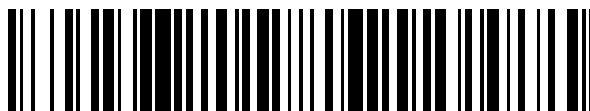


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 527 046**

51 Int. Cl.:

C07F 5/04

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.03.2009 E 09842417 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.12.2014 EP 2411398**

54 Título: **Método para la preparación de un compuesto de éster del ácido borónico**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.01.2015

73 Titular/es:

**SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, LIMITED
(50.0%)
27-1, Shinkawa 2-chome Chuo-ku
Tokyo 104-8260, JP y
GENENTECH, INC. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**MIKI, TAKASHI;
SHIMASAKI, YASUHARU;
BABU, SRINIVASAN;
CHENG, ZHIGANG;
REYNOLDS, MARK E. y
TIAN, QINGPING**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 527 046 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

Método para la preparación de un compuesto de éster del ácido borónico

5 Campo de la invención

La invención se refiere a un método para la preparación de un compuesto de éster del ácido borónico.

Antecedentes de la invención

10 El compuesto de éster del ácido borónico es un compuesto útil, por ejemplo, como intermedio para la síntesis de fármacos médicos/agrícolas. El compuesto de éster del ácido borónico generalmente se ha preparado haciendo reaccionar un haluro de arilo y un compuesto de diboro en presencia de un catalizador de paladio (véase, el documento no de patente 1, etc.).

15 No obstante, el uso de catalizador de paladio tiene un problema. Generalmente, el catalizador es difícil de eliminar del producto. En particular, en la síntesis de fármacos médicos/agrícolas, es necesario obtener un producto con una pureza extremadamente alta; no obstante, si la purificación se realiza varias veces de forma repetida para incrementar la pureza, el rendimiento del producto se reduce significativamente (véase, documento no de patente 2, etc.).

20 En contraste, los documentos de patente 1 y 2 ejemplifican un método para la preparación de un compuesto de éster del ácido borónico usando un catalizador de níquel, que se puede eliminar fácilmente lavando con agua, etc. y es relativamente barato.

25 No obstante, los métodos convencionales para la preparación de un compuesto de éster del ácido borónico usando un catalizador de níquel descrito, por ejemplo, en los documentos de patente 1 y 2 tienen el problema de un rendimiento insuficiente.

30 [Documento de patente 1] WO 98/45265
 [Documento de patente 2] U.S. 2003/0032838
 [Documento no de patente 1] Journal of Organic Chemistry 60 (23), 7508 (1995)
 [Documento no de patente 2] C. Someswara Rao, The Chemistry of Process Development in Fine Chemical & Pharmaceutical Industry Second Edition (John Wiley & sons, LTD, p. 981)

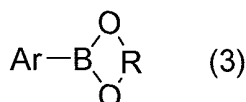
35 Divulgación de la invenciónProblemas a resolver por la invención

40 Un objeto de la presente invención es proporcionar un método para la preparación de un compuesto de éster del ácido borónico capaz de proporcionar un producto deseado con un rendimiento suficientemente elevado con un catalizador de níquel.

Medios para resolver los problemas

45 La presente invención proporciona los siguientes puntos [1] a [24].

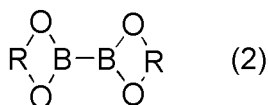
50 [1] Un método para la preparación de un compuesto de éster del ácido borónico representado mediante la fórmula (3):



55 donde Ar representa un grupo hidrocarburo aromático opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico aromático opcionalmente sustituido; y R representa un grupo orgánico divalente; caracterizado por la reacción de un compuesto representado mediante la fórmula (1):



60 donde Ar es como se ha definido anteriormente, X representa un átomo de halógeno, un grupo alquilsulfonilo opcionalmente sustituido, o un grupo arilsulfonilo opcionalmente sustituido; con un compuesto (compuesto de diboro) representado mediante la fórmula (2):



donde R es como se ha definido anteriormente;

en presencia de una base orgánica que contiene nitrógeno, un catalizador de níquel, un compuesto de fosfina y un disolvente.

[2] El método para la preparación del compuesto de éster del ácido borónico de acuerdo con [1], donde Ar es un grupo hidrocarburo aromático opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico aromático que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico aromático que contiene azufre opcionalmente sustituido, o un grupo heterocíclico aromático que contiene oxígeno opcionalmente sustituido.

[3] El método para la preparación del compuesto de éster del ácido borónico de acuerdo con [1], donde Ar es un grupo hidrocarburo aromático opcionalmente sustituido, o un grupo heterocíclico aromático que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido.

[4] El método para la preparación del compuesto de éster del ácido borónico de acuerdo con [1], donde Ar es un grupo fenilo opcionalmente sustituido, un grupo piridilo opcionalmente sustituido, un grupo indolilo opcionalmente sustituido, o un grupo indazolilo opcionalmente sustituido.

[5] El método para la preparación del compuesto de éster del ácido borónico de acuerdo con una cualquiera de [1] a [4], donde el catalizador de níquel es un complejo de níquel de valencia 0 o divalente.

[6] El método para la preparación del compuesto de éster del ácido borónico de acuerdo con una cualquiera de [1] a [4], donde el catalizador de níquel es al menos un complejo de níquel seleccionado del grupo que consiste en un complejo de níquel (0)-alqueno, un complejo de níquel (0)-fosfina, un complejo de níquel (0)-fosfito, una sal de un ácido inorgánico de níquel (II), una sal de un ácido orgánico de níquel (II), un haluro de níquel (II), y un complejo de haluro de níquel (II)-fosfina.

[7] El método para la preparación del compuesto de éster del ácido borónico de acuerdo con una cualquiera de [1] a [4], donde el catalizador de níquel es bis(1,5-ciclooctadieno) de níquel (0), nitrato de níquel (II) o cloruro de níquel (II).

[8] El método para la preparación del compuesto de éster del ácido borónico de acuerdo con una cualquiera de [1] a [7], donde la base orgánica que contiene nitrógeno es un compuesto de amina terciaria o un compuesto de amidina cíclica.

[9] El método para la preparación del compuesto de éster del ácido borónico de acuerdo con una cualquiera de [1] a [7], donde la base orgánica que contiene nitrógeno es un compuesto de trialkilamina, un compuesto de amina cíclica terciaria o un compuesto de amidina cíclica.

[10] El método para la preparación del compuesto de éster del ácido borónico de acuerdo con una cualquiera de [1] a [7], donde la base orgánica que contiene nitrógeno es trietilamina, diisopropilamina, N-metilmorfina o 1,8-diaza-biciclo[5.4.0]-7-undeceno.

[11] El método para la preparación del compuesto de éster del ácido borónico de acuerdo con una cualquiera de [1] a [10], donde el compuesto de fosfina es una triarilfosfina.

[12] El método para la preparación del compuesto de éster del ácido borónico de acuerdo con una cualquiera de [1] a [10], donde el compuesto de fosfina es trifenilfosfina.

[13] El método para la preparación del compuesto de éster del ácido borónico de acuerdo con una cualquiera de [1] a [12], donde el disolvente es un disolvente alcohólico, o una mezcla disolvente de un disolvente alcohólico y al menos un disolvente seleccionado del grupo que consiste en un disolvente hidrocarbonado, un disolvente éter, un disolvente éster, un disolvente cetona, un disolvente amida, un disolvente nitrilo, un disolvente sulfóxido y un disolvente hidrocarbonado halogenado.

[14] El método para la preparación del compuesto de éster del ácido borónico de acuerdo con una cualquiera de [1] a [12], donde el disolvente es un disolvente alcohólico, o una mezcla disolvente de un disolvente alcohólico y al menos un disolvente seleccionado del grupo que consiste en un disolvente hidrocarbonado, un disolvente éter, y un disolvente éster.

[15] El método para la preparación del compuesto de éster del ácido borónico de acuerdo con [13] o [14], donde el disolvente alcohólico es metanol o etanol.

[16] El método para la preparación del compuesto de éster del ácido borónico de acuerdo con [13] o [14], donde el disolvente alcohólico es metanol.

[17] El método para la preparación del compuesto de éster del ácido borónico de acuerdo con una cualquiera de [1] a [16], donde R es un grupo alquileo opcionalmente sustituido, o un grupo arileno opcionalmente sustituido.

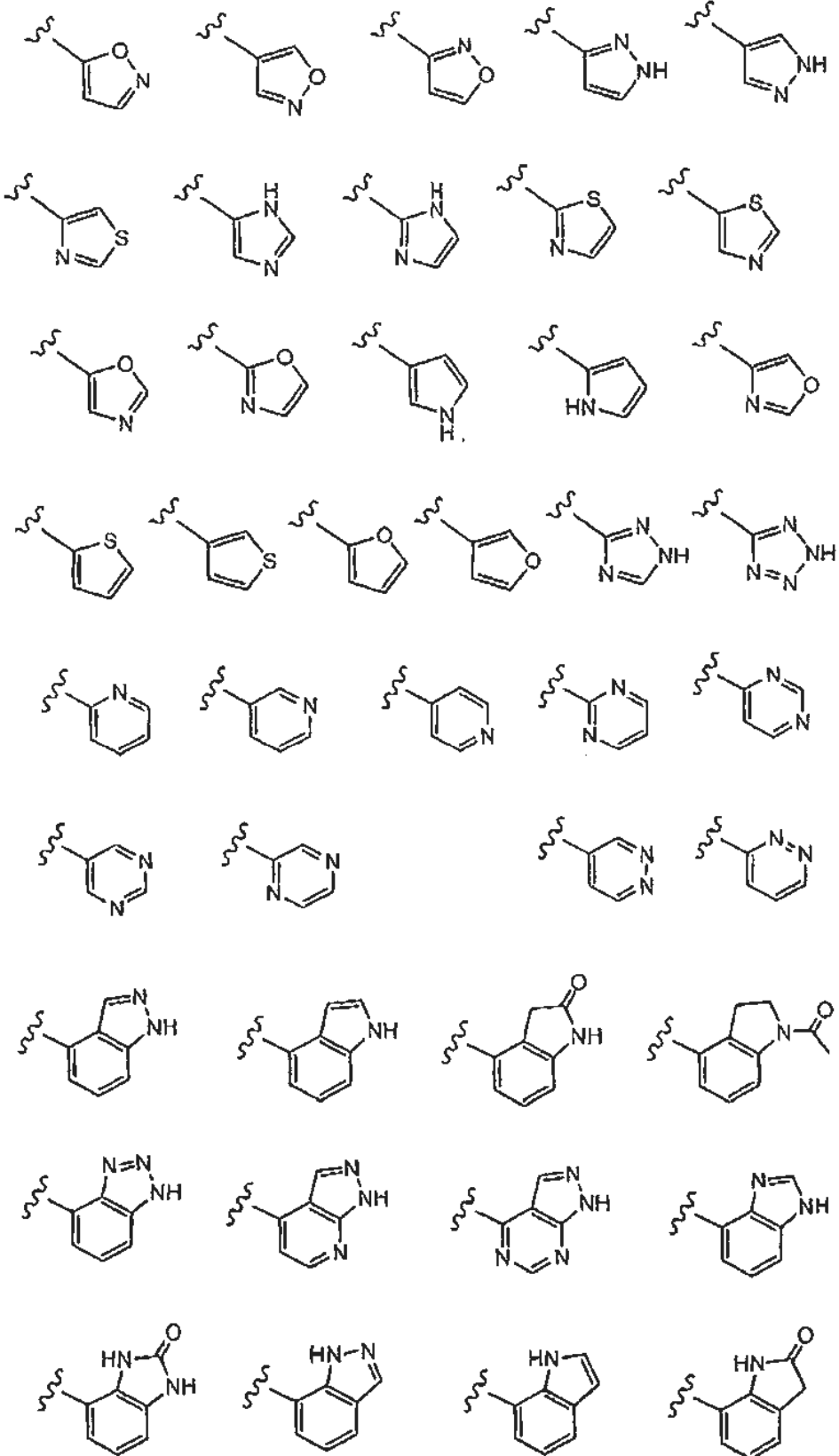
[18] El método para la preparación del compuesto de éster del ácido borónico de acuerdo con una cualquiera de [1] a [17], donde el compuesto representado por la fórmula (2) es bis(pinacolato) de diboro.

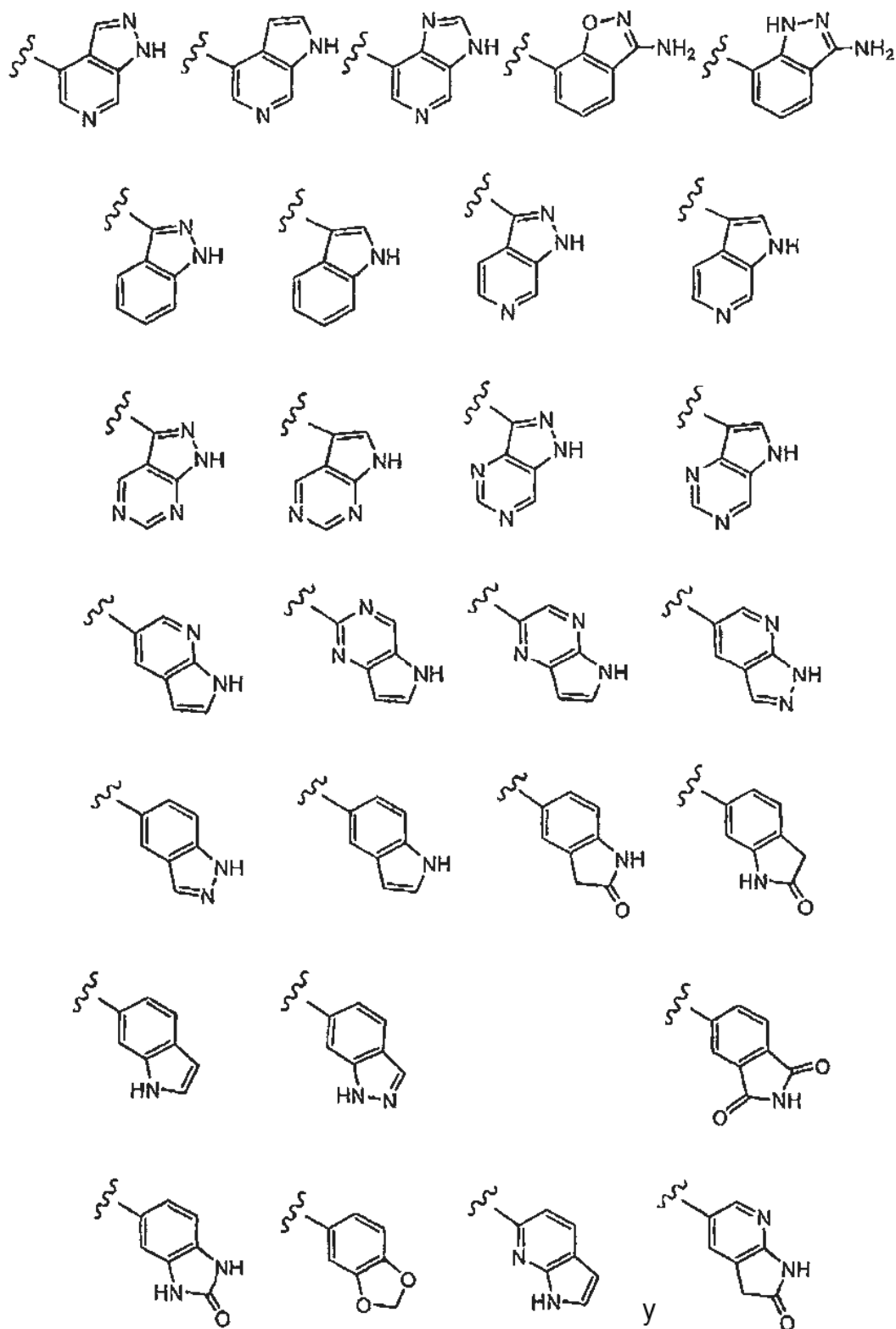
[19] El método para la preparación del compuesto de éster del ácido borónico de acuerdo con una cualquiera de [1] a [17], donde X es un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, un grupo metanosulfonilo, un grupo trifluorometanosulfonilo, un grupo toluenosulfonilo o un grupo bencenosulfonilo.

[20] El método para la preparación del compuesto de éster del ácido borónico de acuerdo con una cualquiera de

[1] a [18], donde X es un átomo de cloro, un átomo de bromo, o un átomo de yodo.

[21] El método para la preparación del compuesto de éster del ácido borónico de acuerdo con [1], donde Ar es un grupo heterocíclico aromático seleccionado del grupo que consiste en los siguientes:





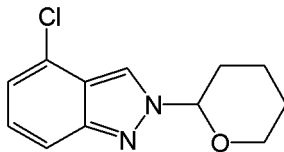
donde las líneas onduladas indican la posición de enlace de Ar, y donde los grupos anteriores pueden estar sustituidos.

- 5 [22] El método para la preparación del compuesto de éster del ácido borónico de acuerdo con [21], donde el grupo heterocíclico aromático está sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, un grupo metilo, un grupo ciano, un grupo trifluorometilo, un grupo hidroximetilo, un grupo carboxi, un grupo carbamoilo, un grupo N,N-dimetilcarbamoilo, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo N-metilamino, un grupo N-acetilamino, un grupo

hidroxi, un grupo metoxi, un grupo sulfanilo, un grupo metilsulfonilo, y un grupo representado mediante la fórmula —NHC(=O)NHCH_3 .

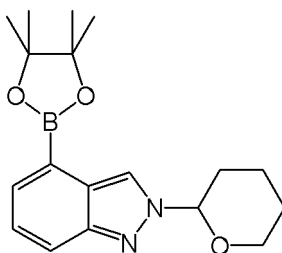
[23] El método para la preparación del compuesto de éster del ácido borónico de acuerdo con [1], donde el compuesto representado mediante la fórmula (1) es el compuesto representado mediante la fórmula siguiente:

5



[24] El método para la preparación del compuesto de éster del ácido borónico de acuerdo con [1], donde el compuesto representado mediante la fórmula (3) es el compuesto representado mediante la fórmula siguiente:

10



Ventajas de la invención

15 Según el método para la preparación de un compuesto de éster del ácido borónico de la presente invención, se puede obtener un producto deseado con un rendimiento suficientemente elevado incluso si como catalizador se usa un catalizador de níquel.

20 Además, en un método convencional para la preparación del compuesto de éster del ácido borónico que usa un catalizador de níquel, como haluro de arilo que sirve de materia prima es necesaria la utilización de un yoduro de arilo que tiene un precio relativamente elevado y una reactividad alta. No obstante, de acuerdo con la presente invención se puede obtener un producto deseado en un rendimiento suficientemente elevado, incluso si se usa cloruro de arilo o bromuro de arilo que tiene un precio relativamente bajo y una reactividad baja.

25 Por otra parte, de acuerdo con el método para la preparación de un compuesto de éster del ácido borónico de la presente invención, la reacción tiene lugar en condiciones suaves en comparación con el método convencional en el que se usa un catalizador de paladio o un catalizador de níquel.

30 A continuación se describirán más específicamente realizaciones ejemplares de la presente invención; no obstante, la presente invención no está limitada a los ejemplos siguientes.

[Compuesto representado mediante la fórmula (1)]

35 En el "grupo hidrocarburo aromático opcionalmente sustituido" de Ar anterior, el "grupo hidrocarburo aromático" preferentemente es un grupo arilo de 6 a 20 átomos de carbono. Sus ejemplos específicos pueden incluir un grupo fenilo, un grupo naftilo, un grupo fluorenilo, un grupo fenantrilo, y un grupo antrilo.

40 En el "grupo heterocíclico aromático opcionalmente sustituido" de Ar anterior, el "grupo heterocíclico aromático" preferentemente es un grupo heterocíclico aromático que contiene nitrógeno, un grupo heterocíclico aromático que contiene azufre o un grupo heterocíclico aromático que contiene oxígeno, y más preferentemente un grupo heterocíclico aromático que contiene nitrógeno.

45 Como ejemplo específico del grupo heterocíclico aromático que contiene azufre, se puede mencionar un grupo tienilo. Cabe señalar que el grupo heterocíclico aromático que contiene azufre puede ser un grupo heterocíclico aromático que contenga tanto azufre como nitrógeno tal como un grupo tiazolilo o un grupo benzotiazolilo.

50 Como ejemplo específico del grupo heterocíclico aromático que contiene oxígeno, se puede mencionar un grupo furilo y un grupo isobenzofuranilo. Cabe señalar que el grupo heterocíclico aromático que contiene oxígeno puede ser un grupo heterocíclico aromático que contenga tanto oxígeno como nitrógeno tal como un grupo oxazolilo o un grupo benzoxazolilo.

Los ejemplos específicos del grupo heterocíclico aromático que contiene nitrógeno pueden incluir un grupo indolilo, un grupo indazolilo, un grupo benzotriazolilo, un grupo quinolilo, un grupo ftalazinilo, un grupo quinoxalinilo, un grupo quinazolinilo, un grupo pirrolilo, un grupo imidazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo piridilo, un grupo pirimidinilo, y un grupo piridazinilo.

5 Cuando el grupo heterocíclico aromático que contiene nitrógeno tiene un resto NH, el resto NH puede estar protegido por un grupo protector que incluye un grupo aralquiloxicarbonilo opcionalmente sustituido tal como un grupo benciloxicarbonilo; un grupo alcoxicarbonilo opcionalmente sustituido tal como un grupo terc-butoxicarbonilo; un grupo aliloxicarbonilo opcionalmente sustituido tal como un grupo aliloxicarbonilo; un grupo éter-2-ilo cíclico
10 opcionalmente sustituido tal como un grupo tetrahidro-2H-piran-2-ilo, un grupo tetrahidrofuran-2-ilo, un grupo 3-bromotetrahidrofuran-2-ilo, o un grupo 1,4-dioxan-2-ilo; un grupo aralquilo opcionalmente sustituido tal como un grupo bencilo; un grupo sulfonilo opcionalmente sustituido tal como un grupo p-toluenosulfonilo; y un grupo acilo opcionalmente sustituido tal como un grupo acetilo.

15 Cabe señalar que la frase "opcionalmente sustituido" en la explicación del grupo protector anterior significa que el grupo diana puede tener un sustituyente tal como un grupo hidrocarburo alifático, un grupo hidrocarburo aromático, un átomo de halógeno, un grupo acilo opcionalmente sustituido, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, un grupo ciano, o un grupo nitro.

20 Por otra parte, la frase "opcionalmente sustituido" en la explicación de Ar anterior significa que el grupo diana puede tener un sustituyente tal como un grupo hidrocarburo alifático, un grupo hidrocarburo aromático, un grupo heterocíclico aromático, o un grupo característico distinto de estos.

25 Los ejemplos específicos del grupo hidrocarburo alifático pueden incluir un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico de 1 a 20 átomos de carbono tal como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo isopropilo, un grupo isobutilo, un grupo terc-butilo, un grupo ciclohexilo, un grupo adamantilo, o un grupo dodecilo; un grupo alqueno lineal, ramificado o cíclico de 2 a 20 átomos de carbono tal como un grupo vinilo, un grupo alilo, un grupo isopropenilo, un grupo ciclohexenilo, o un grupo octadienilo; y un grupo alquino lineal, ramificado o cíclico de 2 a 20 átomos de carbono tal como un grupo etinilo, un grupo propinilo, o un grupo dodecinilo. Estos grupos pueden estar sustituidos
30 adicionalmente por los grupos hidrocarbonados aromáticos anteriormente mencionados u otros grupos característicos descritos más adelante. Además, se pueden unir no menos de dos grupos hidrocarbonados alifáticos para formar un anillo.

35 Los ejemplos específicos del grupo hidrocarburo aromático pueden incluir los mismos grupos que se han descrito anteriormente. Cabe señalar que el grupo hidrocarburo aromático además puede estar sustituido por un grupo hidrocarburo alifático, un grupo hidrocarburo aromático como se ha mencionado anteriormente, y/u otros grupos característicos descritos más adelante.

40 Los ejemplos específicos del grupo heterocíclico aromático pueden incluir los mismos grupos que se han descrito anteriormente.

45 Los ejemplos específicos de los otros grupos característicos mencionados anteriormente pueden incluir un átomo de halógeno tal como un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo; un grupo carboxi; un grupo alcoxicarboxi opcionalmente sustituido tal como un grupo metoxicarbonilo; un grupo formilo; un grupo acilo tal como un grupo acetilo; un grupo alcoxi opcionalmente sustituido tal como un grupo metoxi, o un grupo benciloxi; un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido tal como un grupo carbamoilo, o un grupo N,N-dimetilcarbamoilo; un grupo amino opcionalmente protegido por un grupo protector como se ha mencionado anteriormente, tal como un grupo amino, un grupo N-metilamino, un grupo N-terc-butoxicarbonilamino, o un grupo N-acetilamino; un grupo imino tal como un grupo imino formada por deshidratación-condensación de un grupo formilo o un grupo acetilo y un grupo
50 amino; un grupo sulfonilo opcionalmente sustituido tal como un grupo bencenosulfonilo; un grupo alquiltio opcionalmente sustituido tal como un grupo metiltio; un grupo tioxo; un grupo ciano; un grupo hidroxilo; un grupo sulfanilo; un grupo nitro; y un grupo representado por la fórmula -NHC(=O)NHCH_3 .

55 Cabe señalar que la frase "opcionalmente sustituido" en la explicación para otros grupos característicos anteriores significa que el grupo diana puede tener (un) sustituyente(s) tal como un grupo hidrocarburo alifático, un grupo hidrocarburo aromático, y/o un grupo heterocíclico aromático.

60 El Ar anteriormente mencionado preferentemente es un grupo hidrocarburo aromático o un grupo heterocíclico aromático que contiene nitrógeno, y más preferentemente un grupo fenilo, un grupo piridilo, un grupo indolilo o un grupo indazolilo.

Como "átomo de halógeno" en X anteriormente mencionado, se puede citar un átomo de cloro, un átomo de bromo y átomo de yodo.

65 Los ejemplos específicos del "grupo alquilsulfonilo opcionalmente sustituido" en X anteriormente mencionado pueden incluir un grupo trifluorometanosulfonilo y un grupo metanosulfonilo.

Los ejemplos específicos del "grupo arilsulfonilo opcionalmente sustituido" en X anteriormente mencionado pueden incluir un grupo toluenosulfonilo, y un grupo bencenosulfonilo.

5 Cabe señalar que la frase "opcionalmente sustituido" en la explicación de X anteriormente mencionado significa que el grupo diana puede tener un sustituyente que incluye un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono tal como un grupo metilo, un grupo isopropilo o un grupo terc-butilo; un átomo de halógeno tal como un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo; un grupo alcoxi opcionalmente sustituido tal como un grupo metoxi; y un grupo ciano.

10 X anteriormente mencionado preferentemente es un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, un grupo metanosulfonilo, un grupo trifluorometanosulfonilo, un grupo toluenosulfonilo, o un grupo bencenosulfonilo, y más preferentemente un átomo de cloro, un átomo de bromo, o átomo de yodo.

15 Los ejemplos específicos de un compuesto representado por la fórmula (1) que tiene Ar y X como se ha mencionado anteriormente pueden incluir clorobenceno, 4-clorotolueno, 4-cloroanisol, 4-cloroacetofenona, 4-clorobenzonitrilo, 4-cloropiridina, 4-cloroindol, 2-amino-6-clorotolueno, 4-cloroestireno, 1-cloro-4-etinilbenceno, 1-cloro-4-fenilbenceno, 1-cloro-4-fluorobenceno, ácido 4-clorobenzoico, 4-clorobenzoato de metilo, amida del ácido 4-clorobenzoico, 2-(N-terc-butoxicarbonilamino)-6-clorotolueno, N-(3-cloro-2-metilfenil)acetamida, 4-clorofenol, 1-cloronaftaleno, 1-clorofenantreno, 1-cloroantraceno, 4-clorobenzotriazol, 4-cloroquinolina, 5-cloroftalazina, 5-cloropirimidina, 4-clorobenzotiazolina, 4-clorobenzoisotiazolina, 4-clorobenzooxazolina, 4-clorobenzoisooxazolina, 1-(terc-butoxicarbonil)-4-cloro-1H-indazol, 2-(terc-butoxicarbonil)-4-cloro-2H-indazol, 4-cloro-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol, 4-cloro-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-2H-indazol, 4-cloro-1-(tetrahydrofuran-2-il)-1H-indazol, 4-cloro-2-(tetrahydrofuran-2-il)-2H-indazol, 1-acetil-4-cloro-1H-indazol, y 2-acetil-4-cloro-2H-indazol.

25 Además, como ejemplos específicos de un compuesto representado por la fórmula (1) se pueden mencionar los isómeros posicionales de estos compuestos; los compuestos cuyo átomo de cloro (grupo cloro) está sustituido por un átomo de bromo, un átomo de yodo, un grupo metanosulfonilo, un grupo bencenosulfonilo, un grupo trifluorometanosulfonilo o un grupo toluenosulfonilo; y los compuestos anteriormente mencionados que tienen un residuo NH protegido por un grupo protector.

30 [Compuesto representado por la fórmula (2)]

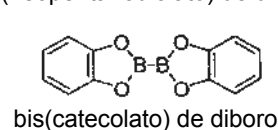
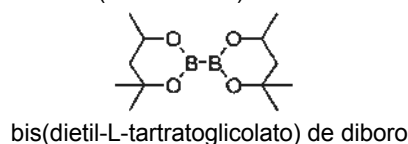
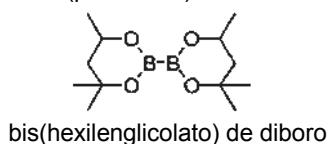
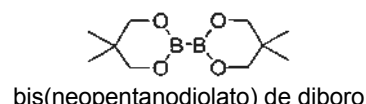
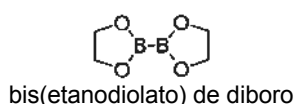
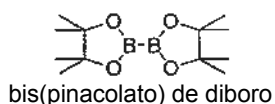
Como "grupo orgánico divalente" en el R anterior, se puede mencionar un grupo alquileo opcionalmente sustituido (en particular que tiene de 2 a 6 átomos de carbono) y un grupo arileno opcionalmente sustituido (en particular que tiene de 6 a 10 átomos de carbono).

En el "grupo alquileo opcionalmente sustituido" anterior, ejemplos específicos del "grupo alquileo" pueden incluir un grupo etileno, un grupo propileno, un grupo butileno, y un grupo pentileno.

40 En el "grupo arileno opcionalmente sustituido", ejemplos específicos del "grupo arileno" pueden incluir un grupo fenileno y un grupo benzofenileno.

45 La frase "opcionalmente sustituido" en la explicación para R anterior significa que el grupo diana puede tener un sustituyente que incluye un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico de 1 a 4 átomos de carbono tal como un grupo metilo, un grupo isopropilo, o un grupo terc-butilo; un grupo arilo de 6 a 10 átomos de carbono tal como un grupo fenilo, o un grupo naftilo; un grupo alcoxicarbonilo tal como un grupo etoxicarbonilo, o un grupo isopropoxicarbonilo; y un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido tal como un grupo N,N-dimetilcarbamoilo. Cabe señalar que el grupo alquilo anterior puede tener como sustituyente un grupo hidrocarburo aromático como se ha mencionado anteriormente, y el grupo arilo anterior puede tener como sustituyente un grupo hidrocarburo alifático o un grupo hidrocarburo aromático.

50 Como ejemplo específico de un compuesto representado por la fórmula (2) como se ha mencionado anteriormente que tiene R, se pueden mencionar los siguientes compuestos:



55 aunque son preferibles el bis(pinacolato) de diboro, bis(etanodiolato) de diboro y bis(neopentanodiolato) de diboro, y es más preferible el bis(pinacolato) de diboro.

La cantidad a usar de compuesto representado por la fórmula (2) como se ha mencionado anteriormente en general es de 1 a 30 veces en moles, preferentemente de 1 a 5 veces en moles, y más preferentemente de 1 a 2 veces en moles con respecto a la cantidad de compuesto representado por la fórmula (1) como se ha mencionado anteriormente.

5 [Base orgánica que contiene nitrógeno]

Como base orgánica que contiene nitrógeno, por ejemplo, se puede mencionar un compuesto de amina, un compuesto de amidina cíclica, y un compuesto heterocíclico aromático que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido.

10 Como compuesto de amina, por ejemplo, se puede mencionar un compuesto de amina primaria (en particular que tiene de 1 a 10 átomos de carbono), un compuesto de amina secundaria (en particular que tiene de 2 a 20 átomos de carbono), y un compuesto de amina terciaria (en particular que tiene de 3 a 40 átomos de carbono).

15 Los ejemplos específicos del compuesto de amina primaria pueden incluir metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, n-butilamina, sec-butilamina, terc-butilamina, isobutilamina, y anilina.

20 Los ejemplos específicos del compuesto de amina secundaria pueden incluir dimetilamina, dietilamina, dipropilamina, diisopropilamina, dibutilamina, N-metilamina, y morfolina.

25 Los ejemplos específicos del compuesto de amina terciaria pueden incluir compuestos de trialkilamina opcionalmente sustituidos tales como trimetilamina, trietilamina, tri-n-propilamina, tri-n-butilamina, tri-n-pentilamina, tri-n-hexilamina, tri-n-octilamina, tri-n-nonilamina, tri-n-decilamina, tri-n-undecilamina, tri-n-dodecilamina, diisopropiletilamina, y tribencilamina; compuestos de dialquilaminas tales como N,N-dimetilanilina; y compuestos de triarilaminas tales como trifenilamina.

30 Se pueden mencionar compuestos de amina terciaria cíclica tales como N-metilmorfolina, N-etilmorfolina, N-metilpiperidina, y N-metilpirrolidina.

Los ejemplos específicos del compuesto de amidina cíclica pueden incluir 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno y 1,5-diazabicyclo[4.3.0]-5-noneno.

35 Los ejemplos específicos del compuesto heterocíclico aromático que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido pueden incluir piridina, N,N-dimetilaminopiridina, picolina, N-metilimidazol, y oxazol.

40 La base orgánica que contiene nitrógeno preferentemente es un compuesto de amina terciaria o un compuesto de amidina cíclica, más preferentemente un compuesto de trialkilamina, un compuesto de amina terciaria cíclica, o un compuesto de amidina cíclica, y en particular preferentemente trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno.

45 La cantidad a usar de la base orgánica que contiene nitrógeno normalmente es de 1 a 30 veces en moles, preferentemente de 1 a 10 veces en moles, y más preferentemente de 1 a 5 veces por moles con respecto a la cantidad de compuesto representado por la fórmula (1) anterior.

[Catalizador de níquel]

50 Como catalizador de níquel, por ejemplo, se pueden mencionar un complejo de níquel, una aleación de níquel y un compuesto que contiene níquel.

El complejo de níquel se refiere a un compuesto que tiene una estructura en la que un átomo de níquel está dispuesto en el centro y los ligandos están dispuestos alrededor del átomo de níquel y unidos a él. Por ejemplo, se puede mencionar un complejo de níquel de valencia 0, y un complejo de níquel divalente.

55 Los ejemplos específicos del complejo de níquel de valencia 0 pueden incluir complejos de níquel (0)-alqueno tales como bis(1,5-ciclooctadieno) de níquel (0); complejos de níquel (0)-fosfina tales como tetraquis(trifenilfosfina) de níquel (0); y complejos de níquel (0)-fosfito tales como tetraquis(trifenilfosfito) de níquel (0).

60 Los ejemplos específicos del complejo de níquel divalente pueden incluir sales de ácidos inorgánicos de níquel (II) tal como nitrato de níquel (II), sulfato de níquel (II), y carbonato de níquel (II); sales de ácidos orgánicos de níquel (II) tal como trifluorometanosulfonato de níquel (II), acetato de níquel (II), benzoato de níquel (II), y bis(acetilacetato) de níquel (II); haluros de níquel (II) tales como fluoruro de níquel (II), cloruro de níquel (II), bromuro de níquel (II), y yoduro de níquel (II); complejos de haluro níquel (II)-fosfina tales como cloruro de bis(trifenilfosfina) de níquel (II), y bromuro de bis(trifenilfosfina) níquel (II); óxidos de níquel (II); e hidróxidos de níquel (II).

65

Como aleación de níquel, por ejemplo, se puede mencionar una aleación de níquel con un metal del grupo 13. Son preferibles una aleación de níquel-aluminio y níquel-Raney.

5 Como compuesto que contiene níquel, por ejemplo, se puede mencionar un compuesto donde el níquel está sobre un soporte de un elemento del grupo 13 o 14, o un compuesto que contiene un elemento del grupo 13 o 14, aunque son preferibles el carbón de níquel y la alúmina de níquel.

10 El catalizador de níquel mencionado anteriormente preferentemente es un complejo de níquel; más preferentemente un complejo de níquel (0)-alqueno, un complejo de níquel (0)-fosfina, un complejo de níquel (0)-fosfito, una sal inorgánica de níquel (II), una sal de ácido orgánico de níquel (II), un haluro de níquel (II), o un complejo de haluro de níquel (II)-fosfina; más preferentemente un complejo de níquel (0)-alqueno, una sal inorgánica de níquel (II), o un haluro de níquel (II); y en particular preferentemente bis(1,5-ciclooctadieno) de níquel (0), nitrato de níquel (II), o cloruro de níquel (II).

15 Estos catalizadores de níquel pueden ser aquellos disponibles en el mercado y fabricados por cualquier método conocido. Además, los catalizadores de níquel pueden ser hidratos o se pueden producir en un sistema de reacción.

20 La cantidad a usar del catalizador de níquel anterior generalmente es de 0,0001 a 0,5 veces en moles, preferentemente de 0,001 a 0,3 veces en moles, y más preferentemente de 0,01 a 0,1 veces en moles con respecto a la cantidad de compuesto representado por la fórmula (1) anterior.

[Compuesto de fosfina]

25 Como compuesto de fosfina, se pueden mencionar compuestos de fosfina que tienen un grupo aromático tal como una triarilfosfina, una alquildiarilfosfina, y un compuesto bidentado de fosfina que tiene un grupo aromático; y compuestos de fosfina que no tienen grupo aromático tal como una trialquilfosfina, un compuesto bidentado de fosfina que no tiene grupo aromático

30 Los ejemplos específicos de la triarilfosfina pueden incluir trifenilfosfina, tri(o-tolil)fosfina, tri(m-tolil)fosfina, tri(p-tolil)fosfina, difenil(tolil)fosfina, tris(dimetilfenil)fosfina, trimesitilfosfina, tris(metoxifenil)fosfina, bis(metoxifenil)fenilfosfina, tris(fluorofenil)fosfina, bis(pentafluorofenil)fenilfosfina, trifurilfosfina, y tritienilfosfina. Los ejemplos específicos de la alquildiarilfosfina pueden incluir etildifenilfosfina.

35 Los ejemplos específicos del compuesto bidentado de fosfina que tiene un grupo aromático pueden incluir 1,2-bis(difenilfosfino)etano, 1,3-bis(difenilfosfino)propano, bis(difenilfosfino)ferroceno, 1-[2-(difenilfosfino)ferrocenil]etilciclohexilfosfina, y 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo.

40 Los ejemplos específicos de la trialquilfosfina pueden incluir tributilfosfina, tri(terc-butil)fosfina, tri(n-hexil)fosfina, tri(n-octil)fosfina, triciclopentilfosfina, y triciclohexilfosfina.

Los ejemplos específicos del compuesto de fosfina bidentado que no tiene grupo aromático pueden incluir 1,2-bis(dietilfosfino)etano, 1,2-bis(diciclohexilfosfino)etano, y 1,3-bis(diciclohexilfosfino)propano.

45 El compuesto de fosfina anterior preferentemente es un compuesto de fosfina que tiene un grupo aromático, más preferentemente una triarilfosfina, y en particular preferentemente trifenilfosfina.

50 Estos compuestos de fosfina pueden ser aquellos disponibles en el mercado y fabricados por cualquier método conocido. Además, cuando el catalizador de níquel anterior tiene una fosfina como ligando, puede no ser necesario añadir una fosfina.

La cantidad a usar del compuesto de fosfina anterior generalmente es de 0,0001 a 1,0 veces en moles, preferentemente de 0,001 a 0,6 veces en moles, y más preferentemente de 0,01 a 0,2 veces en moles con respecto a la cantidad de compuesto representado por la fórmula (1) anterior.

55 [Disolvente]

Como disolvente, por ejemplo, se puede mencionar un disolvente alcohólico, un disolvente hidrocarbonado, un disolvente éter, un disolvente éster, un disolvente cetona, un disolvente amida, un disolvente nitrilo, un disolvente sulfóxido, y un disolvente hidrocarbonado halogenado.

60 Los ejemplos específicos del disolvente alcohólico pueden incluir metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-metil-1-propanol, 2-butanol, alcohol terc-butílico, pentanol, hexanol, etilenglicol, glicerina, polietilenglicol, 2-metoxietanol, alcohol bencílico, y ciclohexanol.

65 Los ejemplos específicos del disolvente hidrocarbonado pueden incluir benceno, tolueno, xileno, mesitileno, nitrobenceno, pentano, hexano, heptano, octano, ciclopentano, y ciclohexano.

Los ejemplos específicos del disolvente éter pueden incluir tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, dietil éter, terc-butil metil éter, dimetoxietano, ciclopentil metil éter, y diisopropil éter.

5 Los ejemplos específicos del disolvente éster pueden incluir acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de isopropilo, acetato de butilo, propionato de metilo, carbonato de dimetilo, carbonato de dietilo, y butirólactona.

10 Los ejemplos específicos del disolvente cetona pueden incluir acetona, metil etil cetona, dietil cetona, metil isobutil cetona, y acetofenona.

Los ejemplos específicos del disolvente amida pueden incluir N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-pirrolidona, y 1,3-dimetil-2-imidazolidinona.

15 Los ejemplos específicos del disolvente nitrilo pueden incluir acetonitrilo, propionitrilo, butironitrilo y benzonitrilo.

Los ejemplos específicos del disolvente sulfóxido pueden incluir dimetilsulfóxido, dietilsulfóxido, y sulfolano.

20 Los ejemplos específicos del disolvente hidrocarbonado halogenado pueden incluir diclorometano, dicloroetano, cloroformo, clorobutano, fluorobenceno, y trifluorometilbenceno.

25 El disolvente preferentemente es un disolvente alcohólico o una mezcla disolvente de un disolvente alcohólico y al menos un disolvente seleccionado del grupo que consiste en un disolvente hidrocarbonado, un disolvente éter, un disolvente éster, un disolvente cetona, un disolvente amida, un disolvente nitrilo, un disolvente sulfóxido, y un disolvente hidrocarbonado halogenado; más preferentemente metanol o etanol, o una mezcla disolvente de metanol o etanol y al menos un disolvente seleccionado del grupo que consiste en un disolvente hidrocarbonado, un disolvente éter, un disolvente éster, un disolvente cetona, un disolvente amida, un disolvente nitrilo, un disolvente sulfóxido, y un disolvente hidrocarbonado halogenado; y en particular preferentemente metanol o una mezcla disolvente de metanol y al menos un disolvente seleccionado del grupo que consiste en un disolvente hidrocarbonado, un disolvente éter y un disolvente éster.

30 Cuando se usa la mezcla disolvente anteriormente mencionada, la relación entre el disolvente alcohólico por lo general es no inferior al 1 % en peso, preferentemente no inferior al 10 % en peso, y en particular preferentemente no inferior al 50 % en peso con respecto a la cantidad total de la mezcla disolvente.

35 La cantidad a usar del disolvente anterior por lo general es no superior a 500 veces en peso, preferentemente de 0,1 a 100 veces en peso, y más preferentemente de 1 a 30 veces en peso con respecto a la cantidad de compuesto representado por la fórmula (1) anterior.

[Combinación preferible de base orgánica que contiene nitrógeno, catalizador de níquel y compuesto de fosfina]

40 Como combinación de base orgánica que contiene nitrógeno, catalizador de níquel y compuesto de fosfina preferentemente es

45 Base orgánica que contiene nitrógeno: compuesto de amina terciaria o compuesto de amidina cíclica,

Catalizador de níquel: complejo de níquel de valencia 0 o divalente

Compuesto de fosfina: compuesto de fosfina que tiene un grupo aromático;

50 más preferentemente:

Base orgánica que contiene nitrógeno: un compuesto de trialquilamina, un compuesto de amina terciaria cíclica, o un compuesto de amidina cíclica,

55 Catalizador de níquel: un compuesto de níquel (0)-alqueno, o una sal inorgánica de níquel (II) o haluro de níquel (II),

Compuesto de fosfina: una triarilfosfina; y en particular preferentemente:

60 Base orgánica que contiene nitrógeno: trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno;

Catalizador de níquel: bis(1,5-ciclooctadieno) de níquel (0), nitrato de níquel (II), o cloruro de níquel (II);

Compuesto de fosfina: trifenilfosfina.

[Condiciones de reacción y otros]

De acuerdo con el método de preparación de la presente invención, un compuesto representado por la fórmula (1) anterior se hace reaccionar con un compuesto representado por la fórmula (2) anterior en presencia de una base orgánica que contiene nitrógeno, un catalizador de níquel, un compuesto de fosfina y un disolvente como se ha mencionado anteriormente, para obtener un compuesto de éster del ácido borónico representado por la fórmula (3) anterior.

La temperatura de reacción de la reacción anteriormente mencionada normalmente es de -40 a 150 °C, preferentemente de -20 a 100 °C, y más preferentemente de 0 a 80 °C. El tiempo de reacción preferible varía dependiendo de las condiciones de reacción, incluida la temperatura de reacción, y normalmente es de un minuto a 48 horas.

El orden de mezcla de los componentes anteriormente mencionados no está limitado en particular; sin embargo, se puede usar cualquiera de los siguientes métodos:

después de que se hayan mezclado previamente un compuesto representado por la fórmula (2) anterior y una base orgánica que contiene nitrógeno en un disolvente, se pueden añadir de forma secuencial un catalizador de níquel, un compuesto de fosfina y un compuesto representado por la fórmula (1) anterior;

después de que se hayan mezclado previamente un compuesto representado por la fórmula (2) anterior, una base que contiene nitrógeno orgánico, un catalizador de níquel, y un compuesto de fosfina en un disolvente, se puede añadir un compuesto representado por la fórmula (1) anterior;

después de que se hayan mezclado previamente un compuesto representado por la fórmula (2) anterior, una base orgánica que contiene nitrógeno, y un compuesto representado por la fórmula (1) anterior en un disolvente, se puede añadir un catalizador de níquel, y un compuesto de fosfina; y los compuestos anteriormente mencionados se añaden simultáneamente.

El transcurso de la reacción se puede controlar mediante medios de análisis general tales como la cromatografía de gases, cromatografía líquida de alta resolución, y/o RMN.

Después de completar la reacción, la mezcla de reacción obtenida se somete a un tratamiento posterior general que incluye un tratamiento de separación de líquidos, un tratamiento de filtración, un tratamiento de lavado, y un tratamiento de concentración. De esta manera, se puede aislar un compuesto de éster del ácido borónico representado por la fórmula (3) anterior. Como tratamiento posterior anteriormente mencionado, de forma más específica se añade agua a una mezcla de reacción para separar el líquido y la fase orgánica obtenida se concentra a presión reducida, seguido de lavado con agua. Además de este método, se puede mencionar por ejemplo un método en el que una mezcla de reacción se concentra a presión reducida y a continuación se lava con agua.

Un compuesto de éster del ácido borónico aislado representado por la fórmula (3) anterior se puede purificar adicionalmente mediante un tratamiento general de purificación tal como un tratamiento cromatográfico en columna de gel de sílice y un tratamiento de vaporización. Además, cuando un compuesto de éster del ácido borónico representado por la fórmula (3) anterior tiene cristalinidad, se puede usar un tratamiento de recristalización para su purificación.

En el tratamiento de separación de líquidos como se ha mencionado anteriormente, cuando el disolvente usado en la reacción se puede disolver tanto en agua como en el disolvente de extracción, es deseable que el disolvente se separe por destilación y a continuación se realiza el tratamiento de separación de líquidos. Además, cuando el catalizador (que ya no es necesario) y las impurezas insolubles, etc. permanecen en la mezcla de reacción, es deseable que éstos se eliminen mediante un tratamiento de filtración y a continuación se realiza un tratamiento de separación de líquidos.

Como disolvente de extracción a usar en el tratamiento de separación de líquidos, por ejemplo, se puede mencionar un disolvente éter tal como terc-butil metil éter, isopropil etil éter o dimetoxietano; un disolvente hidrocarbonado aromático tal como tolueno; un disolvente hidrocarbonado alifático tal como hexano, ciclohexano, o heptano; un disolvente hidrocarbonado halogenado tal como diclorometano, dicloroetano, cloroformo, o clorobenceno; un disolvente éster tal como acetato de etilo, acetato de metilo, o acetato de butilo; y un disolvente cetona tal como metil isobutil cetona. Cuando en la reacción se usa el mismo disolvente que alguno de estos disolventes de extracción, la operación de separación de líquidos se puede realizar directamente.

Para eliminar impurezas tales como el catalizador de níquel restante de una mezcla de reacción, se puede realizar un lavado con agua, solución salina, ácido, o una base. Como ácido, por ejemplo, se pueden mencionar ácidos inorgánicos tales como cloruro de hidrógeno, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, y ácido fosfórico; y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido cítrico, y ácido metanosulfónico. Como base, se pueden mencionar bases inorgánicas tales como amoníaco, agua amoniacal, hidróxido sódico, hidrogenocarbonato sódico, carbonato sódico, y fosfato de potasio; y bases orgánicas tales como trietilamina, y piridina. Las cantidades a usar de ácido y base no están limitadas en particular; no obstante, se pueden usar dentro de un intervalo en el que no se vea

afectado el producto deseado.

Como disolvente a usar para el tratamiento de recristalización mencionado anteriormente se puede mencionar, por ejemplo, un disolvente hidrocarbonado alifático tal como pentano, hexano o heptano; un disolvente hidrocarbonado aromático tal como benceno, tolueno, o xileno; un disolvente alcohólico tal como metanol, etanol, propanol, isopropanol, o n-butanol; un disolvente éter tal como dietil éter, tetrahydrofurano, o dimetoxietano; un disolvente hidrocarbonado halogenado tal como cloroformo, diclorometano, o dicloroetano; un disolvente amida tal como dimetilformamida, o dimetil acetamida; un disolvente nitrilo tal como acetonitrilo; un disolvente éster tal como acetato de etilo; o agua. Estos disolventes se pueden usar solos o se pueden usar simultáneamente no menos de dos tipos de disolventes. Preferentemente, se usa un disolvente hidrocarbonado alifático, un disolvente hidrocarbonado aromático o una mezcla de estos disolventes. La cantidad del disolvente a utilizar para la recristalización no está limitada en particular; por lo general está comprendida en el intervalo de 0,1 a 100 veces con respecto al peso del producto obtenido.

Los ejemplos específicos de un compuesto de éster del ácido borónico representado por la fórmula (3), y obtenidos por el método de preparación de la presente invención anteriormente mencionado pueden incluir (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benceno, 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tolueno, 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anisol, 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)acetofenona, 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo, 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina, 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indol, 2-amino-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tolueno, 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)estireno, 1-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-etinilbenceno, 1-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-fenilbenceno, 1-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-fluorobenceno, ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoico, 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo, amida del ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoico, ácido 2-(N-terc-butoxicarbonilamino)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tolueno, N-[3-(4',4',5',5'-tetrametil-1',3',2'-dioxaborolan-2'-il)-2-metilfenil]acetamida, 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol, 1-(terc-butoxicarbonil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol, 2-(terc-butoxicarbonil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2H-indazol, 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol, 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-2H-indazol, 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-(tetrahydrofuran-2-il)-1H-indazol, 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(tetrahydrofuran-2-il)-2H-indazol, 1-acetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol, 2-acetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2H-indazol, 1-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftaleno, 1-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenantreno, 1-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)antraceno, 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzotriazol, 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina, 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ftalazina, 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina, 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzotiazolina, 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzotiazolina, 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzooxazolona, y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoisoxazolona.

Además, como ejemplos específicos también se pueden mencionar los isómeros posicionales de estos compuestos de un compuesto de éster del ácido borónico representado por la fórmula (3).

Ejemplos

La presente invención se describirá más específicamente por medio de los Ejemplos siguientes; no obstante, la presente invención no se limita a los siguientes Ejemplos. cabe señalar que, en cada ejemplo, el 4-cloro-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol se indica de forma abreviada como "cloro-THP-1H-indazol"; el 4-cloro-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-2H-indazol, como "cloro-THP-2H-indazol"; el 1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol, como "éster de pinacol del ácido THP-1H-indazol borónico"; y el 2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2H-indazol como "éster de pinacol del ácido THP-2H-indazol borónico".

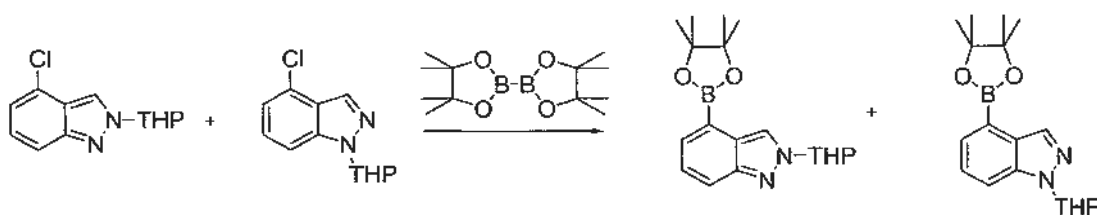
(Mezcla de cloro-THP-1H-indazol y cloro-THP-2H-indazol)

Ejemplo de preparación 1

Bajo una atmósfera de nitrógeno, un matraz se cargó con 4-cloroindazol (33,0 g (contenido: 91,0 % en peso, 196,6 mmol)), p-toluenosulfonato de piridinio (0,49 g, (2,0 mmol)), 3,4-dihidro-2H-pirano (36,4 g, (432,6 mmol)), y diclorometano (265 g). La mezcla obtenida se agitó a una temperatura interna de 45 °C durante 8 horas. La mezcla de reacción resultante se enfrió a 25 °C. A esto se le añadieron diclorometano y agua, se agitó y a continuación se separó. A la fase orgánica obtenida se le añadió una solución al 5 % en peso de hidrogenocarbonato sódico acuoso para lavar. A continuación, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentró a presión reducida, y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (fase móvil: hexano/acetato de etilo) para obtener una sustancia oleosa (48,5 g). La sustancia oleosa se analizó por cromatografía líquida de alta resolución. Como resultado, el contenido total de cloro-THP-1H-indazol y cloro-THP-2H-indazol fue del 98,4 % en peso (cloro-THP-1H-indazol:cloro-THP-2H-indazol = 1:3,3, rendimiento: 100 %).

Ejemplo de preparación 2

- Bajo una atmósfera de nitrógeno, un matraz se cargó con 4-cloroindazol (31,8 g (contenido: 94,3 % en peso, 196,6 mmol)), p-toluenosulfonato de piridinio (0,99 g, (3,9 mmol)), 3,4-dihidro-2H-pirano (36,4 g, (432,6 mmol)), tolueno (132 g) y heptano (132 g). La mezcla obtenida se calentó a 40 °C y se agitó durante 9 horas. A la mezcla de reacción resultante se le añadió una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico al 5 % (101 g). La mezcla se enfrió mientras se mezclaba a 25 °C, y a continuación se separó. A la fase orgánica obtenida se le volvió a añadir una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico al 5 % en peso (101 g). Después de que la mezcla/separación de líquidos se repitiese dos veces, se añadió tolueno (20 g) e hidrogenocarbonato sódico (0,33 g) y se concentró a presión reducida. Al concentrado se le añadió metanol y se volvió a someter a concentración a presión reducida y se filtró para obtener un filtrado (70,8 g). El filtrado se analizó por cromatografía líquida de alta resolución. Como resultado, el contenido total de cloro-THP-1H-indazol y cloro-THP-2H-indazol fue del 65,2 % en peso (cloro-THP-1H-indazol: cloro-THP-2H-indazol = 1:13,7, rendimiento: 100 %).
- 15 (Mezcla de éster de pinacol del ácido THP-1H-indazol borónico y éster de pinacol del ácido THP-2H-indazol borónico)

20 Ejemplo 1

- Bajo una atmósfera de nitrógeno, un matraz se cargó con bis(pinacolato) de diboro (55,8 g (0,22 mol)), metanol (120 g), trietilamina (44,5 g (0,44 mol)), y la mezcla (61,3 g (contenido total: 65,2 % en peso, 0,17 mol)) de cloro-THP-1H-indazol y cloro-THP-2H-indazol obtenida en el Ejemplo de preparación 2. Mientras se burbujeaba nitrógeno, la temperatura interior se redujo a 0 °C. A continuación, el matraz se cargó con nitrato de níquel hexahidratado (2,0 g (6,8 mmol)) y trifetilfosfina (3,6 g (13,5 mmol)). Se incrementó la temperatura interior de la mezcla de reacción resultante hasta 5 °C y se agitó durante 22 horas. A continuación, la mezcla de reacción se agitó mientras se incrementaba la temperatura paso a paso hasta 15 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se analizó mediante cromatografía líquida de alta resolución. Como resultado, la mezcla de reacción contenía éster de pinacol del ácido THP-1H-indazol borónico y éster de pinacol de ácido THP-2H-indazol borónico en una cantidad total de 45,0 g (0,14 mol, rendimiento de la reacción: 81 %).

- A la mezcla de reacción se le añadió terc-butil metil éter (440 g) y ácido clorhídrico al 5 % en peso (168 g). Después de que el pH de la mezcla de reacción se ajustase a 7,5, se realizó la separación de líquidos. A la fase acuosa obtenida se le añadió terc-butil metil éter (360 g) para realizar la re-extracción. Las fases orgánicas obtenidas se combinaron individualmente, la fase acuosa se separó y la fase orgánica se concentró a presión reducida. Al concentrado resultante se le añadió tolueno (160 g) y se concentró a presión reducida. Al concentrado se le añadió tolueno (120 g) y una solución acuosa de metanol al 20 % en peso (150 g), se mezcló y se separó. Por otra parte, a la fase orgánica resultante se le añadió una solución acuosa de metanol al 20 % en peso (150 g), se mezcló y se separó. Esta operación se repitió dos veces. A la fase orgánica resultante se le añadió carbono activado (2,0 g), se agitó a temperatura ambiente durante una hora y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener un concentrado (81,67 g). El concentrado obtenido se analizó por cromatografía líquida de alta resolución y cromatografía de gases. Como resultado, el concentrado contenía éster de pinacol del ácido THP-1H-indazol borónico y éster de pinacol de ácido THP-2H-indazol borónico en una cantidad de 55,0 % en peso (éster de pinacol del ácido THP-1H-indazol borónico = 3,0 % en peso, éster de pinacol del ácido THP-2H-indazol borónico = 52,0 % en peso, tolueno = 22,4 % en peso). Al concentrado se le añadió tolueno (8,55 g) y heptano (62,45 g) y se calentó a 45 °C. A la mezcla se le añadió un cristal de siembra (40 mg) que contiene una mezcla de éster de pinacol del ácido THP-1H-indazol borónico y éster de pinacol del ácido THP-2H-indazol borónico. Como resultado, los cristales precipitaron. A continuación, la mezcla se enfrió a 25 °C durante 4 horas, se volvió a calentar a 45 °C, y a continuación se enfrió a 0 °C y se filtró. Los cristales obtenidos se lavaron con una solución mixta (0 °C) de heptano (11,2 g) y tolueno (4,8 g), se filtró, se volvió a lavar con heptano (21,6 g) a 0 °C y se filtró. Los cristales restantes se secaron a presión reducida para obtener cristales (33,9 g). Los cristales obtenidos se analizaron por el método del patrón interno por cromatografía líquida de alta resolución. Como resultado, los cristales no contenían éster de pinacol del ácido THP-1H-indazol borónico y sólo contenían éster de pinacol del ácido THP-2H-indazol borónico (30,03 g (91,5 mmol, contenido: 88,5 % en peso, rendimiento: 54 %)). Además, la mezcla de los filtrados y de las soluciones de lavado contenía éster de pinacol del ácido THP-1H-indazol borónico (10,4 g) y éster de pinacol del ácido THP-2H-indazol borónico (2,3 g).

Ejemplo 2

Bajo una atmósfera de nitrógeno, un recipiente de reacción de 20 ml de volumen se cargó con bis(pinacolato) de diboro (0,32 g (1,27 mmol)), etanol desgasificado (3,6 ml), y trietilamina (0,26 g (2,53 mmol)). Mientras la mezcla resultante se agitaba a una temperatura interior de 25 °C, se añadieron a la mezcla bis(1,5-ciclooctadieno) de níquel (9,3 mg (0,03 mmol)), trifenilfosfina (17,7 mg (0,07 mmol)), y una mezcla (0,20 g (contenido total: 100,0 % en peso, 0,85 mmol)) de cloro-THP-1H-indazol y cloro-THP-2H-indazol obtenida de acuerdo con el Ejemplo de preparación 1. Después de que la mezcla resultante se agitase a 30 °C durante 5 horas, se agitó adicionalmente a 70 °C durante una hora. La mezcla de reacción se analizó mediante cromatografía líquida de alta resolución. Como resultado, la mezcla de reacción contenía éster de pinacol del ácido THP-1H-indazol borónico y éster de pinacol del ácido THP-2H-indazol borónico en una cantidad total de 0,16 g (0,48 mmol, rendimiento: 56 %).

Ejemplo 3

Bajo una atmósfera de nitrógeno, un recipiente de reacción de 20 ml de volumen se cargó con bis(pinacolato) de diboro (0,32 g (1,27 mmol)), terc-butil metil éter desgasificado (2,6 g), metanol desgasificado (0,3 g) y trietilamina (0,26 g (2,53 mmol)). Mientras la mezcla resultante se agitaba a una temperatura interior de 25 °C, se añadieron a la mezcla bis(1,5-ciclooctadieno) de níquel (9,3 mg (0,03 mmol)), trifenilfosfina (17,7 mg (0,07 mmol)), y una mezcla (0,20 g, (contenido total: 98,5 % en peso, 0,85 mmol)) de cloro-THP-1H-indazol y cloro-THP-2H-indazol obtenida de acuerdo con el Ejemplo de preparación 1. Después de que la mezcla resultante se agitase a 30 °C durante 3 horas, se agitó adicionalmente a 60 °C durante una hora. La mezcla de reacción se analizó mediante cromatografía líquida de alta resolución. Como resultado, la mezcla de reacción contenía éster de pinacol del ácido THP-1H-indazol borónico y éster de pinacol del ácido THP-2H-indazol borónico en una cantidad total de 0,16 g (0,49 mmol, rendimiento: 58 %).

Ejemplos 4 a 6

Se llevó a cabo una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 3, excepto por que se usaron los disolventes que figuran en la Tabla 1 en lugar de terc-butil metil éter, y el tiempo de reacción y la temperatura de reacción se modificaron por los que figuran en la Tabla 1. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

[Tabla 1]

	Ejemplo 4	Ejemplo 5	Ejemplo 6
Disolvente	Tolueno	Acetato de etilo	Heptano
Temperatura/tiempo de reacción	1) 30 °C/3 horas 2) 60 °C/1 hora	1) 30 °C/3 horas 2) 60 °C/1 hora	30 °C/3 horas
Rendimiento	68 %	46 %	69 %

Ejemplo 7

Bajo una atmósfera de nitrógeno, un recipiente de reacción de 20 ml de volumen se cargó con bis(pinacolato) de diboro (0,64 g (2,53 mmol)), metanol desgasificado (7,2 g) y diisopropiltilamina (0,66 g (5,07 mmol)). Mientras la mezcla resultante se agitaba a una temperatura interior de 25 °C, se añadieron a la mezcla bis(1,5-ciclooctadieno) de níquel (18,6 mg (0,07 mmol)), trifenilfosfina (35,5 mg (0,14 mmol)), y una mezcla (0,45 g, (contenido total: 89,5 % en peso, 1,69 mmol)) de cloro-THP-1H-indazol y cloro-THP-2H-indazol. La mezcla resultante se agitó a 30 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se analizó mediante cromatografía líquida de alta resolución. Como resultado, la mezcla de reacción contenía éster de pinacol del ácido THP-1H-indazol borónico y éster de pinacol del ácido THP-2H-indazol borónico en una cantidad total de 0,39 g (1,19 mmol, rendimiento: 70 %).

Ejemplo 8

Bajo una atmósfera de nitrógeno, un recipiente de reacción de 20 ml de volumen se cargó con bis(pinacolato) de diboro (0,64 g (2,53 mmol)), metanol desgasificado (3,0 g) y trietilamina (0,51 g (5,07 mmol)). Mientras la mezcla resultante se agitaba a una temperatura interior de 25 °C, se añadieron a la mezcla nitrato de níquel hexahidratado (19,7 mg (0,07 mmol)), trifenilfosfina (35,5 mg (0,14 mmol)), y una mezcla (0,45 g, (contenido total: 89,5 % en peso, 1,69 mmol)) de cloro-THP-1H-indazol y cloro-THP-2H-indazol. La mezcla resultante se agitó a 30 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se analizó mediante cromatografía líquida de alta resolución. Como resultado, el éster de pinacol del ácido THP-1H-indazol borónico y el éster de pinacol del ácido THP-2H-indazol borónico se encontraban en una cantidad total de 0,45 g (1,37 mmol, rendimiento: 81 %).

Ejemplos 9 y 10

Se llevó a cabo una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 8 excepto por que las cantidades de uso de bis(pinacolato) de diboro y trietilamina se modificaron individualmente por las que figuran en la Tabla 2. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

[Tabla 2]

	Ejemplo 9	Ejemplo 10
Cantidad de bis(pinacolato) de diboro	0,56 g	0,45 g
Cantidad de trietilamina	0,45 g	0,3 g
Rendimiento	80 %	61 %

Ejemplo 11

- 5 Bajo una atmósfera de nitrógeno, un recipiente de reacción de 20 ml de volumen se cargó con bis(pinacolato) de diboro (0,24 g (0,95 mmol)), metanol desgasificado (2,9 g) y trietilamina (0,17 g (1,68 mmol)). Mientras la mezcla resultante se agitaba a una temperatura interior de 25 °C, se añadieron a la mezcla bis(1,5-ciclooctadieno) de níquel (10 mg (0,04 mmol)), trifenilfosfina (18 mg (0,07 mmol)), y una mezcla (0,20 g, (contenido total: 100 % en peso, 0,84 mmol)) de cloro-THP-1H-indazol y cloro-THP-2H-indazol. La mezcla resultante se agitó a 30 °C durante 3 horas. La
- 10 mezcla de reacción se analizó mediante cromatografía líquida de alta resolución. Como resultado, la mezcla de reacción contenía éster de pinacol del ácido THP-1H-indazol borónico y éster de pinacol del ácido THP-2H-indazol borónico en una cantidad total de 0,19 g (0,57 mmol, rendimiento: 68 %).

Ejemplo comparativo 1

- 15 Bajo una atmósfera de nitrógeno, un recipiente de reacción de 20 ml de volumen se cargó con bis(pinacolato) de diboro (0,12 g (0,47 mmol)), metanol desgasificado (1,4 g) y metóxido de litio (31 mg (0,82 mmol)). Mientras la mezcla resultante se agitaba a una temperatura interior de 25 °C, se añadieron a la mezcla bis(1,5-ciclooctadieno) de níquel (3,0 mg (0,01 mmol)), trifenilfosfina (4,5 mg (0,02 mmol)), y una mezcla (0,10 g, (contenido total: 97,7 % en peso, 0,41 mmol)) de cloro-THP-1H-indazol y cloro-THP-2H-indazol. La mezcla resultante se agitó a 30 °C durante
- 20 3,5 horas. A continuación, se añadieron bis(1,5-ciclooctadieno) de níquel (3,0 mg (0,01 mmol)) y trifenilfosfina (4,5 mg (0,02 mmol)) y la mezcla resultante se agitó de nuevo a 30 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se analizó mediante cromatografía líquida de alta resolución. Como resultado, la mezcla de reacción contenía éster de pinacol del ácido THP-1H-indazol borónico y éster de pinacol del ácido THP-2H-indazol borónico en una cantidad total de
- 25 22,9 mg (0,07 mmol, rendimiento: 17 %).

Ejemplos comparativos 2 a 4

- 30 Se llevó a cabo una reacción de la misma manera que en el Ejemplo comparativo 1 excepto por que se usaron las bases que figuran en la Tabla 3 se en lugar de metóxido de litio y sus cantidades usadas se modificaron por las que figuran en la Tabla 3. Los resultados se muestran en la Tabla 3.

[Tabla 3]

	Ejemplo comparativo 2	Ejemplo comparativo 3	Ejemplo comparativo 4
Base	Acetato de sodio	Carbonato de cesio	Fosfato de potasio
Cantidad cargada	83 mg	275 mg	180 mg
Rendimiento	0 %	0 %	3 %

Ejemplo comparativo 5

- 35 Bajo una atmósfera de nitrógeno, un recipiente de reacción de 20 ml de volumen se cargó con bis(pinacolato) de diboro (0,32 g (1,26 mmol)), dimetilsulfóxido desgasificado (3,6 g) y acetato de potasio (0,25 g (2,54 mmol)). Mientras la mezcla resultante se agitaba a una temperatura interior de 25 °C, se añadieron a la mezcla bis(1,5-ciclooctadieno) de níquel (10 mg (0,04 mmol)), trifenilfosfina (18 mg (0,07 mmol)), y una mezcla (0,20 g, (contenido total: 100 % en peso, 0,84 mmol)) de cloro-THP-1H-indazol y cloro-THP-2H-indazol. La mezcla resultante se agitó a
- 40 30 °C durante 5 horas. A continuación, la mezcla resultante se calentó adicionalmente a 70 °C y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se analizó mediante cromatografía líquida de alta resolución. Como resultado, en la mezcla de reacción no se obtuvo ni éster de pinacol del ácido THP-1H-indazol borónico ni éster de pinacol del ácido
- 45 THP-2H-indazol borónico (rendimiento: 0 %).

Ejemplo 12

- 50 Bajo una atmósfera de nitrógeno, un recipiente de reacción de 20 ml de volumen se cargó con bis(pinacolato) de diboro (0,64 g (2,5 mmol)), metanol desgasificado (7,2 g) y diisopropiletilamina (0,66 g (5,1 mmol)). Mientras la mezcla resultante se agitaba a una temperatura interior de 25 °C, se añadieron a la mezcla nitrato de níquel hexahidratado (19,7 mg (0,07 mmol)), trifenilfosfina (35,5 mg (0,14 mmol)), y una mezcla (0,45 g, (contenido total: 89,5 % en peso, 1,69 mmol)) de cloro-THP-1H-indazol y cloro-THP-2H-indazol. La mezcla resultante se agitó a 30 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se analizó mediante cromatografía líquida de alta resolución. Como
- 55 resultado, la mezcla de reacción contenía éster de pinacol del ácido THP-1H-indazol borónico y éster de pinacol del ácido THP-2H-indazol borónico en una cantidad total de 0,36 g (1,2 mmol, rendimiento: 70 %).

Ejemplo 13

Bajo una atmósfera de nitrógeno, un recipiente de reacción de 20 ml de volumen se cargó con bis(pinacolato) de diboro (0,32 g (1,27 mmol)), metanol desgasificado (2,8 g) y trietilamina (0,26 g (2,53 mmol)). Mientras la mezcla resultante se agitaba a una temperatura interior de 25 °C, se añadieron a la mezcla bis(1,5-ciclooctadieno) de níquel (9,3 mg (0,03 mmol)), trifenilfosfina (17,7 mg (0,07 mmol)), y una mezcla (0,20 g, (contenido total: 100,0 % en peso, 0,85 mmol)) de cloro-THP-1H-indazol y cloro-THP-2H-indazol. La mezcla resultante se agitó a 30 °C durante 3 horas. A continuación, la mezcla resultante se calentó a 70 °C y se agitó adicionalmente durante 1 hora. La mezcla de reacción se analizó mediante cromatografía líquida de alta resolución. Como resultado, el éster de pinacol del ácido THP-1H-indazol borónico y el éster de pinacol del ácido THP-2H-indazol borónico se encontraban en una cantidad total de 0,23 g (0,71 mmol, rendimiento: 83 %).

(Producción de otros compuestos)

15 Ejemplo 14: (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benceno

Bajo una atmósfera de nitrógeno, un recipiente de reacción de 20 ml de volumen se cargó con bis(pinacolato) de diboro (1,35 g (5,3 mmol)), metanol desgasificado (7,2 g) y trietilamina (1,08 g (10,7 mmol)) y se agitó a temperatura ambiente. El recipiente de reacción se cargó con bis(1,5-ciclooctadieno) de níquel (39 mg (0,14 mmol)), trifenilfosfina (75 mg (0,28 mmol)) y clorobenceno (0,40 g (3,6 mmol)) y se agitó a 30 °C durante 21 horas. La solución de reacción se analizó por cromatografía de gases. Como resultado, el (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benceno se encontraba en una cantidad de 0,50 g (2,5 mmol, rendimiento: 69 %).

25 Ejemplos 15 a 17

Se llevó a cabo una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 14, excepto por que se usaron las bases que figuran en la Tabla 4 en lugar de trietilamina y sus cantidades cargadas se modificaron por las que figuran en la Tabla 4. Los resultados se muestran en la Tabla 4.

30

[Tabla 4]

	Ejemplo 15	Ejemplo 16	Ejemplo 17
Base	Diisopropiletilamina	N-metilmorfolina	DBU *
Peso	1,38 g	1,08 g	1,62 g
Mol	10,7 mmol	10,7 mmol	10,7 mmol
Rendimiento	78 %	67 %	61 %
* "DBU" representa 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno			

Ejemplo 18: (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benceno

Bajo una atmósfera de nitrógeno, un recipiente de reacción de 20 ml de volumen se cargó con bis(pinacolato) de diboro (1,35 g (5,3 mmol)), metanol desgasificado (7,2 g) y diisopropiletilamina (1,38 g (10,7 mmol)) y se agitó a temperatura ambiente. El recipiente de reacción se cargó con bis(1,5-ciclooctadieno) de níquel (39 mg (0,14 mmol)), trifenilfosfina (75 mg (0,28 mmol)) y clorobenceno (0,44 g (3,9 mmol)) y se agitó a 30 °C durante 21 horas y a continuación se agitó a 50 °C durante 4 horas. La solución de reacción se analizó por cromatografía de gases. Como resultado, el (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benceno se encontraba en una cantidad de 0,79 g (3,9 mmol, rendimiento: 99 %).

Ejemplo 19: (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benceno

Bajo una atmósfera de nitrógeno, un recipiente de reacción de 20 ml de volumen se cargó con bis(pinacolato) de diboro (1,35 g (5,3 mmol)), metanol desgasificado (7,2 g) y diisopropiletilamina (1,38 g, (10,7 mmol)) y se agitó a temperatura ambiente. El recipiente de reacción se cargó con nitrato de níquel hexahidratado (41 mg (0,14 mmol)), trifenilfosfina (75 mg (0,28 mmol)) y clorobenceno (0,40 g (3,6 mmol)) y se agitó a 30 °C durante 21 horas, y a continuación se agitó a 50 °C durante 4 horas. La solución de reacción se analizó por cromatografía de gases. Como resultado, el (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benceno se encontraba en una cantidad de 0,65 g (3,2 mmol, rendimiento: 90 %).

Ejemplo 20

Se llevó a cabo una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 19 excepto por que se usó el catalizador que figura en la Tabla 5 en lugar de nitrato de níquel hexahidratado y su cantidad usada se modificó por la que figura en la Tabla 5. Los resultados se muestran en la Tabla 5.

[Tabla 5]

	Ejemplo 20
Catalizador	Cloruro de níquel (II)
Peso	19 mg
Mol	0,14 mmol
Rendimiento	74 %

Ejemplo 21: (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencono

5 Bajo una atmósfera de nitrógeno, un recipiente de reacción de 20 ml de volumen se cargó con bis(pinacolato) de diboro (0,97 g (3,8 mmol)), metanol desgasificado (7,2 g) y diisopropiletilamina (0,99 g (7,6 mmol)) y se agitó a temperatura ambiente. El recipiente de reacción se cargó con bis(1,5-ciclooctadieno) de níquel (28 mg (0,10 mmol)), trifenilfosfina (53 mg (0,20 mmol)), y bromobenceno (0,40 g (2,5 mmol)) y se agitó a 30 °C durante 21 horas. La solución de reacción se analizó por cromatografía de gases. Como resultado, el (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencono se encontraba en una cantidad de 0,40 g (2,0 mmol, rendimiento: 77 %).

Ejemplo 22: (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencono

15 Bajo una atmósfera de nitrógeno, un recipiente de reacción de 20 ml de volumen se cargó con bis(pinacolato) de diboro (0,75 g (2,9 mmol)), metanol desgasificado (7,2 g) y diisopropiletilamina (0,76 g (5,9 mmol)) y se agitó a temperatura ambiente. El recipiente de reacción se cargó con bis(1,5-ciclooctadieno) de níquel (22 mg (0,1 mmol)), trifenilfosfina (41 mg (0,2 mmol)) y yodobenceno (0,44 g (2,2 mmol)) y se agitó a 30 °C durante 21 horas. La solución de reacción se analizó por cromatografía de gases. Como resultado, el (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencono se encontraba en una cantidad de 0,41 g (2,0 mmol, rendimiento: 93 %).

Ejemplo 23: 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tolueno

20 Bajo una atmósfera de nitrógeno, un recipiente de reacción de 20 ml de volumen se cargó con bis(pinacolato) de diboro (1,20 g (4,7 mmol)), metanol desgasificado (7,2 g) y diisopropiletilamina (1,23 g (9,5 mmol)) y se agitó a temperatura ambiente. El recipiente de reacción se cargó con bis(1,5-ciclooctadieno) de níquel (35 mg (0,13 mmol)), trifenilfosfina (66 mg (0,25 mmol)), y 4-clorotolueno (0,40 g (3,2 mmol)) y se agitó a 30 °C durante 21 horas, y a continuación se agitó a 50 °C durante 3 horas. La solución de reacción se analizó por cromatografía de gases. Como resultado, el 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tolueno se encontraba en una cantidad de 0,41 g (1,9 mmol, rendimiento: 60 %).

Ejemplo 24: 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anisol

30 Bajo una atmósfera de nitrógeno, un recipiente de reacción de 20 ml de volumen se cargó con bis(pinacolato) de diboro (1,07 g (4,2 mmol)), metanol desgasificado (7,2 g) y diisopropiletilamina (1,09 g (8,4 mmol)) y se agitó a temperatura ambiente. El recipiente de reacción se cargó con bis(1,5-ciclooctadieno) de níquel (31 mg (0,11 mmol)), trifenilfosfina (59 mg (0,22 mmol)), y 4-cloroanisol (0,40 g (2,8 mmol)), y se agitó a 30 °C durante 21 horas y a continuación se agitó a 50 °C durante 3 horas. La solución de reacción se analizó por cromatografía de gases. Como resultado, el 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anisol se encontraba en una cantidad de 0,58 g (2,7 mmol, rendimiento: 97 %).

Ejemplo 25: 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)acetofenona

40 Bajo una atmósfera de nitrógeno, un recipiente de reacción de 20 ml de volumen se cargó con bis(pinacolato) de diboro (0,99 g (3,9 mmol)), metanol desgasificado (7,2 g) y diisopropiletilamina (1,00 g (7,8 mmol)) y se agitó a temperatura ambiente. El recipiente de reacción se cargó con bis(1,5-ciclooctadieno) de níquel (28 mg (0,10 mmol)), trifenilfosfina (54 mg (0,21 mmol)), y 4'-cloroacetofenona (0,40 g (2,6 mmol)) y se agitó a 30 °C durante 21 horas, y a continuación se agitó a 50 °C durante 3 horas. La solución de reacción se analizó por cromatografía de gases. Como resultado, la 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)acetofenona se encontraba en una cantidad de 0,58 g (2,4 mmol, rendimiento: 91 %).

Ejemplo 26: 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo

50 Bajo una atmósfera de nitrógeno, un recipiente de reacción de 20 ml de volumen se cargó con bis(pinacolato) de diboro (1,11 g (4,4 mmol)), metanol desgasificado (7,2 g) y diisopropiletilamina (1,13 g (8,7 mmol)) y se agitó a temperatura ambiente. El recipiente de reacción se cargó con bis(1,5-ciclooctadieno) de níquel (32 mg (0,12 mmol)), trifenilfosfina (61 mg (0,23 mmol)), y 4-clorobenzonitrilo (0,40 g (2,9 mmol)) y se agitó a 30 °C durante 21 horas, y a continuación se agitó a 50 °C durante 3 horas. La solución de reacción se analizó por cromatografía de gases. Como resultado, el 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo se encontraba en una cantidad de 0,58 g (2,6 mmol, rendimiento: 88 %).

Ejemplo 27: 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,2-dioxaborolan-2-il)piridina

Bajo una atmósfera de nitrógeno, un recipiente de reacción de 20 ml de volumen se cargó con bis(pinacolato) de diboro (1,34 g (5,3 mmol)), metanol desgasificado (7,2 g) y diisopropiletilamina (1,36 g (10,6 mmol)) y se agitó a temperatura ambiente. El recipiente de reacción se cargó con bis(1,5-ciclooctadieno) de níquel (39 mg (0,14 mmol)), trifenilfosfina (74 mg (0,28 mmol)), y 3-cloropiridina (0,40 g (3,52 mmol)) y se agitó a 30 °C durante 21 horas, y a continuación se agitó a 50 °C durante 3 horas. La solución de reacción se analizó por cromatografía de gases. Como resultado, la 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina se encontraba en una cantidad de 0,29 g (1,42 mmol, rendimiento: 41 %).

Ejemplo 28 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indol

Bajo una atmósfera de nitrógeno, un recipiente de reacción de 20 ml de volumen se cargó con bis(pinacolato) de diboro (0,50 g (2,0 mmol)), metanol desgasificado (7,2 g) y diisopropiletilamina (0,51 g (4,0 mmol)) y se agitó a temperatura ambiente. El recipiente de reacción se cargó con bis(1,5-ciclooctadieno) de níquel (15 mg (0,05 mmol)), trifenilfosfina (28 mg (0,11 mmol)), y 4-cloroindol (0,20 g (1,32 mmol)) y se agitó a 30 °C durante 21 horas, y a continuación se agitó a 50 °C durante 3 horas. La solución de reacción se analizó por cromatografía de gases. Como resultado, el 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indol se encontraba en una cantidad de 0,26 g (1,05 mmol, rendimiento: 80 %).

Ejemplo 29: 2-amino-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tolueno

Bajo una atmósfera de nitrógeno, un recipiente de reacción de 20 ml de volumen se cargó con bis(pinacolato) de diboro (1,08 g (4,2 mmol)), metanol desgasificado (7,2 g) y diisopropiletilamina (1,10 g (8,5 mmol)) y se agitó a temperatura ambiente. El recipiente de reacción se cargó con bis(1,5-ciclooctadieno) de níquel (31 mg (0,11 mmol)), trifenilfosfina (59 mg (0,23 mmol)), y 2-amino-6-clorotolueno (0,40 g (2,82 mmol)) y se agitó a 30 °C durante 21 horas, y a continuación se agitó a 50 °C durante 3 horas. La solución de reacción se analizó por cromatografía de gases. Como resultado, el 2-amino-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tolueno se encontraba en una cantidad de 0,26 g (1,11 mmol, rendimiento: 40 %).

Ejemplo 30: Mezcla de éster de pinacol del ácido THP-1H-indazol borónico y éster de pinacol del ácido THP-2H-indazol borónico

Bajo una atmósfera de nitrógeno, un recipiente de reacción se cargó con bis(pinacolato) de diboro (11,07 kg (43,6 mol)), metanol (23,8 kg), trietilamina (8,83 kg (87,2 mol)) y una mezcla (15,49 kg (cloro-THP-1H-indazol: 3,2 % en peso, cloro-THP-2H-indazol: 48,1 % en peso, en total: 33,54 mol)) de cloro-THP-1H-indazol y cloro-THP-2H-indazol preparados de acuerdo con el Ejemplo de preparación 2. Después que la temperatura interior se redujera a 6 °C, el recipiente de reacción se sometió a vacío y a continuación se purgó con nitrógeno. A continuación, el recipiente de reacción se cargó con nitrato de níquel hexahidratado (0,39 kg (1,3 mol)) y trifenilfosfina (0,70 kg (2,7 mol)). La temperatura de la mezcla de reacción resultante se incrementó hasta una temperatura interior de 20 °C y se agitó durante 7 horas. La mezcla de reacción se analizó mediante cromatografía líquida de alta resolución. Como resultado, la mezcla de reacción contenía éster de pinacol del ácido THP-1H-indazol borónico y éster de pinacol del ácido THP-2H-indazol borónico en una cantidad total de 8,54 kg (26,02 mol, rendimiento: 77,6 %).

A la mezcla de reacción se le añadieron terc-butil metil éter (87,3 kg) y ácido clorhídrico al 5 % en peso (34,5 kg) y el pH de la mezcla se ajustó a 7,5 y a continuación se realizó la separación de líquidos. A la fase acuosa obtenida se le añadió terc-butil metil éter (71,5 kg) para realizar la re-extracción. Las fases orgánicas obtenidas se combinaron individualmente, la fase acuosa se separó y la fase orgánica se concentró a presión reducida. Al concentrado resultante se le añadió tolueno (31,8 kg) y se concentró a presión reducida. Al concentrado se le añadió tolueno (23,8 kg) y una solución acuosa de metanol al 20 % en peso (29,8 kg), se mezcló y se separó. Además, a la fase orgánica resultante se le añadió una solución de metanol acuoso al 20 % en peso (29,8 kg), se mezcló y se separó. Esta operación se repitió dos veces. A la fase orgánica obtenida se le añadió carbono activado (0,4 kg), se agitó a temperatura ambiente durante una hora y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener un concentrado de 14,7 kg. El concentrado obtenido se analizó por cromatografía de gases y cromatografía líquida de alta resolución. Como resultado, el concentrado contenía éster de pinacol del ácido THP-1H-indazol borónico y éster de pinacol del ácido THP-2H-indazol borónico con un contenido del 56,4 % en peso (éster de pinacol del ácido THP-1H-indazol borónico = 3,1 % en peso, éster de pinacol del ácido THP-2H-indazol borónico = 53,3 % en peso, tolueno = 20,4 % en peso). Además, aquí se realizó el análisis de emisión ICP. Como resultado, el concentrado contenía 0,74 g de níquel (la proporción residual de níquel era del 0,94 % en peso en base a la cantidad cargada de níquel). Al concentrado se le añadieron tolueno (2,0 kg) y heptano (11,6 kg) y se calentó a 48 °C. A la mezcla se le añadió un cristal de siembra (1 g) que contiene una mezcla de éster de pinacol del ácido THP-1H-indazol borónico y éster de pinacol del ácido THP-2H-indazol borónico. Como resultado, los cristales precipitaron. A continuación, la mezcla se enfrió a 0 °C durante 9 horas y 50 minutos, se volvió a incrementar la temperatura a 20 °C, a continuación se enfrió a 2 °C, y se filtró. Los cristales obtenidos se lavaron con una solución mixta (0 °C) de heptano (2,2 kg) y tolueno (1,0 kg) y se filtró. Los cristales restantes se secaron a presión reducida para obtener cristales (6,29 kg). Los cristales obtenidos se analizaron por el método del patrón interno por cromatografía líquida de alta resolución. Como

5 resultado, los cristales contenían éster de pinacol del ácido THP-1H-indazol borónico (0,4 % en peso) y éster de pinacol del ácido THP-2H-indazol borónico (88,0 % en peso) en una cantidad total de 5,56 kg (16,9 mol, rendimiento: 50,5 %). Además, se realizó un análisis de emisión ICP. Como resultado, el contenido de níquel en los cristales fue de 42 ppm (finura de níquel: 0,26 g (la proporción residual de níquel fue del 0,34 % en peso en base a la cantidad de carga de níquel)). Se añadió metanol para disolver los cristales restantes en el recipiente de reacción, y la solución obtenida se analizó por el método de patrón interno de cromatografía líquida de alta resolución. Como resultado, la solución contenía éster de pinacol del ácido THP-1H-indazol borónico y éster de pinacol del ácido THP-2H-indazol borónico en una cantidad total de 0,50 kg (1,53 mol, rendimiento: 4,6 %).

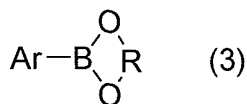
10 **Aplicabilidad Industrial**

15 Los compuestos de éster del ácido borónico obtenidos por el método de preparación de la presente invención, en particular, un compuesto de éster del ácido borónico que tiene un esqueleto indazol es útil, por ejemplo, como compuesto intermedio para la síntesis de fármacos médicos/agrícolas (véanse, por ejemplo, los documentos WO 2007/127183, WO 2006/046031, WO 2006/046040, WO 2006/046035, WO 2007/129161, WO 2007/132171, WO 2007/127175, WO 2008/073785, WO 2008/070740).

REIVINDICACIONES

1. Un método para la preparación de un compuesto de éster del ácido borónico representado mediante la fórmula (3):

5



donde Ar representa un grupo hidrocarburo aromático opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico aromático opcionalmente sustituido;

10 R representa un grupo orgánico divalente;

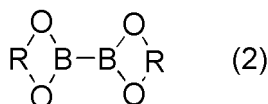
caracterizado por la reacción de un compuesto representado mediante la fórmula (1):



15 donde Ar es como se ha definido anteriormente,

X representa un átomo de halógeno, un grupo alquilsulfonilo opcionalmente sustituido, o un grupo arilsulfonilo opcionalmente sustituido;

con un compuesto representado mediante la fórmula (2):



20

donde R es como se ha definido anteriormente;

en presencia de una base orgánica que contiene nitrógeno, un catalizador de níquel, un compuesto de fosfina y un disolvente.

25

2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, donde Ar es un grupo hidrocarburo aromático opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico aromático que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico aromático que contiene azufre opcionalmente sustituido, o un grupo heterocíclico aromático que contiene oxígeno opcionalmente sustituido; preferentemente

30 un grupo hidrocarburo aromático opcionalmente sustituido, o un grupo heterocíclico aromático que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido, y más preferentemente

un grupo fenilo opcionalmente sustituido, un grupo piridilo opcionalmente sustituido, un grupo indolilo opcionalmente sustituido, o un grupo indazolilo opcionalmente sustituido.

35 3. El método de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde el catalizador de níquel es un complejo de níquel de valencia 0 o divalente.

4. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde el catalizador de níquel es al menos un complejo de níquel seleccionado del grupo que consiste en un complejo de níquel (0)-alqueno, un complejo de níquel (0)-fosfina, un complejo de níquel (0)-fosfito, una sal de un ácido inorgánico de níquel (II), una sal de un ácido orgánico de níquel (II), un haluro de níquel (II), y un complejo de haluro de níquel (II)-fosfina, y preferentemente

40

el catalizador de níquel es bis(1,5-ciclooctadieno) de níquel (0), nitrato de níquel (II) o cloruro de níquel (II).

45 5. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde la base orgánica que contiene nitrógeno es un compuesto de amina terciaria o un compuesto de amidina cíclica.

6. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde la base orgánica que contiene nitrógeno es un compuesto de trialquilamina, un compuesto de amina cíclica terciaria o un compuesto de amidina cíclica, y preferentemente

50

la base orgánica que contiene nitrógeno es trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno.

7. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde el compuesto de fosfina es una triarilfosfina, preferentemente trifenilfosfina.

55

8. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde el disolvente es un disolvente alcohólico, o una mezcla disolvente de un disolvente alcohólico y al menos un disolvente seleccionado del grupo que consiste en un disolvente hidrocarbonado, un disolvente éter, un disolvente éster, un disolvente cetona, un

disolvente amida, un disolvente nitrilo, un disolvente sulfóxido y un disolvente hidrocarbonado halogenado, y preferentemente

el disolvente es un disolvente alcohólico, o una mezcla disolvente de un disolvente alcohólico y al menos un disolvente seleccionado del grupo que consiste en un disolvente hidrocarbonado, un disolvente éter, y un disolvente éster.

5

9. El método de acuerdo con la reivindicación 8, donde el disolvente alcohólico es metanol o etanol.

10

10. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde R es un grupo alquileo opcionalmente sustituido, o un grupo arileno opcionalmente sustituido.

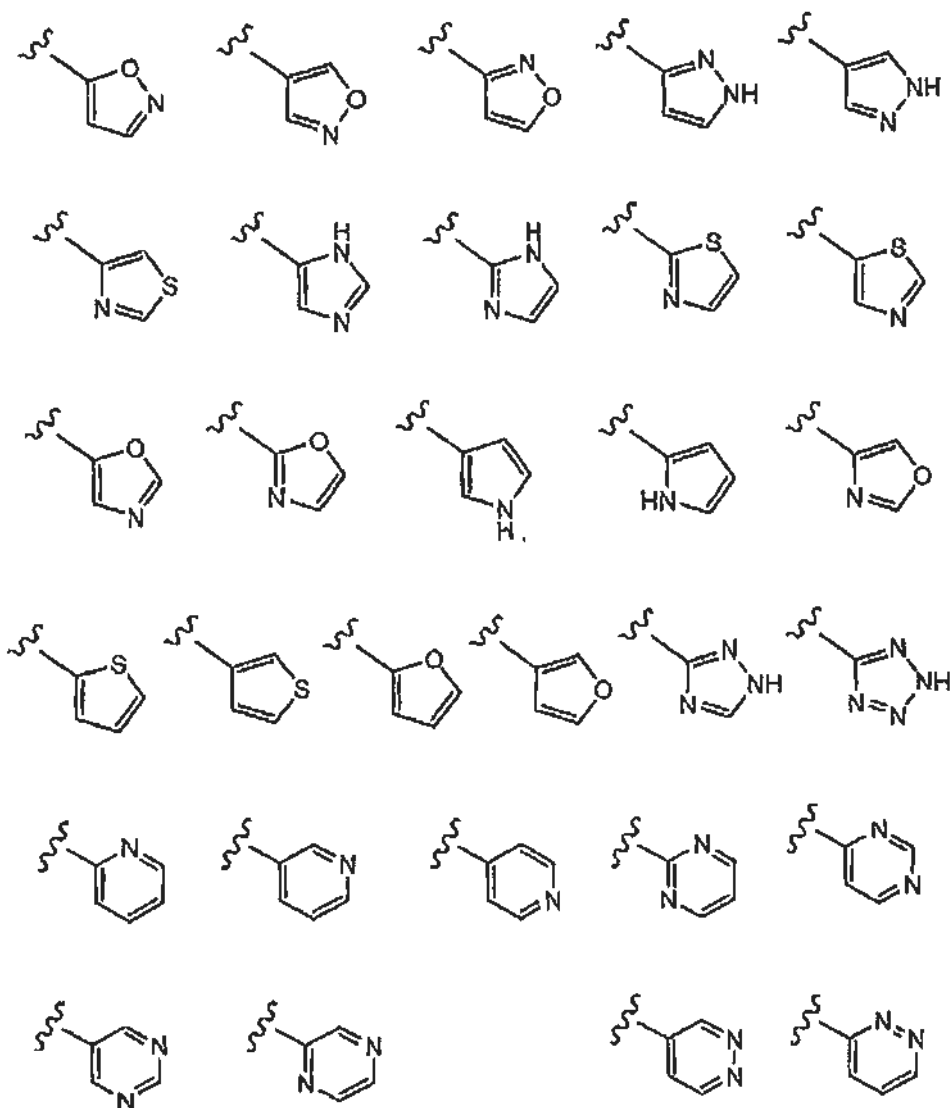
11. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, donde el compuesto representado por la fórmula (2) es bis(pinacolato) de diboro.

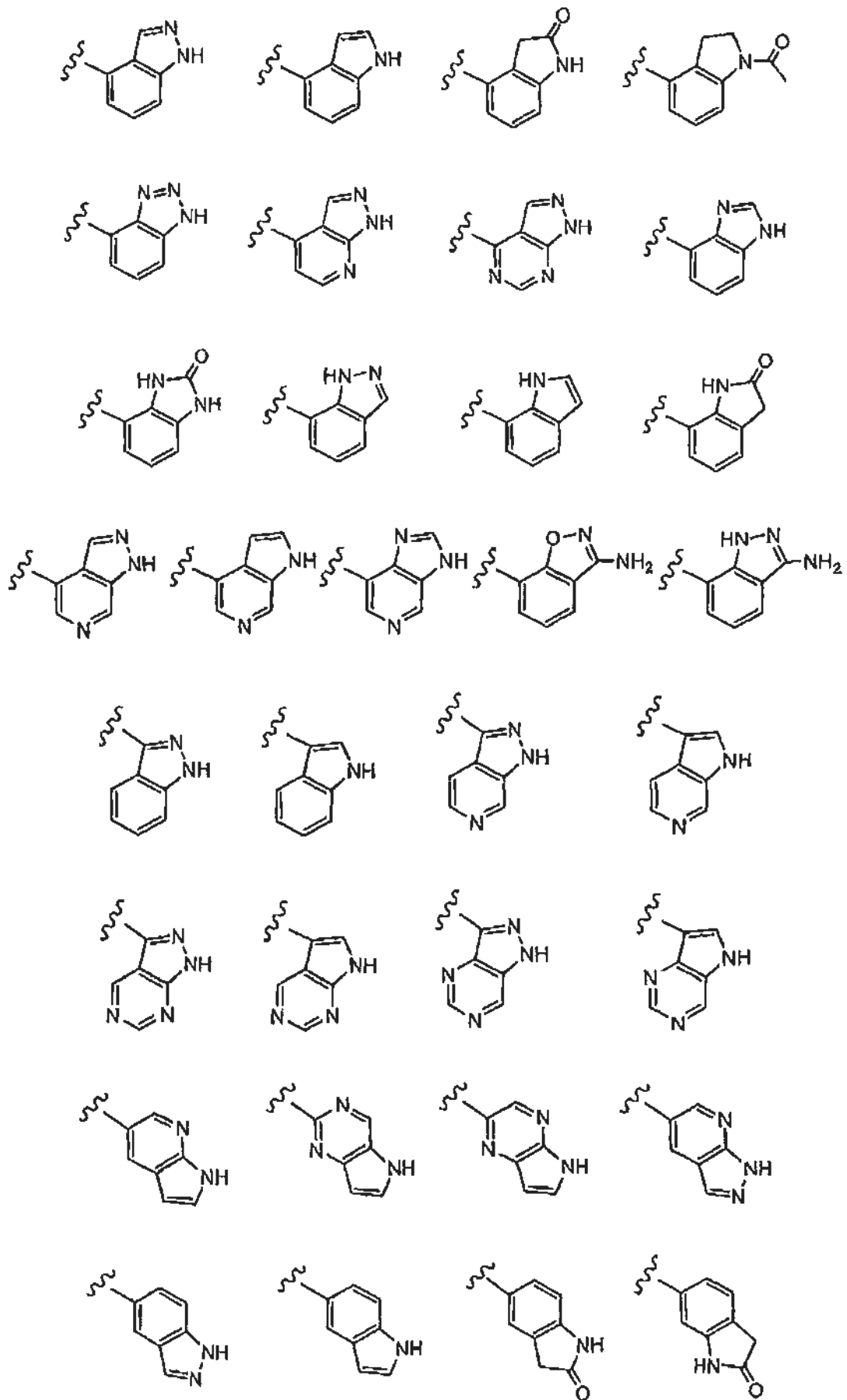
15

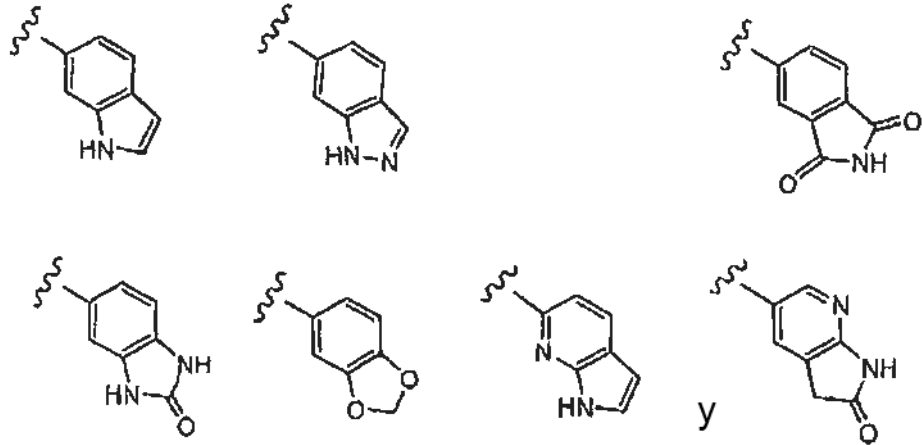
12. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, donde X es un átomo de cloro, un átomo de bromo, o un átomo de yodo, un grupo metanosulfonilo, un grupo trifluorometanosulfonilo, un grupo toluenosulfonilo o un grupo bencenosulfonilo, y preferentemente X es un átomo de cloro, un átomo de bromo, o un átomo de yodo.

20

13. El método de acuerdo con la reivindicación 1, donde Ar es un grupo heterocíclico aromático seleccionado del grupo que consiste en los siguientes:



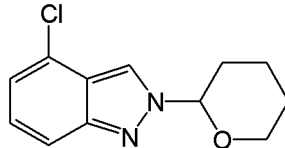




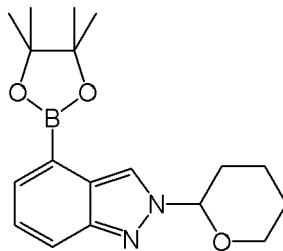
donde las líneas onduladas indican la posición de enlace de Ar, y los grupos anteriores pueden estar sustituidos.

- 5 14. El método de acuerdo con la reivindicación 13, donde el grupo heterocíclico aromático está sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, un grupo metilo, un grupo ciano, un grupo trifluorometilo, un grupo hidroximetilo, un grupo carboxi, un grupo carbamoilo, un grupo N,N-dimetilcarbamoilo, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo N-metilamino, un grupo N-acetilamino, un grupo hidroxilo, un grupo metoxi, un grupo sulfanilo, un grupo metilsulfonilo, y un grupo representado mediante la fórmula -NHC(=O)NHCH_3 .

15. El método de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto representado mediante la fórmula (1) es el compuesto representado mediante la fórmula siguiente:



- 15 o donde el compuesto representado mediante la fórmula (3) es el compuesto representado mediante la fórmula siguiente:



20