

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 388 965**

(21) Número de solicitud: 201100340

(51) Int. Cl.:
C07D 307/58 (2006.01)

(12)

SOLICITUD DE PATENTE

A1

(22) Fecha de presentación: **24.03.2011**

(43) Fecha de publicación de la solicitud: **22.10.2012**

(43) Fecha de publicación del folleto de la solicitud:
22.10.2012

(71) Solicitante/s:
**APOTEKNOS PARA LA PIEL S.L.
PARQUE CIENTÍFICO DE MADRID
C/ SANTIAGO GRISOLIA 2
28760 TRES CANTOS, MADRID, ES**

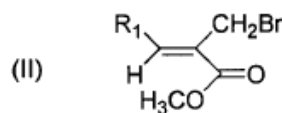
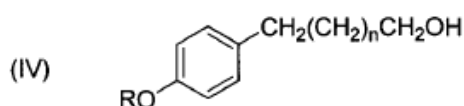
(72) Inventor/es:
**PIVEL RANIERI, JUAN PABLO;
FERRER CUESTA, JUAN MANUEL;
NOVELLA ROBISCO, JOSÉ LUIS;
ÁLVAREZ-BUILLA GÓMEZ, JULIO y
MATIA MARTÍN, M^a PAZ**

(74) Agente/Representante:
García-Cabrerizo y del Santo, Pedro

(54) Título: **PROCEDIMIENTO PARA LA SÍNTESIS DE LACTONAS DERIVADAS DEL ÁCIDO P-HIDROXIFENIL PROPIÓNICO MEJORADO.**

(57) Resumen:

La presente invención se refiere a mejoras a la patente principal P201001288 por Procedimiento para la síntesis de lactonas derivadas del ácido p-hidroxifenil propiónico, donde el procedimiento mejorado incluye las siguientes etapas:
a) Oxidación del compuesto de fórmula (IV), o el correspondiente de la serie naftil, donde n puede tomar valores 1, 2 y 3 y R puede ser H o CH₃ en presencia de SO₃⁻ piridina, a 0°C y en una mezcla de disolventes DMSO / diclorometano,
b) Tratamiento del producto obtenido en la etapa anterior con el derivado bromado (II) en presencia de un metal y un disolvente o mezcla de disolventes.



DESCRIPCION

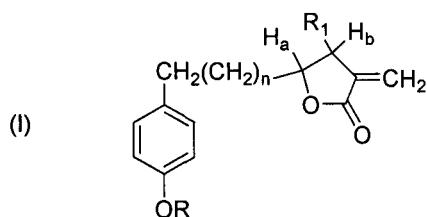
**MEJORAS A LA PATENTE PRINCIPAL N° P201001288 POR "PROCEDIMIENTO
PARA LA SÍNTESIS DE LACTONAS DERIVADAS DEL ÁCIDO *p*-HIDROXIFENIL
PROPIÓNICO"**

5

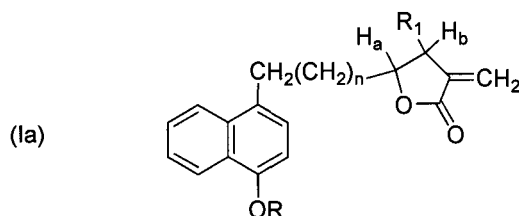
Sector técnico de la invención

La presente invención se refiere a un procedimiento mejorado para la preparación de lactonas derivadas del ácido *p*-hidroxifenil propiónico, de fórmula (I) y (Ia)

10



15



20 donde *n* puede tomar valores 1, 2 y 3; *R* puede ser H ó CH₃ y *R*₁ puede ser H ó CH₃ y donde los protones *H*_a y *H*_b pueden tener una configuración relativa *cis* (diastereoisómero *cis*) ó *trans* (diastereoisómero *trans*).

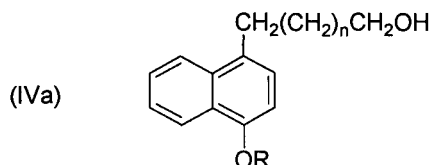
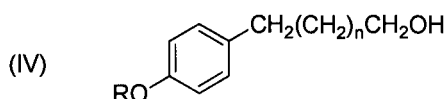
Antecedentes de la invención

25 Con fecha 06-10-2010, se presentó la invención denominada "Procedimiento para la síntesis de lactonas derivadas del ácido *p*-hidroxifenil propiónico", bajo el número de solicitud P 201001288 y del mismo solicitante que la memoria de adición que aquí se presenta.

30 En dicha solicitud de patente se reivindica un procedimiento para la obtención de mezclas de diastereoisómeros *cis/trans* de fórmula (I) o bien mezclas de diastereoisómeros *cis/trans* de fórmula (Ia), donde dicho procedimiento comprende las dos etapas siguientes:

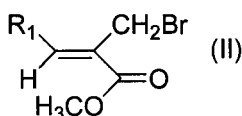
a) Oxidación del compuesto de fórmula (IV), o el correspondiente de la serie naftil (IVa), en presencia de cloruro de oxalilo y dimetilsulfóxido en diclorometano a -78°C (oxidación de Swern),

35



donde n puede tomar valores 1,2 y 3 y R puede ser H ó CH₃

- 10 b) Tratamiento del producto obtenido en la etapa anterior con el derivado bromado (II) en presencia de un metal y un disolvente o mezcla de disolventes



donde R₁ puede ser H ó CH₃

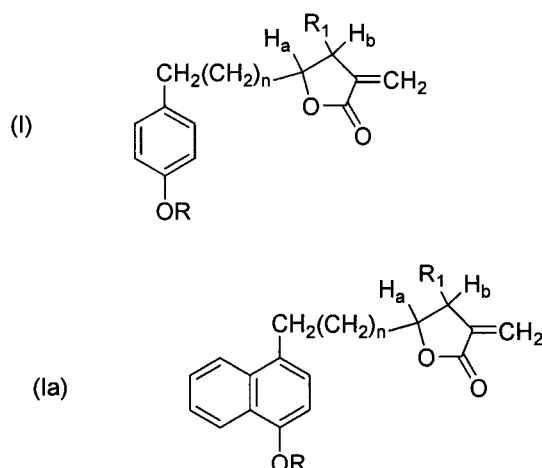
- Además, dependiendo del metal utilizado en la última etapa de reacción (etapa b)) es posible obtener mezclas muy enriquecidas en uno u otro diastereoisómero, con relaciones diastereoméricas alrededor de 95:5. Así, cuando esta etapa de reacción
- 20 tiene lugar en presencia de estaño (Sn⁰) y ácido acético en agua/éter etílico (1:1) a reflujo, se obtiene el isómero *cis* mayoritariamente, en una proporción *trans/cis* 5:95, mientras que cuando se lleva a cabo en presencia de cinc (Zn⁰) en una mezcla de cloruro amónico saturado y tetrahidrofurano (THF) a temperatura ambiente, el mayoritario es el *trans*, en proporción *trans/cis* de 95:5.

- 25 Este procedimiento puede ser mejorado, ya que, aunque la oxidación de Swern conduce al producto oxidado con rendimientos elevados y alta pureza, se trata de una reacción que presenta problemas de escalado. Es de gran importancia que la reacción sea escalable, ya que una de las principales aplicaciones de estos compuestos es su uso terapéutico en los procesos acompañados por una proliferación inadecuada de las
- 30 células del sistema inmune, por lo que el producto, para su uso terapéutico, debe ser preparado a gran escala.

- Las mejoras que se presentan en este documento implican unos perfeccionamientos que mejoran considerablemente las condiciones de escalado en lo que se refiere a rendimientos a gran escala, costes, tiempo y facilidad de operación. La mejora
- 35 consiste en un cambio en las condiciones y reactivos de la etapa de oxidación.

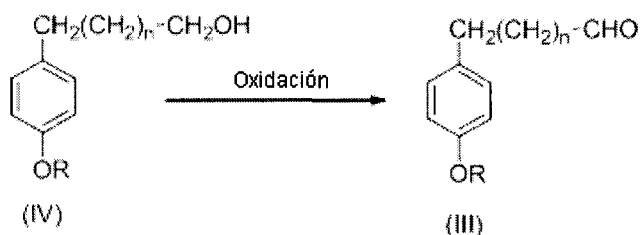
Descripción de la invención

En esta patente de adición se muestra la mejora realizada en el procedimiento para la obtención de mezclas de diastereoisómeros cis/trans de fórmula (I) o bien mezclas de diastereoisómeros cis/trans de fórmula (Ia).



Dicha mejora consiste en un cambio en las condiciones y reactivos en la etapa de oxidación (etapa (a)).

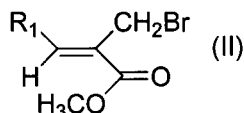
La etapa de oxidación, en la presente invención, se lleva a cabo a partir del producto (IV), o el correspondiente de la serie naftil (IVa), en presencia de SO₃-piridina en una mezcla de dimetilsulfóxido (DMSO) y diclorometano a 0°C. Esta reacción requiere un tiempo corto hasta su finalización (15 min. aprox) y conduce al producto de oxidación (III) ó el correspondiente de la serie naftil, que no precisan de purificación en columna.



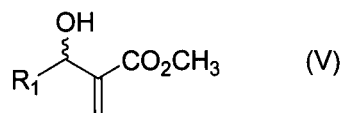
Este proceso en presencia de SO₃-piridina presenta importantes ventajas respecto a la oxidación de Swern:

- El coste de los reactivos es menor
- Menor tiempo de reacción
- El gasto energético es muy inferior, ya que no se trabaja a -78°C como en la oxidación de Swern, sino a 0°C. Por otra parte, es más complicado disponer industrialmente de reactores que trabajen a temperatura de -78°C que a 0°C
- El producto de oxidación obtenido no requiere de purificación por columna, por tanto se reduce el coste, así como el impacto ambiental. El producto resultante de la oxidación de Swern precisaba de purificación en columna cromatográfica.

5



10



15

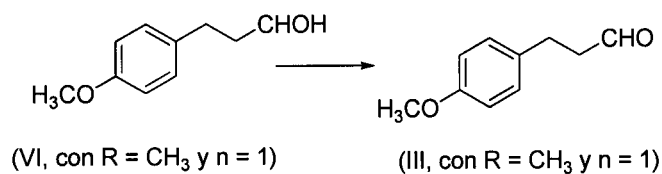
20

2.5

30

Ejemplo 1

Preparación de 3-(4-metoxifenil)-propanal a partir del 3-(4-metoxifenil)-propanol



5

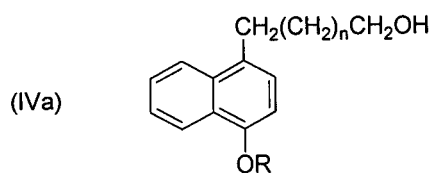
En un matraz de 1l y en atmósfera inerte se disuelve 3-(4-metoxifenil)-propanol (30 g, 0.18 mol) en una mezcla DMSO/CH₂Cl₂ 1:1 (344 ml) con agitación a 0°C. A continuación se añade SO₃-piridina (57,5 g, 0.36 mol) en tres porciones durante 5 min. Transcurridos 15 minutos, se comprueba por cromatografía de capa fina que la reacción

10 había finalizado. Se lava con una disolución de cloruro amónico saturado (3 x 300ml), con ácido clorhídrico (3 x 250 ml) y por último con una disolución saturada de cloruro sódico (2 x 300 ml). El combinado de fases orgánicas se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra a sequedad, obteniéndose 27 g (90%) de 3-(4-metoxifenil)-propanal con una pureza del 90%.

10

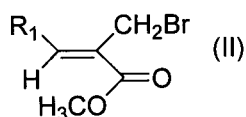


25



donde n puede tomar valores 1,2 y 3 y R puede ser H ó CH₃

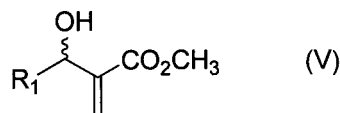
35



donde R_1 puede ser H ó CH_3

2.- Procedimiento para la obtención de mezclas de diastereoisómeros *cis/trans* según reivindicación 1, caracterizado porque en la etapa a) se utiliza el doble de moles de SO_3 -piridina que de compuesto de fórmula (IV), o (IVa).

- 5 3.- Procedimiento para la obtención de mezclas de diastereoisómeros *cis/trans* según reivindicación 1, caracterizado porque el derivado bromado (II) se obtiene por reacción del alcohol (V) de fórmula:



10

con bromuro de litio en presencia de Amberlyst® 15 y acetonitrilo como disolvente.

4.- Procedimiento para la obtención de mezclas de diastereoisómeros *cis/trans* según reivindicación 1, donde el metal utilizado en la etapa b) es seleccionado entre cinc en estado de oxidación (0) (Zn^0) y estaño en estado de oxidación (0) (Sn^0).

- 15 5.- Procedimiento para la obtención de mezclas de diastereoisómeros *cis/trans* según reivindicación 4 donde el metal utilizado en la etapa b) es Zn^0 en una mezcla de disolventes compuesta por cloruro amónico acuoso saturado y tetrahidrofurano (THF), obteniéndose el isómero *trans* mayoritariamente, en proporción *trans/cis* de 95:5.

- 20 6.- Procedimiento para la obtención de mezclas de diastereoisómeros *cis/trans* según reivindicación 5 donde la relación molar entre el Zn^0 y el derivado bromado (II) es 1:1.

7.- Procedimiento para la obtención de mezclas de diastereoisómeros *cis/trans* según reivindicación 4 donde el metal utilizado en la etapa b) es Sn^0 en una mezcla de disolventes compuesta por agua y eter etílico y en presencia de ácido acético, obteniéndose el isómero *cis* mayoritariamente, en una proporción *trans/cis* 5:95,

- 25 8.- Procedimiento para la obtención de mezclas de diastereoisómeros *cis/trans* según reivindicación 7 donde la relación molar entre el Sn^0 y el derivado bromado (II) es 1:1.

9.- Procedimiento para la obtención de mezclas de diastereoisómeros *cis/trans* según reivindicación 1, en el que R_1 representa un grupo metilo y R representa otro grupo metilo.

30



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 201100340

②② Fecha de presentación de la solicitud: 24.03.2011

③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: **C07D307/58** (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	EP 1 284263 A1 (C ONDEJO SU PERIOR D E I NVESTIGACIONES CIENTIFICAS) 1 9.02.2003, reivindicaciones; diagramas 1 y 2, página 16.	1-9

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
16.01.2012

Examinador
M. P. Fernández Fernández

Página
1/4

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07D

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, CAS, REGISTRY

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 05.12.2011

Declaración**Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)**

Reivindicaciones 1-9
Reivindicaciones

SI
NO

Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)

Reivindicaciones 1-9
Reivindicaciones

SI
NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	EP 1 284263 A1 (C ONDEJO SU PERIOR D E INVESTIGACIONES CIENTIFICAS)	19.02.2003

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La presente solicitud describe mejoras a la patente principal 201001288.

La solicitud se refiere a un procedimiento de síntesis de lactonas derivadas del ácido p-hidroxifenil propiónico, con predominio mayoritario de uno de los diastereoisómeros cis/trans, de fórmulas (I) o (IIa) (reivindicación 1) que comprende las dos etapas siguientes:

- oxidación de los alcoholes de fórmulas (IV) o (IVa) a los correspondientes aldehídos utilizando SO₃/piridina
- reaccionar el producto obtenido con el derivado bromado de fórmula (II), en presencia de un metal (Zn o Sn).

El documento D1 divulga un procedimiento para obtener los compuestos de fórmula (I) de la solicitud (ver fórmula (I) de la reivindicación 1 de D1) según los diagramas 1 y 2 (ver páginas 7 y 8 de D1), el procedimiento consiste en la reacción del 3-(4-metoxifenil) propanal con 2-bromometil-2-propenoato de metilo (ver página 16 de D1); el procedimiento descrito en la solicitud se diferencia del procedimiento divulgado en D1 en la obtención del aldehído a partir del alcohol correspondiente (etapa a), en D1 se utiliza como oxidante clorocromato de piridinio (página 12 de D1 párrafo 0045), en el procedimiento descrito en la solicitud se utiliza SO₃/piridina en dimetilsulfóxido/diclorometano, este reactivo da lugar a mayores rendimientos y ventajas en cuanto a su escalado a escala industrial. Además, este procedimiento presenta la ventaja de poder obtener mayoritariamente el diastereoisómero cis o el trans, según que la reacción se lleve a cabo en presencia de cinc o de estaño (etapa b).

En consecuencia se deduce que el procedimiento de la solicitud presenta novedades no previstas en el estado de la técnica, por lo que se considera que las reivindicaciones 1-9 de la solicitud tienen novedad y actividad inventiva, según lo previsto en los Art. 6.1 y 8.1 de la Ley de Patentes 11/1986.