(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 297 591**

(51) Int. Cl.:
C07D 273/04 (2006.01)
C07C 281/04 (2006.01)
C07C 69/757 (2006.01)
C07B 53/00 (2006.01)
C07C 65/21 (2006.01)
C07C 63/68 (2006.01)
C07C 69/76 (2006.01)
C07C 69/92 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Número de solicitud europea: **05024812 .9**
(86) Fecha de presentación : **17.04.1995**
(87) Número de publicación de la solicitud: **1623980**
(87) Fecha de publicación de la solicitud: **08.02.2006**

(54) Título: **Preparación de oxadiazinas artropodicidales.**

(30) Prioridad: **20.04.1994 US 230568**
31.08.1994 US 298909

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.05.2008

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.05.2008

(73) Titular/es: **E.I. du pont de Nemours and Company**
1007 Market Street
Wilmington, Delaware 19898, US

(72) Inventor/es: **Shapiro, Rafael**

(74) Agente: **Torner Lasalle, Elisabet**

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).

Venta de fascículos: Oficina Española de Patentes y Marcas. Pº de la Castellana, 75 – 28071 Madrid

DESCRIPCIÓN

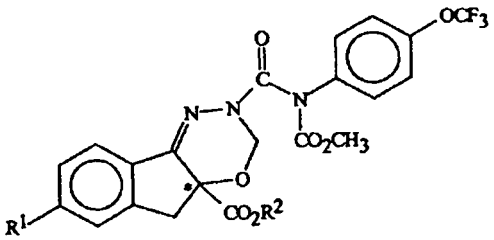
Preparación de oxadiazinas artropodicidales.

Antecedentes de la invención

La presente invención está relacionada a la preparación de oxadiazinas artropodicidales. Se describen las oxadiazinas artropodicidales en las patentes WO 9211249 y WO 9319045. Sin embargo, por operaciones comerciales económicas se deben mejorar los métodos de preparación para estos compuestos. Por consiguiente, la presente invención proporciona una ruta conveniente a las oxadiazinas artropodicidales que se prefieren.

Resumen de la invención

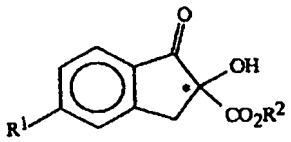
La presente invención está relacionada a un proceso para preparar un compuesto de Fórmula I que es racémico o enriquecido enantioméricamente en el centro quiral *



I

donde R^1 es F, Cl, o un fluoroalcoxi C_1-C_3, y R^2 es un alquilo C_1-C_3, comprendiendo:

(a) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula II, opcionalmente enriquecido enantioméricamente en *,



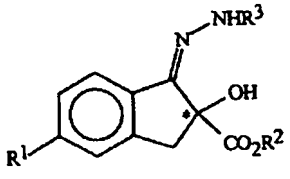
II

con el compuesto de Fórmula III en la presencia de un catalizador ácido



III

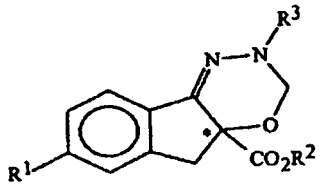
para formar un compuesto de Fórmula IV



IV

donde R^3 es el grupo protector $CO_2CH_2(C_6H_5)$;

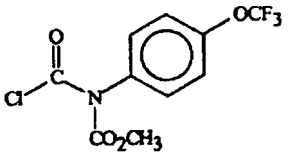
(b) haciendo reaccionar el compuesto de Fórmula IV con el di(alcoxi C_1-C_3)metano en la presencia de un ácido de Lewis para formar un compuesto de Fórmula V



V

y

(c) hidrogenando el compuesto de Fórmula V en la presencia del compuesto de Fórmula VII



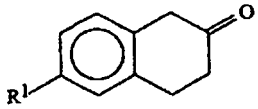
VII

para formar un compuesto de Fórmula I teniendo sustancialmente la misma configuración absoluta del compuesto de Fórmula II.

La presente invención está relacionada además a un proceso para preparar un compuesto de Fórmula I enriquecido enantioméricamente en el centro quiral * comprendiendo los Pasos a-c donde el compuesto de Fórmula II en el Paso a está enriquecido enantioméricamente en * con la misma configuración que el compuesto deseado de Fórmula I.

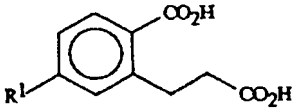
Se puede preparar un compuesto de Fórmula II enriquecido enantioméricamente en el centro quiral * por:

(i) hacer reaccionar el haluro de fenilacetilo para-sustituido con etileno en la presencia de un ácido de Lewis para producir los compuestos de Fórmula VIII



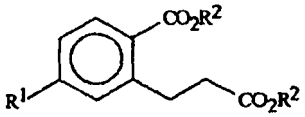
VIII

(ii) hacer reaccionar VIII con peroxiácido para producir los compuestos de Fórmula IX



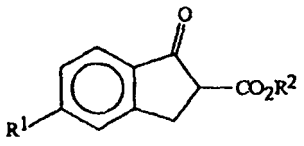
IX

(iii) hacer reaccionar IX con un alcohol C_1-C_3 en la presencia de un catalizador ácido para producir los compuestos de Fórmula X



X

(iv) hacer reaccionar X con una base para producir los compuestos de Fórmula XI



XI

y

(v) hacer reaccionar XI con un hidroperóxido en la presencia de una base quiral para dar lugar a II enriquecido enantioméricamente;

donde

R^1 y R^2 son como se definieron previamente.

La presente invención está relacionada además al proceso individual del Paso c.

En las definiciones anteriores, el término "alquilo C_1-C_3" indica un alquilo de cadena lineal o ramificada con 1, 2 ó 3 átomos de carbono y significa metilo, etilo, *n*-propilo o isopropilo. El término "alcoxi C_1-C_3" significa metoxi, etoxi, *n*-propoxi o isopropoxi. El término "fluoroalcoxi C_1-C_3" significa metoxi, etoxi, *n*-proxoxi o isopropoxi parcial o completamente sustituido con átomos de flúor e incluye, por ejemplo, CF_3O y CF_3CH_2O. El término "alcohol C_1-C_3" significa alcohol metílico, etílico, de *n*-propilo o de isopropilo.

Los compuestos preferidos de las Fórmulas IV, V y VI son aquellos donde R^2 es un metilo y R^1 es cloro, CF_3O o CF_3CH_2O. Se prefieren más el fenilmetil[5-cloro-2,3-dihidro-2-hidroxi-2-(metoxicarbonil)-1*H*-inden-1-ilideno]hidracincarboxilato (nombrado IVa); el 4a-metil-2-(fenilmetil)-7-cloroindeno[1,2-e][1,3,4]oxadiazin-2,4a(3*H*, 5*H*)-dicarboxilato (nombrado Va); y el metil-7-cloro-2,5-dihidroindeno[1,2-e][1,3,4]oxadiazin-4a(3*H*)carboxilato (nombrado VIa).

Los compuestos que se prefieren de las Fórmulas II, IX y X son aquellos donde R^2 es metilo y R^1 es cloro, CF_3O o CF_3CH_2O. Se prefieren más el (+)metil 5-cloro-2,3-dihidro-2-hidroxi-1-oxo-1*H*-inden-2-carboxilato (nombrado (+) IIa); el ácido 2-carboxi-5-clorobencenpropanoico (nombrado IXa); y el metil 5-cloro-2-(metoxicarbonil)bencenpropanoato (nombrado Xa).

Descripción detallada de la invención

Un aspecto de esta invención está relacionado a un proceso para preparar compuestos de Fórmula I comprendiendo tres pasos, a-c, que operan típicamente como sigue.

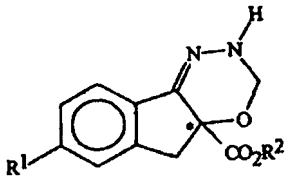
Paso a) forma IV al hacer reaccionar II (preparado por ejemplo a partir de la indanona sustituida, como es la 5-cloro-1-indanona, como se describió en detalle en WO 9211249) con cerca de un equivalente molar de III en la presencia de un catalizador ácido tal como el ácido p-toluensulfónico, el sulfúrico o el acético, opcionalmente en un disolvente inerte como es el metanol, el isopropanol, el tetrahidrofurano, el diclorometano, el 1,2-dicloroetano y similares. Las condiciones de reacción típicas incluyen las temperaturas de cerca de 40º a 120ºC, de preferencia de 65º a 85ºC, durante aproximadamente 0,5 a 25 h. Se puede recuperar el Compuesto IV por métodos estándar tales como la filtración, opcionalmente después de la dilución de la mezcla de reacción con agua. Alternativamente, se puede extraer IV con un disolvente y usarse directamente en el paso de reacción siguiente sin aislarse.

Paso b) forma V al hacer reaccionar IV con di(alcoxi C_1-C_3)metano tal como el dimetoximetano o el dietoximetano en la presencia de un ácido de Lewis, opcionalmente en un disolvente inerte tal como el diclorometano, el 1,2-dicloroetano, el clorobenceno, el α,α,α-trifluorotolueno y similares. El di(alcoxi C_1-C_3)metano puede estar en exceso molar. Los ácidos de Lewis incluyen el P_2O_5, el BF_3 y el SO_3, los cuales requieren generalmente de 0,9 a 4,0 equivalentes molares (relativos a V) para mejores resultados; se incluyen además los trifluorometanosulfonatos metálicos (especialmente el escandio, el yterbio, el ytrio y el zinc), que se pueden usar en aproximadamente 0,1 a 0,5 equivalentes molares relativos a V. Los ácidos de Lewis que más se prefieren para este paso son el P_2O_5 y el SO_3; el SO_3 puede estar en la forma de un complejo tal como DMF.SO_3 (DMF es dimetilformamida). Las condiciones de reacción típicas incluyen temperaturas de cerca de 20º a 150ºC, de preferencia de 50º a 60ºC, y presiones de aproximadamente 100 a 700 kPa, de preferencia de 100 a 300 kPa, durante aproximadamente 0,5 a 48 h. Se prefiere eliminar continuamente el subproducto el alcohol C_1-C_3 por destilación durante la reacción cuando se emplean ácidos de Lewis que no se sacrifican como son los trifluorometanosulfonatos de tierras raras. Se puede recuperar el compuesto V por métodos estándar como es la filtración y usarse sin purificación adicional en el paso siguiente de reacción. Alternativamente, cuando se emplean trifluorometanosulfonatos metálicos como los ácidos de Lewis, se puede recuperar V, al concentrar

la masa de la reacción, diluir opcionalmente con un disolvente inerte, inmiscible en agua tal como el acetato de etilo, lavando con agua para eliminar los trifluorometanosulfonatos metálicos, concentrando la fase orgánica e induciendo V a cristalizar a partir de la misma, opcionalmente al agregar un disolvente apropiado como es el metanol acuoso, el hexano y similares.

Paso c) forma I al hacer reaccionar V con el hidrógeno, a partir de una fuente de hidrógeno o de preferencia del mismo hidrógeno molecular, en la presencia del compuesto de fórmula VII y un catalizador metálico de hidrogenólisis como es el paladio, de preferencia soportado sobre una sustancia como es el carbón. Las condiciones de reacción típicas incluyen temperaturas de 0º a 30ºC, de preferencia cerca de 20ºC y las presiones de aproximadamente 105 a 140 kPa, de preferencia cerca de 35 kPa, por cerca de 3 h.

La reacción procede vía la formación de un compuesto de fórmula VI:



VI

El compuesto I se forma al reaccionar VI con aproximadamente un equivalente molar de VII opcionalmente en la presencia de cerca de 1,0 a 1,5 equivalentes molares (relativo a VII) de un barredor de ácido tal como la trialquilamina, la piridina o, de preferencia, el carbonato de sodio o el bicarbonato acuoso. Se puede recuperar el Compuesto I por métodos estándar como es lavar la mezcla de reacción con un ácido acuoso o un cloruro de sodio acuoso, concentrando la fase orgánica e induciendo la cristalización de I a partir de la misma, opcionalmente al agregar un alcohol C1-C3, agua, mezclas de alcohol-agua o un hidrocarbono alifático tal como el hexano. El compuesto Vi se acila tan rápido como se forma para dar I. Los disolventes típicos son el acetato de etilo, el tolueno, el xileno, el diclorometano, el 1,2-dicloroetano y similares. Los barredores de ácido puede ser una trialquilamina como es la tripopilamina, la tributilamina, la diisopropiletilamina, y las semejantes, o un compuesto inorgánico sólido tal como el bicarbonato de sodio, el óxido de calcio, el pirofosfato de sodio, la sal trisodio del ácido cítrico y similares.

Los pasos de reacción a-c procedieron sustancialmente con retención de la configuración en el centro quiral *. En una realización preferida, el compuesto de Fórmula II empleado en el paso a está enriquecido enantioméricamente, de ese modo proporcionando un compuesto de Fórmula I que está enriquecido enantioméricamente con la misma configuración absoluta. Se entiende por enriquecido enantioméricamente que una muestra voluminosa del compuesto contiene un exceso de ya sea el enantiómero (+) o (-) e incluye a cualquiera mayor de una mezcla 1 a -1 (racémica) de enantiómeros hasta e incluyendo el 100% del enantiómero puro. Así, por ejemplo, un compuesto enriquecido teniendo el 25% del enantiómero (-) y el 75% del enantiómero (+) es vista como una mezcla del 50% de racemato y el 50% del enantiómero (+) puro y se refiere como tener el 50% de exceso enantiomérico del enantiómero (+). En una realización especialmente preferida de la presente invención, se enriquece el compuesto de Fórmula II con el enantiómero (+) que conduce a un compuesto de Fórmula I enriquecido con el enantiómero (+), se ha encontrado que el enantiómero (+) es el enantiómero más activo artropodicidalmente. El enriquecimiento del compuesto de Fórmula II es de preferencia al menos 10% y se prefiere más al menos 20% del enantiómero (+).

Se pueden producir los compuestos enriquecidos enantioméricamente de Fórmula II, por ejemplo, al separar físicamente los enantiómeros de una mezcla racémica de acuerdo a los métodos estándares. Sin embargo, tales métodos son difíciles de operar a gran escala y a menudo son antieconómicos debido que el enantiómero no deseado se debe descartar. En una realización preferida de la presente invención, se prepara un compuesto enriquecido enantioméricamente de Fórmula II por un proceso enantioselectivo comprendiendo cinco pasos, i-v. Se entiende por "enantioselectivo" que el enantiómero deseado del producto quiral se forme preferentemente, aunque no es necesario en exclusividad. Los pasos i-v se operan típicamente como sigue.

Paso i) forma VIII al hacer reaccionar un haluro de fenilacetilo sustituido apropiadamente que se puede comprar (por ejemplo a partir de Spectrum Chemical Manufacturing Co.) o se prepara a partir de los ácidos a partir de procedimientos conocidos y generado opcionalmente *in situ*, con aproximadamente de 1 a 4 equivalentes molares, de preferencia 2 equivalentes molares de gas etileno y aproximadamente de 0,9 a 1,5 equivalentes molares de un ácido de Lewis como es el cloruro de aluminio en cerca de 3 a 10 partes por peso de un disolvente inerte como es el diclorometano, el dicloroetano, el disulfuro de carbono, o el o-diclorobenceno. Las condiciones de reacción típicas incluyen temperaturas en el rango de aproximadamente -20ºC a +30ºC, de preferencia de -5ºC a 0ºC, las presiones en el rango de aproximadamente 60 a 400 KPa y tiempos de reacción de aproximadamente 0,5 a 8 h. Se puede aislar el compuesto

VIII por los métodos estándar o cuando el disolvente es apropiado, por ejemplo el diclorometano o el dicloroetano, se puede emplear la mezcla de reacción en el siguiente paso sin aislar el compuesto VIII. En una realización preferida, se emplea la mezcla de reacción proveniente del Paso i en el Paso ii sin el aislamiento del compuesto VIII.

El Paso ii) forma IX al hacer reaccionar VIII con aproximadamente 2,5 a 3,5 equivalentes de un ácido peroxicarboxílico, de preferencia el ácido peroxiacético, en un disolvente inerte como es el ácido acético, el diclorometano, el o-diclorobenceno, o el 1,2-dicloroetano. Las condiciones de reacción típicas incluyen las temperaturas en el rango desde 15º a 55ºC, de preferencia 25ºC a 45ºC, y los tiempos de reacción de cerca de 5 a 35 h. La temperatura se mantiene baja por razones de seguridad. De preferencia, pero no necesariamente, se conduce la reacción en la presencia de 0,5 a 2,5 equivalentes molares de un agente amortiguador como es el acetato de sodio. La velocidad de adición del ácido peroxicarboxílico a la solución de VIII se controla para evitar la acumulación del exceso del ácido peroxicarboxílico. Se puede aislar el producto, por ejemplo, al parar la reacción con agua, opcionalmente agregando un agente reductor como es el dióxido de azufre para eliminar el exceso de oxidante, y filtrando. Si es necesario, se puede ajustar el pH por debajo de 3 antes de filtrar el producto.

El Paso iii) forma X por esterificación de IX de acuerdo a los métodos estándar. En una realización preferida, IX reacciona con un disolvente alcohol (cerca de 2 a 20 partes en peso) en la presencia de aproximadamente de 1 a 20 equivalentes molares del derivado carbonato del alcohol correspondiente como un agente deshidratante y aproximadamente 0,001 a 0,2 equivalentes molares de un catalizador ácido, como es el ácido sulfúrico o el ácido p-toluensulfónico; donde las condiciones de reacción típicas incluyen temperaturas en el rango de aproximadamente 75º a 105ºC, presiones en el rango de cerca de 100 a 500 KPa y los tiempos de reacción de aproximadamente 10 a 30 horas. Se puede aislar el compuesto X por los métodos estándar. De manera alternativa, se puede emplear la mezcla de reacción en el paso siguiente sin el aislamiento de X. De preferencia, no se aísla X antes del Paso iv.

El Paso iv) forma XI al hacer reaccionar X con una base fuerte como es un alcóxido o un hidruro de metal alcalino en un disolvente apropiado como es el alcohol correspondiente, el benceno, el tolueno o los xilenos. Las condiciones de reacción típicas incluyen las temperaturas de aproximadamente 60 a 90ºC, las presiones de aproximadamente 100 a 500 KPa y los tiempos de reacción de cerca de 0,5 a 10 horas. Se puede recuperar el producto como la sal del metal alcalino y aislarse, por ejemplo, por filtración. De manera alternativa, primero se puede neutralizar el producto con un ácido como es el ácido acético glacial o con un ácido mineral acuoso diluido; entonces aislarse, por ejemplo, por filtración o por extracción.

El Paso v) forma II enriquecido enantioméricamente al hacer reaccionar XI con aproximadamente 0,9 a 1,5 equivalentes de un hidroperóxido como es el peróxido de hidrógeno y los monoéteres del peróxido de hidrógeno en presencia de aproximadamete 0,001 a 1,5 equivalentes de una base amina opticamente activa y opcionalmente un disolvente inerte. Los monoéteres que se prefieren de peróxido de hidrógeno incluyen el t-butilhidroperóxido, el hidroperóxido de cumeno y las combinaciones de los mismos. Los disolventes apropiados incluyen los hidrocarbonos alifáticos como es el ciclohexano, los hidrocarbonos aromáticos como es el tolueno, los xilenos, el etilbenceno, el mesitileno y el cumeno, los hidrocarbonos halogenados como es el diclorometano, el dicloroetano y el orto-diclorobenceno, las cetonas como es la metiletilcetona, la metilisobutilcetona y la metilisopropilcetona, los ésteres como es el acetato de metilo, el acetato de etilo, el acetato de isopropilo, y los éteres como es el éter dietílico y el tetrahidrofurano. Se prefieren los disolventes de hidrocarbonos aromáticos. Las condiciones de reacción típicas incluyen las temperaturas de aproximadamente -5 a 50ºC y los tiempos de reacción de cerca de 2 horas a 8 días. La base amina es de preferencia un alcaloide chincona o un derivado de ella. De preferencia, para producir II enriquecido con el enantiómero (+) (designado (+) II), el alcaloide chincona es la chinconina, la quinidina, los dehidro derivados correspondientes de la chinconina o la quinidina y cualquier combinación de los anteriores; donde el alcaloide quiral tiene la configuración [8-(R), 9(S)]. Se obtienen los compuestos de Fórmula II enriquecidos con el enantiómero (-) al emplear bases, como es la chinconidina, la quinina y los derivados de ellos, teniendo la configuración [8-(S), 9(R)]. Se puede recuperar el producto por los métodos estándar incluyendo la filtración, siguiendo opcionalmente la dilución con ya sea una cantidad suficiente del ácido acuoso para eliminar el catalizador o un disolvente no polar como son los hexanos. Por otro lado, se puede diluir la mezcla de producto con un disolvente polar, inmiscible en agua como es el acetato de etilo, lavar con ácido acuoso para eliminar el catalizador, concentrar y cristalizar. Opcionalmente, se puede triturar II o recristalizar con un disolvente apropiado, como es el acetato de isopropilo, para separar el enantiómero puro de la mezcla del enantiómero enriquecido.

En una realización preferida, el disolvente en el paso v es uno en el que el compuesto de Fórmula XI tiene una solubilidad sustancialmente mayor que el correspondiente compuesto de Fórmula II. Con tales disolventes, II precipitará y se puede recuperar por filtración y el filtrado, conteniendo cualquiera del compuesto II disuelto, XI sin reaccionar y el catalizador, se puede reciclar convenientemente a un lote posterior. De preferencia, el disolvente es también inmiscible en agua así que se puede lavar el filtrado, antes de usarse en un lote posterior, con una base acuosa y/o el agua para reducir la cantidad de impurezas acídicas y subproductos solubles en agua. El reciclaje del filtrado minimiza la pérdida del producto y proporciona un uso más eficiente del catalizador. Se prefieren particularmente los hidrocarbonos aromáticos como son los xilenos para usarse en esta forma, especialmente para la preparación de un compuesto tal como IIa.

Ejemplo 1

(Ejemplo de Referencia)

Observar que el paso c en los ejemplos es diferente del paso (c) como se describió arriba o como se reivindicó.

Ilustración de los pasos a-d para formar un compuesto de Fórmula I

Paso a

Formación del Fenilmetil[5-cloro-2,3-dihidro-2-hidroxi-2-(metoxicarbonil)-1H-inden-1-iliden]hidracincarboxilato (Compuesto IVa)

Se cargó en un matraz de tres bocas de 1L equipado con un agitador elevado, un termómetro, un condensador de reflujo, y una entrada de nitrógeno 87 g (0,363 mol) del metil-5-cloro-2,3-dihidro-2-hidroxi-1-oxo-1H-inden-2-carboxilato, 63,5 g (0,380 mol) de fenilmetil hidracincarboxilato (de Lancaster Síntesis), 1,8 g (0,01 mol) del monohidrato del ácido p-toluensulfónico, 300 ml de metanol. Se calentó la mezcla a reflujo (67ºC), resultando en una solución naranja a partir de la cual precipitó gradualmente el producto. Después de 14-16 h, se enfrió la mezcla a 5ºC y se filtró. Se lavó el filtrado con 100 ml de metanol frío y se secó a 60ºC bajo vacío con una purga de nitrógeno por 2 h para producir 135 g (96% basado en el inden carboxilato) de IV como un sólido cristalino blanco. Se preparó una muestra analítica por recristalización a partir de acetonitrilo, mp= 187-188ºC; RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 3,23 (d, 1H, J= 18 Hz), 3,48 (d, 1H, J= 18 Hz), 3,7 (s, 3H), 4,58 (br s, 1H), 5,19 (br AB q, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,45 (m, 5H), 7,75 (br d, 1H), 9,55 (br s, 1H). El producto parece ser casi exclusivamente el isómero Z-(syn-).

Paso b

Formación del 4a-metil 2-(fenilmetil)-7-cloroindeno[1,2-e][1,3,4]oxadiazin-2,4a(3H, 5H)-dicarboxilato (Compuesto Va)

Se cargó en un matraz de tres bocas de 1L anhidro equipado con un agitador elevado, un termómetro, un condensador de reflujo, y una entrada de nitrógeno 42 g de tierra de diatomeas, 500 ml de1,2-dicloroetano, y 100 ml de dimetoximetano. Se agregó el pentóxido de fósforo (42 g, 0,31 mol) bajo nitrógeno con enfriamiento externo (baño de 20ºC) y se dejó la mezcla agitar por 15 minutos a 20º-25ºC antes de agregar 97 g (0,25 mol) de IVa en porciones. Se calentó la mezcla a 55º-60ºC por 2 h y entonces se filtró. Se lavó el filtrado con dos porciones de 100 ml de 1,2-dicloroetano y se redujo en volumen el combinado del filtrado por destilación a cerca de 150 ml. Se elevó el pH de cerca de 1,5 a aproximadamente 4 al agregar cerca de 5 g de NaOAc en 300 ml de metanol, y se eliminó el dicloroetano residual por destilación a cerca de 150 ml de disolvente. Se agregaron entonces cerca de 30 ml de agua, y se enfrió la mezcla a 5ºC y se filtró. Se lavó el producto filtrado con 100 ml de metanol frío y se secó por succión el filtrado toda la noche para producir 89 g (89% basado en IVa) de Va. Se preparó una muestra analítica por recristalización a partir de isopropanol, mp= 122-124ºC; RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 3,16 (d, 1H, J= 16 Hz), 3,42 (d, 1H, J= 16 Hz), 3,64 (s, 3H), 5,12 (d, 1H, J= 10 Hz), 5,26 (AB q, 2H, J= 12 Hz), 5,53 (br, d, 1H, J=10 Hz), 7,2-7,45 (m, 7H), 7,65 (d, 1H, J= 9 Hz).

Paso c

Formación del metil 7-cloro-2,5-dihidroindeno[1,2-e][1,3,4]oxadiazin-4a(3H)-carboxilato (Compuesto VIa)

Se llenó con nitrógeno un matraz de tres bocas de 1L equipado con un agitador magnético, un termómetro, una sonda de pH, una válvula de entrada de gas con una llave de paso de tres conductos y se cargó con 27,3 g (0,13 mol) del monohidrato del ácido cítrico, 100 ml de agua, 10,4 g (0,13 mol) de NaOH acuoso al 50%, 0,6 g de paladio sobre carbono al 5%, 500 ml de acetato de metilo, y 52,0 g (0,13 mol) de Va. Se purgó el recipiente de reacción con nitrógeno y se agitó la mezcla vigorosamente por cerca de 3h a 5º-10ºC mientras se pasaba una corriente de hidrógeno. Se monitoreó la reacción por HPLC por la desaparición de Va; cuando terminó la reacción (cerca de 4 h), el recipiente de reacción se purgó con nitrógeno y se filtró el paladio sobre carbono sobre una capa de tierra de diatomeas y se aclaró con 50 ml de acetato de metilo y 20 ml de agua. Se separó el filtrado, y se usó la fase orgánica contendiendo VI directamente en el paso siguiente. En un lote por separado, se repitió el procedimiento anterior para el Paso c y se aisló VIa al eliminar cerca de 400 ml de disolvente por destilación, agregando cerca de 100 ml de hexanos y filtrando y secando por succión el producto cristalizado, mp= 124-127ºC; RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 3,18 (d, 1H, J= 17 Hz), 3,40 (d, 1H, J= 17 Hz), 3,65 (d, 3H), 4,43 (d, 1H, J= 7 Hz), 4,79 (d, 1H, J= 7 Hz), 6,10 (br s, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,54 (d, 1H, J= 8 Hz).

Paso d

Formación del metil 7-cloro-2,5-dihidro-2-[[metoxicarbonil) [4-(trifluorometoxi)-fenil]amino]carbonil]indeno[1, 2-e][1,3,4]oxadiazin-4a(3H)-carboxilato (Compuesto Ia)

Se agregó a la fase orgánica del Paso C conteniendo VIa una solución saturada de $NaHCO_3$ (140 g, cerca de 0,15 mol), seguido por 41 g (0,14 mol) del metil(clorocarbonil)[4-(trifluorometoxi)fenil]carbamato (Compuesto VII) y se agitó la mezcla por cerca de 1 h de 10-15ºC. Se separó la fase orgánica, se secó ($MgSO_4$), se concentró a vacío para

eliminar cerca de 400 ml de acetato de metilo, y se intercambió el disolvente residual por destilación con 300 ml de metanol hasta que la temperatura de calentamiento alcanzó 64ºC. Se enfrió la mezcla a 5ºC y se filtró el producto, se lavó con 70 ml de metanol frío y se secó por succión para dar 58 g de Ia (85% en total, basándose en Va a partir del Paso c), mp 139-141ºC; RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 3,25 (d, 1H, J= 16 Hz), 3,48 (d, 1H, J= 16 Hz), 3,70 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 5,20 (d, 1H, J= 10 Hz), 5,69 (d, 1H, J= 10 Hz), 7,2-7,4 (m, 6H), 7,50 (d, 1H, J= 8 Hz).

Ejemplo 2

Ilustración de los pasos i-v para formar un compuesto de Fórmula II

Paso i

Formación del 6-cloro-3,4-dihidro-2(1H)-naftaleno (Compuesto VIIIa)

Se cargó en un matraz 34 g (0,20 mol) del ácido 4-clorofenilacético (PCPA) y 150 ml de 1,2-dicloroetano. Se agitó la suspensión, se agregaron 25 g (0,21 mol) de cloruro de tionilo y se calentó la solución resultante a 80º-90ºC por 2-3 h. Se unió una cabeza de destilación, y se destilaron 25 ml del disolvente para eliminar el SO_2 y HCl residual. Se enfrió la solución naranja claro del cloruro de ácido a 5ºC, y se cargó con cloruro de aluminio (30 g, 0,22 mol) a -5º a 0ºC, y se remplazó el aparato de destilación con un globo. Se cargó gas etileno (12 g, 0,43 mol) al globo en porciones, mientras se mantenía la temperatura a -5º a 0ºC. Se transfirió la solución roja gradualmente por cánula en 200 ml en agua de neutralización a 5ºC a una velocidad para mantener la temperatura de neutralización a 20º-30ºC. Después de que se agitó la mezcla por 1 h a 25ºC, se separó y lavó la fase orgánica inferior conteniendo VIIIa con 100 ml de HCl acuoso al 5%.

Paso ii

Formación del ácido 2-carboxi-5-clorobencenpropanoico (Compuesto IXa)

Se cargó la solución de VIIIa del paso anterior en un matraz equipado con un agitador elevado. Se cargó acetato de sodio (16 g, 0,20 mol) al recipiente y se agitó la mezcla a 25º-30ºC con enfriamiento mientras se agregó continuamente 114 g (0,60 mol) del ácido peracético al 32% a partir de un embudo de adición constante en 3-4 h. Se dejó la mezcla agitar por 20 h adicionales a 25ºC y entonces se agregaron 300 ml del HCl 0,8 N y se enfrió la mezcla resultante a 5ºC. Se filtró la mezcla, se lavó con $NaHSO_3$ acuoso al 5% frío, agua, se secó por succión, y se secó toda la noche en una estufa de vacío a 50ºC y a presión reducida para producir 35-36 g (76-78% de rendimiento basado en el PCPA) de IXa del 99% de pureza como un sólido cristalino blanco, m.p. 156-158ºC.

Paso iii

Formación del metil-5-cloro-2-(metoxicarbonil)bencenpropanoato (Compuesto Xa)

Se cargaron en un matraz equipado con un termowatch y un agitador elevado 45,7 g (0,200 mol) de IXa, 5 ml de metanol, y 100 ml de carbonato de dimetilo. Se agregó ácido sulfúrico (1 g), y se agitó la mezcla bajo nitrógeno a 85ºC por 20 h. Se neutralizó el ácido con 3 g de una solución de metóxido de sodio al 25% y se destiló el volumen del carbonato de dimetilo (CDM) a partir del matraz de reacción. Se agregó metanol (100-200 ml) durante la destilación para formar el azeótropo metanol/CDM (62ºC) para facilitar la eliminación del CDM el cual de otra forma destilaría a 90ºC. El producto de este paso se llevó acabo en el paso siguiente sin aislarse.

Paso iv

Formación del metil-5-cloro-1-oxo-2,3-dihidroinden-2-carboxilato (Compuesto XIa)

Después de que la mayoría del CDM se eliminó, se agregaron 150 ml de metanol adicional a la solución de metanol de Xa a partir del paso previo, seguido por 47,5 g (0,22 mol) de NaOMe al 25% en metanol. Se mantuvo la solución a 70ºC, y se destiló el metanol al nivel mínimo requerido para una agitación eficiente. Cuando la reacción fue completa, se enfrió la mezcla a temperatura ambiente. Se agregó ácido acético (3 g, 0,05 mol), seguido por suficiente HCl 1N para llevar el pH a 5-6. Se enfrió la mezcla a 5ºC, se filtró, y se lavó el sólido crudo con agua, después con hexano en frío, produciendo 40-42 g (89-93% de rendimiento) de XIa como un sólido color beige, m.p.80-82ºC.

Paso v

Formación del (+)metil 5-cloro-2,3-dihidro-2-hidroxi-1-oxo-1H-inden-2-carboxilato (Compuesto (+)IIa)

Se agitaron a temperatura ambiente por 6 días una mezcla de 10,0 g de XIa, 17 ml (51 mmol) de *t*-butilhidroperóxido 3,0 M en iso-octano, 70 ml de acetato de isopropilo y 0,2 g de cinconina (Aldrich® Chemical Co.). Se agregaron a la mezcla cerca de 100 ml de acetato de etilo, 30 ml de bisulfito de sodio acuoso diluido y 20 ml de HCl 2N. Se agitó y separó la mezcla, y se lavó el extracto orgánico secuencialmente con agua y una solución salina. Se eliminó el disolvente bajo vacío y se lavó el producto sólido crudo para producir 7,31 g de IIa (68% de rendimiento) teniendo un porcentaje enantiomérico de 72% (+) al 28% (-) como se determinó por análisis de HPLC usando una columna

quiral. Se recristalizó el producto IIa (+) enriquecido de acetato de isopropilo para producir de 4 a 5 g de IIa (+) puro, m.p.163-165ºC; $[\alpha]_D^{25}$ +115,1º ($CHCl_3$), c = 1,0); RMN ^1H ($CDCl_3$) δ 3,21 (d, 1H, J= 18 Hz), 3,67 (d, 1H, J= 18 Hz), 3,72 (s, 3H), 4,07 (s, 1H), 7,38 (d de d, 1H, J= 8 y 1 Hz), 7,47 (d, 1H, J= 1 Hz), y 7,70 (d, 1H, J= 8 Hz).

Ejemplo 3

(Ejemplo de Referencia)

Ilustración de una operación alternativa de los pasos a-d iniciando del compuesto IIa enantioméricamente enriquecido y formando el compuesto Ia enantioméricamente enriquecido.

Paso a

Formación del compuesto (+)IVa

Se agregó en un matraz de 1 L de boca sencilla equipado con un aparato de Dean-Stark y una entrada de nitrógeno 75 g (0,312 mol) de (+)IIa (50% de exceso enantiomérico), 54,6 g (0,358 mol) de hidracincarboxilato de fenilmetilo, 1,78 g (0,0094 mol) del monohidrato del ácido p-toluensulfónico (Aldrich® Chemical Company), y 275 ml de 1,2-dicloroetano. Se calentó a reflujo la suspensión, resultando una solución naranja de la cual precipitó el producto gradualmente. Se eliminó el agua colectada en la trampa de Dean-Stark. Después de 2 h, se enfrió la mezcla a temperatura ambiente. Se usó la mezcla de reacción directamente en el Paso b.

Paso b

Formación del compuesto (+)Va

Se agregó en un matraz de tres bocas de 2 L equipado con un agitador elevado, un termómetro, un condensador de reflujo, y una entrada de nitrógeno 88,5 g de tierra de diatomeas (Celite®) y 300 ml de1,2-dicloroetano. Se agregó el pentóxido de fósforo (88,5 g, 0,623 mol) seguido por 120 ml de dimetoximetano. Se agregó entonces la mezcla de (+)IVa proveniente del paso a en 1,2-dicloroetano. Se calentó la mezcla a 35º-40ºC por 5 h, y entonces se enfrió a 30ºC y se filtró. Se lavó el filtrado con 135 ml de 1,2-dicloroetano y se destiló el combinado del filtrado al mínimo volumen. Se agregó el metanol y continuó la destilación. Cuando se eliminó todo el 1,2-dicloroetano y aproximadamente 500 ml de metanol permaneció en el recipiente, se detuvo la destilación y se enfrió el recipiente a 45ºC. El producto empezó a precipitar, y se agregaron 120 ml de agua. El enfriamiento continuó a 20ºC. Se filtró la mezcla, y se lavó el filtrado con 370 ml de metanol/agua 3:1. Se secó el sólido toda la noche a vacío a 80ºC para producir 100,5 g (80,5% para los dos pasos) de (+)Va. El espectro de RMN ^1H fue igual al obtenido para Va en el Ejemplo 1. La pureza por HPLC fue del 99,3%. El análisis por HPLC quiral indicó el 43% de exceso enantiomérico del enantiómero (+).

Paso c

Formación del compuesto (+)VIa

Se llenó con nitrógeno un matraz de tres bocas de 500 ml equipado con un agitador magnético, un termómetro, una válvula de entrada de gas con una llave de paso de tres conductos y se cargó con 50 ml de acetato de metilo, 50 ml de una solución amortiguadora (pH 3,5) de fosfato de di-hidrógeno de sodio al 0,5 M y 0,2 g de paladio sobre carbono al 5% humedecido al 50% de agua. Se agitó la suspensión de dos fases a temperatura ambiente por 0,5. En un matraz por separado, se agregaron bajo nitrógeno 10 g (0,025 mol) de (+)Va a 50 ml de acetato de metilo, se calentó a 35º y se agitó hasta disolverse. Se agregó la solución de (+)Va a la suspensión del catalizador de Pd y se enfrió la mezcla a 10ºC. Se desocupó el recipiente de reacción y se agitó vigorosamente la mezcla a 10ºC mientras se pasa una corriente de hidrógeno. Se monitoreó la reacción por CCF y CF por la desaparición de (+)Va. Cuando terminó la reacción (cerca de 1,5 h), se desocupó el recipiente de reacción y se purgó con nitrógeno; se filtró la mezcla de reacción sobre una capa de tierra de diatomeas y se lavó la capa del filtrado con 20 ml adicionales de acetato de metilo. Se separaron las fases líquidas y la fase del acetato de metilo conteniendo (+)VIa se usó directamente en el paso d.

Paso d

Formación del compuesto (+)Ia

Se agregó la solución de acetato de metilo del paso c conteniendo (+)VIa a una solución de 3 g de $NaHCO_3$ en 38 ml de agua. Se enfrió la mezcla bajo nitrógeno a 10ºC y se agregaron en una porción 7,43 g (0,025 mol) de VII. Se agitó la mezcla a 10ºC por 1 h. Se separó la fase del acetato de metilo y se concentró a vacío para eliminar cerca de 100 ml del disolvente. Se agregó metanol, 50 ml, y se reevaporó la mezcla para eliminar el metanol restante como el azeótropo acetato de metilo/metanol. Se agregaron unos últimos 50 ml de metanol y se calentó la suspensión a reflujo. Se agregaron tierra de diatomeas (0,4 g) al continuar con el calentamiento y entonces se agregaron gota a gota 17 ml de agua. Se enfrió la mezcla resultante, se filtró, se lavó con 33 ml de metanol/agua 2:1, y se secó a vacío para producir 11,16 g de (+)Ia enriquecido (78% de rendimiento global para los pasos c y d basándose en Va). El análisis por HPLC quiral indicó el 42% de exceso del enantiómero (+).

Ejemplo 4

(Ejemplo de Referencia)

Ilustración de una operación alternativa de los pasos c y d

Paso c

Formación del compuesto VIa

Se llenó con nitrógeno un matraz de tres bocas de 1 L equipado con un agitador magnético, un termómetro, y una válvula de entrada de gas con una llave de paso de tres conductos y se cargó con 580 ml de acetato de metilo, 0,164 g de acetato de sodio (2% molar), y 0,8 g de paladio sobre carbono al 5% catalizador. Se eliminaron por destilación aproximadamente 200 ml del disolvente y se dejó enfriar a 50ºC la suspensión del catalizador/seca sin disolvente resultante y se agregaron 40,0 g (0,1 mol) de Va en una porción. Se agitó la mezcla para disolver Va y se enfrió entonces a temperatura ambiente. Se purgó el recipiente de reacción con nitrógeno y entonces se agitó vigorosamente a temperatura ambiente dejando pasar una corriente de hidrógeno. Se monitoreó la reacción por la desaparición de Va. Cuando terminó la reacción (cerca de 3 h), se desocupó el recipiente de reacción y se purgó con nitrógeno; se filtró el Pd sobre carbono sobre una capa de tierra de diatomeas y se lavó con 50 ml de acetato de metilo anhidro. Se usó el filtrado directamente en el paso d.

Paso d

Formación del compuesto Ia

Se combinó la solución de acetato de metilo del paso c conteniendo VIa con una solución de 12 g de $NaHCO_3$ en 150 ml de agua. Se enfrió la mezcla bajo nitrógeno a 10ºC y se agregaron en porciones 29,7 g (0,1 mol) de VII en 0,5 h; se agitó la mezcla a por una hora adicional a 10º-15ºC. Se separó entonces la fase del acetato de metilo y se concentró a vacío para eliminar cerca de 400 ml del disolvente. Se agregó metanol (50 ml) y se eliminó nuevamente el disolvente a vacío. Se agregó entonces metanol acuoso al 70% (100 g) y se agitó la mezcla por 45 minutos enfriando con un baño de hielo. Se filtró el producto, se lavó con 25 ml de metanol acuoso al 70% frío, y se secó a vacío para producir 51 g (86% de rendimiento global de Va basándose en un ensayo de HPLC de 88,9%), mp 135-138ºC.

Ejemplo 5

Ilustración de una operación alternativa del paso v

Paso v

Formación del compuesto (+)IIa

Se agitó bajo nitrógeno una suspensión de 11,25 g (50 mmol) de Va, 70 ml de xilenos mezclados, y 1,4 g (4,8 mmol) de cinconina (Aldrich® Chemical Co.) y se agregaron 7,0 g (70 mmol) de *t*-butilhidroperóxido acuoso al 90% (Aldrich® Chemical Co.). Se dejó a la solución resultante agitar a temperatura ambiente por 24 horas durante este tiempo el producto empezó a cristalizar. Se diluyó entonces la mezcla de reacción con 100 ml de acetato de etilo y se lavó sucesivamente con dos porciones de 50 ml de bicarbonato de sodio acuoso saturado, 50 ml de ácido clorhídrico acuoso 1N, y 50 ml de bisulfito de sodio acuoso saturado. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se eliminó el disolvente bajo presión reducida para dar 10,6 g de (+)IIa enriquecido (86% de pureza, 76% de rendimiento basándose en Va). El análisis por HPLC quiral indicó el 45% de exceso enantiomérico del enantiómero (+).

Ejemplo 6

Ilustración de una operación alternativa del paso b

Paso b

Formación del Compuesto Va

Se cargó en un matraz de cuatro bocas de 500 ml anhidro equipado con un agitador magnético, un termómetro, y dos entradas de gas 49,9 g (0,128 mol) de IVa y 250 ml de dietoximetano. Se enfrió la mezcla a -10ºC y se vació el recipiente de reacción (~ 24 cm Hg de presión). Se dejó pasar trióxido de azufre gaseoso al recipiente de reacción frío a una velocidad tal que la temperatura de la mezcla de reacción se mantuvo entre -10ºC a 0ºC. Cuando terminó la adición, se dejó pasar nitrógeno para liberar el vacío. Se dejó calentar a temperatura ambiente la mezcla, se agitó por 4,75 h, se agregó a 50 ml de agua a temperatura ambiente con buena agitación y se agitó por 2 h adicionales. Se filtró la mezcla y se separó la fase orgánica proveniente del filtrado y se evaporó. Se disolvió el residuo en 125 ml de metanol y se combinó con el sólido proveniente de la filtración. Se agregaron gota a gota a esta mezcla 125 ml de agua después de lo cual se agitó la mezcla por 1,5 h, entonces se filtró. Se secó el filtrado a vacío a temperatura ambiente para dar 46,3 g (90% basado en IVa) de Va. Se recristalizó una pequeña porción del producto con metanol para producir una muestra cuyo espectro de RMN ^1H fue igual al obtenido para Va en el Ejemplo 1, paso b.

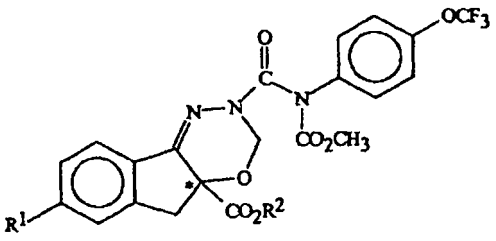
Ejemplo 7

Preparación del metil(clorocarbonil)[4-(trifluorometoxi)-fenil]carbamato (Compuesto VII)

En un primer matraz de reacción, se disuelven 70,5 g (0,30 mol) del metil 4-(trifluorometoxi)fenilcarbamato en 700 ml de diclorometano. Entonces se agregó 14,0 g de hidruro de sodio al 60% (0,35 mol) en aceite mineral seguido por 60 ml de glima (etilen glicol dimetil éter) dentro de 15 minutos. Hay reacción exotérmica y la temperatura de la mezcla de reacción se incrementa ligeramente por encima de la temperatura ambiente. Se agita la mezcla de reacción toda la noche (ca. 16 h) sin calentamiento externo. En un segundo matraz de reacción equipado con una columna de destilación, se disolvieron 120 g (1,2 mol) de fosgeno en 300 ml de diclorometano que se enfrió a 5-10ºC. La mezcla de reacción proveniente del primer matraz, una mezcla espesa, se agrega lentamente al segundo matraz conteniendo la solución de fosgeno a 5-10ºC. Después de que termina la adición, se elimina el exceso de fosgeno por destilación hasta que la temperatura de la cabeza indica que únicamente diclorometano viene por arriba. Se detiene la destilación, y se enfría la mezcla de reacción a cerca de 0ºC. Se agrega agua helada, 200 ml, para disolver el subproducto cloruro de sodio. Se separó la fase de diclorometano de la fase acuosa, se filtró y se secó con $MgSO_4$. La solución de diclorometano seca, c que contiene el compuesto VII, se destila entonces para quitar el diclorometano y en intercambio se agregan, 400 ml en total, de hexano (procedimiento de intercambio de disolventes). Cuando el diclorometano es eliminado y el hexano empieza a destilar, se detiene la destilación. Se enfría entonces la solución de hexano a 5ºC con lo cual VII precipita (se puede requerir sembrado), recuperado por filtración, lavado con hexano frío adicional y secado. El rendimiento está típicamente cerca del 94% para el 97-98% de pureza de VII, m.p. 97-99ºC. RMN ^1H ($CDCl_3$) δ 3,80 (s, 3), 7,29 (s, 4).

REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar un compuesto de Fórmula I que es racémico o enantioméricamente enriquecido en el centro quiral *



I

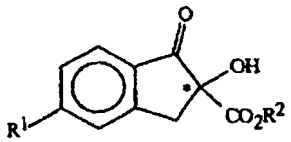
donde:

R^1 es F, Cl, o un fluoroalcoxi C_1-C_3, y

R^2 es un alquilo C_1-C_3,

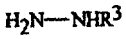
comprendiendo:

(a) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula II, opcionalmente enriquecido enantioméricamente en *



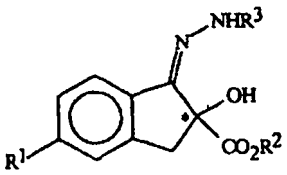
II

con el compuesto de Fórmula III en la presencia de un catalizador ácido



III

para formar un compuesto de Fórmula IV

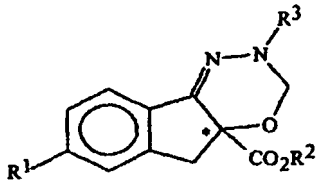


IV

donde:

R^1 y R^2 en las Fórmulas II y IV son como se definieron para la Fórmula I, y R^3 en las Fórmulas II y IV es el grupo protector $CO_2CH_2(C_6H_5)$;

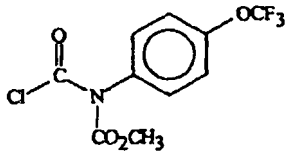
(b) haciendo reaccionar el compuesto de Fórmula IV con el di(alcoxi C_1-C_3)metano en la presencia de un ácido de Lewis para formar un compuesto de Fórmula V



V

donde R^1, R^2 y R^3 son como se definieron previamente; y

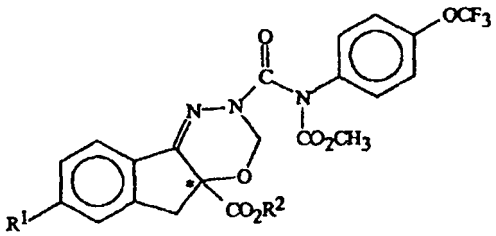
(c) hidrogenando el compuesto de Fórmula V en la presencia del compuesto de Fórmula VII



VII

para formar un compuesto de Fórmula I teniendo sustancialmente la misma configuración absoluta del compuesto de Fórmula II.

2. Un método para hacer un compuesto de Fórmula I que es racémico o enriquecido enantioméricamente en el centro quiral *



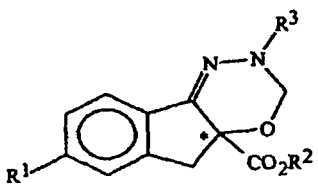
I

donde:

R^1 es F, Cl, o un fluoroalcoxi C_1-C_3, y

R^2 es un alquilo C_1-C_3,

comprendiendo la hidrogenación de un compuesto de Fórmula V



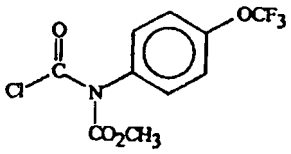
V

donde

R^1 y R^2 son como se definieron previamente, y

R^3 es $CO_2CH_2(C_6H_5)$

en la presencia del compuesto de Fórmula VII



VII