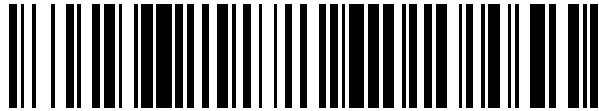


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 405 329**

51 Int. Cl.:

C07D 207/40 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.12.2004 E 04815821 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.02.2013 EP 1716115**

54 Título: **Síntesis de profármacos de carbarnato de aciloxialquilo y productos intermedios de los mismos**

30 Prioridad:

30.12.2003 US 533649 P
13.08.2004 US 606637 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.05.2013

73 Titular/es:

XENOPORT, INC. (100.0%)
3410 CENTRAL EXPRESSWAY
SANTA CLARA, CA 95051-0703, US

72 Inventor/es:

GALLOP, MARK A.;
DAI, XUEDONG;
SCHEUERMAN, RANDALL A.;
RAILLARD, STEPHEN P.;
MANTHATI, SURESH K.;
YAO, FENMEI;
PHAN, THU;
LUDWIKOW, MARIA;
PENG, GE y
BHAT, SEEMA

74 Agente/Representante:

PONTI SALES, Adelaida

ES 2 405 329 T3

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

DESCRIPCIÓN

Síntesis de profármacos de carbamato de aciloxialquilo y productos intermedios de los mismos

5 **1. Campo**

[0001] Se proporcionan procedimientos para la síntesis de carbamatos de 1-(aciloxi)-alquilo. Más en particular, se describe la síntesis de profármacos de carbamato de 1-(aciloxi)-alquilo de fármacos que contienen amina primaria o secundaria. También se describen procedimientos para la síntesis de carbonatos de 1-(aciloxi)-alquilo y N-hidroxisuccinimidilo.

2. Antecedentes

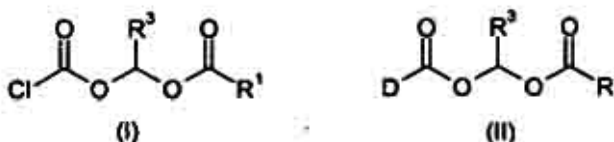
[0002] Una solución al suministro de fármacos y/o problemas de biodisponibilidad en el desarrollo farmacéutico, es convertir fármacos conocidos en profármacos. Típicamente, en un profármaco, un grupo funcional polar (p. ej., un ácido carboxílico, un grupo amino, un grupo hidroxilo, etc.) se enmascara mediante un proreosto, que es lábil en las condiciones fisiológicas. Por consiguiente, los profármacos normalmente se transportan a través de barreras biológicas hidrófobas tales como membranas y típicamente tienen propiedades fisicoquímicas superiores al fármaco original.

[0003] El grupo funcional aciloxialcoxicarbonilo es un ejemplo de un proreosto que se puede usar para modular las propiedades fisicoquímicas de productos farmacéuticos (Alexander, patente de Estados Unidos nº 4.916.230; Alexander, patente de Estados Unidos nº 5.733.907; Alexander y col., patente de Estados Unidos nº 4.426.391). Típicamente, los derivados de 1-(aciloxi)-alquilo de un producto farmacéutico tienen una biodisponibilidad superior, pueden ser menos irritantes para las membranas tóxicas y/o de la mucosa gástrica y normalmente son más permeables a través de dichas membranas, cuando se compara con el fármaco original.

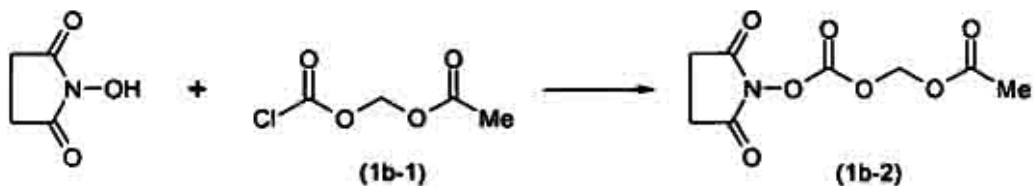
[0004] Sin embargo, aunque los derivados de carbamato de 1-(aciloxi)-alquilo se han usado con frecuencia para enmascarar grupos amina en productos farmacéuticos, los procedimientos sintéticos existentes para preparar estos derivados deseables son inadecuados. Los procedimientos descritos en la materia para la síntesis de carbamatos de aciloxialquilo típicamente son rutas de múltiples etapas que usan productos intermedios inestables y/o compuestos o sales tóxicas, y por consiguiente son difíciles de realizar a gran escala y con rendimiento alto (Alexander, patente de Estados Unidos nº 4.760.057; Lund, patente de Estados Unidos nº 5.401.868; Alexander, patente de Estados Unidos nº 4.760.057; Saari y col., patente europea 0416689B1; Mulvihill y col., *Tetrahedron Lett.* 2001, 7751-7754; Sun y col., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2001, 11, 1875-1879; Sun y col., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2001, 11, 3055-3059; Chen y col., publicación internacional nº WO 01/05813; Mulvihill y col., *Synthesis* 2002, 3, 365-370).

[0005] Por consiguiente, hay una necesidad continua de una nueva síntesis de carbamatos de 1-(aciloxi)-alquilo que proceda de forma rápida y eficaz, que se pueda llevar a gran escala y proceda mediante precursores sintéticos fácilmente accesibles.

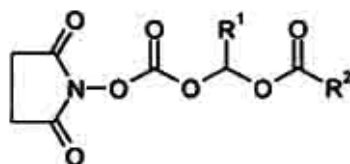
[0006] La patente de EE.UU. nº 5.401.868 describe productos intermedios químicos de cloroformiato de fórmula (I), mostrados a continuación, que se preparan por un procedimiento ilustrado en el esquema A mostrado en las columnas 3-4 del mismo. Los productos intermedios químicos se pueden usar en un procedimiento para producir profármacos de fórmula (II), mostrados a continuación, en los que D-H es el fármaco.



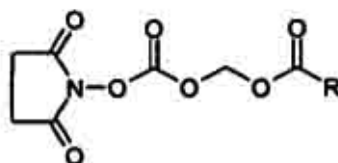
[0007] El documento WO 01/05813 describe determinados profármacos de pseudomicina que son útiles como agentes antifúngicos. Los profármacos se preparan usando un éster de N-hidroxisuccinimida, específicamente el compuesto (1b-2) mostrado a continuación. Este producto químico intermedio se prepara a partir del correspondiente cloroformiato (compuesto 1b-1) y N-hidroxisuccinimida, como se describe en las páginas 33-34 del mismo.



10 [0008] Sun y col., *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, 2001, Vol. 11, pág. 1875-1879, describen la preparación de 5 determinados profármacos de pseudomicinas unidos a carbamato de N-aciloximetilo, que son útiles como agentes antifúngicos. Algunos de los compuestos (véase, p. ej., los compuestos 3, 4, 5 y 6 en la figura 1 en la página 1876 del mismo) se prepararon usando el siguiente reaccionante, en el que R¹ es H y R² es Me (compuesto 7), y R¹ y R² son ambos Me (compuesto 8), o R¹ es H y R² es t-Bu (compuesto 9), todos preparados a partir de N-hidroxisuccinimida y los correspondientes cloroformatos.



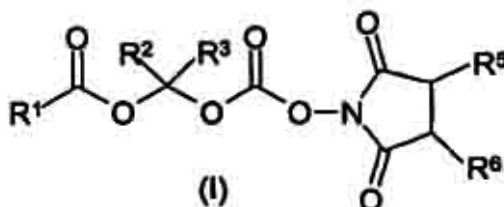
15 [0009] Sun y col., *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, 2001, Vol. 11, pág. 3055-3059, describen la síntesis y evaluación de determinados análogos de pseudomicina y profármacos que son útiles como agentes antifúngicos. Los profármacos (véase, p. ej., los compuestos 4 y 5 en la figura 1, y los compuestos 10 y 11 en la figura 2, ambos en la página 3056 del mismo), ambos preparados a partir de N-hidroxisuccinimida y los correspondientes cloroformatos.



20

3. Resumen

25 [0010] En un primer aspecto, se proporciona un procedimiento para sintetizar un compuesto de carbonato de 1-(aciloxi)-alquilo y N-hidrosuccinimidilo de fórmula (I), que comprende



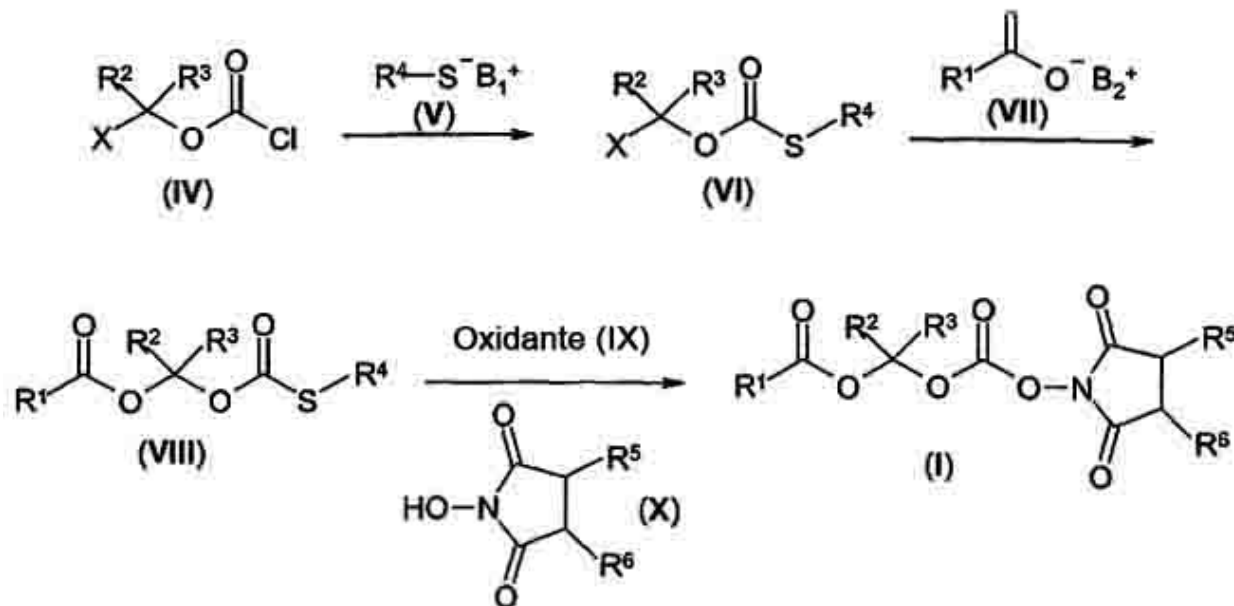
30

(i) poner en contacto un compuesto de fórmula (IV) y un compuesto de fórmula (V) para proporcionar un compuesto de fórmula (VI);

(ii) poner en contacto el compuesto de fórmula (VI) con un compuesto carboxilato de fórmula (VII) para proporcionar un compuesto tiocarbonato de aciloxialquilo de fórmula (VIII); y

(iii) poner en contacto el compuesto tiocarbonato de fórmula (VIB) con un oxidante (IX), en presencia de un

compuesto de N-hidroxisuccinimida de fórmula (X) para dar el compuesto de fórmula (I);



5 en el que:

X es Cl, Br o I;

B_1^+ es un catión de metal alcalino, un catión de amonio cuaternario, o el ácido conjugado de una base orgánica;

10

B_2^+ es un catión de amonio cuaternario, el ácido conjugado de una base orgánica, un catión de metal alcalino o un catión de metal alcalinotérreo;

R^1 es alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido;

15

R^2 y R^3 son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, carbamoilo, carbamoilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido, u opcionalmente, R^2 y R^3 junto con el átomo al que están unidos forman un anillo de cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido;

20

R^4 es alquilo C_{1-4} , fenilo, fenilo sustituido o fenilalquilo C_{7-9} ;

25

R^5 y R^6 son independientemente hidrógeno, acilamino, aciloxi, alcoxicarbonilamino, alcoxicarboniloxi, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, carbamoiloxi, dialquilamino, heteroarilo, hidroxil, sulfonamido, u opcionalmente, R^5 y R^6 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo sustituido, o arilo sustituido.

30

[0011] En un segundo aspecto, se proporciona un procedimiento de síntesis de un compuesto de carbamato de 1-(aciloxi)-alquilo de fórmula (III), que comprende:

(i) poner en contacto un compuesto de fórmula (IV) y un compuesto de fórmula (V) para proporcionar un compuesto de fórmula (VI);

35

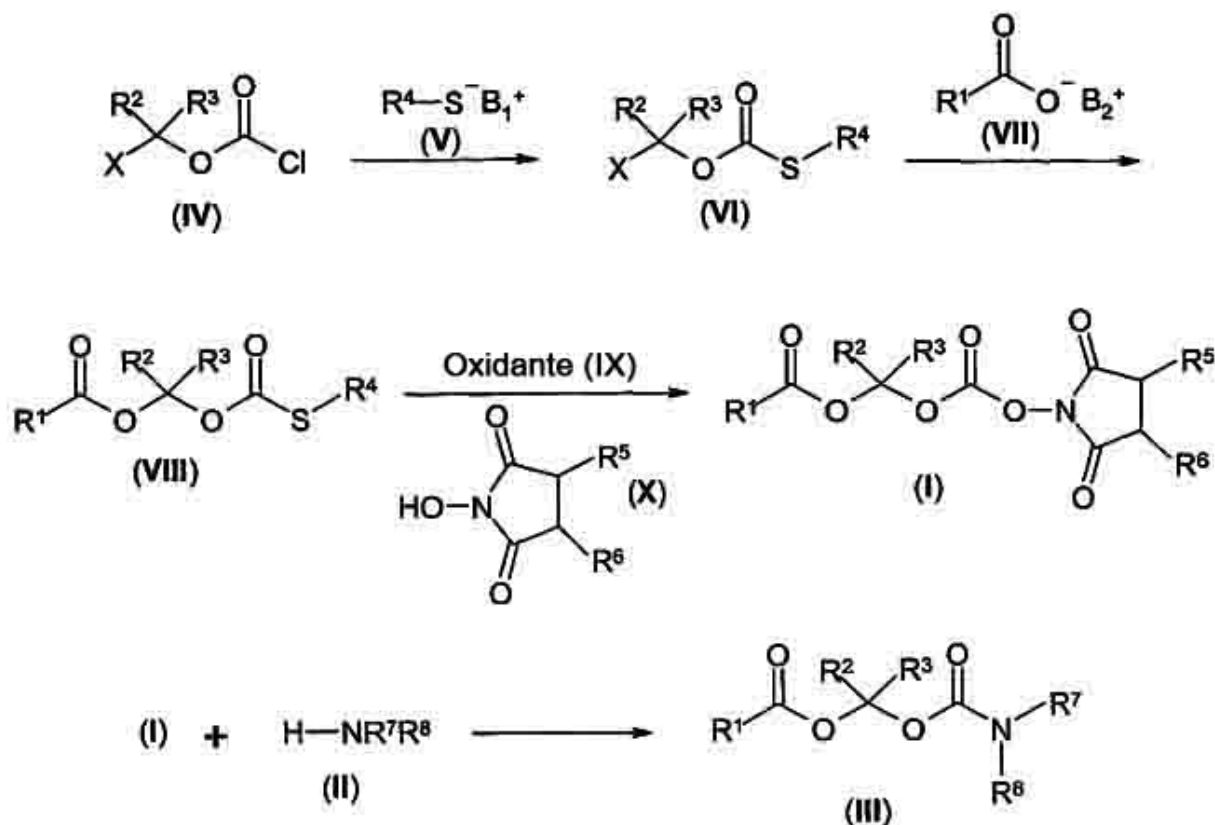
(ii) poner en contacto el compuesto de fórmula (VI) con un compuesto carboxilato de fórmula (VII) para proporcionar

un compuesto tiocarbonato de aciloxialquilo de fórmula (VIII);

(iii) poner en contacto el compuesto tiocarbonato de fórmula (VIII) con un oxidante (IX), en presencia de un compuesto N-hidroxisuccinimida de fórmula (X) para proporcionar el compuesto de fórmula (I); y

5

(iv) poner en contacto el compuesto de fórmula (I) con un fármaco que contiene amina primaria o secundaria de fórmula (II) para proporcionar un compuesto de fórmula (III), o una de sus sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables;



10

en el que HNR^7R^8 es un fármaco que contiene amina primaria o secundaria y cada X, B_1^+ , B_2^+ , y de R^1 a R^6 son como se han descrito antes.

15 4. Descripción detallada

4.1 Definiciones

[0012] "Compuestos" se refiere a los compuestos abarcados por las fórmulas estructurales descritas en el presente documento, e incluyen cualquier compuesto específico en estas fórmulas cuya estructura se describe en el presente documento. Los compuestos se pueden identificar por su estructura química y/o nombre químico. Cuando la estructura química y el nombre químico están en conflicto, la estructura química es la que determina la identidad del compuesto. Los compuestos descritos en el presente documento pueden contener uno o más centros quirales y/o dobles enlaces y por lo tanto pueden existir como estereoisómeros, tales como isómeros del doble enlace (es decir, isómeros geométricos), enantiómeros o diastereoisómeros. Por consiguiente, las estructuras químicas representadas en el presente documento abarcan todos los posibles enantiómeros y estereoisómeros de los compuestos ilustrados incluyendo la forma estereoisómera pura (p. ej., geométrica pura, enantiómera pura o diastereoisómera pura) y mezclas enantiómeras y estereoisómeras. Las mezclas enantiómeras y estereoisómeras se pueden resolver en sus componentes enantiómeros o estereoisómeros usando técnicas de separación o técnicas

de separación quiral bien conocidas para el experto en la materia. Los compuestos también pueden existir en varias formas tautómeras incluyendo la forma enol, la forma ceto y mezclas de las mismas. Por consiguiente, las estructuras químicas representadas en el presente documento abarcan todas las posibles formas tautómeras de los compuestos ilustrados. Los compuestos descritos también incluyen compuestos marcados isotópicamente en los que uno o más átomos tienen una masa atómica diferente de la masa atómica encontrada convencionalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se puede incorporar en los compuestos descritos en el presente documento incluyen, pero no se limitan a ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , etc. Los compuestos pueden existir en formas no solvatadas así como en formas solvatadas, incluyendo formas hidratadas y como N-óxidos. En general, los compuestos pueden estar hidratados, solvatados o como N-óxidos. Algunos compuestos pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados en el presente documento y se pretende que estén dentro del alcance de la presente descripción. Además, deben entenderse que cuando se ilustran estructuras parciales de los compuestos, los paréntesis indican el punto de unión de la estructura parcial al resto de la molécula.

15 **[0013]** "Carbamato de 1-aciloxi-alquilo" se refiere a un derivado de N-1-aciloxi-alcoxicarbonilo de un fármaco que contiene amina primaria o secundaria abarcado por la fórmula estructural (III) en el presente documento.

[0014] "Alquilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un radical hidrocarburo monovalente, saturado o insaturado, ramificado, de cadena lineal o cíclico, derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono de un alcano, alqueno o alquino original. Los grupos alquilo típicos incluyen, pero sin limitar, metilo; etilos tales como etanilo, etenilo, etinilo; propilos tales como propan-1-ilo, propan-2-ilo, ciclopropan-1-ilo, prop-1-en-1-ilo, prop-1-en-2-ilo, prop-2-en-1-ilo (alilo), cicloprop-1-en-1-ilo; cicloprop-2-en-1-ilo, prop-1-in-1-ilo, prop-2-in-1-ilo, etc.; butilos tales como butan-1-ilo, butan-2-ilo, 2-metil-propan-1-ilo, 2-metil-propan-2-ilo, ciclobutan-1-ilo, but-1-en-1-ilo, but-1-en-2-ilo, 2-metil-prop-1-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-2-ilo, buta-1,3-dien-1-ilo, buta-1,3-dien-2-ilo, ciclobut-1-en-1-ilo, ciclobut-1-en-3-ilo, ciclobuta-1,3-dien-1-ilo, but-1-in-1-ilo, but-1-in-3-ilo, but-3-in-1-ilo, etc.; y similares.

[0015] El término "alquilo" se pretende que incluya específicamente grupos que tienen cualquier grado o nivel de saturación, es decir, grupos que tienen exclusivamente enlaces sencillos carbono-carbono, grupos que tienen uno o más dobles enlaces carbono-carbono, grupos que tienen uno o más triples enlaces carbono-carbono, y grupos que tienen mezclas de enlaces sencillos, dobles y triples carbono-carbono. Cuando se pretende indicar un nivel específico de saturación, se usan las expresiones "alcanilo", "alquenilo" y "alquinilo". En algunas realizaciones, un grupo alquilo comprende de 1 a 20 átomos de carbono. En otras realizaciones, un grupo alquilo comprende de 1 a 10 átomos de carbono. En otras realizaciones más, un grupo alquilo comprende de 1 a 6 átomos de carbono.

[0016] "Alcanilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un radical alquilo saturado, ramificado, de cadena lineal o cíclico, por eliminación de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono de un alcano original. Los grupos alcanilo típicos incluyen, pero sin limitar, metanilo; etanilo; propanilos tales como propan-1-ilo, propan-2-ilo (isopropilo), ciclopropan-1-ilo, etc.; butanilos tales como butan-1-ilo, butan-2-ilo (sec-butilo), 2-metil-propan-1-ilo (isobutilo), 2-metil-propan-2-ilo (t-butilo), ciclobutan-1-ilo, etc.; y similares.

[0017] "Alquenilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un radical alquilo insaturado, ramificado, de cadena lineal o cíclico, que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono de un alqueno original. El grupo puede estar en la conformación *cis* o *trans* respecto al o a los dobles enlaces. Los grupos alquenilo típicos incluyen, pero sin limitar, etenilo; propenilos tales como prop-1-en-1-ilo, prop-1-en-2-ilo, prop-2-en-1-ilo (alilo), prop-2-en-2-ilo, cicloprop-1-en-1-ilo; cicloprop-2-en-1-ilo; butenilos tales como but-1-en-1-ilo, but-1-en-2-ilo, 2-metil-prop-1-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-2-ilo, buta-1,3-dien-1-ilo, buta-1,3-dien-2-ilo, ciclobut-1-en-1-ilo, ciclobut-1-en-3-ilo, ciclobuta-1,3-dien-1-ilo, etc.; y similares.

[0018] "Alquinilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un radical alquilo insaturado, ramificado, de cadena lineal o cíclico, que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono de un alquino original. Los grupos alquinilo típicos incluyen, pero sin limitar, etinilo; propinilos tales como prop-1-in-1-ilo, prop-2-in-1-ilo, etc.; butinilos tales como but-1-in-1-ilo, but-1-in-3-ilo, but-3-in-1-ilo, etc.; y similares.

[0019] "Acilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un radical -C(O)R^{30} , en el que R^{30} es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, como se definen en el presente documento. Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitar, formilo, acetilo,

ciclohexilcarbonilo, ciclohexilmetilcarbonilo, benzoilo, bencilcarbonilo y similares.

[0020] "Acilamino" por sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un radical $-NR^{31}C(O)R^{32}$, en el que R^{31} y R^{32} son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, como se definen en el presente documento. Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitar, formamido, acetamido y benzamido.

[0021] "Aciloxi" por sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un radical $-OC(O)R^{33}$, en el que R^{33} es alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, como se definen en el presente documento. Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitar, acetoxi, isobutiroiloxi, benzoiloxi, fenilacetoxi y similares.

[0022] "Metal alcalino" se refiere a litio, sodio, potasio, rubidio o cesio.

[0023] "Metal alcalinotérreo" se refiere a magnesio, calcio, estroncio o bario.

[0024] "Alcoxi" por sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un radical $-OR^{34}$, en el que R^{34} representa un grupo alquilo o cicloalquilo como se definen en el presente documento. Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitar, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, ciclohexiloxi y similares.

[0025] "Alcoxicarbonilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un radical $-C(O)OR^{35}$, en el que R^{35} representa un grupo alquilo o cicloalquilo como se definen en el presente documento. Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitar, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, butoxicarbonilo, ciclohexiloxicarbonilo y similares.

[0026] "Alcoxicarbonilamino" por sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un radical $-NR^{36}C(O)OR^{37}$ en el que R^{36} representa un grupo alquilo o cicloalquilo y R^{37} es alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, como se definen en el presente documento. Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitar, metoxicarbonilamino, *tert*-butoxicarbonilamino y benciloxicarbonilamino.

[0027] "Alcoxicarboniloxi" por sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un radical $-OC(O)OR^{38}$ en el que R^{38} representa un grupo alquilo o cicloalquilo como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitar, metoxicarboniloxi, etoxicarboniloxi y ciclohexiloxicarboniloxi.

[0028] "Arilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un radical hidrocarburo aromático monovalente derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono de un sistema de anillo aromático original. Los grupos arilo típicos incluyen, pero sin limitar, grupos derivados de aceantrileno, acenafileno, acefenantrileno, antraceno, azuleno, benceno, crisenno, coroneno, fluoranteno, fluoreno, hexaceno, hexafeno, hexaleno, *as*-indaceno, *s*-indaceno, indano, indeno, naftaleno, octaceno, octafeno, octaleno, ovaleno, penta-2,4-dieno, pentaceno, pentaleno, pentafeno, perileno, fenaleno, fenantreno, piceno, pleiadenno, pireno, pirantreno, rubiceno, trifenileno, tri-naftaleno y similares. En algunas realizaciones, un grupo arilo tiene de 6 a 20 átomos de carbono. En otras realizaciones, un grupo arilo tiene de 6 a 12 átomos de carbono.

[0029] "Arilalquilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a radical alquilo acíclico, en el que uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono terminal o sp^3 , se sustituye por un grupo arilo. Los grupos arilalquilo típicos incluyen, pero sin limitar, bencilo, 2-feniletan-1-ilo, 2-feniletan-1-ilo, naftilmetilo, 2-naftiletan-1-ilo, 2-naftiletan-1-ilo, naftobencilo, 2-naftofeniletan-1-il y similares. Cuando se quiere indicar restos alquilo específicos, se usa la nomenclatura arilalcanilo, arilalquenilo y/o arilalquinilo. En algunas realizaciones, un grupo arilalquilo es arilalquilo (C_6-C_{30}), p. ej., el resto alcanilo, alquenilo o alquinilo del grupo arilalquilo es (C_1-C_{10}) y el resto arilo es (C_6-C_{20}). En otras realizaciones, un grupo arilalquilo es arilalquilo (C_6-C_{20}), p. ej., el resto alcanilo, alquenilo o alquinilo del grupo arilalquilo es (C_1-C_8) y el resto arilo es (C_6-C_{12}).

[0030] "Carbamoilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere al radical $-C(O)NR^{39}R^{40}$ en el que R^{39} y R^{40} son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o arilo, como se definen en el presente documento.

[0031] "Carbamoiloxi" por sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere al radical $-OC(O)NR^{41}R^{42}$ en el que R^{41} y R^{42} son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o arilo, como se definen en el presente documento.

[0032] "Ácido conjugado de una base orgánica" se refiere a la forma protonada de una amina primaria, secundaria o terciaria o base nitrogenada heteroaromática. Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitar, trietilamonio, morfolinio y piridinio.

5 **[0033]** "Cicloalquilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un radical alquilo cíclico saturado o insaturado. Cuando se quiere indicar un nivel específico de saturación, se usa la nomenclatura "cicloalcanilo" o "cicloalquenilo". Los grupos cicloalquilo típicos incluyen, pero sin limitar, grupos derivados de ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano y similares. En algunas realizaciones, el grupo cicloalquilo es cicloalquilo (C₃-C₁₀). En otras realizaciones, el grupo cicloalquilo es cicloalquilo (C₃-C₇).

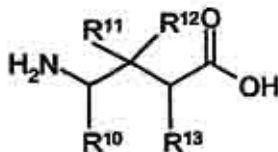
10

[0034] "Heterocicloalquilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un radical alquilo cíclico saturado o insaturado, en el que uno o más átomos de carbono (y cualquier átomo de hidrógeno asociado) se sustituyen independientemente por el mismo o diferente heteroátomo. Los heteroátomos típicos para sustituir el o los átomos de carbono incluyen, pero sin limitar, N, P, O, S, Si, etc. Cuando se quiere indicar un nivel de saturación específico, se usa la nomenclatura "heterocicloalcanilo" o "heterocicloalquenilo". Los grupos heterocicloalquilo típicos incluyen, pero sin limitar, grupos derivados de epóxidos, azirinas, tiiranos, imidazolidina, morfolina, piperazina, piperidina, pirazolidina, pirrolidina, quinucidina, y similares.

20 **[0035]** "Dialquilamino" por sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere al radical -NR⁴³R⁴⁴ en el que R⁴³ y R⁴⁴ son independientemente alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroalquilo o heteroarilalquilo, u opcionalmente R⁴³ y R⁴⁴ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo.

[0036] "Análogo de GABA" se refiere a un compuesto, salvo que se indique otra cosa, que tiene la siguiente estructura:

25



en la que:

30 R¹⁰ y R¹³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo y heteroarilalquilo sustituido;

35 R¹¹ y R¹² se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heteroarilalquilo y heteroarilalquilo sustituido, u opcionalmente, R¹¹ y R¹² junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido.

40 **[0037]** "Heteroalquilo, heteroalcanilo, heteroalquenilo y heteroalquinilo" por sí mismos o como parte de otro sustituyente se refiere a grupos alquilo, alcanilo, alquenilo y alquinilo, respectivamente, en los que uno o más átomos de carbono (y cualquier átomo de hidrógeno asociado) se sustituyen independientemente por el mismo o diferentes grupos heteroatómicos. Los grupos heteroatómicos típicos incluyen, pero sin limitar, -O-, -S-, -O-O-, -S-S-, -O-S-, -NR⁴⁵R⁴⁶, =N-N=, -N=N-, -N=N-NR⁴⁷R⁴⁸, -PR⁴⁹-, -P(O)₂-, -POR⁵⁰-, -O-P(O)₂-, -SO-, -SO₂-, -SnR⁵¹R⁵²- y similares, en los que R⁴⁵, R⁴⁶, R⁴⁷, R⁴⁸, R⁴⁹, R⁵⁰, R⁵¹ y R⁵² son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido.

50 **[0038]** "Heteroarilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un radical heteroaromático monovalente derivado por eliminación de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de un sistema de anillo heteroaromático original. Los grupos heteroarilo típicos incluyen, pero sin limitar, grupos derivados de acridina, arsinol, carbazol, β-carbolina, cromano, cromeno, cinolina, furano, imidazol, indazol, indol, indolina, indolizina, isobenzofurano, isocromeno, isoindol, isoindolina, isoquinolina, isotiazol, isoxazol, naftiridina, oxadiazol, oxazol,

perimidina, fenantridina, fenantrolina, fenazina, ftalazina, pteridina, purina, pirano, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolizina, quinazolina, quinolina, quinolizina, quinoxalina, tetrazol, tiadiazol, tiazol, tiofeno, triazol, xanteno, y similares. Preferiblemente, el grupo heteroarilo es heteroarilo de 5-20 miembros, más preferiblemente heteroarilo de 5-10 miembros. Los grupos heteroarilo preferidos son aquellos que derivan de tiofeno, 5 pirrol, benzotiofeno, benzofurano, indol, piridina, quinolina, imidazol, oxazol y pirazina.

[0039] "Heteroarilalquilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un radical alquilo acíclico, en el que uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono terminal o sp^3 , se sustituye por un grupo heteroarilo. Cuando se quieren indicar restos alquilo específicos, se usa la nomenclatura heteroarilalcanilo, heteroarilalquenilo y/o heteroarilalquinilo. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilalquilo es un heteroarilalquilo de 6-30 miembros, p. ej., el resto alcanilo, alquenilo o alquinilo del heteroarilalquilo tiene 1-10 miembros y el resto heteroarilo es un heteroarilo de 5-20-miembros. En otras realizaciones, el grupo heteroarilalquilo es un heteroarilalquilo de 6-20 miembros, p. ej., el resto alcanilo, alquenilo o alquinilo del heteroarilalquilo tiene 1-8 miembros y el resto heteroarilo es un heteroarilo de 5-12 miembros.

[0040] "Sistema de anillo aromático original" por sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un sistema de anillo insaturado cíclico o policíclico que tiene un sistema de electrones π conjugado. Están específicamente incluidos en la definición de "sistema de anillo aromático original" los sistemas de anillos condensados, en los que uno o más de los anillos son aromáticos y uno o más de los anillos son saturados o insaturados, tales como, por ejemplo, fluoreno, indano, fenaleno, etc. Los sistemas de anillo aromático original típicos incluyen, pero sin limitar, aceantrileno, acenaftileno, acefenantrileno, antraceno, azuleno, benceno, criseno, coroneno, fluoranteno, fluoreno, hexaceno, hexafeno, hexaleno, as-indaceno, s-indaceno, indano, indeno, naftaleno, octaceno, octafeno, octaleno, ovaleno, penta-2,4-dieno, pentaceno, pentaleno, pentafeno, perileno, fenaleno, fenantreno, piceno, pleiadeno, pireno, pirantreno, rubiceno, trifenileno, trinaftaleno y similares.

[0041] "Sistema de anillo heteroaromático original" por sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un sistema de anillo aromático original, en el que uno o más átomos de carbono (y cualquier átomo de hidrógeno asociado) se sustituyen independientemente por el mismo o diferente heteroátomo. Los heteroátomos típicos para sustituir los átomos de carbono incluyen, pero sin limitar, N, P, O, S, Si, etc. En la definición de "sistemas de anillo heteroaromático original" se incluyen específicamente sistemas de anillos condensados en los que uno o más de los anillos son aromáticos, y uno o más de los anillos son saturados o insaturados, tales como, por ejemplo, arsindol, benzodioxano, benzofurano, cromano, cromeno, indol, indolina, xanteno, etc. Los sistemas de anillo heteroaromático original típicos incluyen, pero sin limitar, arsindol, carbazol, β -carbolina, cromano, cromeno, cinolina, furano, imidazol, indazol, indol, indolina, indolizina, isobenzofurano, isocromeno, isoindol, isoindolina, isoquinolina, isotiazol, isoxazol, naftiridina, oxadiazol, oxazol, perimidina, fenantridina, fenantrolina, fenazina, ftalazina, pteridina, purina, pirano, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolizina, quinazolina, quinolina, quinolizina, quinoxalina, tetrazol, tiadiazol, tiazol, tiofeno, triazol, xanteno, y similares.

[0042] "Profármaco" se refiere a un derivado de una molécula de fármaco que requiere una transformación dentro del cuerpo para liberar el fármaco activo. Los profármacos con frecuencia, aunque no necesariamente, son farmacológicamente inactivos hasta convertirse en el fármaco original. Un fármaco que contiene hidroxilo se puede convertir, por ejemplo, en un profármaco de sulfonato, éster o carbonato, que se puede hidrolizar in vivo para proporcionar el compuesto hidroxilo. Un fármaco que contiene amino se puede convertir, por ejemplo, en un profármaco de carbamato, amida, enamina, imina, N-fosfonilo, N-fosforilo o N-sulfenilo, que se puede hidrolizar in vivo para proporcionar el compuesto amino. Un fármaco de ácido carboxílico se puede convertir en un profármaco de éster (incluyendo ésteres de sililo y tioésteres), amida o hidrazida, que se puede hidrolizar in vivo para proporcionar el compuesto ácido carboxílico. Los profármacos para fármacos que tienen grupos funcionales diferentes de los listados antes son bien conocidos para el experto en la materia.

[0043] "Prorresto" se refiere a una forma de grupo protector que cuando se usa para enmascarar un grupo funcional en una molécula de fármaco, convierte el fármaco en un profármaco. Típicamente, el prorresto se unirá al fármaco mediante enlace o enlaces que son escindidos por medios enzimáticos o no enzimáticos in vivo.

[0044] "Grupo protector" se refiere a un grupo de átomos que cuando se unen a un grupo funcional reactivo en una molécula, enmascara, reduce o previene la reactividad del grupo funcional. Se pueden encontrar ejemplos de grupos protectores en Green y col., "Protective Groups in Organic Chemistry", (Wiley, 2ª ed. 1991) y Harrison y col., "Compendium of Synthetic Organic Methods", Vols. 1-8 (John Wiley and Sons, 1971-1996). Los grupos protectores de amino representativos incluyen, pero sin limitar, grupos formilo, acetilo, trifluoroacetilo, bencilo, benciloxicarbonilo ("CBZ"), *tert*-butoxicarbonilo ("Boc"), trimetilsililo ("TMS"), 2-trimetilsilil-etanosulfonilo ("SES"), tritilo y tritilo sustituido,

aliloxicarbonilo, 9-fluorenil-metiloxicarbonilo ("Fmoc"), nitro-veratriloxicarbonilo ("NVOC") y similares. Los grupos protectores de hidroxilo representativos incluyen, pero sin limitar, aquellos en los que el grupo hidroxilo se acila o alquila, tales como éteres de bencilo y tritilo así como éteres de alquilo, éteres de tetrahidropirano, éteres de trialkilsililo y éteres de alilo.

5

[0045] "Sustancialmente un diastereoisómero" se refiere a un compuesto que contiene 2 o más centros estereogénicos de modo que el exceso diastereoisomérico (e.d.) del compuesto es al menos 90%, preferiblemente mayor de 95%, más preferiblemente mayor de 98% y lo más preferiblemente mayor de 99%.

10 **[0046]** "Sustituido" se refiere a un grupo en el que uno o más átomos de hidrógeno se sustituyen independientemente por el mismo o diferente sustituyente o sustituyentes. En algunas realizaciones, los sustituyentes incluyen -M, -R⁶⁰, -O, =O, -OR⁶⁰, -SR⁶⁰, -S, =S, -NR⁶⁰R⁶¹, NR⁶⁰, -CF₃, -CN, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, N₂, -N₃, -S(O)₂O, -S(O)₂OH, -S(O)₂R⁶⁰, -OS(O₂)O, -OS(O)₂R⁶⁰, -P(O)(O)₂, -P(O)(OR⁶⁰)(O), -OP(O)(OR⁶⁰)(OR⁶¹), -C(O)R⁶⁰, -C(S)R⁶⁰, -C(O)OR⁶⁰, -C(O)NR⁶⁰R⁶¹, -C(O)O, -C(S)OR⁶⁰, -NR⁶²C(O)NR⁶⁰R⁶¹, -NR⁶²C(S)NR⁶⁰R⁶¹,
15 -NR⁶²C(NR⁶³)NR⁶⁰R⁶¹ y -C(NR⁶²)NR⁶⁰R⁶¹ en los que M es independientemente un halógeno; R⁶⁰, R⁶¹, R⁶² y R⁶³ son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido, u opcionalmente R⁶⁰ y R⁶¹ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido; y R⁶⁴ y R⁶⁵ son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido, u opcionalmente R⁶⁴ y R⁶⁵ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido. En otras realizaciones, los sustituyentes incluyen -M, -R⁶⁰, =O, -OR⁶⁰, -SR⁶⁰, -S, =S, -NR⁶⁰R⁶¹, =NR⁶⁰, -CF₃, -CN, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -S(O)₂R⁶⁰, -OS(O₂)O, -OS(O)₂R⁶⁰, -P(O)(O)₂, -P(O)(OR⁶⁰)(O), -OP(O)(OR⁶⁰)(OR⁶¹), -C(O)R⁶⁰, -C(S)R⁶⁰, -C(O)OR⁶⁰, -C(O)NR⁶⁰R⁶¹,
20 -C(O)O, -NR⁶²C(O)NR⁶⁰R⁶¹. En otras realizaciones más, los sustituyentes incluyen -M, -R⁶⁰, =O, -OR⁶⁰, -SR⁶⁰, -NR⁶⁰R⁶¹, -CF₃, -CN, -NO₂, -S(O)₂R⁶⁰, -P(O)(OR⁶⁰)(O), -OP(O)(OR⁶⁰)(OR⁶¹), -C(O)R⁶⁰, -C(O)OR⁶⁰, -C(O)NR⁶⁰R⁶¹, -C(O)O. En otras realizaciones más, los sustituyentes incluyen -M, -R⁶⁰, =O, -OR⁶⁰, -SR⁶⁰, -NR⁶⁰R⁶¹, -CF₃, -CN, -NO₂, -S(O)₂R⁶⁰, -OP(O)(OR⁶⁰)(OR⁶¹), -C(O)R⁶⁰, -C(O)OR⁶⁰, -C(O)O, en los que R⁶⁰, R⁶¹ y R⁶² son como se han definido antes.

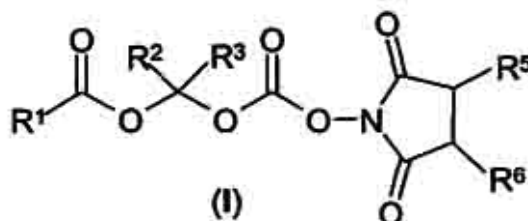
30

[0047] "Sulfonamido" por sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un radical -NR⁵³S(O)₂R⁵⁴, en el que R⁵³ es alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, heteroalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo y R⁵⁴ es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, como se definen en el presente documento. Los ejemplos
35 representativos incluyen, pero sin limitar, metanosulfonamido, bencenosulfonamido y *p*-toluenosulfonamido.

[0048] Ahora se hará referencia con detalle a realizaciones de la invención. Aunque la invención se describirá junto con estas realizaciones, se entenderá que no se pretende limitar la invención a estas realizaciones.

40 **4.2. Procedimiento de síntesis de carbonatos de 1-(aciloxi)-alquilo y N-hidroxisuccinimidilo**

[0049] En un primer aspecto, se proporciona un procedimiento para sintetizar un compuesto de carbonato de 1-(aciloxi)-alquilo y N-hidroxisuccinimidilo de fórmula (I),



45

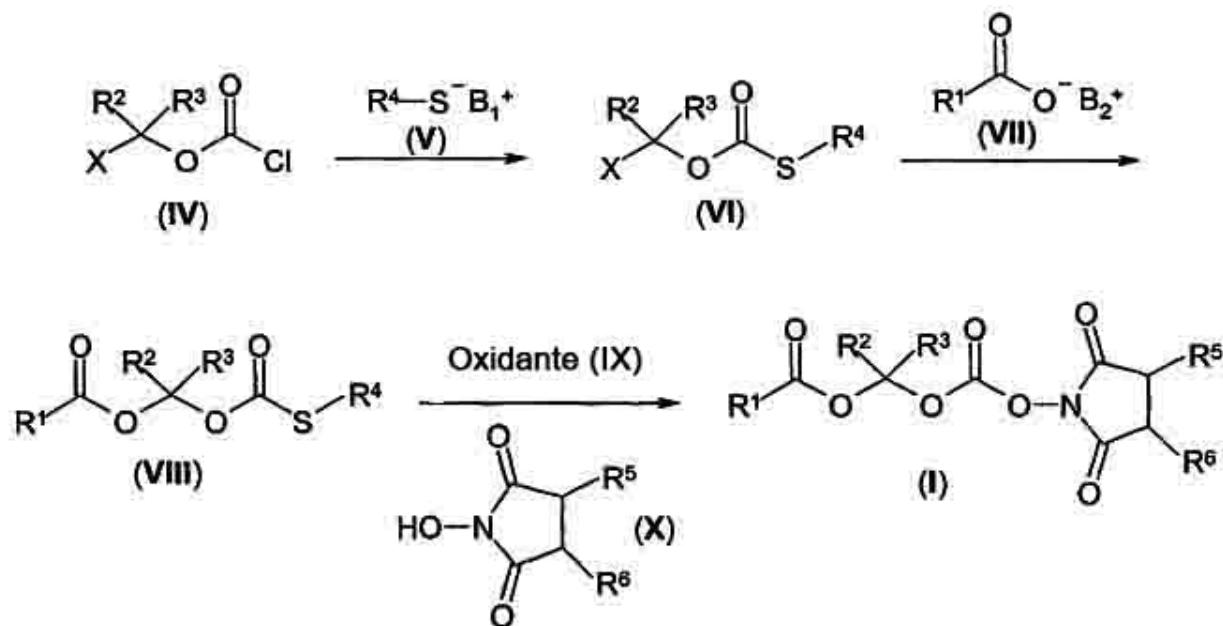
que comprende:

(i) poner en contacto un compuesto de fórmula (IV) y un compuesto de fórmula (V) para proporcionar un compuesto de fórmula (VI);

50

(ii) poner en contacto el compuesto de fórmula (VI) con un compuesto carboxilato de fórmula (VII) para proporcionar un compuesto tiocarbonato de aciloxialquilo de fórmula (VIII); y

(iii) poner en contacto el compuesto tiocarbonato de fórmula (VIII) con un oxidante (IX), en presencia de un compuesto de N-hidroxisuccinimida de fórmula (X) para proporcionar el compuesto de fórmula (I);



en el que:

10

X es Cl, Br o I;

B₁⁺ es un catión de metal alcalino, un catión de amonio cuaternario, o el ácido conjugado de una base orgánica;

15

B₂⁺ es un catión de amonio cuaternario, el ácido conjugado de una base orgánica, un catión de metal alcalino o un catión de metal alcalinotérreo;

R¹ es alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo,

20

heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido;

R² y R³ son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, carbamoilo, carbamoilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o

25

heteroarilalquilo sustituido, u opcionalmente, R² y R³ junto con el átomo al que están unidos forman un anillo de cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido;

R⁴ es alquilo C₁₋₄, fenilo, fenilo sustituido o fenilalquilo C₇₋₉;

30

R⁵ y R⁶ son independientemente hidrógeno, acilamino, aciloxi, alcoxicarbonilamino, alcoxicarboniloxi, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, carbamoiloxi, dialquilamino, heteroarilo, hidroxi, sulfonamido, u opcionalmente, R⁵ y R⁶ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo sustituido, o arilo sustituido.

35

[0050] En algunas realizaciones, X es Cl.

[0051] En algunas otras realizaciones, R¹ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, fenilo sustituido y fenilalquilo C₇₋₉. En otras realizaciones, R¹ es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, pentilo, isopentilo, *sec*-pentilo, neopentilo, 1,1-dietoxietilo, 1,1-dietoxietilo, fenilo, 4-metoxifenilo, bencilo, fenetilo, estirilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. En otras realizaciones más, R¹ es metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, *sec*-pentilo, neopentilo, 1,1-dietoxietilo, fenilo o ciclohexilo.

[0052] En otras realizaciones más, R² y R³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcocarbonilo, alcocarbonilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, carbamoilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalcoxycarbonilo, cicloalcoxycarbonilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo y heteroarilalquilo sustituido. En otras realizaciones más, R² y R³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido, alcocarbonilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalcoxycarbonilo C₃₋₆, fenilo, fenilo sustituido y fenilalquilo C₇₋₉. En algunas realizaciones más, R² y R³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, ciclopentilo, ciclohexilo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, ciclohexiloxycarbonilo, fenilo, bencilo y fenetilo. En otra realización más, R² es hidrógeno, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, fenilo o ciclohexilo y R³ es hidrógeno. En otras realizaciones más, R² es metilo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo o ciclohexiloxycarbonilo y R³ es metilo. En otras realizaciones más, R² y R³ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido. En otras realizaciones más, R² y R³ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

[0053] En otras realizaciones más, R⁴ es alquilo C₁₋₄, fenilo, fenilo sustituido o fenilalquilo C₇₋₉. En otras realizaciones más, R⁴ es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, fenilo, 4-metoxifenilo, 4-metil-fenilo o bencilo.

[0054] En otras realizaciones más, R⁵ y R⁶ son independientemente hidrógeno, acilamino, aciloxi, alcocarbonilamino, alcocarboniloxi, alcoxí, alcoxí sustituido, carbamoiloxi, dialquilamino, hidroxí, sulfonamido u opcionalmente, R⁵ y R⁶ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo sustituido o arilo sustituido. En otras realizaciones más, R⁵ y R⁶ son ambos hidrógeno. En otras realizaciones más, R⁵ y R⁶ son cada uno aciloxi, alcocarboniloxi, alcoxí, carbamoiloxi o hidroxí. En otras realizaciones más, R⁵ y R⁶ son ambos acetoxi, isobutiroiloxi, pivaloiloxi, benzoiloxi, benzoiloxi sustituido con alquilo C₁₋₄, metoxi o benciloxi. En otras realizaciones más, R⁵ y R⁶ son ambos benzoiloxi. En otras realizaciones más, R⁵ es acilamino, aciloxi, alcocarbonilamino, alcocarboniloxi, alcoxí, alcoxí sustituido, carbamoiloxi, dialquilamino, hidroxí, o sulfonamido y R⁶ es hidrógeno. En otras realizaciones más, R⁵ y R⁶ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de ciclohexilo 1,2-disustituido o fenilo 1,2-disustituido.

[0055] En otras realizaciones más, R¹ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, fenilo sustituido y fenilalquilo C₇₋₉, R² y R³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcocarbonilo, alcocarbonilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, carbamoilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalcoxycarbonilo, cicloalcoxycarbonilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo y heteroarilalquilo sustituido, R⁴ es alquilo C₁₋₄, fenilo, fenilo sustituido o fenilalquilo C₇₋₉, y R⁵ y R⁶ son independientemente hidrógeno, acilamino, aciloxi, alcocarbonilamino, alcocarboniloxi, alcoxí, alcoxí sustituido, carbamoiloxi, dialquilamino, hidroxí, sulfonamido u opcionalmente, R⁵ y R⁶ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo sustituido o arilo sustituido. En otras realizaciones más, R¹ es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, pentilo, isopentilo, *sec*-pentilo, neopentilo, 1,1-dietoxietilo, 1,1-dietoxietilo, fenilo, 4-metoxifenilo, bencilo, fenetilo, estirilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, R² es hidrógeno, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, fenilo o ciclohexilo, R³ es hidrógeno, R⁴ es metilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, fenilo, 4-metoxifenilo, 4-metilfenilo o bencilo, y R⁵ y R⁶ son cada uno aciloxi, alcocarboniloxi, alcoxí, carbamoiloxi o hidroxí. En otras realizaciones más, R¹ es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, pentilo, isopentilo, *sec*-pentilo, neopentilo, 1,1-dietoxietilo, 1,1-dietoxietilo, fenilo, 4-metoxifenilo, bencilo, fenetilo, estirilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, R² es hidrógeno, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, fenilo o ciclohexilo, R³ es hidrógeno, R⁴ es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, fenilo, 4-metoxifenilo, 4-metilfenilo o bencilo, y R⁵ y R⁶ son ambos hidrógeno, acetoxi, isobutiroiloxi, pivaloiloxi, benzoiloxi, benzoiloxi sustituido con alquilo C₁₋₄, metoxi o benciloxi. En otras realizaciones más, R¹ es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, pentilo, isopentilo, *sec*-pentilo, neopentilo, 1,1-dietoxietilo, 1,1-dietoxietilo, fenilo, 4-metoxifenilo, bencilo, fenetilo, estirilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, R² es hidrógeno, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo,

- isobutilo, *sec*-butilo, fenilo o ciclohexilo, R³ es hidrógeno, R⁴ es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, fenilo, 4-metoxifenilo, 4-metilfenilo o bencilo, R⁵ es acilamino, aciloxi, alcoxicarbonilamino, alcoxicarboniloxi, alcoxi, alcoxi sustituido, carbamoiloxi, dialquilamino, hidroxilo, o sulfonamido y R⁶ es hidrógeno. En otras realizaciones más, R¹ es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, pentilo, isopentilo, *sec*-pentilo, neopentilo, 1,1-dimetoxietilo, 1,1-dietoxietilo, fenilo, 4-metoxifenilo, bencilo, fenetilo, estirilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, R² es hidrógeno, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, fenilo o ciclohexilo, R³ es hidrógeno, R⁴ es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, fenilo, 4-metoxifenilo, 4-metilfenilo o bencilo y R⁵ y R⁶ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de ciclohexilo 1,2-disustituido o fenilo 1,2-disustituido.
- 10 **[0056]** En algunas realizaciones, R¹ es isopropilo, R² es metilo, R³ es hidrógeno, R⁴ es metilo, etilo o *terc*-butilo, y R⁵ y R⁶ son cada uno hidrógeno. En otras realizaciones, R¹ es isopropilo, R² es isopropilo, R³ es hidrógeno, R⁴ es metilo, etilo o *terc*-butilo, y R⁵ y R⁶ son cada uno benzoiloxi. En otras realizaciones más, R¹ es isopropilo, R² es isopropilo, R³ es hidrógeno, R⁴ es metilo, etilo o *terc*-butilo, y R⁵ y R⁶ son cada uno isobutiroiloxi. En otras realizaciones más, R¹ es isopropilo, R² es isopropilo, R³ es hidrógeno, R⁴ es metilo, etilo o *terc*-butilo, y R⁵ y R⁶ son cada uno pivaloiloxi. En otras realizaciones más, R¹ es isopropilo, R² es isopropilo, R³ es hidrógeno, R⁴ es metilo, etilo o *terc*-butilo, y R⁵ y R⁶ son cada uno benzoiloxi sustituido con alquilo C₁₋₄.
- 15 **[0057]** En algunas realizaciones, R² y R³ en el compuesto de fórmula (I) son diferentes, de modo que el átomo de carbono al que están unidos R² y R³ es un centro estereogénico. En otras realizaciones, el compuesto de fórmula (X) es quiral y no racémico.
- [0058]** En algunas realizaciones, R⁵ y R⁶ en el compuesto de fórmula (X) son cada uno benzoiloxi, la estereoquímica en el carbono al que está unido R⁵ es de configuración R y la estereoquímica en el carbono al que está unido R⁶ es de configuración R. En otras realizaciones, R⁵ y R⁶ en el compuesto de fórmula (X) son cada uno benzoiloxi, la estereoquímica en el carbono al que está unido R⁵ es de configuración S y la estereoquímica en el carbono al que está unido R⁶ es de configuración S.
- 25 **[0059]** En algunas realizaciones, R⁵ y R⁶ en el compuesto de fórmula (X) son cada uno isobutiroiloxi, la estereoquímica en el carbono al que está unido R⁵ es de configuración R y la estereoquímica en el carbono al que está unido R⁶ es de configuración R. En otras realizaciones, R⁵ y R⁶ en el compuesto de fórmula (X) son cada uno isobutiroiloxi, la estereoquímica en el carbono al que está unido R⁵ es de configuración S y la estereoquímica en el carbono al que está unido R⁶ es de configuración S.
- 30 **[0060]** En algunas realizaciones, R⁵ y R⁶ en el compuesto de fórmula (X) son cada uno pivaloiloxi, la estereoquímica en el carbono al que está unido R⁵ es de configuración R y la estereoquímica en el carbono al que está unido R⁶ es de configuración R. En otras realizaciones del procedimiento para sintetizar un compuesto de fórmula (I), R⁵ y R⁶ en el compuesto de fórmula (X) son cada uno pivaloiloxi, la estereoquímica en el carbono al que está unido R⁵ es de configuración S y la estereoquímica en el carbono al que está unido R⁶ es de configuración S.
- 35 **[0061]** En algunas realizaciones, R⁵ y R⁶ en el compuesto de fórmula (X) son cada uno benzoiloxi sustituido con alquilo C₁₋₄, la estereoquímica en el carbono al que está unido R⁵ es de configuración R y la estereoquímica en el carbono al que está unido R⁶ es de configuración R. En otras realizaciones, R⁵ y R⁶ en el compuesto de fórmula (X) son cada uno benzoiloxi sustituido con alquilo C₁₋₄, la estereoquímica en el carbono al que está unido R⁵ es de configuración S y la estereoquímica en el carbono al que está unido R⁶ es de configuración S.
- 40 **[0062]** En otras realizaciones, R² y R³ en el compuesto de fórmula (I) son diferentes y el compuesto comprende sustancialmente un diastereoisómero.
- 45 **[0063]** En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) es sustancialmente un diastereoisómero, en el que R¹ es isopropilo, R² es isopropilo, R³ es hidrógeno, R⁴ es metilo, etilo o *terc*-butilo, R⁵ y R⁶ son cada uno benzoiloxi, la estereoquímica en el carbono al que están unidos R² y R³ es de configuración S, la estereoquímica en el carbono al que está unido R⁵ es de configuración R, y la estereoquímica en el carbono al que está unido R⁶ es de configuración R. En otras realizaciones, el compuesto de fórmula (I) es sustancialmente un diastereoisómero, en el que R¹ es isopropilo, R² es isopropilo, R³ es hidrógeno, R⁴ es metilo, etilo o *terc*-butilo, R⁵ y R⁶ son cada uno benzoiloxi, la estereoquímica en el carbono al que están unidos R² y R³ es de configuración R, la estereoquímica en el carbono al que está unido R⁵ es de configuración S, y la estereoquímica en el carbono al que está unido R⁶ es de configuración S.
- 50 **[0063]** En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) es sustancialmente un diastereoisómero, en el que R¹ es isopropilo, R² es isopropilo, R³ es hidrógeno, R⁴ es metilo, etilo o *terc*-butilo, R⁵ y R⁶ son cada uno benzoiloxi, la estereoquímica en el carbono al que están unidos R² y R³ es de configuración R, la estereoquímica en el carbono al que está unido R⁵ es de configuración S, y la estereoquímica en el carbono al que está unido R⁶ es de configuración S.
- 55 **[0063]** En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) es sustancialmente un diastereoisómero, en el que R¹ es isopropilo, R² es isopropilo, R³ es hidrógeno, R⁴ es metilo, etilo o *terc*-butilo, R⁵ y R⁶ son cada uno benzoiloxi, la estereoquímica en el carbono al que están unidos R² y R³ es de configuración R, la estereoquímica en el carbono al que está unido R⁵ es de configuración S, y la estereoquímica en el carbono al que está unido R⁶ es de configuración S.

- [0064]** En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) es sustancialmente un diastereoisómero, en el que R^1 es isopropilo, R^2 es isopropilo, R^3 es hidrógeno, R^4 es metilo, etilo o *terc*-butilo, R^5 y R^6 son cada uno isobutiroiloxi, la estereoquímica en el carbono al que están unidos R^2 y R^3 es de configuración S, la estereoquímica en el carbono al que está unido R^5 es de configuración S, y la estereoquímica en el carbono al que está unido R^6 es de configuración S. En otras realizaciones, el compuesto de fórmula (I) es sustancialmente un diastereoisómero, en el que R^1 es isopropilo, R^2 es isopropilo, R^3 es hidrógeno, R^4 es metilo, etilo o *terc*-butilo, R^5 y R^6 son cada uno isobutiroiloxi, la estereoquímica en el carbono al que están unidos R^2 y R^3 es de configuración R, la estereoquímica en el carbono al que está unido R^5 es de configuración R, y la estereoquímica en el carbono al que está unido R^6 es de configuración R.
- [0065]** En algunas realizaciones, B_1^+ de fórmula (V) es un catión de metal alcalino. En otras realizaciones, B_1^+ es un ion litio, sodio o potasio. En otras realizaciones más, B_1^+ es un ion sodio.
- [0066]** En algunas realizaciones, B_1^+ es un catión amonio cuaternario. En otras realizaciones, B_1^+ es un catión tetrametilamonio, tetraetilamonio o tetrabutilamonio. En otras realizaciones más, B_1^+ es el ácido conjugado de una base orgánica. En otras realizaciones más, B_1^+ es el ácido conjugado de trietilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, dimetilisopropilamina, N-metilmorfolina, N-metilpirrolidina, N-metilpiperidina, piridina, 2-metilpiridina, 2,6-dimetilpiridina, 4-dimetilaminopiridina, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, o 1,5-diazabicyclo[4.3.0]undec-7-eno, más preferiblemente, B_1^+ es un catión trietilamonio, diisopropiletilamonio, N-metilmorfolinio o piridinio.
- [0067]** En algunas realizaciones, se usa un disolvente en la primera etapa del procedimiento anterior. Los disolventes útiles en la etapa (i) incluyen, pero sin limitar, diclorometano, dicloroetano, cloroformo, tolueno, tetrahidrofurano, dioxano, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidinona, dimetilsulfóxido, piridina, acetato de etilo, acetonitrilo, éter de metilo y *terc*-butilo, agua o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el disolvente es diclorometano, tolueno, tetrahidrofurano, piridina, éter de metilo y *terc*-butilo, agua o combinaciones de los mismos. En otras realizaciones, el disolvente es diclorometano, agua o combinaciones de los mismos. En otras realizaciones más, el disolvente es una mezcla bifásica de diclorometano y agua. En otras realizaciones más, el disolvente es una mezcla bifásica de diclorometano y agua que contiene de aproximadamente 0,001 equivalentes a aproximadamente 0,1 equivalentes de un catalizador de transferencia de fase. En otras realizaciones más, el catalizador de transferencia de fase es una sal de tetraalquilamonio, más preferiblemente una sal de tetrabutilamonio.
- [0068]** En algunas realizaciones, la etapa (i) se lleva a cabo a una temperatura entre aproximadamente -20°C y aproximadamente 25°C . En otras realizaciones, la etapa (i) se lleva a cabo a una temperatura entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 25°C .
- [0069]** En algunas realizaciones, B_2^+ en la sal de carboxilato de fórmula (VII) es un catión de amonio cuaternario. En otras realizaciones, B_2^+ es un catión tetrametilamonio, tetraetilamonio o tetrabutilamonio.
- [0070]** En algunas realizaciones, B_2^+ es el ácido conjugado de una base orgánica. En otras realizaciones, B_2^+ es el ácido conjugado de trietilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, dimetilisopropilamina, N-metilmorfolina, N-metilpirrolidina, N-metilpiperidina, piridina, 2-metilpiridina, 2,6-dimetilpiridina, 4-dimetilaminopiridina, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno o 1,5-diazabicyclo[4.3.0]undec-7-eno. En otras realizaciones más, B_2^+ es un catión trietilamonio, diisopropiletilamonio, N-metilmorfolinio o piridinio.
- [0071]** En algunas realizaciones, B_2^+ es un catión de metal alcalino. En otras realizaciones, B_2^+ es un ion de litio, sodio o potasio.
- [0072]** En algunas realizaciones, se usa un disolvente en la etapa (ii) del procedimiento anterior. Los disolventes útiles en la segunda etapa incluyen, pero sin limitar, tetrahidrofurano, dioxano, diclorometano, dicloroetano, cloroformo, tolueno, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidinona, dimetilsulfóxido, piridina, acetato de etilo, acetonitrilo, éter de metilo y *terc*-butilo, metanol, etanol, isopropanol, *terc*-butanol, agua o sus combinaciones. En algunas realizaciones, el disolvente es tetrahidrofurano, dioxano, diclorometano, tolueno, piridina, éter de metilo y *terc*-butilo, metanol, etanol, iso-propanol, agua o sus combinaciones. En otras realizaciones, el disolvente es tetrahidrofurano. En otras realizaciones más, el disolvente usado en la etapa (ii) del procedimiento anterior es el ácido conjugado del compuesto de fórmula (VII).
- [0073]** En algunas realizaciones, la etapa (ii) se lleva a cabo a una temperatura entre aproximadamente -20°C y

aproximadamente 100°C. En otras realizaciones, la etapa (ii) se lleva a cabo a una temperatura entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 25°C. En otras realizaciones más, la etapa (ii) se lleva a cabo a una temperatura entre aproximadamente 25°C y aproximadamente 80°C.

- 5 **[0074]** En otras realizaciones, el oxidante (IX) es un peroxiácido, un peróxido, ozono u oxígeno. En otras realizaciones, el oxidante (IX) es una cantidad estequiométrica o catalítica de un compuesto de metal de transición. En otras realizaciones más, el oxidante (IX) es un peroxiácido, un peróxido, ozono u oxígeno con una cantidad catalítica de un compuesto de metal de transición.
- 10 **[0075]** Los peroxiácidos adecuados incluyen, pero sin limitar, ácido peroxiacético, ácido *m*-cloroperoxibenzoico, ácido peroxitrifluoroacético, ácido peroxidifluoroacético, ácido peroxifluoroacético, ácido peroxitricloroacético, ácido peroxidicloroacético, ácido peroxicloroacético, ácido peroxitribromoacético, ácido peroxidibromoacético, ácido peroxibromoacético, ácido peroxiclorodifluoroacético, ácido peroxipentafluoropropionico, ácido peroxibenzoico, ácido *p*-fluoroperoxibenzoico, ácido pentafluoroperoxibenzoico, ácido *p*-trifluoroperoxibenzoico, *o*-nitroperoxibenzoico
- 15 ácido, ácido *m*-nitroperoxibenzoico, ácido *p*-nitroperoxibenzoico, ácido 3,5-dinitroperoxibenzoico, ácido monoperoxisuccínico, ácido monoperoximaleico, ácido monoperoxi-*o*-ftálico, ácido peroxitrifluorometanosulfónico, ácido peroximetanosulfónico, ácido *p*-toluenoperoxisulfónico, ácido peroxibencenosulfónico y sales de los mismos. En algunas realizaciones, el peroxiácido es ácido peroxiacético, ácido *m*-cloroperoxibenzoico, ácido monoperoxi-*o*-ftálico, ácido monoperoximaleico, ácido peroxitrifluoroacético o sales de los mismos. En otras realizaciones, el
- 20 peroxiácido es ácido peroxiacético, ácido *m*-cloroperoxibenzoico, monoperoxi-*o*-ftalato de magnesio o sales de los mismos.

[0076] En algunas realizaciones el peroxiácido se sintetiza poniendo en contacto complejo de urea-peróxido de hidrógeno con un anhídrido de ácido. En otras realizaciones, el peroxiácido se sintetiza poniendo en contacto

25 complejo de urea-peróxido de hidrógeno con anhídrido maleico.

[0077] En algunas realizaciones, la relación molar de oxidante (IX) a tiocarbonato (VIII), es entre aproximadamente 10:1 y aproximadamente 1:1. En otras realizaciones, la relación molar de oxidante (IX) a tiocarbonato (VIII), la relación molar de oxidante (IX) a tiocarbonato (VIII), es entre aproximadamente 3:1 y aproximadamente 1:1. En otras

30 realizaciones más, la relación molar de anhídrido de ácido al complejo de urea-peróxido de hidrógeno es entre aproximadamente 6:1 y aproximadamente 1:1.

[0078] En algunas realizaciones, se usa un disolvente en la tercera etapa del procedimiento anterior. Los disolventes útiles en la etapa (iii) incluyen, pero sin limitar, acético ácido, diclorometano, dicloroetano, cloroformo, acetato de etilo, tolueno, clorobenceno, xileno, acetonitrilo, éter de metilo y *terc*-butilo, ciclohexano o combinaciones

35 de los mismos. En algunas realizaciones, el disolvente es acético ácido, diclorometano, dicloroetano o combinaciones de los mismos.

[0079] En algunas realizaciones, la etapa (iii) se lleva a cabo a una temperatura entre aproximadamente -20°C y

40 aproximadamente 80°C. En otras realizaciones, la etapa (iii) se lleva a cabo a una temperatura entre aproximadamente -20°C y aproximadamente 25°C. En otras realizaciones más, la etapa (iii) se lleva a cabo a una temperatura entre aproximadamente 25°C y aproximadamente 60°C.

[0080] En algunas realizaciones de la etapa (iii), la reacción se lleva a cabo en presencia de una base inorgánica.

45 En algunas realizaciones, la base inorgánica es una sal de bicarbonato de metal alcalino o carbonato de metal alcalino. En otras realizaciones, la base inorgánica es bicarbonato de sodio.

[0081] En algunas realizaciones de la etapa (iii), la reacción se lleva a cabo en presencia de una base orgánica. En algunas realizaciones, la base orgánica es trietilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, dimetilisopropilamina, N-metilmorfolina, N-metilpirrolidina, N-metilpiperidina, piridina, 2-metilpiridina, 2,6-dimetilpiridina, 4-dimetilaminopiridina, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno o 1,5-diazabicyclo[4.3.0]undec-7-eno. En otras

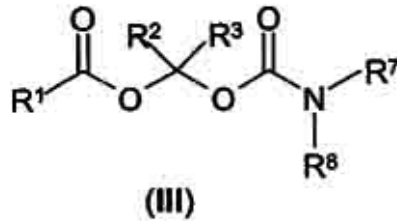
50 realizaciones, la base orgánica es trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina o piridina.

[0082] En otras realizaciones de la etapa (iii), la reacción se lleva a cabo en ausencia de una base.

55

4.3. Procedimiento de síntesis de carbamatos de 1-(aciloxi)-alquilo

[0083] En otro aspecto, se proporciona un procedimiento de síntesis de un carbamato de 1-(aciloxi)-alquilo de fórmula (III):



que comprende:

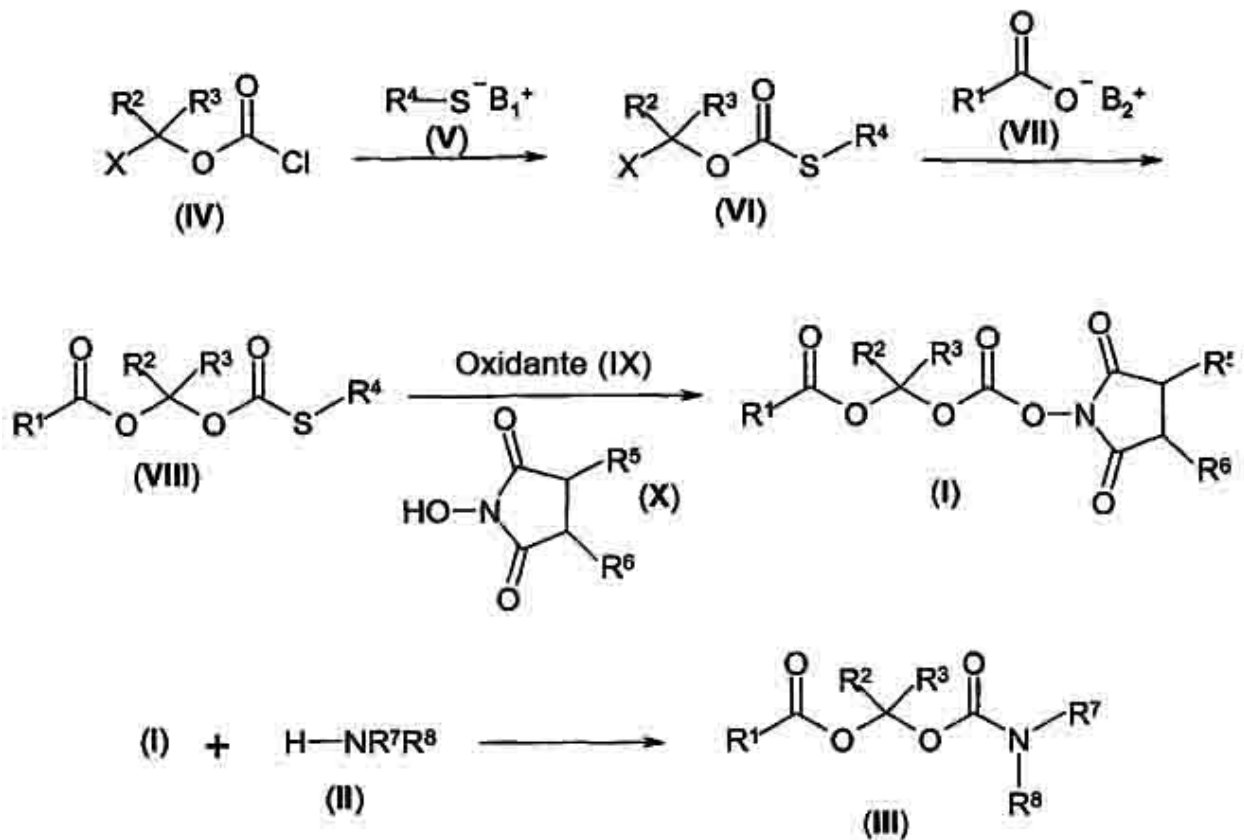
5

(i) poner en contacto un compuesto de fórmula (IV) y un compuesto de fórmula (V) para proporcionar un compuesto de fórmula (VI);

10 (ii) poner en contacto el compuesto de fórmula (VI) con un compuesto carboxilato de fórmula (VII) para proporcionar un compuesto tiocarbonato de aciloxialquilo de fórmula (VIII); y

(iii) poner en contacto el compuesto tiocarbonato de fórmula (VIII) con un oxidante (IX), en presencia de un compuesto de N-hidroxisuccinimida de fórmula (X) para proporcionar el compuesto de fórmula (I); y

15 (iv) poner en contacto el compuesto de fórmula (I) con un fármaco que contenga amina primaria o secundaria de fórmula (II) para proporcionar un compuesto de fórmula (III), o una sal, hidrato o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable;



20

en el que HNR⁷R⁸ es un fármaco que contiene amina primaria o secundaria, y cada uno de X, B₁⁺, B₂⁺ y R¹ a R⁶ son

como se describen en la sección 4.2.

[0084] Se han descrito realizaciones de ejemplo de X, B₁⁺, B₂⁺, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ en la sección 4.2, anterior. Las condiciones de reacción de ejemplo para las primeras tres etapas del procedimiento anterior (es decir, relación molar de reaccionantes, temperatura de reacción, disolventes, etc.) también se han descrito en la sección 4.2 anterior.

[0085] Los expertos en la materia apreciarán que las siguientes realizaciones, a continuación, se refieren a este procedimiento de síntesis de un compuesto carbamato de 1-(aciloxi)-alquilo de fórmula (III).

10

[0086] Los ejemplos de fármacos HNR⁷R⁸ que contienen grupos amina primaria o secundaria incluyen, pero sin limitar, acebutalol, albuterol, alprenolol, atenolol, bunolol, bupropión, butopamina, butoxamina, carbuterol, cartelolol, colterol, deterenol, dexpropanolol, diacetolol, dobutamina, exaprolol, exprenolol, fenoterol, feniripol, labotolol, levobunolol, metolol, metaproterenol, metoprolol, nadolol, pamatolol, penbutalol, pindolol, pirbuterol, practolol, 15 prenatalterol, primidolol, prizidilol, procateterol, propanolol, quinterenol, rimiterol, ritodrina, solotol, soterenol, sulfiniolol, sulfinterol, sulictidil, tazaolol, terbutalina, timolol, tiprenolol, tipridilo, tolamolol, tiabendazol, albendazol, albutoína, alendronato, alinidina, alizaprida, amilorida, aminorex, aprinocid, cambendazol, cimetidina, cisaprida, clonidina, ciclobenzadol, delavirdina, efegatrán, etintidina, fenbendazol, fenmetazol, flubendazol, fludorex, gabapentina, icadronato, lobendazol, mebendazol, metazolina, metoclopramida, metilfenidato, mexiletina, neridronato, nocodazol, 20 oxfendazol, oxibendazol, oxmetidina, pamidronato, parbendazol, pramipexol, prazosina, pregabalina, procainamida, ranitidina, tetrahidrazolina, tiamenidina, tinazolina, tiotidina, tocainida, tolazolina, tramazolina, xilometazolina, dimetoxifenetilamina, n-[3(R)-[2-(piperidin-4-il)etil]-2-piperidona-1-il]acetil-3(R)-metil-β-alanina, adrenolona, aletamina, amidefrina, anfetamina, aspartamo, bametán, betahistina, carbidopa, clorprenalina, clortermina, dopamina, L-dopa, eprinefrina, etriptamina, fenfluramina, metildopamina, norepinefrina, enviroxima, nifedipina, 25 nimodipina, triamtereno, ácido pipedémico y compuestos similares, ácido 1-etil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-7-(1-piperazinil)-1,8-naftiridina-3-carboxílico y ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-7-(piperazinil)-3-quinolinacarboxílico, teprubicina, desoxiespergualina, seglitida, nebracetam, benanomicina B, eremomicina, trazarina, tosufloxacin, baogongteng A, angiopeptina, boholmicina, ravidomicina, tageflar, orienticinas, amfotericina B, tiamdipina, doxorubicina, lisobactina, mofegilina, octreotida, oxolida, amikacina, fosfolina, nuvanil, cispentacina, 30 clorotetaina, remacemida, ramoplaninas, jantinomicinas, mersacidina, droxidopa, helvecardina A, helvecardina B, rilmafazona, vigabatrina, amlodipina, (R)-(+)-amlodipina, mideplanina, milnaciprán, pranedipina, olradipina, desoximetilespergualina, fudosteína, trovafloxacin, ceranapril, restricticina, idarubicina, arbekacina, giracodazol, poststatina, pazufloxacin, D-cicloserina, ovotiol A, ceftizoxima, icatibant, p-yodorubidazona, aladapcina, dalargina, seproxetina, pradimicina E, pradimicina FA-2, tafenoquina, sampatrilat, ruboxilo, dactimicina, alatrofloxacin, 35 galarubicina, metaraminol, exatecán, escualamina, paromomicina, leustroducsina A, leustroducsina B, leustroducsina C, lanicemina, azoxibacilina, tetrafibricina, pixantrona, ziconotida, garomefrina, espinorfina, doripenem, alestramustina, seraspenida, safingol, ácido aminolevulínico, pelagiomicina C, estiloguanidina, L-4-oxalisina, eglumegad, rodopeptinas, micestericina E, midaxifilina, anisperimus, lagatida, ibutamoreno, oritavancina, ecenofloxacin, metirosina, metildopa, baclofeno, tranilcipromina, micronomicina, zorubicina, epirubicina, gilatida, 40 epitalon, cistamina, pluraflavina A, pluraflavina B, pasireotido, caprazamicina, barusibán, episulosina, 21-aminoepotilona B, capsavanil, olcegepant, sulfostina, loboformina A, papuamida A, papuamida B, cistocina, desoxinegamicina, galnona, piloricidina B, brasilicardina A, neramexano, kaitocefalina, icofungipeno, alisquireno, capromorelina, histaprodifeno, donitriptano, cambrescidinas, tipifarnib, tabimorelina, belactosina A, belactosina C, circinamida, targinina, sulfazocina, nepicastat, oseltamivir, hidrostatina A, butabindida, netamiftida, memantina, 45 fluvoxamina, deferroxamina, ácido tranexámico, fortimicina A, cefaclor, lisinopril, ubestatina, cefminox, aspoxicilina, cefcanel, daloxato de cefcanel, olamufloxacin, R-(+)-aminoindana, gemifloxacin, kahalalida F, palauamina, examorelina, leustroducsina H, sabarubicina, amifostina, L-homotiocitruilina, L-tiocitruilina, impentamina, neboglamina, amselamina, cetefloxacin, ciclotialidina, fluvirucina B2, loracarbef, cefprozil, esperabilina, milacainida, avizafona, α-metiltriptofano, citaramicina, lanomicina, decaplanina, eflornitina, L-histidinol, tuftsina, kanamicina, 50 amtamina, sitafloxacin, leurubicin, amantadina, isodoxorubicina, gludopa, bactobolina, esafloxacin, tabilautida, lazabemida, enalquireno, amrubicina, daunorubicina, mureidomicinas, piridazomicina, cimaterol, (+)-isamoltán, N-desmetilmilamelina, noberastina, fosopamina, adaprolol, pradimicina B, amosulalol, xamoterol, boholmicina, risotilida, indeloxazina, denopamina, parodilol, utibapril, nardeterol, biemnina, sparfloxacin, sibanomicina, tianeptina, oberadilol, metoctramina, sezolamida, anabasina, zilpaterol, zabiciprilat, enkastinas, ulifloxacin, (+)-sotalol, 55 desoxinojirimicina, altromicina A, altromicina C, dorzolamida, fepadinol, delapril, ciprofloxacin, balofloxacin, mepindolol, berlafenona, ramipril, dopexamina, dilevalol, (-)-neбиволol, duramicina, enalapril, meluadrina, zelandopam, voglibosa, sertralina, carvedilol, pafenolol, paroxetina, fluoxetina, fendioxan, salmeterol, solpecainol, repinotano, bambuterol, safinamida, tilisolol, 7-oxostausporina, caldaret, sertralina, cilzapril, benazeprilo; prisotinol, gatifloxacin, ovotiol B, adaprolol, tienoxolol, fluparoxán, alprenoxima, efegatrán, pradimicina, salbostatina,

ersentilida, (S)-norempomamilo, esperamicina A1, batoprazina, ersentilida, osutidina, quinapril, dihidrexidina, argiopina, pradimicina D, frovatriptán, hispidospermidina, silodosina, michelamina B, sibenadet, tetrindol, talibegrón, topixantrona, nortopixantrona, tecalcet, buteranol, α -metilepinefrina, nornicotina, tiofedrina, lenapenem, imidapril, epibatidina, premafloxacina, socorromicina, trandolapril, tamsulosina, diritromicina, inogatrán, vicenistatina, immepir, 5 immepip, balanol, orbifloxacina, maropitant, dabelotina, lerisetron, ertapenem, nolomirol, moxifloxacina, vofopitant, halofuginona, melagatrán, ximelagatrán, fasudil, isofagomina, pseudoefedrina, propafenona, celiprolol, carteolol, penbutolol, labetalol, acebutolol, reproterol, rimoterol, amoxapina, maprotilina, viloxazina, protriptilina, nortriptilina, desipramina, oxprenolol, propranolol, ketamina, butofilolol, flecainida, tulobuterol, befunolol, in mucilina-H, vestipitant, cinacalcet, lapatinib, desloratadina, ladostigil, vildagliptina, tulatromicina B, becampanel, salbutamol, delucemina, 10 solabegrón, paroxetina, gaboxadol, telavancina, ralfinamida, tomoxetina, dalbavancina, elarofibán, ferulinolol, fenoldopam, sumanirol, sarizotán, brinzolamida, pradofloxacina, garenoxacina, reboxetina, ezlopitant, palindore, neбивolol, dinapsolina, proxodolol, repinotán, demexiptilina, mitoxantrona, norfloxacina, dilevalol, nipradilol, esmolol, ibopamina, troxipida, arotinolol, formoterol, bopindolol, cloranolol, mefloquina, perindopril, mabuterol, bisoprolol, bevantolol, betaxolol, tertatolol, enoxacina, lotrafibán, moxipiril, droxinavir, adrogolida, alniditán, tigeciclina, 15 lubazodona, meropenem, temocapril, napsamicinas, (-)-cicloprolol, ecteinascidinas, alprafenona, landiolol, tirofibán, noberastina, rasagilina, setazindol, picumeterol, arbutamina, mecamilamina, delfaprazina, imidapril, midafotel, manzaminas, binospirona, duloxetina, litoxetina. Otros fármacos HNR⁷R⁸ con amina primaria o secundaria se describen en diferentes compendios accesibles para los expertos en la materia, tales como por ejemplo, el Merck Index, 13^a edición, 2001 o the Physicians Desk Reference, 59^a edición, 2005. Por consiguiente, los fármacos 20 HNR⁷R⁸ con amina primaria o secundaria descritos en referencias tales como estas, véase antes, están dentro del ámbito de la presente descripción.

[0087] En algunas realizaciones, HNR⁷R⁸ es alendronato, amifostina, rac-baclofeno, R-baclofeno, carbidopa, clonidina, ciprofloxacina, cisaprida, daunorubicina, doxorubicina, fenoldopam, fenoterol, gabapentina, gentamicina, 25 kanamicina, levodopa, meropenem, metazolina, neomicina, pamidronato, pregabalina, tobramicina, trovafloxacina o vigabatrina. En otras realizaciones, HNR⁷R⁸ es gabapentina. En otras realizaciones más, HNR⁷R⁸ es R-baclofeno. En otras realizaciones más, HNR⁷R⁸ es un análogo de GABA como se define en el presente documento.

[0088] En algunas realizaciones, R² y R³ en el compuesto de fórmula (III) son diferentes, de modo que el átomo de 30 carbono al que están unidos R² y R³ es un centro estereogénico.

[0089] En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (X) es quiral y no racémico.

[0090] En algunas realizaciones, R⁵ y R⁶ en el compuesto de fórmula (X) son cada uno benzoiloxi, la 35 estereoquímica en el carbono al que está unido R⁵ es de configuración R y la estereoquímica en el carbono al que está unido R⁶ es de configuración R. En otras realizaciones, R⁵ y R⁶ en el compuesto de fórmula (X) son cada uno benzoiloxi, la estereoquímica en el carbono al que está unido R⁵ es de configuración S, y la estereoquímica en el carbono al que está unido R⁶ es de configuración S.

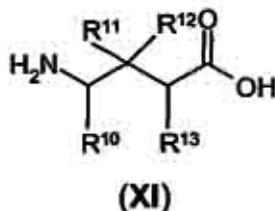
[0091] En algunas realizaciones, R⁵ y R⁶ en el compuesto de fórmula (X) son cada uno isobutiroiloxi, la 40 estereoquímica en el carbono al que está unido R⁵ es de configuración R y la estereoquímica en el carbono al que está unido R⁶ es de configuración R. En otras realizaciones, R⁵ y R⁶ en el compuesto de fórmula (X) son cada uno isobutiroiloxi, la estereoquímica en el carbono al que está unido R⁵ es de configuración S y la estereoquímica en el carbono al que está unido R⁶ es de configuración S.

[0092] En algunas realizaciones, R⁵ y R⁶ en el compuesto de fórmula (X) son cada uno pivaloiloxi, la 45 estereoquímica en el carbono al que está unido R⁵ es de configuración R y la estereoquímica en el carbono al que está unido R⁶ es de configuración R. En otras realizaciones, R⁵ y R⁶ en el compuesto de fórmula (X) son cada uno pivaloiloxi, la estereoquímica en el carbono al que está unido R⁵ es de configuración S y la estereoquímica en el 50 carbono al que está unido R⁶ es de configuración S.

[0093] En algunas realizaciones, R⁵ y R⁶ en el compuesto de fórmula (X) son cada uno benzoiloxi sustituido con 55 alquilo C₁₋₄, la estereoquímica en el carbono al que está unido R⁵ es de configuración R y la estereoquímica en el carbono al que está unido R⁶ es de configuración R. En otras realizaciones, R⁵ y R⁶ en el compuesto de fórmula (X) son cada uno benzoiloxi sustituido con alquilo C₁₋₄, la estereoquímica en el carbono al que está unido R⁵ es de configuración S y la estereoquímica en el carbono al que está unido R⁶ es de configuración S.

[0094] En otras realizaciones, R² y R³ en el compuesto de fórmula (III) son diferentes y el compuesto de fórmula (I) comprende sustancialmente un diastereoisómero.

[0095] En algunas realizaciones, el compuesto HNR^7R^8 es un análogo de GABA de fórmula (XI):



5

en la que:

R^{10} y R^{13} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo y heteroarilalquilo sustituido; y

R^{11} y R^{12} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heteroarilalquilo y heteroarilalquilo sustituido, u opcionalmente, R^{11} y R^{12} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido.

[0096] En algunas realizaciones, el fármaco HNR^7R^8 es gabapentina, en el que R^{10} y R^{13} en la fórmula (XI) son cada uno hidrógeno, y en el que R^{11} y R^{12} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de ciclohexilo.

[0097] En algunas realizaciones, R^1 es isopropilo, R^2 es metilo, R^3 es hidrógeno, R^4 es metilo, etilo o *terc*-butilo, R^5 y R^6 son cada uno hidrógeno y HNR^7R^8 es gabapentina.

[0098] En algunas realizaciones, el fármaco HNR^7R^8 es baclofeno, en el que R^{10} , R^{12} y R^{13} en la fórmula (XI) son cada uno hidrógeno, y en el que R^{11} es 4-clorofenilo. En otras realizaciones, el fármaco HNR^7R^8 es R-baclofeno, en el que R^{10} , R^{12} y R^{13} en la fórmula (XI) son cada uno hidrógeno, R^{11} es 4-clorofenilo, y la estereoquímica en el carbono al que están unidos R^{11} y R^{12} es de configuración R.

[0099] En algunas realizaciones, R^1 es isopropilo, R^2 es isopropilo, R^3 es hidrógeno, R^4 es metilo, etilo o *terc*-butilo, R^5 y R^6 son cada uno benzoiloxi y HNR^7R^8 es R-baclofeno. En otras realizaciones, el compuesto de fórmula (I) comprende sustancialmente un diastereoisómero, en el que R^1 es isopropilo, R^2 es isopropilo, R^3 es hidrógeno, y la estereoquímica en el carbono al que están unidos R^2 y R^3 es de configuración S. En otras realizaciones, el compuesto de fórmula (I) es sustancialmente un diastereoisómero, en el que R^1 es isopropilo, R^2 es isopropilo, R^3 es hidrógeno, y la estereoquímica en el carbono al que R^2 y R^3 están unidos es de configuración R.

[0100] En algunas realizaciones, R^1 es isopropilo, R^2 es isopropilo, R^3 es hidrógeno, R^4 es metilo, etilo o *terc*-butilo, R^5 y R^6 son cada uno isobutiriloxi y HNR^7R^8 es R-baclofeno. En otras realizaciones, el compuesto de fórmula (I) es sustancialmente un diastereoisómero, en el que R^1 es isopropilo, R^2 es isopropilo, R^3 es hidrógeno, y la estereoquímica en el carbono al que están unidos R^2 y R^3 es de configuración S. En otras realizaciones más, el compuesto de fórmula (I) es sustancialmente un diastereoisómero, en el que R^1 es isopropilo, R^2 es isopropilo, R^3 es hidrógeno, y la estereoquímica en el carbono al que están unidos R^2 y R^3 es de configuración R.

[0101] En algunas realizaciones, R^1 es isopropilo, R^2 es isopropilo, R^3 es hidrógeno, R^4 es metilo, etilo o *terc*-butilo, R^5 y R^6 son cada uno pivaloiloxi y HNR^7R^8 es R-baclofeno. En otras realizaciones, el compuesto de fórmula (I) es sustancialmente un diastereoisómero, en el que R^1 es isopropilo, R^2 es isopropilo, R^3 es hidrógeno, y la estereoquímica en el carbono al que están unidos R^2 y R^3 es de configuración S. En otras realizaciones más, el compuesto de fórmula (I) comprende sustancialmente un diastereoisómero, en el que R^1 es isopropilo, R^2 es isopropilo, R^3 es hidrógeno, y la estereoquímica en el carbono al que están unidos R^2 y R^3 es de configuración R.

[0102] En algunas realizaciones, R^1 es isopropilo, R^2 es isopropilo, R^3 es hidrógeno, R^4 es metilo, etilo o *terc*-

butilo, R⁵ y R⁶ son cada uno benzoiloxi sustituido con alquilo C₁₋₄ y HNR⁷R⁸ es R-baclofeno. En otras realizaciones, el compuesto de fórmula (I) es sustancialmente un diastereoisómero, en el que R¹ es isopropilo, R² es isopropilo, R³ es hidrógeno, y la estereoquímica en el carbono al que están unidos R² y R³ es de configuración S. En otras realizaciones más, el compuesto de fórmula (I) es sustancialmente un diastereoisómero, en el que R¹ es isopropilo, R² es isopropilo, R³ es hidrógeno, y la estereoquímica en el carbono al que están unidos R² y R³ es de configuración R.

[0103] En algunas realizaciones, HNR⁷R⁸ es R-baclofeno, R⁴ es metilo, etilo o *terc*-butilo, y el compuesto de fórmula (I) es sustancialmente un diastereoisómero, en el que R¹ es isopropilo, R² es isopropilo, R³ es hidrógeno, R⁵ y R⁶ son cada uno benzoiloxi, la estereoquímica en el carbono al que están unidos R² y R³ es de configuración S, la estereoquímica en el carbono al que está unido R⁵ es de configuración R, y la estereoquímica en el carbono al que está unido R⁶ es de configuración R. En otras realizaciones, HNR⁷R⁸ es R-baclofeno, R⁴ es metilo, etilo o *terc*-butilo y el compuesto de fórmula (I) es sustancialmente un diastereoisómero, en el que R¹ es isopropilo, R² es isopropilo, R³ es hidrógeno, R⁵ y R⁶ son cada uno benzoiloxi, la estereoquímica en el carbono al que están unidos R² y R³ es de configuración R, la estereoquímica en el carbono al que está unido R⁵ es de configuración S y la estereoquímica en el carbono al que está unido R⁶ es de configuración S.

[0104] En algunas realizaciones, HNR⁷R⁸ es R-baclofeno, R⁴ es metilo, etilo o *terc*-butilo, y el compuesto de fórmula (I) comprende sustancialmente un diastereoisómero, en el que R¹ es isopropilo, R² es isopropilo, R³ es hidrógeno, R⁵ y R⁶ son cada uno isobutiroloxi, la estereoquímica en el carbono al que están unidos R² y R³ es de configuración S, la estereoquímica en el carbono al que está unido R⁵ es de configuración S, y la estereoquímica en el carbono al que está unido R⁶ es de configuración S. En otras realizaciones, HNR⁷R⁸ es R-baclofeno, R⁴ es metilo, etilo o *terc*-butilo, y el compuesto de fórmula (I) es sustancialmente un diastereoisómero, en el que R¹ es isopropilo, R² es isopropilo, R³ es hidrógeno, R⁵ y R⁶ son cada uno isobutiroloxi, la estereoquímica en el carbono al que están unidos R² y R³ es de configuración R, la estereoquímica en el carbono al que está unido R⁵ es de configuración R y la estereoquímica en el carbono al que está unido R⁶ es de configuración R.

[0105] En algunas realizaciones, la cuarta etapa del procedimiento anterior se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente. Los disolventes útiles en la etapa (iv) incluyen, pero sin limitar, acetona, acetonitrilo, diclorometano, dicloroetano, cloroformo, tolueno, tetrahidrofurano, dioxano, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidiona, dimetilsulfóxido, piridina, acetato de etilo, éter de metilo y *terc*-butilo, metanol, etanol, isopropanol, *terc*-butanol, agua, o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el disolvente es acetona, acetonitrilo, diclorometano, tolueno, tetrahidrofurano, piridina, éter de metilo y *terc*-butilo, metanol, etanol, isopropanol, agua, o combinaciones de los mismos. En otras realizaciones, el disolvente es una mezcla de acetonitrilo y agua. En otras realizaciones más, el disolvente es una mezcla de acetonitrilo y agua, con una relación de volumen de acetonitrilo a agua de aproximadamente 1:5 a aproximadamente 5:1. En otras realizaciones más, el disolvente es una mezcla de éter de metilo y *terc*-butilo y agua. En otras realizaciones más, el disolvente es una mezcla de éter de metilo y *terc*-butilo y agua, con una relación de volumen de éter de metilo y *terc*-butilo a agua de aproximadamente 20:1 a aproximadamente 2:1. En otras realizaciones más, el disolvente es una mezcla de éter de metilo y *terc*-butilo y agua, en la que el éter de metilo y *terc*-butilo contiene de aproximadamente 10% a aproximadamente 50% de acetona en volumen. En otras realizaciones más, el disolvente es diclorometano, agua o una combinación de los mismos. En otras realizaciones más, el disolvente es una mezcla bifásica de diclorometano y agua. En otras realizaciones más, el disolvente es una mezcla bifásica de diclorometano y agua que contiene de aproximadamente 0,001 equivalentes a aproximadamente 0,1 equivalentes de un catalizador de transferencia de fase. En algunas realizaciones, el catalizador de transferencia de fase es una sal de tetraalquilamonio. En otras realizaciones, el catalizador de transferencia de fase es una sal tetrabutilamonio.

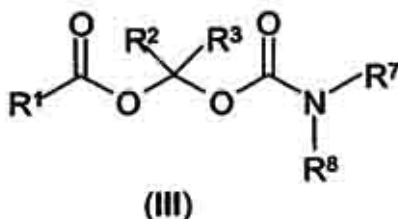
[0106] En algunas realizaciones, la etapa (iv) se lleva a cabo a una temperatura entre aproximadamente -20°C y aproximadamente 40°C. En otras realizaciones, la temperatura de la etapa (iv) es entre aproximadamente -20°C y aproximadamente 25°C. En otras realizaciones más, la temperatura de la etapa (iv) es entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 25°C. En otras realizaciones más, la temperatura de la etapa (iv) es entre aproximadamente 25°C y aproximadamente 40°C.

[0107] En algunas realizaciones de la etapa (iv), la reacción se lleva a cabo en ausencia de una base.

[0108] En otras realizaciones de la etapa (iv), la reacción se lleva a cabo en presencia de una base inorgánica. En algunas realizaciones, la base inorgánica es una sal de bicarbonato de metal alcalino o carbonato de metal alcalino. En otras realizaciones, la base inorgánica es bicarbonato de sodio.

[0109] En algunas realizaciones de la etapa (iv), la reacción se lleva a cabo en presencia de una base orgánica. En algunas realizaciones, la base orgánica es trietilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, dimetilisopropilamina, N-metilmorfolina, N-metilpirrolidina, N-metilpiperidina, piridina, 2-metilpiridina, 2,6-dimetilpiridina, 4-dimetilaminopiridina, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno o 1,5-diazabicyclo[4.3.0]undec-7-eno. En otras realizaciones, la base orgánica es trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina o piridina.

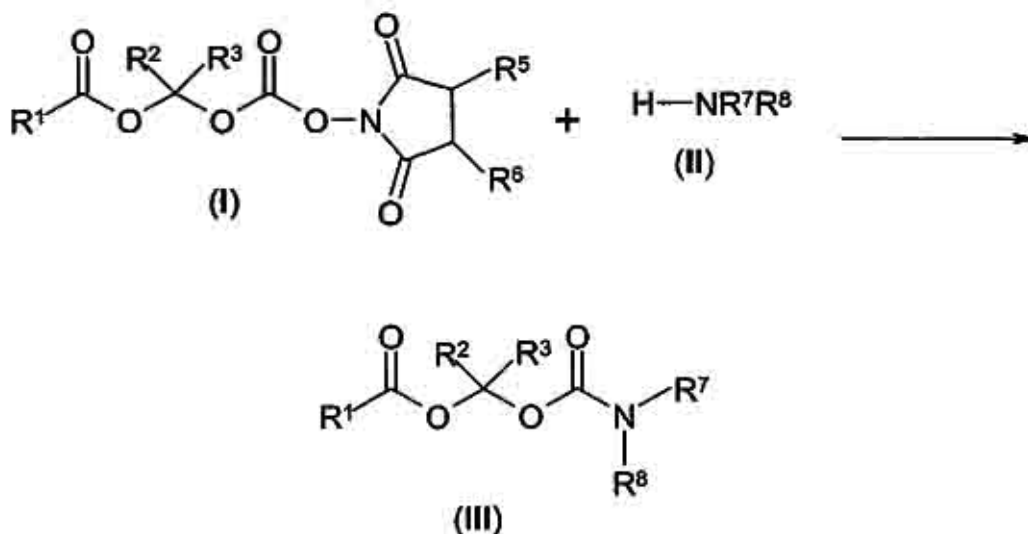
[0110] En otro aspecto, se proporciona un procedimiento de síntesis de un carbamato de 1-(aciloxi)-alquilo de fórmula (III):



10

que comprende poner en contacto un compuesto de fórmula (I) con un fármaco que contiene amina primaria o secundaria de fórmula (II) para dar un compuesto de fórmula (III), o una sal, hidrato o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable;

15



en la que HNR^7R^8 es un fármaco que contiene amina primaria o secundaria como se ha descrito antes, y R^1 a R^6 son como se han descrito en la sección 4.2.

20

[0111] Se han descrito realizaciones de ejemplo para HNR^7R^8 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 anteriormente o en la sección 4.2. Las condiciones de reacción de ejemplo para el procedimiento anterior (es decir, relación molar de reaccionantes, temperatura de reacción, disolventes, etc.) también se han descrito antes.

[0112] En algunas realizaciones HNR^7R^8 no es un pseudomicina o análogo de pseudomicina o derivados, como se describe en Chen y col., publicación internacional nº WO 01/05183.

5. Ejemplos

[0113] La invención se define con más detalle por referencia a los siguientes ejemplos, que describen en detalle la preparación de carbonatos de 1-(aciloxi)-alquilo y N-hidroxisuccinimidilo e ilustran procedimientos de síntesis de los profármacos de carbamato de 1-(aciloxi)-alquilo. Será evidente para los expertos en la materia, que se pueden realizar muchas modificaciones, tanto en los materiales como en los procedimientos.

[0114] En los siguientes ejemplos, las siguientes abreviaturas tienen los siguientes significados. Si una abreviatura no está definida, tiene su significado aceptado en general.

- 5 Atm = atmósfera
 Boc = *tert*-butiloxycarbonilo
 Cbz = carbobenciloxi
 DCC = dicitclohexilcarbodiimida
 DMAP = 4-*N,N*-dimetilaminopiridina
- 10 DMF = *N,N*-dimetilformamida
 DMSO = dimetilsulfóxido
 g = gramos
 h = horas
 HPLC = cromatografía de líquidos de alta presión
- 15 l = litros
 LC/MS = cromatografía de líquidos/espectroscopía de masas
 M= molar
 min = minuto
 ml = mililitro
- 20 mmol = milimoles
 NHS = *N*-hidroxisuccinimida
 THF = tetrahidrofurano
 TFA = ácido trifluoroacético
 TLC = cromatografía en capa fina
- 25 TMS = trimetilsililo
 µl = microlitro
 µM = micromolar
 v/v = volumen a volumen

30 5.1 Ejemplo 1: Tiocarbonato de *O*-(1-cloroetilo) y *S*-metilo (1)

[0115] Una disolución de metanotiol (170 g, 3,5 mol) y cloroformiato de 1-cloroetilo (386 ml, 502 g, 3,5 mol) en CH₂Cl₂ (1 litro) se enfrió a 0°C en un baño de hielo-agua. Se añadió gota a gota *N*-metilmorfolina (388 ml, 357 g, 3,53 mol) a lo largo de un periodo de 1 h y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (2 litros), se lavó con agua (1 litro), disolución saturada de bicarbonato (1 litro) y salmuera (1 litro), después se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por destilación a vacío (95°C/20 Torr) para proporcionar el compuesto del título (1) en forma de líquido incoloro (510 g, 94% de rendimiento). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,82 (d, J= 5,6 Hz, 3H), 2,38 (s, 3H), 6,57 (q, J= 5,2 Hz, 1H).

[0116] En una síntesis alternativa del compuesto (1), una disolución de metanotiol (170 g, 3,53 mol) y cloroformiato de 1-cloroetilo (505 g, 3,53 mol) en CH₂Cl₂ (1 litro) se enfrió a 0-4°C en un baño de hielo-agua. Se añadió a la mezcla gota a gota una disolución de trietilamina (357,6 g, 3,53 mol) en CH₂Cl₂ (1 litro) a lo largo de 2 h. La reacción se retiró del baño de hielo y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se lavó con agua (3 x 1 litro), se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó por destilación a vacío para proporcionar el producto en forma de un líquido incoloro (500 g, 91,5%).

[0117] En otra síntesis alternativa del compuesto (1), se añadió una disolución acuosa de metiltiolato de sodio al 21% (p/p) (580,7 g, 1,74 mol) a una disolución de cloroformiato de 1-cloroetilo (250 g, 1,74 mol) e hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (5,9 g, 17 mmol) en CH₂Cl₂ (450 ml) a lo largo de 2 h. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h adicional, después se trató por separación de la fase acuosa y extracción de la fase orgánica con salmuera (2 x 250 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó por destilación a vacío para dar el producto en forma de un líquido incoloro (277,3 g, 97%).

55 5.2 Ejemplo 2: Tiocarbonato de *O*-(1-cloroetilo) y *S*-etilo (2)

[0118] Una disolución de cloroformiato de 1-cloroetilo (71,5 g, 0,5 mol) en éter dietílico (600 ml) se enfrió a 0-4°C en un baño de hielo-agua y se añadió gota a gota una disolución de etanotiol (37 ml, 0,5 mol) y trietilamina (69,3 ml, 0,5 mol) en éter dietílico (200 ml) a lo largo de 1 h. La mezcla de reacción se retiró del baño de hielo y se agitó a

temperatura ambiente durante 4 h. El hidrocloreto de trietilamina se separó por filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por destilación a vacío (67-68°C a 240 mTorr) para dar el compuesto (2) en forma de un líquido incoloro (75 g, 89%). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,35 (t, 3H), 1,8 (d, 3H), 2,9 (dq, 2H), 6,6 (q, 1H).

5

5.3 Ejemplo 3: Tiocarbonato de *O*-(1-cloroetilo) y *S*-*terc*-butilo (3)

[0119] Una disolución de *terc*-butilol (180 g, 2 mol) y cloroformiato de 1-cloroetilo (284 g, 2 mol) en CH₂Cl₂ (1 litro) se enfrió a 0°C en un baño de hielo-agua. Se añadió gota a gota *N*-metilmorfolina (212,1 g, 2,1 mol) a lo largo de un periodo de 1 h y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ en exceso (2 litros), se lavó con agua (2 x 1 litro), disolución saturada de bicarbonato (1 litro) y salmuera (1 litro), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por destilación a vacío (135°C/20 Torr) para proporcionar el compuesto del título (3) en forma de un líquido incoloro (350 g, 89%). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,50 (s, 9H), 1,79 (d, J= 6 Hz, 3H), 6,57 (q, J= 5,6 Hz, 1H).

15

5.4 Ejemplo 4: Tiocarbonato de *O*-(1-cloroetilo) y *S*-fenilo (4)

[0120] Una disolución de bencenotiol (50 g, 450 mmol) y cloroformiato de 1-cloroetilo (65 g, 450 mmol) en CH₂Cl₂ (300 ml) se enfrió a 0-4°C en un baño de hielo-agua. A la mezcla se añadió gota a gota una disolución de trietilamina (450 mmol) en diclorometano (200 ml) a lo largo de 30 min. La reacción se retiró del baño de hielo y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La reacción se lavó con agua (3 x 500 ml), se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró a vacío para proporcionar el producto en forma de un líquido amarillo pálido (96 g, 98,5%). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,82 (d, 3H), 6,6 (q, 1H), 7,2-7,4 (m, 5H).

25 5.5 Ejemplo 5: Isobutirato de tetrabutilamonio (5)

[0121] Una disolución de hidróxido de tetrabutilamonio al 40% en peso en agua (250 ml, 99 g, 382 mmol), agua (300 ml) y ácido isobutírico (33,8 g, 382 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El disolvente se separó a vacío para dar el compuesto del título (5) en forma de un sólido céreo, que se usó sin más purificación.

30

[0122] Alternativamente, una disolución de hidróxido de tetrabutilamonio 1 M en metanol (1 litro, 1 mol) y ácido isobutírico (88,5 g, 1 mol) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El disolvente se separó a vacío para dar el compuesto del título (5) en forma de un sólido céreo, que se usó sin más purificación.

35 5.6 Ejemplo 6: Tiocarbonato de *O*-(1-isobutanoiloxietilo) y *S*-metilo (6).

[0123] El compuesto (1) (308 mg, 2 mmol) se disolvió en ácido isobutírico (264 mg, 3 mmol). Esta mezcla se añadió lentamente a una disolución previamente mezclada de ácido isobutírico (264 mg, 3 mmol) y diisopropiltilamina (387 mg, 3 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 55°C durante 16 h, se diluyó con éter (50 ml), se lavó con agua (2 x 10 ml), disolución saturada de bicarbonato (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml), después se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (6) en forma de líquido incoloro (400 mg, 97%). El producto se purificó más por destilación a vacío (135°C/20 Torr). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,17 (d, J=6,8 Hz, 6H), 1,49 (d, J=5,6 Hz, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,54 (m, 1H), 6,91 (q, J=5,2 Hz, 1H).

45 [0124] En una síntesis alternativa del compuesto (6), una disolución del compuesto (1) (154,6 g, 1 mol), ácido isobutírico (1,53 mol), disolución acuosa de hidróxido de tetrabutilamonio al 40% (1 litro, 1,53 mol) y tetrahydrofurano (500 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico (1 litro) y se lavó con agua (2 x 3 litros). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por destilación a vacío (135°C / 20 Torr) para proporcionar el producto en forma de un líquido incoloro (150 g, 73,5%).

50

5.7 Ejemplo 7: Tiocarbonato de *O*-(1-isobutanoiloxietilo) y *S*-etilo (7)

[0125] A una disolución de isobutirato de tetrabutilamonio (5) (382 mmol) en tetrahydrofurano (500 ml) se añadió el compuesto (2) (49 g, 288 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y después el disolvente se separó a vacío. El residuo se disolvió en éter dietílico (600 ml), se lavó con agua (3 x 300 ml) y la fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por destilación a vacío (60°C/240 mTorr) para proporcionar el producto (7) en forma de un líquido incoloro (40 g, 63%). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,2 (d, 6H), 1,35 (t, 3H), 1,5 (d, 3H), 1,55 (m, 1H), 2,85 (dq, 2H), 6,95 (q, 1H).

5.8 Ejemplo 8: Tiocarbonato de O-(1-isobutanoiloxietil) y S-*tert*-butilo (8)

[0126] El compuesto (3) (392 mg, 2 mmol) se disolvió en ácido isobutírico (264 mg, 3 mmol) y la disolución se
 5 añadió lentamente a una disolución previamente mezclada de ácido isobutírico (264 mg, 3 mmol) y
 diisopropiletilamina (387 mg, 3 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 55°C durante 16 h, después se diluyó con
 éter (50 ml), se lavó con agua (2 x 10 ml), disolución saturada de bicarbonato (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml), se secó
 sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (8) en forma de un
 líquido incoloro (450 mg, 90%). El producto se purificó más por destilación a vacío (170°C/20 Torr). RMN ¹H (CDCl₃,
 10 400 MHz): δ 1,16 (d, J=7,2 Hz, 6H), 1,47 (s, 9H), 1,48 (d, J=5,6 Hz, 3H), 2,53 (m, 1H), 6,90 (q, J=5,2 Hz, 1H).

5.9 Ejemplo 9: Tiocarbonato de O-(1-isobutanoiloxietilo) y S-fenilo (9)

[0127] Una mezcla de compuesto (4) (10 g, 46 mmol), ácido isobutírico (30 ml), trietilamina (30 ml) y yoduro sódico
 15 (2 g) se agitó y calentó en un baño de aceite a 50°C durante 3 días. La mezcla de reacción se diluyó con éter
 dietílico (200 ml) y se lavó sucesivamente con agua (3 x 100 ml), disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico
 (2 x 100 ml) y disolución acuosa de bisulfato potásico 0,1 M (2 x 100 ml). La fase orgánica se separó, después se
 secó sobre sulfato magnésico anhidro, se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (9) en forma
 de un líquido amarillo pálido (12 g, 97%). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,2 (d, 6H), 1,5 (d, 3H), 2,55 (m, 1H), 6,95 (q,
 20 1H), 7,4-7,5 (m, 5H).

5.10 Ejemplo 10: [(1-Isobutanoiloxietoxi)carboniloxi]succinimida (10)

[0128] A una disolución de compuesto (6) (1 g, 4,8 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se añadió N-hidroxisuccinimida (1,1 g,
 25 9,5 mmol) y la mezcla de reacción se enfrió a 0°C. Se añadió gota a gota una disolución de ácido peracético al 32%
 (v/v) en acético ácido (3,4 ml, 1,1 g, 14,4 mmol) a lo largo de un periodo de 10 min, después la disolución se dejó
 agitar a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con éter (50 ml) y se lavó con agua (2 x
 10 ml), disolución saturada de bicarbonato sódico (10 ml) y salmuera (10 ml), después se secó sobre sulfato sódico
 anhidro, se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (10) en forma de un aceite incoloro (1 g,
 30 77%). Después de triturar con hexano (20 ml) el producto solidificó para dar un sólido blanco. P.f.: 50 - 54°C. RMN
¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,17 (d, J=6,8 Hz, 6H), 1,56 (d, J=5,6 Hz, 3H), 2,55 (m, 1H), 2,82 (s, 4H), 6,80 (q, J= 5,2 Hz,
 1H). MS (ESI) m/z 296,4 (M+Na)⁺.

[0129] En una síntesis alternativa del compuesto (10), se añadió N-hidroxisuccinimida (558 mg, 4,8 mmol) a una
 35 disolución del compuesto (6) (500 mg, 2,4 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) y la mezcla de reacción se enfrió a 0°C. Se
 añadió ácido m-cloroperbenzoico (1,62 g, 7,2 mmol, calidad comercial: al 77% en agua) a lo largo de un periodo de
 10 min y la mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con éter (50
 ml) y se lavó con agua (2 x 10 ml), disolución saturada de bicarbonato sódico (10 ml) y salmuera (10 ml). La capa
 orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (10)
 40 junto con ácido m-clorobenzoico. La mezcla del producto bruto se purificó por cromatografía en columna en gel de
 sílice, eluyendo con EtOAc:hexano 4:6. El ácido m-clorobenzoico residual se separó por cristalizaciones repetidas en
 una mezcla de éter de *tert*-butilo y metilo, dando como resultado un producto analíticamente puro (66 mg, 10%).

[0130] En una síntesis alternativa del compuesto (10), un matraz de tres bocas, de 500 ml, equipado con un
 45 agitador mecánico, termopar recubierto de teflón y una entrada de nitrógeno, se cargó con el compuesto (6) (16,6 g,
 0,08 mol), N-hidroxisuccinimida (11,04 g, 0,096 mol), monoperoxifalato de magnesio (al 80% calidad técnica; 110 g,
 ~ 2,3 equivalentes de oxidante activo) y CH₂Cl₂ (180 ml). La suspensión blanca resultante se agitó durante 5 h a
 20-25°C. La mezcla de reacción se filtró y la torta de filtración se suspendió y se lavó con CH₂Cl₂ (3 x 300 ml). La
 suspensión se filtró y la fase orgánica se lavó con agua (300 ml). Después la capa orgánica se agitó dos veces con
 50 disolución acuosa de K₂CO₃ al 20% (2 x 300 ml) durante 10 min para separar el ácido ftálico, y finalmente con
 salmuera (300 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para dar el compuesto del título
 (10) en forma de un producto viscoso (18,0 g, 82%) que solidificó al reposar.

[0131] En otra síntesis alternativa del compuesto (10), se añadió una disolución de anhídrido trifluoroacético (2 ml,
 55 14,5 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) a una suspensión agitada de complejo de urea-peróxido de hidrógeno (2,74 g, 29,1
 mmol) y bicarbonato de sodio (4 g, 48,5 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (80 ml) en atmósfera de nitrógeno a 0°C. La
 mezcla resultante se dejó agitar a 0°C durante 30 min. Se añadió N-hidroxisuccinimida (1,1 g, 9,7 mmol) a la mezcla
 de reacción a 0°C, seguido de la adición de una disolución del compuesto (6) (1 g, 4,85 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml), y
 después la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente con agitación durante 16 h. La mezcla de

reacción se decantó y el disolvente se separó a vacío. El residuo incoloro se disolvió en acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (1 x 50 ml) y salmuera (1 x 50 ml). Se mezclaron las capas orgánicas y se secaron sobre sulfato magnésico anhidro y el disolvente se separó a vacío para dar el compuesto del título (10) en forma de un aceite transparente (1 g, 75%), que solidificó después de tratamiento en bomba con alto vacío.

5

[0132] En otra síntesis alternativa del compuesto (10), se añadió una disolución de anhídrido acético (2 ml) en CH_2Cl_2 (10 ml) a una suspensión agitada de complejo de urea-peróxido de hidrógeno (2,74 g, 29,1 mmol) y bicarbonato de sodio (4 g, 48,5 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (80 ml) en atmósfera de nitrógeno a 0°C. La mezcla resultante se dejó agitar a 0°C durante 30 min. Se añadió N-hidroxisuccinimida (1,1 g, 9,7 mmol) a la mezcla de reacción a 0°C, seguido de la adición de una disolución de compuesto (6) (1 g, 4,85 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml), y después la mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 16 h. La mezcla de reacción se decantó y el disolvente se separó a vacío. El residuo incoloro se disolvió en acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (1 x 50 ml) y salmuera (1 x 50 ml). Se mezclaron las capas orgánicas y se secaron sobre sulfato magnésico anhidro y el disolvente se separó a vacío para dar el compuesto del título (10) en forma de un aceite transparente que solidificó después de tratamiento en bomba con alto vacío.

[0133] En otra síntesis alternativa del compuesto (10), a una suspensión bien agitada de complejo de urea-peróxido de hidrógeno (47 g, 0,5 mol) y N-hidroxisuccinimida (13,8 g, 0,12 mol) en diclorometano (100 ml) se añadió anhídrido maleico sólido (29,4 g, 0,3 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y después se añadió lentamente una disolución del compuesto (6) (20,6 g, 0,1 mol) en diclorometano (50 ml) a lo largo de un periodo de 15 min. La reacción avanzó como reacción exotérmica que se podía controlar usando un baño de agua para enfriar. La mezcla de reacción se agitó a 20-25°C durante 4 h, y durante este tiempo se formó un precipitado blanco. La mezcla de reacción se diluyó con agua (200 ml) y se separaron las fases. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (200 ml), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. El disolvente se separó a vacío para dar el compuesto del título (10) en forma de un sólido blanco cristalino (20,0 g, 73% de rendimiento).

[0134] En otra síntesis alternativa más del compuesto (10), se añadió N-hidroxisuccinimida (2,3 g, 20 mmol) a una disolución del compuesto (8) (1 g, 4 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) y la mezcla de reacción se enfrió a 0°C. Se añadió lentamente una disolución de ácido peracético al 32% (v/v) en acético ácido (0,92 g, 12 mmol) a lo largo de un periodo de 10 min, y después la disolución se dejó agitar a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con éter (50 ml) y se lavó con agua (2 x 10 ml), disolución saturada de bicarbonato sódico (10 ml) y salmuera (10 ml), después se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (10) en forma de un aceite incoloro (0,9 g, 81%). Después de triturar con hexano (20 ml) el producto solidificó para proporcionar un sólido blanco.

[0135] En otra síntesis alternativa más del compuesto (10), se añadió N-hidroxisuccinimida (230 mg, 2 mmol) a una disolución del compuesto (8) (248 mg, 1 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) y la mezcla de reacción se enfrió a 0°C. Se añadió ácido m-cloroperbenzoico (670 mg, 3 mmol, calidad comercial: al 77% en agua) a lo largo de un periodo de 10 min y la mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con éter (50 ml) y se lavó con agua (2 x 10 ml), disolución saturada de bicarbonato sódico (10 ml) y salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (10) junto con ácido m-clorobenzoico. La mezcla del producto bruto se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice, eluyendo con EtOAc:hexano 4:6. El ácido m-clorobenzoico residual se separó mediante repetidas cristalizaciones en una mezcla de éter de metilo y *tert*-butilo y hexano que dieron como resultado el producto analíticamente puro (30 mg, 11%).

[0136] En otra síntesis alternativa más del compuesto (10), un matraz de tres bocas, de 500 ml, equipado con un agitador mecánico, termopar recubierto de teflón y embudo de adición, se cargó con el compuesto (8) (20,6 g, 0,1 mol), N-hidroxisuccinimida (23,0 g, 0,2 mol) y CH_2Cl_2 (80 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota ácido peracético (disolución al 32% en acético ácido, 16,7 g, 55 ml, 0,22 mol) a la mezcla de reacción a una velocidad tal que la temperatura de reacción se mantuviera a o por debajo de 5°C. Tras completarse la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 4,5 h, manteniendo la temperatura a o por debajo de 15°C. La mezcla de reacción después se enfrió a 0°C y se neutralizó con disolución acuosa de K_2CO_3 al 10% hasta que el pH de la mezcla de reacción era ~ 7. Después la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (2x100 ml) y las fases de CH_2Cl_2 combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. Después la fase orgánica se concentró, dando el producto bruto en forma de un sólido blanco (20,2 g, 75%). Este sólido se recristalizó por disolución en isopropanol (41 ml), calentando la mezcla a 40°C para dar una disolución homogénea. La disolución se enfrió a 0°C a lo largo de 2 horas y el producto se filtró y secó, dando la recuperación del compuesto del título (10)

en forma de un sólido blanco (16 g, 79%) que tenía un punto de fusión de 54-56°C.

5.11 Ejemplo 11: 1-Aminometil-1-ciclohexano-acetato de tetrabutilamonio (11)

5 [0137] Una disolución que contenía gabapentina (34,4 g, 200 mmol), una disolución de hidróxido de tetrabutilamonio 1 M en metanol (200 ml, 200 mmol), y metanol adicional (200 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. El disolvente se separó a vacío, después se añadió tolueno (200 ml) y se evaporó a presión reducida dos veces. El compuesto del título (11) se obtuvo en forma de un jarabe espeso, y se secó más con alto vacío y se usó sin más purificación.

10

5.12 Ejemplo 12: Ácido [(1-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil-1-ciclohexano-acético (12)

[0138] A una disolución de gabapentina (1,7 g, 10 mmol) y bicarbonato sódico (20 mmol) en agua (40 ml) se añadió una disolución del compuesto (10) (2,73 g, 10 mmol) en acetonitrilo (20 ml) a lo largo de 1 min. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico (100 ml) y se lavó con disolución acuosa de bisulfato potásico 0,1 M (3 x 100 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (12) en forma de un sólido blanco (2,7 g, 96%). El producto se recrystalizó por disolución en acetato de etilo:heptano 1:10 (10 ml) a 60°C, seguido de enfriamiento lento a 4°C. El producto cristalino blanco se aisló por filtración. Punto de fusión: 63-64°C, 20 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): 1,15 (d, 6H), 1,40 - 1,55 (m, 10H), 1,45 (d, 3H), 2,32 (s, 2H), 2,49 - 2,56 (m, 1H), 3,23 (d, 2H), 5,41 (t, 1H), 6,75 (q, 1H). MS (ESI) m/z 330,29 (M+H)⁺.

[0139] En una síntesis alternativa del compuesto (12), un matraz de 3 bocas, de 1 litro, equipado con un agitador mecánico, entrada de nitrógeno y sonda de temperatura, se cargó con el compuesto (10) (100 g, 0,36 mol), 25 gabapentina (68,9 g, 0,40 mol), éter de metilo y *terc*-butilo (300 ml) y agua (30 ml). La suspensión se agitó a temperatura ambiente y se convirtió en una mezcla bifásica transparente después de 1,5 h. Después de 6 h, se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con éter de metilo y *terc*-butilo (400 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con disolución saturada de salmuera (3 x 100 ml). La fase orgánica transparente se concentró a vacío para dar un aceite que cristalizó durante la noche con alto vacío. El compuesto del título (12) se 30 recogió en forma de un sólido blanco (120 g, 99,5% de rendimiento).

[0140] En una síntesis alternativa del compuesto (12), una disolución que contenía el compuesto (11) (4,1 g, 10 mmol) y el compuesto (10) (2,73 g, 10 mmol) en tolueno (40 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico (100 ml) y se lavó con disolución acuosa de bisulfato potásico 0,1 M 35 (3 x 100 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (12) en forma de un sólido blanco (2,6 g, 93%).

5.13 Ejemplo 13: Síntesis de tiocarbonato de *O*-(1-isobutanoiloxiisobutoxi) y *S*-metilo (13)

40 Etapa A: Tiocarbonato de *O*-(1-cloroisobutoxi) y *S*-metilo (14)

[0141] Una disolución de cloroformiato de 1-cloro-2-metilpropilo (1026 g, 6,0 mol) e hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (20 g, 60 mmol) en diclorometano (1500 ml) en un reactor de 10 litros con camisa equipado con un agitador mecánico, sonda de temperatura y embudo de adición, se enfrió a 10°C. A la mezcla de reacción se añadió 45 gradualmente una disolución acuosa de metiltiolato sódico al 15% (3 litros, 6,4 mol) a lo largo de 4 h. La reacción era moderadamente exotérmica y la temperatura interna se mantuvo entre 10 y 20°C durante la adición. Se separó la fase acuosa y la fase orgánica se lavó con salmuera (2 x 2 litros) y agua (2 litros). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar compuesto del título (14) (1050 g, 5,76 mol, 96%) en forma de un líquido incoloro. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,1 (dd, 6H), 2,2 (m, 1H), 2,4 (s, 3H), 6,35 (d, 50 1H).

Etapa B: Isobutirato de tetrametilamonio (15)

[0142] En un matraz de fondo redondo de 20 litros se añadió ácido isobutírico (1300 ml, 14 mol), y una disolución 55 acuosa de hidróxido de tetrametilamonio al 25% (5 litros, 14 mol). El agua se separó a presión reducida y se formó el azeótropo con tolueno (2 x 2 litros) para dar el producto (15) en forma de un líquido ámbar, que se usó sin más purificación.

Etapa C: Tiocarbonato de *O*-(1-isobutanoiloxiisobutoxi) y *S*-metilo (13)

[0143] En un matraz de fondo redondo, de tres bocas, de 3 litros equipado con un agitador mecánico y termopar recubierto de teflón, se añadió el compuesto (15) (1672 g, 9 mol), ácido isobutírico (264 g, 1,5 mol) y el compuesto (14) (1050 g, 5,76 mol). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 12 h, siguiendo el avance de la reacción por RMN ¹H. La mezcla de reacción se enfrió a 20°C, se diluyó con EtOAc (1 litro) y se lavó con agua (2 x 1 litro), disolución saturada de NaHCO₃ (1 x 2 litros) y agua (1 litro). La fase orgánica se separó y se concentró a presión reducida para dar el producto (13) (905 g, 3,9 mol, 65%) en forma de un líquido incoloro. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,0 (d, 6H), 1,2 (dd, 6H), 2,05 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,6 (m, 1H), 6,7 (d, 1H).

10 5.14 Ejemplo 14: Síntesis de 2-metilpropanoato de (1R)-1-[(3S,4S)-2,5-dioxo-3,4-dibenzoiloxipirrolidinil]-oxicarboniloxi]-2-metilpropilo (16)

Etapa A: (3S,4S)-2,5-Dioxo-3,4-dibenzoiloxi-3,4-dihidrofurano (17)

[0144] Una suspensión de ácido 2,3-dibenzoil-D-tartárico (100 g, 279 mmol) en anhídrido acético (300 ml) se agitó a 85°C durante 2 h y después la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. El producto cristalino se recogió por filtración, se lavó con una mezcla de éter y hexano (1:1) y se secó a vacío para dar el compuesto del título (17) (80 g, 84%). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 5,99 (s, 2H), 7,50 (m, 4H), 7,66 (m, 2H), 8,07 (m, 4H).

20 Etapa B: 1-Hidroxi-(3S,4S)-2,5-dioxo-3,4-dibenzoiloxipirrolidina (18)

[0145] A una suspensión del compuesto (17) (60 g, 176 mmol) en una mezcla de acetonitrilo y agua (8:1, 400 ml) a 0°C se añadió una disolución acuosa de hidroxilamina al 50% (13,0 ml, 211 mmol). La suspensión resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente para obtener una disolución transparente. El volumen de acetonitrilo se separó por evaporación en rotavapor y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío para dar el compuesto intermedio, monohidroxamato del ácido 2,3-dibenzoiloxi-D-tartárico. Este compuesto se suspendió en tolueno, se calentó a reflujo durante 2 h y después se enfrió a temperatura ambiente para formar un sólido cristalino blanco. El producto se recogió por filtración, se lavó con una mezcla de éter y hexano (1: 1), y se secó a vacío para dar el compuesto del título (18) (58 g, 93%). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 6,06 (s, 2H), 7,50 (t, 4H), 7,65 (dt, 2H), 8,06 (m, 4H). EM (ESI) m/z 354,00 (M-H)⁻.

Etapa C: 2-Metilpropanoato de (1R)-1-[(3S,4S)-2,5-dioxo-3,4-dibenzoiloxipirrolidinil]-oxicarboniloxi]-2-metilpropilo (16)

[0146] A una disolución agitada del compuesto (18) (35 g, 98,6 mmol) y tiocarbonato (13) (34,6 g, 148 mmol) en diclorometano a 0°C se añadió gota a gota una disolución de ácido peracético al 32% (300 mmol) en acético ácido a lo largo de 2 h. La temperatura de la reacción se mantuvo por debajo de 35°C durante la adición del ácido peracético. Después de completarse la adición, la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El precipitado blanco resultante se filtró y se lavó sucesivamente con agua, y una mezcla de éter y hexano (1:2), y después se secó con vacío para dar el compuesto del título bruto. Este producto se cristalizó una vez en una mezcla de acetato de etilo y hexano (1:1) para dar el compuesto del título (16) (13,7 g, 25%). Se determinó que la pureza diastereoisomérica del producto era 98,4% de e.d. por HPLC usando una columna quiral. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,06 (d, 6H), 1,22 (d, 3H), 1,22 (d, 3H), 2,20 (m, 1H), 2,64 (hept. 1H), 6,01 (s ancho, 2H), 6,64 (d, 1H), 7,47 (m, 4H), 7,63 (m, 2H), 8,07 (m, 4H).

5.15 Ejemplo 15: Síntesis de ácido 4-[(1R)-isobutanoiloxiisobutoxi]carbonilamino-(3R)-(4-clorofenil)-butanoico (19)

[0147] A una suspensión agitada del compuesto (16) (11,7 g, 21,7 mmol) en una mezcla de THF y agua (10:1) (220 ml) a temperatura ambiente, se añadió R-baclofeno (4,78 g, 22,5 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó hasta que la suspensión se convirtió en una disolución transparente (aproximadamente 2 h) y después se concentró a vacío para separar la mayor parte del disolvente. El residuo se repartió entre éter y agua, la capa de éter se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de filtración y concentración a vacío, se obtuvo el producto bruto y después se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetona en hexano al 10-20%. La cristalización en una mezcla de acetona/hexano dio el compuesto del título (19) (8,22 g, 95% de rendimiento). Se determinó que la pureza diastereoisomérica del producto era 99,9% de e.d. por HPLC usando una columna quiral. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 0,95 (d, 6H), 1,17 (d, 3H), 1,18 (d, 3H), 1,99 (m, 1H), 2,55 (hept. 1H), 2,64 (dd, 1H), 2,76 (dd, 1H), 3,40 (m, 3H), 4,73 (t ancho, 1H), 6,51 (d, 1H), 7,13 (d, 2H),

7,27 (m, 2H). MS (ESI) m/z 398,50 (M-H)⁺.

5.16 Ejemplo 16: Síntesis de 4-[[[(1R)-isobutanoiloxiisobutoxi]carbonilamino]-(3R)-(4-clorofenil)-butanoato de sodio (20)

5

[0148] El ácido carboxílico (19) se convirtió en la sal de sodio por disolución en MeCN (0,5 ml) y después adición de disolución acuosa de NaHCO₃ (1 eq.) con tratamiento con ultrasonidos durante 15 min. El disolvente se separó por liofilización para dar el compuesto del título (20). RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 0,93 (d, 3H), 0,94 (d, 3H), 1,94 (m, 1H), 1,08 (d, 3H), 1,10 (d, 3H), 2,37-2,54 (m, 3H), 3,31 (m, 3H), 6,43 (d, 1H), 7,23 (s, 4H). MS (ESI) m/z 398,57 (M-Na)⁺.

10

5.17 Ejemplo 17: Síntesis de 2-metilpropanoato de (1S)-1-[[[(3R,4R)-2,5-dioxo-3,4-dibenzoiloxipirrolidinil]-oxicarboniloxi]-2-metilpropilo (21)

15 Etapa A: (3R,4R)-2,5-Dioxo-3,4-dibenzoiloxi-3,4-dihidrofurano (22)

[0149] En un matraz de fondo redondo de 3 bocas, de 5 litros, equipado con un agitador mecánico y un termopar recubierto de teflón, se añadió ácido (-)-2,3-dibenzoil-L-tartárico (1000 g, 2,79 mol) seguido de anhídrido acético (2 litros). La suspensión se agitó y se calentó a 85°C durante 2 h, durante este tiempo el material de partida se disolvió gradualmente. Poco tiempo después, el producto empezó a cristalizar en la mezcla de reacción y la suspensión después se enfrió a 25°C. El producto se recogió por filtración, se lavó con acetona en hexano al 10% (2 x 1 litros), y se secó en un horno con vacío a 50°C durante la noche para dar el compuesto del título (22) en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 6,0 (s, 2H), 7,45 (t ap., 4H), 7,65 (t ap., 2H), 8,05 (d, 4H).

25 Etapa B: 1-Hidroxi-(3R,4R)-2,5-dioxo-3,4-dibenzoiloxipirrolidina (23)

[0150] En un matraz de fondo redondo de 3 bocas, de 5 litros, equipado con un agitador mecánico y una sonda de temperatura recubierta de teflón, se añadió el compuesto (22) (2,79 mol) seguido de acetonitrilo (2 litros). La suspensión se enfrió en un baño de hielo a 4°C, seguido de la adición de disolución acuosa de hidroxilamina al 50% (180 ml, 2,93 mol) a lo largo de 1 h. El material de partida se disolvió gradualmente durante la adición y la mezcla de reacción se calentó a 20°C y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío, se diluyó con EtOAc (1 litro) y se lavó con HCl 1 N (2 x 1 litro). La fase orgánica se separó y se concentró a vacío para dar un jarabe rojo viscoso. Después el jarabe se calentó durante 2 h en tolueno (2,5 litros) a 100°C con separación azeotrópica de agua. El jarabe se disolvió gradualmente y después el producto cristalizó. Después de enfriar a temperatura ambiente, el sólido se recogió por filtración, se lavó con acetona en hexano al 10% (2 x 1 litro) y se secó en un horno con vacío para dar el compuesto del título (23) (862 g, 2,43 mol, 87%) en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 5,85 (s, 2H), 7,45 (t ap., 4H), 7,65 (t ap., 2H), 8,05 (m, 4H).

30

35

40 Etapa C: 2-Metilpropanoato de (1S)-1-[[[(3R,4R)-2,5-dioxo-3,4-dibenzoiloxipirrolidinil]-oxicarboniloxi]-2-metilpropilo (21)

[0151] En un matraz de fondo redondo de 3 bocas, de 3 litros, equipado con un agitador mecánico, una sonda de temperatura recubierta de teflón y un embudo de adición, se cargó con el compuesto (13) (234 g, 1 mol), compuesto (23) (330 g, 0,95 mol) y 1,2-dicloroetano (2200 ml). La mezcla de reacción se enfrió en atmósfera de nitrógeno en un baño de hielo y agua a 15°C. A la mezcla de reacción agitada se añadió una disolución de ácido peracético al 39% en ácido acético diluido (500 ml, 2,94 mol) a lo largo de 2 h, mientras se mantenía la temperatura entre 15 y 22°C. Esta temperatura se mantuvo durante 12 h adicionales y durante este tiempo se formó un precipitado blanco. La mezcla de reacción se enfrió más a 3-4°C, el producto se recogió por filtración y se lavó con hexano (2 x 1 litro). El producto se secó a vacío, dando el compuesto del título (21) (128 g, 0,24 mol, 25%). Se determinó que la pureza diastereoisomérica del producto era > 99% de e.d. por HPLC usando una columna quiral. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,0 (d, 6H), 1,2 (dd, 6H), 2,1 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 6,0 (br. s, 2H), 6,6 (d, 1H), 7,45 (t ap., 4H), 7,65 (t ap., 2H), 8,05 (d, 4H).

45

50

[0152] En una síntesis alternativa del compuesto (21), un matraz de fondo redondo de 3 bocas, de 5 litros, equipado con un agitador mecánico, una sonda de temperatura recubierta de teflón y un embudo de adición, se cargó con el compuesto (13) (350 g, 1,5 mol), compuesto (23) (530 g, 1,5 mol) y diclorometano (2 litros). La mezcla de reacción se enfrió en atmósfera de nitrógeno en un baño de hielo y agua a 15°C. A la mezcla de reacción agitada se añadió una disolución de ácido peracético al 32% en ácido acético diluido (914 ml, 4,35 mol) a lo largo de 4 h, mientras se mantenía la temperatura entre 15°C y 20°C. La disolución se mantuvo a esta temperatura durante 16 h adicionales, después se transfirió a un embudo de separación de 22 litros y se separó la pequeña capa acuosa. La

55

fase orgánica se diluyó con acetato de etilo (2 litros) y se lavó con agua (6 x 1 litro), disolución acuosa de metabisulfito sódico 0,2 M (2 x 1 litro), y disolución acuosa saturada de cloruro sódico (2 x 1 litro). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a vacío para dar un sólido blanco. Este sólido se disolvió en acetato de etilo (2 litros) a 50°C y la disolución se enfrió a temperatura ambiente a lo largo de 2 h, y después se enfrió más a 0-2°C durante 1 h. El material cristalino resultante se recogió en un embudo de vidrio sinterizado, se lavó con acetato de etilo y se secó a vacío para dar el compuesto del título (21) en forma de un sólido blanco (103 g, 190 mmol, 12,7%), P.f. = 138,5-139,5°C. Se determinó que la pureza diastereoisomérica del producto era ~ 89% de e.d. por HPLC usando una columna quiral.

10 5.18 Ejemplo 18: Síntesis de ácido 4-[[1S]-isobutanoiloxiisobutoxi]carbonilamino-(3R)-(4-clorofenil)-butanoico (24)

[0153] En un matraz de fondo redondo de 3 bocas, de 3 litros, equipado con un agitador mecánico, una sonda de temperatura y una entrada de nitrógeno, se añadieron el compuesto (21) (75 g, 139 mmol), R-baclofeno (31,2 g, 146 mmol), THF (1000 ml) y agua (100 ml). La suspensión se agitó en atmósfera de nitrógeno a 18-20°C durante 4 h. La reacción se hizo homogénea en 30 min. El disolvente se separó a vacío y la mezcla de reacción se diluyó con éter de metilo y *tert*-butilo (250 ml) y se lavó con HCl 1 N (1 x 500 ml) y agua (2 x 200 ml). La fase orgánica se separó y se concentró a vacío para dar un sólido blanco. El sólido se purificó por cromatografía ultrarrápida (800 g de gel de sílice; eluyendo con acetona en hexano al 20%) para proporcionar el producto (50 g, 125 mmol, 90% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. La cristalización en una mezcla de acetona/hexano o mezcla de acetato de etilo/heptano dio el compuesto del título (24) (50 g, 125 mmol, 90% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. Se determinó que la pureza diastereoisomérica del producto era > 99% de e.d. por HPLC usando una columna quiral. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 0,89 (m, 6H), 1,15 (m, 6H), 1,94 (m, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,58 (dd, 1H), 2,78 (dd, 1H), 3,28 (m, 2H), 3,49 (m, 1H), 4,68 (t, 1H), 6,48 (d, 1H), 7,10 (d, 2H), 7,24 (d, 2H). MS (ESI) m/z 398,14 (M-H)⁻.

[0154] En una síntesis alternativa del compuesto (24), en un matraz de fondo redondo de 1 litro, equipado con un agitador mecánico, se añadieron R-baclofeno (40,3 g, 189 mmol), compuesto (21) (99,3 g, 184 mmol, e.d. = 89%), acetona (225 ml), éter de metilo y *tert*-butilo (525 ml) y agua (75 ml). La suspensión se agitó a 20-22°C durante 2,5 h. El análisis de la mezcla de reacción por LC/MS después de 1,5 h indicaba que el material de partida (21) se había consumido completamente. La mezcla de reacción se lavó con disolución acuosa de HCl al 2% (30 ml) y disolución acuosa saturada de cloruro sódico (3 x 200 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar un aceite naranja (160 g). El aceite se disolvió en diclorometano (120 ml), y se aplicó a un cartucho de cromatografía de gel de sílice de 800 g Biotage 75L en un módulo de compresión radial Biotage Flash 75. El diclorometano se separó aplicando vacío a la base de la columna durante 20 min. El producto deseado eluyó de la columna con acetona en hexano al 14% v/v (20 litros de volumen total). El eluyente se recogió inicialmente en fracciones de 500 ml hasta que se observó por TLC que eluía el producto, momento en el que se recogió en fracciones de 2 x 4 litros, después se recogió en fracciones de 400 ml hasta que se observó el subproducto (23) en el eluato (por TLC). Las fracciones que no contenían impurezas visibles por TLC se combinaron, se concentraron a presión reducida y se secaron a vacío para dar el compuesto del título (24) (70 g, 175 mmol, 95% de rendimiento). Se determinó que la pureza química del producto era ~ 98,2% AUC (por LC-UV) y se determinó que la pureza diastereoisomérica era ~ 88,4% de e.d. por HPLC usando una columna quiral. El producto se recristalizó por disolución del sólido en acetona (175 ml) con calentamiento a 53°C en un baño de agua, seguido de la adición gradual de hexano (1575 ml) a lo largo de 45 minutos, manteniendo la temperatura interna entre 47 y 52°C. La disolución transparente se dejó enfriar a temperatura ambiente a lo largo de 2 h, seguido de más enfriamiento a 0-2°C durante 1 h. El producto se recogió por filtración y se lavó con acetona/hexano frío (25 ml/225 ml) y se secó en un horno con vacío a 45°C durante 24 h, para dar el compuesto del título (24) (59,5 g, 149 mmol) en forma de un sólido blanco cristalino. Se determinó que la pureza química del producto era ~ 99,9% AUC (por LC-UV) y se determinó que la pureza diastereoisomérica era ~ 98,7% de e.d. por HPLC usando una columna quiral.

5.19 Ejemplo 19: Síntesis de 4-[[1S]-isobutanoiloxiisobutoxi]carbonilamino-(3R)-(4-clorofenil)-butanoato de sodio (25)

[0155] El ácido carboxílico (24) se convirtió en la sal de sodio por disolución en MeCN y después adición de disolución acuosa de NaHCO₃ (1 eq.) con ultrasonidos durante 15 min. El disolvente se separó por liofilización. La cristalización en mezclas de acetona/hexano, acetato de etilo/heptano, THF/heptano o 1,2-dimetoxietano/hexano dio el compuesto del título (25) en forma de un sólido blanco cristalino. RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 0,90 (d, 6H), 1,14 (d, 3H), 1,15 (d, 3H), 1,91 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,52 (m, 2H), 3,30 (m, 3H), 6,41 (d, 1H), 7,22 (s, 4H). MS (ESI) m/z 398,08 (M-Na)⁻.

5.20 Ejemplo 20: Síntesis de 2-metilpropanoato de (1R)-1-(((3R,4R)-2,5-dioxo-3,4-diisobutiroiloxipirrolidinil)-oxicarboniloxil-2-metilpropilo (26)**Etapa A: (3R,4R)-2,5-Dioxo-3,4-diisobutiroiloxi-3,4-dihidrofurano (27)**

5 **[0156]** A una suspensión de ácido L-tartárico (5,0 g, 33,3 mmol) en tolueno (60 ml) se añadió cloruro de isobutirilo (11,3 ml, 107 mmol). La suspensión resultante se calentó a reflujo y se agitó durante 22 h a la temperatura de reflujo. La mezcla de reacción después se concentró a vacío para dar un sólido cristalino, que se suspendió en una mezcla de éter y hexano (1:3), se filtró, se lavó con hexano y se secó para dar el compuesto (27) deseado en forma de un
10 sólido blanco cristalino (6,4 g, 71%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,25 (d, J = 6,8 Hz, 12H), 2,72 (hept, J = 6,8 Hz, 2H), 5,63 (s, 2H).

Etapa B: 1-Hidroxi-(3R,4R)-2,5-dioxo-3,4-diisobutiroiloxipirrolidina (28)

15 **[0157]** A una disolución agitada del compuesto (27) (5,98 g, 22 mmol) en acetato de etilo (50 ml) a 0°C se añadió una disolución acuosa de hidroxilamina al 50% (1,75 g, 26,4 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se lavó sucesivamente con disolución acuosa de ácido cítrico y salmuera, y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de filtración y concentración a vacío, el residuo se suspendió en tolueno y la
20 mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 h, recogiendo el agua liberada del azeótropo en un aparato Dean-Stark. Se separó el tolueno a vacío para dar el compuesto del título (28) (6,3 g, rendimiento cuantitativo). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,22 (d, J = 6,8 Hz, 12H), 2,69 (hept, J = 6,8 Hz, 2H), 5,48 (s, 2H).

Etapa C: 2-Metilpropanoato de (1R)-1-(((3R,4R)-2,5-dioxo-3,4-diisobutiroiloxipirrolidinil)-oxicarboniloxi]-2-metilpropilo (26)

25 **[0158]** A una disolución agitada del compuesto (28) (4,89 g, 17,0 mmol) y tiocarbonato (13) (4,39 g, 18,7 mmol) en CH₂Cl₂ a 0°C se añadió gota a gota una disolución de ácido peracético al 32% en acético ácido (10,7 ml, 51,1 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 0°C a t.a. durante 21 h, con el avance de la reacción seguido por RMN. La mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera, después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de
30 separación del disolvente a vacío, el producto bruto se filtró por una columna de gel de sílice corta, eluyendo con acetato de etilo en hexano al 20% para dar el compuesto deseado como una mezcla de diastereoisómeros. La mezcla se cristalizó con cuidado en éter al 5% en hexano para dar el compuesto del título (26) (320 mg). Se determinó que la pureza diastereoisomérica del producto era ~82% de e.d. por HPLC usando una columna quiral. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,03 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,19 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,22 (d, J = 6,8 Hz, 12H), 2,15 (m,
35 1H), 2,61 (hept, J = 6,8 Hz, 1H), 2,69 (hept, J = 6,8 Hz, 2H), 5,61 (br.s, 2H), 6,59 (d, J = 5,2 Hz, 1H).

5.21 Ejemplo 21: Síntesis de ácido 4-(((1R)-isobutanoiloxiisobutoxi]carbonilamino)-(3R)-(4-clorofenil)-butanoico (19)

40 **[0159]** Una suspensión del compuesto (26) y R-baclofeno en agua-acetonitrilo al 10% v/v se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El acetonitrilo se separó a vacío para dar el producto bruto, que se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua (3x) y salmuera, después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de separación del disolvente a vacío, el producto se cristalizó en acetato de etilo-hexano al 20% para dar el
45 compuesto del título (19). Se determinó que la pureza diastereoisomérica del producto era ~92% de e.d. por HPLC usando una columna quiral.

5.22 Ejemplo 22: Síntesis de 2-metilpropanoato de (1S)-1-(((3S,4S)-2,5-dioxo-3,4-diisobutiroiloxipirrolidinil)-oxicarboniloxil-2-metilpropilo (29)**50 Etapa A: (3S,4S)-2,5-Dioxo-3,4-diisobutiroiloxi-3,4-dihidrofurano (30)**

[0160] A una suspensión de ácido D-tartárico (5,0 g, 33,3 mmol) en tolueno (60 ml) se añadió cloruro de isobutirilo (11,3 ml, 107 mmol). La suspensión resultante se calentó a reflujo y se agitó durante 22 h a la temperatura de reflujo. Después, la mezcla de reacción se concentró a vacío para dar un sólido cristalino, que se suspendió en una mezcla
55 de éter y hexano (1:3), se filtró, se lavó con hexano y se secó para dar el compuesto (30) deseado en forma de un sólido blanco cristalino (6,4 g, 71%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,25 (d, J = 6,8 Hz, 12H), 2,72 (hept, J = 6,8 Hz, 2H), 5,63 (s, 2H).

Etapa B: 1-Hidroxi-(3S,4S)-2,5-dioxo-3,4-diisobutiroiloxipirrolidina (31)

[0161] A una disolución agitada del compuesto (30) (5,98 g, 22 mmol) en acetato de etilo (50 ml) a 0°C se añadió una disolución acuosa de hidroxilamina al 50% (1,75 g, 26,4 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se lavó sucesivamente con disolución acuosa de ácido cítrico y salmuera, y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de filtración y concentración a vacío, el residuo se suspendió en tolueno y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 h, recogiendo el agua liberada de forma azeotrópica en un aparato Dean-Stark. El tolueno se separó a vacío para dar el compuesto del título (28) (6,3 g, rendimiento cuantitativo). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,22 (d, J = 6,8 Hz, 12H), 2,69 28 (hept, J = 6,8 Hz, 2H), 5,48 (s, 2H).

10 Etapa C: 2-Metilpropanoato de (1S)-1-(((3S,4S)-2,5-dioxo-3,4-diisobutirioiloxipirrolidinil)-oxicarboniloxi)-2-metilpropilo (29)

[0162] A una disolución agitada del compuesto (31) (4,89 g, 17,0 mmol) y tiocarbonato (13) (4,39 g, 18,7 mmol) en CH₂Cl₂ a 0°C se añadió gota a gota una disolución de ácido peracético al 32% en ácido acético (10,74 ml, 51,06 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 0°C a t.a. durante 21 h, siguiendo el avance de la reacción por RMN. La mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera, y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de separar el disolvente a vacío, el producto bruto se filtró a través de una columna corta de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo en hexano al 20% para dar el compuesto deseado como una mezcla de diastereoisómeros. La mezcla se cristalizó con cuidado en éter al 5% en hexano para dar el compuesto del título (29). Se determinó que la pureza diastereoisomérica del producto era ~84% de e.d. por HPLC usando una columna quiral. Una recristalización adicional da un producto con mayor pureza diastereoisomérica. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,04 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,20 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,24 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,26 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 2,17 (m, 1H), 2,62 (hept, J = 6,8 Hz, 1H), 2,70 (hept, J = 6,8 Hz, 2H), 5,63 (br.s, 2H), 6,60 (d, J = 5,2 Hz, 1H).

25 5.23 Ejemplo 23: Síntesis de ácido 4-(((1S)-isobutanoiloxiisobutoxi)carbonilamino)-(3R)-(4-clorofenil)-butanoico (24)

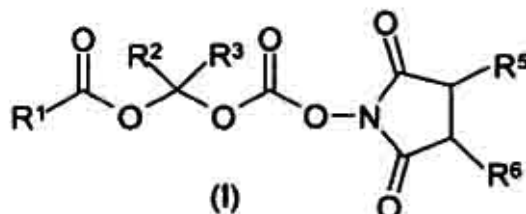
[0163] El compuesto del título también se puede preparar siguiendo el mismo procedimiento del ejemplo 21, sustituyendo el compuesto (26) por 2-metilpropanoato de (1S)-1-(((3S,4S)-2,5-dioxo-3,4-diisobutirioiloxipirrolidinil)-oxicarboniloxi)-2-metilpropilo, (29).

[0164] Finalmente, debe indicarse que hay formas alternativas de implementar la presente invención. Por consiguiente, las presentes realizaciones deben considerarse ilustrativas y no restrictivas.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para sintetizar un compuesto de carbonato de 1-(aciloxi)-alquilo y N-hidrosuccinimidilo de fórmula (I), que comprende:

5



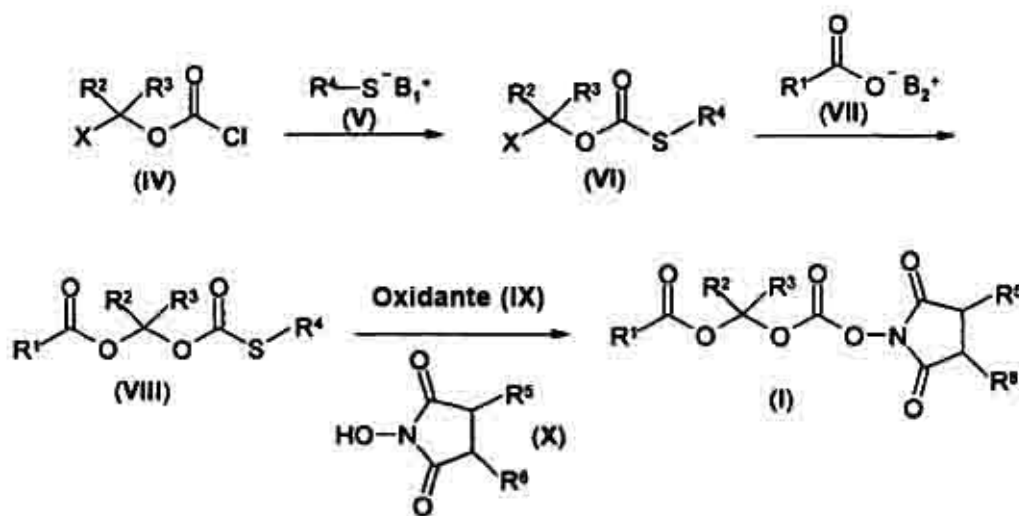
(i) poner en contacto un compuesto de fórmula (IV) y un compuesto de fórmula (V) para proporcionar un compuesto de fórmula (VI);

10

(ii) poner en contacto el compuesto de fórmula (VI) con un compuesto carboxilato de fórmula (VII) para proporcionar un compuesto tiocarbonato de aciloxialquilo de fórmula (VIII); y

(iii) poner en contacto el compuesto tiocarbonato de fórmula (VIII) con un oxidante (IX), en presencia de un compuesto de N-hidroxisuccinimida de fórmula (X) para proporcionar el compuesto de fórmula (I):

15



en el que:

20

X es Cl, Br o I;

B₁⁺ es:

un catión de metal alcalino,

25

un catión de amonio cuaternario, o el ácido conjugado de una base orgánica;

B₂⁺ es:

un catión de amonio cuaternario,

30

el ácido conjugado de una base orgánica, un catión de metal alcalino o un catión de metal alcalinotérreo;

R¹ es:

alquilo, alquilo sustituido,

arilo, arilo sustituido,

arilalquilo, arilalquilo sustituido,

- 5 cicloalquilo, cicloalquilo sustituido,
 heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido,
 heteroalquilo, heteroalquilo sustituido,
 heteroarilo, heteroarilo sustituido,
 heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido;

10

R² y R³ son independientemente:

hidrógeno,

alquilo, alquilo sustituido,

alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilo sustituido,

- 15 arilo, arilo sustituido,

arilalquilo, arilalquilo sustituido,

carbamoilo, carbamoilo sustituido,

cicloalquilo, cicloalquilo sustituido,

heteroalquilo, heteroalquilo sustituido,

- 20 heteroarilo, heteroarilo sustituido,

heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido,

u opcionalmente, R² y R³ junto con el átomo al que están unidos forman:

un anillo de cicloalquilo, un anillo de cicloalquilo sustituido,

- 25 un anillo de heterocicloalquilo o un anillo de heterocicloalquilo sustituido;

R⁴ es:

alquilo C₁₋₄,

fenilo, fenilo sustituido, o

- 30 fenilalquilo C₇₋₉; y

R⁵ y R⁶ son independientemente:

hidrógeno,

acilamino,

- 35 aciloxi,

alcoxicarbonilamino,

alcoxicarboniloxi,

alquilo, alquilo sustituido,

alcoxi, alcoxi sustituido,

- 40 arilo, arilo sustituido, arilalquilo,

carbamoiloxi,

dialquilamino,

heteroarilo,

hidroxi,

- 45 sulfonamido,

u opcionalmente, R⁵ y R⁶ junto con los átomos a los que están unidos forman:

un anillo de cicloalquilo sustituido,

un anillo de heterocicloalquilo sustituido, o

- 50 un anillo de arilo sustituido.

2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹ se selecciona de alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, fenilo sustituido y fenilalquilo C₇₋₉.

- 55 3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, en el que R¹ es metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, *sec*-pentilo, neopentilo, 1,1-dietoxietilo, fenilo o ciclohexilo.

4. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R² y R³ se

seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido, alcoxicarbonilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalcoxicarbonilo C₃₋₆, fenilo, fenilo sustituido y fenilalquilo C₇₋₉.

5. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que:
 5 R² es hidrógeno, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, fenilo, o ciclohexilo, y R³ es hidrógeno;
- o R² es metilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo o ciclohexiloxicarbonilo, y R³ es metilo;
- 10 o R² y R³ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de ciclobutilo, un anillo de ciclopentilo, o un anillo de ciclohexilo.
6. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R⁴ es metilo,
 15 etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, fenilo, 4-metoxifenilo, 4-metilfenilo, o bencilo.
7. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que:
- R⁵ y R⁶ son ambos hidrógeno;
- 20 o R⁵ y R⁶ son cada uno aciloxi, alcoxicarboniloxi, alcoxi, carbamoiloxi o hidroxilo.
8. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, en el que R⁵ y R⁶ son cada uno acetoxi,
 25 isobutiroiloxi, pivaloiloxi, benzoiloxi, benzoiloxi sustituido con alquilo C₁₋₄, metoxi o benciloxi.
9. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8, en el que R⁵ y R⁶ son cada uno isobutiroiloxi o
 benzoiloxi.
10. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹ es isopropilo, R² es metilo, R³ es
 30 hidrógeno, R⁴ es metilo, etilo o *terc*-butilo, y R⁵ y R⁶ son cada uno hidrógeno.
11. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹ es isopropilo, R² es isopropilo, R³
 es hidrógeno, R⁴ es metilo, etilo o *terc*-butilo, y R⁵ y R⁶ son cada uno benzoiloxi.
- 35 12. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹ es isopropilo, R² es isopropilo, R³
 es hidrógeno, R⁴ es metilo, etilo o *terc*-butilo, y R⁵ y R⁶ son cada uno isobutiroiloxi.
13. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹ es isopropilo, R² es isopropilo, R³
 40 es hidrógeno, R⁴ es metilo, etilo o *terc*-butilo, y R⁵ y R⁶ son cada uno pivaloiloxi.
14. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹ es isopropilo, R² es isopropilo, R³
 es hidrógeno, R⁴ es metilo, etilo o *terc*-butilo, y R⁵ y R⁶ son cada uno benzoiloxi sustituido con alquilo C₁₋₄.
15. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que R² y R³ en
 45 el compuesto de fórmula (I) son diferentes, de modo que el átomo de carbono al que están unidos R² y R³ es un centro estereogénico.
16. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en el que el
 50 compuesto de fórmula (X) es quiral y no racémico.
17. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 16, en el que R⁵ y R⁶ en el compuesto de fórmula
 (X) son cada uno isobutiriloxi o benzoiloxi, y
- la estereoquímica en el carbono al que está unido R⁵ es de configuración R, y la estereoquímica en el carbono al
 55 que está unido R⁶ es de configuración R;
- o la estereoquímica en el carbono al que está unido R⁵ es de configuración S, y la estereoquímica en el carbono al
 que está unido R⁶ es de configuración S.

18. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en el que el compuesto de fórmula (I) comprende sustancialmente un diastereoisómero.
19. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 18, en el que R^1 es isopropilo, R^2 es isopropilo, R^3 es hidrógeno, R^4 es metilo, etilo o *terc*-butilo, R^5 y R^6 son cada uno benzoiloxi, y:
 la estereoquímica en el carbono al que están unidos R^2 y R^3 es de configuración S, la estereoquímica en el carbono al que está unido R^5 es de configuración R, y la estereoquímica en el carbono al que está unido R^6 es de configuración R;
 o la estereoquímica en el carbono al que están unidos R^2 y R^3 es de configuración R, la estereoquímica en el carbono al que está unido R^5 es de configuración S, y la estereoquímica en el carbono al que está unido R^6 es de configuración S.
20. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 18, en el que R^1 es isopropilo, R^2 es isopropilo, R^3 es hidrógeno, R^4 es metilo, etilo o *terc*-butilo, R^5 y R^6 son cada uno isobutiroiloxi, y:
 la estereoquímica en el carbono al que están unidos R^2 y R^3 es de configuración R, la estereoquímica en el carbono al que está unido R^5 es de configuración R, y la estereoquímica en el carbono al que está unido R^6 es de configuración R;
 o la estereoquímica en el carbono al que están unidos R^2 y R^3 es de configuración S, la estereoquímica en el carbono al que está unido R^5 es de configuración S, y la estereoquímica en el carbono al que está unido R^6 es de configuración S.
21. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en el que B_1^+ de fórmula (V) comprende un catión de metal alcalino; o un catión seleccionado de:
 tetrametilamonio, tetraetilamonio, tetrabutilamonio, trietilamonio, diisopropiletilamonio, N-metilmorfolinio y piridinio.
22. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, en el que B_2^+ de fórmula (VII) es un catión seleccionado de: tetrametilamonio, tetraetilamonio, tetrabutilamonio, trietilamonio, diisopropiletilamonio, N-metilmorfolinio y piridinio; o comprende un ion de litio, sodio o potasio.
23. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, en el que la etapa (i) se lleva a cabo en presencia de un disolvente seleccionado de: diclorometano, dicloroetano, cloroformo, tolueno, tetrahidrofurano, dioxano, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidinona, dimetilsulfóxido, piridina, acetato de etilo, acetonitrilo, éter de metilo y *terc*-butilo, agua, y combinaciones de los mismos.
24. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, en el que la etapa (ii) se lleva a cabo en presencia de un disolvente seleccionado de: tetrahidrofurano, dioxano, diclorometano, tolueno, piridina, éter de metilo y *terc*-butilo, metanol, etanol, isopropanol, agua, y combinaciones de los mismos, o el ácido conjugado del compuesto de fórmula (VII).
25. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, en el que la etapa (ii) se lleva a cabo a una temperatura entre -20°C y 100°C .
26. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, en el que el oxidante (IX) comprende una composición seleccionada de: un peroxiácido, un peróxido, ozono y oxígeno.
27. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, en el que la etapa (iii) se lleva a cabo en presencia de un disolvente seleccionado de: ácido acético, diclorometano, dicloroetano, cloroformo, acetato de etilo, tolueno, clorobenceno, xileno, acetonitrilo, éter de metilo y *terc*-butilo, ciclohexano y combinaciones de los mismos.
28. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, en el que la etapa (iii) se lleva a cabo a una temperatura entre -20°C y 80°C .
29. Un procedimiento de síntesis de un compuesto de fórmula (III), que comprende las etapas de un

procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, seguido de la etapa de:

(iv) poner en contacto el compuesto de fórmula (I) con un fármaco que contiene amina primaria o secundaria de fórmula (II) para dar un compuesto de fórmula (III) o una sal, hidrato o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable:



en el que HNR^7R^8 es un fármaco que contiene amina primaria o secundaria.

10

30. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 29, en el que HNR^7R^8 es gabapentina.

31. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 30, en el que R^1 es isopropilo, R^2 es metilo, R^3 es hidrógeno, R^4 es metilo, etilo o *terc*-butilo, y R^5 y R^6 son cada uno hidrógeno.

15

32. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 29, en el que HNR^7R^8 es pregabalina, ácido tranexámico o R-baclofeno.

33. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 29 a 32, en el que la etapa (iv) se lleva a cabo en presencia de un disolvente seleccionado de: acetona, acetonitrilo, diclorometano, tolueno, tetrahidrofurano, piridina, éter de metilo y *terc*-butilo, metanol, etanol, isopropanol, agua, y combinaciones de los mismos.

20

34. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 29 a 33, en el que la etapa (iv) se lleva a cabo a una temperatura entre -20°C y 40°C .

25

35. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 29 a 34, en el que la etapa (iv) se lleva a cabo en presencia de una base.

30 36. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 35, en el que la base es una sal de bicarbonato de metal alcalino o carbonato de metal alcalino; o una base orgánica seleccionada de: trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina y piridina.