



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 330 624**

51 Int. Cl.:
C07D 233/32 (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)
C07F 3/06 (2006.01)
C07F 3/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02783761 .6**
96 Fecha de presentación : **04.12.2002**
97 Número de publicación de la solicitud: **1462444**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **29.09.2004**

54 Título: **Intermediario para biotina y procedimiento para la preparación de la misma.**

30 Prioridad: **04.12.2001 JP 2001-369479**
18.07.2002 JP 2002-209121

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
14.12.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
14.12.2009

73 Titular/es: **Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation**
2-10, Dosho-machi 3-chome
Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-8505, JP

72 Inventor/es: **Seki, Masahiko;**
Shimizu, Toshiaki;
Yoshida, Shin-ichi y
Hatsuda, Masanori

74 Agente: **Arias Sanz, Juan**

ES 2 330 624 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

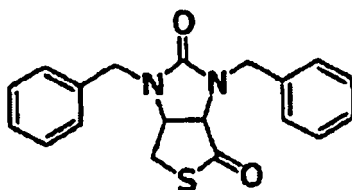
Intermediario para biotina y procedimiento para la preparación de la misma.

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un intermedio sintético de biotina y a un proceso para la preparación del mismo, y a un proceso para preparar biotina usando dicho intermedio.

10 **Antecedentes técnicos**

La biotina es una vitamina útil como un aditivo para piensos, medicina, etc., y como proceso para la preparación de la misma, se conoce un proceso, por ejemplo, en el que se usa un compuesto tienoimidazol representado mediante la fórmula siguiente:



25 como intermedio de síntesis (Chemical Reviews, vol. 97, No. 6, pp. 1755-1792, 1997, publicaciones de patente japonesa No. Sho. 49-32551 y Sho. 53-27279, publicaciones de patente japonesa No. Hei. 3-66312 y Hei. 5-9064) y similares.

30 Sin embargo, estos procesos convencionalmente conocidos implican los problemas de que sus pasos de preparación son largos, y requieren resolución óptica complicada en el curso de los pasos de preparación.

Un objeto de la presente invención es proporcionar un proceso para preparar biotina que sea industrialmente ventajoso.

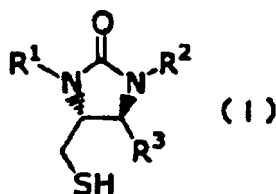
35 T. Shimizu, Tetrahedron Letters, vol. 41, no. 26, 2000, páginas 5099-5101 divulga la síntesis de (+)-biotina mediante la reacción de acoplamiento de Fukuyama que implica intermedios que tienen una estructura diferente de los usados en la presente solicitud.

40 EP-A-0 242 686 divulga un método de síntesis para obtener D-(+)-biotina que implica intermedios que tienen una estructura diferente de los usados en la presente solicitud.

Divulgación de la invención

45 Para resolver los problemas, los presentes inventores han estudiado con la mayor seriedad, y como resultado, han encontrado que un proceso para preparar biotina a través del compuesto (I) y del compuesto (III) o del compuesto (IV) disulfuro de di(imidazolidinilmetilo) como un intermedio de síntesis puede dar el compuesto tienoimidazol anteriormente mencionado económicamente, de modo que este es un proceso de preparación industrialmente excelente, mediante el cual han logrado la presente invención.

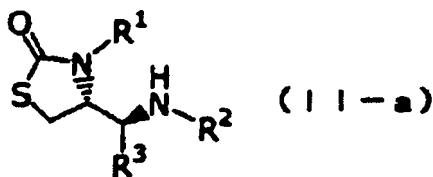
50 Es decir, la presente invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto representado mediante la fórmula (I):



55 en donde R¹ y R² pueden ser iguales o diferentes entre sí, y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo bencilo, que puede tener un sustituyente(s) como se define en la reivindicación 1 en el anillo de benceno, un grupo bencidrido que puede tener un sustituyente(s) como se define en la reivindicación 1 en el anillo de benceno, o un grupo tritilo que puede tener un sustituyente(s) como se define en la reivindicación 1 en el anillo de benceno, R³ representa un grupo ciano, un grupo carboxilo, un grupo alcóxicarbonilo, un grupo alquiltiocarbonilo o un grupo carbamoilo que puede tener un sustituyente,

ES 2 330 624 T3

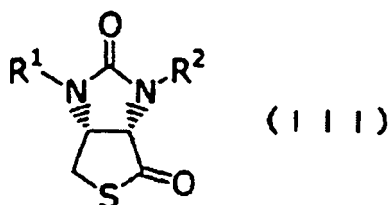
o una sal del mismo, que comprende someter un compuesto representado por la fórmula (II-a):



en donde los símbolos tienen los mismos significados que se han definido anteriormente,

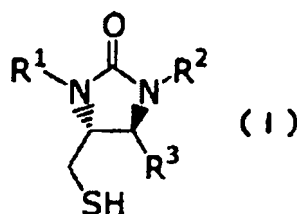
o una sal del mismo a una transformación de anillo.

Además, la presente invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto representado mediante la fórmula (III):



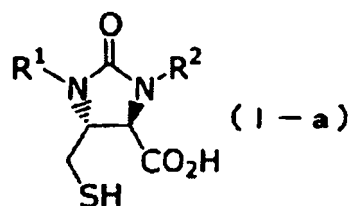
en donde los símbolos tienen los mismos significados que se han definido anteriormente,

que comprende preparar un compuesto representado mediante la fórmula (I):



en donde los símbolos tienen los mismos significados que se han definido anteriormente,

o una sal del mismo según el proceso mencionado anteriormente, someter a hidrólisis, dependiendo de la necesidad para preparar un compuesto representado mediante la fórmula (I-a):

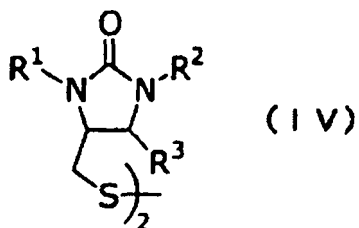


en donde los símbolos tienen los mismos significados que se han definido anteriormente,

o una sal del mismo, y después, someter el compuesto (I-a) obtenido a ciclación y epimerización.

La presente invención también se refiere a un proceso para preparar un compuesto representado mediante la fórmula (IV):

5

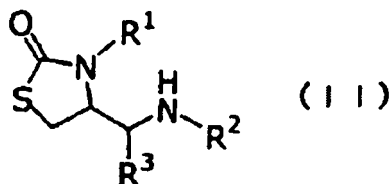


10

15 en donde los símbolos tienen los mismos significados que se han definido anteriormente,

que comprende someter un compuesto representado mediante la fórmula (II):

20

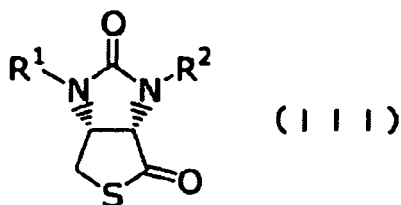


25

30 en donde los símbolos tienen los mismos significados que se han definido anteriormente,
o una sal del mismo a transformación de anillo y ciclación.

35 La presente invención también se refiere a un proceso para preparar un compuesto representado mediante la fórmula (III):

40



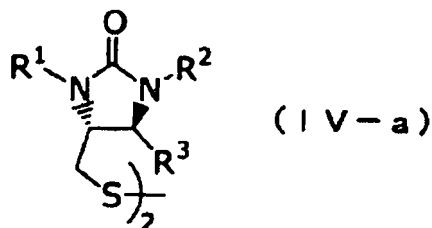
45

en donde los símbolos tienen los mismos significados que se han definido anteriormente,

50

que comprende reducir un compuesto representado mediante la fórmula (IV-a):

55



60

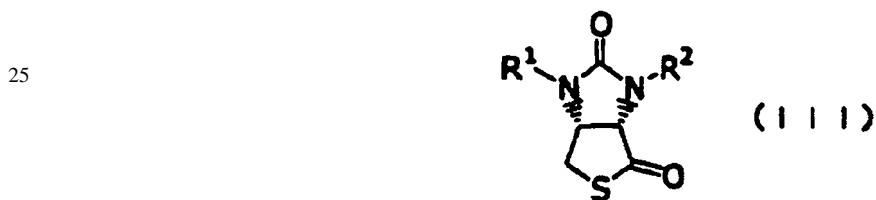
65 en donde los símbolos tienen los mismos significados que se han definido anteriormente,

o una sal del mismo según el método mencionado anteriormente, someter a hidrólisis, dependiendo de la necesidad para preparar un compuesto representado mediante la fórmula (I-a):

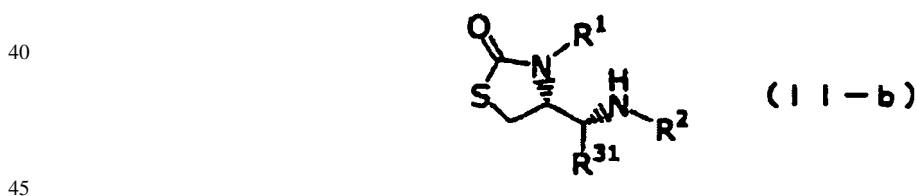


15 en donde los símbolos tienen los mismos significados que se han definido anteriormente,
o una sal del mismo, y después, someter el compuesto (I-a) resultante a ciclación y epimerización.

20 Además, la presente invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto representado mediante la fórmula (III):



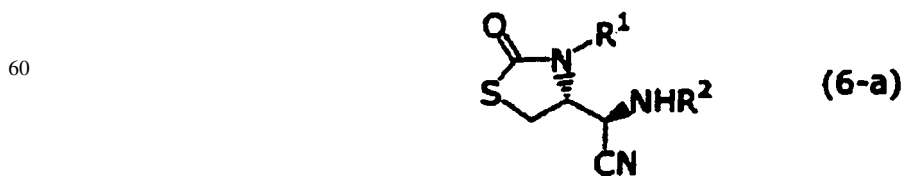
35 en donde los símbolos tienen los mismos significados que se han definido anteriormente,
que comprende someter un compuesto representado mediante la fórmula (II-b):



50 en donde R³¹ representa un grupo carboxilo, un grupo alcocarbonilo, un grupo alquiltiocarbonilo o un grupo carbamoilo que puede tener un sustituyente(s) como se define en la reivindicación 6, y los otros símbolos tienen los mismos significados que se han definido anteriormente,

o una sal del mismo a transformación de anillo y ciclación.

55 La presente invención también se refiere a un proceso para preparar un compuesto representado mediante la fórmula (6-a):



en donde los símbolos tienen los mismos significados que se han definido anteriormente,

o una sal del mismo, que comprende hacer reaccionar un compuesto representado mediante la fórmula (5-a):



10 en donde los símbolos tienen los mismos significados que se han definido anteriormente,

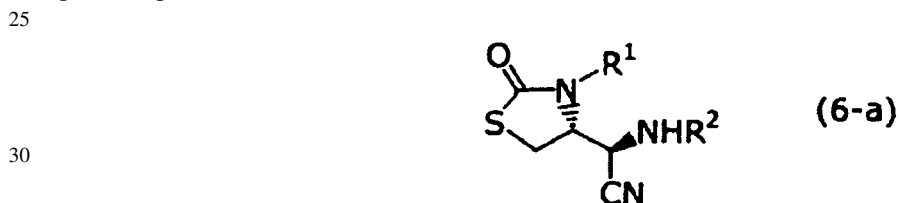
o una sal del mismo con un compuesto representado mediante la fórmula (7):



en donde el símbolo tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente,

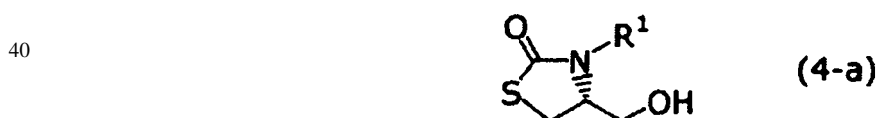
20 y un compuesto de cianuro.

La presente invención se refiere además a un proceso para preparar un compuesto representado mediante un compuesto representado mediante la fórmula (6-a):



en donde los símbolos tienen los mismos significados que se han definido anteriormente,

35 o una sal del mismo, que comprende oxidar un compuesto representado mediante la fórmula (4-a):



45 en donde el símbolo tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente,

o una sal del mismo para preparar un compuesto representado mediante la fórmula (5-a):



en donde el símbolo tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente,

60 o una sal del mismo, y después, hacer reaccionar el compuesto (5-a) resultante con un compuesto representado mediante la fórmula (7):



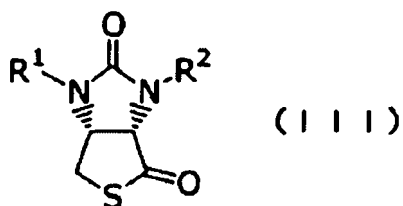
en donde el símbolo tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente,

y un compuesto de cianuro.

ES 2 330 624 T3

La presente invención se refiere además a un proceso para preparar un compuesto representado mediante un compuesto representado mediante la fórmula (III):

5



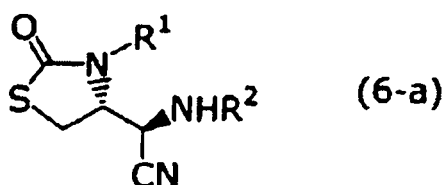
10

15

en donde los símbolos tienen los mismos significados que se han definido anteriormente,

que comprende preparar un compuesto representado mediante la fórmula (6-a):

20



25

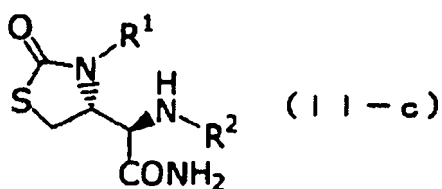
30

en donde los símbolos tienen los mismos significados que se han definido anteriormente,

35

o una sal del mismo según el método mencionado anteriormente, someter el compuesto (6-a) resultante a hidrólisis para preparar un compuesto representado mediante la fórmula (II-c):

40



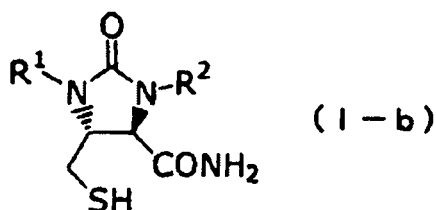
45

50

en donde los símbolos tienen los mismos significados que se han definido anteriormente,

a continuación, someter el compuesto (II-c) resultante a transformación de anillo para preparar un compuesto representado mediante la fórmula (I-b):

55



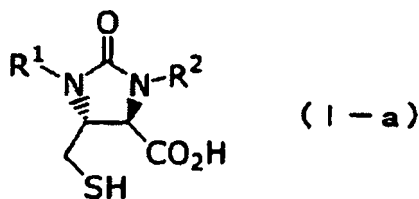
60

65

en donde los símbolos tienen los mismos significados que se han definido anteriormente,

o una sal del mismo, someter el compuesto (I-b) resultante a hidrólisis para preparar un compuesto representado mediante la fórmula (I-a):

5



10

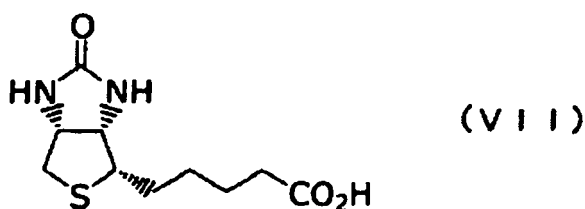
en donde los símbolos tienen los mismos significados que se han definido anteriormente,

15

o una sal del mismo y someter el compuesto (I-a) resultante a ciclación y epimerización.

Además, la presente invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto representado mediante un compuesto representado mediante la fórmula (VII):

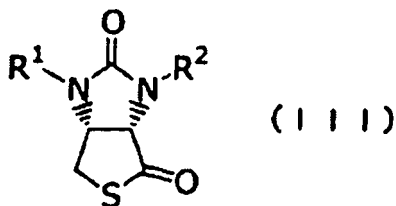
20



25

que comprende preparar un compuesto representado mediante la fórmula (III):

30



35

en donde los símbolos tienen los mismos significados que se han definido anteriormente,

40

según el método mencionado anteriormente, hacer reaccionar el compuesto (III) resultante con un compuesto representado mediante la fórmula (V):

45

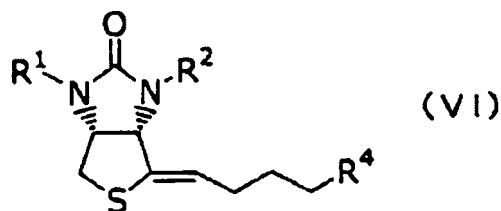


en donde X¹ representa un átomo de halógeno y R⁴ representa un grupo carboxilo esterificado o un grupo carboxilo amidado,

50

para dar un compuesto representado mediante la fórmula (VI):

55



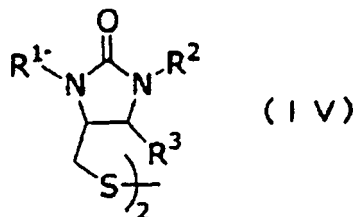
60

en donde los símbolos tienen los mismos significados que se han definido anteriormente,

65

o una sal del mismo, a continuación, reducir el compuesto (VI) resultante, y someterlo a hidrólisis, si es necesario, y convertir además R¹ y/o R² a un átomo de hidrógeno, si es necesario.

Además, la presente invención se refiere a un compuesto disulfuro de di(imidazolidinilmetilo) representado mediante la fórmula (IV):



15 en donde los símbolos tienen los mismos significados que se han definido anteriormente,

o una sal del mismo.

Mejor manera de llevar a cabo la invención

20 El compuesto (I) a ser usado u obtenido en la presente invención se puede obtener sometiendo el compuesto (II-a) a transformación de anillo. Esta reacción se puede llevar a cabo en ausencia de oxígeno, por ejemplo en una atmósfera de nitrógeno o argón, etc. Esta reacción se puede llevar a cabo en un solvente adecuado o en ausencia de solvente. Como solvente se puede usar cualquier solvente que no produzca ningún efecto desfavorable a la reacción, y se pueden usar preferiblemente, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona o un solvente mezcla de los solventes anteriormente mencionados. La presente reacción preferiblemente procede de 0°C a 200°C, particularmente preferiblemente de 80°C a 100°C.

30 En R¹ y R² del compuesto (I), compuesto (I-a), compuesto (I-a'), compuesto (I-b), compuesto (II), compuesto (II'), compuesto (II-a), compuesto (II-b), compuesto (II-c), compuesto (III), compuesto (III-a), compuesto (IV), compuesto (IV-a), compuesto (VI), compuesto (6) y compuesto (6-a) a ser usado u obtenido en la presente invención, y en R¹ del compuesto (3), compuesto (4), compuesto (4-a), compuesto (5) y compuesto (5-a) a ser usado u obtenido en la presente invención y en R² del compuesto (7), como sustituyente(s) en el anillo de benceno del grupo bencilo se puede mencionar un grupo seleccionado de un átomo de halógeno, un grupo alquilo y un grupo alcoxi, y como sustituyente(s) en el anillo de benceno del grupo bencidrilo se pueden mencionar grupos iguales o diferentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alquilo y un grupo alcoxi, y como sustituyente(s) en el anillo de benceno del grupo tritilo, se pueden mencionar el mismo o diferentes grupo(s) seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alquilo y un grupo alcoxi.

40 En los respectivos anillos de benceno de los anteriormente mencionados grupo bencilo, grupo bencidrilo o grupo tritilo, los mismos o diferentes 1 a 3 sustituyente(s) anteriormente mencionados pueden estar sustituidos.

45 En R³ del compuesto (I), compuesto (II), compuesto (II-a), compuesto (IV) y compuesto (IV-a) a ser usado u obtenido en la presente invención y en R³¹ del compuesto (II-b), como sustituyente(s) para el grupo carbamoilo, se pueden mencionar el mismo o diferentes 1 ó 2 grupo(s) alquilo.

50 Como compuesto (I), compuesto (I-a), compuesto (I-a'), compuesto (I-b), compuesto (II), compuesto (II'), compuesto (II-a), compuesto (II-b), compuesto (II-c), compuesto (III), compuesto (III-a), compuesto (IV), compuesto (IV-a), compuesto (VI), compuesto (6) y compuesto (6-a) a ser usados u obtenidos en la presente invención, se prefiere un compuesto en el que tanto R¹ como R² son grupos bencilo, grupos bencidrilo o grupos tritilo. De estos es particularmente preferido un compuesto en que tanto R¹ como R² son grupos bencilo. Además, como compuesto (I), compuesto (II), compuesto (II-a), compuesto (IV) y compuesto (IV-a), se prefiere un compuesto en el que R³ es un grupo carboxilo, un grupo alcóxicarbonilo o un grupo carbamoilo.

55 El compuesto (IV) a ser usado u obtenido en la presente invención se puede preparar sometiendo el compuesto (II) a una transformación de anillo en presencia de una base.

60 Como base, se puede usar preferiblemente un carbonato de metal alcalino (carbonato de sodio, carbonato de potasio, etc.), un hidrogenocarbonato de metal alcalino (hidrogenocarbonato de sodio, etc.), una sal de metal alcalino de un ácido orgánico (acetato de sodio, etc.), un hidróxido de metal alcalino (hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, etc.), un hidruro de metal alcalino (hidruro de sodio, etc.), una amida de metal alcalino (amida de sodio, amida de litio, etc.), un alcóxido de metal alcalino (metóxido de sodio, etc.), un fosfato de metal alcalino, un metal alcalino (sodio, etc.) o una base orgánica (trietilamina, diisopropiletilamina, morfolina, N-metilmorfolina, piridina, piperidina, dimetilnilina, dimetilaminopiridina, etc.) y similares. De estas, es particularmente preferida hidrogenocarbonato de sodio o acetato de sodio.

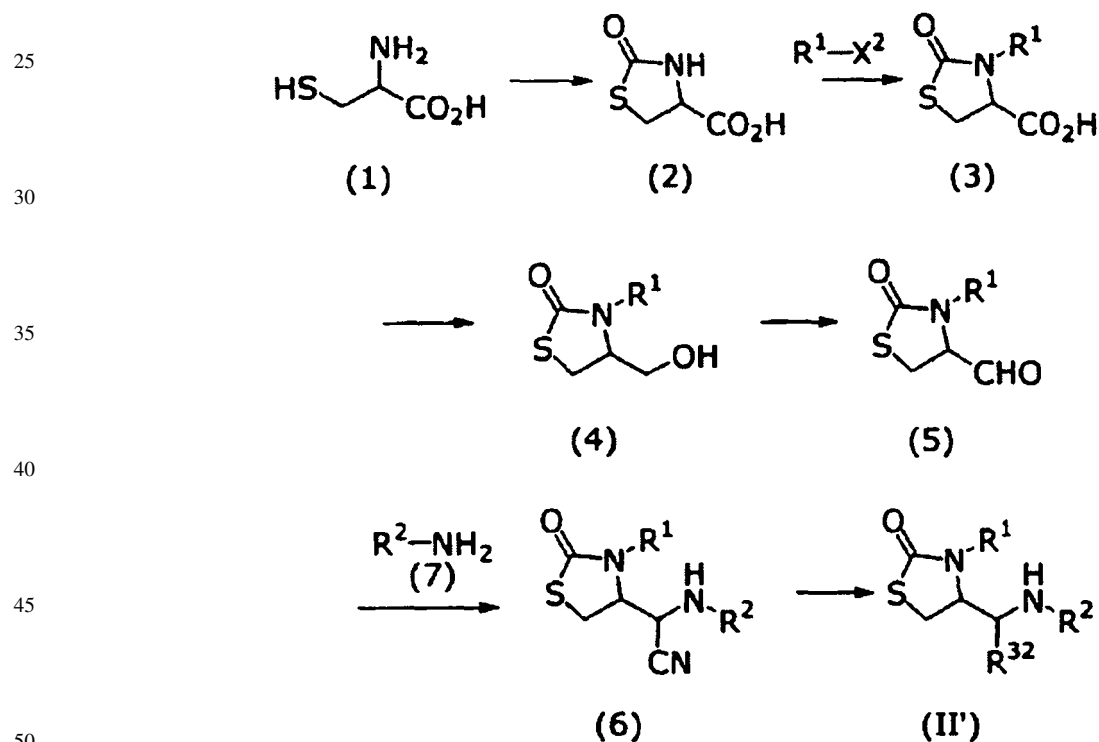
65 La cantidad de la base a ser usada es preferiblemente de 0,1 equivalente molar a 100 equivalentes molares, particularmente de 1 equivalente molar a 3 equivalentes molares basado en la cantidad de compuesto (II).

Esta reacción se puede llevar a cabo en un solvente adecuado o en ausencia de solvente. Como solvente, se puede usar cualquier solvente que no produzca ningún efecto desfavorable a la reacción, y se pueden usar preferiblemente, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidina o un solvente mezcla de los solventes anteriormente mencionados. La presente reacción preferiblemente procede de 0 a 200°C, particularmente preferiblemente de 80 a 100°C.

En el compuesto (IV) a ser usado en la presente invención, existen isómeros ópticos basados en un carbono asimétrico, y puede ser una mezcla racémica o un isómero óptico. De estos, una (+)-biotina ópticamente activa sola tiene actividad biológica, de modo que se prefiere el isómero óptico en el que la posición 5 (la posición a la que se une -CH₂S-) del anillo de imidazolidina tiene una configuración R para producir (+)-biotina con buena eficacia.

Como compuesto (VI) a ser usado u obtenido en la presente invención, es preferido un compuesto en el que tanto R¹ como R² son grupos bencilo, grupos bencidrilo o grupos tritilo, y R⁴ es un grupo alcóxicarbonilo o un grupo alquilcarbamoilo. De estos, es particularmente preferido un compuesto en el que tanto R¹ como R² son grupos bencilo, grupos bencidrilo o grupos tritilo, y R⁴ es un grupo alcóxicarbonilo.

El compuesto (II) y el compuesto (II-a) se pueden preparar mediante métodos convencionalmente conocidos descritos en Bulletin of Chemical Society of Japan, vol. 37, No. 2, pp. 242-244, 1964, Analytical Biochemistry, vol. 138, pp. 449-450, 1984, Heterocycles, vol. 18, pp. 259-263, 1982, etc. o métodos según los métodos anteriores, y, por ejemplo, estos compuestos se pueden preparar como sigue



en donde X² representa un átomo de halógeno, R³² representa un grupo carboxilo o un grupo carbamoilo, y los otros símbolos tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente.

El paso de producir el compuesto (2) a partir del compuesto (1) y cloroformato de fenilo (o cloroformato de alquilo) se puede llevar a cabo en presencia de una base en un solvente o en ausencia de solvente. Como base, se puede usar preferiblemente un hidróxido de metal alcalino, un carbonato de metal alcalino, un hidrogenocarbonato de metal alcalino, un alcóxido de metal alcalino, una base orgánica, etc. Como solvente, se puede usar cualquier solvente que no produzca ningún efecto desfavorable a la reacción, y se pueden mencionar, por ejemplo, tolueno, benceno, xileno, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter dietílico, diclorometano, agua, etc. La presente reacción procede preferiblemente de -30°C a 120°C, particularmente preferiblemente de 20°C a 50°C.

El compuesto (3), un compuesto en el que R¹ tiene un sustituyente diferente de un átomo de hidrógeno se puede preparar haciendo reaccionar el compuesto (2) y R¹-X² (cloruro, bromuro, etc., de R¹) en presencia de una base y un solvente muy polar tal como dimetilsulfóxido, etc., en un solvente o en ausencia de solvente. Como base, se puede usar preferiblemente un hidróxido de metal alcalino, un carbonato de metal alcalino, un hidrogenocarbonato de metal

ES 2 330 624 T3

alcalino, un alcóxido de metal alcalino, una base orgánica, etc. Como solvente, se puede usar cualquier solvente que no produzca ningún efecto desfavorable a la reacción, y se puede mencionar, por ejemplo, agua, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona, metanol etc. La presente reacción preferiblemente procede de -20°C a 120°C, particularmente preferiblemente de 15°C a 40°C.

5

El compuesto (4) se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (3) con un agente reductor, en presencia de un ácido o un agente alquilante, en un solvente o en ausencia de solvente. Como agente reductor, se puede usar preferiblemente borohidruro de sodio, borohidruro de litio, hidruro de litio y aluminio, Red-Al (hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio y sodio), diborano, complejo borano metilsulfuro, etc. Como ácido se puede usar preferiblemente ácido sulfúrico, cloruro de hidrógeno, un ácido de Lewis (cloruro de trimetilsililo, yodo, cloro, complejo éter borano trifluoruro, etc.), etc. Como agente alquilante, se puede usar preferiblemente sulfato de dimetilo, yoduro de metilo, haluro de bencilo, etc. Como solvente, se puede usar cualquier solvente que no produzca ningún efecto desfavorable a la reacción, y se puede mencionar, por ejemplo, tetrahidrofurano, etanol, etc. La presente reacción preferiblemente procede de -30°C a 120°C, particularmente preferiblemente de 0°C a 40°C.

15

Se puede producir el compuesto (5) haciendo reaccionar el compuesto (4) en presencia de un agente oxidante, en un solvente o en ausencia de solvente. Como agente oxidante, se puede usar preferiblemente (1) el que comprende dimetilsulfóxido, sal del complejo trióxido de azufre piridina y una amina (diisopropiletilamina, trietilamina, etc.), (2) el que comprende dimetilsulfóxido, cloruro de oxalilo y una amina (diisopropiletilamina, trietilamina, etc.), (3) el que comprende dimetilsulfóxido, cloro y una amina (diisopropiletilamina, trietilamina, etc.), (4) el que comprende hipoclorito de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, bromuro de sodio y óxido de 4-hidroxitetrametilpiperidina o su derivado (óxido de 4-aminotetrametilpiperidina, óxido de 4-carboxitetrametilpiperidina, óxido de 4-cianotetrametilpiperidina, etc.), (5) ácido crómico y su sal, (6) un catalizador metálico (platino, paladio, etc.) y oxígeno, (7) un perácido y un peróxido u (8) dimetilsulfóxido, DCC (diciclohexilcarbodiimida), una base (piridina, etc.), un ácido (ácido trifluoroacético, ácido fosfórico, etc.) (oxidación de Pfitzner-Moffat) y similares. Como solvente, se puede usar cualquier solvente que no produzca ningún efecto desfavorable a la reacción, y se pueden mencionar, por ejemplo, dimetilsulfóxido, diclorometano, agua, benceno, tolueno, etc. La presente reacción procede preferiblemente de -78°C a 100°C, particularmente preferiblemente de -78°C a 25°C.

20

Además, el compuesto (5) también se puede preparar mediante halogenación del grupo carboxilo del compuesto (3) con cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, etc., y sometiendo después a reducción catalítica usando un catalizador metálico (platino, paladio, etc.) e hidrógeno sin que sea a través del compuesto (4).

30

El compuesto (6) se puede preparar llevando a cabo un paso de hacer reaccionar el compuesto (5) con R²-NH₂ y un paso de hacer reaccionar con un compuesto de cianuro en un solvente o en ausencia de solvente. La reacción del compuesto (5) y R²-NH₂ se puede llevar a cabo preferiblemente haciéndolos reaccionar con un compuesto de cianuro en presencia de un agente deshidratante (Tamices moleculares 4A, sulfato de magnesio, sulfato de sodio, etc.). El compuesto de cianuro es un compuesto que normalmente se usa cuando se lleva a cabo cianuración, y se puede mencionar, por ejemplo, ácido cianhídrico, cianuro de metal alcalino o cianuro orgánico, etc., y de estos, se usa preferiblemente un cianuro de metal alcalino. Como el compuesto de cianuro de metal alcalino, se pueden mencionar, por ejemplo, cianuro de litio, cianuro de sodio, cianuro de potasio, etc., y como el cianuro orgánico, se puede mencionar, por ejemplo, cianuro de trimetilsililo, cianuro de tributilo y estaño, cianuro de dimetilaluminio, cianuro de tetraetilo y amonio, etc.

40

Como solvente, se puede usar cualquier solvente que no produzca ningún efecto desfavorable a la reacción, y se pueden mencionar, por ejemplo, diclorometano, tolueno, acetonitrilo, acetona, acetato de etilo, éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, etc. La reacción del compuesto (5) y R²-NH₂ preferiblemente procede de -50°C a 100°C, particularmente preferiblemente de 0°C a 20°C. Además, el paso de hacer reaccionar con un compuesto de cianuro preferiblemente procede de -78°C a 100°C, particularmente preferiblemente de -20°C a 20°C.

45

El compuesto (II') se puede preparar usando el compuesto (6) como sigue.

50

Se pueden preparar el compuesto (II) en donde R³ es un grupo carboxilo y el compuesto (II-a) en donde R³¹ es un grupo carboxilo haciendo reaccionar el compuesto (6) en presencia de un ácido o una base en un solvente o en ausencia de solvente. Como el ácido, se pueden usar preferiblemente ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, etc. Como la base, se puede usar preferiblemente un hidróxido de metal alcalino, un alcóxido de metal alcalino, etc. Como solvente, se puede usar cualquier solvente que no produzca ningún efecto desfavorable a la reacción, y se pueden mencionar, por ejemplo, diclorometano, agua, tetrahidrofurano, etanol, etc. La presente reacción preferiblemente procede de -30°C a 200°C, particularmente preferiblemente de 0°C a 100°C.

55

Se pueden preparar el compuesto (II) en donde R³ es un grupo carbamoilo y el compuesto (II-a) en donde R³¹ es un grupo carbamoilo haciendo reaccionar el compuesto (6) en presencia de un ácido en un solvente o en ausencia de solvente, y neutralizando además con una base. Como el ácido se pueden usar preferiblemente, peróxido de hidrógeno, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, etc. Como la base se puede usar preferiblemente amoniaco, monometilamina, dimetilamina, hidróxido de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de sodio, hidróxido de potasio, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de potasio, fosfato de potasio, hidrogenofosfato de dipotasio, etc. Como solvente, se puede usar cualquier solvente que no produzca ningún efecto desfavorable a la reacción, y se pueden mencionar, por ejemplo, tolueno, diclorometano, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, 1,4-dioxano, metil etil cetona, acetona, cloroformo, 1,2-dicloroetano, xileno, mesitileno, tert-butil-

60

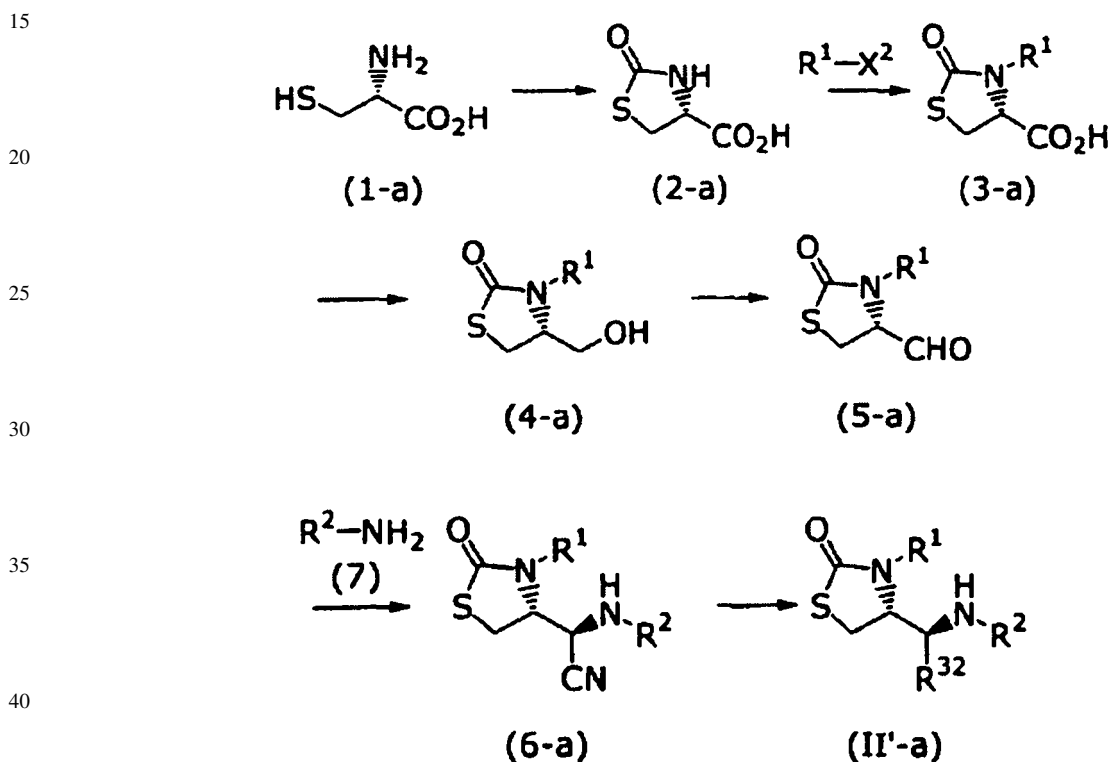
65

ES 2 330 624 T3

metil éter, etc. La presente reacción preferiblemente procede de 0°C a 100°C, particularmente preferiblemente de 30°C a 50°C.

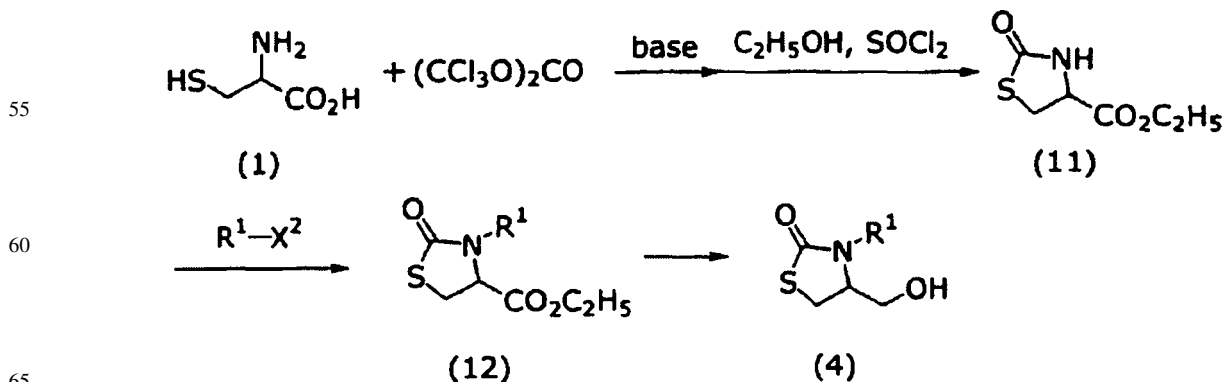
En la reacción mencionada anteriormente, se prefiere una combinación de peróxido de hidrógeno acuoso como ácido, carbonato de potasio como base y dimetilsulfóxido como solvente.

Con respecto al compuesto (1), compuesto (2), compuesto (3), compuesto (4), compuesto (5), compuesto (6) y compuesto (II') a ser usados en la presente invención, existen isómeros ópticos basados en un carbono asimétrico, y puede ser bien una mezcla racémica o un isómero óptico. De estos, una (+)-biotina ópticamente activa sola tiene actividad biológica, de modo que para producir el compuesto (+)-biotina con buena eficacia mediante el proceso de la presente invención, se prefieren los siguientes isómeros ópticos respectivos. Además, un compuesto en donde R³¹ del compuesto (II'-a) es un grupo carboxilo es el compuesto (II-c).



en donde los símbolos tienen los mismos significados que se ha definido anteriormente.

Además, el compuesto (4) se puede preparar mediante el proceso convencionalmente conocido divulgado en Heterocycles, vol. 18, pp. 259-263, 1982, etc. o un método según el proceso anterior, y por ejemplo, también se puede preparar como sigue.



en donde los símbolos tienen los mismos significados que se ha definido anteriormente.

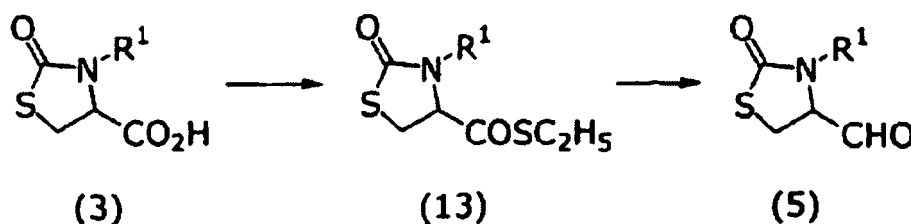
ES 2 330 624 T3

El compuesto (11) se puede preparar haciendo reaccionar cisteína y trifosgeno (o fosgeno, cloroformato de fenilo, cloroformato de alquilo etc.) en presencia de una base (un hidróxido de metal alcalino, un carbonato de metal alcalino, un hidrogenocarbonato de metal alcalino, etc.) en un solvente o en ausencia de solvente, y haciendo reaccionar adicionalmente en presencia de etanol y un agente activador (cloruro de tionilo, ácido sulfúrico, cloruro de hidrógeno, cloruro de oxalilo, etc.). Como solvente, se puede usar cualquier solvente que no produzca ningún efecto desfavorable a la reacción, y se pueden mencionar, por ejemplo, agua, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, éter dietílico, etc. La presente reacción procede preferiblemente de -20°C a 100°C , particularmente preferiblemente de 0°C a 40°C .

En el compuesto (12), se puede preparar un compuesto en el que R^1 tiene un sustituyente diferente de un átomo de hidrógeno haciendo reaccionar el compuesto (11) y $\text{R}^1\text{-X}^2$ (cloruro, bromuro, etc. de R^1) en presencia de una base en un solvente o en ausencia de solvente. Como base, un carbonato de metal alcalino, un hidruro de metal alcalino, una amida de metal alcalino, etc. Como solvente, se puede usar cualquier solvente que no produzca ningún efecto desfavorable a la reacción, y se pueden mencionar, por ejemplo, N,N-dimetilacetamida, acetona, acetonitrilo, tetrahidrofurano, etc. La presente reacción preferiblemente procede de -20°C a 100°C , particularmente preferiblemente de 15°C a 35°C .

El compuesto (4) se puede preparar haciendo reaccionar el compuesto (12) en presencia de un agente reductor en un solvente o en ausencia de solvente. Como agente reductor, se puede usar preferiblemente borohidruro de sodio, borohidruro de litio, borohidruro de litio y aluminio, Red-Al, DIBAL (hidruro de diisobutilo y aluminio), borohidruro de calcio, borohidruro de zinc, etc. Como solvente, se puede usar cualquier solvente que no produzca ningún efecto desfavorable a la reacción, y se pueden mencionar, por ejemplo, etanol, metanol, agua, éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, etc. La presente reacción preferiblemente procede de -78°C a 50°C , particularmente preferiblemente de -20°C a 20°C .

Además, se puede preparar el compuesto (5) mediante el método convencionalmente conocido como se divulga en J. Am. Chem. Soc., vol. 112, pp. 7050-7051, 1990, etc. o un método según estos procesos, y por ejemplo, se puede preparar como sigue.

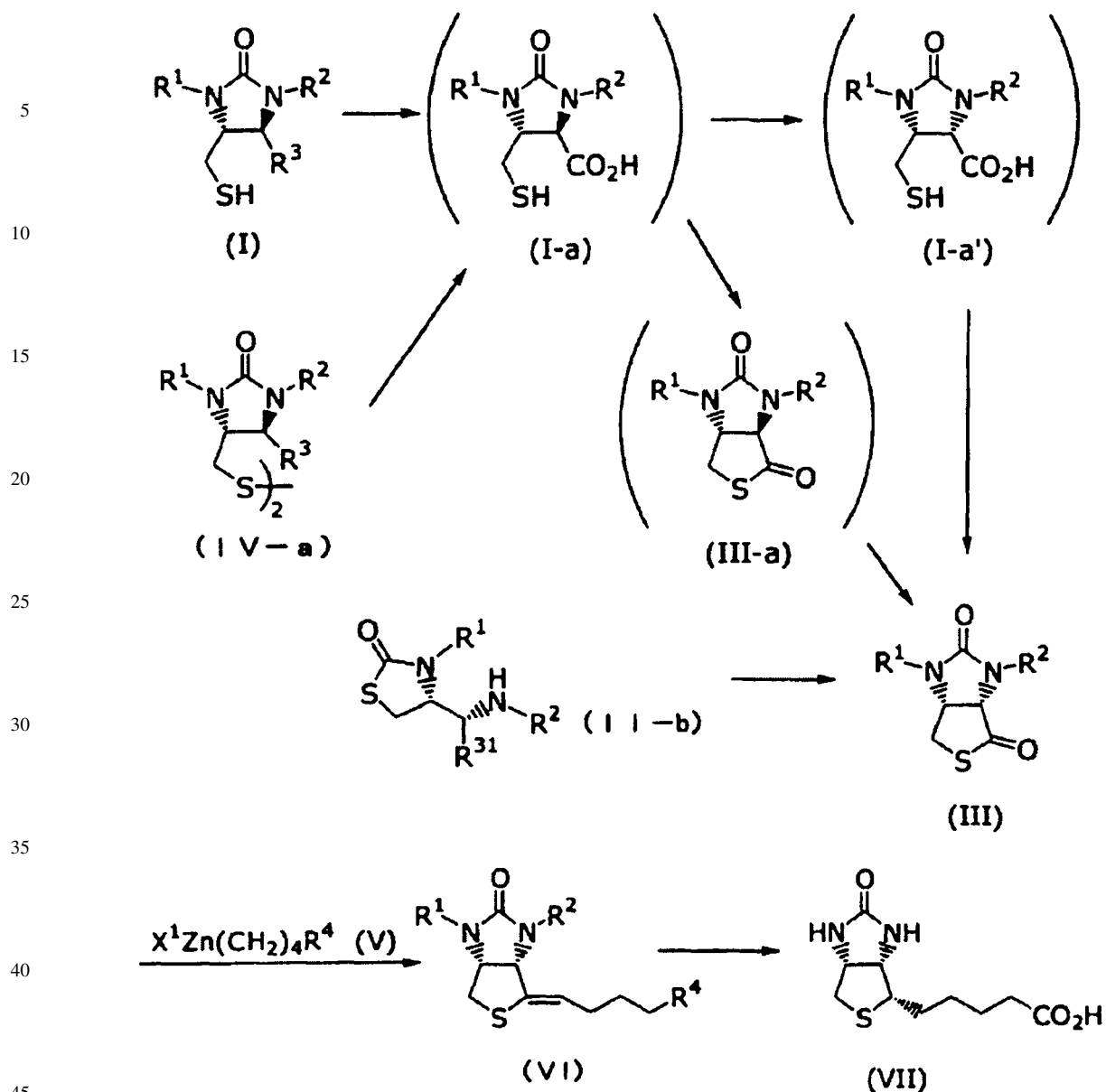


en donde el símbolo tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente.

El compuesto (13) se puede preparar haciendo reaccionar el compuesto (3) y etanotiol en presencia de un agente activador en un solvente o en ausencia de solvente. Como agente activador, se pueden usar preferiblemente DCC, EDC-HCl (clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)-propil]-3-etilcarbodiimida), clorocarbonatos, cloruro isocianúrico, CDI (carbonildiimidazol), etc. En esta reacción se prefiere añadir además DMAP (1,4-dimetilaminopiridina) ya que la reacción procede rápidamente. Como solvente, se puede usar cualquier solvente que no produzca ningún efecto desfavorable a la reacción, y se pueden mencionar, por ejemplo, acetonitrilo, acetona, tetrahidrofurano, benceno, tolueno, etc. La presente reacción preferiblemente procede de -50°C a 100°C , particularmente preferiblemente de 0°C a 20°C .

El compuesto (5) se puede preparar haciendo reaccionar el compuesto (13) en presencia de un agente reductor y un catalizador en un solvente o en ausencia de solvente. Como agente reductor, se pueden usar preferiblemente silanos, tales como trietilsilano, triclorosilano, trifenilsilano, etc. Como catalizador, se pueden usar preferiblemente catalizadores de paladio tales como hidróxido de paladio, paladio carbono, negro de paladio, etc. Como solvente, se puede usar cualquier solvente que no produzca ningún efecto desfavorable a la reacción, y se pueden mencionar, por ejemplo, diclorometano, acetona, tetrahidrofurano, etc. La presente reacción preferiblemente procede de -20°C a 100°C , particularmente preferiblemente de 0°C a 20°C .

Además, se puede preparar biotina, que es el producto objetivo final, convirtiendo el compuesto (I) o el compuesto (II-a) en el compuesto (III), después, mediante los métodos convencionalmente conocidos divulgados en las publicaciones de patente japonesas no examinadas No. Hei 8-231553 y No. 2000-191665, y Chemical Reviews, vol. 97, No. 6, pp. 1755-1792, 1997, etc. o el método según con estos métodos, y por ejemplo, también se puede preparar como sigue.



en donde X^1 representa un átomo de halógeno, R^4 representa un grupo carboxilo esterificado o un grupo carboxilo amidado, y los otros símbolos tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

50 Además, en el compuesto (I), cuando R^3 es un grupo ciano, un grupo alcocarbonilo, un grupo alquiltiocarbonilo o un grupo carbamoilo que puede tener un sustituyente(s), se puede llevar a cabo una conversión de R^3 en un grupo carboxilo (Compuesto (I-a)) mediante la forma convencional como se divulga en, por ejemplo, "Basis and Experiment of Peptide Synthesis" escrito por Nobuo Izumiya *et al.* (Maruzen Co., Ltd., 1985), o "PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS", Segunda Edición, escrita por Greene, *et al.*, (John Wiley & Sons Co., 1991) o métodos según estos métodos mediante hidrólisis. Más específicamente, por ejemplo, se puede convertir en un grupo carboxilo mediante hidrólisis usando una base tal como un hidróxido de metal alcalino, un alcóxido de metal alcalino, etc., un ácido tal como un ácido mineral (ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, etc.), etc. Como solvente, se puede usar cualquier solvente que no produzca ningún efecto desfavorable a la reacción, y se pueden mencionar, por ejemplo, ácido acético, agua, etanol, tetrahidrofurano, diclorometano, etc. La presente reacción de hidrólisis preferiblemente procede de 0°C a 200°C, particularmente preferiblemente de 50°C a 80°C.

65 El compuesto (III) se puede preparar sometiendo el compuesto (II-b) a transformación de anillo y ciclación en una atmósfera de, por ejemplo, nitrógeno o argón, etc. en ausencia de oxígeno, en un solvente o en ausencia de un solvente, o sometiendo el compuesto (I-a) o el compuesto (IV-a) a ciclación y epimerización en un solvente o en ausencia de solvente.

ES 2 330 624 T3

Como solvente a ser usado en el paso de transformación de anillo y ciclación del compuesto (II-b), se puede usar cualquier solvente que no produzca ningún efecto desfavorable a la reacción, y se pueden mencionar, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona, etc. La presente reacción preferiblemente procede de 0°C a 200°C, particularmente preferiblemente de 80°C a 100°C.

La ciclación y epimerización del compuesto (I-a) o el compuesto (IV-a) en la presente invención puede contener tanto los pasos de un paso en el que lleva a cabo la ciclación y después se lleva a cabo la epimerización (un paso a través del compuesto (III-a)) como un paso en el que se lleva a cabo la epimerización y después se lleva a cabo la ciclación (un paso a través del compuesto (I-a')).

El paso de ciclación del compuesto (I-a) o el compuesto (IV-a) se puede llevar a cabo preferiblemente en presencia de un agente activador. Como el agente activador, se puede usar preferiblemente DCC, EDC·HCl, cloruro cianúrico, etc. Además, el paso de ciclación se puede llevar a cabo, dependiendo de la necesidad, en presencia de una base a ser usada en el paso de epimerización mencionado a continuación. El paso de epimerización se puede llevar a cabo preferiblemente en presencia de una base, o sin adición de ningún aditivo con calentamiento solo. Como base, se puede usar preferiblemente una base orgánica tales como piridina, DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeca-7-eno), trietilamina, etc. Además, el paso de epimerización se puede llevar a cabo, dependiendo de la necesidad, en presencia de un ácido (ácido p-toluensulfónico, cloruro de hidrógeno, etc.).

Como el solvente a ser usado en el paso de ciclación y epimerización, se puede usar cualquier solvente que no produzca ningún efecto adverso a la reacción, y se pueden mencionar, por ejemplo, piridina, tolueno, tetrahidrofurano, acetona, acetonitrilo, etanol, etc. La presente reacción preferiblemente procede de -20°C a 120°C, particularmente preferiblemente de 0°C a 70°C.

Se puede preparar el compuesto (VI) haciendo reaccionar el compuesto (III) y el compuesto (V) en presencia de un catalizador en un solvente o en ausencia de solvente, y después, sometiendo a hidrólisis. Como catalizador, se puede usar preferiblemente, hidróxido de paladio, paladio carbono, óxido de paladio, negro de paladio, tetrakis trifenilfosfina paladio, diclorobis(trifenilfosfina) paladio, etc. La reacción de hidrólisis se puede llevar a cabo preferiblemente en presencia de agua o un ácido (ácido paratoluensulfónico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, etc.). Como solvente, se puede usar cualquier solvente que no produzca ningún efecto adverso a la reacción, y se pueden mencionar, por ejemplo, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, tolueno, etc. La presente reacción preferiblemente procede de -20°C a 200°C, particularmente preferiblemente de 30°C a 50°C.

Se puede preparar biotina (VII) reduciendo el compuesto (VI) en un solvente o en ausencia de solvente, después sometiendo a hidrólisis, y cuando R¹ y/o R² del compuesto (VI) es un grupo diferente de un átomo de hidrógeno, mediante conversión adicional (reacción de desprotección del grupo protector) de dicho R¹ y/o R² en átomo de hidrógeno.

La reducción se puede llevar a cabo preferiblemente, por ejemplo, añadiendo hidrógeno en presencia de un catalizador tal como hidróxido de paladio, paladio carbono, negro de paladio, cloruro de paladio, acetato de paladio, óxido de paladio, etc. La reacción de hidrólisis se puede llevar a cabo preferiblemente, por ejemplo, usando una base tal como hidróxido de sodio etc. Como solvente, se puede usar cualquier solvente que no produzca ningún efecto adverso a la reacción, y se pueden mencionar, por ejemplo, metanol, etanol, tetrahidrofurano, agua o un solvente mezcla de los solventes mencionados anteriormente, etc. La presente reacción preferiblemente procede de 0°C a 200°C, particularmente preferiblemente de 50°C a 80°C.

Además, cuando R¹ y/o R² del compuesto (VI) es un grupo diferente de un átomo de hidrógeno, se puede llevar a cabo un paso (reacción de desprotección del grupo protector) de convertir dicho R¹ y/o R² en átomo de hidrógeno según la manera convencional, por ejemplo, mediante el método divulgado por escrito por Greene, *et. al.*, "PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS", Segunda Edición (John Wiley & Sons Co., 1991) o un método según el método anterior. Como un ejemplo específico, se puede llevar a cabo preferiblemente tratando con un ácido halohídrico tal como ácido bromhídrico, etc., o mediante tratamiento con mesitileno y un ácido (ácido metanosulfónico, ácido sulfúrico, ácido acético, etc.). Como solvente, se puede usar cualquier solvente que no produzca ningún efecto adverso a la reacción, y se pueden mencionar, por ejemplo, agua, benceno, diclorometano, etc. La presente reacción preferiblemente procede de 0°C a 200°C, particularmente preferiblemente de 80°C a 100°C.

Como sal de los compuestos representados mediante el compuesto (I), compuesto (I-a), compuesto (I-b), compuesto (II), compuesto (II'), compuesto (II-a), compuesto (II-b), compuesto (II-c), compuesto (III), compuesto (III-a), compuesto (IV), compuesto (IV-a), compuesto (VI), compuesto (6) o compuesto (6-a) que se obtiene o es obtenible en la presente invención, se puede mencionar por ejemplo, sales inorgánicas (clorhidrato, fosfato, bromhidrato, sulfato, etc.) o una sal con un ácido orgánico (acetato, formato, propionato, fumarato, maleato, succinato, tartrato, citrato, malato, oxalato, benzoato, metanosulfonato, bencenosulfonato, tosilato, etc.). Además, cuando el compuesto de la presente invención tiene un grupo ácido tal como un ácido carboxílico, el compuesto de la presente invención puede formar una sal con, por ejemplo, una base inorgánica (una sal de metal alcalino tal como una sal de sodio, sal de potasio, etc., una sal de metal alcalinotérreo tal como sal de calcio, sal de magnesio, etc., sal de amonio, etc.) o una base orgánica (una sal de aminoácido tal como una sal de trietilamina o sal de lisina, etc.). Un compuesto libre y una sal se pueden convertir mutuamente en el otro mediante un método convencionalmente conocido o un método según el método.

ES 2 330 624 T3

En la presente especificación, como el grupo alquilo o grupo alcoxi, se puede mencionar uno lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, particularmente uno lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Como el grupo alcanoilo, el grupo alcoxycarbonilo o el grupo alquiltiocarbonilo, se puede mencionar uno lineal o ramificado que tiene de 2 a 7 átomos de carbono, particularmente uno lineal o ramificado que tenga de 2 a 5 átomos de carbono. Como el átomo de halógeno, se pueden mencionar átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo o átomo de yodo. Como el grupo halogenoalquilo se puede mencionar el grupo trifluorometilo, etc.

Ejemplos

A continuación, la presente invención se explicará mediante referencia a los ejemplos, pero la presente invención no está limitada sólo mediante tales ejemplos.

15 Ejemplo 1

(1) En 45 ml de dimetilsulfóxido se disolvieron 20 g de (4R)-3-bencil-4-hidroximetiltiazolidin-2-ona a temperatura ambiente, se añadieron a la solución 1,45 ml de piridina, 1,38 ml de ácido trifluoroacético y 30 ml de acetato de etilo en este orden. A 25°C, se añadieron a la mezcla anterior 22,2 g de dicitlohexilcarbodiimida y 15 ml de acetato de etilo, y la mezcla resultante se agitó a 50°C durante 3 horas. A la mezcla de reacción se añadieron 100 ml de acetato de etilo, la mezcla se agitó a 10°C o menos durante 30 minutos, y el producto precipitado se eliminó por filtración. El filtrado se lavó con salmuera (salmuera saturada: agua = 1:1), y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (salmuera saturada: agua = 1:1), se secaron y se concentraron para obtener (4R)-2-oxo-3-benciltiazolidin-4-carbaldehído.

(2) El compuesto obtenido en el ejemplo 1-(1) se disolvió en 50 ml de diclorometano, y de 20°C a 25°C, se añadieron 5 g de sulfato de magnesio a la solución. A 5°C o menos, se añadieron 4,89 ml de bencilamina a la solución, y la mezcla resultante se agitó de 20°C a 25°C durante 1,5 horas. Después de enfriar la solución a -5°C, se añadieron a la mezcla 15 ml de una solución acuosa que contenía 4,39 g de cianuro de sodio y 5,1 ml de ácido acético de -5°C a 0°C. A continuación, después de subir la temperatura de la solución de 20°C a 25°C a lo largo de 4 horas, se agitó durante 12 horas. A la solución se añadieron 50 ml de diclorometano, y la mezcla se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y agua. La fase orgánica se secó y se concentró para dar 13,47 g de una mezcla de un isómero sin y un isómero anti de (4R)-4-[1-(N-bencilamino)-1-cianometil]-3-benciltiazolidin-2-ona como cristales amarillentos pálidos. Cuando se analizó la pureza óptica de la mezcla mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), tenía una relación isómero sin: isómero anti = 14:1.

(Condiciones de HPLC)

Columna: Columna L ODS (4,6 x 150 mm) [fabricada por Shimadzu Corporation], fase móvil: KH_2PO_4 0,01 M (pH = 3)/acetonitrilo = 50/50, velocidad de flujo: 0,5 ml/min, detección UV: 225 nm, temperatura de la columna; 40°C.

Isómero sin:

Punto de fusión: 124-125°C

$[\alpha]_D^{25}$: +46,1° (C=1,0, cloroformo)

Pureza óptica (HPLC): 99% ee

(Condiciones de HPLC)

Columna: célula quiral AD-H (4,6 x 250 mm) [fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd.], fase móvil: etanol/n-hexano = 10/90, velocidad de flujo: 0,8 ml/min, detección UV: 225 nm, temperatura de la columna: 40°C.

Isómero anti:

MS·APCI (m/z): 338 [(M+H)⁺].

(3) Se resuspendió el compuesto obtenido en el ejemplo (1)-2 en 30 ml de tolueno, y enfriando en hielo, se añadieron a la suspensión 1,44 ml de agua y 14,8 ml de ácido sulfúrico concentrado, y la mezcla se agitó a 40°C durante 24 horas. A 30°C o menos, se añadieron a la solución 7 ml de agua, 39 ml de acetona y 45 ml de agua en este orden. Después, a 40°C o menos, se añadieron a la solución 45 ml de amoniaco acuoso concentrado, y la mezcla se agitó a 25°C durante 30 minutos. Se recogió el cristal precipitado mediante filtración, se lavó con acetona, agua y acetona, en este orden, y se secó para dar 12,6 g de (4R)-4-[(1R)-1-(N-bencilamino)-1-carbamoilmetil]-3-benciltiazolidin-2-ona como cristal amarillento pálido.

Punto de fusión: 194-195°C

ES 2 330 624 T3

ESI-MS (m/z): 356 ($M^+ + 1$)

$[\alpha]_D^{20}$: $-38,8^\circ$ (C=0,45, N,N-dimetilformamida).

5

Ejemplo 2

En 200 ml de N,N-dimetilformamida se disolvieron 100 g de (4R)-4-[(1R)-1-(N-bencilamino)-1-carbamoilmetil]-3-benciltiazolidin-2-ona, y en una atmósfera de nitrógeno, la solución se agitó a 85°C durante 5 horas. De 90°C a 95°C , se añadieron a la solución gota a gota 200 ml de ácido clorhídrico al 35%, y la mezcla se agitó durante 1 hora y 15 minutos. Además, se añadieron gota a gota 100 ml de ácido clorhídrico al 35%, y la mezcla se agitó durante 2 horas. Después, se añadieron 200 ml de agua gota a gota a la mezcla a 85°C . La solución se enfrió en hielo, y se recogió el cristal precipitado mediante filtración, se lavó con agua y después se secó a 50°C durante 17 horas para dar 93,1 g de ácido (4R,5R)-1,3-dibencil-2-oxo-5-(mercaptometil)-imidazolidin-4-carboxílico como cristal incoloro.

15

Punto de fusión: $159-160^\circ\text{C}$

ESI-MS (m/z): 357 ($M^+ + 1$)

20

$[\alpha]_D^{20}$: $+48,8^\circ$ (C=0,62, N,N-dimetilformamida).

Ejemplo 3

A 240 ml de una solución de cloroformo que contenía 30 g de ácido (4R,5R)-1,3-dibencil-2-oxo-5-(mercaptometil)-imidazolidin-4-carboxílico, 22,7 g de piridina y 2,6 ml de ácido trifluoroacético se añadieron gota a gota 60 ml de una solución de cloroformo que contenía 17,4 g de diclohexilcarbodiimida a 5°C a lo largo de 30 minutos. Después de someter la solución a reflujo durante 5 horas, se concentró a presión reducida. El concentrado se disolvió en acetato de etilo y se concentró, y después de repetir el procedimiento, se añadieron 300 ml de acetato de etilo al residuo, y la mezcla se agitó a 50°C durante 30 minutos. Después de enfriar a 25°C , los materiales insolubles se eliminaron por filtración. Después de concentrar el filtrado, se añadieron 85 ml de metanol al concentrado y la mezcla se disolvió con calentamiento. Después de enfriar la solución, se recogió el cristal precipitado mediante filtración, y se lavó con metanol frío. El cristal precipitado se secó mediante un chorro de aire a 50°C para dar 21,3 g de (3aS,6aR)-1,3-dibencil-hexahidro-4H-tieno[3,4-d]imidazol-2,4-diona como cristal incoloro.

35

Punto de fusión: $122-123^\circ\text{C}$

$[\alpha]_D^{25}$: $+90,5^\circ$ (C=1,0, cloroformo).

40

Ejemplo 4

En una atmósfera de nitrógeno, se resuspendieron 30,4 g de polvo de zinc en 55 ml de tetrahidrofurano, se añadieron 3,5 ml de cloruro de trimetilsililo a la suspensión, y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Después de calentar a 40°C , se inició la adición gota a gota a la mezcla de 102,9 g de 5-yodovalerato de etilo. Aunque se produce una reacción exotérmica simultáneamente al inicio de la adición gota a gota, se continuó la adición gota a gota de modo que la mezcla se mantuvo de 60°C a 65°C . Después de finalizar la adición gota a gota, la mezcla se lavó con 5 ml de tetrahidrofurano, se sumergió en un baño externo a 55°C mientras se seguía agitando (tiempo total de la adición gota a gota y agitación: 50 minutos), y después de confirmar la desaparición del 5-yodovalerato de etilo mediante cromatografía líquida de alta resolución, la mezcla se enfrió a 23°C . A la mezcla se añadieron 125 ml de tolueno, 52,5 g de (3aS,6aR)-1,3-dibencil-hexahidro-4H-tieno[3,4-d]imidazol-2,4-diona, 1,09 g de hidróxido de paladio al 10% sobre carbono, 50 ml de tolueno y 11,5 ml de N,N-dimetilformamida en este orden, y la mezcla resultante se agitó de 24°C a $35,5^\circ\text{C}$ durante 50 minutos. La mezcla de reacción filtró usando 12 g de carbón activo y 32,5 g de Celite, y se lavó con 200 ml de tetrahidrofurano. El filtrado y la solución de lavado se combinaron, y después de lavar con ácido clorhídrico 2 M, se lavó con agua y se concentró. El residuo concentrado se disolvió en 390 ml de tolueno, se añadieron a la solución 2,95 g de ácido p-toluensulfónico monohidrato y la mezcla se agitó de 20°C a 25°C durante 1,5 horas. De 40°C a 45°C , se eliminaron por destilación alrededor de 100 ml del solvente, y el resto se lavó sucesivamente con agua, solución acuosa de tiosulfato de sodio y agua en este orden, y se concentró adicionalmente para dar 60,6 g de (5Z)-5-[(3aS,6aR)-1,3-dibencil-hexahidro-2-oxo-4H-tieno[3,4-d]imidazol-4-iliden]pentanoato de etilo como un producto oleaginoso.

60

Ejemplo 5

Se añadieron sucesivamente en este orden 400 ml de agua purificada, 12,85 g de hidróxido de paladio al 20% sobre carbono (al 50% húmedo), 900 ml de una solución de metanol que contenía 249,5 g de (5Z)-5-[(3aS,6aR)-1,3-dibencil-hexahidro-2-oxo-4H-tieno[3,4-d]imidazol-4-iliden]pentanoato de etilo, y la atmósfera se cambió con 490 kPa de hidrógeno tres veces. Además, se aplicó una presión de hidrógeno de 627 kPa a $6,5^\circ\text{C}$, y la mezcla se agitó a

65

ES 2 330 624 T3

500 rpm. La temperatura de reacción y la presión se convirtieron en 92,5°C y 843 kPa 50 minutos después de iniciar el calentamiento, 117°C y 921 kPa después de 4 horas y 116°C y 853 kPa después de 11 horas, de modo que se cargó hidrógeno hasta 882 kPa. Después de 24 horas, la mezcla de reacción se enfrió a 115°C y 892 kPa, se lavó con metanol y el catalizador se eliminó por filtración. El filtrado se concentró, se añadieron 400 ml de tolueno al residuo y el cambio y concentración se llevaron a cabo tres veces con un baño externo a 65°C. Al residuo mencionado anteriormente se añadieron 1206 ml de metanol, 402 ml de agua y 53,3 g de hidróxido de sodio, la mezcla resultante se agitó a 40°C durante 2 horas. A la mezcla de reacción se añadieron 300 g de ácido clorhídrico acuoso al 30%, la mezcla se neutralizó hasta pH 7, se añadieron a la mezcla 6 g de carbón activo y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. La mezcla de reacción se sometió a filtración de precapa con 6 g de carbón activo. El metanol se eliminó por destilación a presión reducida y se añadieron 600 ml de acetato de etilo. Se añadió ácido clorhídrico acuoso al 10% a la mezcla para llevar a cabo la extracción (el pH de la fase acuosa era de 0,7) y la fase orgánica se lavó con salmuera al 10%. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhídrido y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida, y cuando no se destiló acetato de etilo, el residuo se sometió a sustitución con 170 ml de mesitileno y concentración dos veces para dar 170,1 g de ácido (3aS,4S,6aR)-1,3-dibencilhexahidro-2-oxo-4H-tieno[3,4-d]imidazol-4-pentanoico como un producto oleaginoso incoloro.

Ejemplo 6

Una mezcla de 3,0 g de ácido (3aS,4S,6aR)-1,3-dibencilhexahidro-2-oxo-4H-tieno[3,4-d]imidazol-4-pentanoico y 24 ml de ácido bromhídrico al 48% se sometió a reflujo de 110°C a 120°C durante 48 horas. Se llevó a cabo extracción caliente con 10 ml de tolueno cuatro veces para eliminar el bromuro de bencilo. La fase acuosa se concentró, se añadieron al residuo 15 ml de agua y 11,5 ml de una solución acuosa de hidróxido de sodio 6 M, posteriormente se añadieron gota a gota 3,36 g de cloruro de etoxicarbonilo, y la reacción se llevó a cabo mientras se mantenía el pH de 8 a 10, a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de ello, la temperatura de la mezcla de reacción se subió de 70°C a 80°C, y la reacción se llevó a cabo durante 20 horas (durante la reacción, el pH se mantuvo a 12 añadiendo solución acuosa de hidróxido de sodio 6 M). El pH se ajustó de 7,4 a 7,8 con 7 ml de ácido clorhídrico al 16% y se llevó a cabo filtración de 90°C a 95°C usando 1,0 g de carbón activo. El filtrado se calentó de 80°C a 85°C, el pH del mismo se ajustó de 1,8 a 2,2 usando 6 ml de ácido clorhídrico al 16% y se llevó a cabo cristalización por neutralización. Después de enfriar, el cristal se recogió mediante filtración y se lavó con agua y se secó mediante un chorro de aire a 50°C para dar 1,38 g de (+)-biotina como cristal incoloro.

Ejemplo 7

(1) Se trataron 79,3 g de (4R)-3-bencil-4-hidroxiimidazolidin-2-ona de la misma manera que en el ejemplo 1-(2), y después de eliminar por filtración el cristal precipitado, el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexano: cloroformo: acetato de etilo = 5:5:1) para dar 9,3 de (4R)-4-[(1S)-1-(N-bencilamino)-1-cianometil]-3-bencilimidazolidin-2-ona.

Punto de fusión: 131-132°C

$[\alpha]_D^{23}$: -174,7° (C=1,0, cloroformo).

MS-APCI (m/z): 338 [(M+H)⁺].

(2) Se trataron 6,0 g de (4R)-4-[(1S)-1-(N-bencilamino)-1-cianometil]-3-bencilimidazolidin-2-ona de la misma manera que en el ejemplo 1-(3) para dar (4R)-4-[(1S)-1-(N-bencilamino)-1-carbamoilmetil]-3-bencilimidazolidin-2-ona como un producto oleaginoso incoloro. Después, se disolvió en acetato de etilo, se añadieron 6 ml de solución cloruro de hidrógeno 4 M-acetato de etilo y se recogió el cristal precipitado mediante filtración para dar 4,3 g de clorhidrato de (4R)-4-[(1S)-1-(N-bencilamino)-1-carbamoilmetil]-3-bencilimidazolidin-2-ona.

ESI-MS (m/z); 356 (M⁺+1)

$[\alpha]_D^{23}$: -32,6° (C=1,0, metanol).

(3) En 10 ml de N,N-dimetilformamida se disolvieron 0,541 g de clorhidrato de (4R)-4-[(1S)-1-(N-bencilamino)-1-carbamoilmetil]-3-bencilimidazolidin-2-ona, la solución se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 100°C durante 3 horas. Se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se lavó con agua y salmuera saturada, se secó y se concentró. El residuo se cristalizó de hexano para dar 342 mg de (3aS,6aR)-1,3-dibencil-hexahidro-4H-tieno[3,4-d]imidazol-2,4-diona como cristal incoloro.

Pureza óptica (HPLC): >91% ee

(Condiciones de HPLC)

Columna: célula quiral AD (4,6 x 250 mm) [fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd.], fase móvil: etanol/hexano = 15/85, velocidad de flujo: 0,8 ml/min, detección UV: 225 nm, temperatura de la columna: 40°C.

ES 2 330 624 T3

Ejemplo 8

En 160 ml de cloroformo se disolvieron 20 g de ácido (4R,5R)-1,3-dibencil-2-oxo-5-(mercaptometil)imidazolidin-4-carboxílico, se añadieron 6,2 g de piridina a la solución, y enfriando en hielo, se añadieron a la mezcla 40 ml de una solución de cloroformo que contenía 12,7 g de dicitlohexilcarbodiimida a 15°C o menos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se filtró. El filtrado se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 2 M, agua, una solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera saturada. La fase orgánica se secó y después se concentró. El residuo se recrystalizó de acetato de etilo para dar 8,0 g de (3aR,6aR)-1,3-dibencilhexahidro-4H-tieno[3,4-d]imidazol-2,4-diona.

Punto de fusión: 115-116°C

$[\alpha]_D^{26}$: +10,6° (C=1,0, cloroformo).

Ejemplo 9

En 1 ml de cloroformo se disolvieron 100 mg de (3aR,6aR)-1,3-dibencilhexahidro-4H-tieno[3,4-d]imidazol-2,4-diona, se añadieron 0,5 ml de piridina a la solución, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 23 horas. La mezcla de reacción se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 2 M, agua, una solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera saturada. La fase orgánica se secó y después se concentró. Añadiendo éter isopropílico, el cristal precipitado se recogió mediante filtración para dar 75,1 mg de (3aS,6aR)-1,3-dibencilhexahidro-4H-tieno[3,4-d]imidazol-2,4-diona.

Punto de fusión: 122-123°C

$[\alpha]_D^{25}$: +90,5° (C=1,0, cloroformo).

Ejemplo 10

A 39 ml de una solución de N,N-dimetilformamida que contenía 14 g de (4R)-4-[(1R)-1-(N-bencilamino)-1-carbamoylmetil]-3-benciliazolidin-2-ona se añadieron 3,96 g de bicarbonato de sodio y la mezcla se agitó de 80°C a 85°C durante 17 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadieron 40 ml de metanol y 20 ml de agua al residuo concentrado y la mezcla resultante se agitó a 5°C o menos durante 1 hora. Se recogió el cristal precipitado mediante filtración, se lavó con una solución mezcla que comprendía 80 ml de metanol y 40 ml de agua y después, se secó mediante un chorro de aire a 50°C durante 17 horas para dar 12,14 g de (4S,4'S,5R,5'R)-5,5'-[ditiobis-(metilen)]bis(1,3-dibencil-2-oxoimidazolidin-4-carboxamide) como cristal amarillento pálido.

Punto de fusión: 208-211°C

ESI-MS (m/z): 709 (M⁺+1)

$[\alpha]_D^{20}$: +55,4° (C=0,29, N,N-dimetilformamida).

Ejemplo 11

En 5 ml de ácido acético se disolvieron 497 mg de (4S,4'S,5R,5'R)-5,5'-[ditiobis-(metilen)]bis(1,3-dibencil-2-oxoimidazolidin-4-carboxamida), se añadieron 249 mg de polvo de zinc a la solución, y la mezcla resultante se agitó a 90°C durante 1,5 horas. Se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción y la mezcla se filtró añadiendo Celite. Después de concentrar el filtrado a presión reducida, se añadieron éter y hexano al residuo. Se recogió el cristal precipitado mediante filtración, se lavó con agua y hexano, y después se secó a presión reducida para dar 482 mg de (4R,5R)-1,3-dibencil-2-oxo-5-(mercaptometil)imidazolidin-4-carboxamida como cristal incoloro.

Punto de fusión: 119-122°C

ESI-MS (m/z): 356 (M⁺+1)

$[\alpha]_D^{20}$: -1,2° (C=0,33, N,N-dimetilformamida).

Ejemplo 12

En 24 ml de ácido acético se disolvieron 12 g del compuesto obtenido en el ejemplo 10, se añadieron a la solución 7,2 g de polvo de zinc y la mezcla resultante se agitó de 55 a 60°C durante 1 hora. Después de enfriar la mezcla de reacción a 20°C, se añadieron 72 ml de ácido clorhídrico concentrado a la mezcla y la mezcla resultante se agitó de 80 a 90°C durante 2 horas. A la mezcla de reacción se añadieron 120 ml de agua y después de enfriar a 25°C a lo largo de 1

ES 2 330 624 T3

hora, la mezcla se agitó a 5°C o menos durante 1 hora. El cristal precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con 95 ml de agua y se secó a presión reducida para dar 11,05 g de ácido (4R,5R)-1,3-dibencil-2-oxo-5-(mercaptometil)imidazolidin-4-carboxílico como cristal incoloro.

5 Las propiedades físicas de este producto estaban de acuerdo con las del ejemplo 2.

Ejemplo 13

10 En 210 ml de dimetilsulfóxido se disolvieron 23,5 g de (4R)-4-[(1R)-1-(N-bencilamino)-1-cianometil]-3-benciltiazolin-2-ona, se añadieron a la solución 1,35 g de carbonato de potasio (polvo fino) y se añadieron además gota a gota 12 ml de peróxido de hidrógeno acuoso al 30% de 20°C a 25°C, y después, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Al líquido se añadieron además 12 ml de peróxido de hidrógeno acuoso al 30% y después de
15 3 horas. Se recogió el cristal precipitado mediante filtración, se lavó con agua y acetona, y después se secó mediante un chorro de aire a 50°C durante la noche para dar 21,8 g de (4R)-4-[(1R)-1-(N-bencilamino)-1-carbamoilmetil]-3-benciltiazolin-2-ona como polvo incoloro. Las propiedades físicas de este producto estaban de acuerdo con las del ejemplo 1-(3).

20 Ejemplo 14

(1) En una solución mezcla que comprendía 180 ml de tetrahidrofurano y 120 ml de tolueno se resuspendieron 92,8 g de polvo de zinc, se añadieron 58 g de bromo de 10°C a 37°C a lo largo de 15 minutos, y después, la temperatura del
25 líquido se subió hasta 50°C a lo largo de 15 minutos. A la solución se añadieron gota a gota 186,4 g de 5-yodovalerato de etilo de 50°C a 55°C durante 3,5 horas.

(2) Después de enfriar la solución obtenida en el ejemplo 14-(1) a 30°C, se añadieron sucesivamente a la solución 360 ml de tolueno, 176 g de (3aS,6aR)-1,3-dibencil-hexahidro-4H-tieno[3,4-d]imidazol-2,4-diona y 44 ml de una sus-
30 pensión de N,N-dimetilformamida que contenía 4,8 g de catalizador de paladio (fabricado por Degussa Corporation; E 1002 NN/D Pd al 10%), y la mezcla resultante se agitó de 28°C a 40°C durante 17 horas. A la solución se añadió ácido clorhídrico (157 ml de ácido clorhídrico concentrado + 184 ml de agua) de 10°C a 30°C, y la mezcla se agitó a 20°C durante 1 hora. Después de filtrar la solución, la temperatura del filtrado se subió hasta 40°C a lo largo de 40 minutos, y la solución se separó. La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua, una solución acuosa de hidrogenocarbonato
35 de sodio, una solución acuosa de sulfito de sodio y agua en este orden, y se concentró. Se añadió tolueno al residuo, y la mezcla se concentró adicionalmente. El residuo se disolvió en 67 ml de metanol, y se añadieron 6,7 g de carbón activo a la solución y la mezcla se filtró. El residuo se lavó con 67 ml de metanol y se combinó con el filtrado para usar en el siguiente paso.

40 El producto obtenido mediante la reacción mencionada anteriormente se saponificó parcialmente para hacer ácido (5Z)-5-[(3aS,6aR)-1,3-dibencil-hexahidro-2-oxo-4H-tieno[3,4-d]imidazol-4-iliden]pentanoico y una parte del mismo se cuantificó mediante HPLC en las siguientes condiciones por lo cual se había confirmado que se habían obtenido 220 g de (5Z)-5-[(3aS,6aR)-1,3-dibencil-hexahidro-2-oxo-4H-tieno[3,4-d]imidazol-4-iliden]pentanoato de etilo mediante la reacción mencionada anteriormente.

45 (Condiciones de HPLC)

Columna: Columna L ODS (4,6 x 150 mm) (fabricada por Shimadzu Corporation), fase móvil: acetonitrilo/hidrogenodifosfato de potasio (pH 3) = 40/60, velocidad de flujo: 1,0 ml/min, detección UV: 254 nm, temperatura de la
50 columna: 40°C.

(3) A 88 ml de una solución de metanol obtenida en el ejemplo 14-(2) se añadieron 313 ml de metanol, 110 ml de agua y 9,06 g de catalizador de paladio (fabricado por Degussa Corporation; E 106 NN/W Pd al 5%), y la mezcla se agitó a una presión de hidrógeno de 9 khPa a una temperatura interior de 110°C durante 16 horas. Después de
55 enfriar la solución, el catalizador se eliminó por filtración, y el filtrado se lavó con 350 ml de metanol. Al filtrado se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio (14,6 g de hidróxido de sodio + 55 ml de agua), y la mezcla se agitó a 50°C durante 1 hora. A la solución se añadió ácido clorhídrico al 10% a 30°C o menos hasta que la solución llegó a pH 7, después la solución se concentró. Al residuo se añadió tolueno, y la mezcla se concentró adicionalmente. Después de disolver el residuo en 300 ml de tolueno, a 40°C con calentamiento, la mezcla se lavó con ácido clorhídrico
60 al 10% y agua. La fase orgánica se cuantificó mediante HPLC en las siguientes condiciones para conformar que se habían obtenido 52 g de ácido (3aS,4S,6aR)-1,3-dibencil-hexahidro-2-oxo-4H-tieno[3,4-d]imidazol-4-pentanoico en la reacción mencionada anteriormente.

65 (Condiciones de HPLC)

Columna: Columna L ODS (4,6 x 150 mm) (fabricada por Shimadzu), fase móvil: acetonitrilo/hidrogenodifosfato de potasio (pH 3) = 40/60, velocidad de flujo: 1,0 ml/min, detección UV: 254 nm, temperatura de la columna: 40°C.

ES 2 330 624 T3

(4) Después de concentrar la solución de tolueno obtenida en el ejemplo 14-(3), se añadió mesitileno y se concentró. El residuo se disolvió en 166 ml de mesitileno, se añadieron 108 ml de ácido metanosulfónico a la solución y la mezcla se agitó a 133°C durante 1 hora. La solución se enfrió hasta 80°C, se añadieron 15 ml de ácido acético a la solución y la solución se añadió gota a gota a 1040 ml de agua purificada a 30°C o menos. Después de enfriar la solución en hielo durante 1 hora, se recogió el cristal precipitado mediante filtración, se lavó con agua y se secó a presión reducida para dar 25,7 g de biotina cruda.

En una solución acuosa de hidróxido de sodio (4,42 g de hidróxido de sodio + 330 ml de agua) se disolvieron 24,6 g de biotina cruda, y el pH de la misma se ajustó a 8,5 de 50°C a 60°C usando ácido clorhídrico diluido. A la solución se añadieron 16 g de carbón activo de 50°C a 60°C, y después de agitar la mezcla durante 10 minutos, y a continuación, se filtró. El filtrado se calentó de 90°C a 95°C, y el pH de la solución se ajustó a 1,8-2,2 con ácido clorhídrico concentrado, y después, se llevó a cabo cristalización por neutralización. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos para hacer crecer el cristal. La solución se enfrió gradualmente, y después de enfriar en hielo, se recogió el cristal precipitado mediante filtración. El cristal se sometió a secado mediante un chorro de aire a 50°C durante la noche para dar 22,4 g de (+)-biotina.

Ejemplo de referencia 1

(1) En una solución acuosa que comprendía 0,88 litros de agua y 184,0 g de hidróxido de sodio se disolvieron 175,6 g de L-cisteína monohidrato enfriando en hielo, se añadieron 0,35 litros de una solución de tolueno que contenía 313,2 g de clorofornato de fenilo a la solución anterior en un rango que no superaba los 30°C. Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas, se dejó reposar y los líquidos se separaron. La fase acuosa se lavó con 0,35 litros de tolueno, las fases se separaron y la fase acuosa se concentró para dar 139,84 g de ácido (4R)-2-oxotiazolidin-4-carboxílico como un cristal incoloro.

Punto de fusión: 168-170°C

MS·APCI (m/z): 148 [(M+H)⁺]

$[\alpha]_D^{25}$: -62,8° (C=1,0, H₂O).

(2) A 1,47 g del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 1-(1) se añadieron sucesivamente una solución acuosa que comprendía 1,5 ml de agua y una solución acuosa que contenía 0,6 g de hidróxido de sodio y 4,4 ml de dimetilsulfóxido enfriando en hielo. A la mezcla se añadieron 2,3 ml de cloruro de bencilo a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó durante 15 horas. La mezcla se neutralizó mediante ácido clorhídrico diluido y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhídrido, y después, se eliminó por filtración el material insoluble y el filtrado se concentró para dar 2,24 g de ácido (4R)-2-oxo-3-benciltiazolidin-4-carboxílico como cristal incoloro.

Punto de fusión: 95-97°C

MS·APCI (m/z): 238 [(M+H)⁺]

$[\alpha]_D^{25}$: -102,2° (C=1,0, cloroformo).

(3) A 32 ml de tetrahidrofurano se añadieron 1,53 g de bromohidruro de sodio a temperatura ambiente, y la mezcla se enfrió a 10°C. A la mezcla se añadieron 8,0 g del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 1-(2), y se añadieron a la mezcla 2 ml más de una solución de tetrahidrofurano que contenía 2,0 g de ácido sulfúrico. La mezcla se agitó de 40°C a 50°C durante 3 horas, la mezcla de reacción se enfrió en hielo y se añadió ácido clorhídrico 2 M a la mezcla hasta que el pH de la mezcla fue 1. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhídrido y después se concentró a presión reducida. El residuo se recristalizó de éter diisopropílico para dar 6,82 g de (4R)-3-bencil-4-hidroximetiltiazolidin-2-ona como cristal incoloro.

Punto de fusión: 87-90°C

MS·APCI (m/z): 224 [(M+H)⁺]

$[\alpha]_D^{25}$: -26,7° (C=1,0, metanol).

Pureza óptica (HPLC): >99% ee

(Condiciones de HPLC)

Columna: célula quiral AD (4,6 x 250 mm) [fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd.], fase móvil: etanol/hexano = 10/90, velocidad de flujo: 0,8 ml/min, detección UV: 225 nm, temperatura de la columna: 40°C.

ES 2 330 624 T3

(4) En 5,0 ml de dimetilsulfóxido se disolvió 1,0 g del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 1-(3), y se añadieron 1,95 ml de diisopropilamina gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió en hielo, y después se añadieron a la misma 1,78 g de sal del complejo trióxido de azufre piridina de 12°C a 20°C, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. La mezcla de reacción se echó en 30 ml de agua helada, y se extrajo con 20 ml de acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo de nuevo con 10 ml de acetato de etilo. Las fases de acetato de etilo se combinaron, se lavaron dos veces con 10 ml de ácido cítrico al 10%, y después se lavaron con 10 ml de agua y 10 ml de salmuera saturada, respectivamente. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhídrido y se concentró a presión reducida para dar 985,9 mg de (4R)-2-oxo-3-benciliazolidin-4-carbaldehído como un producto oleaginoso incoloro.

MS·APCI (m/z): 222 [(M+H)⁺].

Ejemplo de referencia 2

En 22 ml de diclorometano se disolvieron 2,34 g de dimetilsulfóxido, y se añadieron 1,31 ml de cloruro de oxalilo a -78°C. Después de agitar la mezcla a la misma temperatura durante 10 minutos, se añadieron gota a gota a la mezcla 11 ml de una solución de diclorometano que contenía 2,23 g del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 1-(3) a -60°C o menos. Después de agitar la mezcla a -78°C durante 20 minutos, se añadieron gota a gota 5,58 ml de trietilamina a -60°C o menos. La temperatura de reacción se subió hasta -20°C a lo largo de 1,5 horas, y después, la mezcla de reacción se añadió a ácido cítrico acuoso al 10% y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhídrido y se concentró a presión reducida para dar 2,20 g del mismo compuesto objetivo que en el ejemplo de referencia 1-(4). Las propiedades físicas de este producto estaban de acuerdo con las del ejemplo de referencia 1-(4).

Ejemplo de referencia 3

En 11 ml de diclorometano se disolvieron 532 mg de cloro y se añadieron 0,73 ml de sulfuro de dimetilo de -20°C a -10°C. Después de agitar la mezcla a la misma temperatura durante 10 minutos, se añadieron a la misma gota a gota 5,5 ml de una solución de diclorometano que contenía 1,12 g del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 1-(3) a -25°C. Después de agitar la mezcla a -25°C durante 20 minutos, se añadieron gota a gota 2,79 ml de trietilamina de -25°C a -18°C. Después de agitar la mezcla a -25°C durante 10 minutos, la mezcla de reacción se añadió a ácido cítrico acuoso al 10% y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhídrido y se concentró a presión reducida para dar 1,17 g del mismo compuesto objetivo que en el ejemplo de referencia 1-(4). Las propiedades físicas de este producto estaban de acuerdo con las del ejemplo de referencia 1-(4).

Ejemplo de referencia 4

En un solvente mezcla que comprendía 6 ml de diclorometano y 1 ml de agua se disolvieron 447 mg del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 1-(3), 6,9 mg de óxido de 4-hidroxitetrametilpiperidina y 206 mg de bromuro de sodio, y se añadió gradualmente gota a gota a la solución una mezcla que comprendía 1,49 g de hipoclorito de sodio acuoso, 491 mg de bicarbonato de sodio y 5 ml de agua mientras se realizaba burbujeo de nitrógeno y enfriando en hielo. Después de agitar la mezcla durante una hora, las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con 16 mg de yoduro de potasio, una solución acuosa de hidrogenosulfato de potasio al 10% y una solución acuosa de tiosulfato de sodio, respectivamente. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhídrido y se concentró a presión reducida para dar 147,5 del mismo compuesto objetivo que en el ejemplo de referencia 1-(4). Las propiedades físicas de este producto estaban de acuerdo con las del ejemplo de referencia 1-(4).

Ejemplo de referencia 5

(1) En una solución que comprendía 2 litros de agua que contenía 180 g de hidróxido de sodio se disolvieron 175,6 g de L-cisteína monoclorhidrato monohidrato enfriando en hielo y en una atmósfera de nitrógeno. A la solución se añadieron gota a gota 700 ml de una solución de 1,4-dioxano que contenía 118,7 g de trifosgeno de 25°C a 29°C a lo largo de 1 hora y 30 minutos, y además se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. A la mezcla de reacción se añadió ácido clorhídrico concentrado para ajustar la mezcla a una solución ácida débil, y después se eliminó el solvente a presión reducida. Al residuo concentrado se añadieron 200 ml de tolueno, y el solvente se eliminó de nuevo a presión reducida. Al residuo concentrado se añadieron 700 ml de etanol, se añadieron a la mezcla 131 g de cloruro de tionilo enfriando en hielo a lo largo de 40 minutos, y la mezcla resultante se agitó durante 19 horas mientras se aumentaba la temperatura hasta temperatura ambiente. El solvente se eliminó a presión reducida, y después el residuo concentrado se disolvió en 1 litro de acetato de etilo, y la mezcla se lavó sucesivamente con 700 ml de agua, 300 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y 500 ml de salmuera saturada. Después de secar la muestra sobre sulfato de magnesio anhídrido el solvente se eliminó a presión reducida para dar 162 g de (4R)-2-oxotiazolidin-4-carboxilato de etilo como producto oleaginoso.

ES 2 330 624 T3

MS-APCI (m/z): 176 [(M+H)⁺]

$[\alpha]_D^{25}$: -52,7° (C=1,0, cloroformo).

5 (2) Se agitaron 1,79 g de bromuro de sodio, 5 ml de N,N-dimetilacetamida y 1 ml de cloruro de bencilo de 23°C a 26°C durante 15 horas para dar bromuro de bencilo. A la solución se añadieron 1,27 g del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 5-(1), 2 ml de N,N-dimetilacetamida y 1,1 g de carbonato de potasio, y la mezcla se hizo reaccionar de 23°C a 30°C durante 93 horas. Después, se añadieron a la mezcla acetato de etilo y ácido cítrico acuoso al 10%, y se separó la fase acuosa. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhídrido y
10 después de concentró para dar 2,29 g de residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (solvente: n-hexano: acetato de etilo = 5:1) para dar 1,67 de (4R)-2-oxo-3-benciltiazolidin-4-carboxilato de etilo como producto oleaginoso incoloro.

MS-APCI (m/z): 266 [(M+H)⁺]

15 $[\alpha]_D^{24}$: -96,6° (C=1,0, cloroformo)

Pureza óptica (HPLC): 98,1% ee

20 (Condiciones de HPLC)

Columna: célula quiral OD (4,6 x 250 mm) [fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd.], fase móvil: etanol/hexano = 5/95, velocidad de flujo: 0,8 ml/min, detección UV: 225 nm, temperatura de la columna: 40°C.

25 Ejemplo de referencia 6

En 227 ml de etanol se disolvieron 28,4 g de (4R)-2-oxo-3-benciltiazolidin-4-carboxilato de etilo, se añadieron 2,26 g de borohidruro de sodio a la solución y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas.
30 Además, se añadieron adicionalmente a la mezcla 0,76 g de borohidruro de sodio y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla se añadió ácido clorhídrico concentrado para neutralizar la mezcla para que estuviera a un pH de 6 a 7, y la solución se concentró. El residuo concentrado se disolvió en acetato de etilo, se lavó tres veces con agua y la fase acuosa se sometió a extracción reversa una vez con acetato de etilo. Las fases de acetato de etilo se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhídrido, y después se concentraron para dar 22,6 g de un residuo oleaginoso. Se añadió éter isopropílico al residuo para cristalizar el compuesto, y además se recogió el cristal mediante filtración, se lavó con éter isopropílico y se secó a presión reducida para dar 18,4 g de (4R)-3-bencil-4-hidroximetiltiazolidin-2-ona como cristal incoloro. Las propiedades físicas de este producto estaban de acuerdo con las del ejemplo de referencia 1-(3).

40 Ejemplo de referencia 7

(1) En 200 ml de acetonitrilo se disolvieron 10 g de ácido (4R)-2-oxo-3-benciltiazolidin-4-carboxílico, y a la solución se añadieron 9,2 g de dicitlohexilcarbodiimida a temperatura ambiente. Posteriormente, a la solución se añadieron 3,3 ml de etanol y 670 mg de 4-dimetilaminopiridina en este orden enfriando en hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se retiró por filtración el material insoluble y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (solvente: n-hexano: acetato de etilo = 10:1) para dar 10,8 g de (4S)-4-etiltiocarbonil-3-benciltiazolidin-2-ona como producto oleaginoso.

50 MS-APCI (m/z): 282 [(M+H)⁺]

$[\alpha]_D^{25}$: -110,8° (C=1,04, cloroformo)

(2) En 5,0 ml de diclorometano se disolvieron 0,5 g del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 7-(1), y se añadieron 284 mg de hidróxido de paladio a la solución en una atmósfera de nitrógeno. A temperatura ambiente, se añadieron a la mezcla 0,85 ml de trimetilsilano, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. Se retiró por filtración el material insoluble y el filtrado se concentró a presión reducida para dar 0,5 g de (4R)-2-oxo-3-benciltiazolidin-4-carbaldehído como producto oleaginoso. Las propiedades físicas de este producto estaban de acuerdo con las del ejemplo de referencia 1-(4).

60 Ejemplo de referencia 8

Se calentaron 35,34 g del compuesto obtenido en el ejemplo 5, 121 ml de mesitileno y 116,1 g de ácido metanosulfónico a una temperatura interna de 130°C. Ajustando un tiempo de inicio de la reacción cuando la mezcla alcanzase los 125°C, la mezcla se agitó de 128°C a 133°C durante 4 horas, se confirmó la desaparición de monobencilbiotina mediante cromatografía líquida de alta resolución. La mezcla de reacción se enfrió a 80°C, se añadieron 30 ml de ácido acético, y la fase de ácido metanosulfónico se añadió gota a gota a 710 ml de agua purificada. La fase de mesitileno

ES 2 330 624 T3

se separó, se enfrió en hielo durante 1 hora, y después, se recogió el cristal crudo mediante filtración, y se lavó con 200 ml de agua, y después, con metanol hasta que desapareció el color negro de la solución lavada. El cristal se secó a 50°C mediante un chorro de aire durante la noche para dar 15,89 g de (+)-biotina cruda.

5 La (+)-biotina cruda obtenida se disolvió en una solución acuosa que comprendía 160 ml de agua purificada que contenía 2,73 g de hidróxido de sodio, y el pH de la solución se ajustó a 7 usando ácido clorhídrico diluido de 90°C a 95°C. De 90°C a 95°C, se añadieron al sistema 4 g de carbono en polvo, y después de agitar la mezcla durante 10 minutos se llevó a cabo una filtración de precapa con polvo de carbono. El filtrado se calentó de 90°C a 95°C de nuevo, y se añadieron de nuevo 4 g de polvo al sistema, y después de agitar la mezcla durante 10 minutos, la precapa recubierta de carbono se eliminó por filtración. El filtrado se calentó de 80°C a 85°C otra vez, y el pH de la mezcla se ajustó a 1,8 a 2,2 con ácido clorhídrico concentrado, y se llevó a cabo cristalización por neutralización. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora para hacer crecer el cristal. La mezcla se enfrió gradualmente, se enfrió en hielo y después se recogió el cristal mediante filtración. El cristal se secó mediante un chorro de aire a 50°C durante la noche para dar 13,86 g de (+)-biotina como cristal incoloro.

15

Aplicabilidad industrial

El proceso para preparar biotina de la presente invención que usa el compuesto (IV) como un intermedio sintético o el proceso para preparar biotina que usa el compuesto (I) y el compuesto (III) preparados mediante los procesos de la presente invención como un intermedio sintético pueden producir biotina económicamente comparado con los procesos convencionalmente conocidos mencionados en la bibliografía, de modo que se convierten en procesos de biotina industrialmente ventajosos.

25

30

35

40

45

50

55

60

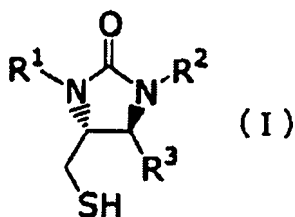
65

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar un compuesto representado mediante la fórmula (I):

5

10



15

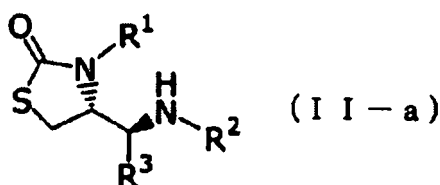
20

en donde R^1 y R^2 pueden ser iguales o diferentes, y representan (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo bencilo, en el que el anillo de benceno puede estar sustituido por un grupo(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C_{1-6} y un grupo alcoxi de C_{1-6} , (3) un grupo bencidrilo en el que el anillo de benceno puede estar sustituido por un grupo(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C_{1-6} y un grupo alcoxi de C_{1-6} o (4) un grupo tritilo en el que el anillo de benceno puede estar sustituido por un grupo(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C_{1-6} y un grupo alcoxi de C_{1-6} , R^3 es (1) un grupo ciano, (2) un grupo carboxilo, (3) un grupo alcocarbonilo de C_{2-7} , (4) un grupo alquiltiocarbonilo de C_{2-7} ó (5) un grupo carbamoilo que puede estar sustituido por un grupo alquilo de C_{1-6} ,

25

o una sal del mismo que comprende someter un compuesto representado por la fórmula (II-a):

30



35

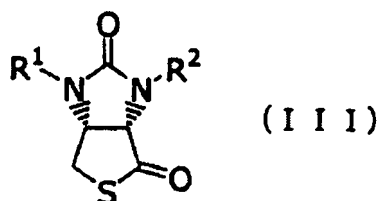
en donde los símbolos tienen los mismos significados que se han definido anteriormente,

o una sal del mismo a una transformación de anillo.

40

2. Un proceso para preparar un compuesto representado mediante la fórmula (III):

45



50

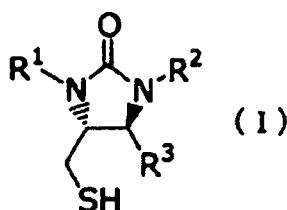
55

en donde R^1 y R^2 pueden ser iguales o diferentes, y representan (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo bencilo, en el que el anillo de benceno puede estar sustituido por un grupo(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C_{1-6} y un grupo alcoxi de C_{1-6} , (3) un grupo bencidrilo en el que el anillo de benceno puede estar sustituido por un grupo(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C_{1-6} y un grupo alcoxi de C_{1-6} o (4) un grupo tritilo en el que el anillo de benceno puede estar sustituido por un grupo(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C_{1-6} y un grupo alcoxi de C_{1-6} ,

que comprende preparar un compuesto representado mediante la fórmula (I):

60

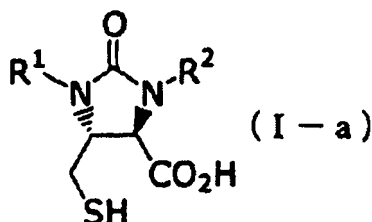
65



ES 2 330 624 T3

en donde R^1 y R^2 tienen los mismos significados definidos anteriormente y R^3 es (1) un grupo ciano, (2) un grupo carboxilo, (3) un grupo alcóxicarbonilo de C_{2-7} , (4) un grupo alquiltiocarbonilo de C_{2-7} ó (5) un grupo carbamoilo que puede estar sustituido por un grupo alquilo de C_{1-6} ,

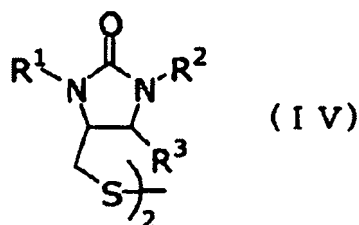
o una sal del mismo según el proceso definido en la reivindicación 1, someter el compuesto a hidrólisis, dependiendo de la necesidad de preparar un compuesto representado mediante la fórmula (I-a):



en donde los símbolos tienen los mismos significados definidos anteriormente,

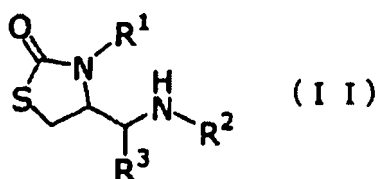
o una sal del mismo, y después, someter el compuesto (I-a) resultante a ciclación y epimerización.

3. Un proceso para preparar un compuesto representado mediante la fórmula (IV):



en donde R^1 y R^2 pueden ser iguales o diferentes, y representan (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo bencilo, en el que el anillo de benceno puede estar sustituido por un grupo(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C_{1-6} y un grupo alcoxi de C_{1-6} , (3) un grupo bencilrido en el que el anillo de benceno puede estar sustituido por un grupo(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C_{1-6} y un grupo alcoxi de C_{1-6} o (4) un grupo tritilo en el que el anillo de benceno puede estar sustituido por un grupo(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C_{1-6} y un grupo alcoxi de C_{1-6} , R^3 es (1) un grupo ciano, (2) un grupo carboxilo, (3) un grupo alcóxicarbonilo de C_{2-7} , (4) un grupo alquiltiocarbonilo de C_{2-7} ó (5) un grupo carbamoilo que puede estar sustituido por un grupo alquilo de C_{1-6} ,

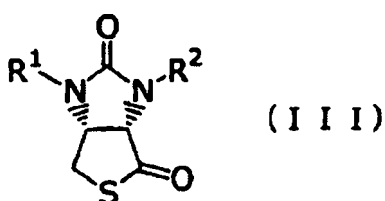
que comprende someter un compuesto representado mediante la fórmula (II):



en donde los símbolos tienen los mismos significados definidos anteriormente,

o una sal del mismo a transformación de anillo y ciclación.

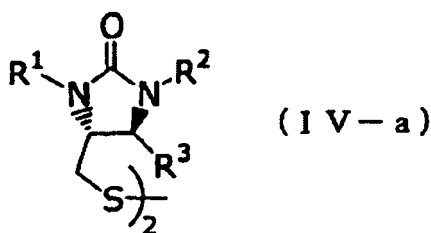
4. Un proceso para preparar un compuesto representado mediante un compuesto representado mediante la fórmula (III):



ES 2 330 624 T3

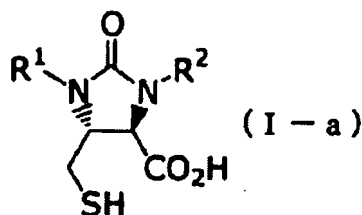
en donde R^1 y R^2 pueden ser iguales o diferentes, y representan (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo bencilo, en el que el anillo de benceno puede estar sustituido por un grupo(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C_{1-6} y un grupo alcoxi de C_{1-6} , (3) un grupo bencidrilo en el que el anillo de benceno puede estar sustituido por un grupo(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C_{1-6} y un grupo alcoxi de C_{1-6} o (4) un grupo tritilo en el que el anillo de benceno puede estar sustituido por un grupo(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C_{1-6} y un grupo alcoxi de C_{1-6} ,

que comprende reducir un compuesto representado mediante la fórmula (IV-a):



en donde R^3 es (1) un grupo ciano, (2) un grupo carboxilo, (3) un grupo alcóxicarbonilo de C_{2-7} , (4) un grupo alquiltiocarbonilo de C_{2-7} ó (5) un grupo carbamoilo que puede estar sustituido por un grupo alquilo de C_{1-6} , y los otros símbolos tienen los mismos significados definidos anteriormente,

o una sal del mismo mediante el proceso según la reivindicación 3, someter a hidrólisis, si es necesario, para preparar un compuesto representado mediante la fórmula (I-a):

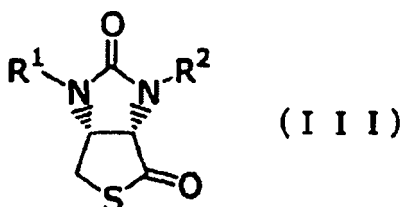


en donde los símbolos tienen los mismos significados definidos anteriormente,

o una sal del mismo, y después someter el compuesto (I-a) resultante a ciclación y epimerización.

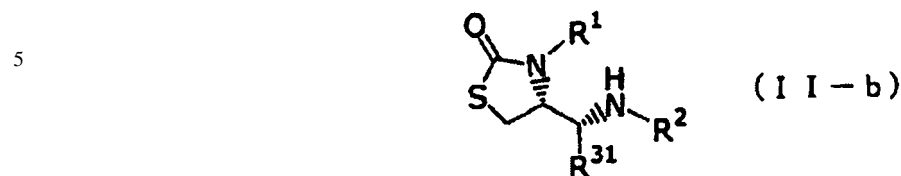
5. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R^1 y R^2 representan ambos grupos bencilo, grupos bencidrilo o grupos tritilo, R^3 representa un grupo carboxilo, un grupo alcóxicarbonilo o un grupo carbamoilo.

6. Un proceso para preparar un compuesto representado mediante un compuesto representado mediante la fórmula (III):



en donde R^1 y R^2 pueden ser iguales o diferentes, y representan (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo bencilo, en el que el anillo de benceno puede estar sustituido por un grupo(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C_{1-6} y un grupo alcoxi de C_{1-6} , (3) un grupo bencidrilo en el que el anillo de benceno puede estar sustituido por un grupo(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C_{1-6} y un grupo alcoxi de C_{1-6} o (4) un grupo tritilo en el que el anillo de benceno puede estar sustituido por un grupo(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C_{1-6} y un grupo alcoxi de C_{1-6} ,

que comprende someter un compuesto representado mediante la fórmula (II-b):

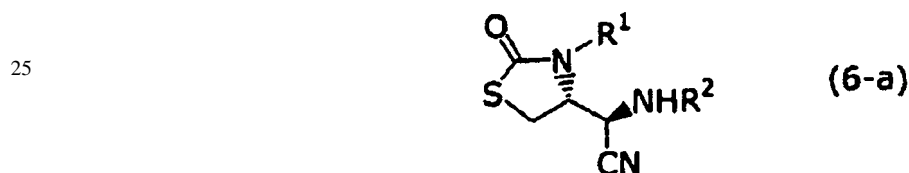


en donde R³¹ representa (1) un grupo carboxilo, (2) un grupo alcóxicarbonilo de C₂₋₇, (3) un grupo alquiltiocarbonilo de C₂₋₇ ó (4) un grupo carbamoilo que puede estar sustituido por un grupo alquilo de C₁₋₆, y los otros símbolos tienen los mismos significados definidos anteriormente,

o una sal del mismo a transformación de anillo y ciclación.

7. El proceso según la reivindicación 6, en donde R¹ y R² son ambos grupos bencilo, grupos bencilrido o grupos tritilo y R³¹ es un grupo carboxilo, un grupo alcóxicarbonilo o un grupo carbamoilo.

8. Un proceso para preparar un compuesto representado mediante la fórmula (6-a):



en donde R¹ y R² pueden ser iguales o diferentes, y representan (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo bencilo, en el que el anillo de benceno puede estar sustituido por un grupo(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C₁₋₆ y un grupo alcoxi de C₁₋₆, (3) un grupo bencilrido en el que el anillo de benceno puede estar sustituido por un grupo(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C₁₋₆ y un grupo alcoxi de C₁₋₆ o (4) un grupo tritilo en el que el anillo de benceno puede estar sustituido por un grupo(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C₁₋₆ y un grupo alcoxi de C₁₋₆,

o una sal del mismo, que comprende hacer reaccionar un compuesto representado mediante la fórmula (5-a):



en donde el símbolo tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente,

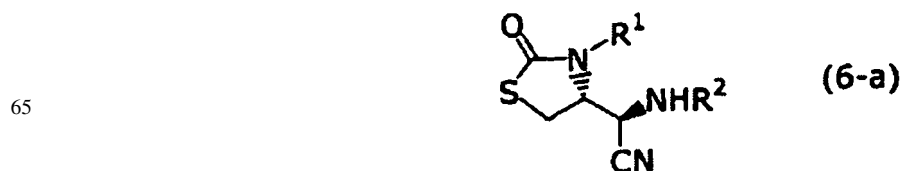
o una sal del mismo con un compuesto representado mediante la fórmula (7):



en donde el símbolo tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente,

y un compuesto de cianuro.

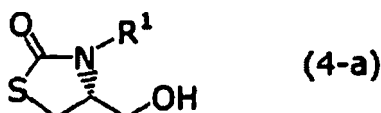
9. Un proceso para preparar un compuesto representado mediante la fórmula (6-a):



ES 2 330 624 T3

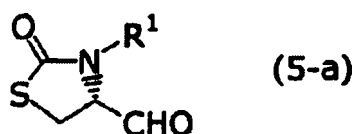
en donde R^1 y R^2 pueden ser iguales o diferentes, y representan (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo bencilo, en el que el anillo de benceno puede estar sustituido por un grupo(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C_{1-6} y un grupo alcoxi de C_{1-6} , (3) un grupo bencidrilo en el que el anillo de benceno puede estar sustituido por un grupo(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C_{1-6} y un grupo alcoxi de C_{1-6} o (4) un grupo tritilo en el que el anillo de benceno puede estar sustituido por un grupo(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C_{1-6} y un grupo alcoxi de C_{1-6} ,

o una sal del mismo, que comprende oxidar un compuesto representado mediante la fórmula (4-a):



en donde el símbolo tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente,

o una sal del mismo para preparar un compuesto representado mediante la fórmula (5-a):



en donde el símbolo tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente,

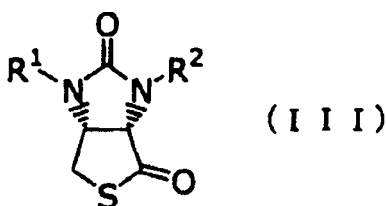
o una sal del mismo, y hacer reaccionar el compuesto (5-a) resultante con un compuesto representado mediante la fórmula (7):



en donde el símbolo tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente,

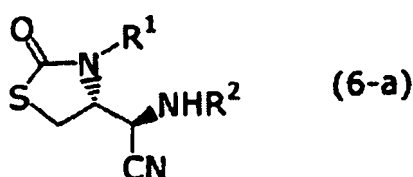
y un compuesto de cianuro.

10. Un proceso para preparar un compuesto representado mediante un compuesto representado mediante la fórmula (III):



en donde R^1 y R^2 pueden ser iguales o diferentes, y representan (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo bencilo, en el que el anillo de benceno puede estar sustituido por un grupo(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C_{1-6} y un grupo alcoxi de C_{1-6} , (3) un grupo bencidrilo en el que el anillo de benceno puede estar sustituido por un grupo(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C_{1-6} y un grupo alcoxi de C_{1-6} , o (4) un grupo tritilo en el que el anillo de benceno puede estar sustituido por un grupo(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C_{1-6} y un grupo alcoxi de C_{1-6} ,

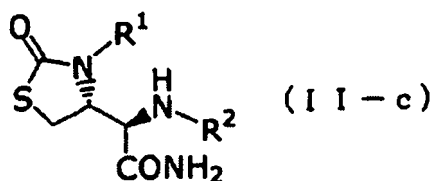
que comprende preparar un compuesto representado mediante la fórmula (6-a):



en donde los símbolos tienen los mismos significados definidos anteriormente,

o una sal del mismo mediante el proceso según la reivindicación 8 ó 9, someter el compuesto (6-a) resultante a hidrólisis para preparar un compuesto representado mediante la fórmula (II-c):

5



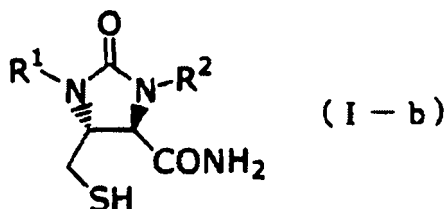
10

en donde los símbolos tienen los mismos significados definidos anteriormente,

15

después, someter el compuesto (II-c) resultante a transformación de anillo para preparar un compuesto representado mediante la fórmula (I-b):

20



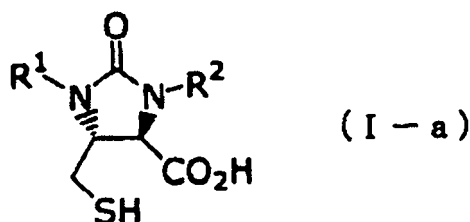
25

en donde los símbolos tienen los mismos significados definidos anteriormente,

30

o una sal del mismo, someter además el compuesto (I-b) resultante a hidrólisis para preparar un compuesto representado mediante la fórmula (I-a):

35



40

en donde los símbolos tienen los mismos significados definidos anteriormente,

50

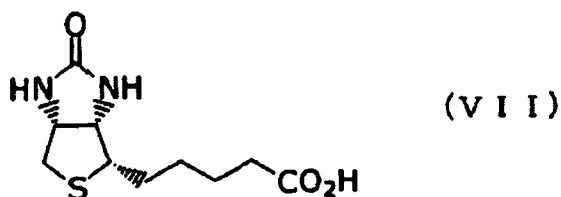
o una sal del mismo, y después, someter el compuesto (I-a) resultante a ciclación y epimerización.

11. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, en donde R¹ y R² son ambos grupos bencilo, grupos bencidrido o grupo tritilo.

55

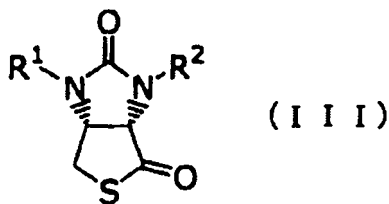
12. Un proceso para preparar un compuesto representado mediante la fórmula (VII):

60



65

que comprende preparar un compuesto representado mediante la fórmula (III):



15 en donde R¹ y R² pueden ser iguales o diferentes, y representan (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo bencilo, en el que el anillo de benceno puede estar sustituido por un grupo(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C₁₋₆ y un grupo alcoxi de C₁₋₆, (3) un grupo bencidrilo en el que el anillo de benceno puede estar sustituido por un grupo(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C₁₋₆ y un grupo alcoxi de C₁₋₆ o (4) un grupo tritilo en el que el anillo de benceno puede estar sustituido por un grupo(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C₁₋₆ y un grupo alcoxi de C₁₋₆,

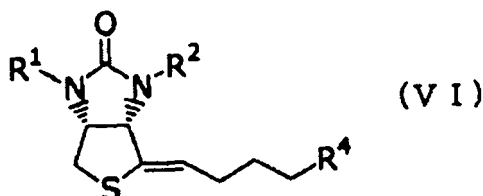
20

según el proceso de la reivindicación 2, 4, 6 ó 10, haciendo reaccionar después el compuesto (III) resultante con un compuesto representado mediante la fórmula (V):



30 en donde X¹ representa un átomo de halógeno y R⁴ representa un grupo carboxilo esterificado o un grupo carboxilo amidado.

para dar un compuesto representado mediante la fórmula (VI):



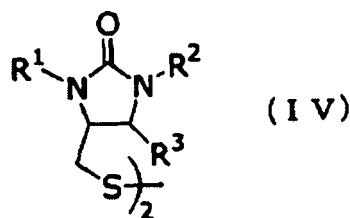
45 en donde los símbolos tienen los mismos significados definidos anteriormente,

o una sal del mismo, y después, reducir el compuesto (VI) resultante, y someterlo a hidrólisis, si es necesario, y convertir además R¹ y/o R² a un átomo de hidrógeno, si es necesario.

13. El proceso según la reivindicación 12, en donde R¹ y R² son ambos grupos bencilo, grupos bencidrilo o grupos tritilo y R⁴ es un grupo alcoxycarbonilo.

50

14. Un compuesto disulfuro de di(imidazolidinilmtilo) representado mediante la fórmula (IV):



65 en donde R¹ y R² pueden ser iguales o diferentes, y representan (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo bencilo, en el que el anillo de benceno puede estar sustituido por un grupo(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C₁₋₆ y un grupo alcoxi de C₁₋₆, (3) un grupo bencidrilo en el que el anillo de benceno puede estar sustituido por un grupo(s) seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno,

ES 2 330 624 T3

un grupo alquilo de C_{1-6} y un grupo alcoxi de C_{1-6} o (4) un grupo tritilo en el que el anillo de benceno puede estar sustituido por un grupo(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C_{1-6} y un grupo alcoxi de C_{1-6} , R^3 es (1) un grupo ciano, (2) un grupo carboxilo, (3) un grupo alcóxicarbonilo de C_{2-7} , (4) un grupo alquiltiocarbonilo de C_{2-7} ó (5) un grupo carbamoilo que puede estar sustituido por un grupo alquilo de C_{1-6} ,

5

o una sal del mismo.

15. El compuesto o una sal del mismo según la reivindicación 14, en donde R^1 y R^2 son ambos grupos bencilo, grupos bencidrilo o grupos tritilo y R^3 es un grupo carboxilo, un grupo alcóxicarbonilo o un grupo carbamoilo.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65