



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 342 319**

51 Int. Cl.:

C07D 413/12 (2006.01) **C07D 263/58** (2006.01)
A61K 31/423 (2006.01) **A61P 3/06** (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01) **A61P 9/00** (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01) **A61P 29/00** (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06746983 .3**

96 Fecha de presentación : **30.05.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1887005**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **13.02.2008**

54 Título: **Procedimiento para la producción de compuestos para activar PPAR ópticamente activos.**

30 Prioridad: **31.05.2005 JP 2005-159261**
16.06.2005 JP 2005-176663

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
05.07.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
05.07.2010

73 Titular/es: **KOWA Co., Ltd.**
6-29, Nishiki 3-chome
Naka-ku, Nagoya-shi, Aichi 460-8625, JP

72 Inventor/es: **Yamazaki, Yukiyoishi;**
Araki, Takaaki;
Koura, Minoru y
Shibuya, Kimiyuki

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 342 319 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

Procedimiento para la producción de compuestos para activar PPAR ópticamente activos.

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un método para producir un compuesto que activa PPARs (receptores activados por proliferador peroxisoma) y que es un fármaco útil para prevenir y/o tratar enfermedades entre las que se incluyen hiperlipidemia, arteriosclerosis y diabetes; y a un método para obtener un producto intermedio de producción para su obtención.

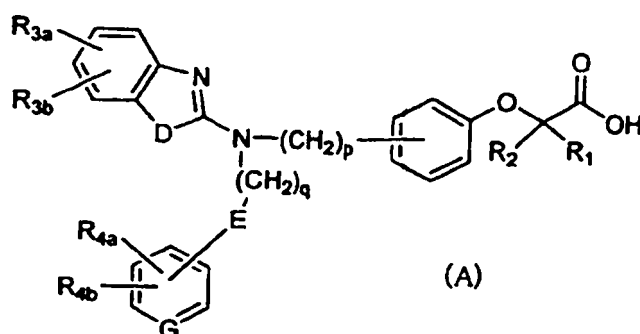
Los PPARs son conocidos como una familia de receptores nucleares y han sido identificados ya tres subtipos de los mismos (α , γ , δ) (Documentos no patente 1 a 5). Entre dichos tres subtipos, PPAR α se expresa principalmente en el hígado y se sabe que es activado por un plastificante o un fármaco de tipo fibrato como Wy 14643 o un producto farmacéutico disponible en el comercio, v.g., clofibrato, fenofibrato, bezafibrato o gemfibrozil (documentos no patente 6 y 7).

En los mamíferos, se sabe que la activación de PPAR α promueve la oxidación β de ácidos grasos y reduce el nivel de triglicéridos en la sangre; y en los seres humanos, se sabe que descienden los niveles de lípidos en la sangre, como por ejemplo el nivel de colesterol de lipoproteína de baja densidad (LPD) y el nivel de colesterol de lipoproteína de densidad muy baja (VLDL). Por consiguiente, el agente activador de PPAR α se considera como un fármaco útil para prevenir y/o tratar enfermedades como hiperlipidemia. Por otra parte, el agente de activación de PPAR α , que aumenta el nivel de colesterol de lipoproteína de alta densidad y, en los vasos sanguíneos suprime la expresión de VCAM-1 (un tipo de factor de adherencia celular), se considera como útil para prevenir y/o tratar enfermedades como arteriosclerosis y para prevenir y/o tratar enfermedades como diabetes, enfermedades inflamatorias y enfermedades del corazón (documentos no patente 5 y 7 a 14).

Se ha descrito que la activación de PPAR γ en los seres humanos causa efectos negativos al aumentar la cantidad de grasa y el peso corporal, y causando obesidad (documento no patente 13). Se han registrado también estudios recientemente según los cuales es posible que un antagonista de PPAR γ mejore la resistencia a la insulina (documentos no patente 14 a 16). Un documento describe que la activación de PPAR δ causa la acumulación de lípidos (documento no patente 17). Por lo tanto, un activador selectivo de PPAR α que presente baja actividad de PPAR γ y PPAR δ se considera como un agente prometedor para la prevención y/o tratamiento de estados patológicos entre los que se incluyen hiperlipidemia, arteriosclerosis, diabetes, complicaciones de la diabetes, inflamación y enfermedades del corazón, sin entrañar obesidad ni aumentar el peso corporal.

En tales circunstancias, los autores de la presente invención han observado anteriormente que los compuestos representados por la fórmula (A):

[F1]

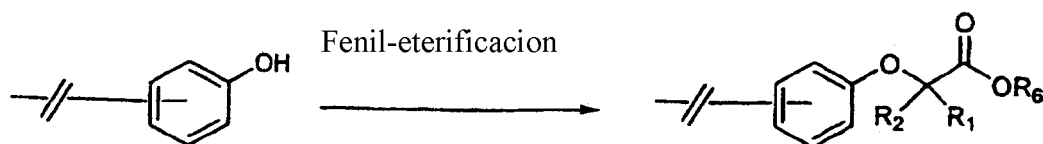


(en la que R₁ y R₂, que pueden ser idénticos o diferentes entre sí, representan cada uno de ellos un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, o un grupo etilo; R_{3a}, R_{3b}, R_{4a}, y R_{4b}, que pueden ser idénticos o diferentes entre sí, representan cada uno de ellos un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo de C₁-C₄, un grupo trifluorometilo, un grupo alcoxi de C₁-C₄, un grupo dialquil(C₁-C₄)amino, un grupo alquil(C₁-C₄)sulfonilo, un grupo alquil(C₁-C₄)sulfonilo, un grupo alquil(C₁-C₄)sulfonilo, o un grupo alquil(C₁-C₄)tio, pudiendo estar unidos R_{3a} y R_{3b} entre sí para formar un grupo alquilendioxi, o pudiendo estar unidos R_{4a} y R_{4b} entre sí para formar un grupo alquilendioxi; D representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, o N-R₅ (representando R₅ un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C₁-C₄, un grupo alquil(C₁-C₄) sulfonilo o un grupo alquiloxi (C₁-C₄)carbonilo), E representa un átomo de oxígeno, un grupo S(O)_t (siendo t un entero comprendido entre

0 y 2), un grupo carbonilo, un grupo carbonilamino, un grupo aminocarbonilo, un grupo sulfonilamino, o un grupo aminosulfonilo; G representa CH o N; p es un entero comprendido entre 1 y 6; y q es un entero comprendido entre 2 y 6) y sales de los mismos, activan selectivamente PPAR α , y por lo tanto son útiles para la prevención y/o tratamiento, sin entrañar obesidad ni aumentar el peso corporal, de estados patológicos entre los que se incluyen hiperlipidemia, arteriosclerosis, diabetes, complicaciones de la diabetes, inflamación y enfermedades del corazón, y han registrado la solicitud de patente (documento de patente 1).

La fracción de éter fenílico del compuesto representado por la fórmula (A) se puede producir a través de la fenil-eterificación de la forma fenol correspondiente, tal como se indica a continuación. El documento de patente 1 describe los siguientes procedimientos aplicables: 1) fenil-eterificación en la que se hace reaccionar la forma fenol con éster de ácido 2-halocarboxílico en presencia de una base (etapas de reacción A-1, B-2, C-3, D-1, y E-3); 2) fenil-eterificación en la que se transforma el grupo OH de un éster de ácido 2-hidroxicarboxílico (v.g., mesilato o tosilato) en un grupo saliente, como por ejemplo un grupo metanosulfonilo o un grupo p-toluensulfonilo, y se hace reaccionar el producto con una forma fenol en presencia de una base (etapas de reacción F-4 y J-4); y 3) reacción de Mitsunobu en la que se emplea la forma fenol y un éster de ácido 2-hidroxicarboxílico.

[F2]



En la fórmula anterior, R₁ y R₂ tienen los mismos significados que se han definido antes; y R₆ representa un grupo, como por ejemplo alquilo de C₁-C₄.

Documento de patente 1: WO 05/23777 panfleto.

Documento no patente 1: Nature, 347, 645-650, 1990.

Documento no patente 2: Cell, 68 pp. 879-887, 1992.

Documento no patente 3: Cell, 97, pp 161-163, 1999.

Documento no patente 4: Biochim. Biophys. Acta., 1302, pp. 93-109, 1996.

Documento no patente 5: Journal of Medicinal Chemistry, 43, pp. 527-550, 2000.

Documento no patente 6: Journal of the National Cancer Institute, 90, 1702-1709, 1998.

Documento no patente 7: Current Opinion in lipidology, 10, pp. 245-257, 1999.

Documento no patente 8: Journal of Atherosclerosis and Thrombosis, 3, pp. 81-89, 1996.

Documento no patente 9: Current Pharmaceutical Design, 3, pp. 1-14, 1997.

Documento no patente 10: Current Opinion in Lipidology, 10, pp. 151-159, 1999.

Documento no patente 11: The Lancet, 354, pp. 141-148, 1999.

Documento no patente 12: Journal of Cardiovascular Risk, 8, pp. 195-201, 2001.

Documento no patente 13: the Lancet, 349, pp. 952, 1997-

Documento no patente 14: Proc. Natl. Acad. Sci. 96, pp. 6102-6106, 1999.

Documento no patente 15: The Journal of Biological Chemistry, 275, pp. 1873-1877, 2000.

Documento no patente 16: J. Clin. Invest., 108, 1001-1013, 2001.

Documento no patente 17: Proc. Natl. Acad. Sci., 99, pp. 303-308, 2002.

Descripción de la invención

Problemas que se resuelven con la presente invención

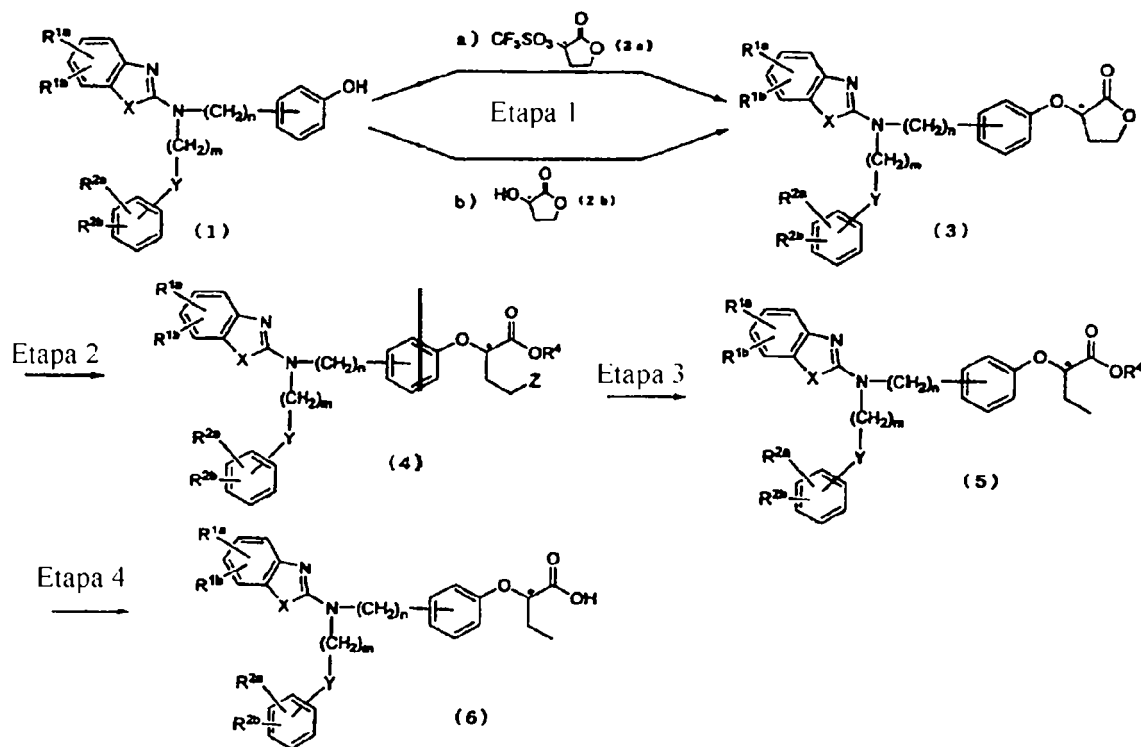
Uno de los objetos de la presente invención consiste en proporcionar un compuesto de ácido butírico ópticamente activo incluido en la fórmula (A) antes mencionada. Otro objeto consiste en proporcionar un proceso para obtener un producto intermedio para el mismo en un alto rendimiento y una alta pureza.

Medios para resolver los problemas

Los autores de la presente invención han realizado un exhaustivo estudio sobre un proceso de producción útil para obtener un compuesto de ácido butírico ópticamente activo representado por la fórmula (6), y han observado que el compuesto de fórmula (6) (que se puede denominar en adelante compuesto (6) aplicándose la misma regla a lo largo de toda la memoria descriptiva) se puede producir sin dañar la pureza óptica a través del siguiente esquema de reacción:

Específicamente, se fenil-eterifica trifluorometano sulfoniloxibutirolactona ópticamente activa (2a) con el compuesto (1) en presencia de una base, o se fenil-eterifica 2-hidroxibutirolactona ópticamente activa (2b) con el compuesto (1) en condiciones de reacción Mitsunobu, para producir así el compuesto (3) en un alto rendimiento y una alta pureza (etapa 1). Se abre el anillo de lactona del compuesto (3) para formar el compuesto (4) (etapa 2). Se deshalogena el compuesto (4) para formar el compuesto (5) (etapa 3), seguido de la desesterificación (etapa 4).

[F3]



(en la que R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} y R^{2b} que pueden ser idénticos o diferentes entre sí, representan cada uno de ellos un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo alquilo de C_1 - C_4 , un grupo trifluorometilo, un grupo alcoxi de C_1 - C_4 , un grupo dialquil(C_1 - C_4)amino, un grupo alquil(C_1 - C_4)sulfonilo, un grupo alquil(C_1 - C_4)sulfonilo, o un grupo alquiltio de C_1 - C_4 , pudiendo estar unidos R^{1a} y R^{1b} , entre sí para formar un grupo alquilenodioxo, o pudiendo estar unidos R^{2a} y R^{2b} entre sí para formar un grupo alquilendioxo; R^4 representa un grupo alquilo de C_1 - C_4 o un grupo aril(C_6 - C_{10})alquilo(C_1 - C_3); X representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, o $\text{N}-\text{R}^3$ (en donde R^3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C_1 - C_4); Y representa un átomo de oxígeno; un grupo $\text{S}(\text{O})_l$ (en el que l es un entero de 0 ó 2), un grupo carbonilo o un grupo carbonilamino; Z representa un átomo de halógeno; n es un entero de 1 a 6; m es un entero de 2 a 6; y el símbolo "*" representa configuración S ó R asimétrica).

En consecuencia, la presente invención se refiere a un proceso para producir el compuesto (3) caracterizado porque el proceso comprende la reacción del compuesto (1) con un 2-trifluorometanosulfoniloxibutirolactona ópticamente activa (2a) en presencia de una base o la reacción de 2-hidroxibutirolactona ópticamente activa (2b) en condiciones de reacción de Mitsunobu.

La presente invención se refiere asimismo a un proceso para producir el compuesto (4), caracterizado porque el proceso comprende la reacción del compuesto (1) con una 2-trifluorometano sulfoniloxibutirolactona ópticamente activa (2a) en presencia de una base o la reacción de 2-hidroxibutirolactona ópticamente activa (2b) en condiciones de reacción de Mitsunobu, para formar así el compuesto (3); y la reacción del compuesto (3) con un alcohol representado por R⁴-OH (teniendo R⁴ el mismo significado que se ha definido antes) y un agente de halogenación.

La presente invención se refiere también a un proceso para producir el compuesto (5), caracterizado porque el proceso comprende la reacción del compuesto (1) con una 2-trifluorometano sulfoniloxibutirolactona ópticamente activa (2a) en presencia de una base, o la reacción de 2-hidroxibutirolactona ópticamente activa (2b) en condiciones de reacción de Mitsunobu, para formar así el compuesto (3); la reacción del compuesto (3) con un alcohol representado por R⁴-OH (teniendo R⁴ el mismo significado que se ha definido antes) y un agente de halogenación, para formar así el compuesto (4); y un compuesto de deshalogenación (4).

La presente invención se refiere también a un proceso para producir el compuesto (6), caracterizado porque el proceso comprende la reacción del compuesto (1) con una 2-trifluorometano sulfoniloxibutirolactona ópticamente activa (2a) en presencia de una base o la reacción de 2-hidroxibutirolactona ópticamente activa (2b) en condiciones de reacción de Mitsunobu, para formar así el compuesto (3); la reacción del compuesto (3) con un alcohol representado por R⁴-OH (teniendo R⁴ el mismo significado que se ha definido antes) y un agente de halogenación, para formar así el compuesto (4); y un compuesto de deshalogenación (4) para formar así el compuesto (5); y un compuesto de desesterificación (5).

La presente invención se refiere también al compuesto (3).

La presente invención se refiere también al compuesto (4).

Efectos de la invención

El proceso de la presente invención da lugar a una producción en un alto rendimiento y una alta pureza óptica de un compuesto de ácido butírico ópticamente activo (6), que es un activador selectivo para PPAR α , y que sirve para prevenir y/o tratar, sin entrañar obesidad ni un aumento del peso corporal, de estados patológicos entre los que se incluyen hiperlipidemia, arteriosclerosis, diabetes, complicaciones de diabetes, inflamación y enfermedades del corazón, así como la obtención de un producto intermedio para ello.

Mejor modo de realización de la invención

A continuación, se describen ejemplos de sustituyentes preferibles de la presente invención representados por R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, y R^{2b} en las fórmulas (1), (3), (4), (5) y (6).

Entre los ejemplos de átomos de halógeno se incluyen un átomo de flúor y un átomo de cloro.

Entre los ejemplos de grupo alquilo de C₁-C₄ se incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo y n-butilo, prefiriéndose sobre todo metilo.

Entre los ejemplos de grupo alcoxi de C₁-C₄ se incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, y n-butoxi, prefiriéndose en particular metoxi.

Entre los ejemplos de grupo alquil(C₁-C₄)amino se incluyen dimetilamino, dietilamino y diisopropilamino, prefiriéndose en particular dimetilamino.

Entre los ejemplos de grupo alquil(C₁-C₄)sulfonilo se incluyen metilsulfonilo y etilsulfonilo, prefiriéndose en particular metilsulfonilo.

Entre los ejemplos de alquil(C₁-C₄)sulfonilo se incluyen metilsulfonilo y etilsulfonilo, prefiriéndose en particular metilsulfonilo.

Entre los ejemplos de grupo alquiltio de (C₁-C₄) se incluyen metiltio y etiltio, prefiriéndose en particular metiltio.

Entre los ejemplos de alquilendioxi, que se forma a través de la unión de R^{1a} y R^{1b} o la unión de R^{2a} y R^{2b}, se incluyen metilendioxi y etilendioxi, prefiriéndose en particular metilendioxi.

Entre los ejemplos de grupo alquilo de C₁-C₄ representado por R⁴ en las fórmulas (4) y (5) en la presente invención se incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y t-butilo, prefiriéndose en particular metilo y etilo. Entre los ejemplos de grupo aril(C₆-C₁₀)alquilo(C₁-C₃) representado por R⁴ en las fórmulas (4) y (5) en la presente invención se incluyen bencilo, fenetilo, fenilpropilo y naftiletilo, prefiriéndose en particular fenetilo.

ES 2 342 319 T3

Entre los ejemplos de átomo de halógeno representado por Z en la fórmula (4) de la presente invención se incluyen un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo. Entre ellos, se prefieren un átomo de bromo y un átomo de yodo, prefiriéndose en particular un átomo de yodo.

5 En las fórmulas (1), (3), (4), (5) y (6) de la presente invención, X representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o N-R³ (siendo R³ un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C₁-C₄), prefiriéndose un átomo de oxígeno. Y representa un átomo de oxígeno, y un grupo S(O)_l (siendo l un entero de 0 o 2, preferiblemente 2), un grupo carbonilo, un grupo carbonilamino, prefiriéndose un átomo de oxígeno.

10 En las fórmulas (1), (3), (4), (5) y (6) de la presente invención, n es un entero de 1 a 6, preferiblemente de 1 a 3, y m es un entero de 2 a 6, preferiblemente de 2 a 4, siendo particularmente preferible 2 ó 3.

Entre los compuestos representados por las fórmulas (1), (3), (4), (5) y (6) de la presente invención, se prefieren en particular los compuestos en los que R^{1a} y R^{1b} son cada uno de ellos un átomo de hidrógeno; uno entre R^{2a} y R^{2b} es un átomo de hidrógeno y el otro es un grupo metoxi; X e Y son cada uno de ellos un átomo de oxígeno; m es 3; y n es 1. Entre los compuestos representados por las fórmulas (4) y (5), son preferibles los compuestos en los que R⁴ es metilo, etilo, o fenetilo. Entre los compuestos representados por la fórmula (4), se prefieren sobre todo los compuestos en los que Z es un átomo de bromo o un átomo de yodo.

20 A continuación, se describirán las etapas de reacción incluidas en el proceso de la presente invención.

1. Etapa 1-a

25 En la etapa 1-a, se hace reaccionar una forma fenol (compuesto (1)) con una 2-trifluorometano sulfoniloxibutirolactona ópticamente activa (2a) en presencia de una base para la fenil-eterificación, para formar de este modo una forma lactona (compuesto (3)).

30 La reacción se lleva a cabo en un disolvente apropiado. Entre los ejemplos de disolventes preferibles se incluyen diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, acetonitrilo y propionitrilo. Entre ellos, se prefieren sobre todo diclorometano, cloroformo, acetonitrilo y propionitrilo, prefiriéndose en particular diclorometano y cloroformo.

35 Entre los ejemplos de bases se incluyen una base orgánica como piridina, trietilamina o diisopropiletilamina; y una base inorgánica como carbonato sódico, carbonato potásico; o carbonato de cesio. Entre ellas, se prefieren en particular trietilamina, diisopropiletilamina, carbonato sódico y carbonato potásico, prefiriéndose en particular trietilamina.

40 La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura comprendida entre 0°C y 50°C. La temperatura de reacción es preferiblemente de 10°C a 40°C, siendo particularmente preferible de 20°C a 30°C. El período de reacción es de 1 a 24 horas, preferiblemente de 2 a 6 horas.

Si se requiere, la reacción se lleva a cabo en una atmósfera de gas inerte, como por ejemplo argon o nitrógeno.

45 La 2-trifluorometanosulfoniloxibutirolactona (2a) ópticamente activa empleada en esta etapa es un compuesto nuevo que no ha sido descrito nunca en la bibliografía. El compuesto se puede producir a través de la reacción entre 2-hidroxibutirolactona ópticamente activa y cloruro de trifluorometanosulfonilo o anhídrido de ácido trifluorometanosulfónico, en presencia de una base en un disolvente (ver ejemplo de producción 1).

50 Entre los ejemplos del disolvente empleados en esta etapa se incluyen diclorometano, cloroformo y 1,2-dicloroetano, prefiriéndose diclorometano y cloroformo. Entre los ejemplos de bases se incluyen bases orgánicas, como piridina, picolina, lutidina, colidina, trietilamina y diisopropiletilamina. Entre ellas se prefieren piridina, lutidina y trietilamina, prefiriéndose en particular piridina y lutidina. La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura comprendida entre -78°C y 25°C. La temperatura de reacción es preferiblemente de -30°C a 10°C, siendo particularmente preferible entre -10°C y 0°C. El período de reacción es de 0,5 a 4 horas, preferiblemente de 0,5 a 1,5 horas.

2. Etapa 1-b

60 En la etapa 1-b, se hace reaccionar una forma fenol (compuesto (1)) con 2-hidroxibutirolactona ópticamente activa (2b) en condiciones de reacción Mitsunobu, para dar lugar así a una forma lactona (compuesto (3)).

65 La reacción de Mitsunobu es una reacción de deshidratación-condensación entre un alcohol y un reactivo nucleófilo en presencia de un reactivo azo y un reactivo con contenido en fósforo. Se lleva a cabo la reacción Mitsunobu en un disolvente apropiado. Entre los ejemplos de disolventes preferibles se incluyen tolueno, tetrahidrofurano, dioxano, éter terc-butil metílico, acetonitrilo, propionitrilo, N,N-dimetilformamida y N,N-dimetil-2-imidazolidinona. Entre ellos son más preferibles tolueno y tetrahidrofurano, prefiriéndose en particular tolueno.

ES 2 342 319 T3

Entre los ejemplos de reactivos con contenido en fósforo se incluyen trifenilfosfina, tri(o-tolil)fosfina, tri(p-fluorofenil)fosfina, tris(2,4,6-trimetoxifenil)fosfina, trimetilfosfina y tri(n-butil)fosfina, siendo preferible en particular trifenilfosfina.

Entre los ejemplos de reactivo azo se incluyen azodicarboxilato de dietilo (DEAD), azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD), azodicarboxilato de di-terc-butilo (DBAD), tetrametilazodicarboxamida (TMAD), tetraisopropilazodicarboxamida (TIPA), azodicarbonildipiperidina (ADDP), y dimetilhexahidrotetrazocinediona (DHTD). Entre ellos, se prefieren en particular, azodicarboxilato de dietilo, azodicarboxilato de diisopropilo, azodicarboxilato de di-terc-butilo, y tetrametilazodicarboxamida, prefiriéndose en particular azodicarboxilato de diisopropilo y azodicarboxilato de di-terc-butilo.

La reacción se puede realizar a una temperatura comprendida entre 0°C y 100°C. La temperatura de reacción es preferiblemente de 20°C a 60°C, siendo preferible en particular de 30°C a 50°C. El período de reacción es de 1 a 60 horas, preferiblemente entre 24 y 48 horas.

Si se requiere, se puede llevar a cabo la reacción en una atmósfera de gas inerte, como por ejemplo argón o nitrógeno.

En la reacción de Mitsunobu que se lleva a cabo en esta etapa, se puede utilizar cianometiltributilfosforano o cianometiltrimetilfosforano, en lugar del reactivo con contenido en fósforo o el reactivo azo antes mencionados.

Entre los ejemplos de disolvente empleado en esta etapa se incluyen tolueno, tetrahidrofurano, dioxano y éter terc-butil metílico. Entre ellos son preferibles tolueno y tetrahidrofurano. La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura comprendida entre 0°C y 100°C. La temperatura de reacción es preferiblemente de 20°C a 60°C, siendo particularmente preferible de 30°C a 50°C. El período de reacción es de 1 a 60 horas, preferiblemente de 24 a 48 horas.

Si se requiere, se puede llevar a cabo la reacción en una atmósfera de gas inerte, como por ejemplo argón o nitrógeno.

3. Etapa 2

En la etapa 2, se abre el anillo de lactona de una forma lactona (compuesto (3)), para obtener así una forma halógeno (compuesto (4)).

Es decir, la reacción entre el compuesto (3) y un alcohol R⁴-OH (teniendo R⁴ el mismo significado que se ha definido antes) y un reactivo de halogenación, para producir así el compuesto (4).

Entre los ejemplos de reactivos de halogenación se incluyen ácidos de Lewis, como por ejemplo halotrialquilsilano, tribromuro de boro y cloruro de aluminio. Entre ellos, se utiliza preferiblemente halotrialquil silano.

Entre los ejemplos de halotrialquilsilano se incluyen yodotrimetilsilano, bromotrimetilsilano y clorotrimetilsilano. Entre ellos, se prefieren yodotrimetilsilano y bromotrimetil silano, prefiriéndose en particular yodotrimetilsilano.

Entre los ácidos de Lewis, se utiliza preferiblemente tribromuro de boro.

Entre los ejemplos de alcohol R⁴-OH (teniendo R⁴ el mismo significado que se ha definido antes) se incluyen metanol, etanol, n-propanol, alcohol isopropílico, alcohol n-butílico, alcohol isobutílico, alcohol t-butílico, alcohol bencílico, alcohol fenético, alcohol fenil propílico, y alcohol naftilético. Entre ellos se prefieren metanol, etanol, y alcohol fenético.

La reacción en la que se emplean el halotrialquilsilano mencionado como agente de halogenación se puede llevar a cabo añadiendo la cantidad requerida de alcohol a una solución del compuesto (3) en disolvente, seguido de la adición de la cantidad necesaria de halotrialquilsilano.

El uso de diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, etc. como disolvente de reacción es preferible, prefiriéndose en particular diclorometano y cloroformo.

La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura comprendida entre 0°C y 50°C. La temperatura de reacción es preferiblemente de 10°C a 40°C, prefiriéndose en particular de 20°C a 30°C. El período de reacción es de 1 a 24 horas, preferiblemente de 3 a 12 horas.

La reacción en la que se emplea el ácido de Lewis mencionado como agente de halogenación puede llevarse a cabo haciendo reaccionar la cantidad necesaria de ácido de Lewis en una solución del compuesto (3) en disolvente, seguido de la reacción de la cantidad necesaria de alcohol.

Entre los ejemplos de disolvente de reacción se incluyen cloroformo, diclorometano y tetracloruro de carbono. Entre ellos, se prefieren cloroformo y diclorometano, prefiriéndose en particular diclorometano.

ES 2 342 319 T3

La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura comprendida entre -30°C y 50°C. La temperatura de reacción es preferiblemente de 0°C a 30°C. El período de reacción es de 1 a 24 horas, preferiblemente de 6 a 10 horas.

Si se requiere, se pueden llevar a cabo las reacciones en una atmósfera de gas inerte, como por ejemplo argón o nitrógeno.

4. Etapa 3

En la etapa 3, se deshalogena una forma halógeno (compuesto (4)) para producir así una forma éster (compuesto (5)).

Es decir, se hidrogenoliza el compuesto (4) con un catalizador de reducción en presencia o ausencia de una base, en virtud de lo cual se puede producir el compuesto (5).

Entre los ejemplos de disolventes empleados en la reacción se incluyen alcoholes como metanol, etanol, n-propanol, alcohol isopropílico, ésteres como acetato de metilo, acetato de etilo, y acetato de isopropilo y éteres como 1,4-dioxano. Entre ellos, son preferibles metanol, etanol, n-propanol, alcohol isopropílico y acetato de etilo, prefiriéndose en particular metanol y etanol.

Cuando está presente la base, entre los ejemplos de bases preferibles se incluyen bases orgánicas como trietilamina y diisopropiletil amina; y bases inorgánicas como hidrogen carbonato sódico y carbonato potásico. Entre ellas, se prefieren trietilamina, diisopropil etil amina y carbonato potásico, prefiriéndose en particular trietilamina.

Entre los ejemplos de catalizador de reducción se incluyen paladio-carbono, óxido de platino y negro de paladio, prefiriéndose paladio-carbono.

La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura comprendida entre 10°C y 50°C. La temperatura de reacción es preferiblemente de 20°C a 30°C. El periodo de reacción es de 1 a 12 horas, preferiblemente de 3 a 6 horas.

5. Etapa 4

En la etapa 4, se desesterifica la forma éster (compuesto (5)) para producir así un compuesto de ácido butírico ópticamente activo (compuesto (6)).

La desesterificación se puede llevar a cabo a través del método convencional, como por ejemplo hidrólisis o hidrogenolisis (reducción). La hidrólisis puede llevarse a cabo en cualquiera de las condiciones de reacción empleadas para la hidrólisis de éster. Por ejemplo, la hidrólisis se lleva a cabo en un disolvente como agua, un alcohol (v.g., metanol, etanol o propanol), un éter (v.g., tetrahidrofurano o dioxano), una cetona (v.g., acetona o metil etil cetona), o ácido acético o una mezcla de disolventes de los mismos, en presencia de una base inorgánica como hidróxido de litio, hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico, o carbonato potásico; un ácido mineral como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, o ácido bromhídrico; o un ácido orgánico como ácido p-toluensulfónico.

Generalmente, la reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 0 y 100°C durante 0,5 a 24 horas, preferiblemente a una temperatura comprendida entre 10°C y 50°C, durante 1 a 12 horas.

En un modo de realización ilustrativo de la hidrogenolisis, se lleva a cabo la reacción en un disolvente inerte como por ejemplo éter (v.g. tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano o éter dietílico), un alcohol (v.g., metanol, etanol o alcohol isopropílico), o una amida (v.g., dimetilformamida), en presencia de un catalizador de reducción como paladio-carbono, negro de paladio, paladio, hidróxido de paladio, platino-carbono, óxido de platino o níquel de Raney), en presencia o ausencia de un ácido inorgánico, como por ejemplo ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido hipocloroso, o un ácido orgánico como ácido acético, ácido trifluoroacético o ácido fórmico, y en una atmósfera presurizada normal o una atmósfera de hidrógeno presurizada.

Generalmente, la reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 0 y 30°C durante 5 minutos a 24 horas, preferiblemente, a una temperatura comprendida entre 10°C y 25°C, durante 12 horas.

A través de las etapas 2 a 4 mencionadas, se puede producir el compuesto (6) en un alto rendimiento, al mismo tiempo que se mantiene una alta pureza óptica de los compuestos (3) a (5).

En cada una de las etapas de reacción que se llevan a cabo en la presente invención, se puede aislar la sustancia objetivo a través de los métodos de purificación de rutina empleados en la química de síntesis orgánica, como filtración, lavado, secado, recristalización o purificación cromatográfica, según sea necesario.

Tal como se describe en los ejemplos que se exponen más adelante, de acuerdo con el proceso de la presente invención, se puede producir el compuesto (3) en un alto rendimiento y un alto grado de pureza óptica, y se puede producir el compuesto (6) al mismo tiempo que se mantiene la pureza óptica del compuesto (3). En el caso de producir

el compuesto (3) a partir de la forma fenol o cualquiera de los derivados alquilsulfonato y derivados arilsulfonato de 2-hidroxibutirolactona ópticamente activa, el rendimiento químico y/o la pureza óptica disminuye considerablemente. De manera similar, cuando se emplean los procesos descritos en el documento de patente 1 para producir el compuesto (6), es decir, se emplean la fenil-eterificación de una forma fenol con éster de ácido 2-halocarboxílico, la fenil-eterificación de una forma fenol con un derivado sulfonato de un 2-hidroxicarboxilato, y la reacción de Mitsunobu entre una forma fenol y 2-hidroxicarboxilato, el rendimiento químico y/o la pureza óptica disminuye considerablemente. Por lo tanto, no se puede producir el compuesto (6) en un rendimiento químico alto ni una alta pureza a través de los procesos de producción convencionales.

Según esto, el proceso de la presente invención es notablemente útil para producir en la práctica el compuesto (6) o un producto intermedio de producción del mismo.

A continuación, se describirá con mayor detalle la presente invención a través de ejemplos.

Ejemplos

Ejemplo de producción 1

Síntesis de (S)-2-trifluorometanosulfoniloxibutirolactona

Se añadió suavemente anhídrido trifluorometanosulfónico (1,65 mL) a una solución de piridina (0,83 mL) en diclorometano (10 mL) a 0°C, y se agitó la mezcla durante 5 minutos a la misma temperatura. A continuación, se añadió (S)-2-hidroxibutirolactona (1,0 g), gota a gota, a lo largo de 10 minutos, a 0°C, seguido de agitación durante 12 horas a la misma temperatura. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite, y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía de columna con gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo = 2/1) para producir así un aceite incoloro (1,40 g, 61,2%).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,57-2,67 (m, 1H), 2,82 - 2,90 (m, 1H), 4,37 (dt, J = 10, 6 Hz, 1H), 4,55 (dt, J = 9, 3 Hz, 1H), 5,46 (t, J = 9 Hz, 1H).

Ejemplo 1

Síntesis de (R)-2-[3-[N-benzoxazol-2-il)-N-(3-(4-metoxifenoxi)propil)aminometil]feniloxi]butirolactona (compuesto (3))

En una atmósfera de argón, se disolvió N-(benzoxazol-2-il)-N-(3-(4-metoxifenoxi)propil)-3-hidroxibencilamina (200 mg) en diclorometano (1,5 mL) y se añadió trietilamina (0,11 mL) gota a gota, a la solución, a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 5 minutos a la misma temperatura. A continuación, se añadió una solución de (S)-2-trifluorometanosulfoniloxibutirolactona (174 mg) en diclorometano (1 mL), gota a gota, a la mezcla a lo largo de 10 minutos a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 5 horas a la misma temperatura. Se añadió la mezcla de reacción a agua (50 mL) y se extrajo la mezcla con acetato de etilo (30 mL x 3). Se combinaron las capas orgánicas y se lavaron con salmuera saturada, seguido de secado sobre anhídrido de sulfato sódico y concentrado a presión reducida. Se purificó el residuo a través de cromatografía de columna sobre gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo = 1/1), para producir así un aceite incoloro (242 mg, 100%, 98,1% ee).

Pureza óptica

Condiciones de medida: HPLC

Columna: CHIRALPAK AS

Temperatura de columna: 35°C

Disolvente: n-hexano/EtOH = 60/40

Velocidad de flujo: 1 mL/min

Tiempo de retención: 9,37 min. (forma S; 6,86 min).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,14 (quintete, J = 7 Hz, 2H), 2,36-2,44 (m, 1H), 2,60 - 2,67 (m, 1H), 3,71 (t, J = 7 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,96 (t, J = 6 Hz, 2H), 4,25 -4,31 (m, 1H), 4,43 -4,49 (m, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,89 (t, J = 8 Hz, 1H), 6,81 (s, 4H), 6,95 -7,03 (m, 4H), 7,17 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,22 -7,28 (m, 2H), 7,37 (d, J = 8 Hz, 1H).

ES 2 342 319 T3

Ejemplo 2

Síntesis de (R)-2-{3-[N-(benzoxazol-2-il)-N-(3-(4-metoxifenoxi)propil)aminometil]feniloxi}butirolactona (compuesto (3))

En una atmósfera de argón, se disolvieron N-(benzoxazol-2-il)-N-(3-(4-metoxifenoxi)propil)-3-hidroxibencilamina (2,0 g), (S)-2-hidroxibutirolactona (1,0 g) y trifenilfosfina (2,6 g) en tolueno (30 mL) y se añadió gota a gota una solución de azodicarboxilato de di-terc-butilo (2,3 g) en tolueno (10 mL) a la solución a 0°C seguido de agitación durante 24 horas a 40°C. A continuación, se añadieron trifenilfosfina (1,3 g) y azodicarboxilato de di-terc-butilo (1,1 g) a la mezcla a 40°C, seguido de agitación durante 24 horas a la misma temperatura. Se retornó la mezcla de reacción a la temperatura ambiente. Se añadió agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto con salmuera saturada. Se secó la mezcla lavada sobre anhídrido de sulfato sódico. Se filtró la mezcla de reacción y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo = 1/1), para producir así un aceite incoloro (2,2 g, 92%, 98% ee).

Pureza óptica

Condiciones de medida: HPLC

Columna: CHIRALPAK AS

Temperatura de columna: 35°C

Disolvente: n-hexano/EtOH = 60/40

Velocidad de flujo: 1 mL/min

Tiempo de retención: 9,37 min (Forma S; 6,86 min).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,14 (quintete, J = 7 Hz, 2H), 2,36 -2,44 (m, 1H), 2,60 -2,67 (m, 1H), 3,71 (t, J = 7 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,96 (t, J = 6 Hz, 2H), 4,25 -4,31 (m, 1H), 4,43 -4,49 (m, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,89 (t, J = 8 Hz, 1H), 6,81 (s, 4H), 6,95 -7,03 (m, 4H), 7,17 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,22 -7,28 (m, 2H), 7,37 (d, J = 8 Hz, 1H).

Ejemplo 3

Síntesis de (R)-2-{3-[N-(benzoxazol-2-il)-N-(3-(4-metoxifenoxi)propil)aminometil]feniloxi}-4-yodobutirato de etilo (compuesto (4))

Se disolvió (R)-2-{3-[N-(benzoxazol-2-il)-N-(3-(4-metoxifenoxi)propil)aminometil]feniloxi}butirolactona (34,3 g) en cloroformo (350 mL) y se añadió etanol (21 mL) a la solución. A continuación, en una atmósfera de argón, se añadió suavemente yodotrimetilsilano (26 mL) a la mezcla a 0°C. Treinta minutos después de la adición, se agitó la mezcla durante 6 horas a temperatura ambiente. Se lavó la mezcla de reacción sucesivamente con solución de hidrogen sulfito sódico acuoso al 2%, agua y salmuera saturada. Se secó la mezcla de reacción lavada sobre anhídrido de sulfato sódico y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo = 3/1) para producir así un aceite incoloro (41,9 g, 93%).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,78 (t, J = 7 Hz, 3H), 2,14 (quintete, J = 7 Hz, 2H), 2,37 -2,43 (m, 2H), 3,33 (t, J = 7 Hz, 2H), 3,70 (t, J = 7 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,96 (t, J = 6 Hz, 2H), 4,09 -4,18 (m, 2H), 4,70 (dd, J = 8, 5H, 1H), 4,76 (s, 2H), 6,76 -6,81 (m, 5H), 6,89 (s, 1H), 6,93 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,01 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,16 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,22-7,26 (m, 2H), 7,37 (d, J = 8 Hz, 1H).

Ejemplo 4

Síntesis de (R)-2-{3-[N-(benzoxazol-2-il)-N-(3-(4-metoxifenoxi)propil)aminometil]feniloxi}butirato de etilo (compuesto (5))

Se disolvieron (R)-2-{3-[N-(benzoxazol-2-il)-N-(3-(4-metoxifenoxi)propil)aminometil]feniloxi}-4-yodobutirato de etilo (33,6 g) y trietilamina (22 mL) en etanol (350 mL) y, en una atmósfera de argón, se añadió una suspensión de paladio carbono al 10% (3 g) en etanol (30 mL) a la solución. A continuación, se purgó argón con hidrógeno, y se agitó la mezcla durante 3 horas a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo = 1/1) para producir así un aceite incoloro (27,8 g, 100%).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,05 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,17 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,96 (quintete, J = 7 Hz, 2H), 2,14 (quintete, J = 7 Hz, 2H), 3,70 (t, J = 7 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,96 (t, J = 6 Hz, 2H), 4,04-4,18 (m, 2H), 4,51 (t, J

ES 2 342 319 T3

= 6 Hz, 1H), 4,75 (s, 2H), 6,77-6,81 (m, 5H), 6,86 (s, 1H), 6,90 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,01 (dt, J = 8 Hz, 1H), 7,16 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,21 -7,26 (m, 2H), 7,37 (d, J = 8 Hz, 1H).

5 Ejemplo 5

Síntesis de ácido (R)-2-{3-[N-(benzoxazol-2-il)-N-(3-(4-metoxifenoxi)propil)aminometil]feniloxi}butírico (compuesto (6))

- 10 Se disolvió (R)-2-{3-[N-(benzoxazol-2-il)-N-(3-(4-metoxifenoxi)propil)aminometil]feniloxi}butirato de etilo (26,0 g) en etanol (200 mL) y se añadió NaOH 1,5N (50 mL) a la solución, seguido de agitación durante 1 hora a temperatura ambiente. Se lavó la mezcla de reacción con éter dietílico y se aciduló la capa acuosa formada con HCl 4N con enfriamiento con hielo. Se extrajo la capa acuosa así tratada con acetato de etilo y se lavó el extracto sucesivamente con agua y salmuera saturada. Se secó el extracto lavado sobre anhídrido de sulfato sódico y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo a través de cromatografía de columna sobre gel de sílice (cloroformo/metanol = 10/1) para producir así un producto objetivo (21,3 g, 87%, 98% ee).

Pureza óptica

20

Condiciones de medida: HPLC

Columna: CHIRALPAK AD

25

Disolvente: n-hexano/IPA/IFA = 100/30/0,1

Velocidad de flujo = 2 mL/min

Tiempo de retención: 4,19 min (forma S; 3,68 min).

30

¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 0,94 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,81 (m, 2H), 1,99 (quintete, J = 6 Hz, 2H), 3,60 (t, J = 7 Hz, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,85 (t, J = 6 Hz, 2H), 4,40 (t, J = 6 Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 6,69 -6,80 (m, 7 Hz), 6,91 (dt, J = 7,1 Hz, 1H), 7,05 (dt, J = 7, 1H, 1H), 7,12 -7,18 (m, 4H).

35

Ejemplo de producción 2

Síntesis de (S)-2-p-toluensulfoniloxi butirolactona

- 40 Se añadió trietilamina (223 mg) a una solución de (S)-2-hidroxibutirolactona (150 mg) en diclorometano (20 ml) a 0°C. A continuación, se añadió suavemente cloruro de p-toluensulfonilo (420 mg) a la mezcla a la misma temperatura, seguido de agitación durante 36 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo la mezcla con cloroformo. Se lavó la capa de cloroformo obtenida con salmuera saturada. Se secó el extracto sobre anhídrido de sulfato sódico y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo = 1/1), para producir así un sólido blanco (236 mg, 62,7%).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,46 (s, 3H), 2,49-2,54 (m, 1H), 2,67-2,76 (m, 1H), 4,26 (td, J = 9, 6 Hz, 1H), 4,46 (td, J = 9, 3 Hz, 1H), 5,07 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,86 (d, J = 8 Hz, 2H).

50

De una manera similar a la empleada en el ejemplo de producción 2, se sintetizaron los compuestos de los ejemplos de producción 3 a 5.

Ejemplo de producción 3

55

(S)-2-p-clorobencenosulfoniloxibutirolactona

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,44 -2,50 (m, 1H), 2,71-2,76 (m, 1H), 4,29 (td, J = 9, 7 Hz, 1H), 4,41 -4,45 (m, 1H), 5,14 (t, J = 9 Hz, 1H), 7,56 (dt, J = 9, 2 Hz, 2H), 7,93 (dt, J = 9, 2 Hz, 2H).

60

Ejemplo de producción 4

(S)-2-p-bromobencenosulfoniloxibutirolactona

65

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,44-2,50 (m, 1H), 2,70-2,75 (m, 1H), 4,28 (td, J = 9, 6 Hz, 1H), 4,42-4,48 (m, 1H), 5,17 (t, J = 9 Hz, 1H), 7,73 (dt, J = 9, 2 Hz, 2H), 7,84 (dt, J = 9, 2 Hz, 2H).

ES 2 342 319 T3

Ejemplo de producción 5

(S)-2-metanosulfoniloxibutirolactona

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,52-2,60 (m, 1H), 2,74 -2,81 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 4,34 (td, J = 10, 6 Hz, 1H), 4,52 (td, J = 9, 3 Hz, 1H), 5,33 (t, J = 9 Hz, 1H).

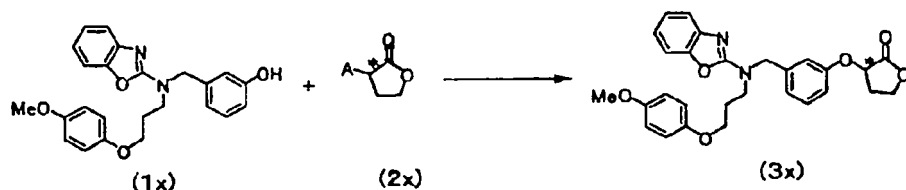
Ejemplo 6

Rendimiento óptico y pureza óptica

En las tablas 1 y 2 se muestra el rendimiento óptico y la pureza óptica del compuesto (3x) producido a través del proceso de la presente invención (Nº 1 y 2 en la tabla 1), del compuesto (3x) producido a través de derivados sulfonato de 2-hidroxibutirolactona ópticamente activa (Nº 3 a 8 de la tabla 1) y de los compuestos (5y) y (6y) producidos a través del proceso descrito en el documento de patente 1 (tabla 2).

Tal como se puede deducir de las tablas 1 y 2, el proceso de la presente invención (Nº 2 de la tabla 1) es notablemente excelente en la producción de un compuesto de ácido butírico ópticamente activo y la obtención de un producto intermedio en un alto rendimiento y alto grado de pureza.

TABLA 1



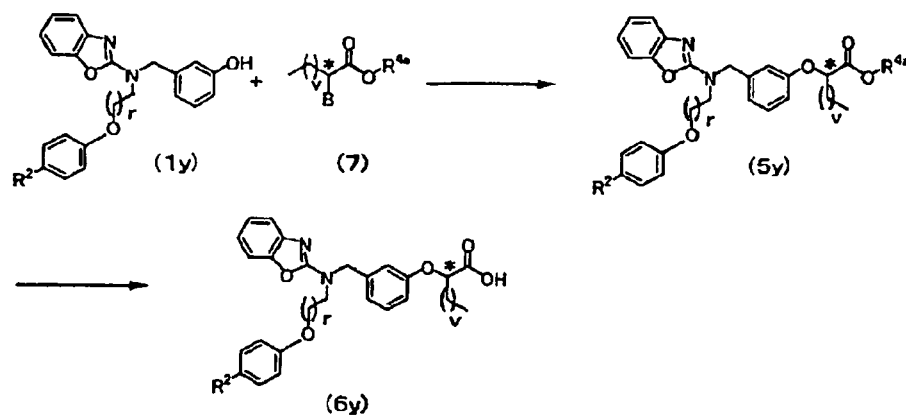
Nº	A	Reactivo	Condiciones	Compuesto (3x) *	
				Rendimiento (%)	pureza óptica (% ee)
1	CF ₃ SO ₃	Et ₃ N/CH ₂ Cl ₂	rt, 5h	100	98
2	OH	DBAD, Ph ₂ P/Tolueno	40°C, 2 días	92	98
3	CH ₃ SO ₃	K ₂ CO ₃ /MeCN	rt, 12 h	44	11
4	4- CH ₃ PhSO ₃	K ₂ CO ₃ /DMF	rt, 2 días	74	62
5	4- CH ₂ PhSO ₃	Cs ₂ CO ₃ /MeCN (DMF)	rt, 2 días	97	54
6	4- CH ₃ PhSO ₃	K ₂ CO ₃ /MeCN	rt, 12 h	51	41
7	4- ClPhSO ₃	K ₂ CO ₃ /MeCN	rt, 12 h	79	65
8	4- BrPhSO ₃	K ₂ CO ₃ /MeCN	rt, 12 h	83	68

* en 3x representa la configuración R

DBAD: azodicarboxilato de di-terc-butilo

rt. Temperatura ambiente

TABLA 2



Nº	Compuesto /1Y)		Compuesto (7)				Reactivo	Compuesto (5Y)		Comp. (6Y)
	R	r	*	R ¹¹	B	v		*	Rendimiento (%)	
1	MeO	1	S	Me	Cl	1	K CO ₃	R	38	13
2	MeO	1	S	PhCH ₂ CH ₂	4-CH ₂ PhSO ₂	1	K CO ₃	R	73	92
3	Cl	1	S	-Bu	OH	1	DEAD, Ph ₃ P	R	44	96
4	F	1	S	-Bu	OH	1	DEAD, Ph ₃ P	R	52	96
5	MeO	2	S	-Bu	OH	1	DEAD, Ph ₃ P	R	60	94
6	H	2	S	-Bu	OH	1	DEAD, Ph ₃ P	R	42	95
7	F	2	S	-Bu	OH	1	DEAD, Ph ₃ P	R	37	92
8	Cl	1	R	-Bu	OH	1	DEAD, Ph ₃ P	S	35	96
9	F	1	R	-Bu	OH	1	DEAD, Ph ₃ P	S	32	94
10	MeO	2	R	-Bu	OH	1	DEAD, Ph ₃ P	S	52	91
11	H	2	R	-Bu	OH	1	DEAD, Ph ₃ P	S	30	--
12	MeO	2	S	Et	OH	0	DEAD, Ph ₃ P	R	60	--

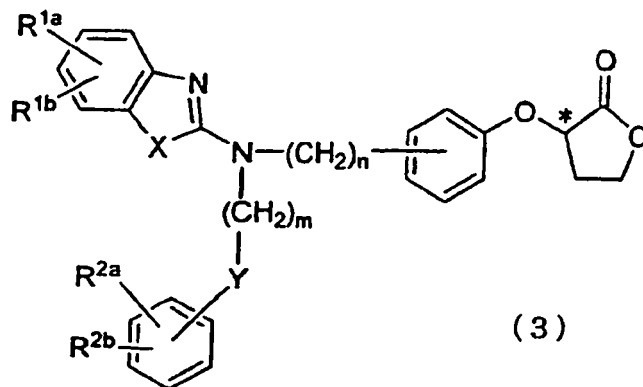
--: no medido

5 DEAD: Azodicarboxilato de dietilo

REIVINDICACIONES

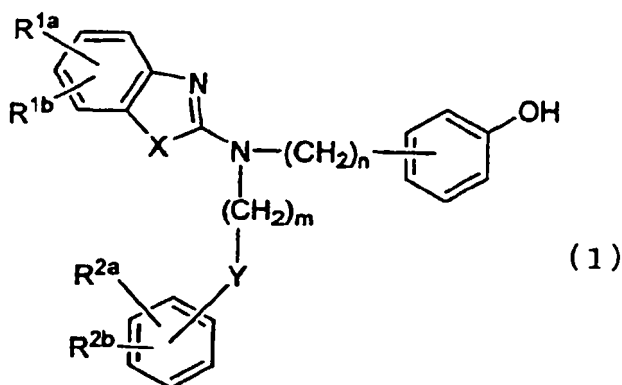
1. Un proceso para producir un compuesto representado por la fórmula (3):

[F4]



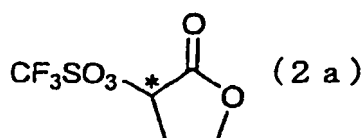
(en la que R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} y R^{2b} que pueden ser idénticos o diferentes entre sí, representan cada uno de ellos un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo alquilo de C_1-C_4 , un grupo trifluorometilo, un grupo alcoxi de C_1-C_4 , un grupo dialquil(C_1-C_4)amino, un grupo alquil(C_1-C_4)sulfonilo, un grupo alquil(C_1-C_4)sulfonilo, o un grupo alquiltio de C_1-C_4 , pudiendo estar unidos R^{1a} y R^{1b} , entre sí para formar un grupo alquilenodioxo, o pudiendo estar unidos R^{2a} y R^{2b} entre sí para formar un grupo alquilendioxo; X representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, o $N-R^3$ (en donde R^3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C_1-C_4); Y representa un átomo de oxígeno; un grupo $S(O)_l$ (en el que l es un entero de 0 ó 2), un grupo carbonilo o un grupo carbonilamino; n es un entero de 1 a 6; m es un entero de 2 a 6; y el símbolo "*" representa configuración S ó R asimétrica), **caracterizado** porque el proceso comprende la reacción de un compuesto representado por la fórmula (1):

[F1]



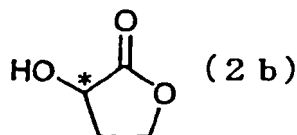
(en la que R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} y R^{2b} , X, Y, m y n tienen los mismos significados que se han definido antes) con 2-trifluorometanosulfoniloxibutirolactona ópticamente activa representada por la fórmula (2a):

[F2]



(en la que el símbolo “*” representa una configuración asimétrica S o R) en presencia de una base, o con una 2-hidroxibutirolactona ópticamente activa representada por la fórmula (2b):

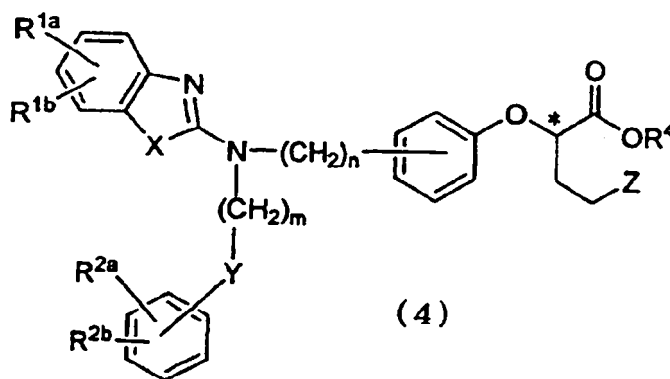
[F3]



(en la que el símbolo “*” representa una configuración S o R asimétrica) en condiciones de reacción de Mitsunobu.

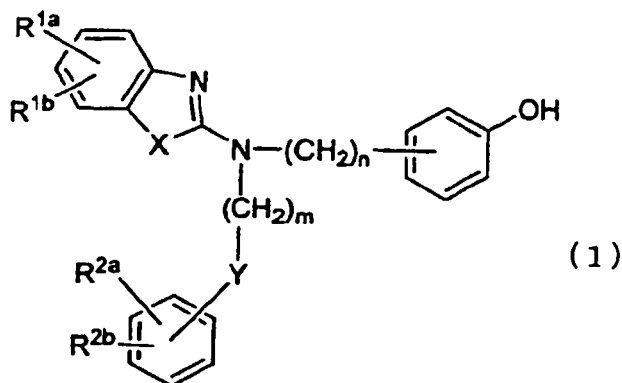
2. Un proceso para producir un compuesto representado por la fórmula (4):

[F9]



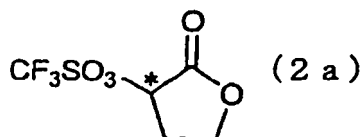
(en la que R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , y R^{2b} que pueden ser idénticos o diferentes entre sí, representan cada uno de ellos un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo alquilo de C_1 - C_4 , un grupo trifluorometilo, un grupo alcoxi de C_1 - C_4 , un grupo dialquil(C_1 - C_4)amino, un grupo alquil(C_1 - C_4)sulfonilo, un grupo alquil(C_1 - C_4)sulfonilo, o un grupo alquiltio de C_1 - C_4 , pudiendo estar unidos R^{1a} y R^{1b} , entre sí para formar un grupo alquilenodioxo, o pudiendo estar unidos R^{2a} y R^{2b} entre sí para formar un grupo alquilendioxo; R^4 representa un grupo alquilo de C_1 - C_4 o un grupo aril(C_6 - C_{10})alquilo(C_1 - C_3); X representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, o N- R^3 (en donde R^3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C_1 - C_4); Y representa un átomo de oxígeno; un grupo S(O)_l (en el que l es un entero de 0 ó 2), un grupo carbonilo o un grupo carbonilamino; Z representa un átomo de halógeno; n es un entero de 1 a 6; m es un entero de 2 a 6; y el símbolo “*” representa configuración S ó R asimétrica), **caracterizado** porque el proceso comprende la reacción de un compuesto representado por la fórmula (1):

[F5]



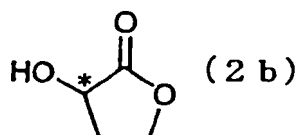
(en la que R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , y R^{2b} , X, Y, m y n tienen los mismos significados que se han definido antes) con 2-trifluorometanosulfoniloxibutirrolactona ópticamente activa representada por la fórmula (2a):

[F6]



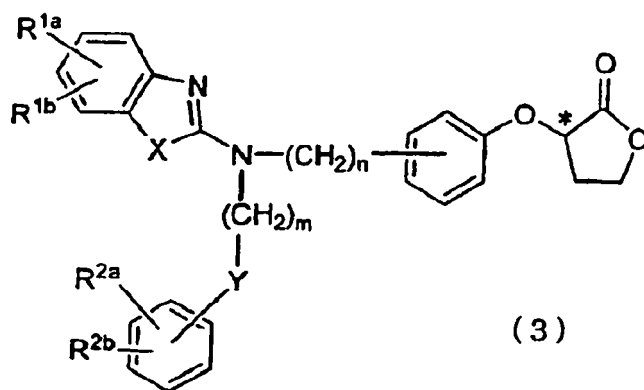
(en la que el símbolo “*” representa una configuración asimétrica S o R) en presencia de una base, o con una 2-hidroxibutirrolactona ópticamente activa representada por la fórmula (2b):

[F7]



(en la que el símbolo “*” representa una configuración S o R asimétrica) en condiciones de reacción de Mitsunobu, para obtener así un compuesto representado por la fórmula (3):

[F8]

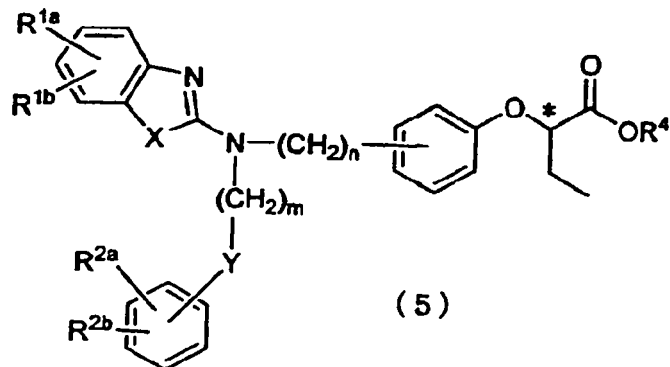


(en la que R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , y R^{2b} , X, Y, m, n y * tienen los mismos significados que se han definido antes) y

A continuación, la reacción del compuesto representado por la fórmula (3) con un alcohol representado por R^4 -OH (teniendo R^4 el mismo significado que se ha definido antes) y un reactivo de halogenación.

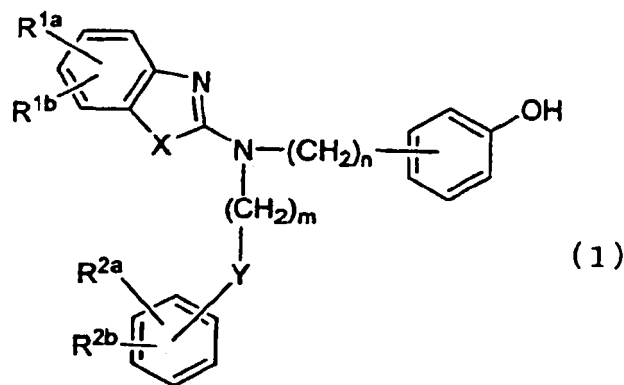
3. Un proceso para producir un compuesto representado por la fórmula (5):

[F15]



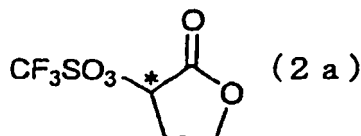
(en la que R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , y R^{2b} que pueden ser idénticos o diferentes entre sí, representan cada uno de ellos un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo alquilo de C_1-C_4 , un grupo trifluorometilo, un grupo alcoxi de C_1-C_4 , un grupo dialquil(C_1-C_4)amino, un grupo alquil(C_1-C_4)sulfonilo, un grupo alquil(C_1-C_4)sulfonilo, o un grupo alquiltio de C_1-C_4 , pudiendo estar unidos R^{1a} y R^{1b} , entre sí para formar un grupo alquilenodioxo, o pudiendo estar unidos R^{2a} y R^{2b} entre sí para formar un grupo alquilenodioxo; R^4 representa un grupo alquilo de C_1-C_4 o un grupo aril(C_6-C_{10})alquilo(C_1-C_3); X representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, o $N-R^3$ (en donde R^3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C_1-C_4); Y representa un átomo de oxígeno; un grupo $S(O)_l$ (en el que l es un entero de 0 ó 2), un grupo carbonilo o un grupo carbonilamino; n es un entero de 1 a 6; m es un entero de 2 a 6; y el símbolo “*” representa configuración S ó R asimétrica), **caracterizado** porque el proceso comprende la reacción de un compuesto representado por la fórmula (1):

[F10]



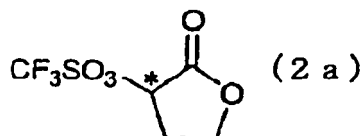
(en la que R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , y R^{2b} , X, Y, m y n tienen los mismos significados que se han definido antes) con 2-trifluorometanosulfoniloxibutirilactona ópticamente activa representada por la fórmula (2a):

[F11]



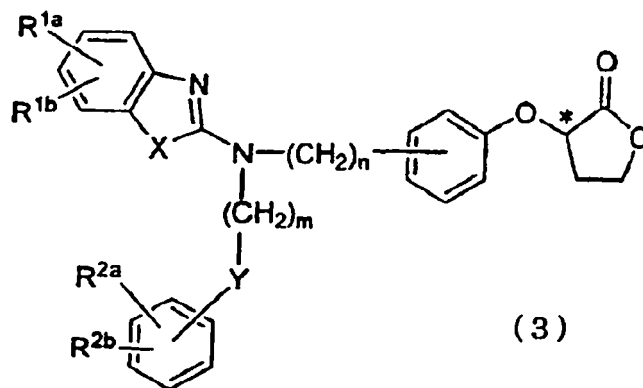
(en la que el símbolo “*” representa una configuración asimétrica S o R) en presencia de una base, o con una 2-hidroxibutirolactona ópticamente activa representada por la fórmula (2b):

[F12]



(en la que el símbolo “*” representa una configuración S o R asimétrica) en condiciones de reacción de Mitsunobu, para obtener así un compuesto representado por la fórmula (3):

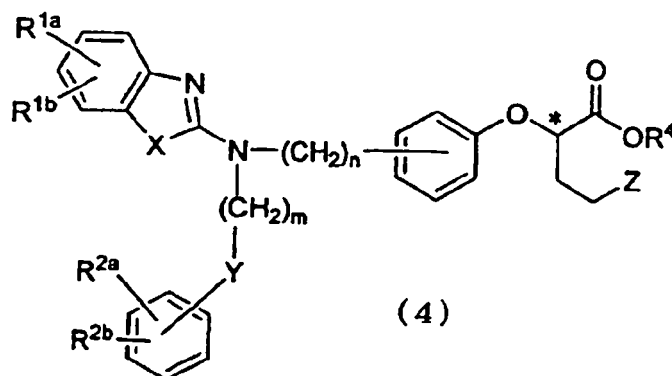
[F13]



(en la que R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , y R^{2b} , X, Y, m, n y * tienen los mismos significados que se han definido antes) y

A continuación, la reacción del compuesto representado por la fórmula (3) con un alcohol representado por R^4 -OH (teniendo R^4 el mismo significado que se ha definido antes) y un reactivo de halogenación, para formar así un compuesto representado por la fórmula (4)

[F14]

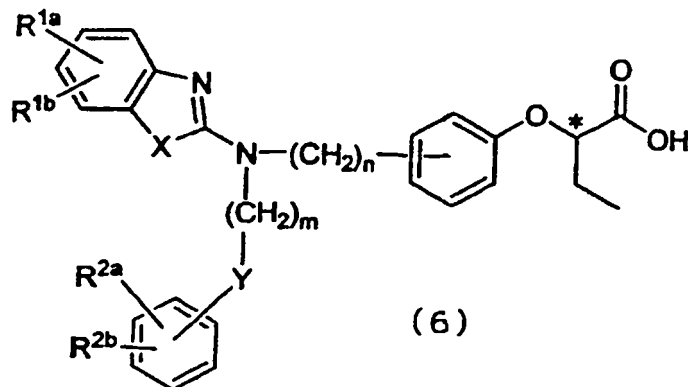


(en la que R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , y R^{2b} , X, Y, m, n y * tienen los mismos significados que se han definido antes) y Z representa un átomo de halógeno y

a continuación, la deshalogenación del compuesto representado por la fórmula (4).

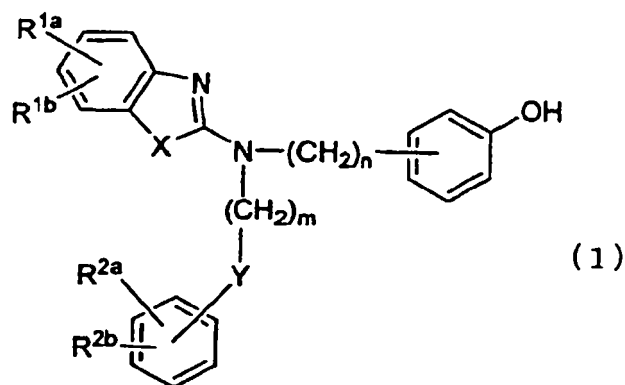
4. Un proceso para producir un compuesto representado por la fórmula (6):

[F22]



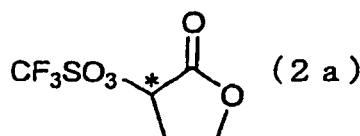
(en la que R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} y R^{2b} que pueden ser idénticos o diferentes entre sí, representan cada uno de ellos un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo alquilo de C_1 - C_4 , un grupo trifluorometilo, un grupo alcoxi de C_1 - C_4 , un grupo dialquil(C_1 - C_4)amino, un grupo alquil(C_1 - C_4)sulfonilo, un grupo alquil(C_1 - C_4)sulfonilo, o un grupo alquiltio de C_1 - C_4 , pudiendo estar unidos R^{1a} y R^{1b} entre sí para formar un grupo alquilenodioxo, o pudiendo estar unidos R^{2a} y R^{2b} entre sí para formar un grupo alquilenodioxo; X representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, o $N-R^3$ (en donde R^3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C_1 - C_4); Y representa un átomo de oxígeno; un grupo $S(O)_l$ (en el que l es un entero de 0 ó 2), un grupo carbonilo o un grupo carbonilamino; n es un entero de 1 a 6; m es un entero de 2 a 6; y el símbolo "*" representa configuración S ó R asimétrica), **caracterizado** porque el proceso comprende la reacción de un compuesto representado por la fórmula (1):

[F16]



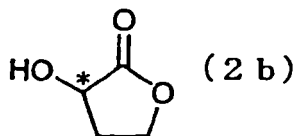
(en la que R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , y R^{2b} , X, Y, m y n tienen los mismos significados que se han definido antes) con 2-trifluorometanosulfoniloxibutirolactona ópticamente activa representada por la fórmula (2a):

[F17]



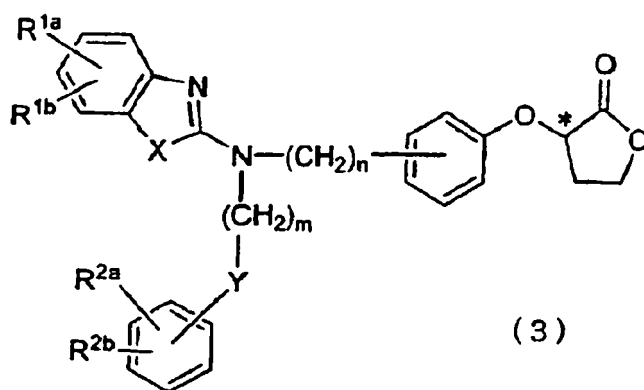
(en la que el símbolo “*” representa una configuración asimétrica S o R) en presencia de una base, o con una 2-hidroxibutirolactona ópticamente activa representada por la fórmula (2b):

[F18]



(en la que el símbolo “*” representa una configuración S o R asimétrica) en condiciones de reacción de Mitsunobu, para obtener así un compuesto representado por la fórmula (3):

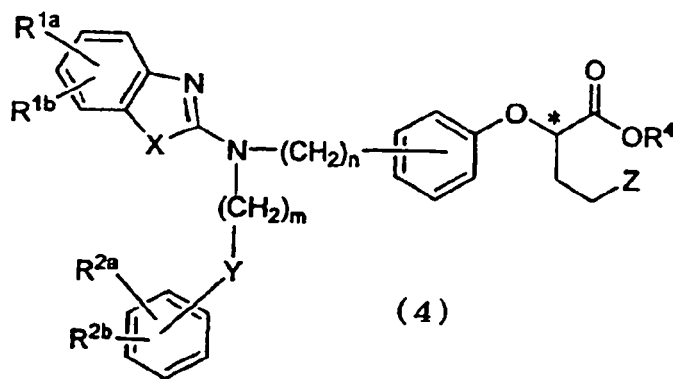
[F19]



(en la que R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , y R^{2b} , X, Y, m, n y * tienen los mismos significados que se han definido antes) y

A continuación, la reacción del compuesto representado por la formula (3) con un alcohol representado por R^4 -OH (representando R^4 un grupo alquilo de C_1 - C_4 o un grupo aril(C_6 - C_{10})alquilo(C_1 - C_3)) y un reactivo de halogenación, para formar así un compuesto representado por la fórmula (4)

[F20]



(en la que R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , y R^{2b} , X, Y, m, n y * tienen los mismos significados que se han definido antes y Z representa un átomo de halógeno, y

[F21]



(5)

25

30

35



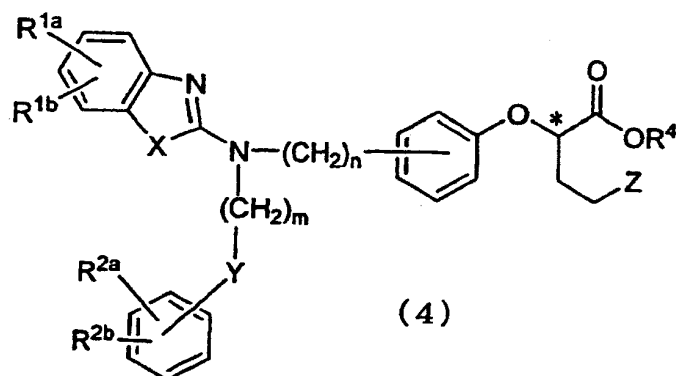
(3)

55

65

6. Un compuesto representado por la fórmula (4):

[F24]



(4)

(en la que R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} y R^{2b} que pueden ser idénticos o diferentes entre sí, representan cada uno de ellos un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo alquilo de C_1-C_4 , un grupo trifluorometilo, un grupo alcoxi de C_1-C_4 , un grupo dialquil(C_1-C_4)amino, un grupo alquil(C_1-C_4)sulfonilo, un grupo alquil(C_1-C_4)sulfonilo, o un grupo alquiltio de C_1-C_4 , pudiendo estar unidos R^{1a} y R^{1b} , entre sí para formar un grupo alquilenodioxo, o pudiendo estar unidos R^{2a} y R^{2b} entre sí para formar un grupo alquilendioxo; R^4 representa un grupo alquilo de C_1-C_4 o un grupo aril(C_6-C_{10})alquilo(C_1-C_3); X representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, o $N-R^3$ (en donde R^3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C_1-C_4); Y representa un átomo de oxígeno; un grupo $S(O)_l$ (en el que l es un entero de 0 ó 2), un grupo carbonilo o un grupo carbonilamino; Z representa un átomo de halógeno; n es un entero de 1 a 6; m es un entero de 2 a 6; y el símbolo “*” representa configuración S ó R asimétrica).