



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 320 349**

51 Int. Cl.:
C07F 5/02 (2006.01)
C07C 401/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04805689 .9**
96 Fecha de presentación : **10.12.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1768988**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **04.04.2007**

54 Título: **Nuevos derivados del ácido fenilborónico y métodos para la preparación.**

30 Prioridad: **18.12.2003 FR 03 14946**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
21.05.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
21.05.2009

73 Titular/es:
GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT
Les Templiers - 2400 route des Colles
06410 Biot, FR

72 Inventor/es: **Terranova, Eric y**
Pascal, Jean-Claude

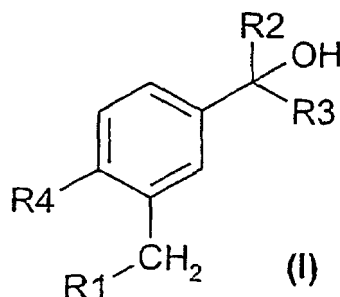
74 Agente: **Ungría López, Javier**

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

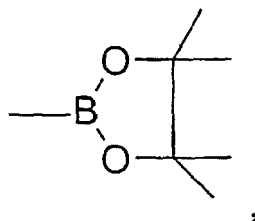
Nuevos derivados del ácido fenilborónico y métodos para la preparación.

La presente invención se relaciona con nuevos derivados disustituídos del ácido fenilborónico de fórmula general (I):



donde:

- R_1 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,
- R_2 y R_3 , idénticos o diferentes, representan un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y
- R_4 representa el radical $-B(OH)_2$ o el radical de fórmula:



con sus procedimientos de preparación y con su utilización como intermediarios en la síntesis de derivados no esteroideos de vitamina D.

Los derivados del ácido fenilborónico pueden ser utilizados en reacciones de copulación de tipo Suzuki y son intermediarios importantes en la síntesis de análogos no esteroideos de la Vitamina D3. Tales reacciones fueron descritas por la solicitante en la solicitud de patente WO 03/050067.

En la solicitud de patente WO 03/050067, los derivados no esteroideos de vitamina D de fórmula general (IVa) (véase la figura 1) son obtenidos a partir de triflatos intermediarios de fórmula general (5) y de ácidos borónicos intermediarios de fórmula general (6).

La preparación de los triflatos intermediarios de fórmula general (5) necesita 3 etapas de síntesis y la de los ácidos borónicos intermediarios de fórmula general (6) necesita 6 etapas de síntesis.

En la presente invención, la síntesis de los ácidos fenilborónicos de fórmula general (Ia) se realiza en 4 etapas y necesita la utilización de derivados bromados de fórmula general (II) para acceder a los derivados no esteroideos de vitamina D de fórmula general (IVa) según la figura 2. Los derivados bromados de fórmula general (II) son preparados en 3 etapas.

La utilización de los ácidos fenilborónicos de fórmula general (I) de la presente invención presenta, pues, como primer ventaja acceder a los intermediarios bifenilo de fórmula general (III) en 7 etapas en total (véase la figura 2), mientras que la síntesis descrita anteriormente en la solicitud de patente WO 03/050067 necesita 9 etapas para acceder a los intermediarios bifenilo de fórmula general (7) (figura 1).

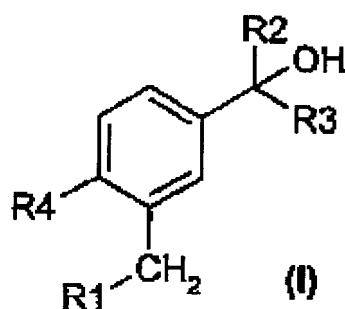
La utilización de los ácidos fenilborónicos de fórmula general (I) necesita el empleo de derivados bromados de fórmula general (II), lo que presenta como segunda ventaja evitar las etapas de protección y de desprotección necesarias para preparar los ácidos borónicos intermediarios de fórmula general (6) utilizados en la síntesis anterior (figura 1). Además, la etapa de protección era realizada con cloruro de metoximetilo, reactivo altamente cancerígeno y prohibido a escala industrial.

Una tercera ventaja aportada por la utilización de los ácidos fenilborónicos de fórmula general (I) es que permiten acceder a los intermediarios bifenilo de fórmula general (III), en los que la función alcohol terciario está ya presente, mientras que, pasando por los intermediarios bifenilo de fórmula general (7) tales como los descritos en la solicitud de patente WO 03/050067 (figura 1), aún hay que transformar la función cetona en función alcohol terciario.

Una cuarta ventaja aportada por la utilización de los ácidos fenilborónicos de fórmula general (I) es que permiten acceder a los derivados no esteroideos de vitamina D de fórmula general (IVa) en menos etapas que con la síntesis tal como se describe en la solicitud de patente WO 03/050067 y con un mejor rendimiento.

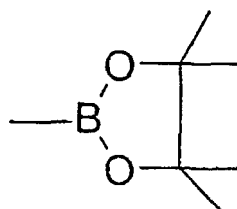
En la presente invención, la solicitante ha realizado, pues, la síntesis de nuevos derivados de ácidos fenilborónicos y ha puesto a punto un nuevo procedimiento de obtención que permite remediar los problemas antes expuestos.

La presente invención se relaciona con nuevos derivados disustituidos del ácido fenilborónico de fórmula general (I):



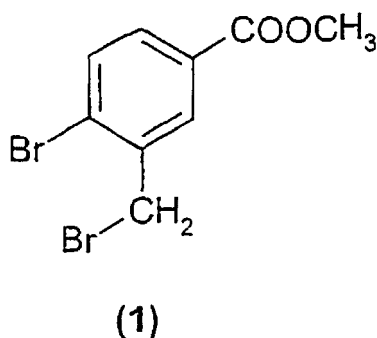
donde:

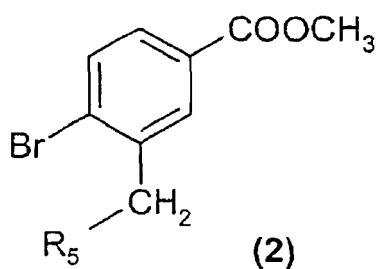
- R_1 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,
- R_2 y R_3 , idénticos o diferentes, representan un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,
- R_4 representa el radical $-B(OH)_2$ o el radical de fórmula:



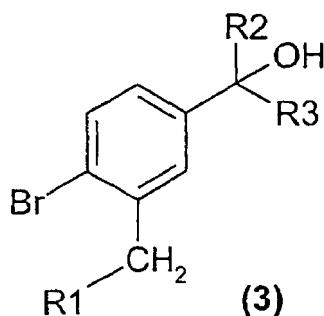
Según la presente invención, por radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, se entiende un radical que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, saturado o insaturado, lineal o cíclico, eventualmente ramificado, que puede estar interrumpido por un heteroátomo, y preferiblemente los radicales alquilo de 1 a 4 átomos de carbono son los radicales metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, isobutilo o terc-butilo.

La presente invención se relaciona igualmente con nuevos compuestos de las fórmulas (2) y (3) siguientes:





y



donde, para los compuestos (2) y (3), R_1 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; R_2 y R_3 , idénticos o diferentes, representan un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y R_5 representa un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

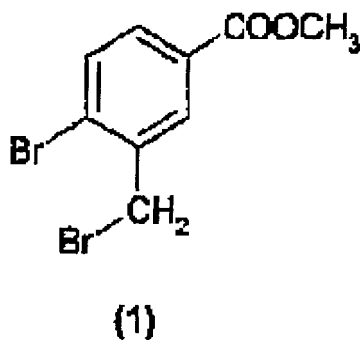
La invención se relaciona igualmente con la utilización de los compuestos (1), (2) y (3) para la preparación de análogos no esteroideos de vitamina D, y en particular como intermediarios de síntesis para la preparación de los compuestos de fórmula (I) según la invención.

La invención se relaciona, pues, también con un procedimiento de síntesis de estos nuevos derivados de ácidos fenilborónicos de fórmula (I).

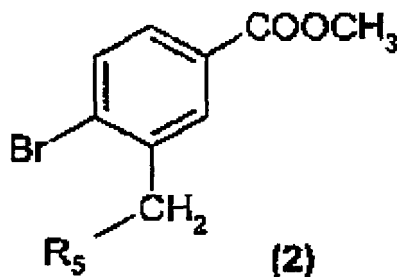
La síntesis de estos nuevos derivados de ácido fenilborónico de fórmula general (I) donde R_4 representa el radical $B(OH)_2$ se hace en 4 etapas a partir del 4-bromo-3-metilbenzoato de metilo (comercial) según el esquema de la figura 3.

Así, el procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula general (I) donde R_4 representa el radical $B(OH)_2$ conlleva las etapas siguientes, no siendo llevadas a cabo las etapas a) y b) en el caso particular en que R_1 es un átomo de hidrógeno:

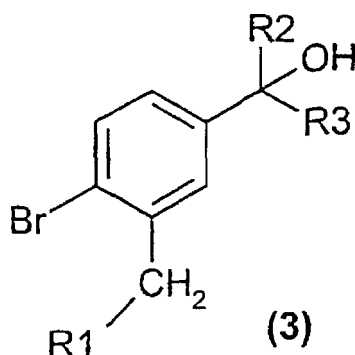
a) Bromación en posición bencílica en presencia de un solvente para obtener el compuesto (1):



b) Substitución del bromo introducido en la etapa (a) en posición bencílica por una cadena de alquilo R_5 que lleva de 1 a 4 átomos de carbono para obtener el compuesto (2) tal como se ha definido anteriormente:



c) Transformación de la función éster de los intermediarios de fórmula general (2) o del 4-bromo-3-metilbenzoato de metilo en función alcohol terciario utilizando al menos dos equivalentes de un organomagnesio de fórmula R_2 -MgX, donde X representa un átomo de cloro o de bromo y R_2 representa un radical metilo, etilo, propilo o butilo, para dar lugar al compuesto de fórmula general (3) tal como se ha definido anteriormente:

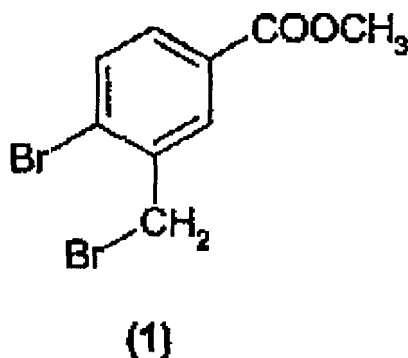


d) Transformación del bromuro aromático de los intermediarios de fórmula general (3) en ácido fenilborónico de fórmula (I) en presencia de un solvente, de una base y de un borato de trialquilo.

De forma más detallada, las etapas de este procedimiento pueden ser realizadas del modo siguiente:

a. La primera etapa consiste en efectuar una bromación en posición bencílica para obtener el intermediario (1). Esta reacción de halogenación está documentada en la literatura. Se pueden utilizar diferentes agentes de bromación, como por ejemplo el bromo (K. Smith y col., J. Chem. Soc. Perkin. Trans. I, 2000, 2745), la N-bromosuccinimida (P. Liu y col., Synthesis, 2001, 2078), el bromato de sodio (D. Kikuchi y col., J. Org. Chem., 1998, 6023) o también la 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (H. Jendralla y col., Liebigs Ann. Chem., 1995, 1253). Esta reacción se efectúa más frecuentemente en solventes clorados o en éteres. El agente de bromación utilizado preferentemente es la N-bromosuccinimida a reflujo del diclorometano. Preferentemente, se utiliza también peróxido de benzoílo en cantidad catalítica como iniciador de radicales de la reacción. Para activar la reacción de radicales, se irradia el medio de reacción con una lámpara de 1.000 vatios.

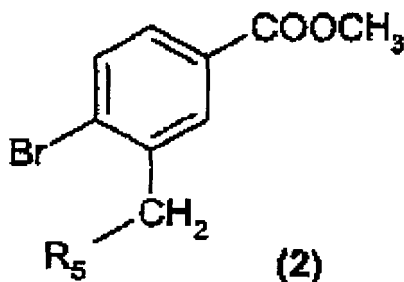
Esta etapa conduce al intermediario (1).



b. La segunda etapa consiste en substituir el bromo introducido en la etapa 1 en posición bencílica por una cadena de alquilo R'_1 de 1 a 4 átomos de carbono. Para favorecer esta reacción de substitución, se aumenta el carácter nucleofílico del grupo alquilo R'_1 utilizando un reactivo organometálico R'_1 -M, donde M representa un átomo de metal

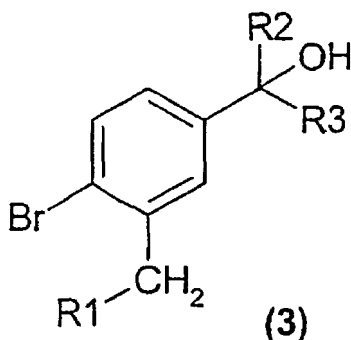
como el magnesio, el cobre o también el zinc. Esta reacción está documentada en la literatura (B.H. Lipshutz y S. Sengupta, Organic Reactions, 1992, 41, 135). Preferiblemente, se utiliza cobre en forma de yoduro de cobre en presencia de un organomagnesio R'_1-MgX ($X=Br, Cl, I$) para generar un organocuprato. Esta reacción se puede efectuar en solventes etéreos. Preferiblemente, el solvente etéreo utilizado es el tetrahidrofurano. La reacción es efectuada a

Esta etapa conduce a los intermediarios de fórmula general (2) cuyos radicales han sido definidos anteriormente.



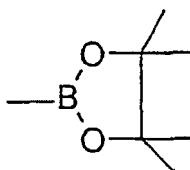
c. La tercera etapa consiste en transformar la función éster de los intermediarios de fórmula general (2) o del 4-bromo-3-metilbenzoato de metilo en función alcohol terciario utilizando al menos dos equivalentes de un organomagnesio de fórmula R_2-MgX donde X representa un átomo de cloro, de bromo o de yodo y R_2 representa un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono. Esta reacción está ampliamente documentada en la literatura. Esta reacción puede ser efectuada en solventes etéreos. Preferiblemente, el solvente etéreo utilizado es el tetrahidrofurano. La reacción es efectuada preferiblemente a una temperatura comprendida entre $-20^{\circ}C$ y $+20^{\circ}C$ y más particularmente entre $-10^{\circ}C$ y $+10^{\circ}C$.

Esta etapa conduce a los intermediarios de fórmula general (3) cuyos radicales han sido definidos anteriormente.



d. La cuarta etapa consiste en transformar el bromuro aromático de los intermediarios de fórmula general (3) en ácido fenilborónico de fórmula (I). Esta reacción, bien documentada en la literatura (N. Miyaura y A. Suzuki, Chem. Rev., 1995, 95, 2457), se efectúa en tetrahidrofurano a temperaturas comprendidas entre $-78^{\circ}C$ y $-20^{\circ}C$, preferiblemente entre $-78^{\circ}C$ y $-40^{\circ}C$. Se utilizan entre 2 y 4 equivalentes de una base fuerte, como el butillitio, preferiblemente entre 2,5 y 3,5 equivalentes, y un borato de trialquilo, como el borato de trimetilo o el borato de triisopropilo. Se utilizan entre 2 y 4 equivalentes de este último, preferiblemente entre 2,5 y 3,5 equivalentes.

Según otro modo de la invención, la síntesis de estos nuevos derivados de ácido fenilborónico de fórmula general (I) donde R_4 representa el radical de fórmula:

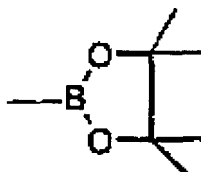


se realiza en 4 etapas a partir del 4-bromo-3-metilbenzoato de metilo (comercial) según el esquema de la figura 3.

ES 2 320 349 T3

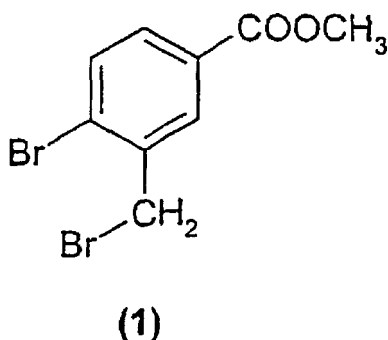
Las tres primeras etapas son similares al procedimiento antes descrito.

Así, el procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula general (I) donde R_4 representa el radical

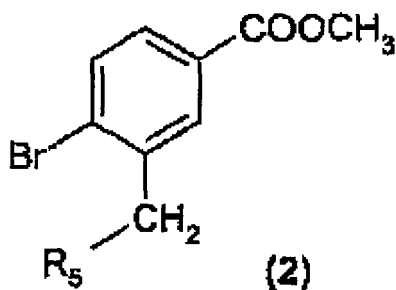


conlleva las etapas siguientes, no siendo realizadas las etapas a) y b) en el caso de que R_1 sea un átomo de hidrógeno:

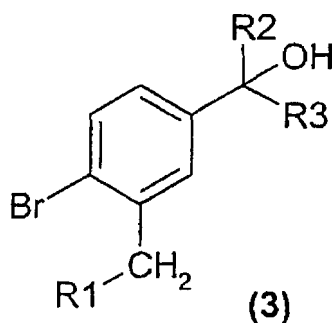
a) Bromación en posición bencílica en presencia de un solvente para obtener el compuesto (1):



b) Substitución del bromo introducido en la etapa (a) en posición bencílica por una cadena de alquilo R_5 de 1 a 4 átomos de carbono para obtener el compuesto de fórmula general (2) tal como se ha definido anteriormente:



c) Transformación de la función éster de los intermediarios de fórmula general (2) o del 4-bromo-3-metilbenzoato de metilo en función alcohol terciario utilizando al menos dos equivalentes de un organomagnesio de fórmula R_2 -MgX, donde X representa un átomo de cloro o de bromo y R_2 representa un radical metilo, etilo, propilo, butilo o isobutilo, para llegar al compuesto de fórmula general (3) tal como se ha definido anteriormente:

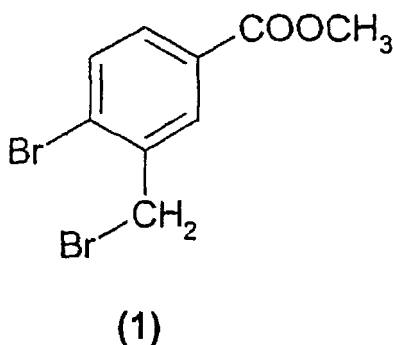


d) Transformación del bromuro aromático en boronato de arilo en presencia de un solvente, de un catalizador, de una base y de pinacolborano o de pinacoldiborano, para obtener el compuesto de fórmula general (I).

De forma más detallada, se pueden realizar las etapas de este procedimiento del modo siguiente:

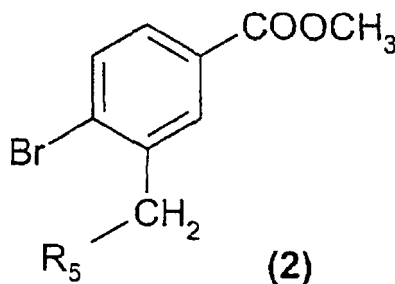
- a. La primera etapa consiste, pues, en efectuar una bromación en posición bencílica para obtener el intermediario (1). Esta reacción de halogenación está documentada en la literatura. Se pueden utilizar diferentes agentes de bromación, como por ejemplo el bromo (K. Smith y col., J. Chem. Soc. Perkin. Trans. I, 2000, 2745), la N-bromosuccinimida (P. Liu y col., Synthesis, 2001, 2078), el bromato de sodio (D. Kikuchi y col., J. Org. Chem., 1998, 6023) o también la 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (H. Jendralla y col., Liebigs Ann. Chem., 1995, 1253). Esta reacción se efectúa más frecuentemente en solventes clorados o en éteres. El agente de bromación utilizado preferentemente es la N-bromosuccinimida a reflujo del diclorometano. Preferiblemente, se utiliza también peróxido de benzoílo en cantidad catalítica como iniciador de radicales de la reacción. Para activar la reacción de radicales, se irradia el medio de reacción con una lámpara de 1.000 vatios.

Esta etapa conduce al intermediario (1).



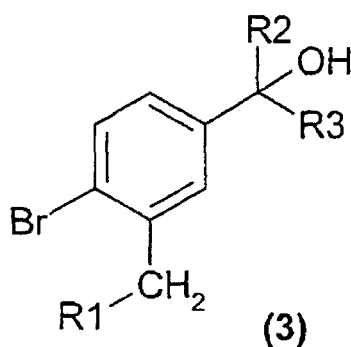
- b. La segunda etapa consiste en sustituir el bromo introducido en la etapa 1 en posición bencílica por una cadena de alquilo R'_1 1 a 4 átomos de carbono. Para favorecer esta reacción de sustitución, se aumenta el carácter nucleofílico del grupo alquilo R'_1 utilizando un reactivo organometálico R'_1-M , donde M representa un átomo de metal como el magnesio, el cobre o también el zinc. Esta reacción está documentada en la literatura (B.H. Lipshutz y S. Sengupta, Organic Reactions, 1992, 41, 135). Preferentemente, se utiliza cobre en forma de yoduro de cobre en presencia de un organomagnesio R'_1-MgX ($X=Br, Cl, I$) para generar un organocuprato. Esta reacción se puede efectuar en solventes etéreos. Preferentemente, el solvente etéreo utilizado es el tetrahidrofurano. La reacción es efectuada a baja temperatura, preferiblemente entre $-40^{\circ}C$ y $0^{\circ}C$, más particularmente entre $-40^{\circ}C$ y $-20^{\circ}C$.

Esta etapa conduce a los intermediarios de fórmula general (2) cuyos radicales han sido definidos anteriormente.



- c. La tercera etapa consiste en transformar la función éster de los intermediarios de fórmula general (2) o del 4-bromo-3-metilbenzoato de metilo en función alcohol terciario utilizando al menos dos equivalentes de un organomagnesio de fórmula R_2-MgX , donde X representa un átomo de cloro, de bromo o de yodo y R_2 representa un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono. Esta reacción está ampliamente documentada en la literatura. Esta reacción puede efectuarse en solventes etéreos. Preferentemente, el solvente etéreo utilizado es el tetrahidrofurano. La reacción es efectuada preferiblemente a una temperatura comprendida entre $-20^{\circ}C$ y $+20^{\circ}C$, y más particularmente entre $-10^{\circ}C$ y $+10^{\circ}C$.

Esta etapa conduce a los intermediarios de fórmula general (3) cuyos radicales han sido definidos anteriormente.

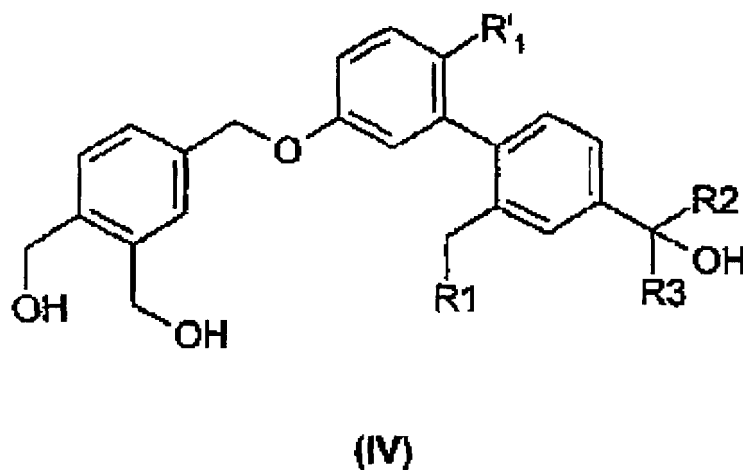


d. En esta cuarta etapa, se puede transformar el bromuro aromático de los intermediarios de fórmula general (3) en boronato de arilo. Esta reacción, también bien documentada en la literatura (a/ M. Murata y col., J. Org. Chem., 1997, 62, 6458; b/ T. Ishiyama y col., J. Org. Chem., 1995, 60, 7508), se efectúa en solventes como la DMF, el tetrahydrofurano, el DMSO o también el dioxano. Las temperaturas de reacción utilizadas son generalmente próximas a las temperaturas de reflujo de los solventes. Se utiliza generalmente un catalizador de paladio, preferentemente el dicloro [1,1'-ferrocenilbis(difenilfosfano)]paladio (II) diclorometano o Pd(dppf)Cl₂, una base, preferentemente el acetato de potasio o la trietil-amina, preferiblemente entre 2,5 y 3,5 equivalentes y un tetraalcóxido de boro, preferentemente el pinacolborano o el pinacoldiborano. Se utilizan entre 1 y 1,5 equivalentes de este último, preferiblemente entre 1,0 y 1,2 equivalentes.

La presente invención se relaciona igualmente con la utilización de los derivados disustituídos del ácido fenilborónico de fórmula (I) y los compuestos (1), (2) y (3) como intermediario de síntesis para la preparación de derivados de vitamina D.

Preferentemente, los compuestos (I), (1), (2) y (3) según la invención son utilizados como intermediario de síntesis de derivados no esteroideos de vitamina D.

Más preferentemente, los derivados no esteroideos de vitamina D son compuestos de fórmula (IV):



donde:

- R₁ representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,
- R₂ y R₃ idénticos o diferentes, representan un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,
- R'1 representa un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

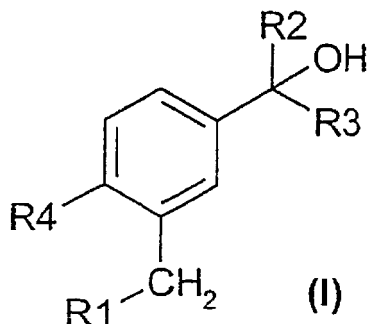
En el caso preferido según la invención, los compuestos según la invención intervienen, pues, en la síntesis según el esquema indicado en la figura 4.

Según la invención, los compuestos de fórmula (IV) son preparados preferiblemente a partir del compuesto (12) obtenido según el esquema de reacción de la figura 4. El compuesto (12) puede ser obtenido a partir de los compuestos derivados del ácido fenilborónico de fórmula general (I) según la invención. Una primera reacción es una reacción

de copulación de tipo Suzuki entre los derivados de fórmula general (I) según la invención y un bromuro de arilo de fórmula general (II). El producto de la reacción de Suzuki, de fórmula general (10), es condensado sobre el bromuro bencílico (11) en presencia de una base, como por ejemplo el carbonato de potasio, para dar lugar a los compuestos de fórmula general (12). En lo que sigue, se lleva a cabo una reacción según modalidades bien conocidas por el experto en la técnica, por ejemplo y de forma no limitativa tal como se describe en la solicitud de patente WO 03/050067, que permite, a partir del compuesto (12), obtener el compuesto (IV).

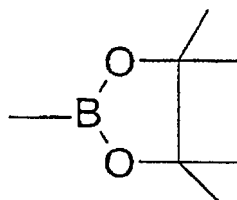
La presente invención se relaciona, pues, con el procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (IV) a partir de los ácidos fenilborónicos de la presente invención según las etapas siguientes:

a) Reacción de copulación de tipo Suzuki entre los compuestos de fórmula general (I)

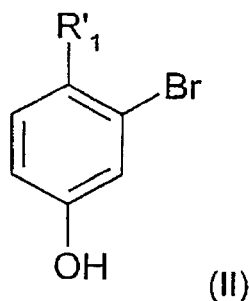


donde:

- R_1 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,
- R_2 y R_3 , idénticos o diferentes, representan un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,
- R_4 representa el radical $-B(OH)_2$ o el radical de fórmula:



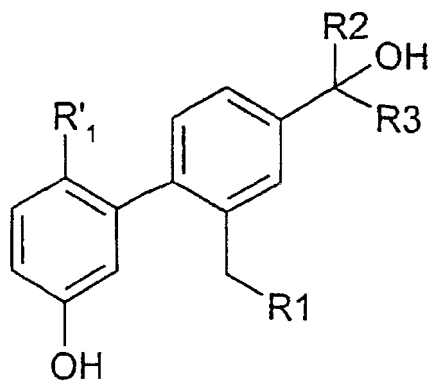
y un bromuro de arilo de fórmula general (II):



donde:

- R'_1 representa un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

para obtener el producto de fórmula general (10):

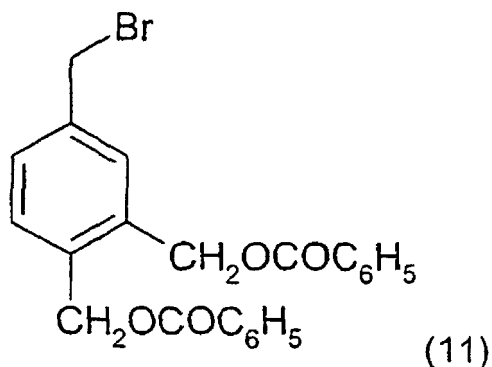


(10)

donde:

- R_1 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,
- R_2 y R_3 idénticos o diferentes, representan un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,
- R'_1 representa un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

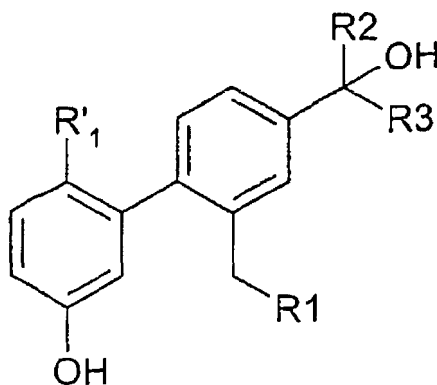
b) El producto de la reacción de Suzuki, de fórmula general (10), se condensa sobre el bromuro bencílico (11) en presencia de una base, tal como el carbonato de potasio.



(11)

c) Liberación de las funciones alcohol del compuesto (11) para obtener el compuesto (IV).

La presente invención se relaciona igualmente con los compuestos de fórmula (10), intermediarios en el procedimiento antes definido, de la fórmula siguiente:



(10)

donde:

- R₁ representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

- R₂ y R₃ idénticos o diferentes, representan un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

- R'₁ representa un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

y su utilización en la síntesis de análogos de vitamina D tal como se ha descrito anteriormente y en la figura 2.

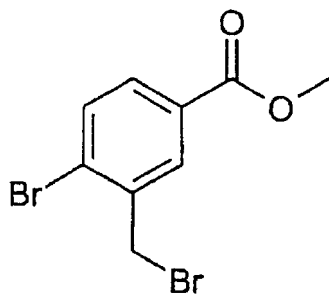
Sin carácter limitativo alguno, se encontrarán a continuación ejemplos de preparación de los ácidos fenilborónicos según la invención.

Ejemplos

Ejemplo 1

Etapa 1

4-bromo-3-bromometilbenzoato de metilo



En un reactor de 6 litros, equipado con un refrigerante, una agitación mecánica central y un termómetro, se introducen 575 g (2,5 moles) de 4-bromo-3-metilbenzoato de metilo, 3 litros de cloruro de metileno, 494 g (2,75 moles) de N-bromosuccinimida y 17 g de peróxido de benzoílo (0,05 moles, 70% en agua).

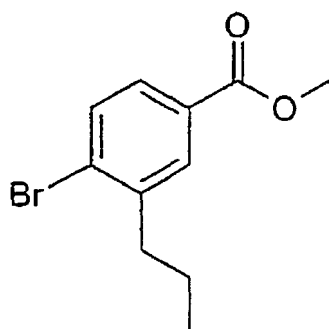
Se lleva a reflujo bajo irradiación de una lámpara de 1.000 vatios durante 10 h. Lavar dos veces el medio con 1 litro de agua y luego con 1 litro de una solución saturada de cloruro de sodio. Se evapora el cloruro de metileno. Se recristaliza el producto bruto obtenido en heptano. Se obtienen 596 g de 4-bromo-3-bromometilbenzoato de metilo en forma de cristales de color blanco roto. (Rendimiento=77%).

Punto de fusión = 100-101°C.

RMN ¹H (CDCl₃; 400MHz): 3,94 (s; 3H); 4,64 (s; 2H); 7,68 (d; 1H; J_o=8,3Hz); 7,83 (d x d; 1H; J_o=8,3Hz y J_m=2,0Hz); 8,14 (d; 1H; J_m=2,0Hz).

Etapa 2

4-bromo-3-propilbenzoato de metilo



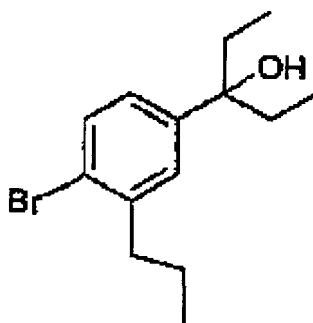
ES 2 320 349 T3

En un reactor de 6 litros, equipado con un refrigerante, una agitación mecánica central, un termómetro y una ampolla de vertido, se introducen bajo nitrógeno 141 g (0,46 moles) de 4-bromo-3-bromometilbenzoato de metilo, 4 litros de tetrahidrofurano y 8,9 g (0,045 moles) de yoduro de cobre(I). Se enfría el medio a -40°C con ayuda de un baño de acetonitrilo y de carbohielo. Se añaden 168 cc de una solución 3M de bromuro de etilmagnesio en éter dietílico y se deja después que la temperatura de reacción suba hacia los 0°C. Tras dos horas de reacción, se hidroliza el medio de reacción con 1 litro de una solución 2,5M de cloruro de amonio. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con 0,7 litros de cloruro de metileno. Se reúnen las fases orgánicas y se evaporan los solventes. Se vierte heptano sobre el producto obtenido y se filtra el material insoluble que se forma. Se evapora el heptano y se purifica el producto obtenido por cromatografía en gel de sílice (heptano/acetato de etilo=95/5). Se obtienen 51 g de 4-bromo-3-propilbenzoato de metilo en forma de un aceite incoloro. (Rendimiento=43%).

RMN ¹H (CDCl₃; 400MHz): 1,01 (t; 3H; J₁=7,3 Hz); 1,68 (masivo; 2H); 2,76 (t; 2H; J₂=7,6 Hz); 3,92 (s; 3H); 7,61 (d; 1H; J_o=8,3Hz); 7,71 (d x d; 1H; J_o=8,3Hz y J_m=1,8Hz); 7,89 (d; 1H; J_m=1,8Hz).

Etapa 3

3-(4-bromo-3-propilfenil)pentan-3-ol

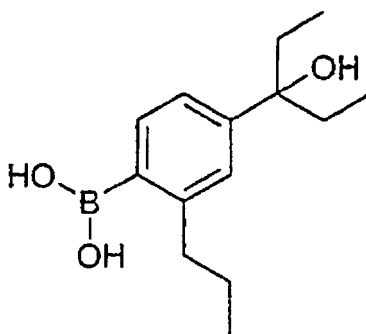


En un matraz de tres cuellos de 1 litro, equipado con agitación magnética, un termómetro y una ampolla de vertido, se introducen bajo nitrógeno 47 g (0,18 moles) de 4-bromo-3-propilbenzoato de metilo en solución en 250 mL de tetrahidrofurano. Se enfría el medio a -5°C con ayuda de un baño de hielo y de cloruro de sodio. Se añaden 134 cc de una solución 3M de bromuro de etilmagnesio en éter dietílico y luego se deja que la temperatura de reacción suba sin pasar de 5°C. Después de tres horas de reacción, se hidroliza el medio de reacción con 170 cc de una solución 2,5M de cloruro de amonio. Se aumenta la fase orgánica con 200 cc de acetato de etilo. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con 2 X 200 cc de cloruro de metileno. Se reúnen las fases orgánicas, se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan los solventes. Se obtienen 49,8 g de 3-(4-bromo-3-propilfenil)pentan-3-ol en forma de un aceite incoloro. (Rendimiento=96%).

RMN ¹H (CDCl₃; 400MHz): 0,77 (t; 6H; J₂=7,4 Hz); 1,00 (t; 3H; J₁=7,3 Hz); 1,68 (masivo; 2H); 1,83 (masivo; 4H); 2,73 (t; 2H; J₂=7,7 Hz); 7,05 (d x d; 1H; J_o=8,3Hz y J_m=2,2Hz); 7,24 (d; 1H; J_m=2,2Hz); 7,48 (d; 1H; J_o=8,3Hz).

Etapa 4

Ácido 4-(1-etil-1-hidroxipropil)-2-propilfenilborónico



En un matraz de tres cuellos, se introducen bajo nitrógeno 5 g de 3-(4-bromo-3-propilfenil)pentan-3-ol (17,5 mmoles) y 50 cc de tetrahidrofurano. Se enfría el medio a -70°C y se añaden gota a gota 17,5 cc (43,7 mmoles) de una solución 2,5M de n-butililitio en hexano en 30 minutos. Se deja aproximadamente 2 h en agitación a -70°C y se añaden luego gota a gota 10 cc de borato de triisopropilo (43,7 mmoles) en 20 minutos. Se deja en agitación durante 4

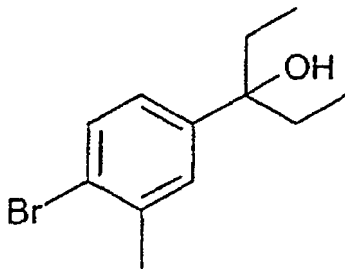
ES 2 320 349 T3

h dejando que suba la temperatura hacia -40°C . Se hidroliza el medio con una solución de NH_4Cl saturada y se extrae dos veces con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas reunidas con una solución saturada de cloruro de sodio y se evaporan los solventes a vacío. Se obtienen 5,4 g de un aceite incoloro, que se cromatografía en gel de sílice (heptano/acetato de etilo=3/1). Se obtienen 1,92 g de ácido 4-(1-etil-1-hidroxipropil)-2-propilfenilborónico en forma de un aceite muy viscoso (Rendimiento=44%).

Ejemplo 2

Etapa 1

3-(4-Bromo-3-metilfenil)pentan-3-ol

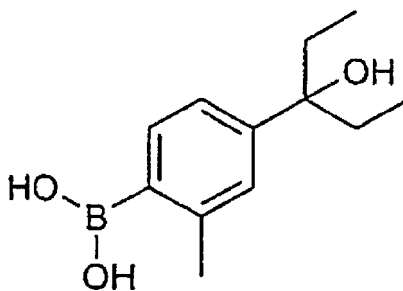


En un reactor SVL de 4 litros, equipado con agitación magnética, un termómetro y una ampolla de vertido, se introducen bajo nitrógeno 198,7 g (0,867 moles) de 4-bromo-3-metilbenzoato de metilo en solución en 1 litro de tetrahidrofurano. Se enfría el medio a -5°C con ayuda de un baño de hielo y de cloruro de sodio. Se añaden 636 cc de una solución 3M de bromuro de etilmagnesio en éter dietílico y se deja luego que la temperatura de reacción suba a la temperatura ambiente. Tras cuatro horas de reacción, se hidroliza el medio de reacción con 2 litros de una solución 1N de ácido clorhídrico. Después de decantar y de separar, se extrae la fase acuosa con 0,5 litros de acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas reunidas con 0,4 litros de agua (3X). Después de secar sobre sulfato de sodio, se purifica el producto obtenido tras evaporación de los solventes por cromatografía en gel de sílice (heptano/acetato de etilo=9/5). Se obtienen 150,2 g de 3-(4-bromo-3-metilfenil)pentan-3-ol en forma de un aceite incoloro. (Rendimiento=67%).

RMN ^1H (CDCl_3 ; 400MHz): 0,79 (t; 6H; $J_2=7,4$ Hz); 1,63 (s; 1H); 1,83 (masivo, 4H); 2,42 (s; 3H); 7,05 (d x d; 1H; $J_o=8,3\text{Hz}$ y $J_m=2,2\text{Hz}$); 7,27 (d; 1H; $J_m=2,2\text{Hz}$); 7,48 (d; 1H; $J_o=8,3\text{Hz}$).

Etapa 2

Ácido 4-(1-etil-1-hidroxipropil)-2-metilfenilborónico

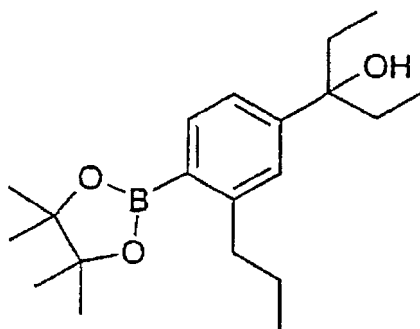


En un matraz de tres cuellos, se introducen bajo nitrógeno 5 g de 3-(4-bromo-3-metil)pentan-3-ol (19,4 mmoles) y 50 cc de tetrahidrofurano. Se enfría el medio a -70°C y se añaden gota a gota 23,3 cc (58 mmoles) de una solución 2,5M de n-butilitio en hexano en 30 minutos. Se deja aproximadamente 2 h en agitación a -70°C y se añaden luego gota a gota 13,5 cc de borato de tri-isopropilo (58 mmoles) en 20 minutos. Se deja en agitación durante 3 h dejando que la temperatura suba hacia -10°C . Se hidroliza el medio con una solución de NH_4Cl saturada y se extrae dos veces con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas reunidas con una solución saturada de cloruro de sodio y se secan sobre sulfato de sodio. Se evaporan los solventes a vacío. Se obtienen 5 g de un aceite incoloro, que se cromatografía en gel de sílice (heptano/acetato de etilo=9/1) para obtener ácido 4-(1-etil-1-hidroxipropil)-2-metilfenilborónico en forma de un aceite muy viscoso (Rendimiento=71%).

RMN ^1H (CDCl_3 ; 400MHz): 0,78 (t; 3H; $J_2=7,4$ Hz); 1,86 (masivo, 4H); 2,86 (s; 3H); 7,31 (m; 3H); 8,22 (d; 1H; $J_o=8,3\text{Hz}$).

Ejemplo 3

3-[3-Propil-4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]pentan-3-ol

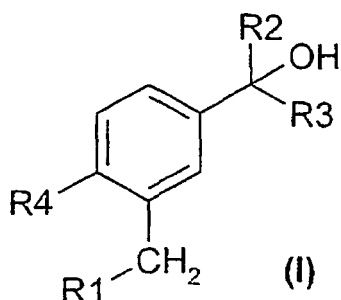


En un matraz de tres cuellos, se introducen bajo nitrógeno 2 g de 3-(4-bromo-3-propilfenil)pentan-3-ol (7 mmoles) y 20 cc de N,N-dimetilformamida. Se añaden 2,06 g (21 mmoles) de acetato de potasio y 1,87 g (7,3 mmoles) de bis (pinacol)diborano. Se añaden 0,229 g (0,28 mmoles) de dicloro[1,1'-ferrocenilbis(difenilfosfano)]paladio (II) diclorometano [Pd(dppf)Cl₂] y se lleva el medio de reacción a reflujo durante 2 h 30 minutos. Se hidroliza el medio y se extrae dos veces con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas reunidas con una solución saturada de cloruro de sodio y se evaporan los solventes a vacío. Se obtienen 3,6 g, que se cromatografían en gel de sílice (heptano/acetato de etilo=8/2). Se obtienen 1,55 g de 3-[3-propil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]pentan-3-ol en forma de un aceite muy viscoso (Rendimiento=76%).

RMN ¹H (CDCl₃; 400MHz): 0,76 (t; 6H; J₂=7,4 Hz); 0,95 (t; 3H; J₁=7,3 Hz); 1,36 (s; 12H); 1,60 (masivo, 2H); 1,67 (s; 1H); 1,84 (masivo, 4H); 2,88 (t; 2H; J₂=7,6 Hz); 7,18 (m; 2H); 7,75 (d; 1H; J_o=8,4Hz).

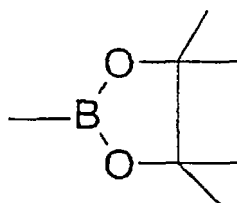
REIVINDICACIONES

1. Compuestos disustituidos, derivados del ácido fenilborónico, de fórmula general (I):



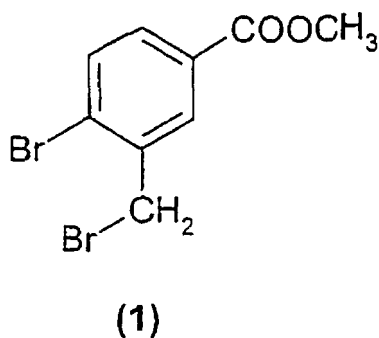
donde:

- R_1 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,
- R_2 y R_3 , idénticos o diferentes, representan un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y
- R_4 representa el radical $-B(OH)_2$ o el radical de fórmula:



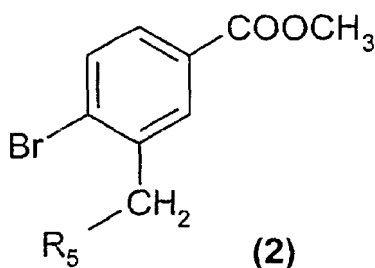
2. Compuestos según la reivindicación 1, **caracterizados** por seleccionar los radicales alquilo de 1 a 4 átomos de carbono entre los radicales metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo o terc-butilo o ciclopropilo.

3. Utilización del compuesto de la fórmula (1) siguiente:



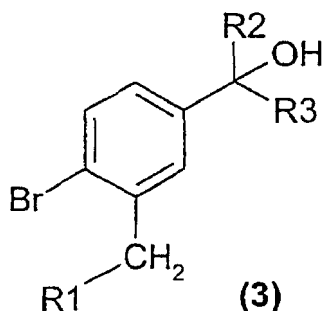
para la preparación de análogos no esteroideos de vitamina D.

4. Compuestos de la fórmula general (2) siguiente:



donde R_5 representa un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

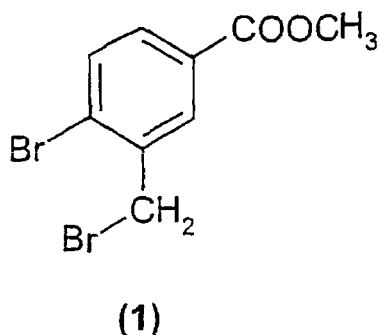
5. Compuestos de la fórmula general (3) siguiente:



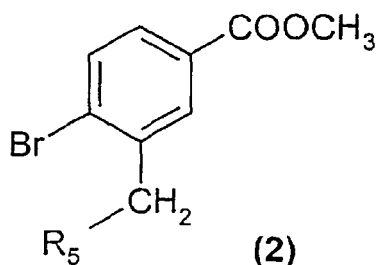
donde R_1 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y R_2 y R_3 , idénticos o diferentes, representan un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

6. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula general (I) según la reivindicación 1, donde R_4 representa el radical $B(OH)_2$, a partir del 4-bromo-3-metilbenzoato de metilo, **caracterizado** por incluir las etapas siguientes, no siendo realizadas las etapas a) y b) en el caso particular de que R_1 sea un átomo de hidrógeno:

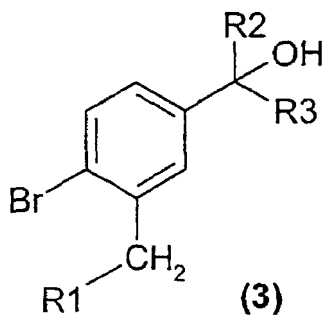
a) bromación en posición bencílica en presencia de un solvente para obtener el compuesto (1)



b) Substitución del bromo introducido en la etapa (a) en posición bencílica por una cadena de alquilo R_5 que lleva de 1 a 4 átomos de carbono, para obtener el compuesto (2) según la reivindicación 4:

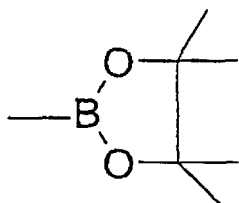


c) Transformación de la función éster de los intermediarios de fórmula general (2) o del 4-bromo-3-metilbenzoato de metilo en función alcohol terciario utilizando al menos dos equivalentes de un organomagnesio de fórmula R_2-MgX , donde X representa un átomo de cloro o de bromo y R_2 representa un radical metilo, etilo, propilo o butilo, para obtener el compuesto de fórmula general (3) según la reivindicación 5:



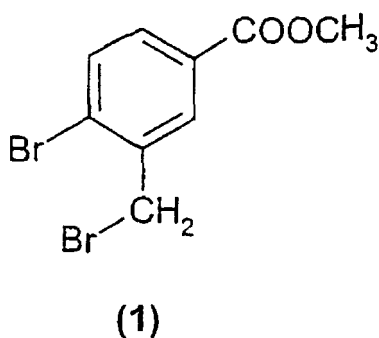
d) Transformación del bromuro aromático de los intermediarios de fórmula general (3) en ácido fenilborónico de fórmula (I) en presencia de un solvente, de una base y de un borato de trialquilo.

7. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula general (I) según la reivindicación 1, donde R_4 representa el radical de fórmula

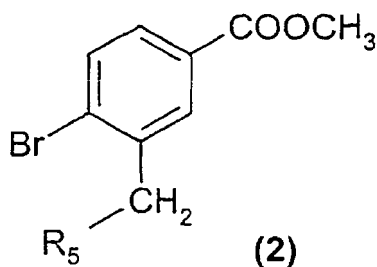


a partir del 4-bromo-3-metilbenzoato de metilo, **caracterizado** por conllevar las etapas siguientes, no siendo realizadas las etapas a) y b) en el caso particular en que R_1 es un átomo de hidrógeno:

a) bromación en posición bencílica en presencia de un solvente para obtener el compuesto (1):

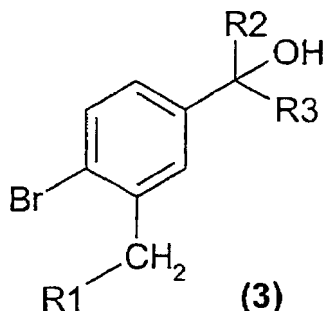


b) Substitución del bromo introducido en la etapa (a) en posición bencílica por una cadena de alquilo R_5 que lleva de 1 a 4 átomos de carbono, para obtener el compuesto de fórmula general (2) según la reivindicación 4:



ES 2 320 349 T3

c) Transformación de la función éster de los intermediarios de fórmula general (2) o del 4-bromo-3-metilbenzoato de metilo en función alcohol terciario utilizando al menos dos equivalentes de un organomagnesio de fórmula R_2-MgX , donde X representa un átomo de cloro o de bromo y R_2 representa un radical metilo, etilo, propilo o butilo, para obtener el compuesto de fórmula general (3) según la reivindicación 5:



d) Transformación del bromuro aromático en arilboronato en presencia de un solvente, de un catalizador, de una base y de un tetraalquilo de boro, para obtener el compuesto de fórmula general (1) borato de trialquilo.

8. Procedimiento según la reivindicación 6 ó 7, **caracterizado** por efectuar la etapa (a) en presencia:

- de al menos un agente de bromación seleccionado entre el bromo, la N-bromosuccinimida, el bromato de sodio o la 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína;

- de un solvente seleccionado entre los solventes clorados o los éteres.

9. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, **caracterizado** por efectuar la etapa (a) con N-bromosuccinimida en presencia de diclorometano.

10. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, **caracterizado** por utilizar peróxido de benzofilo como iniciador de radicales de la reacción de la etapa (a), siendo activada la reacción de radicales por irradiación del medio de reacción con una lámpara de 1.000 vatios.

11. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 10, **caracterizado** por realizar la reacción de sustitución de la etapa b) en presencia de un reactivo organometálico R'_1-M , donde M representa un átomo de metal, como el magnesio, el cobre o incluso el zinc.

12. Procedimiento según la reivindicación 11, **caracterizado** por ser el reactivo organometálico el yoduro de cobre utilizando en presencia de un organomagnesio R'_1-MgX , donde X representa un átomo de bromo, de cloro o de yodo.

13. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 12, **caracterizado** por efectuar la reacción de la etapa (b) en presencia de un solvente etéreo, tal como el tetrahidrofurano.

14. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, **caracterizado** por efectuar la reacción de la etapa (b) entre -40° y $-20^\circ C$.

15. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 14, **caracterizado** por realizar la reacción efectuada en la etapa c) en presencia de un solvente etéreo, tal como el tetrahidrofurano, a una temperatura situada entre -10° y $+10^\circ C$.

16. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 15, **caracterizado** por realizar la reacción efectuada en la etapa d) en presencia de un solvente etéreo, de una base fuerte y de un borato de trialquilo.

17. Procedimiento según la reivindicación 16, **caracterizado** por realizar la reacción de la etapa (d) a una temperatura comprendida entre $-78^\circ C$ y $-40^\circ C$, en presencia de tetrahidrofurano, de 2,5 a 3,5 equivalentes de butillitio y de 2 a 4 equivalentes de borato de triisopropilo.

18. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 15 anteriores, **caracterizado** por realizar la reacción efectuada en la etapa d) en presencia:

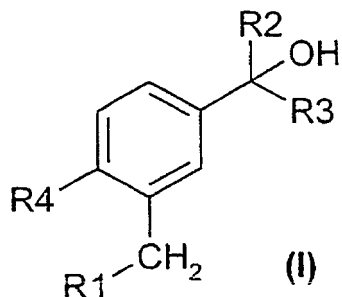
- de un solvente seleccionado entre la DMF, el tetrahidrofurano, el DMSO o el dioxano;

- de un catalizador de paladio seleccionado entre el dicloro[1,1'-ferrocenilbis(difenilfosfano)]paladio (II) diclorometano y el $Pd(dppf)Cl_2$;

ES 2 320 349 T3

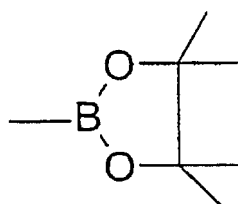
- de una base, seleccionada entre el acetato de potasio y la trietilamina;
- de un tetraalcóxido de boro, seleccionado entre el pinacolborano y el pinacoldiborano.

19. Utilización de los compuestos de fórmula general (I):



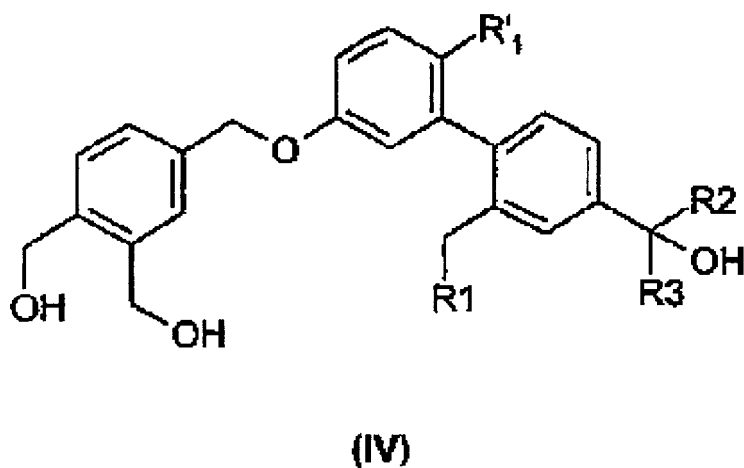
donde:

- R_1 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,
- R_2 y R_3 , idénticos o diferentes, representan un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y
- R_4 representa el radical $-B(OH)_2$ o el radical de fórmula:



para la preparación de análogos no esteroideos de la vitamina D.

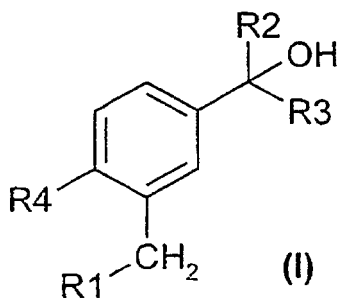
20. Utilización según la reivindicación 19, **caracterizada** por ser los análogos no esteroideos de la vitamina D compuestos de la fórmula (IV) siguiente:



donde:

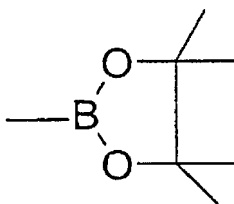
- R_1 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,
- R_2 y R_3 idénticos o diferentes, representan un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,
- R'_1 representa un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

21. Procedimiento de síntesis de análogos no esteroideos de la vitamina D, **caracterizado** por el hecho de que al menos una etapa utiliza los compuestos de la fórmula general (I) siguiente:

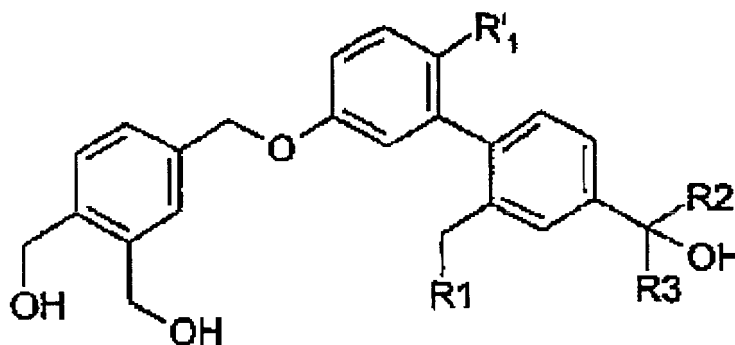


donde:

- R_1 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,
- R_2 y R_3 , idénticos o diferentes, representan un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y
- R_4 representa el radical $-B(OH)_2$ o el radical de fórmula:



22. Procedimiento según la reivindicación 21, **caracterizado** por ser los análogos no esteroideos de la vitamina D los compuestos de la fórmula general (IV) siguiente:



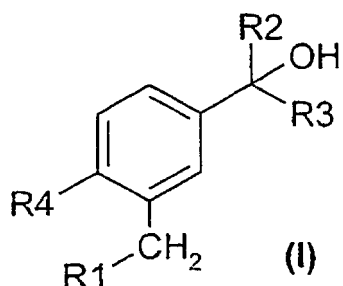
(IV)

donde:

- R_1 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,
- R_2 y R_3 idénticos o diferentes, representan un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,
- R'_1 representa un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

23. Procedimiento según la reivindicación 22, **caracterizado** por conllevar las etapas siguientes:

a) Reacción de copulación de tipo Suzuki entre los compuestos de fórmula general (I)

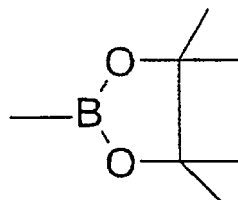


donde:

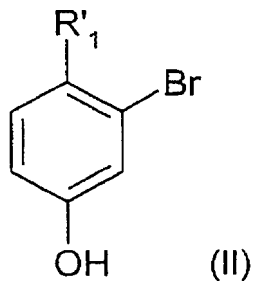
- R_1 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

- R_2 y R_3 , idénticos o diferentes, representan un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y

- R_4 representa el radical $-B(OH)_2$ o el radical de fórmula:



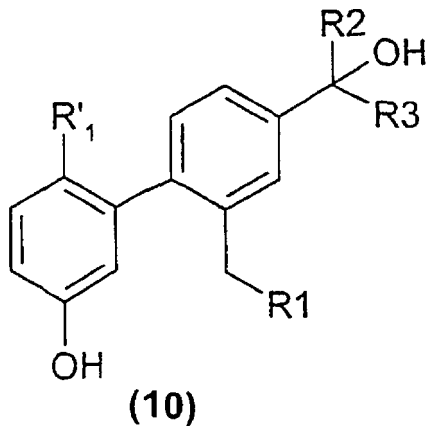
y un bromuro de arilo de fórmula general (II):



donde:

- R'_1 representa un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

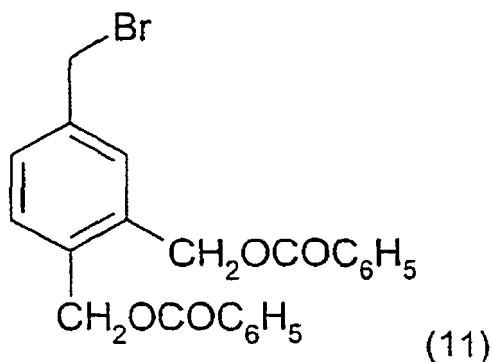
para obtener el producto de fórmula general (10):



donde:

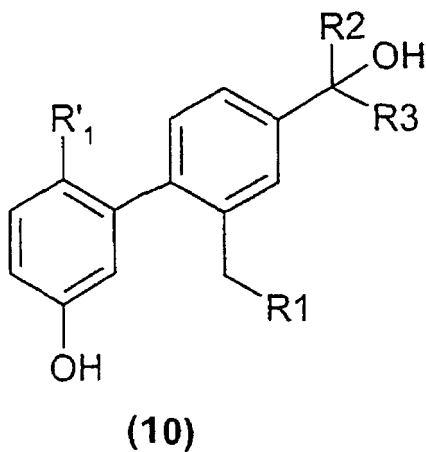
- R_1 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,
- R_2 y R_3 idénticos o diferentes, representan un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,
- R'_1 representa un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

b) El producto de la reacción de Suzuki, de fórmula general (10), es condensado sobre el bromuro bencílico (11) en presencia de una base, tal como el carbonato de potasio.



c) Liberación de las funciones alcohol del compuesto (11) para obtener el compuesto (IV).

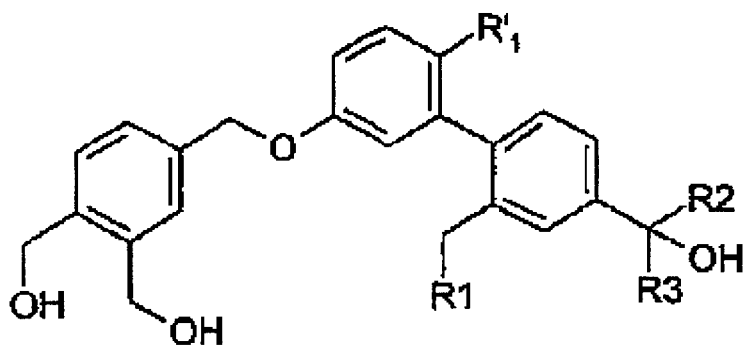
24. Compuestos de la fórmula general (10) siguiente:



donde:

- R_1 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,
- R_2 y R_3 idénticos o diferentes, representan un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,
- R'_1 representa un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

25. Utilización de los compuestos de fórmula general (10) según la reivindicación 24 para la preparación de análogos no esteroideos de vitamina D de fórmula general (IV):



(IV)

donde:

- R_1 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,
- R_2 y R_3 idénticos o diferentes, representan un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,
- R'_1 representa un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

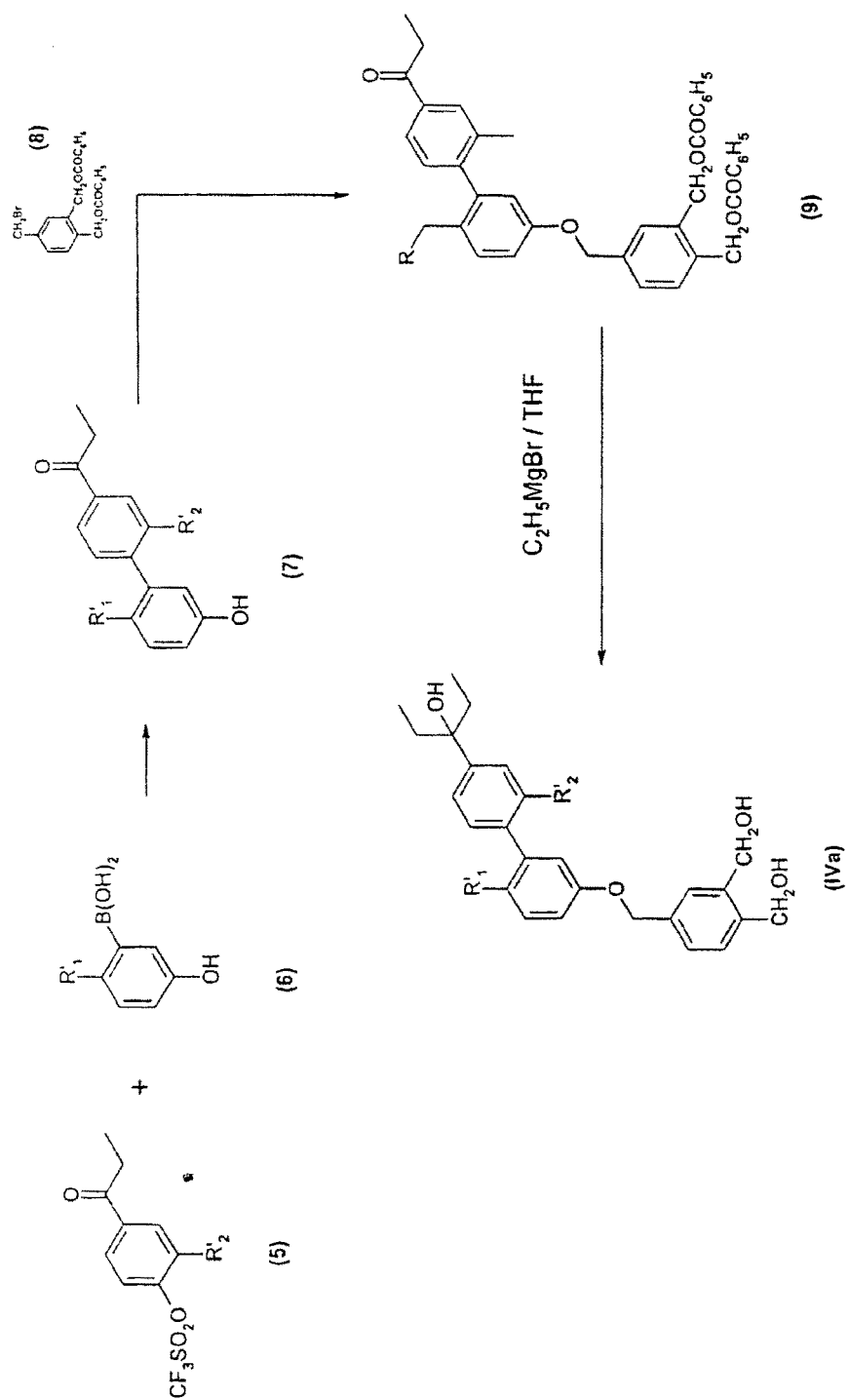


Figura 1

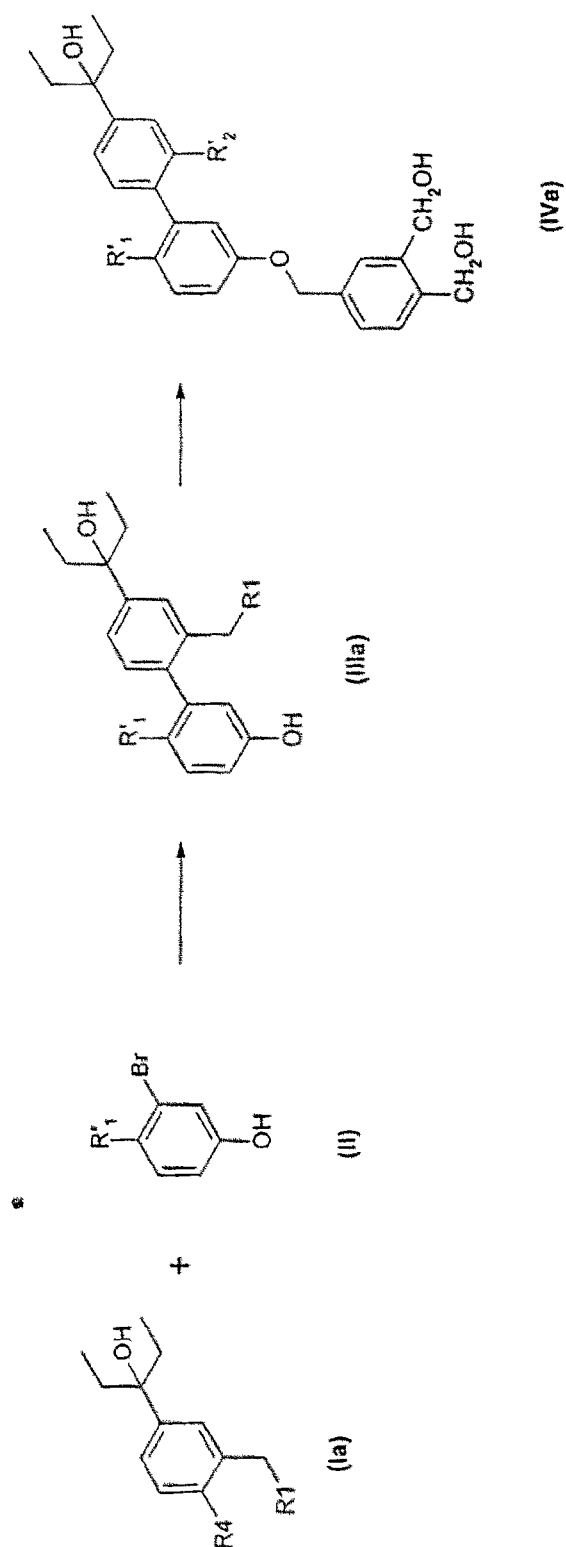


Figure 2

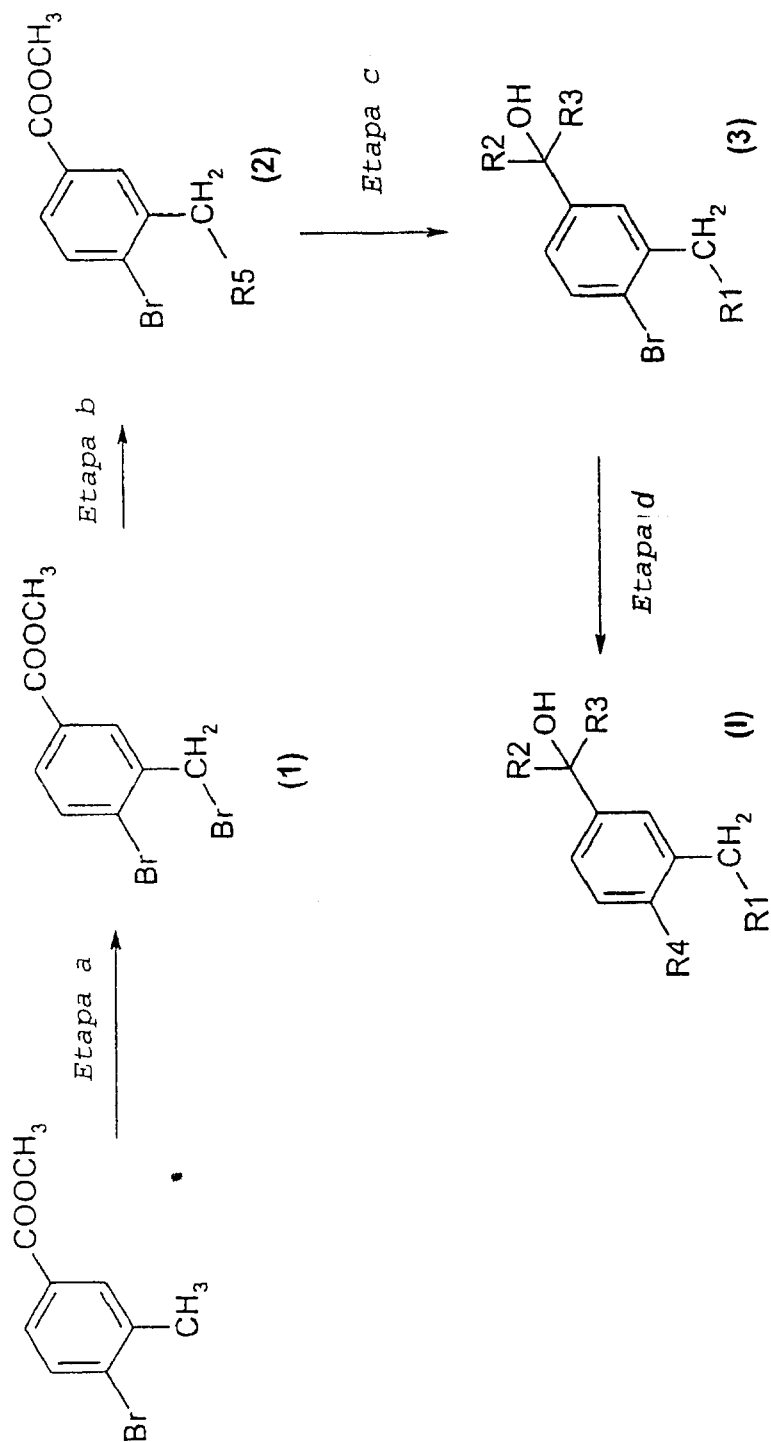


Figura 3

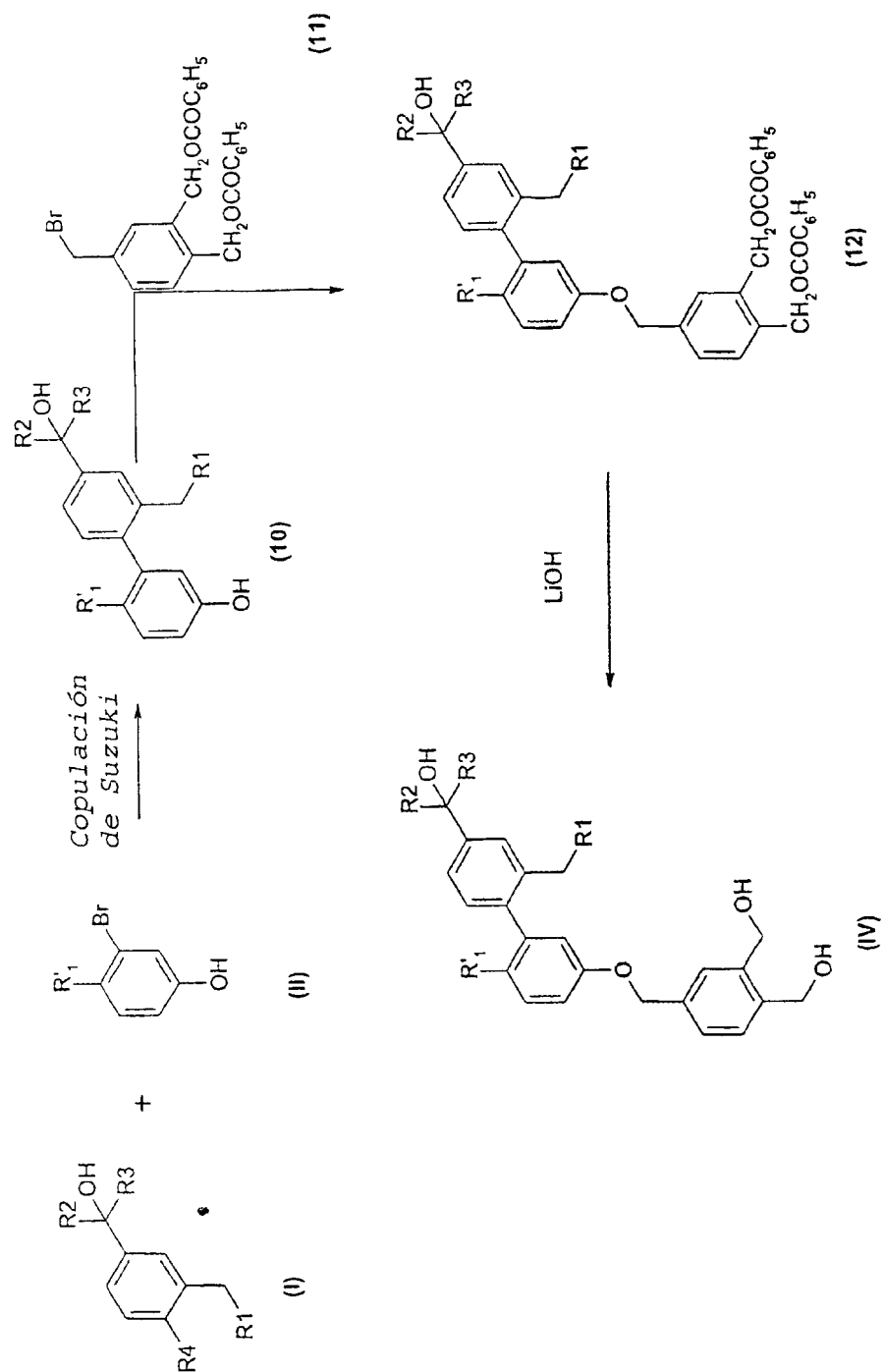


Figura 4