
GOMEZ, Jean-Marc;  
GEISER, Achim;  
HETT, Robert;  
AMMOSCATO, Vince;  
MUNK, Stephen;  
LO, Young;  
CHUI, Fang-Ting y  
KULKARNI, V. R.**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

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

ES 2 371 652 T3

## DESCRIPCIÓN

Síntesis de éster borónico y compuestos ácidos

**Antecedentes de la invención****Campo de la invención**

- 5 La presente invención se refiere a la síntesis de éster borónico y compuestos ácidos. Más particularmente, la invención se refiere a procesos sintéticos a gran escala para la preparación de éster borónico y compuestos ácidos por transposición de complejos "ato" de boro promovida por ácidos de Lewis.

**Antecedentes de la invención**

- 10 El ácido borónico y los compuestos de éster presentan una diversidad de actividades biológicas útiles desde el punto de vista farmacéutico. Shenvi y col., Patente de Estados Unidos N° 4.499.082 (1985), desvelan que ciertos ácidos borónicos peptídicos son inhibidores de ciertas enzimas proteolíticas. Kettner y Shenvi, Patente de Estados Unidos N° 5.187.157 (1993), Patente de Estados Unidos N° 5.242.904 (1993), y Patente de Estados Unidos N° 5.250.720 (1993), describen una clase de ácidos borónicos peptídicos que inhiben proteasas de tipo tripsina. Kleeman y col., Patente de Estados Unidos N° 5.169.841 (1992), desvelan ácidos borónicos peptídicos modificados *N*-terminalmente que inhiben la acción de la renina. Kinder y col., Patente de Estados Unidos N° 5.106.948 (1992), desvelan que ciertos compuestos de ácido borónico tripeptídicos inhiben el crecimiento de células cancerosas.

- Más recientemente, los compuestos de ácido borónico y éster han resultado ser particularmente prometedores como inhibidores del proteasoma, una proteasa multicatalítica responsable de la mayor parte de la renovación de proteínas intracelulares. Ciechanover, *Cell*, 79: 13-21 (1994), desvela que el proteasoma es el componente proteolítico de la ruta de ubiquitin-proteasoma, en la que las proteínas se destinan a la degradación por conjugación con múltiples moléculas de ubiquitina. Ciechanover también desvela que la ruta de ubiquitin-proteasoma desempeña un papel clave en una diversidad de procesos fisiológicos importantes.

- 20 Adams y col., Patente de Estados Unidos N° 5.780.454 (1998), Patente de Estados Unidos N° 6.066.730 (2000), Patente de Estados Unidos N° 6.083.903 (2000), Patente de Estados Unidos N° 6.297.217 (2001), Patente de Estados Unidos N° 6.548.668 y Patente de Estados Unidos N° 6.617.317 (2003), incorporadas en la presente memoria por referencia en su totalidad, describen compuestos peptídicos de éster borónico y ácido útiles como inhibidores del proteasoma. Las referencias también describen el uso de compuestos de éster borónico y ácido para reducir la velocidad de degradación de proteínas musculares, para reducir la actividad de NF- $\kappa$ B en una célula, para reducir la velocidad de degradación de la proteína p53 en una célula, para inhibir la degradación de ciclina en una célula, para inhibir el crecimiento de una célula cancerosa, para inhibir la presentación de antígenos en una célula, para inhibir la adhesión celular dependiente de NF- $\kappa$ B, y para inhibir la replicación de VIH.

- 30 Albanell y Adams, *Drugs of the Future* 27: 1079-1092 (2002), desvelan que uno de estos compuestos peptídicos de ácido borónico inhibidores del proteasoma, bortezomib (ácido *N*-2-pirazinocarbonil-L-fenilalanin-L-leucinoborónico) muestra una actividad antitumoral significativa en modelos de xenoinjerto de tumor humano y está sometido a evaluación clínica. Richardson y col., *New Engl. J. Med.*, 348: 2609 (2003), presentan los resultados de un estudio de fase 2 de bortezomib, que muestra su eficacia en el tratamiento del mieloma múltiple recurrente y refractario.

- 35 Los estudios de los inhibidores de proteasa de ácido borónico han avanzado en gran medida por el desarrollo de la química para la preparación de compuestos de ácido borónico funcionalizados, particularmente ácidos alfa-halo y alfa-aminoborónicos. Matteson y Majumdar, *J. Am. Chem. Soc.*, 102: 7590 (1980), desvelan un procedimiento para preparar ésteres alfa-cloroborónicos por homologación de ésteres borónicos, y Matteson y Ray, *J. Am. Chem. Soc.*, 102: 7591 (1980), notifican que el control quiral de la reacción de homologación puede conseguirse mediante el uso de ésteres borónicos de pinanodiol. También se ha notificado la preparación de compuestos de ácido alfa-aminoborónico y éster a partir de los correspondientes ésteres alfa-cloroborónicos (Matteson y col., *J. Am. Chem. Soc.*, 103: 5241 (1981); Shenvi, Patente de Estados Unidos N° 4.537.773 (1985)).

- 40 Matteson y Sadhu, Patente de Estados Unidos N° 4.525.309 (1985), describen un procedimiento mejorado para la homologación de ésteres borónicos por transposición del complejo "ato" de boro intermedio en presencia de un catalizador ácido de Lewis. Se notifica que el ácido de Lewis promueve la reacción de transposición y minimiza la epimerización en el átomo de carbono alfa. Sin embargo se requiere una exclusión rigurosa de agua y un control cuidadoso de la estequiometría del ácido de Lewis para obtener resultados óptimos. Estas características hacen que la reacción sea difícil de realizar satisfactoriamente a escala de producción, y limitan la disponibilidad de compuestos de éster borónico y ácidos farmacéuticamente importantes, tales como bortezomib. De esta manera, sigue existiendo la necesidad en la técnica de procedimientos mejorados para la producción a gran escala de compuestos de éster borónico y de ácido.

**Descripción de la invención**

La presente invención proporciona procedimientos sintéticos mejorados para la producción a gran escala de compuestos de ácido y éster borónicos. Estos procedimientos ofrecen un mayor rendimiento y pureza, una mayor producción, y una mayor facilidad de manipulación en comparación con los procedimientos de la técnica anterior. En particular, los procedimientos descritos en la presente memoria son adecuados para la producción discontinua a una escala grande, de múltiples kilogramos, que está limitada únicamente por el tamaño de las capacidades de producción disponibles. Los procedimientos de la invención son particularmente ventajosos para la síntesis de compuestos de ácido y éster borónicos quirales, incluyendo compuestos de éster alfa-aminoborónico y ácido. Independientemente de la escala, los productos deseados se producen con una pureza química y estereoquímica muy alta.

La bibliografía de patentes y científica a la que se hace referencia en la presente memoria establece el conocimiento que está disponible para los expertos en la materia. A menos que se definan de otra manera, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente memoria tienen el mismo significado entendido comúnmente por un experto en la materia a la que se refiere la presente invención. Aunque en la práctica o ensayo de la presente invención pueden usarse procedimientos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento, en la presente memoria se describen los procedimientos y materiales preferidos. Las patentes expedidas, solicitudes y referencias que se citan en la presente memoria se incorporan por referencia en la misma medida que si se indicara específica e individualmente que cada una se incorpora por referencia. En el caso de incoherencias, prevalecerá la presente divulgación, incluyendo las definiciones. Además, los materiales, procedimientos y ejemplos son sólo ilustrativos y no pretenden ser limitantes.

El término "aproximadamente" se usa en la presente memoria para hacer referencia a aproximadamente, en la región de, más o menos, o alrededor de. Cuando el término "aproximadamente" se usa junto con un intervalo numérico, modifica ese intervalo extendiendo los límites por encima y por debajo de los valores numéricos expuestos. En general, el término "aproximadamente" se usa en la presente memoria para modificar un valor numérico por encima y por debajo del valor indicado con una variación del 10 %.

El término "comprende" se usa en la presente memoria para hacer referencia a "incluye, pero sin limitación".

El término "alifático", como se usa en el presente documento, se refiere a un hidrocarburo C<sub>1-12</sub> de cadena lineal ramificada o cíclica que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático. Por ejemplo, los grupos alifáticos adecuados incluyen grupos alquilo, alqueno y alquino, sustituidos o sin sustituir, lineales ramificados o cíclicos e híbridos de los mismos, tales como (cicloalquil)alquilo, (cicloalqueno)alquilo o (cicloalquil)alqueno. En diversas realizaciones, el grupo alifático tiene 1-12, 1-8, 1-6 o 1-4 carbonos.

Los términos "alquilo", "alqueno" y "alquino", usados solos o como parte de un resto más grande, se refieren a un grupo alifático de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes. Para los propósitos de la presente invención, el término "alquilo" se usará cuando el átomo de carbono que une al grupo alifático con el resto de la molécula es un átomo de carbono saturado. Sin embargo, un grupo alquilo pueden incluir insaturación en otros átomos de carbono. Por lo tanto, los grupos alquilo incluyen, sin limitación, metilo, etilo, propilo, alilo, propargilo, butilo, pentilo y hexilo.

Para los propósitos de la presente invención, el término "alqueno" se usará cuando el átomo de carbono que une al grupo alifático con el resto de la molécula forme parte de un doble enlace carbono-carbono. Los grupos alqueno incluyen, sin limitación, vinilo, 1-propeno, 1-butenilo, 1-pentenilo y 1-hexenilo. Para los propósitos de la presente invención, el término "alquino" se usará cuando el átomo de carbono que une al grupo alifático con el resto de la molécula forme parte de un triple enlace carbono-carbono. Los grupos alquino incluyen, sin limitación, etinilo, 1-propinilo, 1-butinilo, 1-pentinilo y 1-hexinilo.

Los términos "cicloalquilo", "carbociclo", "carbociclilo", "carbociclo" o "carbocíclico", usados solos o como parte de un resto más grande, se refieren a sistemas de anillos alifáticos cíclicos saturados o parcialmente insaturados que tienen de 3 a aproximadamente 14 miembros, en los que el sistema de anillos alifáticos está opcionalmente sustituido. Los grupos cicloalquilo incluyen, sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, ciclooctilo, ciclooctenilo y ciclooctadienilo. En algunas realizaciones, el cicloalquilo tiene 3-6 carbonos. Los términos "cicloalquilo", "carbociclo", "carbociclilo", "carbociclo" o "carbocíclico" también incluyen anillos alifáticos que están condensados con uno o más anillos aromáticos o heteroaromáticos, tales como decahidronaftilo o tetrahidronaftilo, en los que el radical o punto de unión está en el anillo alifático.

Los términos "haloalquilo", "haloalqueno" y "haloalcoxi" se refieren a un grupo alquilo, alqueno o alcoxi, como puede ser el caso, sustituido con uno o más átomos de halógeno. Como se usa en el presente documento, el término "halógeno" o "halo" significa F, Cl, Br o I. A menos que se indique otra cosa, los términos "alquilo", "alqueno" y "alcoxi" incluyen grupos haloalquilo, haloalqueno y haloalcoxi, incluyendo, en particular, aquellos con 1-5 átomos de flúor.

Los términos "arilo" y "ar-", usados solos o como parte de un resto más grande, por ejemplo, "aralquilo", "aralcoxi" o "ariloxialquilo", se refieren a un resto aromático C<sub>6-14</sub> que comprende de uno a tres anillos aromáticos, que están opcionalmente sustituidos. Preferentemente, el grupo arilo es un grupo C<sub>6-10</sub>. Los grupos arilo incluyen, sin limitación, fenilo, naftilo y antraceno. El término "arilo", como se usa en el presente documento, también incluye grupos en los que un anillo aromático está condensado con uno o más anillos no aromáticos, tales como indanilo, fenantridinilo o tetrahidronaftilo, en los que el radical o punto de unión están en el anillo aromático. El término "arilo" puede usarse de manera intercambiable con el término "anillo arilo".

Un grupo "aralquilo" o "arilalquilo" comprende un grupo arilo unido covalentemente a un grupo alquilo, estando cada uno de los mismos opcionalmente sustituido. Preferentemente, el grupo aralquilo es aril C<sub>6-10</sub>-alquilo (C<sub>1-6</sub>), incluyendo, sin limitación, bencilo, fenetilo y naftilmetilo.

Los términos "heteroarilo" y "heteroar-", usados solos o como parte de un resto más grande, por ejemplo, heteroaralquilo o "heteroaralcoxi", se refieren a grupos que tienen de 5 a 14 átomos en el anillo, Preferentemente 5, 6, 9 ó 10 átomos en el anillo; teniendo 6, 10 ó 14 electrones compartidos en un orden cíclico; y teniendo, además de átomos de carbono, de uno a cuatro heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, O y S. Los grupos heteroarilo incluyen, sin limitación, tienilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, isoindolilo, benzotienilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, indazolilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, purinilo, quinolilo, isoquinolilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, acridinilo y fenazinilo. Los términos "heteroarilo" y "heteroar-", como se usan en el presente documento, también incluyen grupos en los que un anillo heteroaromático está condensado con uno o más anillos no aromáticos, en los que el radical o punto de unión está en el anillo heteroaromático. Ejemplos no limitantes incluyen tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, y pirido[3,4-d]pirimidinilo. El término "heteroarilo" puede usarse de manera intercambiable con el término "anillo heteroarilo" o el término "heteroaromático", incluyendo cualquiera de los términos anillos que están opcionalmente sustituidos. El término "heteroaralquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un heteroarilo, en el que las porciones de alquilo y heteroarilo están independientemente sustituidas opcionalmente.

Como se usa en el presente documento, las expresiones "heterociclo", "heterociclilo" o "radical heterocíclico" se refiere a un resto estable monocíclico de 5 a 7 miembros o bicíclico de 7 a 10 miembros que está tanto saturado como parcialmente insaturado y que tiene, además de átomos de carbono, uno o más, preferentemente de uno a cuatro, heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, O y S, en el que los heteroátomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados y los átomos de nitrógeno están opcionalmente cuaternizados. El anillo heterocíclico puede estar unido a su grupo pendiente en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que de cómo resultado una estructura estable, y cualquiera de los átomos en el anillo puede estar opcionalmente sustituido. Ejemplos de dichos radicales heterocíclicos saturados o parcialmente insaturados incluyen, sin limitación, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, pirrolidinilo, pirrolidonilo, piperidinilo, pirrolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, decahidroquinolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, dioxanilo, dioxolanilo, diazepinilo, oxazepinilo, tiazepinilo y morfolinilo. Los términos "heterociclo", "heterociclilo" y "radical heterocíclico", como se usan en el presente documento, también incluyen grupos en los que un anillo no aromático que contiene un heteroátomo está condensado con uno o más anillos no aromáticos, tales como indolinilo, cromanilo, fenantridinilo o tetrahidroquinolinilo, en los que el radical o punto de unión está en el anillo no aromático que contiene un heteroátomo. El término "heterociclilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un heterociclilo, en el que las porciones alquilo y heterociclilo están independientemente sustituidas opcionalmente.

Como se usa en el presente documento, el término "parcialmente insaturado" se refiere a un resto del anillo que incluye al menos un doble o triple enlace entre átomos en el anillo. El término "parcialmente insaturado" pretende incluir anillos que tienen uno o más sitios múltiples de insaturación, pero no pretende incluir restos arilo o heteroarilo, como se define en el presente documento.

El término "sustituido", como se usa en el presente documento, significa que uno o más átomos de hidrógeno del resto designado están reemplazado, con la condición de que la sustitución dé como resultado un compuesto químicamente factible o estable. Un compuesto estable o químicamente factible es uno en el que la estructura química no se altera sustancialmente mantenido a una temperatura de 40 °C o inferior, en ausencia de humedad u otras condiciones químicamente reactivas, durante al menos una semana o un compuesto que mantiene su integridad lo suficiente para ser útil para los procedimientos sintéticos de la invención. La expresión "uno o más sustituyentes", como se usa en el presente documento, se refiere a un número de sustituyentes que iguala de uno al número máximo de sustituyentes posibles basados en el número de sitios de enlace posibles, con la condición de que se reúnan las condiciones anteriores de estabilidad y factibilidad química.

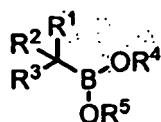
Un grupo arilo (incluyendo el resto arilo en aralquilo, aralcoxi, ariloxialquilo y similares) o heteroarilo (incluyendo el resto heteroarilo en heteroaralquilo, heteroarilalcoxi y similares) puede contener uno o más sustituyentes. Ejemplos de sustituyentes adecuados en el átomo de carbono insaturado de un grupo arilo o heteroarilo incluyen -halo, -NO<sub>2</sub>, -CN, -R\*, -OR\*, -SR<sup>0</sup>, -N(R+)<sub>2</sub>, -NR<sup>+</sup>C(O)R\*, -NR<sup>+</sup>C(O)N(R+)<sub>2</sub>, -NR<sup>+</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>0</sup>, -O-CO<sub>2</sub>R\*, -O-C(O)R\*, -CO<sub>2</sub>R\*, -C(O)R\*, -C(O)N(R+)<sub>2</sub>, -OC(O)N(R+)<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R\*, -SO<sub>2</sub>N(R+)<sub>2</sub>, -S(O)R<sup>0</sup> y -NR+SO<sub>2</sub>N(R+)<sub>2</sub>. Cada R<sup>+</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en R\*, -C(O)R\*, -CO<sub>2</sub>R\*, y -SO<sub>2</sub>R\*, y dos R<sup>+</sup> en el mismo átomo de nitrógeno, tomados junto con el átomo de nitrógeno, forman un anillo aromático o no aromático de 5-8 miembros que

tiene, además del nitrógeno, 0-2 heteroátomos en el anillo seleccionados entre N, O y S. Cada R\* es independientemente hidrógeno o un grupo alifático, arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido. Cada R<sup>0</sup> es independientemente un grupo alifático o arilo opcionalmente sustituido.

- 5 Un grupo alifático también puede estar sustituido con uno o más sustituyentes. Ejemplos de sustituyentes adecuados en el carbono saturado de un grupo alifático o de un anillo heterocíclico no aromático incluyen, sin limitación, los que se enumeran más adelante para el carbono insaturado de un grupo arilo o heteroarilo.

- 10 Los inventores de la presente invención han descubierto que la necesidad de secar escrupulosamente equipamiento, disolventes y reactivos que han caracterizado los procedimientos descritos anteriormente para el reordenamiento promocionado por ácido de Lewis de complejos de boro "ato" puede obviarse mediante el uso de un disolvente de éter que tiene baja miscibilidad con agua. Notablemente, el uso de dicho disolvente permite que la reacción se realice a gran escala sin detrimento en rendimiento o pureza. En principio, la escala de reacción está únicamente limitada al tamaño de las capacidades de producción disponibles.

En un aspecto, por lo tanto, la invención proporciona un procedimiento a gran escala para preparar un compuesto de éster borónico de fórmula (I)



(I)

15

en la que:

R<sup>1</sup> es un grupo alifático, aromático o heteroaromático opcionalmente sustituido;

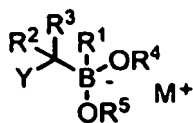
R<sup>2</sup> es hidrógeno, un grupo nucleóforo, o un grupo alifático, aromático o heteroaromático opcionalmente sustituido;

- 20 R<sup>3</sup> es un grupo nucleóforo o un grupo alifático, aromático o heteroaromático opcionalmente sustituido; y

cada uno de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> es, independientemente, un grupo alifático, aromático o heteroaromático opcionalmente sustituido o R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, tomados junto con los átomos de boro y de oxígeno que intervienen, forman un anillo opcionalmente sustituido de 5 a 10 miembros que tiene 0-2 heteroátomos adicionales en el anillo, seleccionados entre N, O o S.

- 25 El procedimiento comprende las etapas:

(a) proporcionar al menos 5 moles de un complejo de boro "ato" de fórmula (II):



(II)

en la que

Y es un grupo nucleóforo;

- 30 M<sup>+</sup> es un catión; y

cada uno de R<sup>1</sup> a R<sup>5</sup> es como se ha definido anteriormente; y

(b) poner en contacto el complejo de boro "ate" de fórmula (II) con un ácido de Lewis en condiciones que proporcionan el compuesto de éster borónico de fórmula (I), realizándose dicha etapa de poner en contacto, en una mezcla de reacción que comprende:

- 35 (i) un disolvente de éter de coordinación que tenga poca miscibilidad con agua; o

(ii) un disolvente de éter que tenga poca miscibilidad con agua y un co-disolvente de coordinación, con la condición de que el co-disolvente de coordinación constituya no más del 20 % v/v de la mezcla de reacción;

en la que la solubilidad del agua en el disolvente de éter de (i) o (ii) que tiene poca miscibilidad con agua sea

inferior al 5 % p/p; y en el que disolvente de éter de (i) y (ii) que tiene poca miscibilidad con agua constituye al menos el 70 % v/v de la mezcla de reacción.

Los procedimientos indicados anteriormente para reordenamiento promovido por ácido de Lewis de complejos de boro "ato" emplean tetrahidrofurano, un disolvente de éter que es totalmente miscible con agua. La falta de empleo de equipamientos, disolventes y reactivos secados rigurosamente en estos procedimientos da como resultado una reducción dramática en la proporción diastereomérica. Los ácidos de Lewis higroscópicos, en particular, normalmente deben secarse a la llama inmediatamente antes de su uso en la reacción. Aunque las técnicas para realizar reacciones sensibles a la humedad son familiares para los expertos en la materia y se practican habitualmente a escala de laboratorio, dichas reacciones son caras y difíciles de aplicar a gran escala.

Además, los intentos de aplicar a gran escala los procedimientos de la técnica anterior dan habitualmente como resultado un deterioro adicional en la proporción diastereomérica durante el tratamiento y aislamiento del producto de compuesto de éster borónico. Matteson y Erdiik, *Organometallics*, 2:1083 (1983), indica que la exposición de productos de éster alfa-haloborónicos a iones de haluro libre dan como resultado epimerización en el centro alfa-carbono. Sin desear quedar ligado a teoría alguna, los inventores de la presente invención creen que la epimerización es particularmente problemática durante el tratamiento de reacción y/o etapas posteriores. Por ejemplo, se cree que la epimerización sucede durante la concentración de la mezcla de reacción para retirar el disolvente de tetrahidrofurano e intercambiarlo por un disolvente inmisible en agua. Cometer errores a la hora de retirar por completo el tetrahidrofurano también afecta negativamente a la proporción diastereomérica durante los lavados acuosos posteriores. La exposición del producto a un ion de haluro durante estas etapas es difícil de evitar, particularmente cuando la reacción se realiza a gran escala.

Los inventores de la presente invención han descubierto que el reordenamiento de complejos de boro "ato" se realiza ventajosamente en un disolvente de éter que tiene poca miscibilidad con agua. El uso de dichos disolventes obvia la necesidad de intercambiar el disolvente antes de los lavados acuosos, y el producto soluble orgánico se protege eficazmente del ion haluro acuoso durante los lavados, incluso si se realizan a gran escala. La solubilidad de agua en el disolvente de éter es inferior a aproximadamente el 5 % p/p, preferentemente menor de aproximadamente el 2 % p/p. En diversas realizaciones, el disolvente de éter que tiene poca miscibilidad con agua constituye aproximadamente al menos el 70 %, aproximadamente al menos el 80 %, aproximadamente al menos el 85 %, aproximadamente al menos el 90 % o aproximadamente al menos el 95 % v/v de la mezcla de reacción.

Preferentemente, el disolvente de éter es uno que sea adecuado para su uso rutinario en la producción a gran escala. Como se usa en el presente documento, el término "gran escala" se refiere a una reacción que usa al menos aproximadamente cinco moles de al menos un material de partida. Preferentemente, un procedimiento a gran escala usa aproximadamente al menos 10, 20, 50 o 100 moles de al menos un material de partida.

Para los propósitos de la invención, el término "éter" se refiere a cualquier clase de compuestos químicos caracterizada porque tiene un átomo de oxígeno acoplado con dos átomos de carbono. Un "disolvente de éter" es un compuesto de éter que existe en forma líquida a la temperatura de reacción deseada y es capaz de disolver el material o materiales de partida y/o producto o productos de la reacción. Ejemplos no limitantes de disolventes de éter adecuados para su uso en el procedimiento de la invención incluyen metil terc-butil éter, etil terc-butil éter, metil terc-amil éter y éter isopropílico.

En una realización, la mezcla de reacción comprende adicionalmente un co-disolvente de coordinación. En otra realización, el disolvente de éter que tiene poca miscibilidad con agua tiene la suficiente coordinación para que no sea necesario un disolvente de coordinación. Para los propósitos de la invención, las expresiones "co-disolvente de coordinación" y "disolvente coordinante" se refieren a un disolvente que es capaz de coordinar el ácido de Lewis y de solvatar los componentes de reacción iónicos. Disolventes de éter impedidos, tales como metil terc-butil éter, tienen mala coordinación y se usan preferentemente con un co-disolvente de coordinación. Ejemplos no limitantes de disolventes de coordinación adecuados para su uso en la práctica de la invención incluyen tetrahidrofurano, dioxano, agua y mezclas de los mismos.

En algunas realizaciones, la mezcla de reacción comprende aproximadamente al menos el 5 % o al menos aproximadamente el 10 % v/v de un co-disolvente de coordinación. Preferentemente, la cantidad de un co-disolvente de coordinación miscible en agua presente en la mezcla de reacción no es lo suficientemente grande para que interfiera con la separación de fase durante la reacción o tratamiento. En diversas realizaciones, el co-disolvente de coordinación constituye no más de aproximadamente el 20 %, aproximadamente el 15 % o aproximadamente el 10 % v/v de la mezcla de reacción.

Como se usa en el presente documento, el término "nucleófugo" se refiere a cualquier grupo que es capaz de someterse a desplazamiento nucleófilo en las condiciones de reordenamiento de los procedimientos de la presente invención. Dichos grupos nucleófugos se conocen en la técnica. Preferentemente, el grupo nucleófugo es un halógeno, más preferentemente cloro o bromo. En el transcurso de la reacción de reordenamiento que convierte el complejo de boro "ato" de fórmula (II) en el compuesto de éster borónico de fórmula (I), el grupo nucleófugo Y se libera como Y-. A modo de ejemplo, cuando Y es cloro, se libera ion cloruro en la etapa (b).

La variable  $M^+$  es cualquier contraion catiónico para el átomo de boro tetravalente cargado negativamente el complejo de boro "ato" de fórmula (II). En algunas realizaciones preferidas,  $M^+$  se selecciona entre el grupo que consiste en  $Li^+$ ,  $Na^+$  y  $K^+$ . Un experto en la materia reconocerá que la sal  $M^+Y^-$  se forma como un subproducto en la reacción de reordenamiento de la etapa (b).

- 5 Preferentemente la variable  $R^1$  es un grupo con buena actitud migratoria. En algunas realizaciones,  $R^1$  es alifático  $C_{1-8}$ , arilo  $C_{6-10}$  o (aril  $C_{6-10}$ ) (alifático  $C_{1-6}$ ), estando cualquiera de los grupos opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones,  $R^1$  es alifático  $C_{1-4}$ , particularmente isobutilo.

- 10 Preferentemente, la variable  $R^2$  es hidrógeno, un grupo nucleófilo u opcionalmente un grupo alifático  $C_{1-8}$ , arilo  $C_{6-10}$  o (aril  $C_{6-10}$ )(alifático  $C_{1-6}$ ). Preferentemente, la variable  $R^3$  es un grupo nucleófilo o un grupo alifático  $C_{1-8}$ , arilo  $C_{6-10}$  o (aril  $C_{6-10}$ )(alifático  $C_{1-6}$ ) opcionalmente sustituido. Un experto en la materia reconocerá que pueden estar presentes sustituyentes funcionales en cualquiera de  $R^1$ ,  $R^2$  o  $R^3$ , con la condición de que el sustituyente funcional no interfiera con la formación del complejo de boro "ato" de fórmula (II).

- 15 Una realización de la invención se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de éster borónico de fórmula (I), en la que  $R^3$  es un grupo nucleófilo. Dichos compuestos son útiles como intermedios para la síntesis de éster borónico alfa-sustituido y compuestos ácidos, incluyendo éster alfa-aminoborónico y compuestos ácidos, como se describe a continuación. En ciertas realizaciones preferidas,  $R^3$  es un grupo nucleófilo y  $R^2$  es hidrógeno.

- 20 Las variables  $R^4$  y  $R^5$  pueden ser iguales o diferentes. En algunas realizaciones,  $R^4$  y  $R^5$  están directamente engarzadas, de manera que  $R^4$  y  $R^5$ , tomados junto con los átomos de boro y de oxígeno que intervienen, forman un anillo opcionalmente sustituido de 5 a 10 miembros, que puede tener 0-2 heteroátomos adicionales en el anillo seleccionados entre N, O o S. En algunas realizaciones, el anillo es un anillo de 5 ó 6 miembros, preferentemente un anillo de 5 miembros.

- 25 La presente invención es particularmente ventajosa para el reordenamiento promovido por ácido de Lewis de complejos de boro "ato" de fórmula (II), en la que  $R^4$  y  $R^5$  están directamente engarzadas y forman en conjunto un resto quiral. Una realización de la invención se refiere al reordenamiento de dichos complejos de boro "ato" quirales para proporcionar un compuesto de éster borónico de fórmula (I), en la que el átomo de carbono que porta  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  es un centro quiral. Preferentemente, la reacción de reordenamiento se realiza con un alto grado de estereo-orientación con respecto al resto quiral  $R^4$ - $R^5$  para proporcionar el compuesto de éster borónico de fórmula (I), que tiene una proporción diastereomérica en el átomo de carbono que porta  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  de al menos 96:4 en relación a un centro quiral en el resto quiral  $R^4$ - $R^5$ . Preferentemente, la proporción diastereomérica es al menos aproximadamente 97:3.

- 30 Las expresiones "estereoisómero", "enantiómero", "diastereómero", "epímero" y "centro quiral" se usan en el presente documento de acuerdo con el significado que se le da a cada uno en el uso corriente por los expertos en la materia. Por lo tanto, son estereoisómeros compuestos que tienen la misma conectividad atómica, pero de diferencian en la ordenación espacial de los átomos. Son enantiómeros, estereoisómeros que tienen una relación especular, es decir, la configuración estereoquímica en todos los centros quirales correspondientes es opuesta. Son diastereómeros, estereoisómeros que tienen más de un centro quiral, que se diferencian entre sí en que la configuración estereoquímica de al menos uno, pero no todos, del centro quiral correspondiente es opuesta. Son epímeros, diastereómeros que se diferencian en la configuración estereoquímica en un solo centro quiral.

- 35 Como se usa en el presente documento, la expresión "proporción diastereomérica" se refiere a la proporción entre diastereómeros que se diferencian en la configuración estereoquímica en un centro quiral, en relación a un segundo centro quiral en la misma molécula. A modo de ejemplo, una estructura química con dos centros quirales proporciona cuatro estereoisómeros posibles:  $R^*R$ ,  $R^*S$ ,  $S^*R$  y  $S^*S$ , en los que el asterisco representa el centro quiral correspondiente en cada estereoisómero. La proporción diastereomérica para dicha mezcla de estereoisómeros es la proporción de un diastereómero y su enantiómero con respecto al otro diastereómero y su enantiómero =  $(R^*R + S^*S) : (R^*S + S^*R)$ .

- 40 Un experto normal en la materia reconocerá que son posibles estereoisómeros adicionales cuando la molécula tiene más de dos centros quirales. Para los propósitos de la presente invención, la expresión "proporción diastereomérica" tiene un significado idéntico en referencia a compuestos con múltiples centros quirales puesto que lo haces en referencia a compuestos que tienen dos centros quirales. Por lo tanto, el término "proporción diastereomérica" se refiere a la proporción de todos los compuestos que tienen configuración  $R^*R$  o  $S^*S$  en los centros quirales específicos con todos los compuestos que tienen configuración  $R^*S$  o  $S^*R$  en los centros quirales especificados. Por conveniencia, esta proporción se denomina en el presente documento como la proporción diastereomérica en el carbono con asterisco, en relación al segundo centro quiral especificado.

- 45 La proporción diastereomérica puede medirse por cualquier procedimiento analítico adecuado para distinguir entre compuestos diastereoméricos que tienen configuraciones estereoquímicas relativas diferentes en los centros quirales especificados. Dichos procedimientos incluyen, sin limitación, procedimientos de resonancia magnética nuclear (RMN), cromatografía de gases (CG) y cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC).

Como se ha analizado anteriormente, una realización de la invención se refiere a un procedimiento que proporciona un

compuesto de éster borónico de fórmula (I) que tiene una proporción diastereomérica en el átomo de carbono que porta  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  de al menos aproximadamente 96:4 en relación a un centro quiral en el resto quiral  $R^4$ - $R^5$ . Un experto en la materia reconocerá que el resto quiral  $R^4$ - $R^5$  puede contener en sí mismo más de un centro quiral. Cuando  $R^4$ - $R^5$  tiene de hecho más de un centro quiral, éste tiene preferentemente pureza diastereomérica alta y la proporción diastereomérica en el átomo de carbono que porta  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  puede medirse en relación a uno cualquiera de los centros quirales en a  $R^4$ - $R^5$ .

En los procedimientos de la invención, el resto quiral  $R^4$ - $R^5$  tiene preferentemente un alto nivel de pureza enantiomérica. Para los propósitos de la invención, la expresión "pureza enantiomérica" se usa para referirse a "exceso enantiomérico", que es la cantidad por la que el enantiómero principal está en exceso del enantiómero menor, expresada en forma de un porcentaje del total. Preferentemente, el resto quiral  $R^4$ - $R^5$  tiene una pureza enantiomérica de al menos aproximadamente el 98 %, más Preferentemente al menos aproximadamente el 99 %, todavía más preferentemente al menos aproximadamente 99,5 % y lo más preferido al menos aproximadamente el 99,9 %.

Cuando el resto quiral  $R^4$ - $R^5$  tiene una pureza enantiomérica muy alta, la proporción diastereomérica en el átomo de carbono que porta  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  se aproxima a la proporción epimérica en ese centro, es decir, proporciones diastereoméricas  $\equiv (R^*R): (S^*R)$  o  $(R^*S): (S^*S) \equiv (R^*): (S^*)$ . Como se usa en el presente documento, la expresión "proporción epimérica" se refiere a la proporción de producto que tiene una configuración estereoquímica absoluta en un centro quiral dado para con el producto que tiene la configuración estereoquímica absoluta opuesta en el centro quiral correspondiente. Preferentemente, los productos tienen configuraciones estereoquímicas idénticas en todos los otros centros quirales correspondientes. En una realización, por lo tanto, la invención se refiere al reordenamiento de un complejo de boro "ato" quiral de fórmula (II) para proporcionar un compuesto de éster borónico de fórmula (I) en el que la proporción epimérica en el átomo de carbono que porta  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  es al menos aproximadamente 96:4, más preferentemente al menos aproximadamente 97:3.

Son ácidos de Lewis adecuados para la práctica de la invención aquellos capaces de complejarse con el grupo nucleófilo para facilitar su desplazamiento después de la migración de  $R^1$ . Preferentemente, el ácido de Lewis es adicionalmente capaz de coordinarse con un átomo de oxígeno acoplado a boro. Ejemplos no limitantes de ácidos de Lewis adecuados incluyen bromuro de cinc, cloruro de cinc, bromuro férrico y cloruro férrico. En ciertas realizaciones preferidas, el ácido de Lewis es cloruro de cinc.

Preferentemente, la etapa de poner en contacto se realiza a baja temperatura, pero puede realizarse a temperatura elevada o ambiente. La selección de una temperatura de la reacción adecuada dependerá del ácido de Lewis empleado, así como de la aptitud migratoria del resto  $R^1$ . Un experto en la materia será capaz de seleccionar una temperatura adecuada a la vista de las condiciones de reacción que se estén usando.

En algunas realizaciones, la etapa de poner en contacto se realiza a una temperatura de la reacción de al menos aproximadamente -100 °C, -78 °C o -60 °C. En algunas realizaciones, la etapa de poner en contacto se realiza a una temperatura de la reacción que no es mayor de aproximadamente 80 °C, 40 °C o 30 °C. Cualquier intervalo que abarque estas temperaturas superiores e inferiores se incluye dentro del alcance de la invención. Preferentemente, la etapa de poner en contacto se realiza a una temperatura de la reacción en el intervalo de aproximadamente -100 °C a aproximadamente 80 °C, de aproximadamente -70 °C a aproximadamente 40 °C, de aproximadamente -60 °C a aproximadamente 30 °C o de aproximadamente -50 °C a aproximadamente 30 °C. En ciertas realizaciones preferidas, la etapa de poner en contacto se inicia a baja temperatura, preferentemente en el intervalo de aproximadamente -70 °C a aproximadamente -30 °C y después la mezcla de reacción se deja calentar, preferentemente a temperatura ambiente.

Sorprendentemente, el procedimiento de la presente invención no requiere precauciones especiales para evitar la presencia de agua durante la reacción de reordenamiento por sí misma. En algunas realizaciones, se emplea ácido de Lewis húmedo, con un deterioro mínimo en la proporción diastereomérica. Cuando se usa en referencia al ácido de Lewis, el término "húmedo" se refiere a que el contenido en agua del ácido de Lewis es mayor de aproximadamente 100, 200, 500 ó 1,000 ppm. Notablemente, el ácido de Lewis puede incluso añadirse a la mezcla de reacción en forma de una solución acuosa sin impacto nocivo en la proporción diastereomérica.

En algunas realizaciones, por lo tanto, el procedimiento de la invención comprende las etapas:

(a) proporcionar una solución que comprende un complejo de boro "ato" de fórmula (III) y

(i) un disolvente de éter de coordinación que tenga miscibilidad baja con agua; o

(ii) un disolvente de éter que tiene poca miscibilidad con agua y co-disolvente de coordinación, con la condición de que el co-disolvente de coordinación no constituya más del 20 % v/v de la mezcla de reacción;

en la que la solubilidad del agua en el disolvente de éter de (i) o (ii) que tiene poca miscibilidad con agua es inferior al 5 % p/p; y en la que el disolvente de éter de (i) y (ii) que tiene poca miscibilidad con agua constituye al menos el 70 % v/v de la mezcla de reacción.



(b) añadir a la solución de la etapa (a) una solución de ácido de Lewis que comprende agua y un ácido de Lewis.

En algunas otras realizaciones, la solución de ácido de Lewis comprende tetrahidrofurano y un ácido de Lewis.

Por lo tanto, a diferencia del procedimiento de la técnica anterior, el procedimiento de la invención se presta fácilmente a la producción a gran escala. En diversas realizaciones, al menos aproximadamente 5, 10, 20, 50, 100, 500 o 1000 moles de complejo de boro "ato" de fórmula (II) se ponen en contacto con un ácido de Lewis en condiciones que proporcionan el compuesto de éster borónico de fórmula (I). La invención también proporciona una composición que comprende un compuesto de éster borónico de fórmula (I), como se describe en el presente documento y un disolvente de éter que tiene poca miscibilidad con agua. Preferentemente, la composición comprende aproximadamente al menos 5, 10, 20, 50, 100, 500 ó 1000 moles del compuesto de éster borónico de fórmula (I). En ciertas realizaciones, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son junto a un resto quiral, y el compuesto de fórmula (I) presente en la composición tiene una proporción diastereomérica de al menos aproximadamente 96:4 en el átomo de carbono que porta R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, y R<sup>3</sup>, en relación a un centro quiral en el resto quiral R<sup>4</sup>-R<sup>5</sup>.

Preferentemente, el tratamiento de la reacción comprende lavar la mezcla de reacción con una solución acuosa y concentrar la mezcla de reacción lavada mediante retirada de disolventes para proporcionar un residuo que comprende el compuesto de éster borónico de fórmula (I).

Preferentemente, el residuo comprende aproximadamente al menos 5, 10, 20, 50, 100, 500 ó 1000 moles del compuesto de éster borónico de fórmula (I). En aquellas realizaciones en las que R<sup>4</sup>-R<sup>5</sup> es un resto quiral, el compuesto de éster borónico de fórmula (I) presente en el residuo tiene preferentemente una proporción diastereomérica de al menos aproximadamente 96:4 en el átomo de carbono que porta R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, relativo a un centro quiral en el resto quiral R<sup>4</sup>-R<sup>5</sup>. Más preferentemente, la proporción diastereomérica es al menos aproximadamente 97:3.

El complejo de boro "ato" de fórmula (II) puede prepararse por cualquier procedimiento conocido, pero se prepara preferentemente por reacción de un éster borónico de fórmula (III):



con un reactivo de fórmula (IV):



en la que cada uno de M<sup>+</sup>, Y y R<sup>1</sup> a R<sup>5</sup> son como se han definido anteriormente para el complejo de boro "ato" de fórmula (III). En algunas realizaciones, la reacción se realiza a una temperatura de la reacción de al menos aproximadamente -100 °C, -78 °C o -60 °C. En algunas realizaciones, la reacción se realiza a una temperatura de la reacción no superior a aproximadamente 0 °C, -20 °C o -40 °C. Cualquier intervalo que abarca estas temperaturas máximas y mínimas se incluye dentro del alcance de la invención. Preferentemente, la reacción se realiza a una temperatura de la reacción en el intervalo de aproximadamente -100 °C a aproximadamente 0 °C, de aproximadamente -78 °C a aproximadamente -20 °C o de aproximadamente -60 °C a aproximadamente -40 °C. En algunas realizaciones. El complejo de boro "ato" de fórmula (II) se prepara en una solución que comprende un disolvente de éter que tiene miscibilidad baja con agua, y la mezcla de reacción se trata directamente con un ácido de Lewis para realizar el reordenamiento al compuesto de éster borónico de fórmula (I).

En algunas realizaciones, el reactivo de fórmula (IV) se forma *in situ*. Dichas realizaciones incluyen las etapas:

(i) proporcionar una solución que comprende un éster borónico de fórmula (III), como se ha definido anteriormente y un compuesto de fórmula (V):



en la que R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se han definido anteriormente para el reactivo de fórmula (IV); y

(ii) tratar la solución con una base fuerte impedida estéricamente para formar el complejo de boro "ato" de fórmula (II).

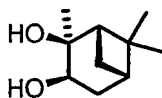
En algunas realizaciones, la base estéricamente impedida es una base de alquilamida de metal alcalino de fórmula  $M^2N(R'')_2$ , en la que  $M^2$  es Li, Na o K, y cada  $R''$ , es independientemente alifático  $C_{3-6}$  ramificado o cíclico. La formación *in situ* del reactivo de fórmula (IV) es especialmente ventajosa en aquellas realizaciones en las que Y es un grupo nucleófilo, debido a la inestabilidad del reactivo de fórmula (IV).

- 5 El éster borónico de fórmula (III) puede prepararse por cualquier procedimiento conocido, pero se prepara normalmente por esterificación del compuesto de ácido borónico correspondiente, por ejemplo, por procedimientos descritos en Brown y col., *Organometallics*, 2:1311-1316 (1983). Se preparan ésteres borónicos cíclicos de fórmula (III) preferentemente mediante:

(a) proporcionar una solución que comprende:

- 10 (i) un compuesto de ácido borónico de fórmula  $R^1-B(OH)_2$ ;
- (ii) un compuesto de fórmula  $HO-R^4-R^5-OH$ , en la que  $R^4$  y  $R^5$ , tomados juntos, son una cadena de engarce opcionalmente sustituida que comprende 2-5 átomos de carbono y 0-2 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, N y S; y
- (iii) un disolvente orgánico que forma un azeótropo con agua; y
- 15 (b) calentar la solución a reflujo con retirada azeotrópica de agua.

Como se usa en referencia a  $R^4$  y  $R^5$ , el término "cadena de engarce" se refiere a la cadena de átomo lineal más corta que conecta los átomos de oxígeno con los que  $R^4$  y  $R^5$  se unen. La cadena de engarce está opcionalmente sustituida en cualquier átomo de la cadena, y uno o más átomos de la cadena también pueden formar parte de un sistema de anillos que es espiro con, condensado con, o que puentea la cadena lineal de engarce. A modo de ejemplo, pero sin limitación, en algunas realizaciones, el compuesto de fórmula  $HO-R^4-R^5-OH$  es pinanediol, que tiene la estructura:

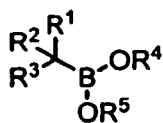


En dichas realizaciones, la cadena de engarce  $R^4-R^5$  comprende dos átomos de carbono, que forman juntos un lateral del sistema de anillo biciclo[3,1,1]heptano, y estando uno de los mismos opcionalmente sustituido con un grupo metilo.

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula  $HO-R^4-R^5-OH$  es un diol quiral, preferentemente uno que tiene alta pureza diastereomérica y enantiomérica. Un experto en la materia apreciará que en dicha realización, el compuesto de fórmula  $HO-R^4-R^5-OH$  se emplea como auxiliar quiral para dirigir la configuración estereoquímica en el carbono que porta  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$ . Dioles quirales útiles como auxiliares quirales en síntesis orgánica se conocen bien en la técnica. Ejemplos no limitantes incluyen 2,3-butanodiol, preferentemente (2R,3R)-(-)-2,3-butanodiol o (2S,3S)-(+)-2,3-butanodiol; pinanediol, preferentemente (1R,2R,3R,5S)-(-)-pinanediol o (1S,2S,3S,5R)-(+)-pinanediol; 1,2-ciclopentanodiol, preferentemente (1S,2S)-(+)-trans-1,2-ciclopentanodiol o (1R,2R)-(-)-trans-1,2-ciclopentanodiol; 2,5-hexanodiol, preferentemente (2S,5S)-2,5-hexanodiol o (2R,5R)-2,5-hexanodiol; 1,2-diciclohexil-1,2-etanodiol, preferentemente (1R,2R)-1,2-diciclohexil-1,2-etanodiol o (1S,2S)-1,2-diciclohexil-1,2-etanodiol; hidrobenczoína, preferentemente (S,S)-(-)-hidrobenczoína o (R,R)-(+)-hidrobenczoína; 2,4-pentanodiol, preferentemente (R,R)-(-)-2,4-pentanodiol o (S,S)-(+)-2,4-pentanodiol;  $\gamma$ -lactona eritónica, preferentemente  $\gamma$ -lactona D-eritónica. Carbohidratos, por ejemplo un manitol 1,2,5,6-simétricamente protegido, también pueden usarse como dioles quirales.

Ejemplos no limitantes de disolventes orgánicos adecuados para su uso en la reacción incluyen acetonitrilo, tolueno, hexano, heptano y mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, el disolvente orgánico es un disolvente de éter, preferentemente un disolvente de éter que tiene poca miscibilidad con agua. En ciertas realizaciones preferidas, la reacción de esterificación se realiza en un disolvente de éter que tiene poca miscibilidad con agua y la solución producto que comprende el éster borónico de fórmula (III) se usa directamente en la siguiente etapa sin aislamiento del éster borónico.

Como se ha indicado anteriormente, el procedimiento de la presente invención permite por primera vez tratamiento de reacciones a gran escala sin deterioro significativo en la relación diastereomérica. En otro aspecto, por lo tanto, la invención proporciona una composición que comprende un disolvente de éter que tiene poca miscibilidad con agua al menos 10, 20, 50, 100, 500 ó 1000 moles de un compuesto de éster borónico de fórmula (I):



(I)

en la que:

R<sup>1</sup> es un grupo alifático, aromático o heteroaromático opcionalmente sustituido;

R<sup>2</sup> es hidrógeno, un grupo nucleófilo o un grupo alifático, aromático o heteroaromático opcionalmente sustituido;

5 R<sup>3</sup> es un grupo nucleófilo o un grupo alifático, aromático o heteroaromático opcionalmente sustituido; y

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, tomados junto con los átomos de boro y de oxígeno que intervienen, forman un anillo quiral de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-2 heteroátomos adicionales en el anillo seleccionados entre N, O o S;

10 en el que la solubilidad de agua en el disolvente de éter que tiene poca miscibilidad con agua es inferior al 5 % p/p.

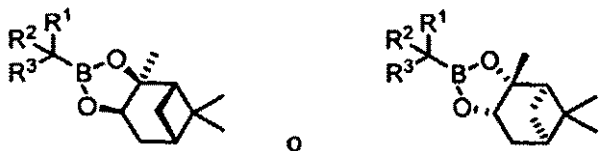
Una realización se refiere a la composición descrita anteriormente, en la que el átomo de carbono al que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> están unido es un centro quiral, que tiene una proporción diastereomérica de al menos aproximadamente 96:4, preferentemente al menos aproximadamente 97:3, en relación a un centro quiral en el resto quiral R<sup>4</sup>-R<sup>5</sup>.

15 Valore preferidos para R<sup>1</sup> a R<sup>3</sup> son como los que se han descrito anteriormente. Preferentemente, los disolventes constituyen menos de aproximadamente el 30 % p/p, 20 % p/p, 10 % p/p o 5 % p/p de la composición de acuerdo con este aspecto de la invención. En algunas realizaciones, el compuesto de éster borónico de fórmula (I) constituye al menos aproximadamente el 70 % p/p, 80 % p/p, 90 % p/p o 95 % p/p de la composición.

Una realización se refiere a la composición descrita anteriormente, en la que al menos una de las siguientes características está presente:

20 (a) R<sup>3</sup> es cloro;

(b) el compuesto de éster borónico (I) es



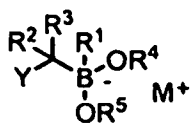
(c) R<sup>2</sup> es hidrógeno; y

(d) R<sup>1</sup> es alifático C<sub>1-4</sub>.

25 Todos los compuestos de éster borónico de fórmula (I) presentes en la composición pueden producirse en un solo lote de ejecución. Para los propósitos de la invención, el término "lote de ejecución" se refiere a la ejecución de un procedimiento sintético, en el que cada etapa del procedimiento se realiza solo una vez. Preferentemente, el compuesto de éster borónico de fórmula (I) presente en la composición se prepara en un solo lote de ejecución del procedimiento de acuerdo con el primer aspecto de la invención. Un experto en materia apreciará que la preparación de una cantidad dada de producto por un solo lote de ejecución de un procedimiento a gran escala es más eficaz y proporciona un producto más homogéneo que la preparación de la misma cantidad de producto por ejecución repetida de procedimientos a pequeña escala.

30 Los compuestos de éster borónico de fórmula (I), en la que R<sup>3</sup> es un grupo nucleófilo son útiles como intermedio para la síntesis de compuestos de éster alfa-aminoborónico. En otro aspecto, por lo tanto, la invención proporciona un procedimiento a gran escala que usa al menos cinco moles de al menos un material de partida para preparar un éster alfa-aminoborónico, preferentemente por un procedimiento que comprende las etapas:

(a) proporcionar un complejo de boro "ato" de fórmula (II):



(II)

en la que Y es un grupo nucleófilo;

M<sup>+</sup> es a catión;

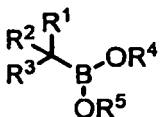
R<sup>1</sup> es un grupo alifático, aromático o heteroaromático opcionalmente sustituido;

5 R<sup>2</sup> es hidrógeno;

R<sup>3</sup> es un grupo nucleófilo; y

10 cada uno de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, independientemente, es un grupo alifático, aromático o heteroaromático opcionalmente sustituido o R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, tomado junto con los átomos de boro y de oxígeno que intervienen, forma un anillo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-2 heteroátomos adicionales en el anillo seleccionados entre N, O o S;

(b) poner en contacto el complejo de boro "ato" de fórmula (II) con un ácido de Lewis en condiciones que proporcionan el compuesto de éster borónico de fórmula (I):



(I)

15 en la que cada uno de R<sup>1</sup> a R<sup>5</sup> es como se ha definido anteriormente, realizándose dicha etapa de poner en contacto en una mezcla de reacción que comprende:

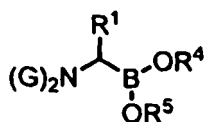
(i) un disolvente éter de coordinación que tiene poca miscibilidad con agua; o

(ii) un disolvente de éter que tiene poca miscibilidad con agua y a co-disolvente de coordinación, con la condición de que el co-disolvente de coordinación no constituya más del 20 % v/v de la mezcla de reacción; y

20 en la que la solubilidad del agua en el disolvente de éter de (i) o (ii) que tiene poca miscibilidad con agua es inferior al 5 % p/p; y

en la que el disolvente de éter de (i) y (ii) que tiene poca miscibilidad con agua constituye al menos el 70 % v/v de la mezcla de reacción.

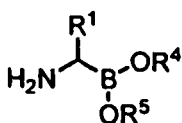
25 (c) tratar el compuesto de éster borónico de fórmula (I) con un reactivo de fórmula M<sup>1</sup>-N(G)<sub>2</sub>, en la que M<sup>1</sup> es un metal alcalino y cada G individualmente o como grupo es un grupo protector de grupo amino para formar un subproducto de fórmula M<sup>1</sup>-R<sup>3</sup> y un compuesto de fórmula (VIII):



(VIII)

en la que cada G y R<sup>1</sup> a R<sup>5</sup> son como se han definido anteriormente; y

(d) retirar los grupos G para formar un compuesto de fórmula (VII):



(VII)

30 o una sal de adición de ácido del mismo.

En algunas realizaciones, en la etapa (c), el compuesto de éster borónico de fórmula (I) se trata con un reactivo de

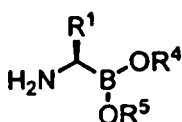
fórmula  $M^1-N(Si(R^6)_3)_2$ , en la que  $M^1$  es un metal alcalino y cada  $R^6$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, aralquilo y arilo, en el que el arilo o la porción arilo del aralquilo están opcionalmente sustituidos.

5 La reacción del compuesto de éster borónico de fórmula (I) con el reactivo de fórmula  $M^1-N(G)_2$  se realiza preferentemente a una temperatura de la reacción en el intervalo de aproximadamente  $-100\text{ }^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $50\text{ }^\circ\text{C}$ , preferentemente de aproximadamente  $-50\text{ }^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $25\text{ }^\circ\text{C}$  y más preferentemente de aproximadamente  $-30\text{ }^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $0\text{ }^\circ\text{C}$ . En algunas realizaciones,  $R^3$  es halo, preferentemente cloro, y  $M^1$  es Li. Para facilitar el aislamiento del producto de fórmula (VIII), la mezcla de reacción comprende preferentemente un disolvente orgánico en el que el subproducto  $M^1-R^3$  tiene poca solubilidad. Ejemplos no  
10 limitantes de disolventes orgánicos adecuados incluyen metilciclohexano, ciclohexano, heptano, hexano y tolueno. En algunas realizaciones, la etapa (c) comprende adicionalmente filtrar la mezcla de reacción para retirar  $M^1-R^3$  y proporciona un filtrado que comprende el compuesto de fórmula (VII). Preferentemente, el filtrado se usa directamente en la etapa (d).

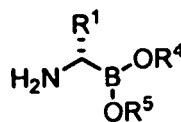
15 En aquellas realizaciones en las que la mezcla de reacción comprende un disolvente orgánico en el que el subproducto  $M^1-R^3$  tiene baja solubilidad, la mezcla de reacción puede comprender adicionalmente un disolvente en el que el subproducto  $M^1-R^3$  tiene alta solubilidad. En dichos casos, el disolvente en el que el subproducto  $M^1-R^3$  tiene alta solubilidad, se retira preferentemente antes de la filtración de la mezcla de reacción. A modo de ejemplo, en algunas realizaciones, un reactivo de la fórmula  $M^1-N(Si(R^6)_3)_2$  se añade a la mezcla de reacción en forma de una solución que comprende tetrahidrofurano. En dichas realizaciones, la etapa (c) preferentemente comprende  
20 adicionalmente retirar el tetrahidrofurano antes de filtrar la mezcla de reacción.

Los expertos en la materia son conscientes de diversos procedimientos que pueden usarse para retirar los grupos protectores G en el compuesto de fórmula (VIII), incluyendo, por ejemplo, tratamiento o hidrólisis acuosa con ácido. El producto de éster alfa-aminoborónico de fórmula (VII) tiene poca estabilidad y preferentemente se derivatiza inmediatamente (Matteson y col., J. Am. Chem. Soc., 103:5241 (1981)) o se aísla en forma de una sal de adición de  
25 ácido. En algunas realizaciones, la etapa (d) comprende tratar el compuesto de fórmula (VIII) con un ácido y aislar el compuesto de fórmula (VII) en forma de la sal de adición de ácido. En ciertas realizaciones preferidas, el ácido es ácido trifluoroacético y el compuesto de fórmula (VII) se aísla en forma de la sal de adición de ácido trifluoroacético.

30 Como se ha analizado anteriormente, los procedimientos de la invención son particularmente adecuados para preparar compuestos de éster alfa-aminoborónico de fórmula (VII), en la que el carbono alfa es un centro quiral. Por lo tanto, una realización de la invención se refiere a un procedimiento a gran escala que usa al menos cinco moles de al menos un material de partida para preparar un compuesto de éster alfa-aminoborónico de fórmula (VIIa) o (VIIb):



(VIIa)



(VIIb)

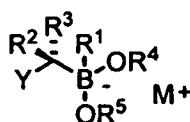
o una sal de adición de ácido del mismo, en la que:

35  $R^1$  es un grupo alifático, aromático o heteroaromático opcionalmente sustituido; y

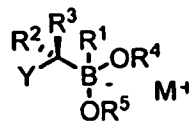
$R^4$  y  $R^5$ , tomados junto con los átomos de boro y de oxígeno que intervienen, forman un éster borónico cíclico quiral opcionalmente sustituido;

comprendiendo dicho procedimiento:

(a) proporcionar un complejo de boro "ato" de fórmula (IIa) o (IIb):



(IIa)



(IIb)

40 en las que

Y es a grupo nucleófilo;

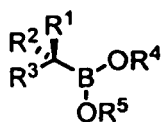
$M^+$  es un catión;

$R^2$  es hidrógeno;

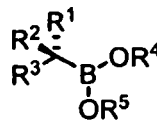
R<sup>3</sup> es un grupo nucleófilo; y

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se han definido anteriormente;

(b) poner en contacto el complejo de boro "ato" de fórmula (IIa) o (IIb) con un ácido de Lewis en condiciones que proporcionen un compuesto de éster borónico de fórmula (Ia) o (Ib):



(Ia)



(Ib)

5

en las que cada uno de R<sup>1</sup> a R<sup>5</sup> es como se ha definido anteriormente, realizándose dicha etapa de poner en contacto en una mezcla de reacción que comprende:

(i) un disolvente de éter de coordinación que tiene poca miscibilidad con agua; o

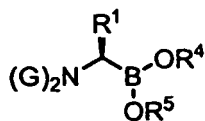
10

(ii) un disolvente de éter que tiene poca miscibilidad con agua y un co-disolvente de coordinación con la condición de que el co-disolvente de coordinación no constituya más del 20 % v/v de la mezcla de reacción; y

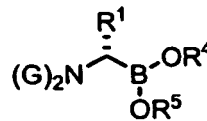
en el que la solubilidad del agua en el disolvente de éter de (i) o (ii) que tiene poca miscibilidad con agua es inferior al 5 % p/p; y en la que el disolvente de éter de (i) y(ii) que tiene poca miscibilidad con agua constituye al menos el 70 % v/v de la mezcla de reacción.

15

(c) tratar el compuesto de éster borónico de fórmula (Ia) o (Ib) con un reactivo de fórmula M<sup>1</sup>-N(G)<sub>2</sub>, en la que M<sup>1</sup> es un metal alcalino y G es un resto protector de grupo amino, para formar un compuesto de fórmula (VIIIa) o (VIIIb):



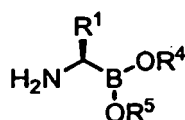
(VIIIa)



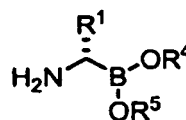
(VIIIb)

en las que cada uno de G y R<sup>1</sup> a R<sup>5</sup> son como se han definido anteriormente; y

(d) retirar los grupos G para formar un compuesto de fórmula (VIIa) o (VIIb):



(VIIa)



(VIIb)

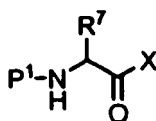
20

o una sal de adición de ácido del mismo.

Los valores preferidos para Y, M<sup>+</sup>, R<sup>1</sup> a R<sup>5</sup> y G son como se han descrito anteriormente. El compuesto de fórmula (VIIa) o (VIIb) tiene preferentemente una proporción diastereomérica en el carbono alfa de al menos aproximadamente 96:4, más preferentemente al menos aproximadamente 97:3, en relación a un centro quiral en el resto quiral R<sup>4</sup>-R<sup>5</sup>.

25

Los compuestos de éster alfa-aminoborónico de fórmula (VII) son intermedios sintéticos útiles para la preparación de compuestos de éster peptidil borónico. En algunas realizaciones, por lo tanto, los procedimientos de acuerdo con el presente aspecto de la invención comprenden adicionalmente acoplar el compuesto de fórmula (VII) con un compuesto de fórmula (IX):



(IX)

30

en la que:

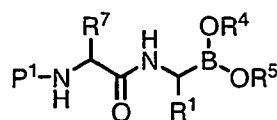
P<sup>1</sup> es un resto bloqueante de grupo amino;

R<sup>7</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alifático C<sub>1-10</sub>, arilo C<sub>6-10</sub> opcionalmente sustituido o alifático C<sub>1-6</sub>-R<sup>8</sup>; y

5 R<sup>8</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en grupos alcoxi, alquiltio, opcionalmente sustituido arilo, heteroarilo y heterociclilo, y opcionalmente grupos protegidos de amino, hidroxilo y guanidino; y

X es OH o un grupo saliente;

para formar un compuesto de fórmula (X):



(X)

en la que cada uno de P<sup>1</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>7</sup> es como se ha definido anteriormente.

10 El grupo saliente X es cualquier grupo capaz de desplazamiento nucleófilo mediante el grupo alfa-amino del compuesto de fórmula (VII). En algunas realizaciones, el resto -C(O)-X es un éster activado, tal como un éster de O-(N-hidroxisuccinimida). En algunas realizaciones, un éster activado se genera *in situ* poniendo en contacto un compuesto de fórmula (IX), en la que X es OH, con un reactivo de acoplamiento de péptido. Ejemplos de dichos reactivos de acoplamiento de péptido incluyen, sin limitación, reactivos de carbodiimida, por ejemplo, dicitohexilcarbodiimida (DCC) o 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC); reactivos de fosfonio, por ejemplo, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (reactivo BOP); y reactivos de uronio, por ejemplo, tetrafluoroborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU).

Los expertos en la materia también son conscientes de procedimientos que permiten el acoplamiento directo de aminas protegidas con sililo, sin una etapa de desprotección anterior. En dichos procedimientos, los grupos sililo se retiran *in situ* en las condiciones de reacción de acoplamiento. En algunas realizaciones de la presente invención, por lo tanto, un compuesto de fórmula (VIII) se pone en contacto con un compuesto de fórmula (IX) en condiciones que retiran los grupos (R<sup>6</sup>)<sub>3</sub>Si *in situ* y forman un compuesto de fórmula (X).

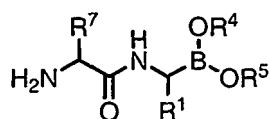
Para los propósitos de la invención, la expresión "resto bloqueador de grupo amino" se refiere a cualquier grupo que se usa para derivatizar un grupo amino, especialmente un grupo amino N-terminal de un péptido o aminoácido. La expresión "resto bloqueador de grupo amino" incluye, pero sin limitación, grupos protectores que se emplean comúnmente en síntesis orgánica, especialmente síntesis de péptidos. Véase, por ejemplo, Gross y Mienhoffer, eds., The Peptides, Vol. 3, Academic Press, Nueva York, 1981, págs. 3-88; Green and Wuts, Protective groups in Organic Synthesis, 3<sup>a</sup> edición, John Wiley and Sons, Inc., Nueva York, 1999. A menos que se especifique lo contrario, sin embargo, no es necesario para un resto bloqueador de grupo amino ser fácilmente escindible. Los restos bloqueadores de grupo amino incluyen, por ejemplo, restos alquilo, acilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo y sulfonilo. En algunas realizaciones, el resto bloqueador de grupo amino es un resto acilo obtenido a partir de un aminoácido o péptido, o un derivado o análogo de los mismos.

Como se usa en el presente documento, el término "aminoácido" incluye tanto aminoácidos que aparecen en la naturaleza como aminoácidos no naturales. Para los propósitos de la invención, un "derivado" de un aminoácido o péptido es uno en el que el grupo funcional, por ejemplo, un grupo hidroxilo, amino, carboxi o guanidino en el término N o en una cadena lateral, se modifica con un grupo bloqueador. Como se usa en el presente documento, un "análogo" de un aminoácido o péptido es uno que incluye una cadena lateral o estructura principal modificada. La expresión "análogo de péptido" pretende incluir péptidos en los que uno o más esterocentros se invierte y uno o más enlaces peptídicos están reemplazados con un isómero peptídico.

40 En algunas realizaciones, P<sup>1</sup> es un grupo protector escindible. Ejemplos de grupos protectores escindibles incluyen, sin limitación, grupos protectores acilo, por ejemplo, formilo, acetilo (Ac), succinilo (Suc) o metoxisuccinilo (MeOSuc) y grupos protectores de uretano, por ejemplo, terc-butoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz) o fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc).

45 En algunas de dichas realizaciones, el procedimiento de acuerdo con el presente aspecto de la invención comprende adicionalmente las etapas:

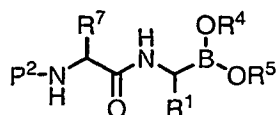
(f) retirar el grupo protector P<sup>1</sup> para formar un compuesto de fórmula (X):



(XI)

o una sal de adición de ácido del mismo, en la que cada uno de  $R^1$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^7$  es como se ha definido anteriormente; y

- 5 (g) acoplar el compuesto de fórmula (XI) con un reactivo de fórmula  $P^2-X$ , en la que  $P^2$  es cualquier resto bloqueador de grupo amino, como se ha descrito anteriormente, y X es un grupo saliente, para formar un compuesto de fórmula (XII):

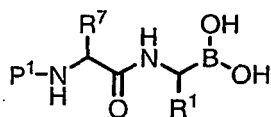


(XII)

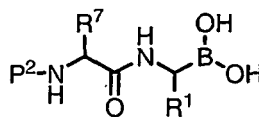
- 10 en la que cada uno de  $P^2$ ,  $R^1$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^7$  es como se ha definido anteriormente: Un experto en la materia reconocerá que en aquellas realizaciones en las que  $P^2$  es un grupo acilo, incluyendo, por ejemplo, un resto acilo obtenido a partir de un aminoácido o péptido, o un análogo o derivado del mismo, el grupo saliente X puede generarse *in situ*, como se ha descrito anteriormente para el compuesto de fórmula (IX).

- 15 En cada uno de los compuestos (X) y (XII), el resto de ácido borónico se protege como un éster borónico. Si se desea, el resto de ácido borónico puede desprotegerse por cualquier procedimiento conocido en la técnica. Preferentemente, el resto de ácido borónico se desprotege mediante transesterificación en una mezcla bifásica. Más preferentemente, la etapa de desprotección del ácido borónico comprende las etapas:

- (i) proporcionar una mezcla bifásica que comprende el compuesto de éster borónico de fórmula (X) o (XII), un aceptor de ácido organoborónico, un alcohol inferior, un disolvente de hidrocarburo  $C_{5-8}$  y un ácido mineral acuoso;
- 20 (ii) agitar la mezcla bifásica para proporcionar el compuesto de ácido borónico desprotegido correspondiente de fórmula (Xa) o (XIII):



(Xa)



(XIII);

- (iii) separar las fases de disolvente; y
- (iv) extraer el compuesto de fórmula (Xa), (XIII) o un ácido borónico anhídrido del mismo, en un disolvente orgánico.

- 25 El aceptor de ácido organoborónico de la etapa (i) es preferentemente un alifático, arilo o ácido ar(alifático)borónico. En algunas realizaciones, el aceptor de ácido borónico se selecciona entre el grupo que consiste en ácido fenilborónico, ácido bencilborónico, ácido butilborónico, ácido pentilborónico, ácido hexilborónico u ácido ciclohexilborónico. En ciertas realizaciones, el aceptor de ácido borónico es ácido isobutilborónico. En algunas realizaciones, el aceptor de ácido borónico se selecciona de manera que el compuesto de éster borónico de fórmula (III) se forme como un subproducto de la reacción de desprotección. Después, el compuesto de éster borónico de fórmula (III) puede usarse en otro lote de ejecución del procedimiento descrito anteriormente. En dichas realizaciones, el resto  $R^4-R^5$  se recicla de forma eficaz, que puede ser particularmente ventajosa si  $R^4-R^5$  es un resto quiral caro.

- 35 Para mejorar la pureza del producto, la fase acuosa que contiene el compuesto de fórmula (Xa) o (XIII) se lava preferentemente para retirar impurezas orgánicas neutras antes de la etapa de extracción (iv). En dichas realizaciones, la etapa (iii) comprende preferentemente las etapas:

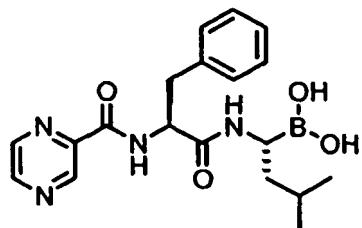
- (1) separar las fases de disolvente;
- (2) ajustar la fase acuosa a pH básico;



(3) lavar la fase acuosa con un disolvente orgánico; y

(4) ajustar la fase acuosa a un pH inferior a aproximadamente 6.

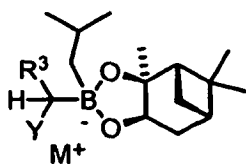
5 En algunas realizaciones, la invención se refiere a un procedimiento mejorado para fabricar el bortezomib inhibidor de proteasoma. Por lo tanto, en una realización, la invención proporciona un procedimiento a gran escala que usa al menos cinco moles de al menos un material de partida para formar un compuesto de fórmula (XIV):



(XIV)

o un ácido borónico anhídrido del mismo. El procedimiento comprende las etapas:

(a) proporcionar un complejo de boro "ato" de fórmula (XV):



(XV)

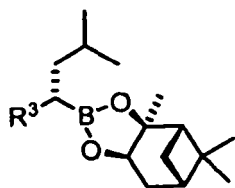
10 en la que:

R<sup>3</sup> es un grupo nucleófilo;

Y es un grupo nucleófilo; y

M<sup>+</sup> es un metal alcalino;

15 (b) poner en contacto el complejo de boro "ato" de fórmula (XV) con un ácido de Lewis en condiciones que proporcionen un compuesto de éster borónico de fórmula (XVI):



(XVI)

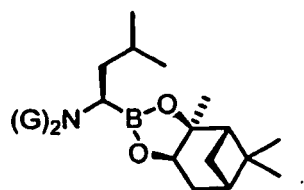
realizándose dicha etapa de poner en contacto, en una mezcla de reacción que comprende:

(i) un disolvente de éter de coordinación que tiene poca miscibilidad con agua; o

20 (ii) un disolvente de éter que tiene poca miscibilidad con agua y un co-disolvente de coordinación; con la condición de que el co-disolvente de coordinación no constituya más del 20 % v/v de la mezcla de reacción.

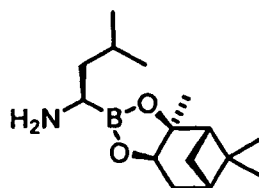
en la que la solubilidad del agua en el disolvente de éter de (i) o (ii) que tiene poca miscibilidad con agua es inferior al 5 % p/p; y en la que el disolvente de éter de (i) y (ii) que tiene poca miscibilidad con agua constituye al menos el 70 % v/v de la mezcla de reacción.

25 (c) tratar el compuesto de éster borónico de fórmula (XVI) con un reactivo de fórmula M<sup>1</sup>-N(G)<sub>2</sub>, en la que M<sup>1</sup> es un metal alcalino y cada G individualmente o en conjunto es un grupo protector de grupo amino, para formar un compuesto de fórmula (XVII):



(XVII)

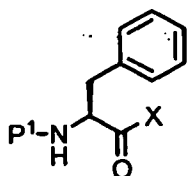
(d) retirar los grupos G para formar un compuesto de fórmula (XVIII):



(XVIII)

o una sal de adición de ácido del mismo;

5 (e) acoplar el compuesto de fórmula (XVIII) con un compuesto de fórmula (XIX):



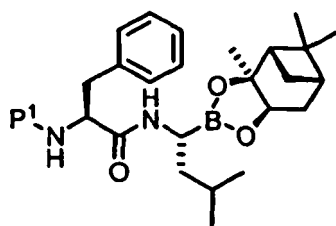
(XIX)

en la que:

P<sup>1</sup> es un resto protector de grupo amino escindible; y

X es OH o un grupo saliente;

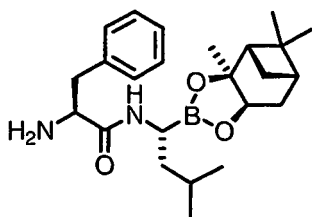
10 para formar un compuesto de fórmula (XX):



(XX)

en la que P<sup>1</sup> es como se ha definido anteriormente;

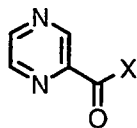
(f) retirar el grupo protector P<sup>1</sup> para formar un compuesto de fórmula (XXI):



(XXI)

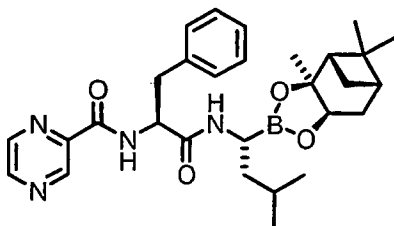
15 o una sal de adición de ácido del mismo;

(g) acoplar el compuesto de fórmula (XXI) con un reactivo de fórmula (XXII)



(XXII)

en la que X es a OH o un grupo saliente, para formar un compuesto de fórmula (XXIII):



(XXIII) ;

5 y

(h) desproteger el resto de ácido borónico para formar el compuesto de fórmula (XIV) o un ácido borónico anhídrido del mismo.

10 En algunas realizaciones, el procedimiento se caracteriza por al menos una de las siguientes características (1)-(5). En ciertas realizaciones preferidas, el procedimiento se caracteriza por la totalidad de las siguientes características (1)-(5).

(1) En el complejo de boro "ato" de fórmula (XV), R<sup>3</sup> e Y son ambos cloro.

(2) La etapa de acoplamiento (e) comprende las etapas:

15 (i) acoplar el compuesto de fórmula (XVIII) con un compuesto de fórmula (XIX), en la que X es OH en presencia de tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TBTU) y una amina terciaria en diclorometano;

(ii) realizar un intercambio de disolvente para reemplazar diclorometano con acetato de etilo; y

(iii) realizar un lavado acuoso de la solución de acetato de etilo.

(3) La etapa de retirada de grupo protector (f) comprende las etapas:

20 (i) tratar el compuesto de fórmula (XX) con HCl en acetato de etilo;

(ii) añadir heptano a la mezcla de reacción; y

(iii) aislar mediante cristalización el compuesto de fórmula (XXI) como su sal de adición de ácido HCl.

(4) La etapa de acoplamiento (g) comprende las etapas:

25 (i) acoplar el compuesto de fórmula (XXI) con ácido 2-pirazincarboxilílico en presencia de TBTU y una amina terciaria en diclorometano;

(ii) realizar un intercambio de disolvente para reemplazar diclorometano con acetato de etilo; y

(iii) realizar un lavado acuoso de la solución de acetato de etilo.

(5) La etapa de desprotección de ácido borónico (h) comprende las etapas:

30 (i) proporcionar una mezcla bifásica que comprende el compuesto de fórmula (XXIII), un aceptor de ácido borónico, un alcohol inferior, un disolvente de hidrocarburo C<sub>5-8</sub> y un ácido mineral acuoso;

(ii) agitar la mezcla bifásica para proporcionar el compuesto de fórmula (XIV);

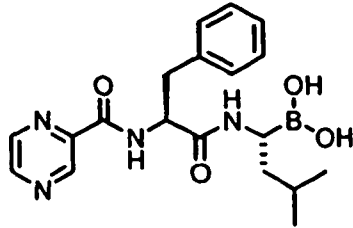
(iii) separar las fases de disolvente; y

(iv) extraer el compuesto de fórmula (XIV), o un ácido borónico anhídrido del mismo, en un disolvente orgánico.

Preferentemente, la etapa (h)(iii) comprende las etapas:

- (1) separar las fases de disolvente;
  - (2) ajustar la fase acuosa a pH básico;
  - (3) lavar la fase acuosa con un disolvente orgánico; y
- 5       (4) ajustar la fase acuosa a un pH inferior a aproximadamente 6;

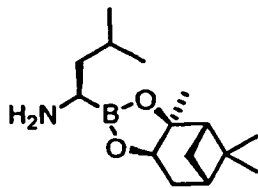
En otra realización, la invención se refiere a un procedimiento a gran escala que usa al menos cinco moles de al menos un material de partida para formar un compuesto de fórmula (XIV)



(XIV)

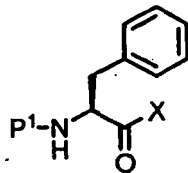
o un ácido borónico anhídrido del mismo, que comprende las etapas:

- 10       (aa) acoplar un compuesto de fórmula (XVIII):



(XVIII)

o una sal de adición de ácido del mismo, con un compuesto de fórmula (XIX):

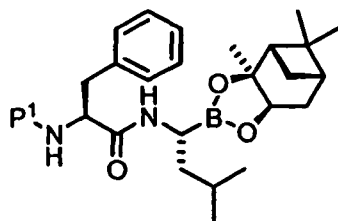


(XIX)

en la que:

- 15       P<sup>1</sup> es un resto protector de grupo amino escindible; y  
       X es OH o un grupo saliente;

para formar un compuesto de fórmula (XX):



(XX)

en la que P<sup>1</sup> es como se ha definido anteriormente, comprendiendo dicha etapa de acoplamiento (aa) las etapas:

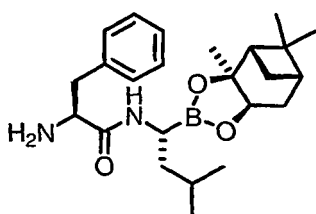
- 20       (i) acoplar el compuesto de fórmula (XVIII) con un compuesto de fórmula (XIX) en la que X es OH en

presencia de tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TBTU) y una amina terciaria en diclorometano;

(ii) realizar un intercambio de disolvente para reemplazar diclorometano con acetato de etilo; y

(iii) realizar un lavado acuoso de la solución de acetato de etilo;

5 (bb) retirar el grupo protector P<sup>1</sup> para formar un compuesto de fórmula (XXI):



(XXI)

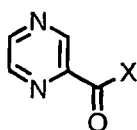
o una sal de adición de ácido del mismo, comprendiendo dicha etapa de retirada del grupo protector (bb) las etapas:

(i) tratar el compuesto de fórmula (XX) con HCl en acetato de etilo;

10 (ii) añadir heptano a la mezcla de reacción; y

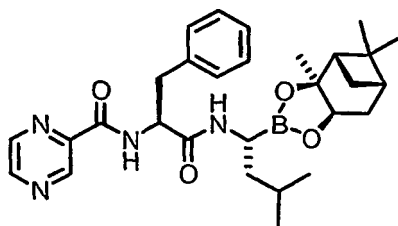
(iii) aislar mediante cristalización el compuesto de fórmula (XXI) como su sal de adición de HCl;

(cc) acoplar el compuesto de fórmula (XXI) con un reactivo de fórmula (XXII)



(XXII)

en la que X es a OH o un grupo saliente, para formar un compuesto de fórmula (XXIII):



(XXIII),

15 comprendiendo dicha etapa de acoplamiento (cc) las etapas:

(i) acoplar el compuesto de fórmula (XXI) con ácido 2-pirazincarboxílico en presencia de TBTU y una amina terciaria en diclorometano;

(ii) realizar un intercambio de disolvente para reemplazar diclorometano con acetato de etilo; y

20 (iii) realizar un lavado acuoso de la solución de acetato de etilo; y

(dd) desproteger el resto de ácido borónico para formar el compuesto de fórmula (XIV) o un ácido borónico anhídrido del mismo, comprendiendo dicha etapa de desprotección (dd) las etapas:

(i) proporcionar una mezcla bifásica que comprenda el compuesto de fórmula (XXIII), un aceptor de ácido borónico, un alcohol inferior, un disolvente de hidrocarburo C<sub>5-8</sub> y un ácido mineral acuoso;

25 (ii) agitar la mezcla bifásica para proporcionar el compuesto de fórmula (XIV);

(iii) separar las fases de disolvente; y

(iv) extraer el compuesto de fórmula (XIV) o un ácido borónico anhídrido del mismo, en un disolvente

orgánico.

Preferentemente, la etapa (dd)(iii) comprende las etapas:

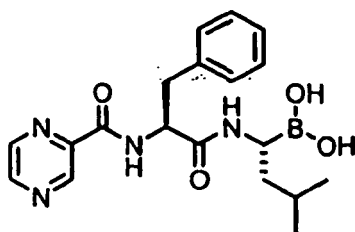
- (1) separar las fases de disolvente;
- (2) ajustar la fase acuosa a pH básico;
- 5 (3) lavar la fase acuosa con un disolvente orgánico; y
- (4) ajustar la fase acuosa a un pH inferior a aproximadamente 6;

La eficacia de los procedimientos descritos anteriormente se mejora adicionalmente mediante etapas resumidas, por ejemplo, realizando una mezcla de reacción o solución de producto tratado a partir de una reacción directamente en la siguiente reacción, sin aislamiento del producto intermedio. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la etapa (e)(iii) o (aa)(iii) proporciona una solución de acetato de etilo que comprende un compuesto de fórmula (XX) y la solución de acetato de etilo se somete directamente en la etapa (f) o (bb) a condiciones eficaces para retirar el grupo protector P<sup>1</sup>. En algunas de dichas realizaciones, el grupo protector P<sup>1</sup> es un grupo protector lábil de ácido, por ejemplo, terc-butoxicarbonilo (Boc) y la solución de acetato de etilo de la etapa (e)(iii) o (aa)(iii) se trata con ácido. En ciertas realizaciones preferidas, la solución de acetato de etilo de la etapa (e)(iii) o (aa)(iii) se seca azeotrópicamente y después se trata con HCl gaseoso.

Cuando la etapa de desprotección (f) o (bb) se realiza en condiciones anhidras, como se ha descrito anteriormente, el producto de fórmula (XXI) puede aislarse mediante cristalización en la mezcla de reacción como su sal de adición de HCl. La cristalización del producto se fomenta mediante la adición de un disolvente de hidrocarburo, tal como n-heptano. En algunas realizaciones, la mezcla de reacción se concentra parcialmente antes de la adición del disolvente de hidrocarburo. Los inventores de la presente invención han descubierto que la cristalización del compuesto de fórmula (XXI) de esta manera retira eficazmente cualquier impureza tripeptídica que pueda haberse formado durante la etapa de acoplamiento (e) o (aa). Dichas impurezas son difíciles de retirar en las últimas etapas de la síntesis.

Es posible abreviar adicionalmente el procedimiento llevando la mezcla de producto de la etapa de acoplamiento (g) o (cc) directamente a la etapa de desprotección del resto de ácido borónico (h) o (dd). Preferentemente, el disolvente orgánico de la etapa de acoplamiento se reemplaza en primer lugar con acetato de etilo para facilitar los lavados acuosos. Después, un segundo intercambio de disolvente en un disolvente hidrocarburo permite que se use la solución producto de la etapa (g) o (cc) directamente en la etapa de desprotección de ácido borónico bifásico (h) o (dd), sin aislamiento del compuesto de fórmula (XXIII).

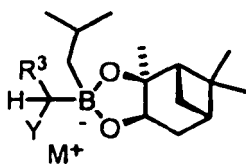
Como alternativa, puede adoptarse un enfoque más convergente para la síntesis del compuesto de fórmula (XIV). Por lo tanto, en otra realización más, la invención proporciona un procedimiento a gran escala que usa al menos cinco moles de al menos un material de partida para formar un compuesto de fórmula (XIV)



(XIV)

o un ácido borónico anhídrido del mismo. El procedimiento comprende las etapas:

- 35 (a) proporcionar un complejo de boro "ato" de fórmula (XV):



(XV)

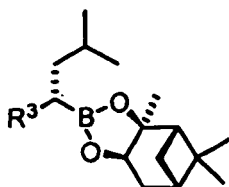
en la que:

R<sup>3</sup> es un grupo nucleófilo;

Y es un grupo nucleófilo; y

M+ es un metal alcalino;

(b) poner en contacto el complejo de boro "ato" de fórmula (XV) con un ácido de Lewis en condiciones que proporcionen un compuesto de éster borónico de fórmula (XVI):



(XVI)

5

realizándose dicha etapa de poner en contacto, en una mezcla de reacción que comprende:

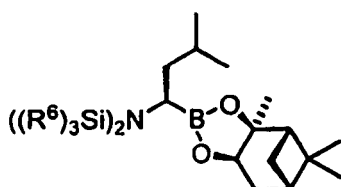
(i) un disolvente de éter de coordinación que tiene poca miscibilidad con agua; o

(ii) un disolvente de éter que tiene poca miscibilidad con agua y un co-disolvente de coordinación, con la condición de que el co-disolvente de coordinación no constituya más del 20 % v/v de la mezcla de reacción;

10 en la que la solubilidad del agua en el disolvente de éter de (i) o (ii) que tiene poca miscibilidad con agua es inferior al 5 % p/p; y

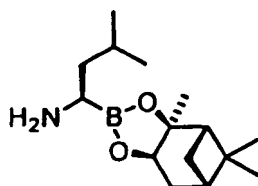
en la que el disolvente de éter de (i) y (ii) que tiene poca miscibilidad con agua constituye al menos el 70 % v/v de la mezcla de reacción.

15 (c) tratar el compuesto de éster borónico de fórmula (XVI) con un reactivo de fórmula  $M^1-N(Si(R^6)_3)_2$ , en la que  $M^1$  es un metal alcalino y cada  $R^6$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, aralquilo y arilo, en el que el arilo o la porción arilo del aralquilo están opcionalmente sustituidos, para formar un compuesto de fórmula (XVII):



(XVII)

(d) retirar los grupos  $(R^6)_3Si$  para formar un compuesto de fórmula (XVIII):

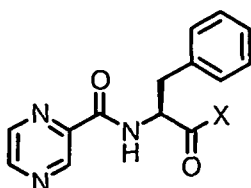


(XVIII)

20

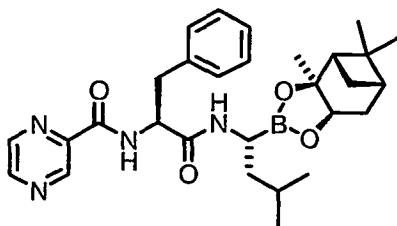
o una sal de adición de ácido del mismo;

(e') acoplar el compuesto de fórmula (XVIII) con un compuesto de fórmula (XIXa):



(XIXa)

en la que X es OH o un grupo saliente, para formar un compuesto de fórmula (XXIII):



(XXIII);

y

- 5 (f') desproteger el resto de ácido borónico para formar el compuesto de fórmula (XIV) o un ácido borónico anhídrido del mismo.

En algunas realizaciones, el procedimiento se caracteriza por al menos una de las siguientes características (1)-(3). En ciertas realizaciones preferidas, el procedimiento se caracteriza por la totalidad de las tres características siguientes (1)-(3).

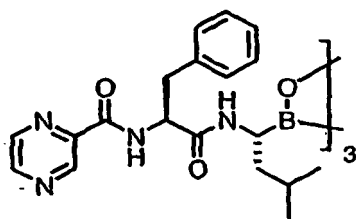
- 10 (1) En el complejo de boro "ato" de fórmula (XV), R<sup>3</sup> e Y son ambos cloro.
- (2) La etapa de acoplamiento (e') comprende las etapas:
- (i) acoplar el compuesto de fórmula (XVIII) con un compuesto de fórmula (XIXa), en la que X es OH en presencia de tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TBTU) y una amina terciaria en diclorometano;
- (ii) realizar un intercambio de disolvente para reemplazar diclorometano con acetato de etilo; y
- 15 (iii) realizar un lavado acuoso de la solución de acetato de etilo.
- (3) La etapa de desprotección de ácido borónico (f') comprende las etapas:
- (i) proporcionar una mezcla bifásica que comprende el compuesto de fórmula (XXIII), un aceptor de ácido borónico, un alcohol inferior, un disolvente de hidrocarburo C<sub>5-8</sub> y un ácido mineral acuoso;
- (ii) agitar la mezcla bifásica para proporcionar el compuesto de fórmula (XIV);
- 20 (iii) separar las fases de disolvente; y
- (iv) extraer el compuesto de fórmula (XIV) o un ácido borónico anhídrido del mismo, en un disolvente orgánico.

Preferentemente, la etapa (f')(iii) comprende las etapas:

- (1) separar las fases de disolvente;
- 25 (2) ajustar la fase acuosa a pH básico;
- (3) lavar la fase acuosa con un disolvente orgánico; y
- (4) ajustar la fase acuosa a un pH inferior a aproximadamente 6;

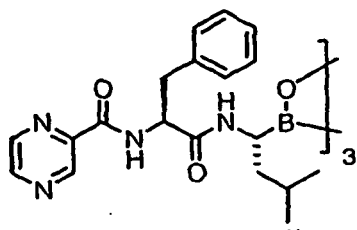
- 30 En la etapa (h)(iv), (dd)(iv) o (f')(iv) de los procedimientos descritos anteriormente, el compuesto de fórmula (XIV), o un ácido borónico anhídrido del mismo, se extrae preferentemente en acetato de etilo y se cristaliza mediante la adición de hexano o heptano. En algunas realizaciones, los procedimientos comprenden adicionalmente el aislamiento de un ácido borónico anhídrido del compuesto de fórmula (XIV), preferentemente un ácido borónico anhídrido trimérico de fórmula (XXIV):





(XXIV)

5 Los procedimientos de la invención permiten la producción a gran escala de bortezomib de muy alta pureza estereomérica y química. Los procedimientos de la técnica antecedente estaban limitados en escala y proporcionaban un producto de menor pureza total. Por lo tanto, la invención permite el suministro de una composición que comprende al menos un kilogramo de un compuesto de fórmula (XXIV):



(XXIV)

El compuesto de fórmula (XXIV) puede prepararse de acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente, y puede constituir al menos el 99 % p/p de la composición.

### EJEMPLOS

#### 10 Abreviaturas

BOC	terc-butoxicarbonilo
D.I.	desionizado
DMF	N,N-dimetilformamida
CG	cromatografía de gases
15 CG-EM	cromatografía de gases-espectrometría de masas
h	Horas
HDPE	polietileno de alta densidad
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
LDA	litio diisopropilamida
20 LOD	pérdida en el secado
min	Minutos
MTBE	metil t-butil éter
RP-HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa
RPM	revoluciones por minuto
25 TBTU	tetrafluoroborato O-benzotriazol-1-il-N,N',N',N-tetrametiluronio
THF	tetrahidrofurano

#### **Ejemplo 1: Procedimiento de producción de (1R)-(S)-Pinediol 1-trifluoroacetato de amonio-3-metilbutano-1-boronato**

##### 1-Cloro-3-metilbutano-1-boronato de (1S)-(S)-pinediol

## ES 2 371 652 T3

1. Se cargó propano-1-boronato de (S)-pinanediol-2-metio (12,0 kg, 50,8 moles) en un recipiente de reacción mantenido en una atmósfera de nitrógeno.
2. Se cargaron metil terc-butil éter (53 kg) y diclorometano (22,5 kg) y la mezcla resultante se enfrió a -57 °C con agitación.
- 5 3. Se cargó diisopropilamina, (6,7 kg) en otro recipiente de reacción mantenido en una atmósfera de nitrógeno.
4. Se cargó metil terc-butil éter (27 kg) en la diisopropilamina y la mezcla resultante se enfrió a -10 °C con agitación.
5. Se añadió n-hexil-litio en hexano (solución al 33,2 % en peso) (17,6 kg) a la mezcla de diisopropilamina durante un periodo de 57 minutos, mientras la temperatura de reacción se mantenía de -10 °C a -7 °C.
- 10 6. Esta mezcla (mezcla LDA) se agitó durante 33 minutos de -9 °C a -7 °C antes de su uso.
7. Se cargó cloruro de cinc, (12,1 kg) en un tercer recipiente de reacción mantenido en una atmósfera de nitrógeno.
8. Se cargó metil terc-butil éter (16 kg) en el cloruro de cinc y la mezcla resultante se calentó a 30 °C con agitación.
- 15 9. Se añadió tetrahidrofurano (53 kg) a la suspensión de cloruro de cinc durante un periodo de 18 minutos, mientras la temperatura de reacción se mantenía de 35 °C a 40 °C.
10. Esta mezcla (mezcla ZnCl<sub>2</sub>) se agitó durante 4 horas y 28 minutos de 38 °C a 39 °C hasta que se usó.
11. La mezcla LDA (del N° 3-6) se añadió durante un periodo de 60 minutos al recipiente de reacción que contenía propano-1-boronato de (S)-pinanediol-2-metilo, mientras la temperatura de reacción se mantenía de -60 °C a -55 °C.
- 20 12. Se usó un enjuague con metil terc-butil éter (10 kg) para completar la adición.
13. La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos más de -59 °C a -55 °C.
14. La mezcla de reacción se calentó a -50 °C durante un periodo de 11 minutos.
15. La mezcla de ZnCl<sub>2</sub> (del N° 7-10) se añadió durante un periodo de 48 minutos al recipiente de reacción que contenía propano-1-boronato de (S)-pinanediol-2-metilo y la mezcla de LDA, mientras la temperatura de reacción se mantenía de -50 °C a -45 °C.
- 25 16. Se usó un enjuague de metil terc-butil éter (10 kg) para completar la adición.
17. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos más de -45 °C a -40 °C y después se calentó a 10 °C durante un periodo de 81 minutos.
- 30 18. Se añadió una solución al 10 % de ácido sulfúrico (72 kg) durante un periodo de 40 minutos al recipiente de reacción, mientras la temperatura de reacción se mantenía de 10 °C a 21 °C.
19. La mezcla de reacción se agitó durante 16 minutos a temperatura ambiente, antes de separar la fase acuosa.
20. La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua desionizada (D.I.) (32 kg) y una solución al 10 % (26,7 kg), cada lavado implicó agitación vigorosa durante 15 a 17 minutos a temperatura ambiente.
- 35 21. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida ( $p_{\min} = 8,1$  kPa), manteniendo una temperatura externa (camisa/baño) de 50 °C a 55 °C, proporcionando un residuo que se disolvió en metilciclohexano (56 kg).
22. La mezcla de reacción se calentó a reflujo (es un condensados para separación acuosa de tipo Dean-Stark) a presión reducida ( $p_{\min} = 6,7$  kPa), manteniendo una temperatura externa (camisa/baño) de 50 °C a 55 °C durante 2 horas y 7 minutos, hasta que no se separó más agua.
- 40 23. Aproximadamente 35 l de los disolventes se retiraron por destilación a presión reducida ( $p_{\min} = 8,1$  kPa), manteniendo una temperatura externa (camisa/baño) de 50 °C a 55 °C.
24. La mezcla de metilciclohexano en seco resultante que contenía 1-cloro-3-metilbutano-1-boronato de (1S)-(S)-pinanediol se enfrió a 14 °C.

### 1-Bis(trimetilsilil)amino-3-metilbutano-1-boronato de (1R)-(S)-pinanediol

- 45 1. Se cargó litio bis(trimetilsilil)amida en tetrahidrofurano (solución al 19,4 % en peso), (41,8 kg) en un recipiente

de reacción mantenido en una atmósfera de nitrógeno y se enfrió a -19 °C con agitación.

2. La mezcla de metilciclohexano que contenía 1-cloro-3-metilbutano-1-boronato de (1S)-(S)-pinanediol se añadió durante un periodo de 55 minutos, mientras la temperatura de reacción se mantenía de -19 °C a -13 °C.

3. Se usó un enjuague con metilciclohexano (5 kg) para completar la adición.

5 4. La mezcla de reacción se agitó durante 65 minutos más de -13 °C a -12 °C y después se calentó a 25 °C durante un periodo de 25 minutos.

5. Una suspensión de Celite (2,5 kg) en metilciclohexano (22 kg) se añadió a la mezcla de reacción.

6. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida ( $p_{\min} = 2,5$  kPa), manteniendo una temperatura externa (camisa/baño) de 45 °C a 50 °C, proporcionando un residuo que se disolvió en metilciclohexano (36 kg).

10 7. Después, se retiró una muestra para ensayar sobre la marcha el contenido de tetrahidrofurano por CG.

8. El ensayo de tetrahidrofurano fue el 0,58 %.

9. Los sólidos se retiraron por filtración, el filtrado se filtró a través de un lecho de Gel de sílice (2,0 kg).

10. Ambas unidades de filtrado se lavaron con éter isopropílico (30 kg).

15 11. La mezcla de metilciclohexano/éter isopropílico resultante que contenía 1-bis(trimetilsilil)amino-3-metilbutano-1-boronato de (1R)-(S)-pinanediol se almacenó en un contenedor a temperatura ambiente hasta que se usó en la siguiente etapa.

#### 1-Trifluoroacetato de amonio-3-metilbutano-1-boronato de (1R)-(S)-pinanediol

1. Se cargó ácido trifluoroacético, (12 kg) se cargó en otro recipiente de reacción mantenido en una atmósfera de nitrógeno.

20 2. Se cargó éter isopropílico (78 kg) en el ácido trifluoroacético y la mezcla resultante se enfrió a -10 °C con agitación.

3. La mezcla de metilciclohexano/éter isopropílico que contenía 1-bis(trimetilsilil)amino-3-metilbutano-1-boronato de (1R)-(S)-pinanediol se añadió durante un periodo de 53 minutos causando la precipitación de un producto, mientras la temperatura de reacción se mantenía de -10 °C a -5 °C.

25 4. Se usó un enjuague de éter isopropílico (5 kg) para completar la adición.

5. La mezcla de reacción se agitó durante 8 horas y 20 minutos más de -9 °C a -7 °C.

6. El sólido se recogió por filtración, se lavó con éter isopropílico (70 kg) en dos porciones y se secó a presión reducida ( $p_{\min} = 5,6$  kPa) de 41 °C a 42 °C durante 2 horas y 15 minutos.

30 7. El sólido se agitó con agua D.I. (60 kg) durante 24 minutos a temperatura ambiente, antes de retirar el agua D.I. por filtración.

8. El sólido se lavó con agua D.I. (12 kg).

9. Después, el sólido se secó al vacío ( $p_{\min} = 0,4$  kPa) de 40 °C a 44 °C durante 9 horas y 22 minutos, tiempo después del cual la pérdida en el secado era del 0,51 %, que cumple la condición de < 1 %.

35 10. Después, el intermedio, 1-trifluoroacetato de amonio-3-metilbutano-1-boronato de (1R)-(S)-pinanediol, en bruto, se empaquetó en bolsas de polietileno sencillas en tambores de polipropileno y se marcó. El rendimiento fue del 72 %.

#### Recristalización de 1-trifluoroacetato de amonio-3-metilbutano-1-boronato de (1R)-(S)-pinanediol, en bruto

1. Se cargó 1-trifluoroacetato de amonio-3-metilbutano-1-boronato de (1R)-(S)-pinanediol, en bruto, (13 kg) en un recipiente de reacción mantenido en una atmósfera de nitrógeno.

40 2. Se cargó ácido trifluoroacético (31 kg) en el recipiente de reacción y la mezcla resultante se enfrió a 4 °C con agitación.

3. Después de que todo el sólido se disolviera, dejando una mezcla ligeramente turbia, se añadió éter isopropílico (29 kg) durante un periodo de 57 minutos, mientras la temperatura de reacción se mantenía de 2 °C a 3 °C.

45 4. Después de que se completara la adición, la mezcla se filtró a través de un filtro en un recipiente de recepción

mantenido en una atmósfera de nitrógeno.

5. El reactor y el filtro se enjuagaron con una mezcla de ácido trifluoroacético (3,8 kg) y éter isopropílico (5 kg). El enjuague se añadió al filtrado.

5 6. Se añadió éter isopropílico (126 kg) durante un periodo de 15 minutos causando la precipitación de un producto, mientras la temperatura de reacción se mantenía de 16 °C a 18 °C.

7. La mezcla se agitó de 16 °C a 18 °C durante 15 min, después se enfrió a -5 °C durante un periodo de 67 minutos, y se agitó de -3 °C a -5 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 89 minutos.

10 8. Después, el sólido se aisló por filtración, se lavó con éter isopropílico (48 kg) en dos porciones y se secó al vacío ( $p_{\min} = 0,2$  kPa) de 34 °C a 40 °C durante 2 horas y 55 minutos, tiempo después del cual, la pérdida en el secado era del 0,32 %, que cumple la condición de < 0,5 %.

9. Después, el producto, 1-trifluoroacetato de amonio-3-metilbutano-1-boronato de (1R)-(S)-pinanediol, bolsas dobles de polietileno en tambores de fibra y se etiquetaron. El rendimiento fue del 86 %.

**Ejemplo 2: Procedimiento de producción de anhídrido borónico de N-(2-pirazincarbonil)-L-fenilalanin-L-leucina**

15 N-BOC-L-fenilalanin-L-leucin boronato de (1S,2S,3R,5S)-pinanediol

1. En una campana de humos, un matraz de reacción de vidrio de tres bocas equipado con un registrador de temperatura de cabezal Claisen y un agitador mecánico, se lavó abundantemente con nitrógeno.

2. Se cargó 1-trifluoroacetato de amonio-3-metilbutano-1-boronato de (1R)-(S)-pinanediol (2,0 kg) en el matraz.

3. Se cargó BOC-L-fenilalanina (1,398 kg) en el matraz.

20 4. Se cargó tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio, TBTU (1,864 kg) se cargó en el matraz.

5. Se cargó diclorometano (15,8 l) en el matraz.

6. el motor de agitación e ajustó para proporcionar agitación a 260 RPM.

25 7. Usando un baño de refrigeración de ice/agua, la mezcla de reacción se enfrió a 1,0 °C, manteniendo una atmósfera de nitrógeno.

8. Se cargó N,N-diisopropiletilamina (2,778 l) en un matraz de vidrio y se transfirió a la mezcla de reacción durante un periodo de 117 minutos usando una bomba peristáltica, manteniendo un intervalo de temperatura de la reacción de 0,7 °C - 2,1 °C. La velocidad de adición total fue 23,7 ml/min.

9. Un enjuague de diclorometano (0,2 l) del matraz en la mezcla de reacción se usó para completar la adición.

30 10. La mezcla de reacción se agitó durante 35 minutos más. La temperatura al inicio del tiempo de agitación era 1,8 °C, y 2,5 °C al final.

11. Después, se retiró una muestra para analizar durante el proceso por cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa (RP-HPLC). El porcentaje de conversión se determinó que era 99,3 %.

35 12. La mezcla de reacción se transfirió en dos mitades aproximadamente iguales a dos matraces para evaporador rotatorio. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida usando un evaporador rotatorio, mantenido una temperatura de baño externa de 29-30 °C.

13. Se dividió acetato de etilo (4,0 l) en dos porciones aproximadamente iguales y se cargó en los dos matraces para evaporador rotatorio.

40 14. Las mezclas en cada matraz se concentraron de nuevo a presión reducida usando un evaporador rotatorio, mantenido una temperatura de baño externa de 29-30 °C.

15. Después, los residuos en cada uno de los matraces pare evaporador rotatorio se transfirieron de nuevo al matraz de reacción usando acetato de etilo (13,34 l).

16. En un matraz de vidrio equipado con un agitador, se preparó una solución acuosa al 1 % de ácido fosfórico mezclando agua D.I. (13,18 l) y ácido fosfórico (0,160 kg).

45 17. En un matraz de vidrio equipado con un agitador, se preparó una solución acuosa al 2 % de carbonato potásico (12,0 l) mezclando agua D.I. (11,76 l) y carbonato potásico (0,24 kg).

## ES 2 371 652 T3

18. En un matraz de vidrio equipado con un agitador, se preparó una solución acuosa al 10 % de cloruro sódico (13,34 l) mezclando agua D.I. (13,34 l) y cloruro sódico (1,334 kg).
- 5 19. Se cargó agua D.I. (13,34 l) en el matraz de reacción que contenía la solución de acetato de etilo y la mezcla se agitó a 380 RPM durante 7 minutos. Se dejó que se separaran las fases y la fase acuosa (fase inferior) se transfirió al vacío a un matraz adecuado y se se desechó.
20. De nuevo, se cargó agua D.I. (13,34 l) en el matraz de reacción que contenía la solución de acetato de etilo, y la mezcla se agitó a 385 RPM durante 7 minutos. Se dejó que se separaran las fases y la fase acuosa (fase inferior) se transfirió al vacío a un matraz adecuado y se desechó.
- 10 21. La solución al 1 % de ácido fosfórico preparada en la Etapa 16 se cargó en el matraz de reacción que contenía la solución de acetato de etilo, y la mezcla se agitó a 365 RPM durante 7 minutos. Se dejó que se separaran las fases y la fase acuosa ácida (fase inferior) se transfirió a un matraz adecuado y se desechó.
22. La solución al 2 % de carbonato potásico preparada en la Etapa 17 se cargó en el matraz de reacción que contenía la solución de acetato de etilo y la mezcla se agitó a 367 RPM durante 7 minutos. Se dejó que se separaran las fases y la fase acuosa básica (fase inferior) se transfirió a un matraz adecuado y se desechó.
- 15 23. La solución al 10 % de cloruro sódico preparada en la Etapa 18 se cargó en el matraz de reacción que contenía la solución de acetato de etilo, y la mezcla se agitó a 373 RPM durante 6 minutos. Se dejó que se separaran las fases y la fase acuosa (fase inferior) se transfirió a un matraz adecuado y se desechó.
- 20 24. La solución de acetato de etilo se transfirió a un matraz para evaporador rotatorio y se concentró a presión reducida usando un evaporador rotatorio, manteniendo un baño de temperatura de 29-30 °C, para proporcionar un residuo.
25. Después, el residuo se disolvió de nuevo en acetato de etilo (4,68 l).
26. La solución se concentró al vacío usando un evaporador rotatorio, manteniendo un baño de temperatura de 29-30 °C, para proporcionar un residuo una vez más.
- 25 27. De nuevo, el residuo se disolvió después en acetato de etilo (4,68 l) y las dos muestras recogidas para la determinación del contenido en agua mediante titulación de Karl Fisher. El contenido en agua de las dos muestras se determinó como del 0,216 % y del 0,207 %.
28. Usando una cantidad adicional de acetato de etilo (12,66 l), la mezcla se transfirió del matraz para evaporador rotatorio a un matraz de reacción seco equipado con registros de temperatura, un agitador mecánico y un tubo fritado de dispersión de gases, y se purgó con nitrógeno.
- 30 L-fenilalanin-L-leucin boronato de (1S,2S,3R,5S)-pinanediol, sal HCl
1. La solución de acetato de etilo que contenía boronato de (1S,2S,3R,5S)-pinanediol N-BOC-L-fenilalanin-L-leucina se enfrió usando un baño de refrigeración de hielo/agua a -0,9 °C.
2. Se burbujeó gas de cloruro hidrógeno (1,115 kg) en la mezcla de reacción durante un periodo de 1,48 horas. La temperatura al inicio de la adición era -0,9 °C y 6,8 °C al final.
- 35 3. Después, la reacción se dejó calentar a 14,4 °C durante 50 minutos, mientras se mantenía una atmósfera de nitrógeno.
4. Se retiró una muestra para analizar durante el proceso por RP-HPLC. El porcentaje de conversión era del 68,9 % ( % de área).
5. La reacción se agitó durante 35 minutos. La temperatura al inicio era 14 °C, y 14,8 °C al final.
- 40 6. Se retiró una muestra para analizar durante el proceso por RP-HPLC. El porcentaje de conversión era del 94,7 % ( % de área).
7. La reacción se agitó durante aproximadamente 50 minutos más, manteniendo una temperatura de 10 °C ± 5 °C.
- 45 8. Se retiró una muestra para analizar durante el proceso por RP-HPLC. El porcentaje de conversión era del 97,3 %.
9. La reacción se agitó durante aproximadamente 50 minutos más, manteniendo una temperatura de 10 °C ± 5 °C. La temperatura final fue 14,6 °C.
10. Se retiró una muestra para analizar durante el proceso por RP-HPLC. El tiempo de reacción total después de la adición de gas de cloruro hidrógeno fue cuatro (4) horas.

11. El porcentaje de conversión fue del 99 %.
12. Se observó una suspensión.
13. Se cargó n-heptano (8,8 l) a la mezcla de reacción.
- 5 14. La suspensión se agitó durante 2 horas. La temperatura al inicio del tiempo de agitación era 12,7 °C, y 15,3 °C al final.
15. El sólido se aisló por filtración en un embudo Buchner revestido con un elemento de filtro de fieltro de polipropileno.
16. El sólido se lavó con n-heptano (4,68 l).
- 10 17. En una campana, el sólido se transfirió a tres bandejas de secado a no más de 25,4 m (1") de profundidad y se secó al aire durante 1 hora.
18. Después, el sólido se secó a <35 °C a un vacío de 685,8 mm Hg (27 " Hg) durante 16 horas 28 minutos en un horno de vacío equipado con indicador de vacío y un registrador de temperatura.
19. Después, se tomaron muestras del sólido de cada bandeja de secado para determinar el % de pérdida de secado. Se determinó que la LOD era del 0 %, 0,02 % y 0,02 % en las tres muestras recogidas.
- 15 20. Después, el L-fenilalanin-L-leucin boronato de (1S,2S,3R,5S)-pinanediol, sal HCl se empaquetó en bolsas dobles de polipropileno en tambores de fibra y se etiquetaron y se tomaron muestras.
21. El rendimiento aislado fue 1,87 kg, 79,1 %. El intermedio se almacenó a 2-8 °C hasta que se usó en la producción posterior.

Boronato de (1S,2S,3R,5S)-pinanediol N-(2-pirazinacarbonil)-L-fenilalanin-L-leucina

- 20 1. En una campana de humos, un matraz de reacción de vidrio de tres bocas equipado con cabezal Claisen, un registrador de temperatura y un agitador mecánico se lavó abundantemente con nitrógeno.
2. Se cargó L-fenilalanin-L-leucin boronato de (7S,2S,3R,5S)-pinanediol, sal HCl (1,85 kg) en el matraz.
3. Se cargo ácido 2-pirazinacarbóxico (0,564 kg) se cargó en el matraz.
4. Se cargó tetrafluoroborato de 2-(H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio, TBTU (1,460 kg) en el matraz.
- 25 5. Se cargó diclorometano (18,13 l) en el matraz.
6. El motor de agitación se ajustó para proporcionar agitación a 272 RPM.
7. Usando un baño de refrigeración, la mezcla de reacción se enfrió a -1,2 °C.
8. Se cargó N,N-diisopropiletilamina (1,865 kg) en el matraz de vidrio y se transfirió a la reacción durante un periodo de 50 minutos usando una bomba peristáltica, manteniendo un intervalo de temperatura de la reacción de -1,2 °C a 2,8 °C.
- 30 9. Se usó un enjuague de diclorometano (0,37 l) del matraz en la mezcla de reacción para completar la adición.
10. La mezcla de reacción se dejó calentar y se agitó durante 81 minutos más.
11. La temperatura al inicio del tiempo de agitación era 15 °C, y 24,9 °C al final.
12. Después, se retiró una muestra para analizar durante el proceso por RP-HPLC. El porcentaje de conversión se determinó que era del 99,9 %.
- 35 13. La mezcla de reacción se transfirió en dos mitades aproximadamente iguales a dos matraces para evaporador rotatorio. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida usando dos evaporadores rotatorios, mantenido una temperatura de baño externa de 33-34 °C.
14. Se dividió acetato de etilo (12,95 l) en dos porciones aproximadamente iguales y se cargó en los dos matraces para evaporador rotatorio.
- 40 15. Después, las mezclas en cada matraz se concentraron a presión reducida usando un evaporador rotatorio, manteniendo una temperatura de baño externa de 33-34 °C.
16. Después, los residuos en cada uno de los matraces para evaporador rotatorio se transfirieron de nuevo al matraz de reacción usando acetato de etilo (12,95 l).

## ES 2 371 652 T3

17. En un matraz de vidrio equipado con un agitador, se preparó una solución acuosa al 1 % de ácido fosfórico (12,34 l) mezclando agua D.I. (12,19 l) y ácido fosfórico (0,148 kg).
18. En un matraz de vidrio equipado con un agitador, se preparó una solución acuosa al 2 % de carbonato potásico (12,34 l) mezclando agua D.I. (12,09 l) y carbonato potásico (0,247 kg).
- 5 19. En un matraz de vidrio equipado con un agitador, se preparó una solución acuosa al 10 % de cloruro sódico (12,34 l) mezclando agua D.I. (12,34 l) y cloruro sódico (1,234 kg).
20. Se cargó agua D.I. (12,34 l) en el matraz de reacción que contenía la solución de acetato de etilo y la mezcla se agitó a 382 RPM durante 7 minutos. Se dejó que se separaran las fases y la fase acuosa (fase inferior) se transfirió a un matraz adecuado y se desechó.
- 10 21. De nuevo, se cargó agua D.I. (12,34 l) en el matraz de reacción que contenía la solución de acetato de etilo y la mezcla se agitó a 398 RPM durante 7 minutos. Se dejó que se separaran las fases y la fase acuosa (fase inferior) se transfirió a un matraz adecuado y se desechó.
22. La solución acuosa al 1 % de ácido fosfórico preparada en la Etapa 17 se cargó en el matraz de reacción que contenía la solución de acetato de etilo y la mezcla se agitó a 364 RPM durante 8 minutos. Se dejó que se separaran las fases y la fase acuosa ácida (fase inferior) se transfirió a un matraz adecuado y se desechó.
- 15 23. La solución acuosa al 2 % de carbonato potásico preparada en la Etapa 18 se cargó en el matraz de reacción que contenía la solución de acetato de etilo y la mezcla se agitó a 367 RPM durante 8 minutos. Se dejó que se separaran las fases y la fase acuosa básica (fase inferior) se transfirió a un matraz adecuado y se desechó.
24. La solución acuosa al 10 % de cloruro sódico preparada en la Etapa 19 se cargó en el matraz de reacción que contenía la solución de acetato de etilo y la mezcla se agitó a 374 RPM durante 8 minutos. Se dejó que se separaran las fases y la fase acuosa (fase inferior) se transfirió a un matraz adecuado y se desechó.
- 20 25. La solución de acetato de etilo se transfirió al vacío en dos mitades aproximadamente iguales a dos matraces para evaporador rotatorio y se concentró a presión reducida usando un evaporador rotatorio, manteniendo una temperatura de baño externa de 34 °C.
- 25 26. Se dividió n-heptano (14,8 l) en dos porciones aproximadamente iguales y se cargaron en los dos matraces para evaporador rotatorio. Después, las mezclas en cada matraz se concentraron a presión reducida usando un evaporador rotatorio, manteniendo una temperatura de baño externa de 34 °C.

### Anhídrido N-(2-pirazinacarbonil)-L-fenilalanin-L-leucin borónico, en bruto

- 30 1. En un matraz de vidrio equipado con un agitador, se preparó una solución 1 N de ácido clorhídrico (22,2 l) mezclando agua D.I. (20,36 l) y ácido clorhídrico (1,84 kg).
2. En un matraz de vidrio equipado con un agitador, se preparó una solución 2 N de hidróxido sódico (12,03 l) mezclando agua D.I. (12,03 l) e hidróxido sódico (0,962 kg).
- 35 3. Después, los residuos que contenían N-(2-pirazinacarbonil)-L-fenilalanin-L-leucin boronato de (7S,2S,3R,5S)-pinnediol en cada matraz para evaporador rotatorio se transfirieron a un matraz de reacción de vidrio de tres bocas equipado con un registrador de temperatura y un agitador mecánico, usando n-heptano (14,8 l) y metanol (14,8 l).
4. El motor de agitación se ajustó para proporcionar agitación a 284 RPM.
5. Se cargó ácido 2-metilpropanoborónico (0,672 kg) en el matraz.
6. Se cargó ácido clorhídrico 1 N preparado en la Etapa 1 (11,2 l) en el matraz.
- 40 7. El motor de agitación se ajustó para proporcionar agitación a 326 RPM.
8. La mezcla de reacción se agitó durante 16,38 horas. La temperatura inicial del lote era 28,6 °C, y la temperatura final del lote fue 21,6 °C.
9. Después, se retiró una muestra para analizar durante el proceso por RP-HPLC.
10. El porcentaje de conversión se determinó que era del 100 %.
- 45 11. Se detuvo la agitación y se dejó que se separara la mezcla bifásica.
12. La fase de n-heptano (fase superior) se transfirió a un matraz adecuado y se desechó.
13. Se cargó n-heptano (5,37 l) en el matraz de reacción y la mezcla se agitó a 381 RPM durante 6 minutos. Se

## ES 2 371 652 T3

dejó que se separaran las fases y la fase de n-heptano (fase superior) se transfirió a un matraz adecuado y se desechó.

5 14. De nuevo, se cargó n-heptano (5,37 l) en el matraz de reacción y la mezcla se agitó a 340 RPM durante 6 minutos. Se dejó que se separaran las fases y la fase de n-heptano (fase superior) se transfirió a un matraz adecuado y se desechó.

15. La solución acuosa de metanol se transfirió en dos mitades aproximadamente iguales a dos matraces para evaporador rotatorio y se concentraron a presión reducida usando un evaporador rotatorio, manteniendo una temperatura de baño externa de 33-34 °C. Se recogieron 15 l de metanol.

10 16. Se usó diclorometano (5,37 l) para transferir el residuo de los matraces para evaporador rotatorio de nuevo al matraz de reacción.

17. Se cargó hidróxido sódico 2 N (11,2 l) preparado en la Etapa 2 en el matraz.

18. La fase de diclorometano (fase inferior) se transfirió a un matraz adecuado y se desechó.

19. Se cargó diclorometano (5,37 l) en el matraz y la mezcla se agitó a 374 RPM durante 6 minutos. Se dejó que se separaran las fases y la fase de diclorometano (fase inferior) se transfirió a un matraz adecuado y se desechó.

15 20. De nuevo, se cargó diclorometano, (5,37 l) en el matraz y la mezcla se agitó a 368 RPM durante 8 minutos. Se dejó que se separaran las fases y la fase de diclorometano (fase inferior) se transfirió a un matraz adecuado y se desechó.

21. Se cargó diclorometano (5,37 l) se cargó en el matraz.

20 22. Se cargó ácido clorhídrico 1 N (10,7 l) en el matraz con agitación. El pH de la fase acuosa se determinó que era 6.

23. La agitación se interrumpió y se dejó que las fases se separaran.

24. La fase de diclorometano (fase inferior) se transfirió al vacío a un matraz receptor de vidrio.

25. Se cargó diclorometano (5,37 l) en el matraz y la mezcla se agitó a 330 RPM durante 6 minutos. Se dejó que se separaran las fases y la fase de diclorometano (fase inferior) se transfirió al matraz de recepción de vidrio.

25 26. De nuevo, se cargó diclorometano (5,37 l) en el matraz y la mezcla se agitó a 335 RPM durante 6 minutos. Se dejó que se separaran las fases y la fase de diclorometano (fase inferior) se transfirió al matraz de recepción de vidrio.

30 27. Los extractos de diclorometano se combinaron y se transfirieron en dos mitades aproximadamente iguales a dos matraces para evaporador rotatorio y se concentraron a presión reducida usando un evaporador rotatorio, manteniendo una temperatura de baño externa de 33-34 °C.

28. Se dividió acetato de etilo (12,95 l) en dos porciones aproximadamente iguales y se cargaron en los dos matraces para evaporador rotatorio. Después, las mezclas en cada matraz se concentraron a presión reducida usando un evaporador rotatorio, manteniendo una temperatura de baño externa de 45-46 °C.

35 29. De nuevo, se dividió acetato de etilo (12,95 l) en dos porciones aproximadamente iguales y se cargaron en los dos matraces para evaporador rotatorio. Después, las mezclas en cada matraz se concentraron a presión reducida usando un evaporador rotatorio, manteniendo una temperatura de baño externa de 45-46 °C, hasta que quedó aproximadamente un 10 % del volumen original.

30. Se dividió n-heptano (10,2 l) en dos porciones aproximadamente iguales y se cargaron en los dos matraces para evaporador rotatorio, y la suspensión se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 2,67 horas a 22-23 °C.

40 31. El sólido se aisló por filtración en un embudo Buchner, cubierto de un dispositivo de filtrado de fieltro de polipropileno.

32. El sólido se lavó con n-heptano (2,96 l).

33. En una campana, el sólido se transfirió a cuatro bandejas de secado y se secó al aire durante 1,25 horas.

45 34. Después, el sólido se secó a 36 - 50 °C a un vacío de 685,8 mmHg (27" Hg) durante 18 horas 27 minutos en un horno de vacío equipado con un indicador de vacío y un registrador de temperatura.

35. Después, se recogieron muestras del sólido de cada bandeja para determinar el % de pérdida en el secado (LOD). La LOD se determinó que era del 0,38 %, 0,62 %, 0,71 % y 0,63 % en las cuatro muestras recogidas.



36. Se empaquetó anhídrido N-(2-pirazinacarbonil)-L-fenilalanin-L-leucin borónico, en bruto en dos en dos botes de boca ancha a prueba de manipulación de 5 l, HDPE y se etiquetaron.

37. EL rendimiento aislado fue 1,314 kg, 83 %.

Recristalización de anhídrido N-(2-pirazinacarbonil)-L-fenilalanin-L-leucin borónico, en bruto

- 5 1. En una campana, un matraz de reacción de vidrio equipado con un agitador mecánico, un condensador de reflujo y un registrador de temperatura se lavó abundantemente con nitrógeno.
2. Se cargó acetato de etilo (21 l) en el matraz.
3. El acetato de etilo se calentó a 66,8 °C en una atmósfera de nitrógeno, usando un baño de agua caliente/vapor.
- 10 4. Se cargó lentamente anhídrido N-(2-pirazinacarbonil)-L-fenilalanin-L-leucin borónico, en bruto (1,311 kg) en el matraz de reacción. La carga ocurrió durante un periodo de 3 minutos.
5. La mezcla se agitó durante 1 minuto hasta que el sólido se hubo disuelto. La temperatura de la solución fue 64 °C.
6. La fuente de calor se retiró y la mezcla se enfrió lentamente a 60 °C usando un baño frío.
- 15 7. La solución de acetato de etilo caliente se transfirió en un matraz de recepción mediante un catéter multitubo y una cápsula de filtro en línea de polipropileno usando una bomba peristáltica.
8. La mezcla se dejó enfriar a 27,2 °C y se dejó permanecer en una atmósfera de nitrógeno sin agitación durante 17,75 horas. La temperatura final se registró como 20,5 °C.
- 20 9. La mezcla se enfrió usando un baño de hielo/agua con agitación durante 2,33 horas. La temperatura al inicio del tiempo de agitación era 3,8 °C y -2,8 °C al final.
10. El sólido se aisló por filtración en un embudo Buchner cubierto de un dispositivo de filtrado de fieltro de polipropileno. El filtrado se recogió en un matraz de recogida.
11. El sólido se lavó con acetato de etilo (2,62 l) y se enfrió a 4,7 °C.
12. En una campana, el sólido se transfirió a dos bandejas de secado.
- 25 13. Después, el sólido se secó a 51-65 °C a un vacío de 685,8 mmHg (27" de Hg) durante 19 horas 10 minutos en un horno de vacío equipado con indicador de vacío y un registrador de temperatura.
14. Se recogieron muestras del sólido para determinar el % de pérdida en el secado (LOD). La LOD se determinó que era del 0,65 % y 0,62 % en las dos muestras recogidas.
- 30 15. Se empaquetó anhídrido N-(2-pirazinacarbonil)-L-fenilalanin-L-leucin borónico en cuatro botellas 1 l de boca ancha de color ámbar de Tipo 3, con tapones revestidos de teflón y se etiquetaron.
16. El rendimiento aislado fue 1,132 kg, 86,3 %.
17. Se almacenó anhídrido N-(2-pirazinacarbonil)-L-fenilalanin-L-leucin borónico de -25 a -15 °C.

**Ejemplo 3: Síntesis convergente de N-(2-Pirazinacarbonil)-L-fenilalanin-L-leucin borónico**

Boronato de (7S,2S,3R,5S)-Pinediol N-(2-pirazinacarbonil)-L-fenilalanin-L-leucina

- 35 Una solución de 1-trifluoroacetato de amonio-3-metilbutano-1-boronato de (1R)-(S)-pinediol (13,97 g) y N-hidroxisuccinimida (6,23 g) en 66 ml de DMF se enfrió a 5 °C, seguido de la adición de dicitohexilcarbodiimida (10,83 g). La suspensión resultante se agitó durante una hora a una temperatura de -5 a 0 °C. A una solución de N-(2-pirazinacarbonil)-L-fenilalanina (19,52 g; preparada por acoplamiento del éster de succinimida preformado de ácido pirazincarboxílico con L-fenilalanina en dioxano-agua) en 62 ml de DMF se le añadió N-metilmorfolina (5,7 ml)
- 40 a una temperatura de 0 °C, y la solución resultante se añadió a la suspensión. La suspensión se ajustó a pH 7 mediante la adición de 5,7 ml más de N-metilmorfolina y se agitó durante una noche, elevando la temperatura lentamente a 21 °C. Después de la filtración, la torta de filtro se lavó dos veces con MTBE y los filtrados combinados se diluyeron con 950 ml de MTBE. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa al 20 % de ácido cítrico (3 x 150 ml), NaHCO<sub>3</sub> acuoso al 20 % (3 x 150 ml) y salmuera (2 x). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró, produciendo 25,5 g (95,5 %) del compuesto del título en forma de una espuma. Según indicó el análisis
- 45 por TLC este material contenía algunas impurezas menores, incluyendo aproximadamente 2 % de ciclohexil urea.

Anhídrido N-(2-pirazinacarbonil)-L-fenilalanin-L-leucin borónico

Una solución de N-(2-pirazinacarbonil)-L-fenilalanin-L-leucin boronato de (7S,2S,3R,5S)-pianediol (25,2 g) en 207 ml de MeOH y 190 ml de hexano se enfrió a 15 °C y se añadieron en porciones 109,4 ml de HCl 1 N, manteniendo la temperatura entre 15 y 25 °C. Después, se añadió ácido 2-metilpropanoborónico (8,67 g) con agitación vigorosa, y la agitación de la mezcla bifásica se continuó durante una noche. Después de la separación de las dos fases, la fase inferior se extrajo una vez con 75 ml de hexano. Después, la fase inferior se concentró al vacío hasta que se volvió turbia, seguido de la adición de 109,4 ml de NaOH 2 N y 100 ml de Et<sub>2</sub>O. Las dos fases se separaron, la fase inferior se extrajo con Et<sub>2</sub>O (4 x 100 ml cada uno), y después se llevó a pH 6,0 mediante la adición de 109 ml de HCl 1 N. Después de la extracción con 100 ml de acetato de etilo, la fase inferior se ajustó a pH 6,0 con HCl 1 N y se extrajo una vez más con 75 ml de acetato de etilo. Las fases de acetato de etilo combinadas se lavaron con salmuera semisaturada (2 x 5 ml) y salmuera (2 x 25 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron, proporcionando 15,3 g (81,8 %) de anhídrido N-(2-pirazinacarbonil)-L-fenilalanin-L-leucin borónico en bruto en forma de una espuma. El material en bruto se disolvió en 150 ml de acetato de etilo y se concentró al vacío para dar suspensión, seguido de la adición de 150 ml de MTBE. La suspensión se almacenó entre 2 y 8 °C durante una noche, se filtró, se lavó dos veces con MTBE y se secó a alto vacío, produciendo 10,69 g (57,2 %) de anhídrido N-(2-pirazinacarbonil)-L-fenilalanin-L-leucin borónico en forma de un sólido de color blanco.

**Ejemplo 4: Medición de Relación Distereomérica de (1R)-(1S,2S,3R,5S)-pianodiol-1-trifluoroacetato amónico-3-metilbutano-1-boronato**

La pureza diastereomérica de (1R)-(1S,2S,3R,5S)-pianodiol-1-trifluoroacetato amónico-3-metilbutano-1-boronato (compuesto 1) se determinó por cromatografía de gases (CG) no quiral.

**Productos químicos:** Acetonitrilo (p.a. Bruker o equivalente), Tetradecano (patrón interno) (Fluka puriss. o equivalente), Anhídrido trifluoroacético (TFAA) (p.a. Merck o equivalente)

**Instrumento:** Sistema Trace-GC 2000 o equivalente

*Fases móviles:* H<sub>2</sub>

*Disolvente A (con patrón interno)* Se pesaron aproximadamente 300 mg de tetradecano con una precisión de 0,1 mg en un matraz aforado de 100 ml. Se añadieron 1,5 ml de TFAA y el matraz se enrasó con acetonitrilo.

**Preparación de muestra:** Se pesaron exactamente aproximadamente 150 mg de la muestra (dentro de una variación de 0,1 mg) en un matraz aforado de 10 ml. El matraz se enrasó con Disolvente A. La solución se almacenó durante 15 minutos antes de la inyección.

**Parámetros de GC:**

*Columna:* Rtx-200; 105m x 0,25 mm d.i. x película de 0,25 µm

*Fase móvil:* H<sub>2</sub>

*Programa de Temp.:* 130 °C (0,5 min); 0,5 °C/min hasta 200 °C (0 min); 30 °C/min hasta 300 °C (2 min)

*Flujo:* 0,9 ml/min (flujo constante)

*Temperatura del inyector:* 250 °C

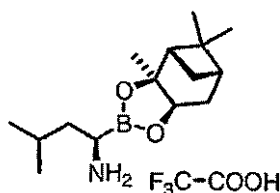
*Temperatura del detector:* 250 °C (FID)

*División:* 1:50

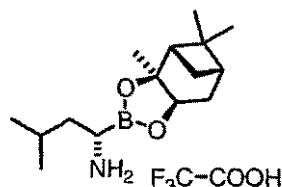
*Volumen de inyección:* 1 ml

**Sustancias**

*Compuesto 1* (1R)-(1S,2S,3R,5S)-pianodiol-1-trifluoroacetato amónico-3-metilbutano-1-boronato



**Compuesto 2** (1S)-(1S,2S,3R,5S)-pinanodiol-1-trifluoroacetato amónico-3-metilbutano-1-boronato



#### Estabilidad de la solución

- 5 Se preparó una solución madre de compuesto 1 pesando 150,13 mg de compuesto 1 en un matraz aforado de 10 ml y enrasando con Disolvente A. La estabilidad de esta solución se ensayó a temperatura ambiente durante 48 horas. La solución madre se introdujo en 6 viales de CG separados. Las inyecciones en el sistema de CG se realizaron a partir de estos viales después de 0, 12, 24, 48 y 72 horas (doble inyección de cada vial). Se determinaron el % de área de compuesto 1 y compuesto 2. No se observaron cambios en el % de área, lo que indica que la solución es estable durante 72 horas a temperatura ambiente.

#### Especificidad

- 10 Se disolvieron aproximadamente 150 mg de una muestra que comprendía compuesto 1 y compuesto 2 en Disolvente A y se inyectaron en el sistema cromatográfico de CG. El pico para el compuesto 1 se separó bien del pico para el compuesto 2. La comprobación de la pureza máxima por CG-EM no mostró que co-eluyera ningún otro componente con el compuesto 1 o el compuesto 2.

#### Límite de Detección

- 15 Se definió que el límite de detección (LDD) estaba a la concentración en la que la señal del compuesto 1 mostraba una relación entre señal e interferencias de al menos 3:1. Se realizó una medición previa del blanco para mostrar que no interferían otros picos. La relación entre señal e interferencias se calculó por la ecuación:

$$S / N = \frac{H(\text{señal})}{H(\text{basal})}$$

S/N = relación entre señal e interferencias

- 20 H (señal) = altura de la señal para el compuesto 1 [mm]

H (basal) = altura de la señal basal [mm]

Se inyectó una concentración de muestra del 0,05 % de la concentración de muestra de ensayo convencional y mostró una relación entre señal e interferencias de 4,3. Por lo tanto, el límite de detección es de 0,0075 mg/ml.

#### Límite de Cuantificación

- 25 Se definió que el límite de cuantificación (LDC) estaba a la concentración en la que la señal del compuesto 1 mostraba una relación entre señal e interferencias de al menos 10:1. La relación entre señal e interferencias se calculó como se ha descrito anteriormente. Se inyectó una concentración de muestra del 0,1 % de la concentración de muestra convencional y mostró una relación entre señal e interferencias de 10,1. Por lo tanto, el límite de cuantificación es de 0,015 mg/ml.

#### 30 **Ejemplo 5: Ensayo de Pureza para anhídrido N-(2-pirazinocarbonil)-L-fenilalanin-L-leucina borónico**

La pureza del anhídrido N-(2-pirazinocarbonil)-L-fenilalanin-L-leucina borónico (compuesto 3) se ensayó por HPLC de fase inversa.

## ES 2 371 652 T3

**Reactivos:** Agua, calidad HPLC  
Acetonitrilo, calidad HPLC  
Ácido fórmico, calidad ACS, pureza  $\geq 98\%$   
3 % de peróxido de hidrógeno, calidad ACS o equivalente

### Instrumento

*Cromatógrafo líquido de alta resolución* Automuestreador capaz de suministrar inyecciones de 20  $\mu\text{l}$  y mantener una temperatura de 5  $^{\circ}\text{C}$

Bomba capaz de administrar en gradiente a 1,0 ml/min un detector UV capaz de supervisar el efluente a 270 nm

*Columna* Columna cromatográfica Symmetry C18, 250 mm x 4,6 mm DI, 5-mm, Waters, n $^{\circ}$  de cat WAT054275.

**Preparación de muestra:** Se pesaron de forma precisa aproximadamente 50 mg de compuesto 3 en un matraz aforado de 50 ml. Se añadió Fase Móvil B (5 ml) y la mezcla se sonicó para disolver el compuesto 3 (aproximadamente 30-60 segundos). La solución se dejó reaccionar a temperatura ambiente, se enrasó con fase móvil A y se mezcló bien. Cada muestra se preparó por duplicado y fue estable durante 7 días cuando se almacenó a 2-8  $^{\circ}\text{C}$  protegida de la luz.

### Parámetros de HPLC:

*Fase móvil A:* acetonitrilo/agua/ácido fórmico, 30:70:0.1 (v/v/v), desgasificado

*Fase móvil B:* acetonitrilo/agua/ácido fórmico, 80:20:0.1 (v/v/v), desgasificado

*Caudal:* 1,0 ml/min

*Detector:* UV a 270 nm

*Volumen de inyección:* 20  $\mu\text{l}$

*Temperatura de la Columna:* ambiente

*Temperatura de Bandeja de Muestra:* 5  $^{\circ}\text{C}$

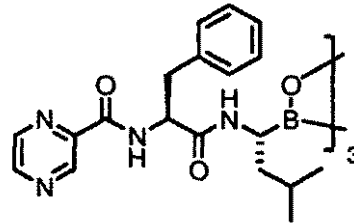
*Programa de Gradiente:*

Tiempo	%A	%B
0	100	0
15	100	0
30	0	100
45	0	100
47	100	0
55	100	0

**Sustancias**

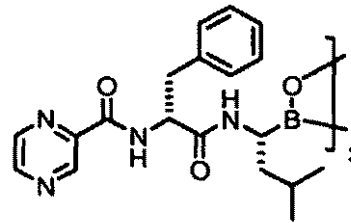
Compuesto 3

Anhídrido borónico *N*-(2-pirazinocarbonil)-L-fenilalanin-L-leucina



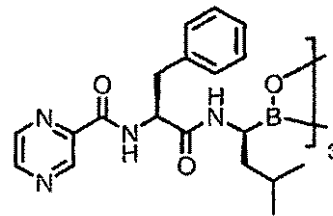
Compuesto 4

Anhídrido borónico *N*-(2-pirazinocarbonil)-D-fenilalanin-L-leucina



Compuesto 5

Anhídrido borónico *N*-(2-pirazinocarbonil)-L-fenilalanin-D-leucina



5 El tiempo de retención del compuesto 3 normalmente estaba entre 10 y 14 minutos cuando se usaba un sistema de HPLC con un volumen de permanencia de 1,3 minutos. Los compuestos 4 y 5 coeluyeron a un mayor tiempo de retención, con una resolución  $\geq 2,0$ .

La retención relativa del compuesto 3 en un cromatograma de muestra con respecto a la del cromatograma patrón se calculó de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$R_r = \frac{t_{muestra}}{t_{patrón}}$$

10 En la que:

$R_r$  = retención relativa

$t_{muestra}$  = tiempo de retención del pico del compuesto 3 en el cromatograma de muestra, minutos

$t_{patrón}$  = tiempo de retención del pico de la sustancia farmacéutica en el cromatograma del patrón precedente más próximo, minutos

15 Los resultados de ensayo se calcularon para cada muestra de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$\% \text{ensayo} = \frac{A_{\text{muestra}}}{A_{\text{patrón}}} \times \frac{W_{\text{muestra}} \times P}{W_{\text{patrón}}} \times \frac{1}{\left( \frac{100 - M}{100} \right)} \times 100$$

En la que:

- $A_{\text{muestra}}$  = respuesta de área pico del compuesto 3 en la preparación de muestra  
 $A_{\text{patrón}}$  = respuesta de área pico media de compuesto 3 en la preparación de patrón de trabajo  
 5  $W_{\text{patrón}}$  = peso del patrón, mg  
 $P$  = pureza asignada del patrón (formato decimal)  
 $W_{\text{muestra}}$  = peso de la muestra, mg  
 $M$  = contenido de humedad de la muestra, %  
 100 = conversión en porcentaje  
 10 La retención relativa y los niveles de impurezas en cada muestra se calcularon de acuerdo con las siguientes ecuaciones:

$$R_r = \frac{t_i}{t_{ds}}$$

En la que:

- 15  $R_r$  = retención relativa  
 $t_i$  = tiempo de retención de la pureza individual  
 $t_{ds}$  = tiempo de retención del pico del compuesto 3

$$\% I_i = \frac{A_i \times W_{\text{patrón}} \times P \times DF \times RF_i}{A_{\text{patrón}, 1\%} \times W_{\text{muestra}}} \times 100$$

En la que:

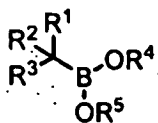
- 20  $I_i$  = pureza individual  
 $A_i$  = respuesta de área pico de impureza individual en la preparación de muestra  
 $A_{\text{patrón}, 1\%}$  = respuesta de área pico media de compuesto 3 en la preparación patrón al 1 %  
 $W_{\text{patrón}}$  = peso del patrón, mg  
 $W_{\text{muestra}}$  = peso de la muestra, mg  
 25  $P$  = pureza asignada del patrón (formato decimal)  
 $DF$  = factor de dilución, 1/100  
 $RF_i$  = factor de respuesta relativa de impureza individual  
 100 = conversión en factor de porcentaje

Quando se ensayó por este procedimiento, el anhídrido *N*-(2-pirazinocarbonil)-*L*-fenilalanin-*L*-leucinoborónico del Ejemplo 2 mostró impurezas totales menores del 1 %.

- 30 Aunque la invención anterior se ha descrito con algún detalle para proporcionar claridad y comprensión, estas realizaciones particulares deben considerarse ilustrativas y no restrictivas. El experto en la materia apreciará por la lectura de esta divulgación que pueden realizarse diversos cambios en la forma y detalles sin apartarse del verdadero alcance de la invención y las reivindicaciones adjuntas.

## REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar un compuesto de éster borónico de fórmula (I):



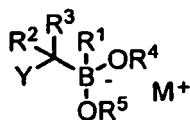
(I)

en la que:

- 5 R<sup>1</sup> es un grupo alifático, aromático o heteroaromático opcionalmente sustituido;  
 R<sup>2</sup> es hidrógeno, un grupo nucleófilo o un grupo alifático, aromático o heteroaromático opcionalmente sustituido;  
 R<sup>3</sup> es un grupo nucleófilo o un grupo alifático, aromático o heteroaromático opcionalmente sustituido; y  
 cada uno de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, independientemente, es un grupo alifático, aromático o heteroaromático opcionalmente  
 10 sustituido, o  
 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, tomados junto con los átomos de boro y de oxígeno que intervienen, forman un anillo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-2 heteroátomos adicionales en el anillo seleccionados entre N, O o S;

comprendiendo dicho procedimiento:

- 15 (a) proporcionar al menos 5 moles de un complejo de boro "ato" de fórmula (II):



(II)

en la que

- 20 Y es un grupo nucleófilo;  
 M<sup>+</sup> es un catión; y  
 cada uno de R<sup>1</sup> a R<sup>5</sup> es como se ha definido anteriormente; y  
 (b) poner en contacto el complejo de boro "ato" de fórmula (II) con un ácido de Lewis en condiciones que proporcionan el compuesto de éster borónico de fórmula (I), realizándose dicha etapa de poner en contacto en una mezcla de reacción que comprende:

- (i) un disolvente de éter de coordinación que tiene poca miscibilidad con agua; o  
 25 (ii) un disolvente de éter que tiene poca miscibilidad con agua y un co-disolvente de coordinación, con la condición de que el co-disolvente de coordinación no constituya más del 20 % v/v de la mezcla de reacción;

en la que la solubilidad del agua en el disolvente de éter de (i) o (ii) que tiene poca miscibilidad con agua es inferior al 5 % p/p; y en la que el disolvente de éter de (i) o (ii) que tiene poca miscibilidad con agua constituye al  
 30 menos el 70 % v/v de la mezcla de reacción.

2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la mezcla de reacción comprende un co-disolvente de coordinación.  
 3. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que el co-disolvente de coordinación se selecciona entre el grupo que consiste en tetrahidrofurano, dioxano, agua y mezclas de los mismos.  
 35 4. El procedimiento de la reivindicación 3, en el que el co-disolvente de coordinación no constituye más del 15 % v/v de la mezcla de reacción.  
 5. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la solubilidad de agua en el disolvente de éter que tiene poca miscibilidad con agua es inferior al 2 % p/p.  
 40 6. El procedimiento de la reivindicación 5, en el que el disolvente de éter que tiene poca miscibilidad con agua se selecciona entre el grupo que consiste en metil terc-butil éter, etil terc-butil éter, metil terc-amil éter, éter isopropílico y mezclas de los mismos.  
 7. El procedimiento de la reivindicación 6, en el que el disolvente de éter que tiene poca miscibilidad con agua

constituye al menos el 80 % v/v de la mezcla de reacción.

8. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que al menos 20 moles, al menos 50 moles o al menos 100 moles del complejo de boro "ato" de fórmula (II) se proporcionan en la etapa (a).

5 9. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el ácido de Lewis se selecciona entre el grupo que consiste en cloruro de cinc, bromuro de cinc, cloruro férrico y bromuro férrico.

10. El procedimiento de la reivindicación 9, en el que

- (a) el ácido de Lewis está húmedo;  
 (b) en la etapa (a) el complejo de boro "ato" de fórmula (II) se proporciona en una solución que comprende un disolvente de éter que tiene poca miscibilidad con agua y la etapa de poner en contacto (b) comprende las etapas:

- (i) proporcionar una solución que comprende un ácido de Lewis y tetrahidrofurano; y  
 (ii) añadir la solución de ácido de Lewis a la solución del complejo de boro "ato" de fórmula (II) de la etapa (a);

15 en el que la solubilidad de agua en el disolvente de éter que tiene poca miscibilidad con agua es inferior al 5 % p/p; o

(c) en la etapa (a) el complejo de boro "ato" de fórmula (II) se proporciona en una solución que comprende un disolvente de éter que tiene poca miscibilidad con agua y la etapa de poner en contacto (b) comprende las etapas:

- (i) proporcionar una solución que comprende un ácido de Lewis y agua; y  
 (ii) añadir la solución de ácido de Lewis a la solución del complejo de boro "ato" de fórmula (II) de la etapa (a);

20 en el que la solubilidad del agua en el disolvente de éter que tiene poca miscibilidad con agua es inferior al 5 % p/p.

11. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que

- (a) Y es un halógeno (por ejemplo cloro); y/o  
 (b) R<sup>1</sup> es alifático C<sub>1-8</sub>, arilo C<sub>6-10</sub> o (aril C<sub>6-10</sub>)(alifático C<sub>1-6</sub>); y/o  
 (c) M<sup>+</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en Li<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup> y K<sup>+</sup>; y/o  
 (d) R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, tomados junto con los átomos de boro y de oxígeno que intervienen, forman un anillo de 5 miembros opcionalmente sustituido.

12. El procedimiento de la reivindicación 7(d), en el que R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son juntos un resto quiral.

13. El procedimiento de la reivindicación 12, en el que el complejo de boro "ato" de fórmula (II) es:



14. El procedimiento de la reivindicación 12, en el que la etapa (b) proporciona el compuesto de éster borónico de fórmula (I) en la que el átomo de carbono que porta R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es un centro quiral que tiene una proporción diastereomérica de al menos 96:4 o al menos 97:3 en relación con un centro quiral en el resto quiral R<sup>4</sup>-R<sup>5</sup>.

15. El procedimiento de la reivindicación 12, **caracterizado por** al menos una de las siguientes características:

- (a) la etapa de poner en contacto (b) se realiza en una mezcla de reacción que comprende metil terc-butil éter;  
 (b) el ácido de Lewis es cloruro de cinc;  
 (c) la etapa de poner en contacto (b) se realiza a una temperatura de la reacción en el intervalo de -60 °C a -30 °C;  
 (d) el ácido de Lewis está húmedo;  
 (e) Y es cloro;  
 (f) R<sup>3</sup> es cloro;  
 (g) R<sup>2</sup> es hidrógeno; y  
 (h) R<sup>1</sup> es alifático C<sub>1-4</sub>.

16. El procedimiento de la reivindicación 15, **caracterizado por** al menos dos de las características (a)-(g), por al



menos tres de las características (a)-(g) o por todas las características (a)-(g).

17. El procedimiento de la reivindicación 12, que comprende adicionalmente:

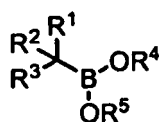
(c) lavar la mezcla de reacción con una solución acuosa; y

5 (d) concentrar la mezcla de reacción lavada mediante la retirada de los disolventes para proporcionar un residuo que comprende el compuesto de éster borónico de fórmula (I).

18. El procedimiento de la reivindicación 17, en el que el residuo comprende al menos cinco moles del compuesto de éster borónico de fórmula (I).

10 19. El procedimiento de la reivindicación 18, en el que el compuesto de éster borónico de fórmula (I) presente en el residuo tiene una proporción diastereomérica de al menos 96:4 o al menos 97:3 en el átomo de carbono que porta  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$ , en relación a un centro quiral en el resto quiral  $R^4$ - $R^5$ .

20. Una composición que comprende un disolvente de éter que tiene poca miscibilidad con agua y al menos diez moles de un compuesto de éster borónico de fórmula (I):



(I)

en la que:

15  $R^1$  es un grupo alifático, aromático o heteroaromático opcionalmente sustituido;  
 $R^2$  es hidrógeno, un grupo nucleófilo o un grupo alifático, aromático o heteroaromático opcionalmente sustituido;  
 $R^3$  es un grupo nucleófilo o un grupo alifático, aromático o heteroaromático opcionalmente sustituido; y  
 cada uno de  $R^4$  y  $R^5$ , independientemente, es un grupo aromático o alifático opcionalmente sustituido, o  
 20  $R^4$  y  $R^5$ , tomados junto con los átomos de boro y de oxígeno que intervienen, forman un anillo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-2 heteroátomos adicionales en el anillo seleccionados entre N, O o S;

en el que la solubilidad del agua en el disolvente de éter que tiene poca miscibilidad con agua es inferior al 5 % p/p.

21. La composición de la reivindicación 20, en la que el átomo de carbono al que  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  están unidos es un centro quiral, que tiene una proporción diastereomérica de al menos 96:4, en relación a un centro quiral en el resto quiral  $R^4$ - $R^5$ .

22. La composición de la reivindicación 20, en la que el átomo de carbono al que  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  están unidos es un centro quiral, que tiene una proporción epimérica de al menos 96:4.

23. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 20-22, en la que la solubilidad del agua en el disolvente de éter es inferior al 2 % p/p.

30 24. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 20-22, en la que el disolvente de éter se selecciona entre el grupo que consiste en metil terc-butil éter, etil terc-butil éter, metil terc-amil éter, éter isopropílico y mezclas de los mismos.

25. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 20-22,

35 (a) en la que  $R^1$  es alifático  $C_{1-8}$ , arilo  $C_{6-10}$  o (aril  $C_{6-10}$ )(alifático  $C_{1-6}$ ); o  
 (b) **caracterizada por** al menos una de las siguientes características:

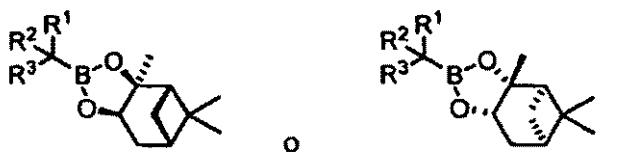
(a)  $R^3$  es cloro;

(b)  $R^2$  es hidrógeno; y

(c)  $R^1$  es alifático  $C_{1-4}$ ; o

40 (c) en la que  $R^4$  y  $R^5$ , tomados junto con los átomos de carbono y de oxígeno que intervienen, forman un anillo de 5 miembros opcionalmente sustituido; o

(d) en la que el compuesto de fórmula (I) es



26. La composición de la reivindicación 20, en la que el compuesto de éster borónico de fórmula (I) constituye al menos el 70 % p/p de la composición.

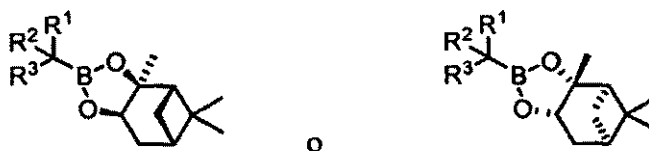
5 27. La composición de la reivindicación 22, que comprende al menos 20 moles del compuesto de éster borónico de fórmula (I).

28. La composición de la reivindicación 22, en la que el átomo de carbono al que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> están unidos tiene una proporción diastereomérica de al menos 97:3, en relación a un centro quiral en el resto quiral R<sup>4</sup>-R<sup>5</sup>.

10 29. La composición de la reivindicación 22, en la que todos los compuestos de éster borónico de fórmula (I) presentes en la composición se producen en un solo lote de ejecución del procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1.

30. La composición de la reivindicación 22, en la que al menos una de las siguientes características está presente:

- (a) R<sup>3</sup> es cloro;
- (b) el compuesto de éster borónico de fórmula (I) es:



- 15 (c) R<sup>2</sup> es hidrógeno; y  
(d) R<sup>1</sup> es alifático C<sub>1-4</sub>.

31. Un procedimiento que usa al menos cinco moles de al menos un material de partida para preparar un compuesto de éster borónico de fórmula (I):

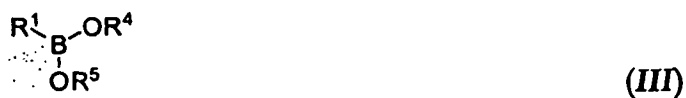


20 en la que:

R<sup>1</sup> es un grupo alifático, aromático o heteroaromático opcionalmente sustituido;  
 R<sup>2</sup> es hidrógeno, un grupo nucleófilo o un grupo alifático, aromático o heteroaromático opcionalmente sustituido;  
 R<sup>3</sup> es un grupo nucleófilo o un grupo alifático, aromático o heteroaromático opcionalmente sustituido; y  
 cada uno de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, independientemente, es un grupo alifático, aromático o heteroaromático opcionalmente sustituido, o  
 25 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, tomados junto con los átomos de boro y de oxígeno que intervienen, forman un anillo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-2 heteroátomos adicionales en el anillo seleccionados entre N, O o S; comprendiendo dicho procedimiento:

(a) proporcionar una solución que comprende

30 (i) un éster borónico de fórmula (III):



en la que R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se han definido anteriormente; y  
 (ii) un disolvente de éter que tiene poca miscibilidad con agua, en el que la solubilidad del agua en el

disolvente de éter que tiene poca miscibilidad con agua es inferior al 5 % p/p;

(b) tratar la solución con un reactivo de fórmula (IV):



para formar un complejo de boro "ato" de fórmula (II):



5

en la que

Y es un grupo nucleófilo;

M<sup>+</sup> es un catión; y

cada uno de R<sup>1</sup> a R<sup>5</sup> es como se han definido anteriormente; y

10

(c) poner en contacto el complejo de boro "ato" de fórmula (II) con un ácido de Lewis en condiciones que proporcionan el compuesto de éster borónico de fórmula (I), realizándose dicha etapa de poner en contacto en una mezcla de reacción que comprende:

(i) un disolvente de éter de coordinación que tiene poca miscibilidad con agua; o

(ii) un disolvente de éter que tiene poca miscibilidad con agua y un co-disolvente de coordinación, con la condición de que el co-disolvente de coordinación no constituya más del 20 % v/v de la mezcla de reacción;

15

en la que la solubilidad del agua en el disolvente de éter de (i) o (ii) que tiene poca miscibilidad con agua es inferior al 5 % p/p; y

en la que el disolvente de éter de (i) o (ii) que tiene poca miscibilidad con agua constituye al menos el 70 % v/v de la mezcla de reacción.

20

32. Un procedimiento que usa al menos cinco moles de al menos un material de partida para preparar un compuesto de éster borónico de fórmula (I):



en la que:

25

R<sup>1</sup> es un grupo alifático, aromático o heteroaromático opcionalmente sustituido;

R<sup>2</sup> es hidrógeno, un grupo nucleófilo o un grupo alifático, aromático o heteroaromático opcionalmente sustituido;

R<sup>3</sup> es un grupo nucleófilo o un grupo alifático, aromático o heteroaromático opcionalmente sustituido; y

cada uno de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, independientemente, es un grupo alifático, aromático o heteroaromático opcionalmente sustituido, o

30

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, tomados junto con los átomos de boro y de oxígeno que intervienen, forman un anillo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-2 heteroátomos adicionales en el anillo seleccionados entre N, O o S;

comprendiendo dicho procedimiento:

(a) proporcionar una solución que comprende

35

(i) un éster borónico de fórmula (III)



en la que  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^4$  y  $\text{R}^5$  son como se han definido anteriormente;  
(ii) un compuesto de fórmula (V)



5 en la que Y es un grupo nucleófilo y  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$  son como se han definido anteriormente; y

(iii) un disolvente que comprende:

(aa) un disolvente de éter de coordinación que tiene poca miscibilidad con agua; o

10 (bb) un disolvente de éter que tiene poca miscibilidad con agua y un co-disolvente de coordinación, con la condición de que el co-disolvente de coordinación no constituya más del 20 % v/v de la mezcla de reacción; en la que la solubilidad del agua en el disolvente de éter de (aa) o (bb) que tiene poca miscibilidad con agua es inferior al 5 % p/p; y

en la que el disolvente de éter de (aa) o (bb) que tiene poca miscibilidad con agua constituye al menos el 70 % v/v de la mezcla de reacción;

15 (b) tratar la solución de la etapa (a) con una base fuerte impedida estéricamente para formar un complejo de boro "ato" de fórmula (II):



20 en la que  $\text{M}^+$  es un catión obtenido a partir de la base y cada uno de Y y  $\text{R}^1$  a  $\text{R}^5$  es como se han definido anteriormente; y (c) poner en contacto el complejo de boro "ato" de fórmula (II) con un ácido de Lewis en una solución que comprende un disolvente de éter que tiene poca miscibilidad con agua para formar el compuesto de éster borónico de fórmula (I), en el que la solubilidad del agua en el disolvente de éter que tiene poca miscibilidad con agua es inferior al 5 % p/p.

33. Un procedimiento que usa al menos cinco moles de al menos un material de partida para preparar un compuesto de éster borónico de fórmula (I):



25 en la que:

$\text{R}^1$  es un grupo alifático, aromático o heteroaromático opcionalmente sustituido;

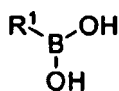
$\text{R}^2$  es hidrógeno, un grupo nucleófilo o un grupo alifático, aromático o heteroaromático opcionalmente sustituido;

30  $\text{R}^3$  es un grupo nucleófilo o un grupo alifático, aromático o heteroaromático opcionalmente sustituido; y

$\text{R}^4$  y  $\text{R}^5$ , tomados juntos, forman una cadena de engarce opcionalmente sustituida que comprende 2-5 átomos de carbono y 0-2 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, N, y S; comprendiendo dicho procedimiento:

(a) proporcionar una solución que comprende:

(i) un compuesto de ácido borónico de fórmula (VI):



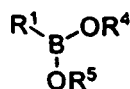
(VI)

en la que R<sup>1</sup> es como se ha definido anteriormente;

(ii) a compuesto de fórmula HO-R<sup>4</sup>-R<sup>5</sup>-OH, donde R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se han definido anteriormente; y

(iii) un disolvente orgánico que forma un azeótropo con agua;

- 5 (b) calentar la solución de la etapa (a) a reflujo, con retirada azeotrópica de agua, para formar un éster borónico de fórmula (III):

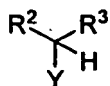


(III)

en la que R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se han definido anteriormente;

(c) proporcionar una solución que comprende:

- 10 (i) el éster borónico de fórmula (III);  
(ii) un compuesto de fórmula (V):



(V)

en la que Y es un grupo nucleófilo y R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se han definido anteriormente; y

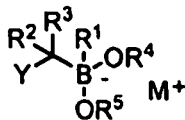
(iii) un disolvente que comprende:

- 15 (aa) un disolvente de éter de coordinación que tiene poca miscibilidad con agua; o  
(bb) un disolvente de éter que tiene poca miscibilidad con agua y un co-disolvente de coordinación, con la condición de que el co-disolvente de coordinación no constituya más del 20 % v/v de la mezcla de reacción;

20 en la que la solubilidad del agua en el disolvente de éter de (aa) o (bb) que tiene poca miscibilidad con agua es inferior al 5 % p/p; y

en la que el disolvente de éter de (aa) o (bb) que tiene poca miscibilidad con agua constituye al menos el 70 % v/v de la mezcla de reacción;

(d) tratar la solución de la etapa (c) con una base fuerte impedida estéricamente para formar un complejo de boro "ato" de fórmula (II):



(II)

25 en la que M<sup>+</sup> es un catión obtenido a partir de la base y cada uno de Y y R<sup>1</sup> a R<sup>5</sup> es como se han definido anteriormente; y

- 30 (e) poner en contacto el complejo de boro "ato" de fórmula (II) con un ácido de Lewis en una solución que comprende un disolvente de éter que tiene poca miscibilidad con agua para formar el compuesto de éster borónico de fórmula (I), en la que la solubilidad de agua en el disolvente de éter que tiene poca miscibilidad con agua es inferior al 5 % p/p.

34. El procedimiento de la reivindicación 32 ó 33, en el que la base estéricamente impedida es una base dialquilamida de metal alcalino de fórmula M<sup>2</sup>N(R<sup>#</sup>)<sub>2</sub>, en la que M<sup>2</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en Li, Na y K, y cada R<sup>#</sup>, independientemente, es un alifático C<sub>3-6</sub> ramificado o cíclico.

35. El procedimiento de la reivindicación 33, en el que el disolvente orgánico de la etapa (a) se selecciona entre el grupo que consiste en acetonitrilo, tolueno, hexano, heptano y mezclas de los mismos, o un disolvente de éter que tiene poca miscibilidad con agua en el que la solubilidad del agua en el disolvente de éter que tiene poca miscibilidad con agua es inferior al 5 % p/p.
- 5 36. El procedimiento de la reivindicación 35, en el que cada una de las soluciones de las etapas (a) y (c) comprende el mismo disolvente de éter.
37. El procedimiento de la reivindicación 35, en el que la etapa (b) proporciona una solución producto que comprende el éster borónico de fórmula (III) y la solución producto de la etapa (b) se usa en la etapa (c) sin aislamiento del éster borónico de fórmula (III).
- 10 38. Un procedimiento que usa al menos cinco moles de al menos un material de partida para preparar un compuesto de éster aminoborónico de fórmula (VII):

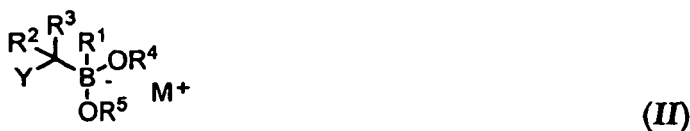


o una sal de adición de ácido del mismo, en la que:

- 15  $\text{R}^1$  es un grupo alifático, aromático o heteroaromático opcionalmente sustituido; y cada uno de  $\text{R}^4$  y  $\text{R}^5$ , independientemente, es un grupo alifático, aromático o heteroaromático opcionalmente sustituido, o  $\text{R}^4$  y  $\text{R}^5$ , tomados junto con los átomos de boro y de oxígeno que intervienen, forman un anillo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-2 heteroátomos adicionales en el anillo seleccionados entre N, O o S;

20 comprendiendo dicho procedimiento:

(a) proporcionar un complejo de boro "ato" de fórmula (II):



en la que

- 25 Y es un grupo nucleóforo;  
 $\text{M}^+$  es un catión;  
 $\text{R}^2$  es hidrógeno;  
 $\text{R}^3$  es un grupo nucleóforo; y  
 cada uno de  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^4$  y  $\text{R}^5$  son como se han definido anteriormente;
- 30 (b) poner en contacto el complejo de boro "ato" de fórmula (II) con un ácido de Lewis en condiciones que proporcionan el compuesto de éster borónico de fórmula (I):



en la que cada uno de  $\text{R}^1$  a  $\text{R}^5$  es como se ha definido anteriormente, realizándose dicha etapa de poner en contacto en una mezcla de reacción que comprende:

- 35 (i) un disolvente de éter de coordinación que tiene poca miscibilidad con agua; o  
 (ii) un disolvente de éter que tiene poca miscibilidad con agua y un co-disolvente de coordinación, con la condición de que el co-disolvente de coordinación no constituya más del 20 % v/v de la mezcla de reacción;

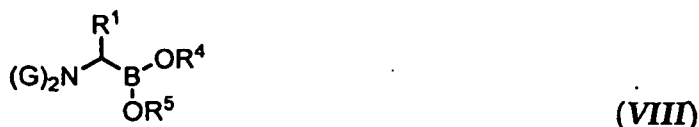
en la que la solubilidad del agua en el disolvente de éter de (i) o (ii) que tiene poca miscibilidad con agua es inferior al 5 % p/p; y

en la que el disolvente de éter de (i) o (ii) que tiene poca miscibilidad con agua constituye al menos el 70 % v/v de

la mezcla de reacción;

(c) tratar el compuesto de éster borónico de fórmula (I) con un reactivo de fórmula  $M^1-N(Si(R^6)_3)_2$ , en la que  $M^1$  es un metal alcalino y cada  $R^6$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, aralquilo y arilo, en el que el arilo o la porción arilo del aralquilo están opcionalmente sustituidos, para formar un subproducto de fórmula  $M^1-R^3$  y un compuesto de fórmula (VIII):

5



en la que cada G es  $-Si(R^6)_3$  y  $R^1$  a  $R^5$  son como se han definido anteriormente; y

(d) retirar los grupos G para formar un compuesto de fórmula (VII):



10 o una sal de adición de ácido del mismo.

39. El procedimiento de la reivindicación 38, en el que la mezcla de reacción de la etapa (c) comprende un disolvente orgánico en el que el subproducto  $M^1-R^3$  tiene baja solubilidad, seleccionado entre el grupo que consiste en metilciclohexano, ciclohexano, heptano, hexano, tolueno y mezclas de los mismos.

40. El procedimiento de la reivindicación 39, en el que  $M^1$  es Li y  $R^3$  es Cl.

15 41. El procedimiento de la reivindicación 38, en el que la reacción de la etapa (c) se realiza a un temperatura de reacción en el intervalo de  $-100\text{ }^\circ\text{C}$  a  $50\text{ }^\circ\text{C}$ ,  $-50\text{ }^\circ\text{C}$  a  $25\text{ }^\circ\text{C}$  o  $-30\text{ }^\circ\text{C}$  a  $0\text{ }^\circ\text{C}$ .

42. El procedimiento de la reivindicación 38, en el que la etapa (d) comprende tratar el compuesto de fórmula (VIII) con un ácido (por ejemplo ácido trifluoroacético) y aislar el compuesto de fórmula (VII) en forma de la sal de adición de ácido.

20 43. El procedimiento de la reivindicación 38, en el que la etapa (c) comprende adicionalmente filtrar la mezcla de reacción para proporcionar un filtrado que comprende el compuesto de fórmula (VIII).

44. El procedimiento de la reivindicación 43, en el que en la etapa (c), el reactivo de fórmula  $M^1-N(Si(R^6)_3)_2$  se añade a la mezcla de reacción en forma de una solución que comprende tetrahidrofurano y la etapa (c) comprende adicionalmente retirar el tetrahidrofurano antes de filtrar la mezcla de reacción o en el que el filtrado se usa directamente en la etapa (d).

25

45. El procedimiento de la reivindicación 38, que comprende adicionalmente la etapa:

(e) acoplar el compuesto de fórmula (VII) con un compuesto de fórmula (IX):



en la que:

30  $P^1$  es un resto bloqueante de grupo amino;  
 $R^7$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alifático  $C_{1-10}$ , arilo  $C_{6-10}$  opcionalmente sustituido o alifático  $C_{1-6}-R^8$ ; y  
 $R^8$  se selecciona entre el grupo que consiste en grupos alcoxi, alquiltio, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo y heterociclilo, y grupos amino opcionalmente protegido, hidroxilo y guanidino; y  
 35 X es OH o un grupo saliente;

para formar un compuesto de fórmula (X):



en la que cada uno de P<sup>1</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>7</sup> es como se ha definido anteriormente.

46. El procedimiento de la reivindicación 45, en el que P<sup>1</sup> es un grupo protector escindible.

47. El procedimiento de la reivindicación 46, que comprende adicionalmente las etapas:

- 5 (f) escindir el grupo protector P<sup>1</sup> para formar un compuesto de fórmula (XI):



o una sal de adición de ácido del mismo, en la que cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>7</sup> es como se ha definido anteriormente;

- 10 (g) acoplar el compuesto de fórmula (XI) con un reactivo de fórmula P<sup>2</sup>-X, en la que P<sup>2</sup> es un resto bloqueador de grupo amino y X es un grupo saliente, para formar un compuesto de fórmula (XII):



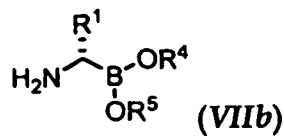
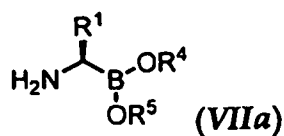
en la que cada uno de P<sup>2</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>7</sup> es como se han definido anteriormente; y

(h) desproteger el resto de ácido borónico para formar un compuesto de fórmula (XIII):



- 15 o un ácido borónico anhídrido del mismo, en la que cada uno de P<sup>1</sup>, R<sup>1</sup> y R<sup>7</sup> es como se han definido anteriormente.

48. Un procedimiento que usa al menos cinco moles de al menos un material de partida para preparar compuesto de éster aminoborónico de fórmula (VIIa) o (VIIb):



- 20 o una sal de adición de ácido del mismo, en las que:

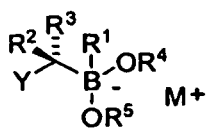
R<sup>1</sup> es un grupo alifático, aromático o heteroaromático opcionalmente sustituido; y

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, tomados junto con los átomos de boro y de oxígeno que intervienen, forman un éster borónico cíclico quiral opcionalmente sustituido;

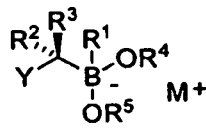
comprendiendo dicho procedimiento:

- 25 (a) proporcionar un complejo de boro "ato" de fórmula (IIa) o (IIb):





(IIa)



(IIb)

en las que

Y es un grupo nucleófilo;

M<sup>+</sup> es un catión;

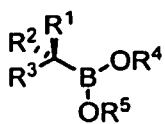
R<sup>2</sup> es hidrógeno;

R<sup>3</sup> es un grupo nucleófilo; y

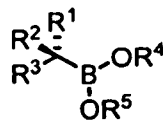
R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se han definido anteriormente;

5

(b) poner en contacto el complejo de boro "ato" de fórmula (IIa) o (IIb) con un ácido de Lewis en condiciones que proporcionen un compuesto de éster borónico de fórmula (Ia) o (Ib):



(Ia)



(Ib)

10

en las que cada uno de R<sup>1</sup> a R<sup>5</sup> es como se ha definido anteriormente, realizándose dicha etapa de poner en contacto en una mezcla de reacción que comprende:

(i) un disolvente de éter de coordinación que tiene poca miscibilidad con agua; o

(ii) un disolvente de éter que tiene poca miscibilidad con agua y un co-disolvente de coordinación, con la condición de que el co-disolvente de coordinación no constituya más del 20 % v/v de la mezcla de reacción

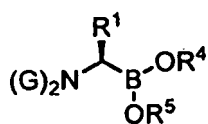
15

en la que la solubilidad del agua en el disolvente de éter de (i) o (ii) que tiene poca miscibilidad con agua es inferior al 5 % p/p; y

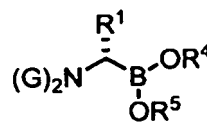
en la que el disolvente de éter de (i) o (ii) que tiene poca miscibilidad con agua constituye al menos el 70 % v/v de la mezcla de reacción;

20

(c) tratar el compuesto de éster borónico de fórmula (Ia) o (Ib) con un reactivo de fórmula M<sup>1</sup>-N(G)<sub>2</sub>, en la que M<sup>1</sup> es un metal alcalino y cada G es un resto protector de grupo amino, para formar un compuesto de fórmula (VIIIa) o (VIIIb):



(VIIIa)

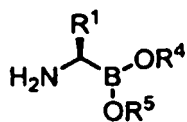


(VIIIb)

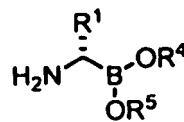
25

en las que cada G y R<sup>1</sup> a R<sup>5</sup> son como se han definido anteriormente; y

(d) retirar los grupos G para formar un compuesto de fórmula (VIIa) o (VIIb):



(VIIa)

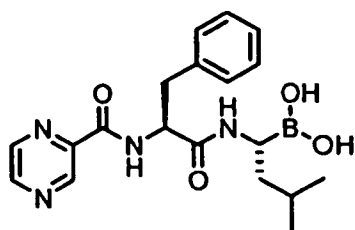


(VIIb)

o una sal de adición de ácido del mismo.

30

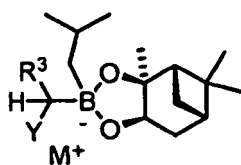
49. Un procedimiento que usa al menos cinco moles de al menos un material de partida para formar un compuesto de fórmula (XIV):



(XIV)

o un ácido borónico anhídrido del mismo, comprendiendo dicho procedimiento:

(a) proporcionar un complejo de boro "ato" de fórmula (XV):

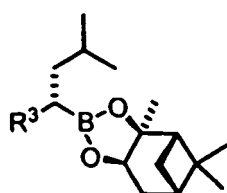


(XV)

5 en la que:

R<sup>3</sup> es un grupo nucleofugo;  
Y es un grupo nucleofugo; y  
M<sup>+</sup> es un metal alcalino;

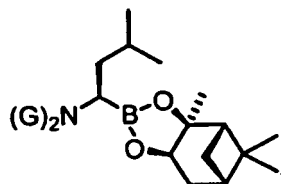
10 (b) poner en contacto el complejo de boro "ato" de fórmula (XV) con un ácido de Lewis en condiciones que proporcionen un compuesto de éster borónico de fórmula (XVI):



(XVI)

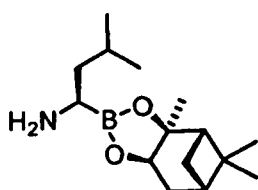
15 realizándose dicha etapa de poner en contacto, en una mezcla de reacción que comprende un disolvente de éter que tiene poca miscibilidad con agua, en el que la solubilidad del agua en el disolvente de éter que tiene poca miscibilidad con agua es inferior a aproximadamente el 5 % p/p y en el que el disolvente de éter que tiene poca miscibilidad con agua constituye al menos el 70 % v/v de la mezcla de reacción;

(c) tratar el compuesto de éster borónico de fórmula (XVI) con un reactivo de fórmula M<sup>1</sup>-N(G)<sub>2</sub>, en la que M<sup>1</sup> es un metal alcalino y cada G, individualmente o en su conjunto, es un grupo protector de grupo amino, para formar un compuesto de fórmula (XVII):



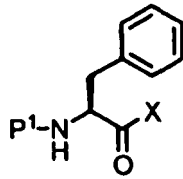
(XVII)

20 (d) retirar los grupos G para formar un compuesto de fórmula (XVIII):



(XVIII)

o una sal de adición de ácido del mismo;  
 (e) acoplar el compuesto de fórmula (XVIII) con un compuesto de fórmula (XIX);

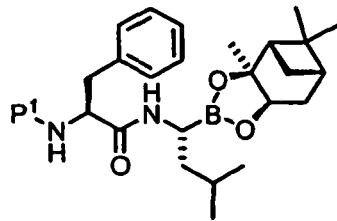


(XIX)

en la que:

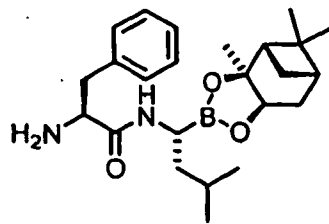
- 5 P<sup>1</sup> es un resto protector de grupo amino escindible; y  
 X es OH o un grupo saliente;

para formar un compuesto de fórmula (XX):



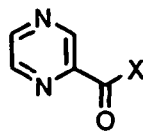
(XX)

- 10 en la que P<sup>1</sup> es como se ha definido anteriormente;  
 (f) retirar el grupo protector P<sup>1</sup> para formar un compuesto de fórmula (XXI):



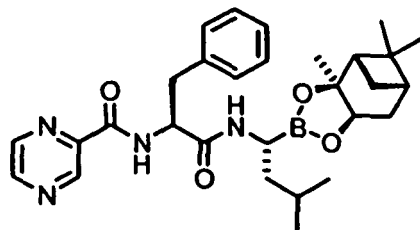
(XXI)

o una sal de adición de ácido del mismo;  
 (g) acoplar el compuesto de fórmula (XXI) con un reactivo de fórmula (XXII)



(XXII)

- 15 en la que X es un OH o un grupo saliente, para formar un compuesto de fórmula (XXIII):



(XXIII);

y  
 (h) desproteger el resto de ácido borónico para formar el compuesto de fórmula (XIV) o un ácido borónico

anhídrido del mismo.

50. El procedimiento de la reivindicación 49, caracterizado por al menos una de las siguientes características (1)-(5):

- (1) En el complejo de boro "ato" de fórmula (XV), R<sup>3</sup> e Y son ambos cloro;
- (2) La etapa de acoplamiento (e) comprende las etapas:

- 5 (i) acoplar el compuesto de fórmula (XVIII) con un compuesto de fórmula (XIX) en la que X es OH en presencia de tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TBTU) y una amina terciaria en diclorometano;
- (ii) realizar un intercambio de disolvente para reemplazar diclorometano con acetato de etilo; y
- (iii) realizar un lavado acuoso de la solución de acetato de etilo.

10 (3) la etapa de retirada del grupo protector (f) comprende las etapas:

- (i) tratar el compuesto de fórmula (XX) con HCl en acetato de etilo;
- (ii) añadir heptano a la mezcla de reacción; y
- (iii) aislar mediante cristalización el compuesto de fórmula (XX) como su sal de adición de HCl;

(4) La etapa de acoplamiento (g) comprende las etapas:

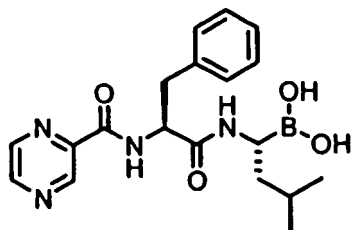
- 15 (i) acoplar el compuesto de fórmula (XXI) con ácido 2-pirazinacarboxílico en presencia de TBTU y una amina terciaria en diclorometano;
- (ii) realizar un intercambio de disolvente para reemplazar diclorometano con acetato de etilo; y
- (iii) realizar un lavado acuoso de la solución de acetato de etilo; y

(5) la etapa de desprotección del ácido borónico (h) comprende las etapas:

- 20 (i) proporcionar una mezcla bifásica que comprende el compuesto de fórmula (XXIII), un aceptor de ácido borónico, un alcohol inferior, un disolvente de hidrocarburo C<sub>5-8</sub>, y un ácido mineral acuoso;
- (ii) agitar la mezcla bifásica para proporcionar el compuesto de fórmula (XIV);
- (iii) separar las fases de disolvente; y
- (iv) extraer el compuesto de fórmula (XIV), o un ácido borónico anhídrido del mismo, en un disolvente orgánico
- 25

51. El procedimiento de la reivindicación 50, **caracterizado por** la totalidad de las cinco características (1)-(5).

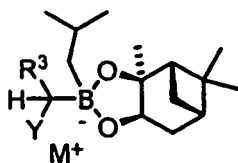
52. Un procedimiento que usa al menos cinco moles de al menos un material de partida para formar un compuesto de fórmula (XIV):



(XIV)

30 o un ácido borónico anhídrido del mismo, que comprende las etapas:

- (a) proporcionar un complejo de boro "ato" de fórmula (XV):

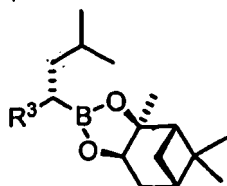


(XV)

en la que:

- 35 R<sup>3</sup> es un grupo nucleófilo;
- Y es un grupo nucleófilo; y
- M<sup>+</sup> es un metal alcalino;

(b) poner en contacto el complejo de boro "ato" de fórmula (XV) con un ácido de Lewis en condiciones que proporcionen un compuesto de éster borónico de fórmula (XVI):



(XVI)

realizándose dicha etapa de poner en contacto, en una mezcla de reacción que comprende:

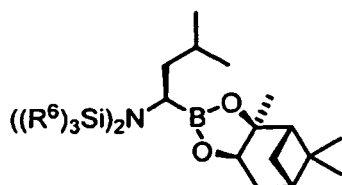
- 5 (i) un disolvente de éter de coordinación que tiene poca miscibilidad con agua; o  
 (ii) un disolvente de éter que tiene poca miscibilidad con agua y un co-disolvente de coordinación, con la condición de que el co-disolvente de coordinación no constituya más del 20 % v/v de la mezcla de reacción;

en la que la solubilidad del agua en el disolvente de éter de (i) o (ii) que tiene poca miscibilidad con agua es inferior al 5 % p/p; y

- 10 en la que el disolvente de éter de (i) o (ii) que tiene poca miscibilidad con agua constituye al menos el 70 % v/v de la mezcla de reacción;

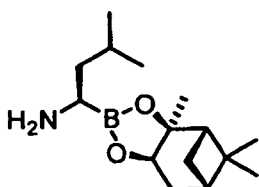
(c) tratar el compuesto de éster borónico de fórmula (XVI) con un reactivo de fórmula  $M^1-N(Si(R^6)_3)_2$ , en la que  $M^1$  es un metal alcalino y cada  $R^6$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, aralquilo y arilo, en el que el arilo o la porción arilo del aralquilo están opcionalmente sustituidos, para formar un compuesto de fórmula (XVII):

15



(XVII)

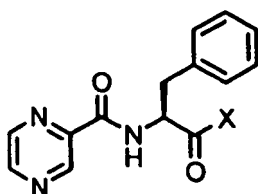
(d) retirar los grupos  $(R^6)_3Si$  para formar un compuesto de fórmula (XVIII):



(XVIII)

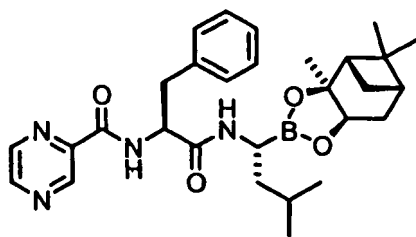
o una sal de adición de ácido del mismo;

- 20 (e) acoplar el compuesto de fórmula (XVIII) con un compuesto de fórmula (XIXa):



(XIXa)

en la que X es OH o un grupo saliente, para formar un compuesto de fórmula (XXIII):

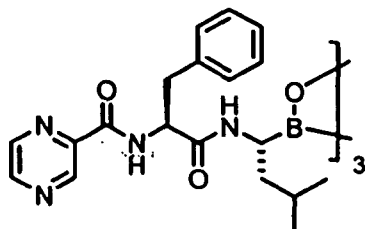


(XXIII);

y

(f') desproteger el resto de ácido borónico para formar el compuesto de fórmula (XIV) o un ácido borónico anhídrido del mismo.

- 5 53. El procedimiento de la reivindicación 52, caracterizado por al menos una de las siguientes características (1)-(3):
- (1) En el complejo de boro "ato" de fórmula (XV), R<sup>3</sup> e Y son ambos cloro.
  - (2) La etapa de acoplamiento (e') comprende las etapas:
    - (i) acoplar el compuesto de fórmula (XVIII) con un compuesto de fórmula (XIXa) en la que X es OH en presencia de tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TBTU) y una amina terciaria en diclorometano;
    - (ii) realizar un intercambio de disolvente para reemplazar diclorometano con acetato de etilo; y
    - (iii) realizar un lavado acuoso de la solución de acetato de etilo.
  - (3) La etapa de desprotección del ácido borónico (f') comprende las etapas:
    - (i) proporcionar una mezcla bifásica que comprende el compuesto de fórmula (XXIII), un aceptor de ácido borónico, un alcohol inferior, un disolvente de hidrocarburo C<sub>5-8</sub> y un ácido mineral acuoso;
    - (ii) agitar la mezcla bifásica para proporcionar el compuesto de fórmula (XIV);
    - (iii) separar las fases de disolvente; y
    - (iv) extraer el compuesto de fórmula (XIV), o un ácido borónico anhídrido del mismo, en un disolvente orgánico.
- 10
- 15
- 20 54. El procedimiento de la reivindicación 50 o 53, en el que la etapa (h)(iii) o (f')(iii) comprende las etapas:
- (1) separar las fases de disolvente;
  - (2) ajustar la fase acuosa a pH básico;
  - (3) lavar la fase acuosa con un disolvente orgánico; y
  - (4) ajustar la fase acuosa a un pH inferior a 8.
- 25 55. El procedimiento de la reivindicación 54, en el que en la etapa (h)(iii)(3) o (f')(iii)(3), la fase acuosa se lava con diclorometano y/o en el que en la etapa (h)(iv) o (f') (iv), el compuesto de fórmula (XIV), o un ácido borónico anhídrido del mismo, se extrae en diclorometano, el disolvente se intercambia a acetato de etilo y el compuesto de fórmula (XIV), o un ácido borónico anhídrido del mismo, se cristaliza mediante la adición de hexano o heptano.
- 30 56. El procedimiento de la reivindicación 55, en el que la adición de hexano o heptano da como resultado la cristalización de un ácido borónico trimérico cíclico anhídrido de fórmula (XXIV):



(XXIV).