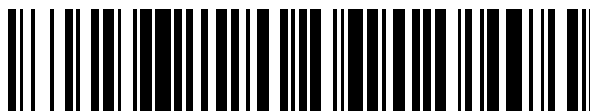


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 759 521**

51 Int. Cl.:

**C07C 221/00** (2006.01)

**C07C 223/02** (2006.01)

**C07D 221/00** (2006.01)

**C07D 487/04** (2006.01)

**C07D 493/08** (2006.01)

**C07D 519/00** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.09.2011 PCT/US2011/052748**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.03.2012 WO12040454**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.09.2011 E 11827530 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.11.2019 EP 2618662**

54 Título: **Síntesis de derivados de salicilaldehído sustituidos**

30 Prioridad:

**22.09.2010 US 385551 P**

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

**11.05.2020**

73 Titular/es:

**SAUDI ARAMCO TECHNOLOGIES COMPANY  
(100.0%)  
P.O. Box 62  
Dhahran 31311, SA**

72 Inventor/es:

**FARMER, JAY, J. y  
JOB, GABRIEL, E.**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

**ES 2 759 521 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

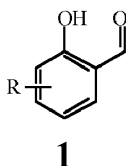
Síntesis de derivados de salicilaldehído sustituidos

**Campo de la invención**

5 La invención se refiere al campo de la síntesis química. Más particularmente, la invención se refiere a métodos para la síntesis de derivados de salicilaldehído sustituidos usando un intermedio de dímero anhidro.

**Antecedentes**

10 El salicilaldehído **1** y sus derivados (p.ej., en donde R es distinto de hidrógeno) son productos químicos ampliamente utilizados que encuentran aplicaciones en muchos campos, incluyendo la síntesis de productos farmacéuticos y otras moléculas biológicamente activas y en la formación de ligandos para compuestos organometálicos utilizados en catálisis y otros procesos.



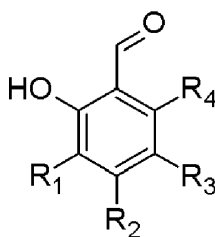
15 La síntesis de derivados de salicilaldehído es con frecuencia un desafío y están documentados muchos casos en los que las reacciones que funcionan bien en otros derivados de fenilo proporcionan rendimientos más pobres cuando se aplican a sistemas de salicilaldehído. Sin estar limitado por ninguna teoría o por lo tanto limitar el alcance de la presente invención, se cree que los rendimientos pobres a menudo se deben a interacciones del fenol y el aldehído, o bien mediante reacciones intermoleculares para formar materiales diméricos y oligómeros o bien mediante interacciones no deseadas de estos grupos funcionales con reactivos o intermedios empleados en un intento de afectar la química en otras partes de los derivados de salicilaldehído. Un enfoque común para este problema es sintetizar un fenol sustituido que tenga la funcionalidad requerida en el derivado de salicilaldehído final y luego realizar una reacción de formilación para introducir el grupo aldehído en orto al oxígeno fenólico para formar el salicilaldehído requerido. Desafortunadamente, tales reacciones de formilación a menudo se ven afectadas por rendimientos moderados y/o la formación de productos secundarios no deseados. La presente invención proporciona una solución a este y otros problemas relacionados.

25 Ya en la década de 1920 se describieron dímeros anhidro bicíclicos de salicilaldehído y se dilucidaron sus estructuras [(i) Lindemann, H.; Forth, H. *Liebigs Ann. Chem.* 1924, 219-232. (ii) Adams, R.; Fogler, M.F.; Kreger, C.W. *J. Am. Chem. Soc.* 1922, 44, 1126-1133. (iii) Newman, M.S.; Pinkus, A.G. *J. Org. Chem.* 1954, 19, 996 - 1002. (iv) Jones, P.R.; Gelinis, R. M. *J. Org. Chem.* 1981, 46, 194 - 196. (v) Ragot, J.P.; Prime, M.E.; Archibald, S.J.; Taylor, R.J.K. *Org. Lett.* 2000, 2, 1613 - 1616. (vi) Vol'eva, V.B.; Belostotskaya, I.S.; Shishkin, O.V.; Struchkov, Y.T.; Ershov, V.V. *Russ. Chem. Bull.* 1995, 44, 1489 - 1491.]. La identificación del sistema de anillos en una familia de productos naturales conocidos colectivamente como preusomerinas provocó un interés adicional en los dímeros anhidros, sin embargo, hasta ahora no se han utilizado como intermedios de salicilaldehído enmascarado en la síntesis de derivados de salicilaldehído sustituidos.

**Compendio de la invención**

35 La presente invención abarca el reconocimiento de que los dímeros anhidros de salicilaldehído y sus derivados pueden actuar como intermedios sintéticos convenientes que enmascaran la reactividad del resto *orto*-formil fenol. En determinadas realizaciones, la invención incluye métodos para formar intencionalmente estos dímeros, realizar química sobre los anillos de arilo o sustituyentes de los derivados de salicilaldehído dimerizado y luego hidrolizar los dímeros para liberar dos moléculas del derivado de salicilaldehído transformado.

40 La presente invención proporciona, entre otras cosas, métodos para sintetizar derivados de salicilaldehído tal como se establece en la reivindicación 1 independiente. El método comprende las etapas de: a) proporcionar salicilaldehído o un derivado del mismo, b) formar un dímero anhidro del compuesto de salicilaldehído proporcionado, c) realizar una o más transformaciones químicas en el dímero anhidro y d) hidrolizar el dímero anhidro para proporcionar un derivado de salicilaldehído diferente del proporcionado en la etapa (a).



El derivado de aldehído tiene la fórmula  $\text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})(\text{CHO})\text{R}_1\text{R}_2\text{R}_3\text{R}_4$ , en donde al menos uno de  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$  y  $\text{R}_4$  es -H, y el resto se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en halógeno,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{Si}(\text{R}^y)_3$ ,  $-\text{SR}^y$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}^y$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^y$ ,  $-\text{NR}^y\text{C}(\text{O})\text{R}^y$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^y$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^y$ ,  $-\text{NCO}$ ,  $-\text{N}_3$ ,  $-\text{OR}^y$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^y)_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^y)_2$ ,  $-\text{NR}^y\text{C}(\text{O})\text{R}^y$ ,  $-\text{NR}^y\text{C}(\text{O})\text{OR}^y$ ; o un radical opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en  $\text{C}_{1-20}$  alifático;  $\text{C}_{1-20}$  heteroalifático; fenilo; un carbociclo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 8 miembros, un carbociclo policíclico aromático, parcialmente insaturado o saturado de 7-14 carbonos; un anillo de heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros que tiene de 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre; un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 8 miembros que tiene de 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre; un heterociclo saturado o parcialmente insaturado policíclico de 6 a 12 miembros que tiene de 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre; o un anillo de heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros que tiene de 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre; donde cada aparición de  $\text{R}^y$  es independientemente -H, o un radical opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en  $\text{C}_{1-6}$  alifático, heterocíclico de 3 a 7 miembros, fenilo y arilo de 8 a 10 miembros, y donde dos o más grupos  $\text{R}^y$  adyacentes pueden tomarse juntos para formar un anillo de 5 a 12 miembros saturado, parcialmente insaturado o aromático opcionalmente sustituido que contiene de 0 a 4 heteroátomos.

La etapa de realizar una o más transformaciones químicas en el dímero anhidro comprende: (i) una reacción de formación de enlace carbono-carbono; (ii) una reacción de formación de enlace carbono-heteroátomo seleccionada de halogenación, oxidación, silitación, metalación; o (iii) una o más reacciones químicas para manipular grupos funcionales ya presentes en el dímero, en donde la una o más reacciones químicas se seleccionan de reducciones, oxidaciones, adiciones, protecciones, cicloadiciones, aminaciones, descarboxilación, halogenaciones, acoplamientos de enlaces carbono-carbono catalizados por metales de transición, reacciones de clic o reacciones de metátesis de cierre de anillo.

En determinadas realizaciones, los dímeros de salicilaldehído tienen particular utilidad en la síntesis de catalizadores y, en particular, de catalizadores de tipo salen. En algunas realizaciones, los dímeros de salicilaldehído tienen particular utilidad en la síntesis de moléculas biológicamente activas.

### Definiciones

A continuación se describen con más detalle definiciones de grupos funcionales específicos y términos químicos. Para los fines de esta invención, los elementos químicos se identifican según la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75ª Ed., cubierta interior, y se definen de manera general grupos funcionales específicos tal como se describe allí. Además, los principios generales de química orgánica, así como restos funcionales específicos y reactividad, se describen en *Organic Chemistry*, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith y March *March's Advanced Organic Chemistry*, 5ª edición, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 2001; Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, Inc., Nueva York, 1989; Carruthers, *Some Modern Methods of Organic Synthesis*, 3ª edición, Cambridge University Press, Cambridge, 1987; los contenidos completos de cada uno de los cuales se incorporan en el presente documento como referencia.

Determinados compuestos de la presente invención pueden comprender uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, pueden existir en diversas formas estereoisoméricas, p.ej., enantiómeros y/o diastereómeros. Por lo tanto, los compuestos de la invención y composiciones de los mismos pueden estar en forma de un enantiómero, diastereómero o isómero geométrico individual, o pueden estar en forma de una mezcla de estereoisómeros. En determinadas realizaciones, los compuestos de la invención son compuestos enantiopuros. En determinadas realizaciones, se proporcionan mezclas de enantiómeros o diastereómeros.

Además, determinados compuestos, tal como se describe en el presente documento pueden tener uno o más dobles enlaces que pueden existir como el isómero Z o E, a menos que se indique de otro modo. La invención abarca adicionalmente los compuestos como isómeros individuales sustancialmente libres de otros isómeros y, alternativamente, como mezclas de diversos isómeros, p.ej., mezclas racémicas de enantiómeros.

Tal como se usa en el presente documento, el término "isómeros" incluye cualquiera y todos los isómeros geométricos y estereoisómeros. Por ejemplo, los "isómeros" incluyen isómeros *cis* y *trans*, isómeros *E* y *Z*, enantiómeros *R* y *S*, diastereómeros, isómeros (D), isómeros (L), mezclas racémicas de los mismos, y otras mezclas de los mismos, dentro del alcance de la invención. Por ejemplo, un estereoisómero puede, en algunas realizaciones, proporcionarse sustancialmente libre de uno o más estereoisómeros correspondientes, y también puede denominarse "enriquecido estereoquímicamente".

5 Cuando se prefiere un enantiómero particular, puede, en algunas realizaciones, proporcionarse sustancialmente libre del enantiómero opuesto, y también puede denominarse "enriquecido ópticamente". "Enriquecido ópticamente", tal como se usa en el presente documento, significa que el compuesto está constituido por una proporción significativamente mayor de un enantiómero. En determinadas realizaciones, el compuesto está constituido por al menos aproximadamente el 90% en peso de un enantiómero preferido. En otras realizaciones, el compuesto está constituido por al menos aproximadamente el 95%, el 98% o el 99% en peso de un enantiómero preferido. Los enantiómeros preferidos pueden aislarse a partir de mezclas racémicas mediante cualquier método conocido por los expertos en la técnica, incluyendo cromatografía líquida de alta eficacia quiral (HPLC) y la formación y cristalización de sales quirales o prepararse mediante síntesis asimétrica. Véase, por ejemplo, Jacques, *et al.*, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, Nueva York, 1981); Wilen, S.H., *et al.*, *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, E.L. *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, S.H. *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* pág. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. de Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972).

Los términos "halo" y "halógeno", tal como se usan en el presente documento, se refieren a un átomo seleccionado de flúor (fluoro, -F), cloro (cloro, -Cl), bromo (bromo, -Br) y yodo (yodo, -I).

15 El término "grupo alifático" o "grupo alifático", tal como se usa en el presente documento, indica un resto de hidrocarburo que puede ser de cadena lineal (es decir, no ramificada), ramificada o cíclica (incluyendo policíclico fusionado, puentado y fusionado en espiro) y puede ser completamente saturado o puede contener una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático. A menos que se especifique de otro modo, los grupos alifáticos contienen de 1-30 átomos de carbono. En determinadas realizaciones, los grupos alifáticos contienen de 1-12 átomos de carbono. En determinadas realizaciones, los grupos alifáticos contienen de 1-8 átomos de carbono. En determinadas realizaciones, los grupos alifáticos contienen de 1-6 átomos de carbono. En algunas realizaciones, los grupos alifáticos contienen de 1-5 átomos de carbono. En algunas realizaciones, los grupos alifáticos contienen de 1-4 átomos de carbono. En algunas realizaciones, los grupos alifáticos contienen de 1-3 átomos de carbono. En algunas realizaciones, los grupos alifáticos contienen de 1-2 átomos de carbono. Los grupos alifáticos adecuados incluyen, pero no se limitan a, grupos alquilo, alquenilo y alquinilo, lineales o ramificados, e híbridos de los mismos tales como (cicloalquil)alquilo, (cicloalquenil)alquilo o (cicloalquil)alquenilo.

El término "insaturado", tal como se usa en el presente documento, significa que un resto tiene uno o más enlaces dobles o triples.

30 Los términos "cicloalifático", "carbociclo" o "carbocíclico", usados solos o como parte de un resto mayor, se refieren a un sistema de anillos bicíclico o monocíclico alifático cíclico saturado o parcialmente insaturado, tal como se describe en el presente documento, que tiene desde 3 hasta 12 miembros, en donde el sistema de anillos alifático está opcionalmente sustituido tal como se definió anteriormente y se describe en el presente documento. Los grupos cicloalifáticos incluyen, sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, ciclooctilo, ciclooctenilo y ciclooctadienilo. En algunas realizaciones, el cicloalquilo tiene de 3-6 carbonos. Los términos "cicloalifático", "carbociclo" o "carbocíclico" también incluyen anillos alifáticos que están fusionados con uno o más anillos aromáticos o no aromáticos, tal como decahidronaftilo o tetrahidronaftilo, donde el radical o punto de unión está en el anillo alifático. En determinadas realizaciones, el término "carbociclo de 3 a 8 miembros" se refiere a un anillo carbocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 8 miembros. En determinadas realizaciones, los términos "carbociclo de 3 a 14 miembros" y "carbociclo C<sub>3-14</sub>" se refiere a un anillo carbocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 8 miembros, o un anillo carbocíclico policíclico saturado o parcialmente insaturado de 7 a 14 miembros. En determinadas realizaciones, el término "carbociclo C<sub>3-20</sub>" se refiere a un anillo carbocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 8 miembros, o un anillo carbocíclico policíclico saturado o parcialmente insaturado de 7 a 20 miembros.

45 El término "alquilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a radicales de hidrocarburos saturados, de cadena lineal o ramificada derivados de un resto alifático que contiene entre uno y seis átomos de carbono mediante la eliminación de un solo átomo de hidrógeno. A menos que se especifique de otro modo, los grupos alquilo contienen de 1-12 átomos de carbono. En determinadas realizaciones, los grupos alquilo contienen de 1-8 átomos de carbono. En determinadas realizaciones, los grupos alquilo contienen de 1-6 átomos de carbono. En algunas realizaciones, los grupos alquilo contienen de 1-5 átomos de carbono. En algunas realizaciones, los grupos alquilo contienen de 1-4 átomos de carbono. En determinadas realizaciones, los grupos alquilo contienen de 1-3 átomos de carbono. En algunas realizaciones, los grupos alquilo contienen de 1-2 átomos de carbono. Los ejemplos de radicales alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, sec-pentilo, iso-pentilo, terc-butilo, n-pentilo, neopentilo, n-hexilo, sec-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-decilo, n-undecilo, dodecilo y similares.

55 El término "alquenilo", tal como se usa en el presente documento, indica un grupo monovalente derivado de un resto alifático de cadena lineal o ramificada que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono mediante la eliminación de un solo átomo de hidrógeno. A menos que se especifique de otro modo, los grupos alquenilo contienen de 2-12 átomos de carbono. En determinadas realizaciones, los grupos alquenilo contienen de 2-8 átomos de carbono. En determinadas realizaciones, los grupos alquenilo contienen de 2-6 átomos de carbono. En algunas realizaciones, los grupos alquenilo contienen de 2-5 átomos de carbono. En algunas realizaciones, los grupos alquenilo contienen de 2-4 átomos de carbono. En algunas realizaciones, los grupos alquenilo contienen de 2-3 átomos de carbono. En algunas

realizaciones, los grupos alqueno contienen 2 átomos de carbono. Los grupos alqueno incluyen, por ejemplo, etenilo, propenilo, butenilo, 1-metil-2-buten-1-ilo y similares.

El término "alquino", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo monovalente derivado de un resto alifático de cadena lineal o ramificada que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono mediante la eliminación de un solo átomo de hidrógeno. A menos que se especifique de otro modo, los grupos alquino contienen de 2-12 átomos de carbono. En determinadas realizaciones, los grupos alquino contienen de 2-8 átomos de carbono. En determinadas realizaciones, los grupos alquino contienen de 2-6 átomos de carbono. En algunas realizaciones, los grupos alquino contienen de 2-5 átomos de carbono. En algunas realizaciones, los grupos alquino contienen de 2-4 átomos de carbono. En algunas realizaciones, los grupos alquino contienen de 2-3 átomos de carbono. En algunas realizaciones, los grupos alquino contienen 2 átomos de carbono. Los grupos alquino representativos incluyen, pero no se limitan a, etinilo, 2-propinilo (propargilo), 1-propinilo y similares.

El término "arilo" usado solo o como parte de un resto mayor como en "aralquilo", "aralcoxilo" o "ariloxialquilo", se refiere a sistemas de anillos monocíclicos y policíclicos que tienen un total de cinco a 20 miembros de anillo, en donde al menos un anillo en el sistema es aromático y en donde cada anillo en el sistema contiene de tres a doce miembros de anillo. El término "arilo" puede usarse indistintamente con el término "anillo de arilo". En determinadas realizaciones de la presente invención, "arilo" se refiere a un sistema de anillo aromático que incluye, pero no se limita a, fenilo, bifenilo, naftilo, antracilo y similares, que pueden portar uno o más sustituyentes. También se incluye dentro del alcance del término "arilo", tal como se usa en el presente documento, un grupo en el que un anillo aromático se fusiona con uno o más anillos adicionales, tales como benzofuranilo, indanilo, ftalimidilo, naftimidilo, fenantridinilo o tetrahidronaftilo, y similares. En determinadas realizaciones, el término "arilo de 8 a 14 miembros" se refiere a un anillo de arilo policíclico de 8 a 14 miembros.

Los términos "heteroarilo" y "heteroar-", usados solos o como parte de un resto mayor, por ejemplo, "heteroaralquilo" o "heteroaralcoxilo", se refieren a grupos que tienen de 5 a 14 átomos de anillo, preferiblemente de 5, 6 o 9 átomos de anillo; que tienen 6, 10 o 14 electrones  $\pi$  compartidos en una matriz cíclica; y que tienen, además de átomos de carbono, desde uno hasta cinco heteroátomos. El término "heteroátomo" se refiere a nitrógeno, oxígeno o azufre, e incluye cualquier forma oxidada de nitrógeno o azufre, y cualquier forma cuaternizada de un nitrógeno básico. Los grupos de heteroarilo incluyen, sin limitación, tienilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolizínilo, purinilo, naftiridinilo, benzofuranilo y pteridinilo. Los términos "heteroarilo" y "heteroar-", tal como se usan en el presente documento, también incluyen grupos en los que un anillo heteroaromático se fusiona con uno o más anillos arilo, cicloalifático o heterocíclico, donde el radical o punto de unión está en el anillo heteroaromático. Los ejemplos no limitantes incluyen indolilo, isoindolilo, benzotienilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 4H-quinolizínilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo y pirido[2,3-b]-1,4-oxazin-3(4H)-ona. Un grupo de heteroarilo puede ser mono o bicíclico. El término "heteroarilo" puede usarse indistintamente con los términos "anillo de heteroarilo", "grupo de heteroarilo" o "heteroaromático", términos cualquiera de los cuales incluye anillos que están opcionalmente sustituidos. El término "heteroaralquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un heteroarilo, en donde las porciones de alquilo y heteroarilo independientemente están opcionalmente sustituidas. En determinadas realizaciones, el término "heteroarilo de 5 a 10 miembros" se refiere a un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo de heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En determinadas realizaciones, el término "heteroarilo de 5 a 12 miembros" se refiere a un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo de heteroarilo bicíclico de 8 a 12 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

Tal como se usa en el presente documento, los términos "heterociclo", "heterocíclico", "radical heterocíclico" y "anillo heterocíclico" se usan indistintamente y se refieren a un resto estable monocíclico de 5 a 7 miembros o heterocíclico bicíclico de 7 a 14 miembros que está saturado o parcialmente insaturado, y que tiene, además de átomos de carbono, uno o más, preferiblemente de uno a cuatro, heteroátomos, tal como se definió anteriormente. Cuando se usa en referencia a un átomo del anillo de un heterociclo, el término "nitrógeno" incluye un nitrógeno sustituido. Como ejemplo, en un anillo saturado o parcialmente insaturado que tiene de 0-3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre o nitrógeno, el nitrógeno puede ser N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o  $^+NR$  (como en pirrolidinilo N-sustituido). En algunas realizaciones, el término "heterocíclico de 3 a 7 miembros" se refiere a un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas realizaciones, el término "heterociclo de 3 a 8 miembros" se refiere a un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 8 miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

Un anillo heterocíclico puede unirse a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable y cualquiera de los átomos del anillo puede estar opcionalmente sustituido. Los ejemplos de tales radicales heterocíclicos saturados o parcialmente insaturados incluyen, sin limitación, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, pirrolidinilo, pirrolidonilo, piperidinilo, pirrolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, decahidroquinolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, dioxanilo, dioxolanilo, diazepinilo, oxazepinilo,

tiazepinilo, morfolinilo y quinuclidinilo. Los términos "heterociclo", "heterociclilo", "anillo de heterociclilo", "grupo heterocíclico", "resto heterocíclico" y "radical heterocíclico", se usan indistintamente en el presente documento, y también incluyen grupos en los que un anillo de heterociclilo está fusionado con uno o más anillos de arilo, heteroarilo o cicloalifáticos, tales como indolinilo, 3*H*-indolilo, cromanilo, fenantridinilo o tetrahydroquinolinilo, donde el radical o punto de unión está en el anillo de heterociclilo. Un grupo de heterociclilo puede ser mono o bicíclico. El término "heterociclilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un heterociclilo, en donde las porciones de alquilo y heterociclilo independientemente están opcionalmente sustituidas.

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

Un experto en la técnica apreciará que los métodos sintéticos, tal como se describen en el presente documento, pueden utilizar una variedad de grupos protectores. Por el término "grupo protector", tal como se usa en el presente documento, se entiende que un resto funcional particular, por ejemplo, O, S o N, está enmascarado o bloqueado, permitiendo, si se desea, que se lleve a cabo una reacción selectivamente en otro sitio reactivo en un compuesto multifuncional. En algunas realizaciones, un grupo protector reacciona selectivamente con buen rendimiento para proporcionar un sustrato protegido que sea estable a las reacciones proyectadas; el grupo protector preferiblemente puede eliminarse de manera selectiva mediante reactivos fácilmente disponibles, preferiblemente no tóxicos que no atacan a los otros grupos funcionales; el grupo protector forma un derivado separable (más preferiblemente sin la generación de nuevos centros estereogénicos); y el grupo protector tendrá preferiblemente un mínimo de funcionalidad adicional para evitar sitios adicionales de reacción. A modo de ejemplo no limitativo, los grupos protectores de hidroxilo incluyen metilo, metoximetilo (MOM), metiltiometilo (MTM), *t*-butiltiometilo, (fenildimetilsilil)metoximetilo (SMOM), benciloximetilo (BOM), *p*-metoxibenciloximetilo (PMBM), (4-metoxifenoxi)metilo (*p*-AOM), guaiacolmetilo (GUM), *t*-butoximetilo, 4-penteniloximetilo (POM), siloximetilo, 2-metoxietoximetilo (MEM), 2,2,2-tricloroetoximetilo, bis(2-cloroetoxi)metilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEMOR), tetrahidropiranilo (THP), 3-bromotetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, 1-metoxiciclohexilo, 4-metoxitetrahidropiranilo (MTHP), 4-metoxitetrahidrotiopiranilo, S,S-dióxido de 4-metoxitetrahidrotiopiranilo, 1-[(2-cloro-4-metil)fenil]-4-metoxipiperidin-4-ilo (CTMP), 1,4-dioxan-2-ilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofuranilo, 2,3,3a,4,5,6,7,7a-octahidro-7,8,8-trimetil-4,7-metanobenzofuran-2-ilo, 1-etoxietilo, 1-(2-cloroetoxi)etilo, 1-metil-1-metoxietilo, 1-metil-1-benciloxietilo, 1-metil-1-benciloxi-2-fluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-trimetilsililetilo, 2-(fenilselenil)etilo, *t*-butilo, alilo, *p*-clorofenilo, *p*-metoxifenilo, 2,4-dinitrofenilo, bencilo, *p*-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, *o*-nitrobencilo, *p*-nitrobencilo, *p*-halobencilo, 2,6-diclorobencilo, *p*-cianobencilo, *p*-fenilbencilo, 2-picolilo, 4-picolilo, *N*-óxido de 3-metil-2-picolilo, difenilmetilo, *p,p*-dinitrobenzidrido, 5-dibenzosuberilo, trifenilmetilo,  $\alpha$ -naftildifenilmetilo, *p*-metoxifenildifenilmetilo, di(*p*-metoxifenil)fenilmetilo, tri(*p*-metoxifenil)metilo, 4-(4'-bromofenaciloxifenil)difenilmetilo, 4,4',4"-tris(4,5-dicloroftalimidofenil)metilo, 4,4',4"-tris(levulinoiloxifenil)metilo, 4,4',4"-tris(benzoiloxifenil)metilo, 3-(imidazol-1-il)bis(4,4'-dimetoxifenil)metilo, 1,1-bis(4-metoxifenilo)-1'-pirenilmetilo, 9-antrilo, 9-(9-fenil)xantenilo, 9-(9-fenil-10-oxo)antrilo, 1,3-benzoditiolan-2-ilo, S,S-dióxido de benzisotiazolilo, trimetilsililo (TMS), trietilsililo (TES), triisopropilsililo (TIPS), dimetilisopropilsililo (IPDMS), dietilisopropilsililo (DEIPS), dimetiltexilsililo, *t*-butildimetilsililo (TBDMS), *t*-butildifenilsililo (TBDPS), tribencilsililo, tri-*p*-xililsililo, trifenilsililo, difenilmetilsililo (DPMS), *t*-butilmetoxifenilsililo (TBMPMS), formiato, formiato de benzoilo, acetato, cloroacetato, dicloroacetato, tricloroacetato, trifluoroacetato, metoxiacetato, trifenilmetoxiacetato, fenoxiacetato, *p*-clorofenoxiacetato, 3-fenilpropionato, 4-oxopentanoato (levulinato), 4,4-(etilenditio)pentanoato (levulinoilditioacetal), pivaloato, adamantato, crotonato, 4-metoxicrotonato, benzoato, *p*-fenilbenzoato, 2,4,6-trimetilbenzoato (mesitoato), carbonato de alquil metilo, carbonato de 9-fluorenilmetilo (Fmoc), carbonato de alquil etilo, carbonato de alquil 2,2,2-tricloroetilo (Troc), carbonato de 2-(trimetilsilil)etilo (TMSEC), carbonato de 2-(fenilsulfonil)etilo (Psec), carbonato de 2-(trifenilfosfonio)etilo (Peoc), carbonato de alquil isobutilo, carbonato de alquil vinilo carbonato de alquil alilo, carbonato de alquil *p*-nitrofenilo, carbonato de alquil bencilo, carbonato de alquil *p*-metoxibencilo, carbonato de alquil S-bencilo, carbonato de alquil *o*-nitrobencilo, carbonato de alquil *o*-nitrobencilo, tiocarbonato de alquil S-bencilo, carbonato de 4-etoxi-1-naftilo, ditiocarbonato de metilo, 2-yodobenzoato, 4-azidobutirato, 4-nitro-4-metilpentanoato, *o*-(dibromometil)benzoato, 2-formilbencenosulfonato, 2-(metiltiometoxi)etilo, 4-(metiltiometoxi)butirato, 2-(metiltiometoximetil)benzoato, 2,6-dicloro-4-metilfenoxiacetato, 2,6-dicloro-4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)fenoxiacetato, 2,4-bis(1,1-dimetilpropil)fenoxiacetato, clorodifenilacetato, isobutirato, monosuccinato, (*E*)-2-metil-2-butenato, *o*-(metoxicarbonil)benzoato,  $\alpha$ -naftoato, nitrato, *N,N,N',N'*-tetrametilfosforodiamidato de alquilo, *N*-fenilcarbamatato de alquilo, borato, dimetilfosfinotioilo, 2,4-dinitrofenilsulfonato de alquilo, sulfato, metanosulfonato (mesilato), bencilsulfonato y tosilato (Ts). En el presente documento se detallan grupos protectores a modo de ejemplo, sin embargo, se apreciará que la presente descripción no pretende limitarse a estos grupos protectores; más bien, se puede identificar fácilmente una variedad de grupos protectores equivalentes adicionales usando los criterios anteriores y utilizarlos en el método de la presente descripción. Adicionalmente, Greene y Wuts describen una variedad de grupos protectores (véase a continuación).

Tal como se describe en el presente documento, los compuestos de la invención pueden contener restos "opcionalmente sustituidos". En general, el término "sustituido", ya sea precedido por el término "opcionalmente" o no, significa que uno o más hidrógenos del resto designado se reemplazan con un sustituyente adecuado. A menos que se indique de otro modo, un grupo "opcionalmente sustituido" puede tener un sustituyente adecuado en cada posición sustituible del grupo, y cuando más de una posición en cualquier estructura dada puede sustituirse con más de un

sustituyente seleccionado de un grupo específico, el sustituyente puede ser igual o diferente en cada posición. Las combinaciones de sustituyentes previstas por esta invención son preferiblemente aquellas que dan como resultado la formación de compuestos estables o químicamente viables. El término "estable", tal como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos que no se alteran sustancialmente cuando se someten a condiciones para permitir su producción, detección y, en determinadas realizaciones, su recuperación, purificación y uso para uno o más de los fines descritos en el presente documento.

Los sustituyentes monovalentes adecuados en un átomo de carbono sustituible de un grupo "opcionalmente sustituido" son independientemente halógeno;  $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{R}^\circ$ ;  $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OR}^\circ$ ;  $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$ ;  $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{CH}(\text{OR}^\circ)_2$ ;  $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SR}^\circ$ ;  $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{Ph}$ , que puede sustituirse con  $\text{R}^\circ$ ;  $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$  que puede sustituirse con  $\text{R}^\circ$ ;  $-\text{CH}=\text{CHPh}$ , que puede sustituirse con  $\text{R}^\circ$ ;  $-\text{NO}_2$ ;  $-\text{CN}$ ;  $-\text{N}_3$ ;  $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)_2$ ;  $-(\text{CN})_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$ ;  $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$ ;  $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$ ;  $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{S})\text{NR}^\circ_2$ ;  $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$ ;  $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$ ;  $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$ ;  $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$ ;  $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$ ;  $-\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$ ;  $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$ ;  $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^\circ)_2$ ;  $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{SR}^\circ$ ;  $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OSiR}^\circ_3$ ;  $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OC}(\text{O})\text{R}^\circ$ ;  $-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SR}^\circ$ ;  $-\text{SC}(\text{S})\text{SR}^\circ$ ;  $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SC}(\text{O})\text{R}^\circ$ ;  $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$ ;  $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^\circ_2$ ;  $-\text{C}(\text{S})\text{SR}^\circ$ ;  $-\text{SC}(\text{S})\text{SR}^\circ$ ;  $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OC}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$ ;  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OR}^\circ)\text{R}^\circ$ ;  $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$ ;  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$ ;  $-\text{C}(\text{NOR}^\circ)\text{R}^\circ$ ;  $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SSR}^\circ$ ;  $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$ ;  $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^\circ$ ;  $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^\circ$ ;  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ_2$ ;  $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})\text{R}^\circ$ ;  $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ_2$ ;  $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$ ;  $-\text{N}(\text{OR}^\circ)\text{R}^\circ$ ;  $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^\circ_2$ ;  $-\text{P}(\text{O})_2\text{R}^\circ$ ;  $-\text{P}(\text{O})\text{R}^\circ_2$ ;  $-\text{OP}(\text{O})\text{R}^\circ_2$ ;  $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^\circ)_2$ ;  $\text{SiR}^\circ_3$ ;  $-(\text{alquileo } \text{C}_{1-4} \text{ lineal o ramificado})\text{ON}(\text{R}^\circ)_2$ ; o  $-(\text{alquileo } \text{C}_{1-4} \text{ lineal o ramificado})\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{N}(\text{R}^\circ)_2$ , en donde cada  $\text{R}^\circ$  puede estar sustituido tal como se define a continuación y es independientemente hidrógeno,  $\text{C}_{1-8}$  alifático,  $-\text{CH}_2\text{Ph}$ ,  $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ , o un anillo saturado, parcialmente insaturado o de arilo de 5-6 miembros que tiene de 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o, a pesar de la definición anterior, dos apariciones independientes de  $\text{R}^\circ$ , tomadas junto con su(s) átomo(s) intermedio(s) forman un anillo mono o policíclico saturado, parcialmente insaturado o de arilo de 3 a 12 miembros que tiene de 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, que pueden sustituirse tal como se define a continuación.

Los sustituyentes monovalentes adecuados en  $\text{R}^\circ$  (o el anillo formado tomando dos apariciones independientes de  $\text{R}^\circ$  junto con sus átomos intermedios), son independientemente halógeno,  $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{R}^\circ$ ,  $-(\text{haloR}^\circ)$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{OH}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{OR}^\circ$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{CH}(\text{OR}^\circ)_2$ ;  $-\text{O}(\text{haloR}^\circ)$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{N}_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^\circ)_2$ ;  $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{SR}^\circ$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{SH}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NH}_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NHR}^\circ$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NR}^\circ_2$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{SiR}^\circ_3$ ,  $-\text{OSiR}^\circ_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^\circ$ ,  $-(\text{alquileo } \text{C}_{1-4} \text{ lineal o ramificado})\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$ , o  $-\text{SSR}^\circ$  en donde cada  $\text{R}^\circ$  está no sustituido o donde está precedido por "halo" se sustituye solo con uno o más halógenos, y se selecciona independientemente de  $\text{C}_{1-4}$  alifático,  $-\text{CH}_2\text{Ph}$ ,  $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ , o un anillo saturado, parcialmente insaturado o de arilo de 5 a 6 miembros que tiene de 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. Los sustituyentes divalentes adecuados en un átomo de carbono saturado de  $\text{R}^\circ$  incluyen  $=\text{O}$  y  $=\text{S}$ .

Los sustituyentes divalentes adecuados en un átomo de carbono saturado de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen los siguientes:  $=\text{O}$ ,  $=\text{S}$ ,  $=\text{NNR}^\circ_2$ ,  $=\text{NNHC}(\text{O})\text{R}^\circ$ ,  $=\text{NNHC}(\text{O})\text{OR}^\circ$ ,  $=\text{NNHS}(\text{O})_2\text{R}^\circ$ ,  $=\text{NR}^\circ$ ,  $=\text{NOR}^\circ$ ,  $-\text{O}(\text{C}(\text{R}^\circ)_2)_{2-3}\text{O}$  o  $-\text{S}(\text{C}(\text{R}^\circ)_2)_{2-3}\text{S}$ , en donde cada aparición independiente de  $\text{R}^\circ$  se selecciona de hidrógeno,  $\text{C}_{1-6}$  alifático que puede estar sustituido tal como se define a continuación, o un anillo saturado, parcialmente insaturado o de arilo de 5-6 miembros no sustituido que tiene de 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. Los sustituyentes divalentes adecuados que están unidos a carbonos sustituibles adyacentes de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen:  $-\text{O}(\text{CR}^\circ_2)_{2-3}\text{O}$ , en donde cada aparición independiente de  $\text{R}^\circ$  se selecciona de hidrógeno,  $\text{C}_{1-6}$  alifático que puede estar sustituido tal como se define a continuación, o un anillo saturado, parcialmente insaturado o de arilo de 5 a 6 miembros no sustituido que tiene de 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

Los sustituyentes adecuados en el grupo alifático de  $\text{R}^\circ$  incluyen halógeno,  $-\text{R}^\circ$ ,  $-(\text{haloR}^\circ)$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OR}^\circ$ ,  $-\text{O}(\text{haloR}^\circ)$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHR}^\circ$ ,  $-\text{NR}^\circ_2$ , o  $\text{NO}_2$ , en donde cada  $\text{R}^\circ$  está no sustituido o donde está precedido por "halo" está sustituido solo con uno o más halógenos, y es independientemente  $\text{C}_{1-4}$  alifático,  $-\text{CH}_2\text{Ph}$ ,  $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ , o un anillo saturado, parcialmente insaturado o de arilo de 5 a 6 miembros que tiene de 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

Los sustituyentes adecuados en un nitrógeno sustituible de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen  $-\text{R}^\dagger$ ,  $-\text{NR}^\dagger_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\dagger$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\dagger$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\dagger_2$ ,  $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^\dagger_2$ ,  $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^\dagger_2$  o  $-\text{N}(\text{R}^\dagger)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\dagger$ ; en donde cada  $\text{R}^\dagger$  es independientemente hidrógeno,  $\text{C}_{1-6}$  alifático que puede estar sustituido tal como se define a continuación,  $-\text{OPh}$  no sustituido, o un anillo saturado, parcialmente insaturado o de arilo de 5 a 6 miembros no sustituido que tiene de 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o, a pesar de la definición anterior, dos apariciones independientes de  $\text{R}^\dagger$ , tomadas junto con su(s) átomo(s) intermedio(s) forman un anillo mono o bicíclico saturado, parcialmente insaturado o de arilo de 3 a 12 miembros no sustituido que tiene de 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

Sustituyentes adecuados en el grupo alifático de  $\text{R}^\dagger$  son independientemente halógeno,  $-\text{R}^\dagger$ ,  $-(\text{haloR}^\dagger)$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OR}^\dagger$ ,  $-\text{O}(\text{haloR}^\dagger)$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\dagger$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHR}^\dagger$ ,  $-\text{NR}^\dagger_2$ , o  $\text{NO}_2$ , en donde cada  $\text{R}^\dagger$  está no sustituido o donde está precedido por "halo" está sustituido solo con uno o más halógenos, y es independientemente  $\text{C}_{1-4}$  alifático,  $-\text{CH}_2\text{Ph}$ ,  $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ , o un anillo saturado, parcialmente insaturado o de arilo de 5 a 6 miembros que tiene de 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

En algunas estructuras químicas del presente documento, se muestran sustituyentes unidos a un enlace que cruza otro enlace de una molécula representada. Esto significa que uno o más de los sustituyentes pueden estar unidos a la molécula en cualquier posición disponible (generalmente en lugar de un átomo de hidrógeno de la estructura original). En los casos en que un átomo de una molécula así sustituida tiene dos posiciones sustituibles, pueden estar presentes dos grupos en el mismo átomo. Cuando está presente más de un sustituyente, cada uno se define independientemente de los demás, y cada uno puede tener una estructura diferente. En los casos en que el sustituyente que se muestra cruzando un enlace de la molécula es -R, esto tiene el mismo significado que si se dijera que el anillo está "opcionalmente sustituido" tal como se describió en el párrafo anterior.

El término "salicilaldehído" tal como se usa en el presente documento significa cualquier 2-hidroxibenzaldehído sustituido o no sustituido.

El término "dímero anhidro" tal como se usa en el presente documento, se refiere a una molécula formada a partir de la reacción de dos moléculas de un orto formil fenol a través de la pérdida de agua. Si bien en la memoria descriptiva se muestra que este dímero tiene una estructura definida específica, los métodos descritos en el presente documento no se limitan a esta estructura precisa y, por lo tanto, abarcan otros compuestos diméricos o pseudodiméricos que podrían formarse.

El término "transformación química", tal como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier reacción química que puede realizarse en un dímero anhidro. En algunas realizaciones, tales transformaciones químicas no producen un grado sustancial de reacción indeseable en el resto acetal bicíclico del dímero anhidro y que cualquier grupo funcional introducido es sustancialmente compatible con la química empleada en la hidrólisis de los dímeros para recuperar los productos de salicilaldehído. En algunas realizaciones, las transformaciones químicas realizadas en dímeros anhidro incluyen reacciones de formación de enlaces carbono-carbono tales como alquilaciones, arilaciones y acilaciones; reacciones de formación de enlaces carbono-heteroátomo que incluyen, pero no se limitan a, halogenación, nitración, oxidación, sililación, metalación y similares, así como transformaciones de grupos funcionales presentes en los anillos de arilo que incluyen, pero no se limitan a: oxidaciones, reducciones, adiciones, protecciones, desprotecciones, cicloadiciones, aminaciones, descarboxilaciones, reacciones de clic, acoplamiento catalizado por metales de transición, metátesis, alquilaciones, esterificaciones, hidrogenaciones, reacciones de acoplamiento y similares.

TBD, tal como se usa en el presente documento, se refiere a 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno.

#### **Descripción detallada de determinadas realizaciones**

En un aspecto, la presente invención abarca métodos para sintetizar derivados de salicilaldehído, en donde el método es tal como se describe en la reivindicación 1.

El método proporcionado comprende las etapas de a) proporcionar salicilaldehído o un derivado del mismo, en donde el derivado se define en la reivindicación 1, y b) formar un dímero anhidro del compuesto de salicilaldehído proporcionado. El método proporcionado comprende además la etapa de realizar una o más transformaciones químicas en el dímero anhidro, en donde la etapa de realizar una o más transformaciones químicas en el dímero anhidro es tal como se establece en la reivindicación 1. El método proporcionado comprende además la etapa de hidrolizar el dímero anhidro para proporcionar un derivado de salicilaldehído diferente del proporcionado en la etapa (a).

En algunas realizaciones, un método proporcionado comprende las etapas de a) deshidratar un salicilaldehído para formar un dímero anhidro, b) alquilar al menos un anillo aromático del dímero anhidro en una o más posiciones; y c) hidrolizar el dímero anhidro alquilado para recuperar un derivado de salicilaldehído alquilado.

La formación de un dímero anhidro puede realizarse usando cualquier condición adecuada tal como las conocidas en la técnica. Las condiciones típicas emplean catálisis ácida en presencia de un agente deshidratante. Un método de este tipo emplea un anhídrido de ácido en presencia de catalizador de ácido sulfúrico o de ácido alquilsulfónico. Será evidente para el experto en la técnica que pueden emplearse muchos otros métodos, incluyendo los basados en otros reactivos deshidratantes tales como cloruro de tionilo, óxidos de fósforo, dialquildicarbonatos y similares, así como condiciones de reacción deshidratantes que eliminan el agua mediante formación de azeótropos (Dean Stark o similar) o que dependen de adsorbentes para secuestrar físicamente agua (tales como tamices moleculares, sales anhidras o similares).

De manera similar, la hidrólisis de un dímero anhidro para recuperar el salicilaldehído sustituido puede realizarse usando procedimientos de la bibliografía. Estos normalmente emplean tratamiento ácido en disolventes próticos tales como ácidos minerales acuosos, pero será evidente para el experto en la técnica que pueden emplearse otras condiciones de hidrólisis. Se encuentran disponibles muchos ejemplos de la bibliografía que describe la hidrólisis de acetales y cetales y puede emplearse cualquiera de estas condiciones en realizaciones de la presente invención.

Las transformaciones químicas realizadas en la etapa de dímero-anhidro pueden variar bastante y comprender las reacciones establecidas en la reivindicación 1. En algunas realizaciones, varias reacciones de este tipo se realizan en



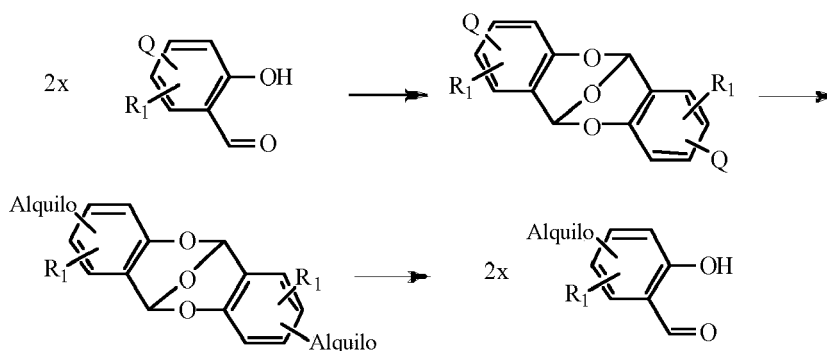
los dímeros anhidro antes de la recuperación de los derivados de salicilaldehído sustituidos finales por hidrólisis de los dímeros.

En determinadas realizaciones, los métodos y compuestos descritos en el presente documento son útiles en la síntesis de complejos metálicos conocidos y/o ligandos de los mismos. En algunas realizaciones, los métodos y compuestos descritos en el presente documento son útiles en la síntesis de compuestos descritos en los documentos WO2008136591, WO2010013948, WO2010022388, WO2009137540, WO2008150033, US2010029896, US 6.870.004, US 7.304.172, JP2010001443A, CN101020747, CN10229276, *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, 129, pág. 8082-83, *Bull. Korean Chem. Soc.*, 2009, Vol. 30, N.º 3 pág. 745-748, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008, 47, 7306-9, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006, 45, 7274-7277, *J. Am. Chem. Soc.* 2009, pág. 11509, y *Macromolecules*, 2010, 43 (3), pág. 1396-1402.

#### I. Reacciones de formación de enlaces carbono-carbono

En determinadas realizaciones, una etapa de realizar una o más transformaciones químicas en un dímero anhidro comprende realizar una reacción de formación de enlaces carbono-carbono en al menos un anillo aromático del dímero anhidro en una o más posiciones. En determinadas realizaciones, una reacción de formación de enlaces carbono-carbono en al menos un anillo aromático del dímero anhidro comprende alquilar al menos un anillo aromático del dímero anhidro en una o más posiciones.

En determinadas realizaciones, se produce una alquilación por igual en ambas moléculas de salicilaldehído que comprende el dímero anhidro. En determinadas realizaciones, este procedimiento implica reemplazar un sustituyente no de carbono (Q) en el anillo de arilo con un átomo de carbono. En determinadas realizaciones, dicho método transcurre según el esquema 1:



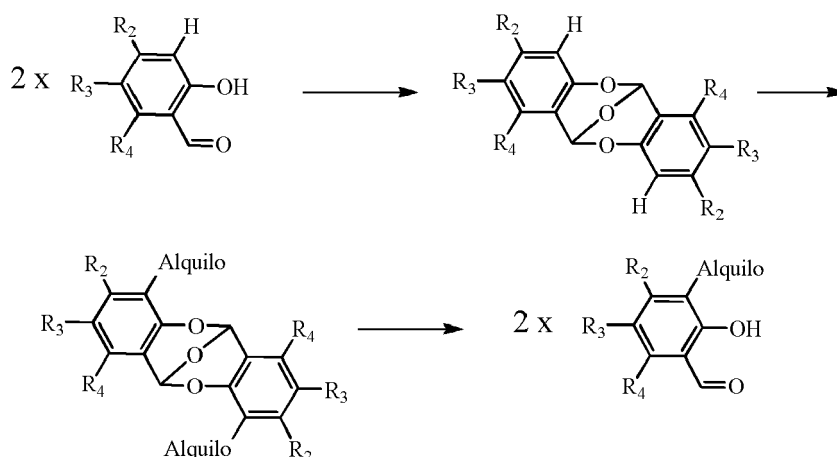
Esquema 1

en donde  $R_1$  representa uno o más sustituyentes que no son hidrógeno, opcionalmente presentes en una o más posiciones del/de los anillo(s) de arilo, donde cada grupo  $-R_1$  se selecciona independientemente y es tal como se define a continuación en el presente documento;  $-Q$  representa uno o más grupos sustituibles presentes en el/los anillo(s) de arilo y  $-alquilo$ , representa uno o más restos que están unidos al anillo de arilo a través de un átomo de carbono (incluyendo alifático, acilo, arilo, etc.) y el cual se introduce en el anillo de arilo en lugar de uno o más de los grupos  $-Q$ .

En determinadas realizaciones, los grupos  $-Q$  en el esquema 1 se seleccionan del grupo que consiste en  $-H$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$ ,  $I$ ,  $-B(OR^y)_2$ ,  $-OSO_2R^y$  y combinaciones de dos o más de estos.

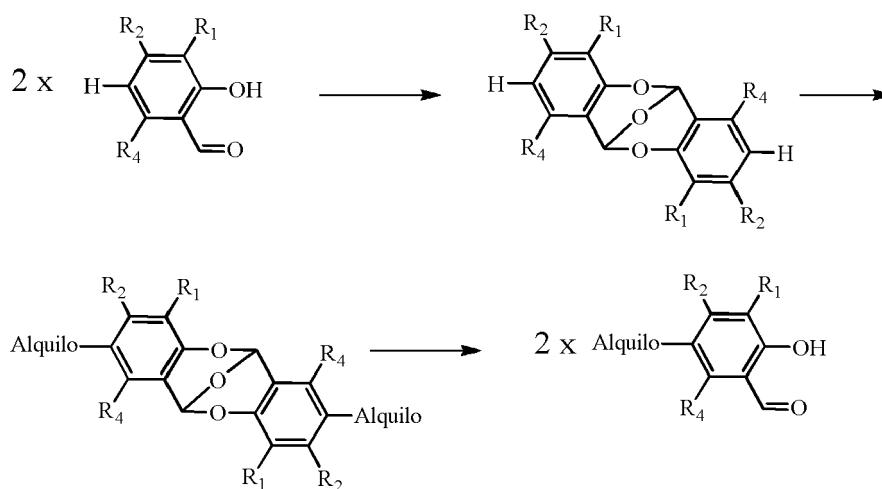
En determinadas realizaciones, un grupo  $-Q$  en el esquema 1 es  $-H$ . En determinadas realizaciones, un  $-H$  en las posiciones orto, para u orto y para se reemplaza con un átomo de carbono.

En determinadas realizaciones, se produce una alquilación en una posición del anillo aromático no sustituido orto con respecto al grupo hidroxilo del salicilaldehído de partida.



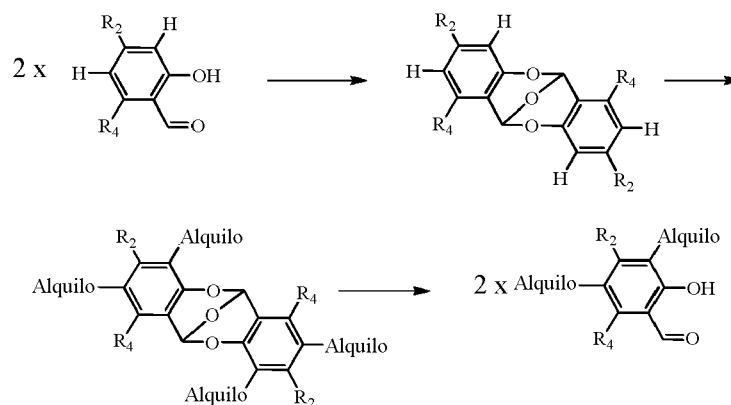
en donde los grupos  $-R_x$  son tal como se definen a continuación en el presente documento y "-alquilo" representa cualquier resto unido al anillo de arilo a través de un átomo de carbono (incluyendo alifático, acilo, arilo, etc.).

- 5 En determinadas realizaciones, se produce una alquilación en la posición del anillo aromático para con respecto al grupo hidroxilo del salicilaldehído de partida. En determinadas realizaciones, este procedimiento transcurre según el siguiente esquema:



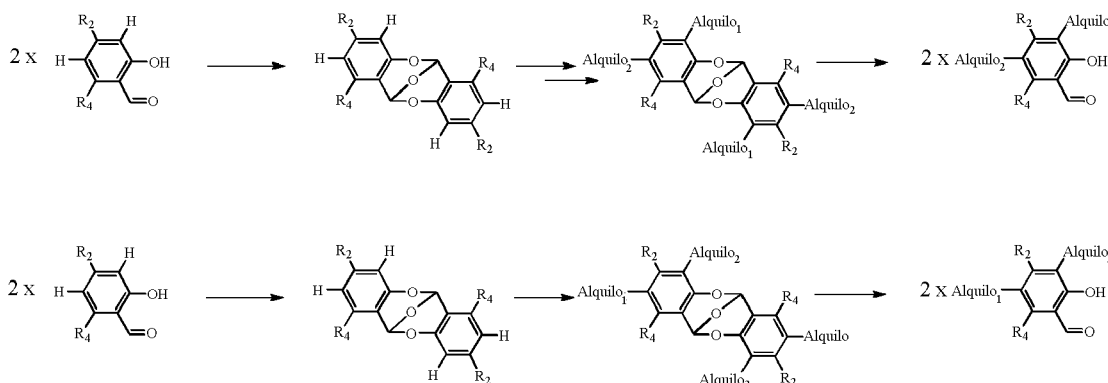
en donde los grupos  $-R_x$  son tal como se definen a continuación en el presente documento y "-alquilo" es tal como se definió anteriormente.

- 10 En algunas realizaciones, la bis alquilación se produce en las posiciones del anillo aromático orto y para con respecto al grupo hidroxilo del salicilaldehído de partida. En determinadas realizaciones, este procedimiento transcurre según el siguiente esquema:



en donde los grupos  $-R_x$  son tal como se definen a continuación en el presente documento y "-alquilo" es tal como se definió anteriormente.

En determinadas realizaciones, un método proporcionado comprende una primera etapa de alquilación que usa un primer reactivo de alquilación y una segunda etapa de alquilación que usa un segundo reactivo de alquilación en donde el primer y el segundo reactivos de alquilación son diferentes. En determinadas realizaciones, la primera etapa de alquilación introduce un sustituyente en la posición de arilo para con respecto al grupo hidroxilo fenol del salicilaldehído de partida y la segunda etapa de alquilación introduce un sustituyente diferente en la posición de arilo orto con respecto al grupo hidroxilo fenol del salicilaldehído de partida. En otras realizaciones, la primera etapa de alquilación introduce un sustituyente en la posición de arilo orto con respecto al grupo hidroxilo fenol del salicilaldehído de partida y la segunda etapa de alquilación introduce un sustituyente diferente en la posición de arilo para con respecto al grupo hidroxilo fenol del salicilaldehído de partida. En determinadas realizaciones, estos procedimientos transcurren según los siguientes esquemas:



en donde los grupos  $-R_x$  son como tal se definen a continuación en el presente documento y "-alquilo" es tal como se definió anteriormente.

En algunas realizaciones, un salicilaldehído de partida se sustituye en la posición de arilo orto con respecto al fenol y una etapa de alquilación introduce un sustituyente en la posición de arilo para con respecto al grupo hidroxilo fenol.

En algunas realizaciones, un salicilaldehído de partida se sustituye en la posición de arilo para con respecto al fenol y una etapa de alquilación introduce un sustituyente en la posición de arilo orto con respecto al grupo hidroxilo fenol.

En determinadas realizaciones, una alquilación transforma  $R_3$  de un dímero anhídrido de -H a un grupo alifático opcionalmente sustituido. En determinadas realizaciones, un grupo alifático opcionalmente sustituido introducido en  $R_3$  se selecciona del grupo que consiste en  $C_{1-20}$  alifático opcionalmente sustituido y arilo opcionalmente sustituido.

En determinadas realizaciones, una etapa de alquilación del anillo aromático comprende hacer reaccionar el dímero anhídrido en condiciones de Friedel Crafts. En determinadas realizaciones, una etapa de alquilación del anillo aromático comprende hacer reaccionar el dímero anhídrido en condiciones de alquilación o acilación de Friedel Crafts. En la técnica se conocen bien reactivos y condiciones adecuadas para reacciones de Friedel Crafts. Las condiciones a modo de ejemplo para tales transformaciones incluyen, pero no se limitan a, las encontradas en: ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY, 4ª ed. por Jerry March, págs. 534-552 y las referencias allí citadas.

En determinadas realizaciones, las condiciones de alquilación de Friedel Crafts comprenden hacer reaccionar el dímero anhídrido con al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en: alquenos, alcoholes, haluros de alquilo y mezclas de dos o más de estos en presencia de un promotor seleccionado del grupo que consiste en ácidos de Lewis y ácidos protónicos.

En determinadas realizaciones, la etapa de realizar una reacción de formación de enlaces carbono-carbono comprende hacer reaccionar el dímero anhídrido con un catalizador de metal de transición y un reactivo adecuado para introducir un nuevo sustituyente unido a carbono. En determinadas realizaciones, tales reacciones de formación de enlaces carbono-carbono catalizadas por metales de transición tienen lugar entre el dímero anhídrido y un reactivo adecuado, en donde el dímero anhídrido y el reactivo portan grupos de acoplamiento complementarios. Un experto en la técnica conoce bien reacciones de acoplamiento adecuadas y normalmente implican que o bien el dímero anhídrido o bien el reactivo porten un grupo aceptor de electrones (EWG) (por ejemplo, Cl, Br, I, OTf, OTs, OMs, etc.), de manera que el enlace carbono-EWG polar resultante sea susceptible a la adición oxidativa por un metal rico en electrones (por ejemplo, una especie de paladio o níquel de baja valencia), y siendo el grupo de acoplamiento complementario un grupo electropositivo (por ejemplo, ácidos borónicos, ésteres borónicos, boranos, estannanos, especies de sililo, especies de zinc, especies de aluminio, especies de magnesio, especies de circonio, etc.), de manera que el carbono que porta el grupo de acoplamiento electropositivo sea susceptible de transferirse a otras especies electropositivas (por ejemplo, una especie de  $Pd^{II-IV}$  o una especie de  $Ni^{II-IV}$ ).

En determinadas realizaciones, la etapa de realizar una reacción de formación de enlaces carbono-carbono catalizada por un metal de transición comprende hacer reaccionar una posición en el dímero anhídrido sustituido con un halógeno, o grupo similar (es decir, un éster sulfonato u otro grupo saliente) con un catalizador de metal de transición y un

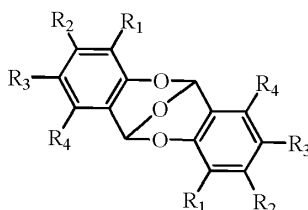
reactivo adecuado para introducir un nuevo sustituyente en esa posición. En determinadas realizaciones, la etapa de realizar una reacción de formación de enlaces carbono-carbono catalizada por un metal de transición comprende hacer reaccionar una posición en el dímero anhidro sustituido con un átomo de los grupos 1-2 o 12-14 (IA-IIA y IIB-IVA) de la tabla periódica. En determinadas realizaciones, el átomo se selecciona del grupo que consiste en un átomo de boro, estaño, silicio, magnesio o zinc con un catalizador de metal de transición y un reactivo adecuado para introducir un nuevo sustituyente unido a carbono en esa posición. En la técnica se conocen bien condiciones, catalizadores y reactivos adecuados para realizar tales transformaciones. Pueden encontrarse condiciones adecuadas en ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY, 4ª ed. por Jerry March y referencias allí citadas.

En algunas realizaciones, el acoplamiento es un acoplamiento de Suzuki. El acoplamiento de Suzuki de ácidos borónicos con diferentes haluros de arilo se lleva a cabo normalmente usando catalizadores de paladio tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) u otra fuente adecuada tal como *trans*-diclorobis(tri-*o*-tolilfosfina)paladio (II), Pd(II)Cl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, Pd(II)Cl<sub>2</sub>(dppb)<sub>2</sub>, Pd(II)(OAc)<sub>2</sub> + PPh<sub>3</sub>, Pd(II)(OAc)<sub>2</sub> + tri(*o*-tolil)fosfina(paladaciclo), o Pd/C en condiciones básicas. Normalmente, la base de la reacción es hidróxido de sodio o potasio o bario, bicarbonato de sodio o potasio, carbonato de sodio, potasio, cesio o talio, fluoruro de cesio o potasio, terc-butóxido de sodio o potasio, fosfato de potasio o trietilamina y el disolvente incluye DMF, etanol, tetrahidrofurano, dioxano, etilenglicol dimetiléter, agua, tolueno/benceno y mezclas de los mismos y con reactivos de transferencia de fase, tales como Bu<sub>4</sub>NCl o 18-corona-6. Las reacciones a modo de ejemplo incluyen las descritas en *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, A. de Meijere y F. Diederich, Eds., 2ª edición, John Wiley & Sons, 2004; y *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, Negishi, E., de Meijere, A. Editores, Wiley: Nueva York, NY, 2002.

## II Reacciones de formación de enlaces carbono-heteroátomo

En otras realizaciones, una etapa de realizar una o más transformaciones químicas en un dímero anhidro comprende realizar una reacción de formación de enlaces carbono-heteroátomo en al menos un anillo aromático de un dímero anhidro en una o más posiciones. La reacción de formación de enlaces carbono-heteroátomo se selecciona de halogenación, oxidación, sililación y metalación.

En determinadas realizaciones, el dímero anhidro formado en la etapa (a) tiene una fórmula:



en donde al menos uno de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> es -H, y el resto se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en halógeno, -NO<sub>2</sub>, -CN, -Si (R<sup>y</sup>)<sub>3</sub>, -SR<sup>y</sup>, -S(O)R<sup>y</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>y</sup>, -NR<sup>y</sup>C(O)R<sup>y</sup>, -OC(O)R<sup>y</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>y</sup>, -NCO, -N<sub>3</sub>, -OR<sup>y</sup>, -OC(O)N(R<sup>y</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>y</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>y</sup>C(O)R<sup>y</sup>, -NR<sup>y</sup>C(O)OR<sup>y</sup>; o un radical opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en C<sub>1-20</sub> alifático C<sub>1-20</sub> heteroalifático; fenilo; un carbociclo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 8 miembros, un carbociclo saturado o parcialmente insaturado de 7-14 carbonos; un anillo de heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros que tiene de 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre; un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 8 miembros que tiene de 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre; un heterociclo policíclico saturado o parcialmente insaturado de 6 a 12 miembros que tiene de 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre; arilo de 8 a 14 miembros; o un anillo de heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros que tiene de 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre; donde cada aparición de R<sup>y</sup> es independientemente -H, o un radical opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en C<sub>1-6</sub> alifático, heterocíclico de 3 a 7 miembros, fenilo, y arilo de 8 a 10 miembros, y donde dos o más grupos R<sup>y</sup> adyacentes pueden tomarse juntos para formar un anillo de 5 a 12 miembros saturado, parcialmente insaturado o aromático opcionalmente sustituido que contiene de 0 a 4 heteroátomos.

En determinadas realizaciones, R<sub>3</sub> es -H en un derivado de salicilaldehído proporcionado a partir del cual se forma un dímero anhidro.

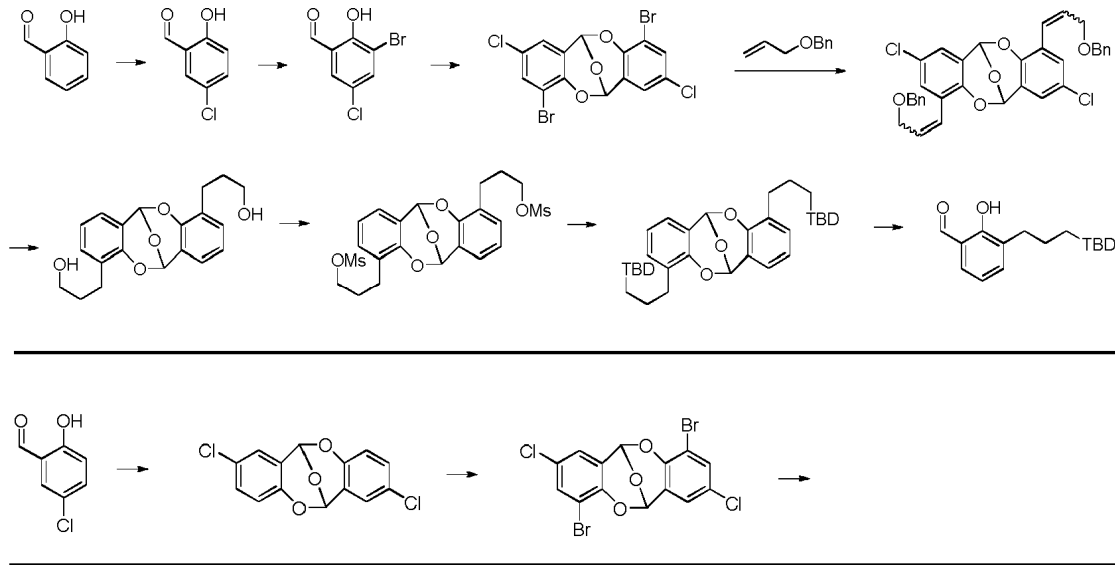
En determinadas realizaciones, R<sub>1</sub> en un derivado de salicilaldehído proporcionado seleccionado del grupo que consiste en C<sub>1-20</sub> alifático opcionalmente sustituido y arilo opcionalmente sustituido.

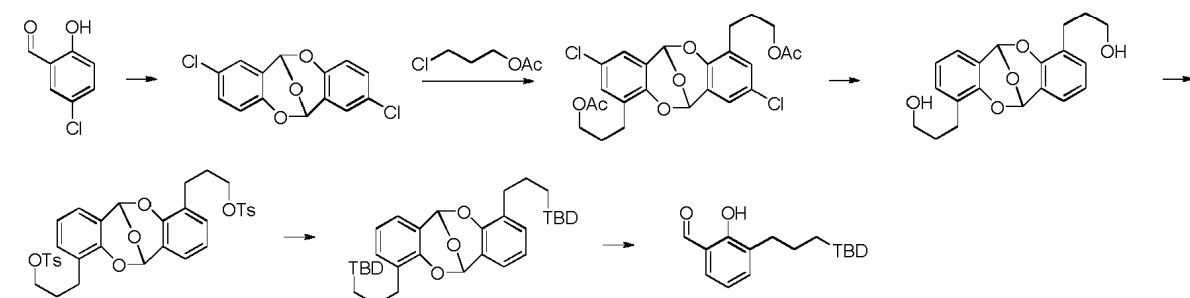
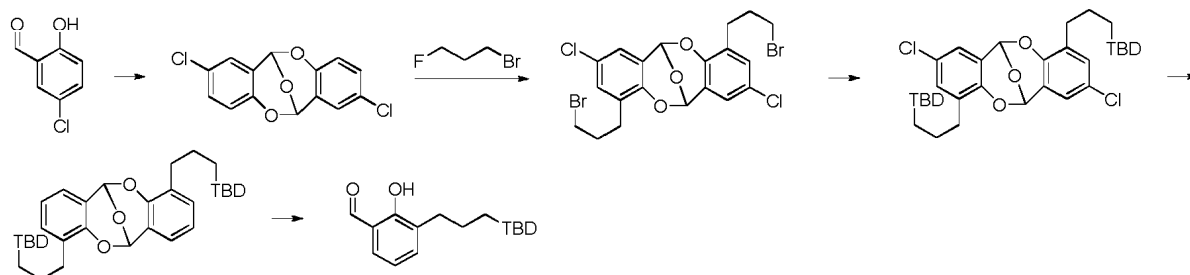
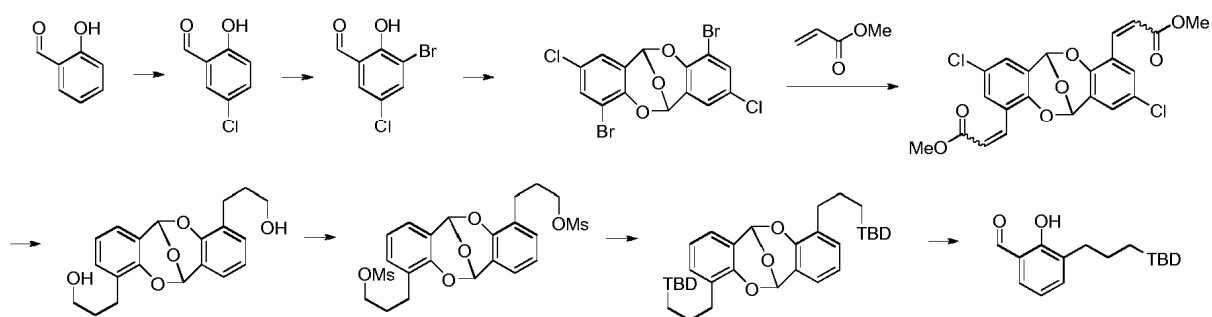
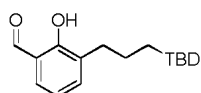
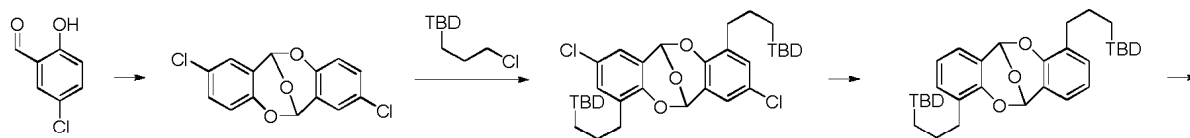
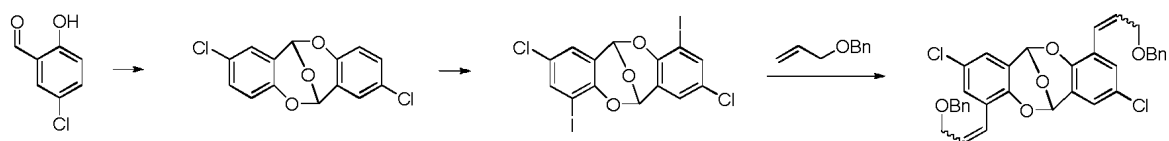
En determinadas realizaciones, R<sub>1</sub> en el derivado de salicilaldehído proporcionado a partir del cual se forma el dímero anhidro, se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, t-butilo, isoamilo, terc-amilo y fenilo sustituido.

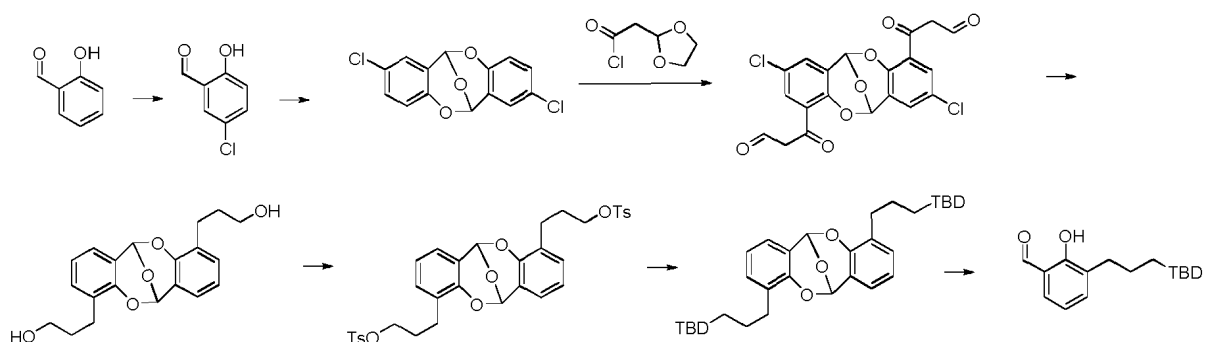
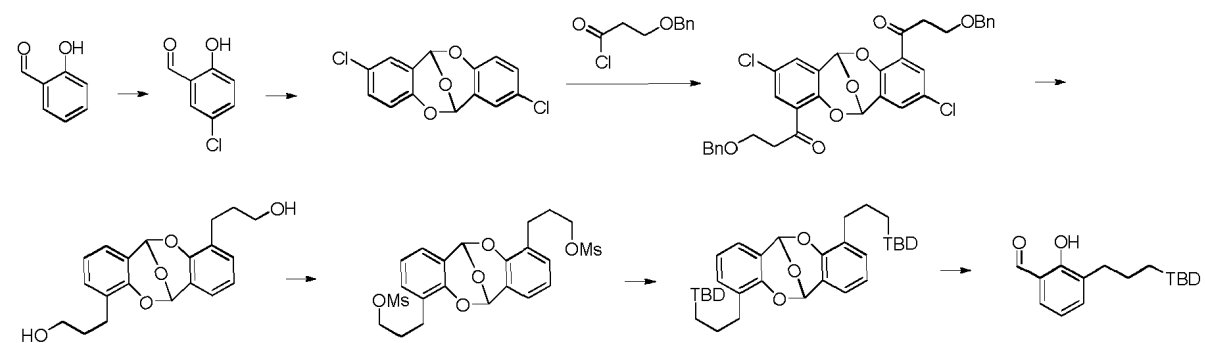
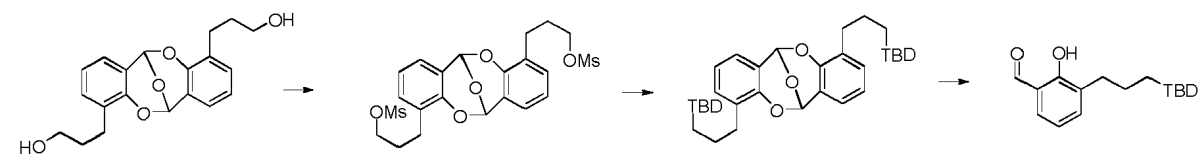
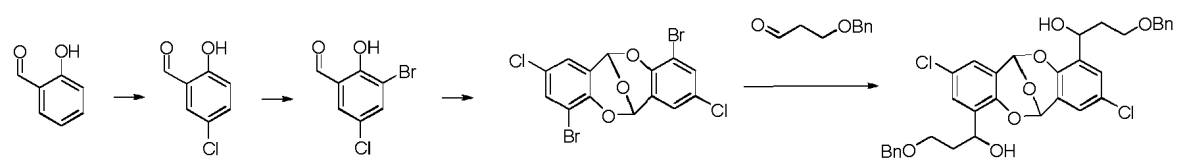
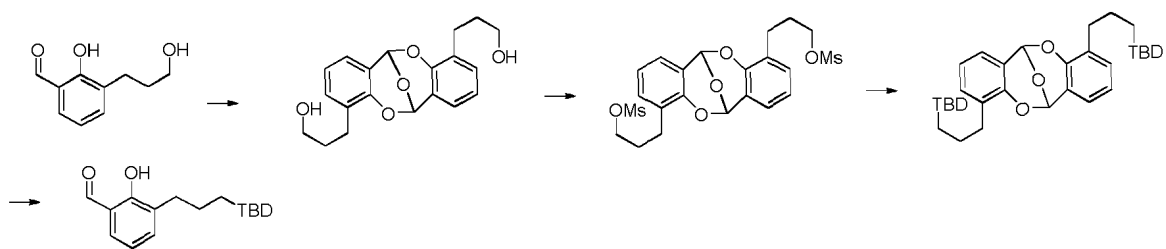
## III. Manipulaciones de grupos funcionales

5 Se apreciará que, además de reacciones que añaden o modifican sustituyentes en los dímeros anhídrido, la presente invención abarca manipulaciones químicas a los propios grupos sustituyentes de dímeros anhídrido. La etapa de realizar una o más transformaciones químicas en el dímero anhídrido comprende realizar una o más reacciones químicas para manipular grupos funcionales ya presentes en el dímero anhídrido. Tales reacciones incluyen oxidaciones, adiciones, protecciones, cicloadiciones, aminaciones, descarboxilaciones, halogenaciones, acoplamiento de enlaces carbono-carbono catalizados por metales de transición, reacciones de clic y reacciones de metátesis de cierre de anillo. Los grupos funcionales así manipulados pueden ser aquellos unidos al anillo de arilo del salicilaldehído o pueden estar presentes en sustituyentes unidos a los anillos de arilo.

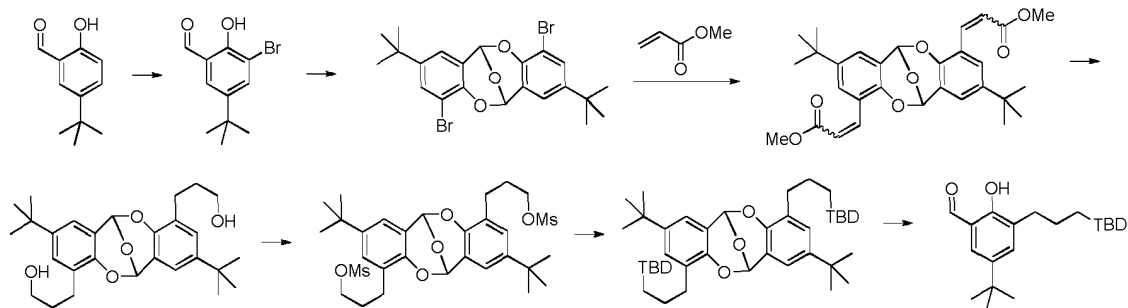
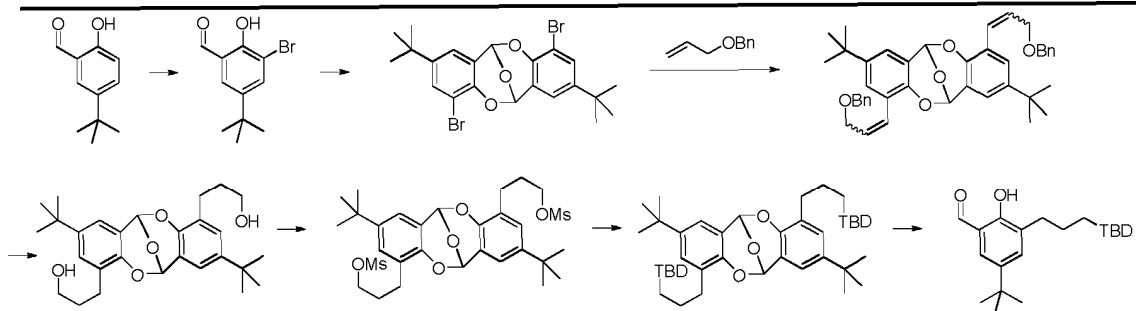
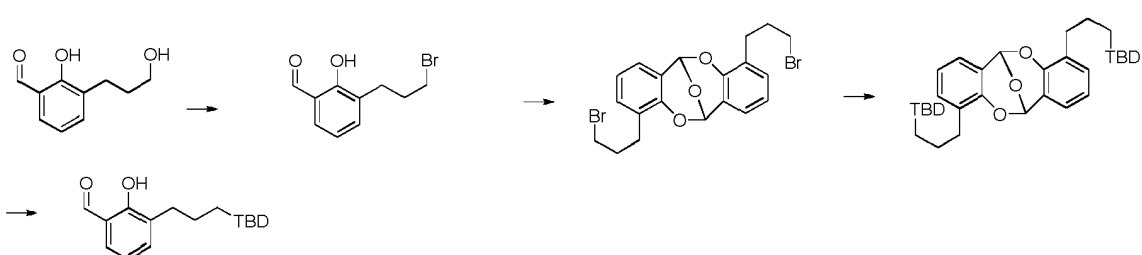
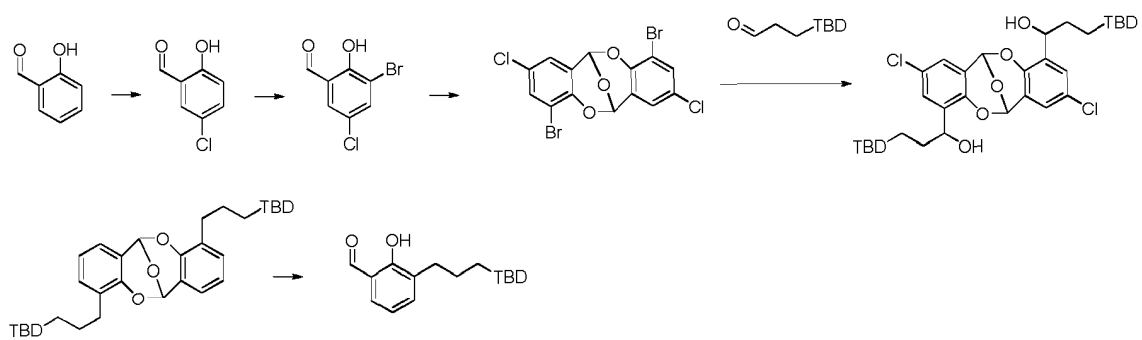
10 Los siguientes esquemas representan ejemplos no limitativos de síntesis químicas que incorporan determinados métodos de la presente invención. Tales transformaciones químicas y reactivos útiles para llevar a cabo tales reacciones serán conocidos por el experto en la técnica, y también están disponibles en la bibliografía (por ejemplo, March, véase anteriormente).



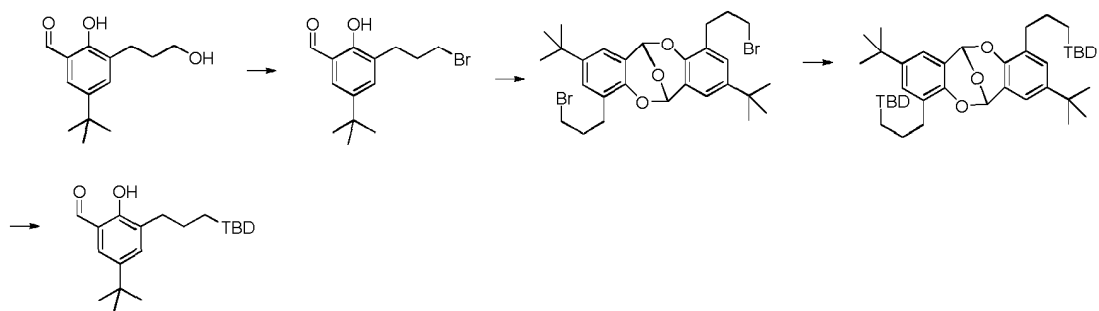
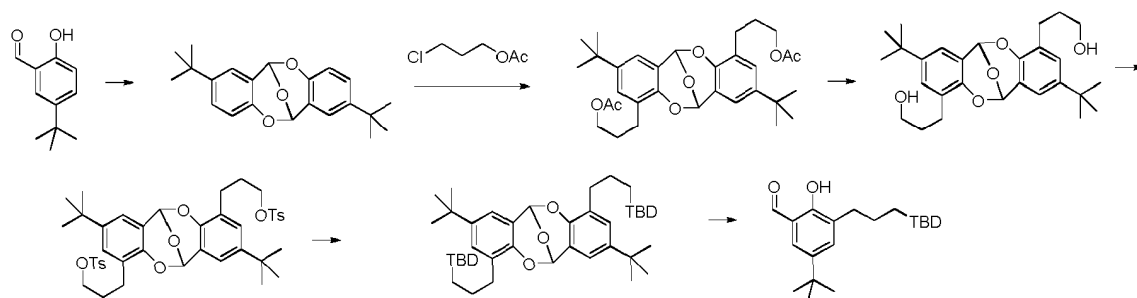
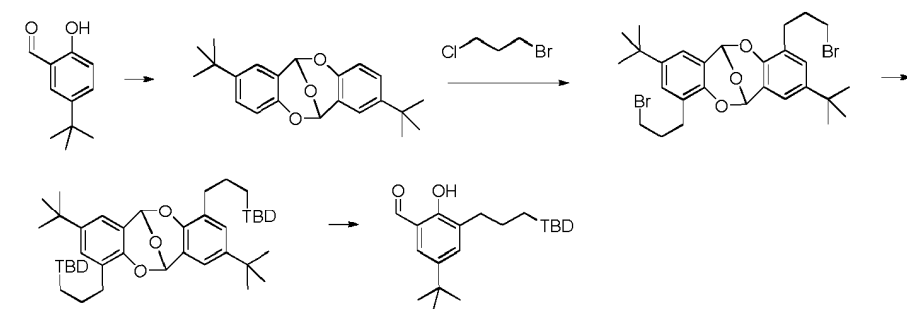
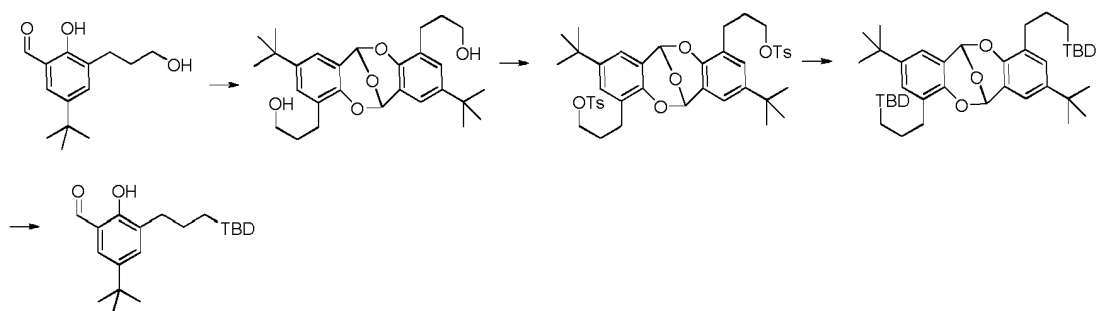




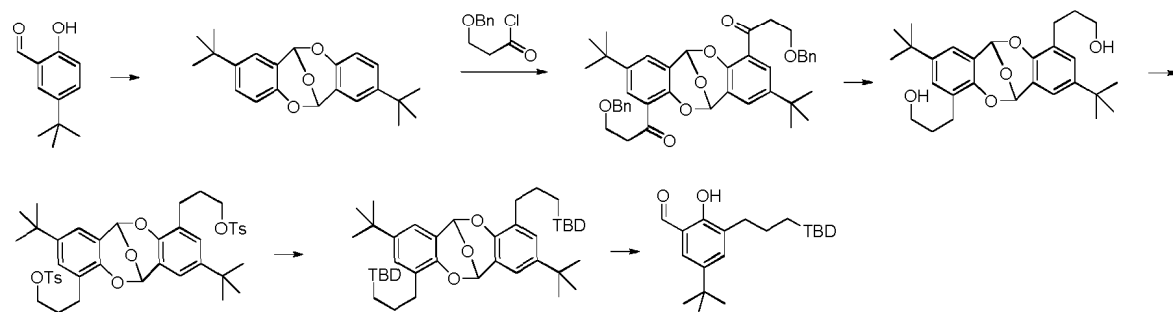
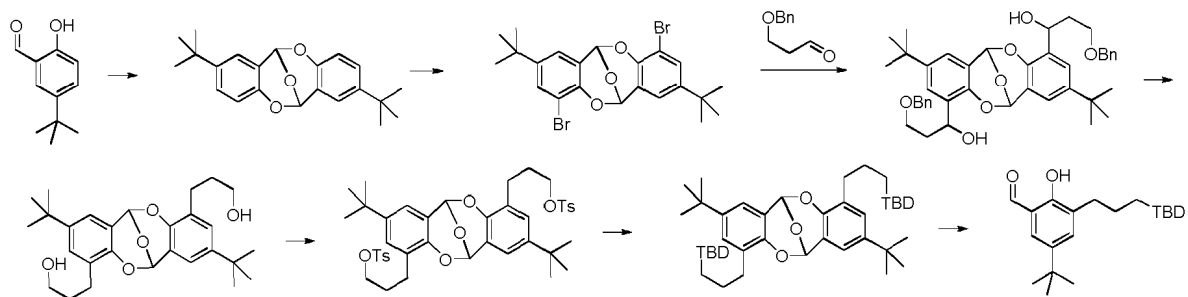
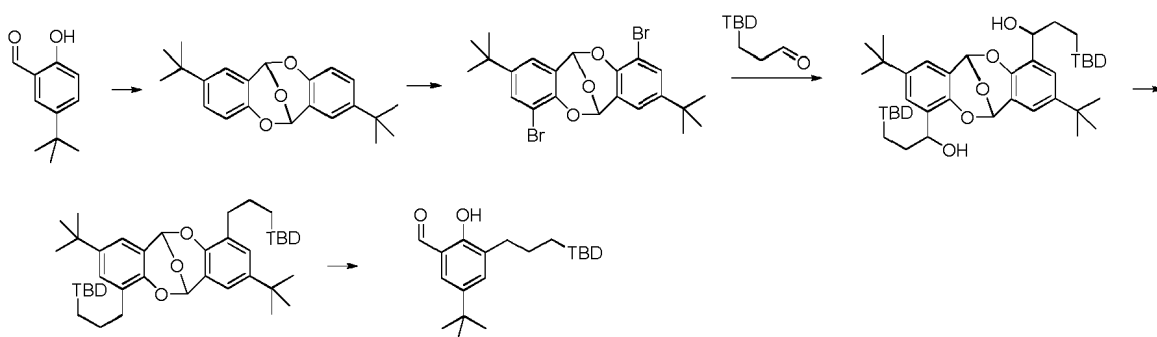
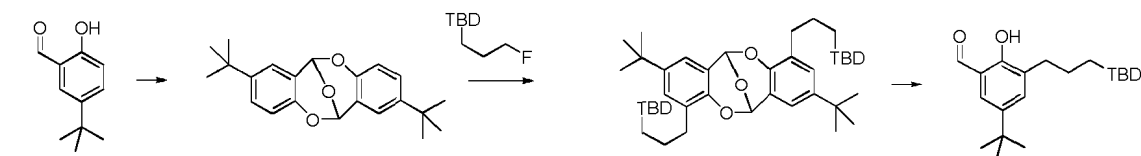
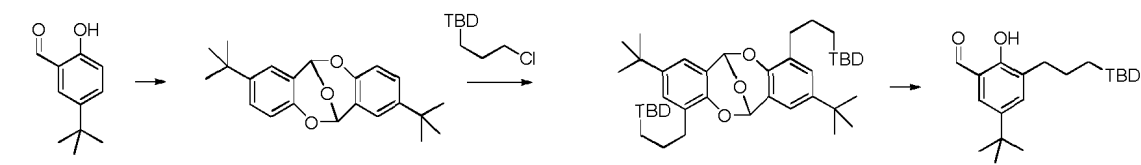
ES 2 759 521 T3

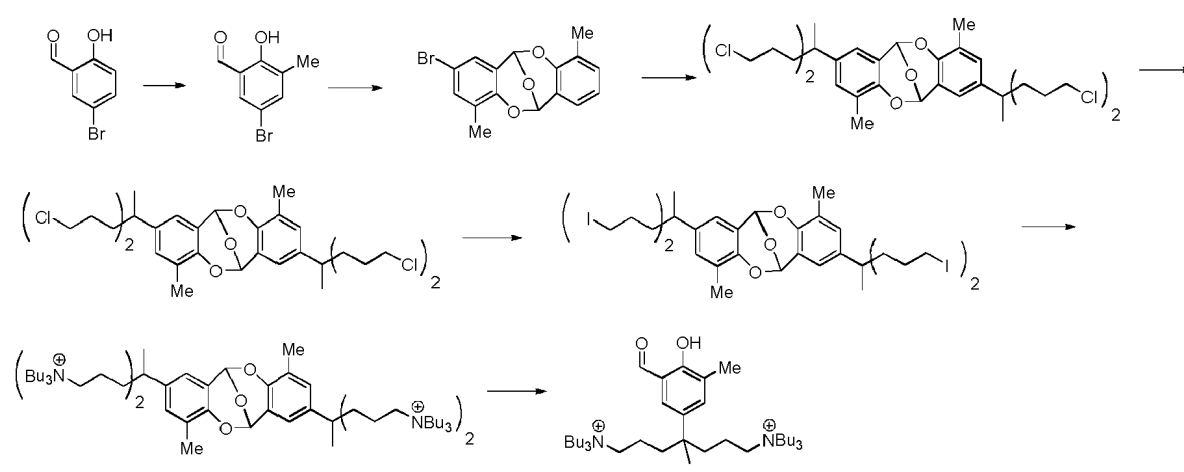
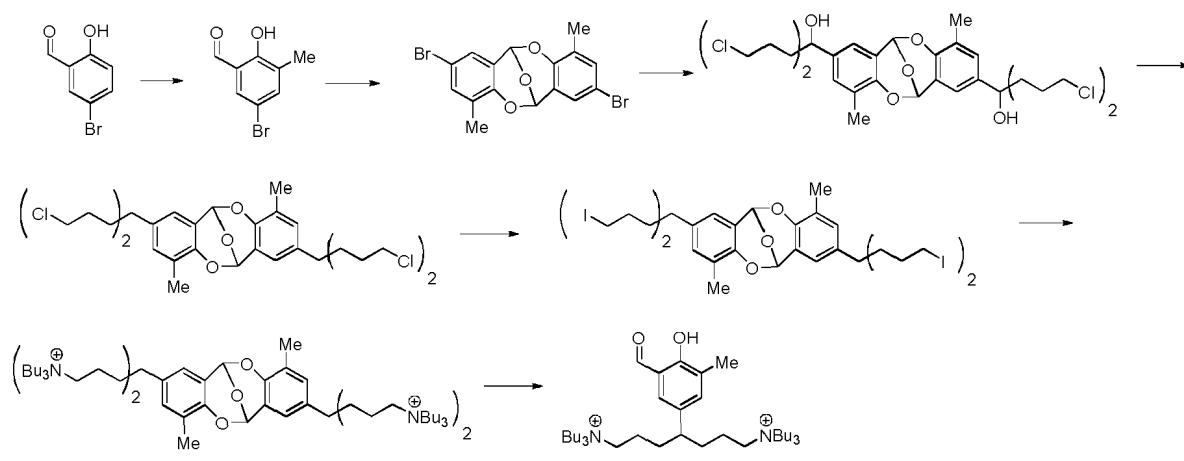
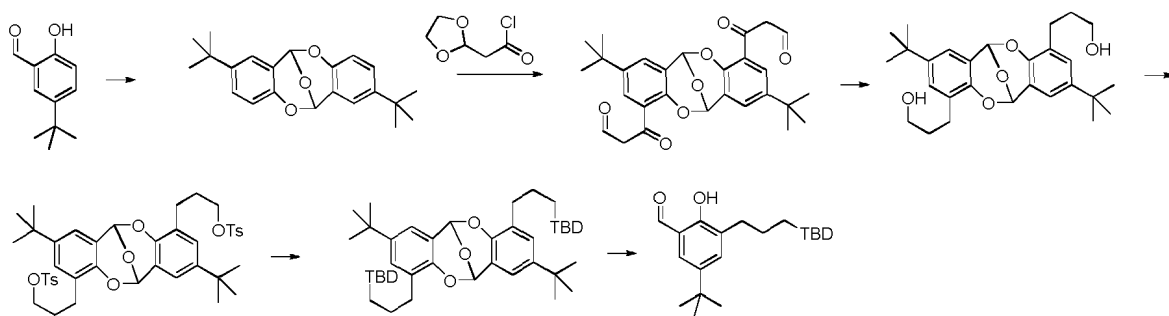




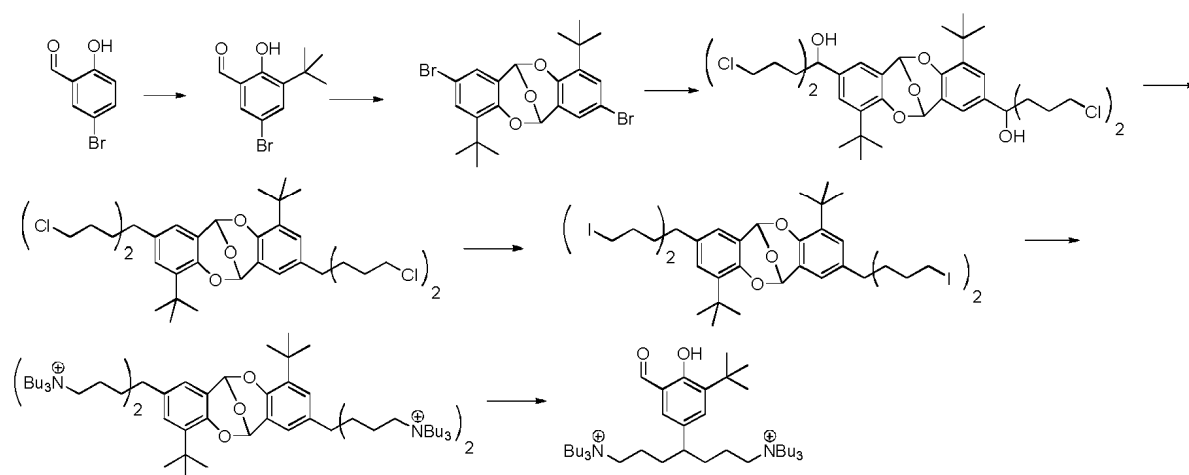
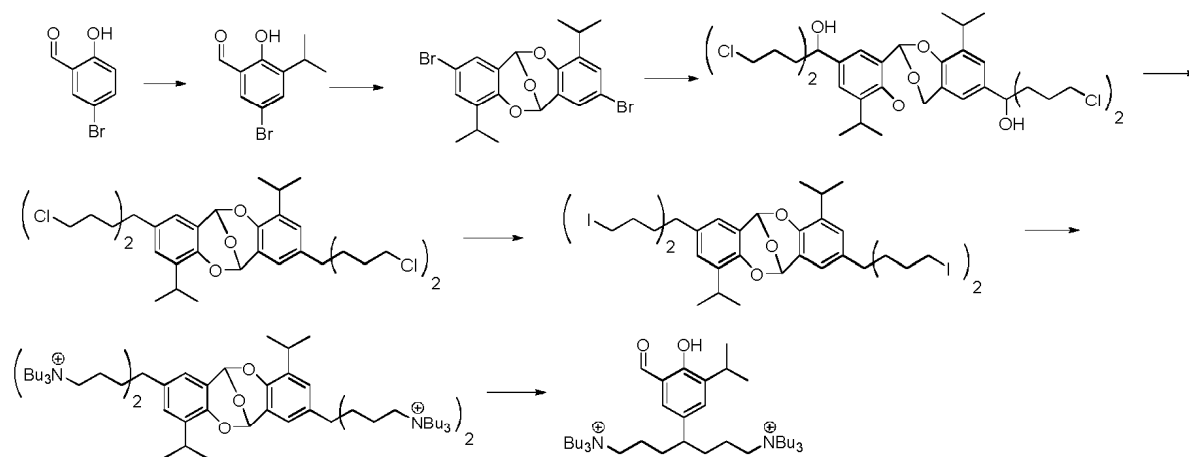
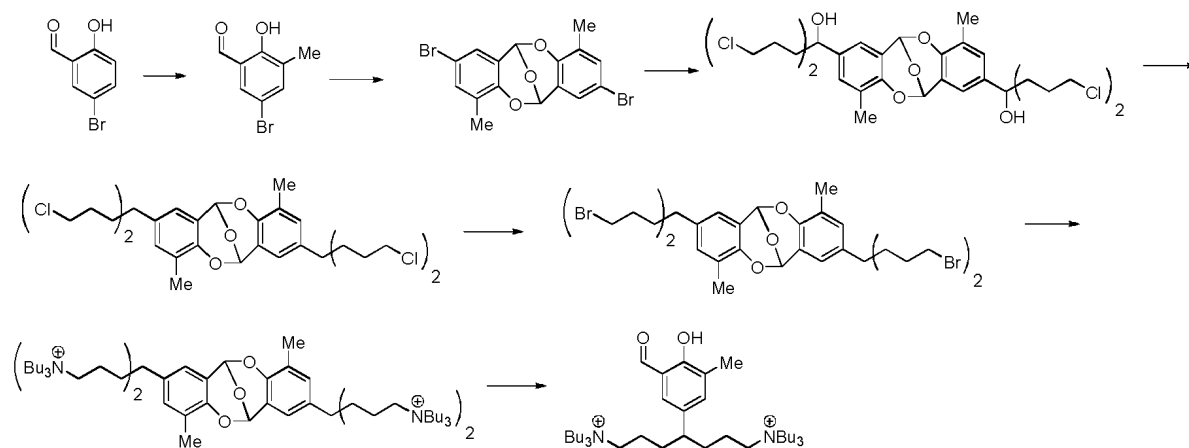


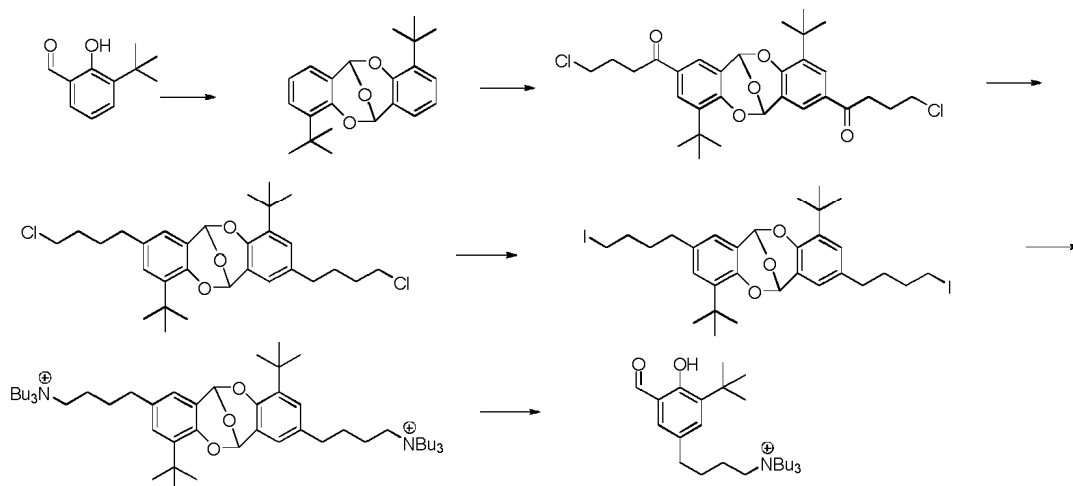
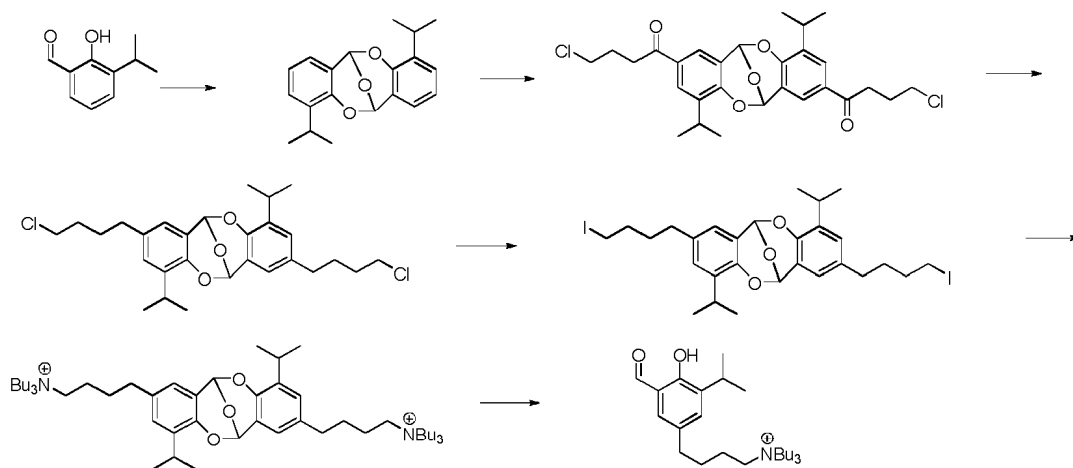
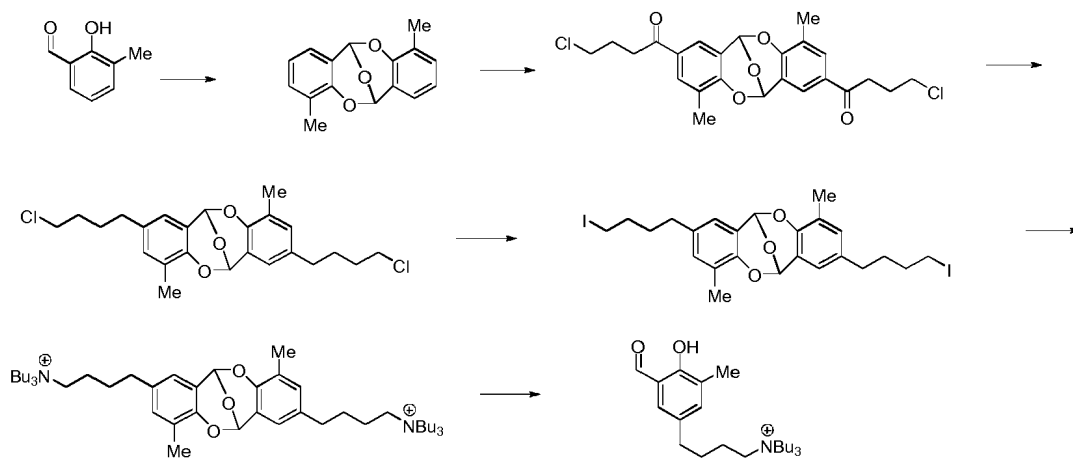
ES 2 759 521 T3

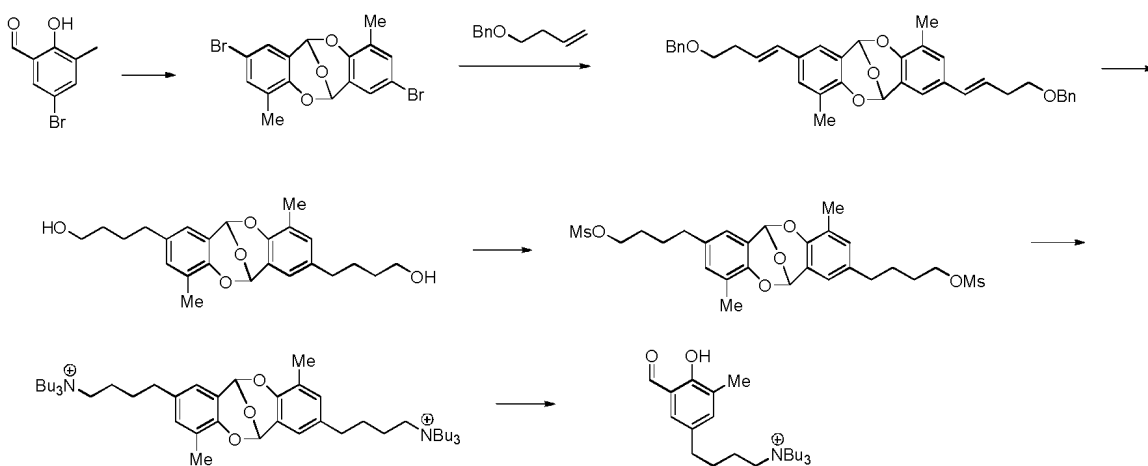
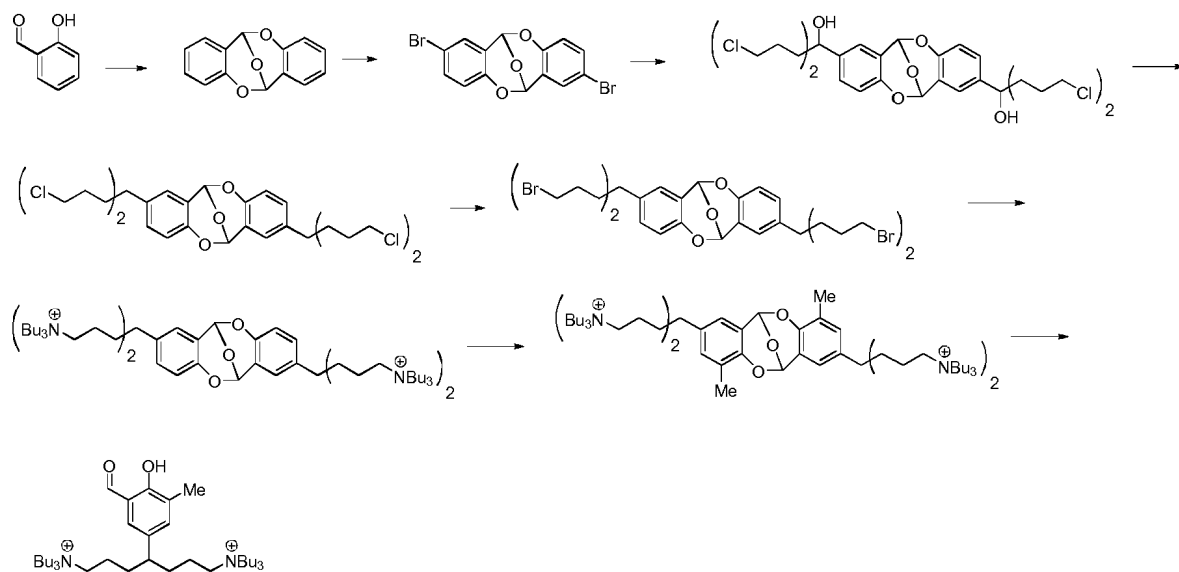




ES 2 759 521 T3





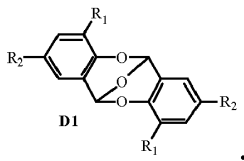


IV. Composiciones de materia

En determinadas realizaciones, la presente invención abarca composiciones novedosas de materia con utilidad en la producción de compuestos de salicilaldehído sustituidos. La presente invención proporciona los dímeros anhídrido definidos en las reivindicaciones 16 y 17.

5

En determinadas realizaciones, la presente invención abarca dímeros anhídrido con utilidad en la producción de catalizadores de tipo salen. En el presente documento se describen compuestos que tienen una estructura D1:



10

en donde, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -NO<sub>2</sub>, -CN, -Si(R<sup>y</sup>)<sub>3</sub>, -SR<sup>y</sup>, -S(O)R<sup>y</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>y</sup>, -NR<sup>y</sup>C(O)R<sup>y</sup>, -OC(O)R<sup>y</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>y</sup>, -NCO, -N<sub>3</sub>, -OR<sup>y</sup>, -OC(O)N(R<sup>y</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>y</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>y</sup>C(O)R<sup>y</sup>, -NR<sup>y</sup>C(O)OR<sup>y</sup>; o un radical opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en C<sub>1-20</sub> alifático; C<sub>1-20</sub> heteroalifático; fenilo; un carbociclo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 8 miembros, un carbociclo policíclico saturado o parcialmente insaturado de 7-14 carbonos; un anillo de heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros que tiene de 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre; un

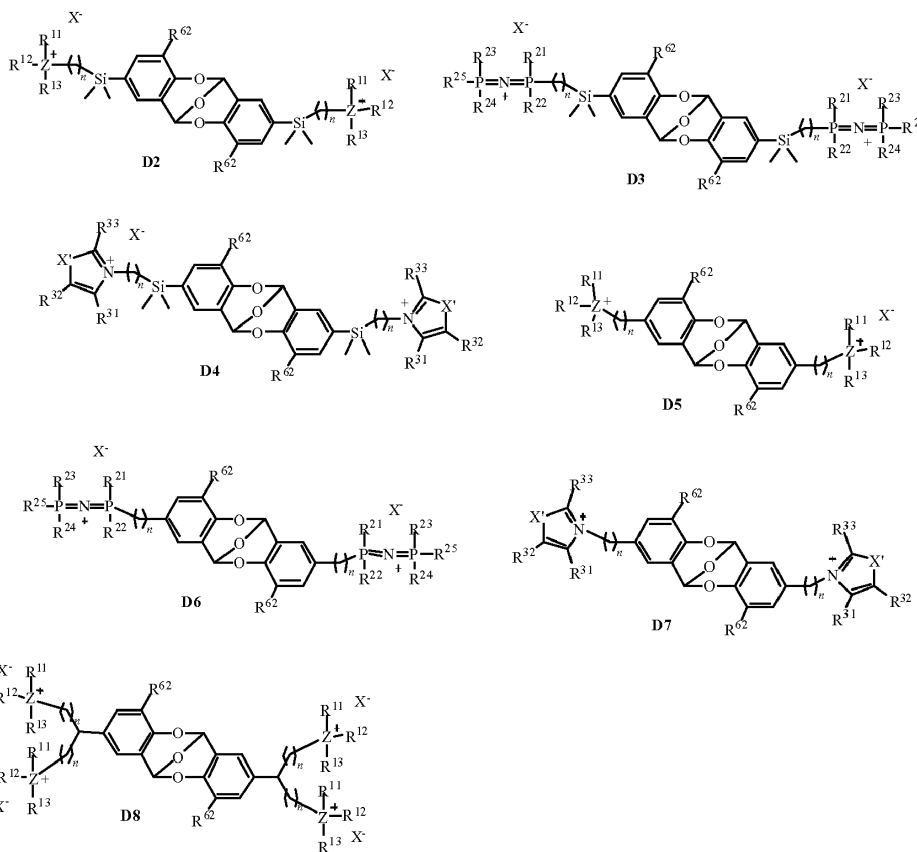
5 anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 8 miembros que tiene de 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre; un heterociclo policíclico saturado o parcialmente insaturado de 6 a 12 miembros que tiene de 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre; arilo de 8 a 14 miembros; o un anillo de heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros que tiene de 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre; donde cada aparición de R<sup>y</sup> es independientemente -H, o un radical opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en C<sub>1-6</sub> alifático, heterocíclico de 3 a 7 miembros, fenilo y arilo de 8 a 10 miembros, y donde dos o más grupos R<sup>y</sup> adyacentes pueden tomarse juntos para formar un anillo de 5 a 12 miembros saturado, parcialmente insaturado o aromático opcionalmente sustituido que contiene de 0 a 4 heteroátomos, con la condición de que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> no son ambos hidrógeno.

10 En el presente documento también se describen compuestos de fórmula D1, en donde al menos uno de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> es un radical opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en C<sub>1-20</sub> alifático y C<sub>1-20</sub> heteroalifático. En el presente documento también se describen compuestos de fórmula D1, en donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son independientemente radicales opcionalmente sustituidos seleccionados del grupo que consiste en C<sub>1-20</sub> alifático y C<sub>1-20</sub> heteroalifático.

15 En el presente documento también se describen compuestos de fórmula D1, en donde al menos uno de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> es t-butilo. En el presente documento también se describen compuestos de fórmula D1, en donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son ambos t-butilo.

En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona dímeros anhidro con utilidad en la producción de catalizadores de tipo salen. En determinadas realizaciones, tales compuestos tienen cualquiera de las estructuras D2 a D8:

20



en donde

25 Z es nitrógeno o fósforo, en donde la carga formal en Z satisface los requisitos de valencia;

30 X es halógeno; ariloxilo C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>; ariloxilo C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub> que tiene uno o más restos funcionales seleccionados del grupo que consiste en halógeno, nitrógeno, oxígeno, silicio, azufre y fósforo; carboxilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>; carboxilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> que tiene uno o más restos funcionales seleccionados del grupo que consiste en halógeno, nitrógeno, oxígeno, silicio, azufre y fósforo; alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>; alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> que tiene uno o más restos funcionales seleccionados del grupo que consiste en halógeno, nitrógeno, oxígeno, silicio, azufre y fósforo; alquilsulfonato C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> que tiene uno o más restos funcionales seleccionados del grupo que consiste en halógeno, nitrógeno, oxígeno, silicio, azufre y fósforo; amido C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> o amido C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> que tiene uno o más restos funcionales seleccionados del grupo que consiste en halógeno, nitrógeno, oxígeno, silicio, azufre y fósforo;

- 5  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$ ,  $R^{23}$ ,  $R^{24}$  y  $R^{25}$  son cada uno independientemente hidrógeno; oxo; alquilo  $C_1-C_{20}$ ; alquilo  $C_1-C_{20}$  que tiene uno o más restos funcionales seleccionados del grupo que consiste en halógeno, nitrógeno, oxígeno, silicio, azufre y fósforo; alqueno  $C_2-C_{20}$ ; alqueno  $C_2-C_{20}$  que tiene uno o más restos funcionales seleccionados del grupo que consiste en halógeno, nitrógeno, oxígeno, silicio, azufre y fósforo; alquilarilo  $C_7-C_{20}$ ; alquilarilo  $C_7-C_{20}$  que tiene uno o más restos funcionales seleccionados del grupo que consiste en halógeno, nitrógeno, oxígeno, silicio, azufre y fósforo; arilalquilo  $C_7-C_{20}$ ; arilalquilo  $C_7-C_{20}$  que tiene uno o más restos funcionales seleccionados del grupo que consiste en halógeno, nitrógeno, oxígeno, silicio, azufre y fósforo; o un radical metaloide de metal del grupo XIV sustituido con hidrocarbilo, dos de  $R^{11}$ ,  $R^{12}$  y  $R^{13}$ , o dos de  $R^{21}$ ,  $R^{22}$ ,  $R^{23}$ ,  $R^{24}$  y  $R^{25}$  que están opcionalmente fusionados juntos para formar una estructura puenteada;
- 10  $R^{31}$ ,  $R^{32}$  y  $R^{33}$  son cada uno independientemente hidrógeno; alquilo  $C_1-C_{20}$ ; alquilo  $C_1-C_{20}$  que tiene uno o más restos funcionales seleccionados del grupo que consiste en halógeno, nitrógeno, oxígeno, silicio, azufre y fósforo; alqueno  $C_2-C_{20}$ ; alqueno  $C_2-C_{20}$  que tiene uno o más restos funcionales seleccionados del grupo que consiste en halógeno, nitrógeno, oxígeno, silicio, azufre y fósforo; alquilarilo  $C_7-C_{20}$ ; alquilarilo  $C_7-C_{20}$  que tiene uno o más restos funcionales seleccionados del grupo que consiste en halógeno, nitrógeno, oxígeno, silicio, azufre y fósforo; arilalquilo  $C_7-C_{20}$ ; arilalquilo  $C_7-C_{20}$  que tiene uno o más restos funcionales seleccionados del grupo que consiste en halógeno, nitrógeno, oxígeno, silicio, azufre y fósforo; o un radical metaloide de metal del grupo XIV sustituido con hidrocarbilo, dos de  $R^{31}$ ,  $R^{32}$  y  $R^{33}$  que están opcionalmente fusionados para formar una estructura puenteada;

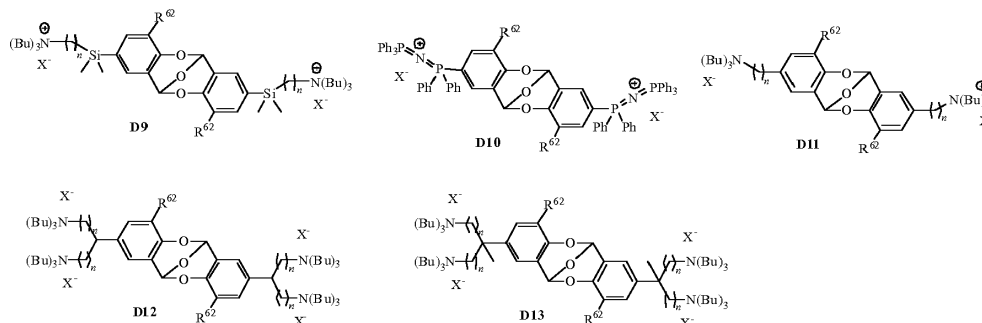
$R^{62}$  es hidrógeno, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo o *tert*-butilo;

*n* es desde 1 hasta 20;

- 20  $X'$  es oxígeno, azufre o N-R; y

R es hidrógeno; alquilo  $C_1-C_{20}$ ; alquilo  $C_1-C_{20}$  que tiene uno o más restos funcionales seleccionados del grupo que consiste en halógeno, nitrógeno, oxígeno, silicio, azufre y fósforo; alqueno  $C_2-C_{20}$ ; alqueno  $C_2-C_{20}$  que tiene uno o más restos funcionales seleccionados del grupo que consiste en halógeno, nitrógeno, oxígeno, silicio, azufre y fósforo; alquilarilo  $C_7-C_{20}$ ; alquilarilo  $C_7-C_{20}$  que tiene uno o más restos funcionales seleccionados del grupo que consiste en halógeno, nitrógeno, oxígeno, silicio, azufre y fósforo; arilalquilo  $C_7-C_{20}$ ; arilalquilo  $C_7-C_{20}$  que tiene uno o más restos funcionales seleccionados del grupo que consiste en halógeno, nitrógeno, oxígeno, silicio, azufre y fósforo.

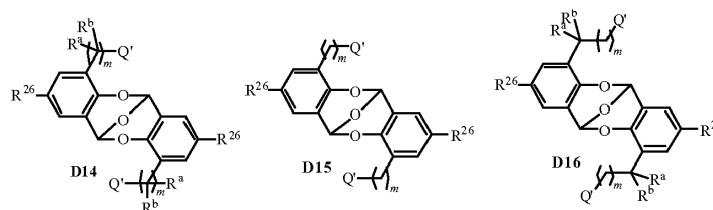
En determinadas realizaciones, la invención abarca dímeros anhídros con cualquiera de las estructuras D9 a D13:



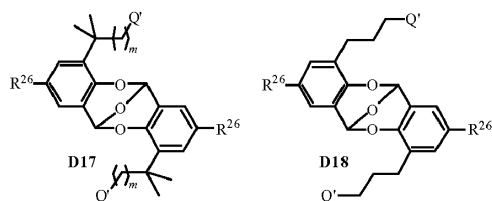
en donde

- 30  $X$ ,  $n$  y  $R^{62}$  son tal como se definieron anteriormente.

En determinadas realizaciones, la invención abarca dímeros anhídros con cualquiera de las estructuras D14 a D18:







en donde,

R<sup>26</sup> se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, C<sub>1-20</sub> alifático opcionalmente sustituido, y arilo opcionalmente sustituido;

5 R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> se seleccionan, independientemente cada vez que aparecen, del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y C<sub>1-4</sub> alifático opcionalmente sustituido;

Q' se selecciona del grupo que consiste en: halógeno, hidroxilo, éster sulfonato, un grupo funcional que contiene nitrógeno neutro o catiónico, y un grupo funcional que contiene fósforo neutro o catiónico; y

m es desde 1 hasta 10.

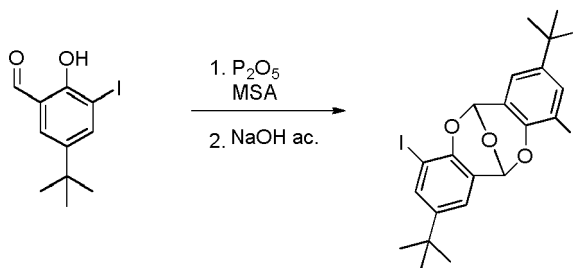
10 En determinadas realizaciones, para compuestos de fórmulas D14-D18, Q se selecciona del grupo que consiste en: bromo, cloro, yodo, -OH, -OSO<sub>2</sub>R, -N(R)<sub>2</sub>, -N(R)<sub>3</sub><sup>+</sup>, -P(R)<sub>3</sub><sup>+</sup>, guanidina, guanidinio y amidina sustituidos. En determinadas realizaciones, en compuestos de fórmulas D14-D18, Q' es hidroxilo. En determinadas realizaciones, para compuestos de fórmulas D14-D18, Q' es bromo. En determinadas realizaciones, para compuestos de fórmulas D14-D18, Q' es una guanidina. En determinadas realizaciones, para compuestos de fórmulas D14-D18, Q' es TBD. En determinadas realizaciones, para compuestos de fórmulas D14-D18, Q' es [N-metil TBD]<sup>+</sup>. En determinadas realizaciones, para compuestos de fórmulas D14-D18, Q' es trialquilamonio.

En determinadas realizaciones, para compuestos de fórmulas D14-D18, R<sup>26</sup> se selecciona del grupo que consiste en: -H, halógeno, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *sec*-butilo y *t*-butilo. En determinadas realizaciones, para compuestos de fórmulas D14-D18, R<sup>26</sup> es *t*-butilo.

20 En determinadas realizaciones, para compuestos de fórmulas D14-D18, *n* es un número entero entre 1 y 6. En determinadas realizaciones, para compuestos de fórmulas D14-D18, *n* es un número entero entre 2 y 5. En determinadas realizaciones, para compuestos de fórmulas D14-D18, *n* es 3 o 4.

### Ejemplos

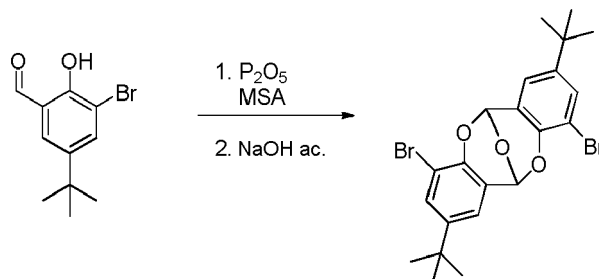
Ejemplo 1



25 Se agitó una mezcla de 5-terc-butil-2-hidroxi-3-yodobenzaldehído (8,5 g, 28,1 mmol) y reactivo de Eaton (7,5% p/p, 30 ml) a temperatura ambiente durante 2,5 h. La mezcla de reacción se añadió gota a gota a una disolución fría (0 - 5°C) de NaOH (24 g, 600 mmol) en agua (45 ml). Una vez completada la adición, el sólido que se formó se recogió por filtración a vacío y la torta del filtro se lavó bien con agua (3 x 30 ml). Se obtuvo el dímero anhidro como un polvo de color tostado después del secado (5,4 g, 65%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,27 (s, 18 H), 6,37 (s, 2H), 7,32 (d, 2H, J = 2,2 Hz), 7,71 (d, 2H, J = 2,2 Hz).

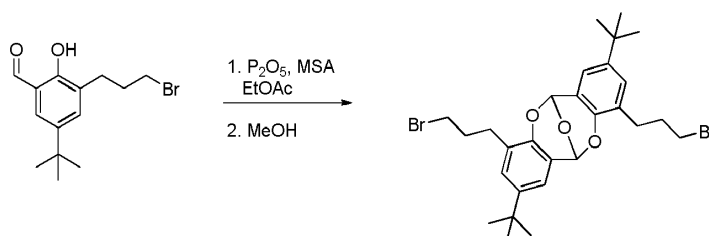
30

## Ejemplo 2



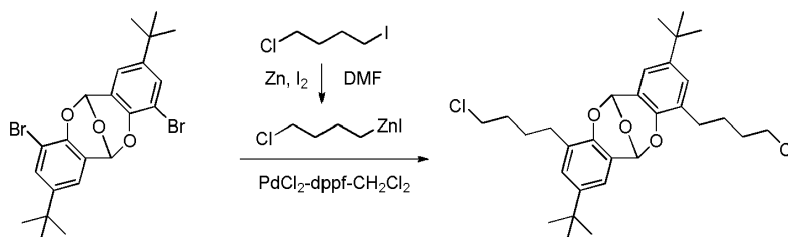
5 Se agitó una mezcla de 5-terc-butil-3-bromo-2-hidroxibenzaldehído (5 g, 19,4 mmol) y reactivo de Eaton (7,5% p/p, 20 ml) a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se añadió gota a gota a una disolución fría (0-5°C) de NaOH (16 g, 400 mmol) en agua (35 ml). Una vez completada la adición, el sólido que se formó se recogió por filtración a vacío y la torta del filtro se lavó bien con agua (3 x 30 ml). Se obtuvo el dímero anhidro como un polvo de color tostado con rendimiento cuantitativo después del secado (4,83 g, 100%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,27 (s, 18 H), 6,42 (s, 2H), 7,30 (d, 2H, J = 2,2 Hz), 7,51 (d, 2H, J = 2,2 Hz).

## Ejemplo 3



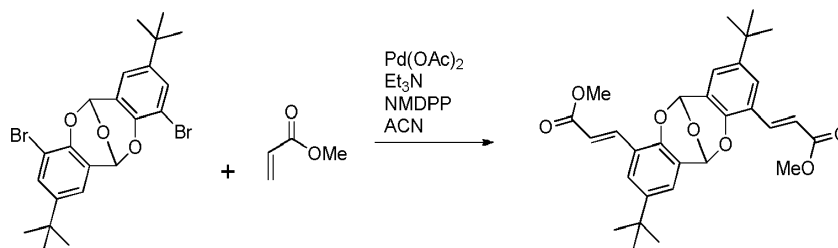
10 A una disolución de 5-terc-butil-3-(3-bromopropil)-2-hidroxibenzaldehído (5 g, 16,8 mmol) en EtOAc (9 ml) se le añadió reactivo de Eaton (5,5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 65 C durante 4,5 h y luego se enfrió hasta 0-5°C. Se le añadió MeOH frío (10 ml) y se filtró la suspensión resultante. La torta del filtro se lavó con MeOH frío (2 x 10 ml) y la torta del filtro se secó para proporcionar el dímero anhidro como un polvo blanco (3,25 g, 67%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,27 (s, 18 H), 2,07 (m, 2H), 2,71 (m, 2H), 3,29 (m, 2H), 6,32 (s, 2H), 7,13 (d, 2H, J = 2,4 Hz), 7,15 (d, 2H, J = 2,4 Hz).

## Ejemplo 4



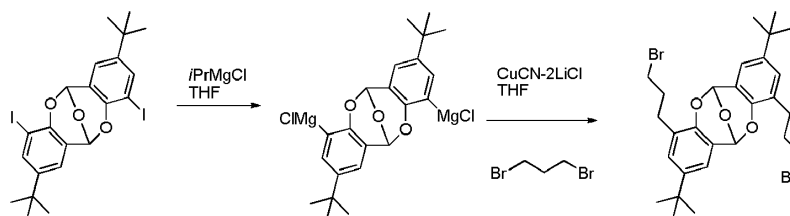
20 Se trató polvo de zinc (1,28 g, 19,6 mmol) suspendido en DMF (7 ml) con I<sub>2</sub> (0,21 g, 1 mmol) bajo nitrógeno a temperatura ambiente. Cuando se disipó el color rojo, la mezcla se calentó hasta 50°C y se le añadió una carga de 1-cloro-4-yodobutano (2 ml, 16,3 mmol). Después de dos horas, se añadieron el dímero anhidro de 5-terc-butil-3-bromo-2-hidroxibenzaldehído (2,3 g, 4,6 mmol) y PdCl<sub>2</sub>-dppf-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,37 g, 0,45 mmol). Se continuó el calentamiento a 60°C durante 17 h. Posteriormente, se añadió agua (20 ml) y se formó un precipitado. El material se recogió por filtración a vacío y se secó para proporcionar el producto deseado con alto rendimiento (2,18 g, 90%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,26 (s, 18 H), 1,65 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 2,58 (m, 2H), 3,49 (t, 2H, J = 6,5 Hz), 6,32 (s, 2H), 7,08 (d, 2H, J = 2,4 Hz), 7,12 (d, 2H, J = 2,4 Hz).

Ejemplo 5



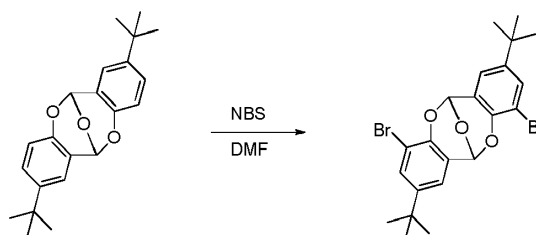
5 Se cargó un matraz con Pd(OAc)<sub>2</sub> (2,2 mg, 0,01 mmol), neomentildifenilfosfina (13 mg, 0,04 mmol), acrilato de metilo (55 mg, 0,64 mmol), Et<sub>3</sub>N (55 mg, 0,54 mmol) y el dímero anhidro de 5-terc-butil-3-bromo-2-hidroxi-benzaldehído (55 mg, 0,11 mmol). Los contenidos se suspendieron en ACN (1,25 ml) bajo N<sub>2</sub> y se calentaron a 95°C durante 14 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y la suspensión resultante se filtró. La torta del filtro se lavó con heptano (0,5 ml) y se secó para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco (42 mg, 0,083 mmol, 75%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,26 (s, 18 H), 3,82 (s, 6H), 6,41 (s, 2H), 6,57 (d, 2H, J = 16 Hz), 7,35 (d, 2H, J = 2,4 Hz), 7,50 (d, 2H, J = 2,4 Hz), 7,88 (d, 2H, J = 16 Hz).

10 Ejemplo 6



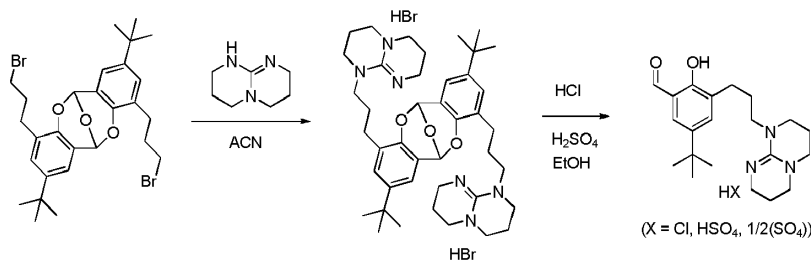
15 Se disolvió el dímero anhidro de 5-terc-butil-2-hidroxi-3-yodobenzaldehído (150 mg, 0,25 mmol) en THF (0,25 ml) y se trató con una disolución de iPrMgCl en THF (2 M, 0,66 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. En el transcurso de 0,5 h, se le añadió una disolución de CuCN·2LiCl en THF (1 M, 0,5 mmol) y la mezcla se dejó agitar otras 0,5 h. Se le añadió una carga de 1,3-dibromopropano (0,067 ml, 0,66 mmol) y la mezcla se calentó hasta 60°C. Después de 2 h, una alícuota de HPLC mostró la formación del producto deseado según se determinó por comparación con el cromatograma de HPLC de una muestra auténtica.

Ejemplo 7



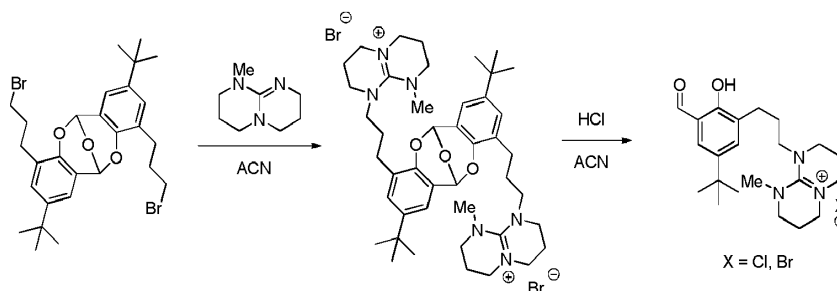
20 Se disolvió el dímero anhidro de 5-terc-butil-2-hidroxi-benzaldehído (630 mg, 1,9 mmol) y N-bromosuccinamida (665 mg, 3,7 mmol) en DMF (4 ml) a temperatura ambiente. Después de 3 h, la temperatura se aumentó gradualmente hasta 60°C. Se añadió más NBS (1,75 g, 9,7 mmol) a la reacción durante 7 h. La reacción se diluyó con agua y el precipitado que se formó se recogió por filtración a vacío y se lavó bien con agua. Después del secado, se obtuvo el producto deseado como un polvo (710 mg, 76%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,27 (s, 18H), 6,42 (s, 2H), 7,3 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 2,1 Hz, 2H).

Ejemplo 8



Se combinó el dímero anhidro de 5-terc-butil-3-(3-bromopropil)-2-hidroxibenzaldehído (1 g, 1,7 mmol) con 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno (TBD) (0,53 g, 3,8 mmol) en 10 ml de acetonitrilo. La mezcla se calentó hasta 65°C y se mantuvo durante 16 h. Entonces se lavó la disolución con hexanos (1 x 10 ml) y se concentró hasta un aceite. El aceite se recogió en EtOH y se trató con HCl 1 M (20 ml) a 65°C. Después de 1 h, se le añadió HCl conc. (2 ml). Después de 3 h, se le añadió H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc. (1 ml) y la reacción se agitó a 65°C durante otras 3 h. Luego se eliminó el disolvente y se añadió EtOAc para proporcionar una mezcla bifásica. La fase acuosa se ajustó hasta pH 7 con NaOH ac.. Las fases se separaron y la acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano. Los extractos orgánicos se concentraron para producir un aceite (1,22 g). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,23 (s, 9H), 1,89 (m, 4H), 1,99 (m, 2H), 2,69 (dd, J = 7,5, 8,9 Hz, 2H), 3,27 (m, 6H), 3,41 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,57 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 9,90 (s, 1H).

## Ejemplo 9

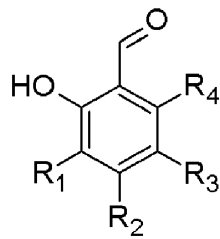


Se combinó el dímero anhidro de 5-terc-butil-3-(3-bromopropil)-2-hidroxibenzaldehído (0,5 g, 0,86 mmol) con 7-metil-1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno (MeTBD) (0,37 g, 2,6 mmol) en 1,5 ml de acetonitrilo. La mezcla se calentó hasta 70°C y se mantuvo durante 5 h. Entonces se dejó enfriar la reacción hasta temperatura ambiente durante la noche. Se le añadió HCl concentrado (0,8 ml, 9,9 mmol) y la mezcla se calentó en el intervalo de 50-65°C durante 8 h con una carga adicional de HCl conc. (0,4 ml, 4,9 mmol) después de 5 h. La reacción produjo el producto deseado como una disolución en HCl ac. y ACN. Espectro de masas de baja resolución (m/z): [M<sup>+</sup>] 372,3, [(2M-H)<sup>+</sup>] 743,0.

## REIVINDICACIONES

1. Un método que comprende las etapas de:

(a) proporcionar salicilaldehído o un derivado del mismo de la fórmula



5 en donde al menos uno de  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  es -H, y el resto se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en halógeno,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{Si}(\text{R}^y)_3$ ,  $-\text{SR}^y$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}^y$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^y$ ,  $-\text{NR}^y\text{C}(\text{O})\text{R}^y$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^y$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^y$ ,  $-\text{NCO}$ ,  $-\text{N}_3$ ,  $-\text{OR}^y$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^y)_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^y)_2$ ,  $-\text{NR}^y\text{C}(\text{O})\text{R}^y$ ,  $-\text{NR}^y\text{C}(\text{O})\text{OR}^y$ ; o un radical opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en  $\text{C}_{1-20}$  alifático;  $\text{C}_{1-20}$  heteroalifático; fenilo; un carbociclo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 8 miembros, un carbociclo policíclico aromático, parcialmente insaturado o saturado de 7-14

10 carbonos; un anillo de heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros que tiene de 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre; un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 8 miembros que tiene de 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre; un heterociclo saturado o parcialmente insaturado policíclico de 6 a 12 miembros que tiene de 1-5 heteroátomos

15 miembros que tiene de 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre; donde cada aparición de  $\text{R}^y$  es independientemente -H, o un radical opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en  $\text{C}_{1-6}$  alifático, heterocíclico de 3 a 7 miembros, fenilo, y arilo de 8 a 10 miembros, y donde dos o más grupos  $\text{R}^y$  adyacentes pueden tomarse juntos para formar un anillo de 5 a 12 miembros saturado, parcialmente insaturado o aromático opcionalmente sustituido que contiene de 0 a 4 heteroátomos;

20 b) formar un dímero anhidro del compuesto de salicilaldehído proporcionado, y

c) realizar una o más transformaciones químicas en el dímero anhidro, en donde la etapa de realizar una o más transformaciones químicas en el dímero anhidro comprende:

(i) una reacción de formación de enlaces carbono-carbono;

25 (ii) una reacción de formación de enlaces carbono-heteroátomo seleccionada de halogenación, oxidación, sililación, metalación; o

(iii) una o más reacciones químicas para manipular grupos funcionales ya presentes en el dímero;

30 en donde la una o más reacciones químicas se seleccionan de reducciones, oxidaciones, adiciones, protecciones, cicloadiciones, aminaciones, descarboxilación, halogenaciones, acoplamientos de enlace carbono-carbono catalizados por metales de transición, reacciones de clic o reacciones de metátesis de cierre de anillo; e

d) hidrolizar el dímero anhidro para proporcionar un derivado de salicilaldehído diferente del proporcionado en la etapa a).

2. El método de la reivindicación 1, que comprende las etapas de:

a) deshidratar un salicilaldehído para formar un dímero anhidro;

35 b) alquilar al menos un anillo aromático del dímero anhidro en una o más posiciones; e

c) hidrolizar el dímero anhidro alquilado para recuperar un derivado de salicilaldehído alquilado.

3. El método de la reivindicación 2, en donde la etapa de alquilación del anillo aromático comprende hacer reaccionar el dímero anhidro en condiciones de alquilación de Friedel Crafts.

40 4. El método de la reivindicación 3, en donde las condiciones de alquilación de Friedel Crafts comprenden hacer reaccionar el dímero anhidro con al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en: alquenos, alcoholes, haluros de alquilo, y mezclas de dos o más de estos en presencia de un promotor seleccionado del grupo que consiste en ácidos de Lewis y ácidos de protones.

5. El método de la reivindicación 2, en donde la alquilación se produce por igual en ambas moléculas de salicilaldehído que comprende el dímero anhidro, o

en donde la alquilación se produce en la posición del anillo aromático orto con respecto al grupo hidroxilo del salicilaldehído de partida, o:

- 5 en donde la alquilación se produce en la posición del anillo aromático para con respecto al grupo hidroxilo del salicilaldehído de partida, o:

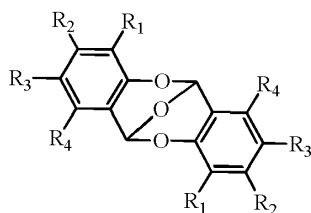
en donde la bis alquilación se produce en las posiciones del anillo aromático orto y para con respecto al grupo hidroxilo del salicilaldehído de partida.

- 10 6. El método de la reivindicación 2, en donde el método comprende una primera etapa de alquilación usando un primer reactivo de alquilación y una segunda etapa de alquilación usando un segundo reactivo de alquilación en donde el primer y segundo reactivos de alquilación son diferentes, preferiblemente en donde la primera etapa de alquilación introduce un sustituyente en la posición del arilo para con respecto al grupo hidroxilo fenol del salicilaldehído de partida y la segunda etapa de alquilación introduce un sustituyente diferente en la posición del arilo orto con respecto al grupo hidroxilo fenol del salicilaldehído de partida.

- 15 7. El método de la reivindicación 2, en donde el salicilaldehído de partida se sustituye en la posición del arilo orto con respecto al fenol y la etapa de alquilación introduce un sustituyente en la posición del arilo para con respecto al grupo hidroxilo fenol, o:

en donde el salicilaldehído de partida está sustituido en la posición del arilo para con respecto al fenol y la etapa de alquilación introduce un sustituyente en la posición del arilo orto con respecto al grupo hidroxilo fenol.

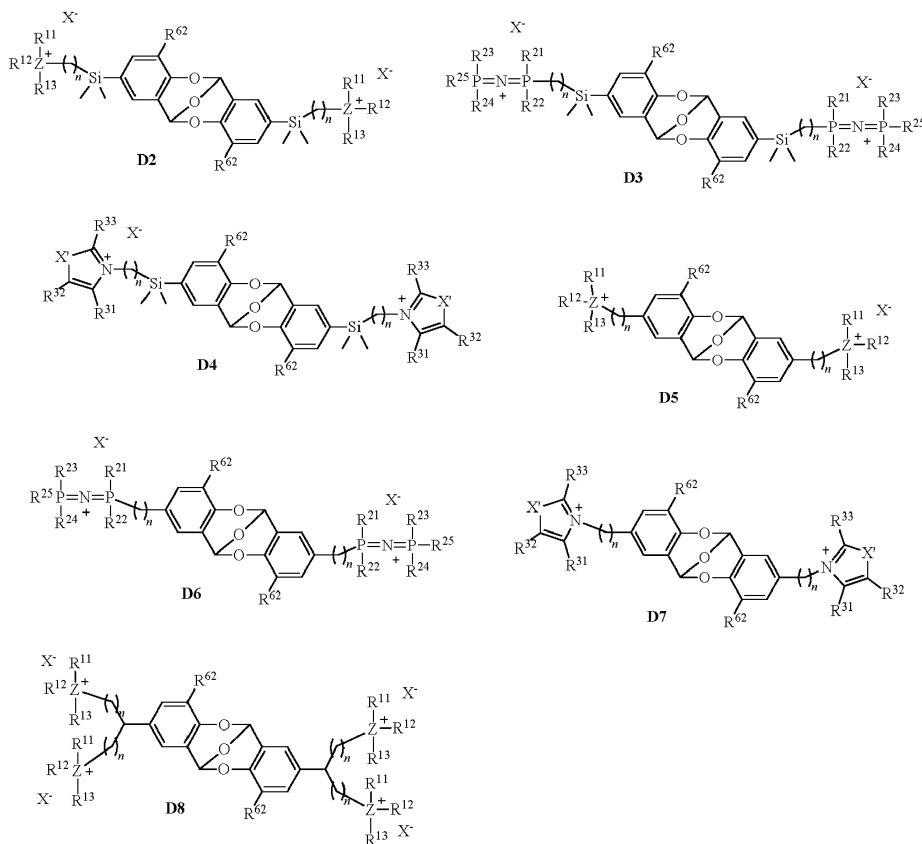
- 20 8. El método de la reivindicación 2, en donde el dímero anhidro formado en la etapa (a) de la reivindicación 2 tiene una fórmula:



- 25 en donde al menos uno de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> es -H, y el resto se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en halógeno, -NO<sub>2</sub>, -CN, -Si(R<sup>y</sup>)<sub>3</sub>, -SR<sup>y</sup>, -S(O)R<sup>y</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>y</sup>, -NR<sup>y</sup>C(O)R<sup>y</sup>, -OC(O)R<sup>y</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>y</sup>, -NCO, -N<sub>3</sub>, -OR<sup>y</sup>, -OC(O)N(R<sup>y</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>y</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>y</sup>C(O)R<sup>y</sup>, -NR<sup>y</sup>C(O)OR<sup>y</sup>; o un radical opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en C<sub>1-20</sub> alifático; C<sub>1-20</sub> heteroalifático; fenilo; un carbociclo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 8 miembros, un carbociclo policíclico aromático, parcialmente insaturado o saturado de 7-14 carbonos; un anillo de heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros que tiene de 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre; un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 8 miembros que tiene de 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre; un heterociclo saturado o parcialmente insaturado policíclico de 6 a 12 miembros que tiene de 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre; o un anillo de heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros que tiene de 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre; donde cada aparición de R<sup>y</sup> es independientemente -H, o un radical opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en C<sub>1-6</sub> alifático, heterocíclico de 3 a 7 miembros, fenilo, y arilo de 8 a 10 miembros, y donde dos o más grupos R<sup>y</sup> adyacentes pueden tomarse juntos para formar un anillo de 5 a 12 miembros saturado, parcialmente insaturado o aromático opcionalmente sustituido que contiene de 0 a 4 heteroátomos.

9. El método de la reivindicación 8, en donde R<sub>3</sub> es H en la etapa de deshidratación (a).
- 40 10. El método de la reivindicación 9, en donde R<sub>1</sub> en la etapa de deshidratación (a) se selecciona del grupo que consiste en C<sub>1-20</sub> alifático opcionalmente sustituido, y arilo opcionalmente sustituido.
11. El método de la reivindicación 10, en donde R<sub>1</sub> en la etapa de deshidratación (a) se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, t-butilo, isoamilo, terc-amilo, y fenilo sustituido.
- 45 12. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, en donde la alquilación en la etapa (b) cambia R<sub>3</sub> de -H a un grupo alifático opcionalmente sustituido.
13. El método de la reivindicación 12, en donde el grupo alifático opcionalmente sustituido introducido en R<sub>3</sub> se selecciona del grupo que consiste en C<sub>1-20</sub> alifático opcionalmente sustituido, y arilo opcionalmente sustituido.

14. El método de la reivindicación 1, en donde la etapa de realizar una o más transformaciones químicas en el dímero anhidro comprende una reacción de formación de enlaces carbono-carbono seleccionada de alquilación, arilaciones o acilaciones.
15. El método de la reivindicación 1, en donde la etapa de realizar una o más transformaciones químicas en el dímero anhidro comprende
- 5 (a) una reacción de formación de enlaces carbono-heteroátomo seleccionada de halogenación; o
- (b) una o más reacciones químicas para manipular grupos funcionales ya presentes en el dímero, en donde la una o más reacciones químicas se seleccionan de halogenaciones.
16. Un compuesto
- 10 (a) de una cualquiera de las fórmulas D2 a D8:



15 en donde

Z es nitrógeno o fósforo, en donde la carga formal sobre Z satisface los requisitos de valencia;

X es halógeno; ariloxilo C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>; ariloxilo C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub> que tiene uno o más restos funcionales seleccionados del grupo que consiste en halógeno, nitrógeno, oxígeno, silicio, azufre y fósforo; carboxilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>; carboxilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> que tiene uno o más restos funcionales seleccionados del grupo que consiste en halógeno, nitrógeno, oxígeno, silicio, azufre y fósforo;

20 alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>; alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> que tiene uno o más restos funcionales seleccionados del grupo que consiste en halógeno, nitrógeno, oxígeno, silicio, azufre y fósforo; alquilsulfonato C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>; alquilsulfonato C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> que tiene uno o más restos funcionales seleccionados del grupo que consiste en halógeno, nitrógeno, oxígeno, silicio, azufre y fósforo; amido C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>; o amido C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> que tiene uno o más restos funcionales seleccionados del grupo que consiste en halógeno, nitrógeno, oxígeno, silicio, azufre y fósforo;

25 R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup>, R<sup>23</sup>, R<sup>24</sup> y R<sup>25</sup> son cada uno independientemente hidrógeno; oxo; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> que tiene uno o más restos funcionales seleccionados del grupo que consiste en halógeno, nitrógeno, oxígeno, silicio, azufre y fósforo; alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>; alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> que tiene uno o más restos funcionales seleccionados del grupo que consiste en halógeno, nitrógeno, oxígeno, silicio, azufre y fósforo; alquilarilo C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>; alquilarilo C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub> que tiene uno o más restos funcionales seleccionados del grupo que consiste en halógeno, nitrógeno, oxígeno, silicio, azufre y fósforo;

30 fósforo; arilalquilo C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>; arilalquilo C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub> que tiene uno o más restos funcionales seleccionados del grupo que consiste en halógeno, nitrógeno, oxígeno, silicio, azufre y fósforo; o un radical metaloide de metal del grupo XIV

sustituido con hidrocarbilo, estando dos de R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> o dos de R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup>, R<sup>23</sup>, R<sup>24</sup> y R<sup>25</sup> opcionalmente fusionados para formar una estructura puenteada;

- 5 R<sup>31</sup>, R<sup>32</sup> y R<sup>33</sup> son cada uno independientemente hidrógeno; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> que tiene uno o más restos funcionales seleccionados del grupo que consiste en halógeno, nitrógeno, oxígeno, silicio, azufre y fósforo; alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>; alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> que tiene uno o más restos funcionales seleccionados del grupo que consiste en halógeno, nitrógeno, oxígeno, silicio, azufre y fósforo; alquilarilo C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>; alquilarilo C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub> que tiene uno o más restos funcionales seleccionados del grupo que consiste en halógeno, nitrógeno, oxígeno, silicio, azufre y fósforo; arilalquilo C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>; arilalquilo C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub> que tiene uno o más restos funcionales seleccionados del grupo que consiste en halógeno, nitrógeno, oxígeno, silicio, azufre y fósforo; o un radical metaloide de metal del grupo XIV sustituido con hidrocarbilo, estando dos de R<sup>31</sup>, R<sup>32</sup> y R<sup>33</sup> opcionalmente fusionados para formar una estructura puenteada;

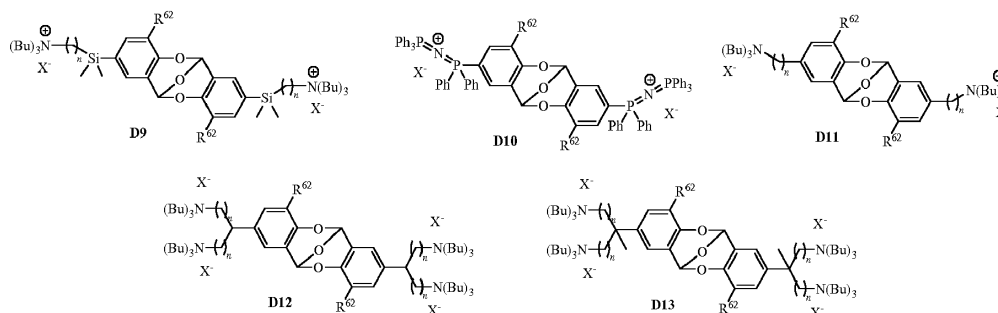
R<sup>62</sup> es hidrógeno, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo o *tert*-butilo;

*n* es desde 1 hasta 20;

X' es oxígeno, azufre o N-R; y

- 15 R es hidrógeno; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> que tiene uno o más restos funcionales seleccionados del grupo que consiste en halógeno, nitrógeno, oxígeno, silicio, azufre y fósforo; alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>; alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> que tiene uno o más restos funcionales seleccionados del grupo que consiste en halógeno, nitrógeno, oxígeno, silicio, azufre y fósforo; alquilarilo C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>; alquilarilo C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub> que tiene uno o más restos funcionales seleccionados del grupo que consiste en halógeno, nitrógeno, oxígeno, silicio, azufre y fósforo; arilalquilo C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>; arilalquilo C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub> que tiene uno o más restos funcionales seleccionados del grupo que consiste en halógeno, nitrógeno, oxígeno, silicio, azufre y fósforo; o

- 20 (b) de una cualquiera de las fórmulas D9 a D13



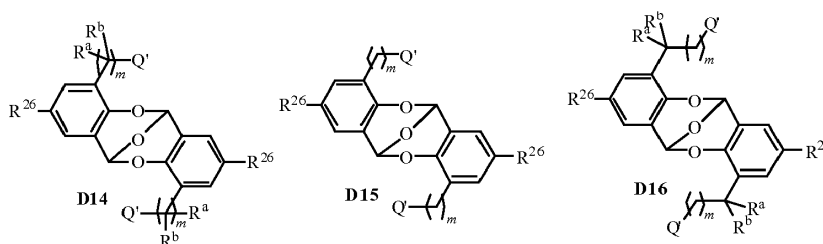
en donde

- 25 X es halógeno; ariloxilo C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>; ariloxilo C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub> que tiene uno o más restos funcionales seleccionados del grupo que consiste en halógeno, nitrógeno, oxígeno, silicio, azufre y fósforo; carboxilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>; carboxilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> que tiene uno o más restos funcionales seleccionados del grupo que consiste en halógeno, nitrógeno, oxígeno, silicio, azufre y fósforo; alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>; alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> que tiene uno o más restos funcionales seleccionados del grupo que consiste en halógeno, nitrógeno, oxígeno, silicio, azufre y fósforo; alquilsulfonato C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>; alquilsulfonato C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> que tiene uno o más restos funcionales seleccionados del grupo que consiste en halógeno, nitrógeno, oxígeno, silicio, azufre y fósforo;
- 30 amido C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> o amido C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> que tiene uno o más restos funcionales seleccionados del grupo que consiste en halógeno, nitrógeno, oxígeno, silicio, azufre y fósforo;

R<sup>62</sup> es hidrógeno, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo o *tert*-butilo; y

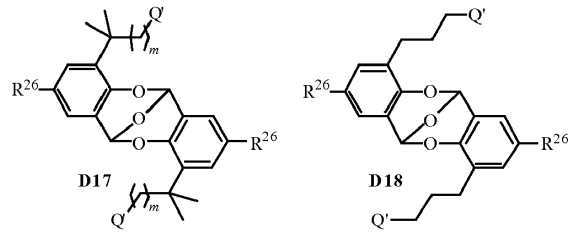
*n* es desde 1 hasta 20; o

- (c) de una cualquiera de las fórmulas D14 a D18:



35





en donde,

$R^{26}$  se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno,  $C_{1-20}$  alifático opcionalmente sustituido y arilo opcionalmente sustituido;

- 5  $R^a$  y  $R^b$  se seleccionan, independientemente cada vez que aparecen, del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y  $C_{1-4}$  alifático opcionalmente sustituido;

$Q'$  se selecciona del grupo que consiste en: halógeno, hidroxilo, éster sulfonato, un grupo funcional que contiene nitrógeno neutro o catiónico, y un grupo funcional que contiene fósforo neutro o catiónico; y

$m$  es desde 1 hasta 10.

- 10 17. Un dímero anhidro de un salicilaldehído seleccionado de:

