

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 469 832**

51 Int. Cl.:

C07D 307/93 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.09.2009 E 09756786 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.03.2014 EP 2350040**

54 Título: **Síntesis rápida de giberelina A5 y ésteres de la misma**

30 Prioridad:

19.09.2008 US 98444 P

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

20.06.2014

73 Titular/es:

**UTI LIMITED PARTNERSHIP (50.0%)
130, 3553- 31 Street NW
Calgary, AB T2L 2KY, CA y
AUSTRALIAN NATIONAL UNIVERSITY (50.0%)**

72 Inventor/es:

**FAIRWEATHER, KELLY A.;
MANDER, LEWIS N. y
PHARIS, RICHARD P.**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 469 832 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

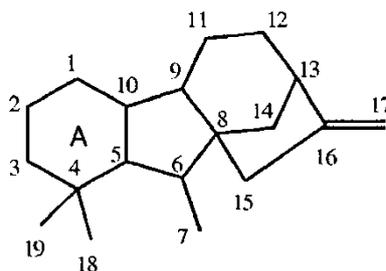
Síntesis rápida de giberelina A₅ y ésteres de la misma

5 **1. Campo de la invención**

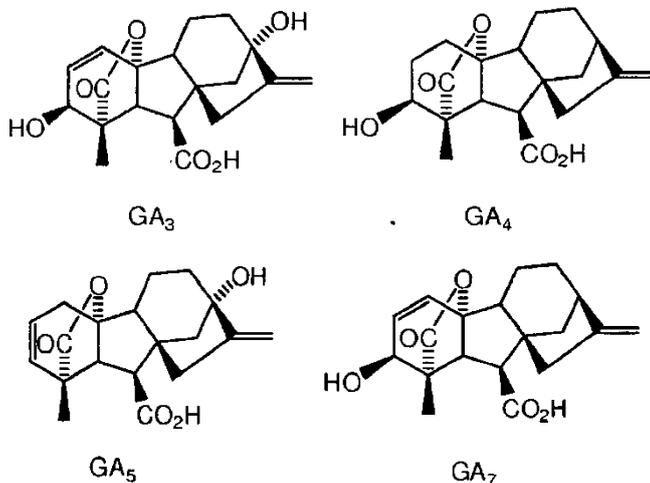
La presente invención se refiere en general a la química orgánica sintética y a las hormonas de crecimiento vegetal. Más particularmente, se refiere a la preparación eficiente de giberelina A₅ de una manera rentable.

10 **2. Descripción de la técnica relacionada**

Existen seis grupos principales de hormonas vegetales: auxinas, giberelinas, etileno, citoquininas, brasinosteroides y ácido abscísico. Los grupos más frecuentemente utilizados en agricultura, floricultura, silvicultura y horticultura son las auxinas, las giberelinas, el etileno y las citoquininas. Las giberelinas son un grupo de compuestos diterpenoides tetracíclicos y el esqueleto siguiente muestra la numeración de carbonos de la clase C₁₉ de giberelinas.



Muchas giberelinas están presentes de forma natural en las plantas y algunas de estas giberelinas pueden producirse mediante métodos de fermentación. En la literatura hay descritas más de 130 giberelinas. Las distintas giberelinas se designan con un número entero que refleja el orden cronológico de descubrimiento. A continuación se muestran cuatro ejemplos de giberelinas que existen en la naturaleza en plantas superiores y tres de estas (giberelinas A₃, A₄ y A₇) también se pueden producir en cantidades comerciales mediante fermentación fúngica.



Las giberelinas de origen natural se usan en todos los campos mencionados anteriormente para, por ejemplo, promover la floración. Se han usado ampliamente tres giberelinas para fines comerciales: GA₃ (también conocida como ácido giberélico) y una mezcla de GA₄ y GA₇ (GA_{4/7}). Las tres son nativas de plantas superiores y pueden obtenerse por fermentación fúngica. Sin embargo, cuando se aplican exógenamente a plantas superiores, pueden tener frecuentemente efectos secundarios perjudiciales. Por ejemplo, GA₃ frecuentemente produce una elongación excesiva del tallo cuando se aplica a muchas plantas, lo cual puede ser no deseable en términos de encurvamiento (caída) con lluvia o estéticamente cuando se usa en floricultura. Igualmente GA₃ y GA_{4/7} pueden promover también una elongación excesiva (no deseable) del tallo y tanto GA₃ como GA₇ pueden ser excesivamente persistentes cuando se aplican a plantas superiores debido al doble enlace C-1,2 del anillo A (mostrado más abajo). Por consiguiente, aunque las giberelinas aplicadas pueden promover la floración, también pueden tener un efecto perjudicial o aumentar el crecimiento del brote y del tallo (elongación excesiva).

Evitar el crecimiento excesivo del brote en una planta en floración es útil en muchas circunstancias. Por ejemplo, este efecto hace que la planta sea más resistente a la caída en condiciones meteorológicas adversas, tales como viento, lluvia, granizo y nieve. Este efecto también hace que la planta sea más compacta, más robusta y más

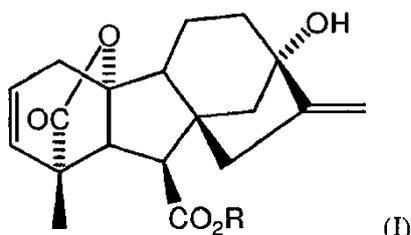
resistente al encorvamiento como resultado de las condiciones meteorológicas o como resultado de un fruto o semilla pesados o de la producción de grano: en casos de huertos de árboles frutales, o en floricultura, por ejemplo, es valiosa una naturaleza más compacta de un arbusto o de un árbol por varias razones, incluyendo la facilidad de cuidado de la planta, recogida del fruto, estética, aplicación de otros tratamientos y reducción de la necesidad de poda de la planta.

Para favorecer la floración y otros beneficios, el uso de GA₅ ofrece ventajas sobre la GA₃ actualmente utilizada. Por ejemplo, GA₅ es una molécula excepcionalmente florigénica (King and Evans, 2003), pero no está asociada a los efectos secundarios de un crecimiento del brote y la elongación del tallo floral excesivos hasta el grado visto con GA₃ y otras giberelinas (King and Evans, 2003; Pharis, 1972; Ben-Tal, 2000). Además, el uso de una preparación de GA₅ producida económicamente ofrece ventajas en cuanto a coste, por ejemplo, frente a GA_{4/7}. GA₅ se ha preparado por algunos grupos; sin embargo, los procesos son frecuentemente ineficientes y los reactivos bastante caros. Dado que ha sido muy cara de sintetizar, GA₅ generalmente no se usa en agricultura ni en otras áreas comerciales mencionadas anteriormente.

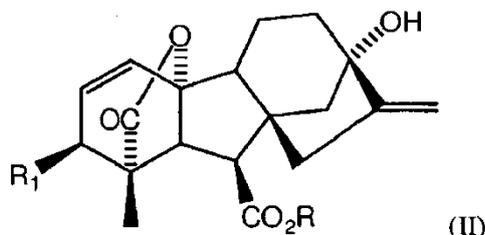
Sumario de la invención

La metodología de síntesis de la presente invención proporciona un acceso barato y fácil a los ésteres de GA₅. La eliminación sencilla del resto éster mediante técnicas bien conocidas pueden dar lugar a GA₅. Estos métodos permiten la producción de GA₅ de una manera que facilita su uso en agricultura, floricultura, silvicultura y horticultura.

Por consiguiente, la presente invención contempla un método de preparación de un compuesto de fórmula (I)



en la que R es alquilo_(C≤8), alqueni_(C≤8) o aralquilo_(C≤8) o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos, que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (II)



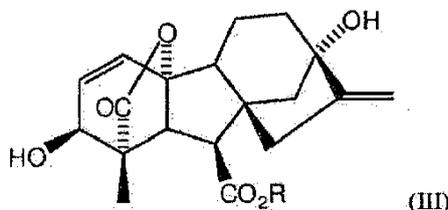
en la que R es como se ha definido anteriormente y R₁ es un alquil_(C≤8) sulfonato o un aril_(C≤8) sulfonato o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos, en presencia de un hidruro metálico y un disolvente aprótico dipolar para producir una mezcla que comprende el compuesto de fórmula (I). En determinadas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) es la especie predominante en la mezcla. Por "predominante" se entiende que un compuesto específico está presente en una cantidad que es superior a la de cualquier otro compuesto en la mezcla. En determinadas realizaciones, R₁ no es un mesilato.

El hidruro metálico que se emplea en los métodos de la presente invención puede ser cualquier hidruro metálico conocido en la técnica y dichos hidruros están comercializados. En determinadas realizaciones, el hidruro metálico es NaBH₄ o LiAlH₄. El número de equivalentes molares del hidruro metálico empleado en los métodos de la presente invención puede variar desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 10, por ejemplo, incluyendo números enteros y números no enteros. En determinadas realizaciones, el número de equivalentes puede ser aproximadamente, como máximo aproximadamente o al menos aproximadamente 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, 10 o superior o cualquier intervalo derivable del mismo. En realizaciones particulares, el número de equivalentes puede variar desde aproximadamente 2-5. En determinadas realizaciones, el hidruro metálico es NaBH₄ y el número de equivalentes de NaBH₄ varía desde aproximadamente 2-5.

La reacción del compuesto de fórmula (II) como se ha mencionado anteriormente se lleva a cabo en presencia de un disolvente aprótico dipolar. Los disolventes apróticos dipolares son bien conocidos en la técnica y están comercializados. En determinadas realizaciones, el disolvente aprótico dipolar se define además como DMF, DMSO o dimetil acetamida. En realizaciones particulares, el disolvente aprótico dipolar es DMF. De acuerdo con la presente

divulgación, se pueden emplear disolventes tipo éter, los cuales son bien conocidos y están comercializados. Dichos disolventes incluyen THF y 1,2-dimetoxietano. También se contemplan combinaciones de disolventes.

5 Los métodos de la presente invención pueden comprender además obtener un compuesto de fórmula (II). Los compuestos de fórmula (II) se pueden producir sintéticamente. Por ejemplo, se puede adquirir GA_3 y, a continuación, esterificarla usando, por ejemplo, un haluro de alquilo_(C_{≤8}), un haluro de arilo_(C_{≤8}) o un haluro de aralquilo_(C_{≤8}) o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos, para producir un compuesto de fórmula (III)

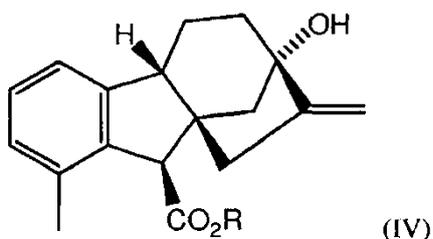


10 en la que R es alquilo_(C_{≤8}), alqueno_(C_{≤8}), aralquilo_(C_{≤8}) o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos. Como siguiente paso, se puede hacer reaccionar el compuesto de fórmula (III) en presencia de un agente sulfonilante para producir un compuesto de fórmula (II). Los agentes sulfonilantes son bien conocidos en la técnica y ejemplos no limitativos incluyen cloruros de alquil_(C_{≤8}) sulfonilo y cloruros de aril_(C_{≤8}) sulfonilo (por ej., cloruro de tosilo, cloruro de bencenosulfonilo y cloruro de metanosulfonilo).

15 En determinadas realizaciones, los métodos de la presente invención pueden comprender además aislar el compuesto de fórmula (I) de la mezcla. Los métodos de aislamiento en este o en cualquier otro método descrito en la presente memoria son bien conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, cristalización, cromatografía en columna de gel de sílice y HPLC. En determinadas realizaciones, el aislamiento se realiza usando cristalización.

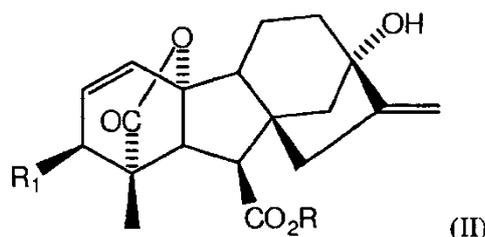
20 Los métodos de la presente invención pueden comprender además eliminar el grupo R del compuesto de fórmula (I) para producir GA_5 . Los métodos para eliminar el grupo R (es decir, desesterificación) son bien conocidos en la técnica e incluyen hidrólisis básica, por ejemplo. Los protocolos para la eliminación de los grupos éster se describen, por ejemplo, en Smith and March (2001). En determinadas realizaciones, la eliminación se realiza antes del aislamiento del compuesto de fórmula (I) de la mezcla. En otras realizaciones, la eliminación se realiza tras el aislamiento del compuesto de fórmula (I) de la mezcla.

30 La mezcla que comprende el compuesto de fórmula (I) puede comprender además un compuesto de fórmula (IV):

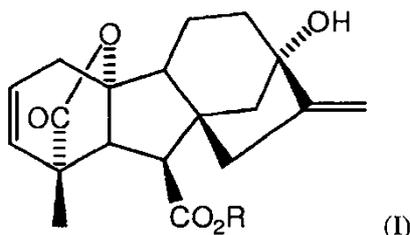


35 en la que R es alquilo_(C_{≤8}), alqueno_(C_{≤8}), aralquilo_(C_{≤8}) o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos. La relación entre el compuesto (I) y el compuesto de fórmula (IV) puede ser superior a 1:1 en esta mezcla, en determinadas realizaciones. En determinadas realizaciones, la relación entre el compuesto de fórmula (I) y el compuesto de fórmula (IV) es mayor de aproximadamente 4:1. En determinadas realizaciones, la relación entre el compuesto de fórmula (I) y el compuesto de fórmula (IV) es mayor de aproximadamente 7:1. En determinadas realizaciones, la relación entre el compuesto de fórmula (I) y el compuesto de fórmula (IV) es mayor de aproximadamente 10:1. En determinadas realizaciones, la relación entre el compuesto de fórmula (I) y el compuesto de fórmula (IV) es mayor de aproximadamente 15:1. En determinadas realizaciones, la relación entre el compuesto de fórmula (I) y el compuesto de fórmula (IV) es aproximadamente 20:1. En determinadas realizaciones, la relación entre el compuesto de fórmula (I) y el compuesto de fórmula (IV) es mayor de aproximadamente 20:1.

45 También se contemplan en la presente invención métodos para preparar GA_5 que comprenden (a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



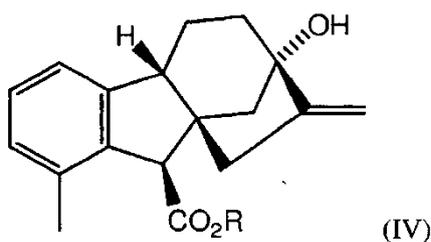
5 en la que R es alquilo_(C≤8), alqueno_(C≤8), aralquilo_(C≤8) o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos y R₁ es un alquil_(C≤8) sulfonato o un aril_(C≤8) sulfonato o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos, en presencia de un hidruro metálico y un disolvente aprótico dipolar para producir una mezcla que comprende un compuesto de fórmula (I)



10 en la que R es alquilo_(C≤8), alqueno_(C≤8), aralquilo_(C≤8) o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos y (b) eliminar el grupo R del compuesto de fórmula (I) para producir GA₅. Como se ha indicado anteriormente, el hidruro metálico puede ser cualquier hidruro metálico conocido en la técnica, incluyendo, por ejemplo, NaBH₄ o LiAlH₄. También como se ha indicado anteriormente, el disolvente aprótico dipolar empleado puede ser cualquier disolvente conocido en la técnica, incluyendo, por ejemplo, DMF, DMSO, dimetil acetamida.

15 Dichos métodos pueden comprender además obtener el compuesto de fórmula (II), como se ha descrito anteriormente. En determinadas realizaciones, dichos métodos pueden comprender además aislar el compuesto de fórmula (I) de la mezcla de la etapa (a). Dichos métodos de aislamiento se han descrito anteriormente. En cuanto a la etapa (b), la eliminación del grupo R (desesterificación) se puede llevar a cabo como se ha descrito en la presente memoria. La eliminación del grupo R se puede realizar o antes o después del aislamiento del compuesto de fórmula (I). Además, el número de equivalentes molares de hidruro metálico puede ser igual a cualquier cantidad descrita en la presente memoria, tal como aproximadamente 1 a aproximadamente 10. En cuanto a la etapa (a) anterior o cualquier otra realización que se refiere a una mezcla que comprende un compuesto de fórmula (I), el compuesto de fórmula (I) puede ser la especie predominante en la mezcla. La mezcla puede comprender además un compuesto de

25 fórmula (IV)



30 en la que R es alquilo_(C≤8), alqueno_(C≤8), aralquilo_(C≤8) o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos. La relación entre el compuesto de fórmula (I) y el compuesto de fórmula (IV) puede ser mayor de 1:1 en una mezcla de este tipo, en determinadas realizaciones. En efecto, las relaciones puede ser cualquier relación descrita en la presente memoria respecto a los compuestos de fórmulas (I) y (IV), tal como aproximadamente 1:1 a aproximadamente 20:1 o mayor.

35 En cualquier realización de la presente memoria, R se puede definir además como alquilo_(C≤8), tal como metilo, etilo, n-propilo o isopropilo. R puede ser un grupo alqueno_(C≤8), tal como alilo. R puede ser un grupo aralquilo_(C≤8) sustituido o no sustituido, tal como bencilo o 2-furanimetilo. En cualquier realización de la presente memoria, R₁ se puede definir además como un aril_(C≤8) sulfonato, tal como un tosilato.

40 En cualquier realización de la presente memoria respecto a los grupos alquilo_(C≤8), arilo_(C≤8) y aralquilo_(C≤8) (por ej., alquilo_(C≤8), alquilo_(C≤8) sulfonato, haluro de alquilo_(C≤8), aril_(C≤8) sulfonato, aralquilo_(C≤8), etc.), se contempla específicamente que el número de carbonos puede ser 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8, o cualquier intervalo derivable del mismo. También se contempla específicamente que cualquier número particular de átomos de carbono pueda

excluirse de cualquiera de estas definiciones.

Como se usa en la presente memoria, "haluro" significa independientemente -F, -Cl, -Br o -I y "sulfonilo" significa -SO₂-.

5 El término "alquilo" cuando se usa sin el modificador "sustituido", se refiere a un grupo monovalente no aromático que tiene un átomo de carbono saturado como el punto de unión, una estructura ciclo, cíclica o acíclica lineal o ramificada, ningún doble enlace o triple enlace carbono-carbono y ningún átomo diferente a carbono e hidrógeno. Los grupos -CH₃ (Me), -CH₂CH₃ (Et), -CH₂CH₂CH₃ (*n*-Pr), -CH(CH₃)₂ (*iso*-Pr), -CH(CH₂)₂ (ciclopropilo), -CH₂CH₂CH₂CH₃ (*n*-Bu), -CH(CH₃)CH₂CH₃ (*sec*-butilo), -CH₂CH(CH₃)₂ (*iso*-butilo), -C(CH₃)₃ (*terc*-butilo), -CH₂C(CH₃)₃ (*neo*-pentilo), ciclopentilo, ciclohexilo y ciclohexilmetilo son ejemplos no limitantes de grupos alquilo. El término "alquilo sustituido" se refiere a un grupo monovalente no aromático que tiene un átomo de carbono saturado como el punto de unión, una estructura ciclo, cíclica o acíclica lineal o ramificada, ningún doble enlace o triple enlace carbono-carbono y al menos un átomo independientemente seleccionado del grupo que consiste en N, O, F, Cl, Br, I, Si, P y S. Los siguientes grupos son ejemplos no limitativos de grupos alquilo sustituidos: -CH₂OH, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₂SH, -CF₃, -CH₂CN, -CH₂C(O)H, -CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)OCH₃, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂C(O)NHCH₃, -CH₂C(O)CH₃, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CF₃, -CH₂OC(O)CH₃, -CH₂NH₂, -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CH₂CH₂Cl, -CH₂CH₂OH, -CH₂CF₃, -CH₂CH₂OC(O)CH₃, -CH₂CH₂NHCO₂C(CH₃)₃ y -CH₂Si(CH₃)₃. En determinadas realizaciones, se contemplan grupos "alquilo inferior", en los que el número total de átomos de carbono en el grupo alquilo inferior es 6 o menos.

25 El término "alqueno" cuando se usa sin el modificador "sustituido", se refiere a un grupo monovalente que tiene un átomo de carbono no aromático como el punto de unión, una estructura ciclo, cíclica o acíclica lineal o ramificada, al menos un doble enlace carbono-carbono no aromático, ningún triple enlace carbono-carbono y ningún átomo diferente a carbono e hidrógeno. Ejemplos no limitativos de grupos alqueno incluyen: -CH=CH₂ (vinilo), -CH=CHCH₃, -CH=CHCH₂CH₃, -CH₂CH=CH₂ (alilo), -CH₂CH=CHCH₃ y -CH=CH-C₆H₅. El término "alqueno sustituido" se refiere a un grupo monovalente que tiene un átomo de carbono no aromático como el punto de unión, al menos un doble enlace carbono-carbono no aromático, ningún triple enlace carbono-carbono, una estructura ciclo, cíclica o acíclica lineal o ramificada y al menos un átomo independientemente seleccionado del grupo que consiste en N, O, F, Cl, Br, I, Si, P y S. Los grupos, -CH=CHF, -CH=CHCl y -CH=CHBr son ejemplos no limitativos de grupos alqueno sustituidos.

35 El término "arilo" cuando se usa sin el modificador "sustituido", se refiere a un grupo monovalente que tiene un átomo de carbono aromático como el punto de unión, formando parte dicho átomo de carbono de una estructura de anillo aromático de seis elementos, en el que los átomos del anillo son todo carbonos y en el que el grupo monovalente no tiene ningún átomo diferente a carbono e hidrógeno. Ejemplos no limitativos de grupos arilo incluyen fenilo (Ph), metilfenilo, (dimetil)fenilo, -C₆H₄CH₂CH₃ (etilfenilo), -C₆H₄CH₂CH₂CH₃ (propilfenilo), -C₆H₄CH(CH₃)₂, -C₆H₄CH(CH₂)₂, -C₆H₃(CH₃)CH₂CH₃ (metiletilfenilo), -C₆H₄CH=CH₂ (vinilfenilo), -C₆H₄CH=CHCH₃, -C₆H₄C≡CH, -C₆H₄C≡CCH₃, naftilo y el grupo monovalente derivado de bifenilo. El término "arilo sustituido" se refiere a un grupo monovalente que tiene un átomo de carbono aromático como el punto de unión, formando parte dicho átomo de carbono de una estructura de anillo aromático de seis elementos, en el que los átomos del anillo son todos carbonos y en el que el grupo monovalente tiene además al menos un átomo independientemente seleccionado del grupo que consiste en N, O, F, Cl, Br, I, Si, P y S. Ejemplos no limitativos de grupos arilo sustituidos incluyen los grupos: -C₆H₄F, -C₆H₄Cl, -C₆H₄Br, -C₆H₄I, -C₆H₄OH, -C₆H₄OCH₃, -C₆H₄OCH₂CH₃, -C₆H₄OC(O)CH₃, -C₆H₄NH₂, -C₆H₄NHCH₃, -C₆H₄N(CH₃)₂, -C₆H₄CH₂OH, -C₆H₄CH₂OC(O)CH₃, -C₆H₄CH₂NH₂, -C₆H₄CF₃, -C₆H₄CN, -C₆H₄CHO, -C₆H₄C(O)CH₃, -C₆H₄C(O)C₆H₅, -C₆H₄CO₂H, -C₆H₄CO₂CH₃, -C₆H₄CONH₂, -C₆H₄CONHCH₃ y -C₆H₄CON(CH₃)₂.

50 El término "aralquilo" cuando se usa sin el modificador "sustituido", se refiere a un grupo monovalente -alcandiil-arilo, en el cual el término alcandiilo y arilo se usan cada uno de ellos de una manera coherente con las definiciones proporcionadas en la presente memoria. Ejemplos no limitativos de aralquilos son: fenilmetilo (bencilo, Bn), 1-fenil-etilo, 2-fenil-etilo, indenilo y 2,3-dihidro-indenilo, con la condición de que indenilo y 2,3-dihidro-indenilo son sólo ejemplos de aralquilo siempre que el punto de unión en cada caso sea uno de los átomos de carbono saturados. Cuando el término "aralquilo" se usa con el modificador "sustituido", ni uno ni ambos alcandiilo y arilo están sustituidos. Ejemplos no limitativos de aralquilos sustituidos son (3-clorofenil)-metilo, 2-oxo-2-fenil-etilo (fenilcarbonilmetilo), 2-cloro-2-fenil-etilo y 2-metilfuranilo.

60 El término "alquindiilo" cuando se usa sin el modificador "sustituido", se refiere a un grupo divalente no aromático, en el que el grupo alquindiilo está unido a dos enlaces σ, con dos átomos de carbono como punto de unión, una estructura ciclo, cíclica o acíclica lineal o ramificada, al menos un triple enlace carbono-carbono y ningún átomo diferente a carbono e hidrógeno. Los grupos, -C≡C-, -C≡CCH₂- y -C≡CCH(CH₃)- son ejemplos no limitativos de grupos alquindiilo. El término "alquindiilo sustituido" se refiere a un grupo divalente no aromático, en el que el grupo alquindiilo está unido a dos enlaces σ, con dos átomos de carbono como punto de unión, una estructura ciclo, cíclica o acíclica lineal o ramificada, al menos un triple enlace carbono-carbono y al menos un átomo independientemente seleccionado del grupo que consiste en N, O, F, Cl, Br, I, Si, P y S. Los grupos -C≡CCH(F)- y -C≡CCH(Cl)- son ejemplos no limitativos de grupos alquindiilo sustituidos.

Los términos “alquil sulfonato” y “aril sulfonato” se refieren a compuestos que tienen la estructura $-\text{OSO}_2\text{R}$, en la que R es alquilo o arilo, como se ha definido anteriormente, incluyendo versiones sustituidas de los mismos. Ejemplos no limitativos de alquil sulfonatos y aril sulfonatos incluyen mesilato, triflato, tosilato y besilato. En determinadas realizaciones, se excluyen los mesilatos de los compuestos de la presente invención.

Como se usa en la presente memoria, “grupo protector” se refiere a un resto unido a un grupo funcional para prevenir una reacción de otra manera no deseada de ese grupo funcional. El término “grupo funcional” se refiere generalmente a cómo las personas expertas en la técnica clasifican grupos químicamente reactivos. Ejemplos de grupos funcionales incluyen hidroxilo, amina, sulfhidrilo, amida, ácido carboxílico, éster, carbonilo, etc. Grupos protectores son bien conocidos por los expertos en la técnica. Ejemplos no limitativos de grupos protectores entran en las categorías, tales como grupos protectores de hidroxilo, grupos protectores de amino, grupos protectores de sulfhidrilo y grupos protectores de carbonilo. Dichos grupos protectores, incluyendo ejemplos de su inclusión y eliminación, se pueden encontrar en Greene and Wuts (1999). Los materiales de partida, productos e intermedios descritos en la presente memoria también se contemplan como protegidos por uno o más grupos protectores, es decir, la presente invención contempla dichos compuestos en su “forma protegida”, en los que al menos un grupo funcional está protegido por un grupo protector.

Los compuestos preparados por la presente invención pueden contener uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, pueden presentarse como racematos y mezclas racémicas, enantiómeros individuales, mezclas diastereoméricas y diastereómeros individuales. En determinadas realizaciones, está presente un único diastereómero. Todos los posibles estereoisómeros de los compuestos preparados por la presente invención se contemplan como dentro del alcance de la presente invención. Sin embargo, en ciertos aspectos, se contemplan diastereómeros particulares. Los centros quirales de los compuestos preparados por la presente invención pueden tener la configuración *S*- o *R*-, tal como se define por las Recomendaciones de la IUPAC 1974. Por lo tanto, en ciertos aspectos, los compuestos preparados por la presente invención pueden comprender configuraciones *S*- o *R*- en centros de carbono particulares.

Las personas con conocimientos ordinarios en la técnica estarán familiarizados con los métodos de purificación de los compuestos preparados por la presente invención. Un experto normal en la técnica entenderá que los compuestos preparados por la presente invención generalmente se pueden purificar en cualquier etapa, incluyendo la purificación de los productos intermedios, así como la purificación de los productos finales. Los procedimientos de purificación incluyen, por ejemplo, cromatografía en columna de gel de sílice, HPLC, o cristalización. En realizaciones particulares, se emplea la trituración. En determinadas realizaciones, se emplea la extracción con disolvente.

Las modificaciones o derivados de los compuestos divulgados a lo largo de esta memoria descriptiva se contemplan como que son útiles con los métodos y composiciones de la presente invención. Se pueden preparar derivados y las propiedades de tales derivados se pueden ensayar en cuanto a sus propiedades deseadas mediante cualquier método conocido por los expertos en la técnica. Un ejemplo no limitante de un método para ensayar derivados de GA_5 en comparación con GA_5 se describe por Ben-Tal (2000).

En ciertos aspectos, “derivado” se refiere a un compuesto modificado químicamente que todavía conserva los efectos deseados del compuesto antes de la modificación química. Usando GA_5 como ejemplo, un “derivado de GA_5 ” se refiere a una GA_5 modificada químicamente que todavía conserva los efectos deseados de la GA_5 original antes de su modificación química. Estos efectos pueden ser aumentados (por ejemplo, ligeramente más eficaz, el doble de eficaz, etc.) o disminuidos (por ej., ligeramente menos eficaz, dos veces menos eficaz, etc.) respecto a la GA_5 original, pero todavía puede ser considerado un derivado de GA_5 . Tales derivados pueden someterse a la adición, eliminación o sustitución de uno o más restos químicos en la molécula original. Ejemplos no limitantes de los tipos de modificaciones que se pueden hacer en los compuestos y las estructuras divulgadas en la presente memoria incluyen la adición o eliminación de alquilos inferiores no sustituidos, tales como metilo, etilo, propilo o alquilos inferiores sustituidos, tales como grupos hidroximetilo o aminometilo; grupos carboxilo y grupos carbonilo; hidroxilos; grupos nitro, amino, amida, imida y azo; grupos sulfato, sulfonato, sulfono, sulfhidrilo, sulfenilo, sulfonilo, sulfóxido, sulfonamida, fosfato, fosfono, fosforilo y los sustituyentes de haluro. Modificaciones adicionales pueden incluir una adición o una deleción de uno o más átomos de la estructura atómica, por ejemplo, sustitución de un etilo por un propilo, o la sustitución de un fenilo por un grupo aromático más grande o más pequeño. Alternativamente, en una estructura cíclica o bicíclica, heteroátomos tales como N, S, u O pueden estar sustituidos en la estructura en lugar de un átomo de carbono.

También se contemplan sales de cualquiera de los compuestos preparados por la presente invención. Con el término “sal (es)”, tal como se usa en la presente memoria, se entienden sales ácidas y/o básicas formadas con bases y ácidos inorgánicos y/u orgánicos. Se entiende que los zwitteriones (sales internas o interiores) están incluidas dentro del término “sal(es)” tal como se usa en la presente memoria, como son sales de amonio cuaternario, tales como sales de alquilamonio. Las sales incluyen, pero no se limitan a, sodio, litio, potasio, aminas, tartratos, citratos, hidroháluros y fosfatos.

Los hidratos de los compuestos preparados por la presente invención también se contemplan. El término "hidrato" cuando se usa como un modificador de un compuesto significa que el compuesto tiene menos de una (por ej., hemihidrato), una (por ej., monohidrato) o más de una (por ej., dihidrato) moléculas de agua asociadas con cada compuesto, tales como en formas sólidas del compuesto.

5 Se contempla que cualquier realización descrita en esta memoria descriptiva se pueda implementar con respecto a cualquier método, compuesto, o composición de la invención, y viceversa. Además, los compuestos y composiciones preparados por la invención se pueden utilizar para lograr métodos de la invención.

10 El uso del término "o" en las reivindicaciones se utiliza para indicar "y/o" salvo que se indique de forma explícita que se refiere únicamente a las alternativas o a las alternativas que son mutuamente excluyentes, aunque la divulgación es compatible con una definición que se refiere sólo a las alternativas y "y/o".

15 A lo largo de esta solicitud, el término "aproximadamente" se utiliza para indicar que un valor incluye la desviación estándar del error para el dispositivo o método que se va a emplear para determinar el valor. En cualquier realización descrita en el contexto de un valor numérico que se utiliza junto con el término "aproximadamente", se contempla específicamente que el término aproximadamente pueda omitirse.

20 Después de muchos años de vigencia de la ley de patentes, la palabra "un" y "una", cuando se utilizan junto con la palabra "comprende" en las reivindicaciones o en la memoria descriptiva, indica uno o más, a menos que se indique específicamente.

25 Otros objetos, características y ventajas de la presente invención se harán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada. Se debe entender, sin embargo, que la descripción detallada y los ejemplos específicos, aunque indican realizaciones específicas de la invención, se dan a modo de ilustración solamente.

Descripción de las realizaciones ilustrativas

I. Giberelina A₅

30 El producto vegetal de origen natural GA₅ se puede obtener utilizando tanto medios no de síntesis como de síntesis. La GA₅ se ha aislado a partir de semillas (MacMillan et al., 1961; MacMillan et al., 1959) y se ha descrito que se produce por bacterias en una mezcla con otras giberelinas (Joo et al., 2004), aunque no se puede excluir su presencia en el medio utilizado para fermentar las bacterias. Los métodos sintéticos para la preparación de GA₅, GA₅ radiactiva y éster metílico de GA₅ se han discutido en la literatura. Véase, por ej., Nuyttens et al., 1991; Shimano et al., 1990; Grootaert y De Clercq, 1986; Bearder et al., 1981; Hanson, 1980; Murofushi et al., 1977; Duri et al., 1981; Patente GB-892.777 y patente US-5.767.042. Muchas de estas reacciones requieren reactivos costosos, conllevan múltiples etapas o son poco prácticas para la producción a gran escala.

40 Por el contrario, la preparación de GA₅ y diversos ésteres de un éster de GA₃ como se proporciona por la presente invención ofrece un medio barato y eficaz para acceder a estos compuestos. Como material de partida, GA₃ es fácilmente asequible a bajo coste y los reactivos empleados para producir ésteres de GA₅ y GA₅ como se describe en la presente memoria son normalmente más baratos que los que se encuentran en otras preparaciones. Por otra parte, trituraciones relativamente baratas y simples dan el intermedio éster de GA₃ sulfonilada y el producto éster de GA₅. La eliminación opcional del éster GA₅ da GA₅.

50 De acuerdo con la descripción anterior, GA₅ tal como se produce en la presente memoria pueden utilizarse en agricultura, floricultura, silvicultura y horticultura. Por ejemplo, GA₅ se puede usar para estimular la floración, tal como en las gramíneas, cereales y colza. Las citoquininas, auxinas, brasinoesteroides u otros reguladores del crecimiento vegetal (natural o sintético) se pueden combinar con GA₅ para la floración y/o con fines de crecimiento, tales como para la colza. Otros usos incluyen la estimulación de una brotación más uniforme en angiospermas del tipo de árboles frutales leñosos (por ejemplo, melocotón y albaricoque), así como favorecer la floración en varias plantas bianuales, como las manzanas, los albaricoques, las pacanas y los cafetos. GA₅ se puede emplear en condiciones al aire libre que son menos favorables para la floración y el crecimiento de brotes, tales como las temperaturas más bajas de lo normal, para lograr los beneficios discutidos aquí.

60 Además, los productos y los intermedios producidos usando métodos de la presente invención también se pueden emplear como materiales para generar derivados de GA₅, así como otras giberelinas y derivados de las mismas conocidas. Además, durante las síntesis descritas en la presente memoria, se pueden incorporar isótopos radiactivos y/o isótopos estables, de tal manera que en los estudios en plantas se puedan utilizar productos marcados radiactivamente para controlar estos compuestos.

II. Aplicación de GA₅

65 La giberelina A₅ puede presentarse al usuario comercial en forma de material original cristalino (con las instrucciones para la solubilización utilizando un disolvente apropiado, tal como etanol o agua), o como una sal, por ej., sal de

potasio, o como un material formulado (concentrado) que es relativamente estable en el tiempo y que puede diluirse fácilmente de acuerdo con las instrucciones para el uso práctico como un aerosol, ya sea para goteo (1 a 300 ppm) o en las dosis recomendadas por acre o por hectárea en un volumen determinado de solución, por ej., 0,1, 0,3, 1, 3, 10, 33 etc., gramos por 100 litros aplicados a cada hectárea.

La frecuencia de aplicación puede ser una vez, o más de una vez, como por ejemplo dos veces, tres veces, etc., donde pueden ser necesarias aplicaciones repetidas, o pueden utilizarse en lugar de una sola aplicación de alta dosis. En el concentrado formulado pueden incluirse tensioactivos apropiados (para rebajar la tensión superficial de la solución de aplicación). También se puede formular GA₅ o uno de sus derivados de acuerdo con los protocolos proporcionados por la Patente Europea 1 094 708.

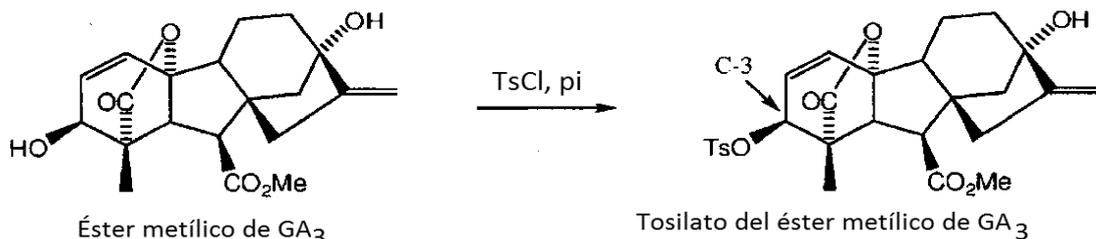
La aplicación puede tener lugar en, o antes del momento en el que se sabe que cada especie de planta individual "toma la decisión" de inducir a los posibles brotes florales (meristemos) para iniciar el camino hacia la diferenciación de yemas florales y desarrollo. Esto podría ser a principios de primavera para determinadas especies de plantas anuales, bianuales o perennes, o a finales de verano o en el otoño/principios de invierno anterior para algunas bianuales o en el verano/otoño anterior para algunas plantas perennes, incluyendo plantas leñosas (Pharis y King, 1985).

III. Ejemplos

Los siguientes ejemplos se incluyen para demostrar realizaciones particulares de la invención. Los expertos en la técnica apreciarán que las técnicas divulgadas en los ejemplos siguientes representan técnicas descubiertas por el inventor para que funcionen bien en la práctica de la invención.

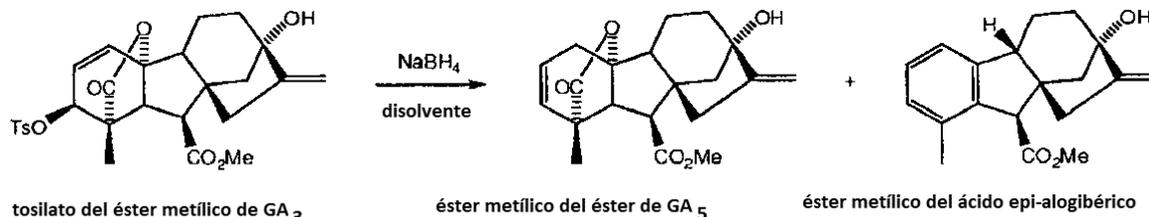
Ejemplo 1

Síntesis de tosilato del éster metílico de GA₃ (éster 7-metílico del ácido *ent*-10 β ,13-Dihidroxi-3 α -tosiloxi-20-norgiberela-1,16-dieno-7,19-dioico 19,10-lactona)



El éster metílico de GA₃ de partida se preparó alquilando GA₃ (Zhejiang Shenghua Biok Biology Co., Ltd., China; importado por Bloomfresh, Pty Ltd, Cheltenham VIC., Australia) usando yoduro de metilo y K₂CO₃. Se añadió cloruro de toluenosulfonilo (11,2 g, 58,9 mmol) al éster metílico de GA₃ purificado (10,6 g, 29,4 mmol) en piridina (50 ml) a 0 °C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 24 h calentando hasta 15 °C, a continuación se neutralizó con agua (50 ml) y se diluyó con diclorometano (100 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con HCl 1 M (20 ml), agua (20 ml), salmuera (20 ml), a continuación se secó sobre sulfato de magnesio. La concentración de la fase orgánica en vacío dio un sólido amarillo que se purificó por trituración con hexano para dar el tosilato deseado como un sólido blanco (12,0 g, 80 %).

Caracterización del tosilato del éster metílico de GA₃: p.f.: 140-142 °C; IR (película fina) cm⁻¹: 3541s (C-OH), 2939 (C-H), 1778s (C=O), 1729s (C=O), 1454, 1360, 1175; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 0,95 (s, 3H, 18 -CH₃), 1,63-2,22 (m, 10H), 2,46 (s, 3H, -Ts), 2,70 (ABd, *J* = 10,8 Hz, 1H, H-6), 3,25 (ABd, *J* = 10,8 Hz, 1H, H-5), 3,71 (s, 3H, -CO₂Me), 4,80 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H, H-3), 4,96 (s, 1H, H-17), 5,26 (s, 1H, H'-17), 5,80 (dd, *J* = 9,3 Hz, 2,7 Hz, 1H, H-2), 6,38 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H, H-1), 7,36 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H, -Ts), 7,80 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H, -Ts); RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 14,5, 16,8, 21,7, 38,0, 42,9, 44,5, 50,1, 50,4, 50,6, 52,2, 52,6, 53,0, 77,0, 77,9, 90,0, 107,7, 127,9, 128,6, 130,0, 132,9, 135,2, 145,4, 156,5, 171,8, 176,3; LRMS (*m/z*): 514 (M⁺, 2 %), 454 (5 %), 342 (15), 298 (51), 238 (100), 211 (49), 195 (58), 155 (61), 91 (62); HRMS: C₂₇H₃₀O₈S (M⁺) requiere 514,1661, hallado 514,1655.

Ejemplo 2**Síntesis del éster metílico de GA₅ (éster 7-metílico del ácido *ent*-10β,13-Dihidroxi-20-norgiberela-2,16-dieno-7,19-dioico 19,10-lactona)**

Se añadió DMF (80 ml) al tosilato del Ejemplo 1 (8,4 g, 16,3 mmol) y borohidruro sódico (2,16 g, 57,2 mmol) a 0 °C bajo nitrógeno. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. La reacción se neutralizó a continuación con agua (50 ml) y se diluyó con acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La fase orgánica se saturó a continuación con cloruro sódico y se extrajo otra vez con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron en vacío para dar una cera amarilla. La purificación por trituración con éter dio el éster metílico de GA₅ como un sólido blanco (2,54 g, 45 %). Para establecer la cantidad total de éster metílico de GA₅ producido, las aguas madre se purificaron adicionalmente por cromatografía en columna ultrarrápida utilizando acetato de etilo:hexano (3:7) como eluyente para dar el éster metílico del ácido epi-alogibérico como una cera blanca (0,67 g, 14 %) y más éster metílico de GA₅ (1,11 g, 20 %). Por lo tanto, el rendimiento total del éster metílico de GA₅ obtenido fue 3,65 g, 65 %.

Esta síntesis se llevó a cabo a escalas de 100 mg, 500 mg y 10 g (todas aprox.). Hay que señalar que el cianoborohidruro no produjo resultados favorables y que el uso de metanosulfonato no funcionó en estas condiciones. En cada síntesis, el producto predominante obtenido fue el éster metílico de GA₅. Sin embargo, esto fue inesperado, ya que las reducciones con hidruro de los sulfonatos alílicos invariablemente dan mezclas de isómeros de doble enlace que favorecen fuertemente productos en los cuales los dobles enlaces no migran (Longbottom et al., 2002; Longbottom et al., 2003). En las condiciones de reacción descritas en este Ejemplo y en otros lugares de esta solicitud, (1) la formación de un único isómero de alqueno no tiene precedentes y (2) la formación favorecida del producto S_N2' (es decir, donde el doble enlace ha migrado) tampoco tiene precedentes. Las referencias citadas anteriormente describen reducciones que dan mezclas de alqueno ~ 85:15 que favorecen los productos S_N2 (es decir, sin migración del doble enlace).

Caracterización del éster metílico de GA₅: p.f.: 179-189 °C; IR (película fina) cm⁻¹: 3479s (C-OH), 2932 (C-H), 1752s (C=O), 1732s (C=O), 1454, 1381, 1199; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,23 (s, 3H, 18-CH₃), 1,62-2,18 (m, 9H), 2,32 (m, 1H), 2,59 (m, 1H), 2,66 (ABd, J = 9,6 Hz, 1H, H-6), 2,79 (ABd, J = 9,6 Hz, 1H, H-5), 3,72 (s, 3H, -CO₂Me), 4,95 (s, 1H, H-17), 5,24 (s, 1H, H'-17), 5,67 (m, 1H, H-2), 5,80 (m, 1H, H-3); RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 15,2, 17,4, 35,2, 38,2, 42,9, 45,7, 48,0, 50,6, 50,9, 52,1, 53,2, 55,5, 78,2, 91,6, 107,3, 127,7, 132,3, 156,5, 172,9, 177,6; LRMS (m/z): 344 (M⁺, 15 %), 312 (28), 300 (55), 240 (100), 225 (21), 156 (48), 105 (63); HRMS: C₂₀H₂₄O₅ (M⁺) requiere 344,1624, hallado 344,1620.

Caracterización del éster metílico del ácido epi-alogibérico: IR (película fina) cm⁻¹: 3401a (C-OH), 2930 (C-H), 1732s (C=O), 1435, 1335, 1244, 1158; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,54 2,20 (m, 7H), 2,24 (s, 3H, -CH₃), 2,52 (m, 1H), 2,79 (m, 1H), 3,45 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,66 (s, 3H, -CO₂Me), 5,06 (s, 1H), 5,19 (s, 1H), 6,98-7,01 (m, 2H), 7,17 (t, J = 7,5 Hz, 1H); RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 18,7, 21,0, 38,3, 38,4, 47,9, 48,8, 51,7, 53,7, 56,2, 78,5, 106,7, 119,8, 127,7, 127,8, 134,8, 139,4, 146,5, 155,4, 172,5. LRMS (m/z): 298 (M⁺, 42 %), 269 (10), 238 (100), 221 (23), 209 (25), 155 (35); HRMS: C₁₉H₂₂O₃ (M⁺) requiere 298,1569, hallado 298,1567.

Ejemplo 3**Síntesis del éster metílico de GA₅: estudio de disolventes**

Se analizaron diversos disolventes para optimizar este aspecto de la reacción descrita en el Ejemplo 2. La Tabla 1 describe los resultados de los disolventes utilizados:

Tabla 1

Disolvente	Ec. NaBH ₄	Rendimiento o relación éster metílico de GA ₅ (A):éster metílico del ácido epi-alogibérico (B)
DMSO	5	A = 68 %; B = 12 % Relación: aproximadamente 4:1

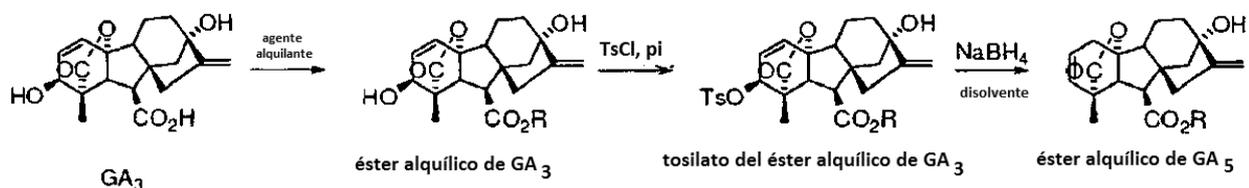
DMSO	3	A = 50 %; B = 13 % Relación: aproximadamente 4:1
DMSO	2	Relación: aproximadamente 4:1 con trazas de material de partida
THF	3	Mezcla compleja
DMF	3	A = 62 %; B = 2 % con trazas de material de partida
DMF	3,5 (escala pequeña, 70 mg)	A = 60 %; B = 7,2 % Relación: aproximadamente 10:1
DMF	3,5 (escala grande, 8,4 mg)	A = 65 %; B = 14 % Relación: aproximadamente 5:1

En general, los rendimientos y las relaciones de los experimentos resultaron ser más fiables y reproducibles en DMF que en DMSO.

5 **Ejemplo 4**

Síntesis del éster alquílico de GA₅

10 Se sintetizaron diversos ésteres alquílicos de GA₅ para investigar el efecto del éster alquílico sobre el rendimiento global del correspondiente éster alquílico de GA₅



15 El éster alquílico de GA₃ de partida se preparó alquilando GA₃ usando métodos bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, el éster metílico de GA₃ se preparó alquilando GA₃ usando yoduro de metilo y K₂CO₃. En general, se añadió cloruro de toluenosulfonilo (2,5 equivalentes) al éster alquílico de GA₃ purificado (1,0 mmol) en piridina a 0 °C bajo nitrógeno. Después de dejar la mezcla en agitación durante 23 horas, se añadió metanol (1,50 microlitros) y la mezcla de reacción se agitó durante otras 24 horas adicionales. La reacción se neutralizó con agua y se diluyó con cloroformo. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con cloroformo, se recogió, se secó con sulfato magnésico y se concentró en vacío. El tosilato del éster alquílico de GA₃ resultante se purificó usando cromatografía de sílice. Por último, el tosilato del éster alquílico de GA₃ se convirtió en el correspondiente éster alquílico de GA₅ usando NaBH₄.

25 La Tabla 2 muestra los rendimientos de cada etapa para convertir el material de partida GA₃ en el correspondiente éster alquílico de GA₅.

Tabla 2

GA-CO ₂ R	(rendimiento en porcentaje)		
R=	Éster alquílico de GA ₃	Tosilato del éster alquílico de GA ₃	Éster alquílico de GA ₅
Metilo	>95	80	65
Etilo	76	66	49
Bencilo	77	68	60
2-Furilo	84	49	49

30 En general, los datos revelan que los sustituyentes metilo producen mejores rendimiento del éster alquílico de GA₅ que cuando se usa un sustituyente etilo, bencilo o 2-furilo.

IV. Referencias

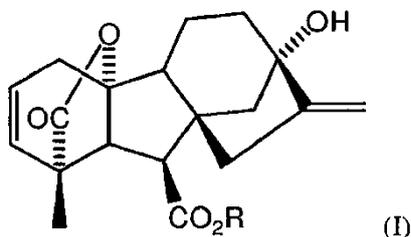
- 35 Patente GB-892777
 Patente Europa 1 094 708
 Patente US-5.767.042
 Patente US-7.199.082
 Bearder et al., J. Chem. Soc., 3:672-8, 1981.
 Ben-Tal, Israel J. of Plant Sciences, 48:205-215, 2000.
 40 Duri et al., J. Chem. Soc., Perkins Trans. I, 1:161-4, 1981.
 Greene and Wuts, In: Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd Ed.; Wiley, NY, 1999.
 Grootaert and De Clercq, Tet. Lett., 27:1731-4, 1986.
 Hanson, Monograph-British Plant Growth Regulator Group, 5:5-16, 1980.

- Joo et al., *Biotech. Lett.*, 26:487-491, 2004.
King and Evans, *Annu. Rev. Plant Biol.*, 54:307-328, 2003.
Longbottom et al., *Angew. Chemie, Int'l Ed.*, 41:2786-2790, 2002.
Longbottom et al., *Tetrahedron*, 59:6955-6966, 2003.
5 MacMillan et al., *Proc. Chem. Soc.*, 325-6, 1959.
MacMillan et al., *Adv. Chem. Ser.*, 28:18-25, 1961.
Murofushi et al., 41:1075-9, 1977.
Nuyttens et al., *Synlett.*, 7:526-8, 1991.
Pharis, *Planta Berl.*, 105:205-212, 1972.
10 Pharis and King, *Ann. Review of Plant Physiology*, 36:517-68, 1985.
Shimano et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 38:276-8, 1990.
Smith and March, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5th ed., Wiley Interscience, New York, 2001.

15

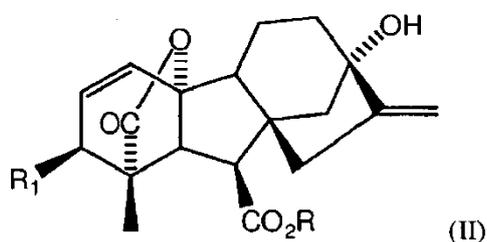
REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar un compuesto de fórmula (I)



5

en la que R es alquilo_(C≤8), alqueno_(C≤8), aralquilo_(C≤8) o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos, comprendiendo el método la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



10

en la que R es como se ha definido anteriormente y R₁ es un alquil_(C≤8) sulfonato, un aril_(C≤8) sulfonato o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos, en presencia de un hidruro metálico y un disolvente aprótico dipolar para producir una mezcla que comprende el compuesto de fórmula (I).

15

2. El método de la reivindicación 1, comprendiendo el método además la etapa de eliminar el grupo R del compuesto de fórmula (I) para producir GA₅.

20

3. El método de la reivindicación 2, en el que el compuesto de fórmula (I) es la especie predominante en la mezcla de la etapa (a).

4. El método de las reivindicaciones 1 o 2, en el que el disolvente aprótico dipolar es DMF, DMSO o dimetil acetamida.

25

5. El método de las reivindicaciones 1 o 2, en el que el hidruro metálico es NaBH₄ o LiAlH₄.

6. El método de las reivindicaciones 1 o 2, comprendiendo el método además la etapa de aislar el compuesto de fórmula (I) de la mezcla.

30

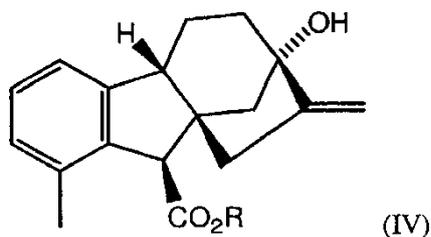
7. El método de la reivindicación 6, en el que la etapa de aislar el compuesto de fórmula (I) de la mezcla se realiza después o antes de eliminar R del compuesto de fórmula (I).

8. El método de las reivindicaciones 1 o 2, en el que el número de equivalentes molares del hidruro metálico varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 10, en particular en el que el hidruro metálico es NaBH₄ y el número de equivalentes molares de NaBH₄ varía desde aproximadamente 2 hasta 5.

35

9. El método de las reivindicaciones 1 o 2, en el que la mezcla que comprende el compuesto de fórmula (I) comprende además un compuesto de fórmula (IV):

40



en la que R es como se define para el compuesto de fórmula (I) y en el que la relación entre el compuesto de

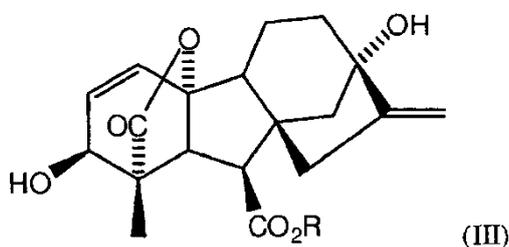
fórmula (I) y el compuesto de fórmula (IV) es mayor de 1:1, en particular en el que esa relación es mayor de aproximadamente 4:1, mayor de aproximadamente 7:1 o aproximadamente 20:1; o en el que el método es el método de la reivindicación 3 y la relación entre el compuesto de fórmula (I) y el compuesto de fórmula (IV) varía desde aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 20:1.

5 10. El método de las reivindicaciones 1 o 2, en el que R es alquilo_(C≤8), en particular en el que R es metilo.

11. El método de las reivindicaciones 1 o 2, en el que R₁ es un arilo_(C≤8) sulfonato, en particular en el que R₁ es tosilato.

10 12. El método de las reivindicaciones 1 o 2, comprendiendo el método además la etapa de obtener un compuesto de fórmula (II).

15 13. El método de la reivindicación 12, en el que el compuesto de fórmula (II) se obtiene haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (III):



20 en la que R es como se define para el compuesto de fórmula (I), en presencia de un agente sulfonilante.

14. El método de la reivindicación 13, en el agente sulfonilante es un cloruro de alquil_(C≤8) sulfonilo o un cloruro de aril_(C≤8) sulfonilo.

25 15. El método de la reivindicación 14, en el que el cloruro de alquil_(C≤8) sulfonilo o el cloruro de aril_(C≤8) sulfonilo es cloruro de tosilo, cloruro de bencenosulfonilo o cloruro de metanosulfonilo.