



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 330 095**

(51) Int. Cl.:

C07D 277/36 (2006.01)

C07C 323/20 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **03721130 .7**

(96) Fecha de presentación : **01.05.2003**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1501811**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **02.02.2005**

(54) Título: **Procedimiento para preparar un derivado de tiazol y compuestos intermedios para su preparación.**

(30) Prioridad: **04.05.2002 KR 10-2002-0024595**

(73) Titular/es:
Seoul National University Industry Foundation
San 4-2 Bongcheon-dong
Gwanak-ku, Seoul 151-050, KR

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
04.12.2009

(72) Inventor/es: **Kang, Heonjoong y**
Ham, Jungyeob

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
04.12.2009

(74) Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 330 095 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

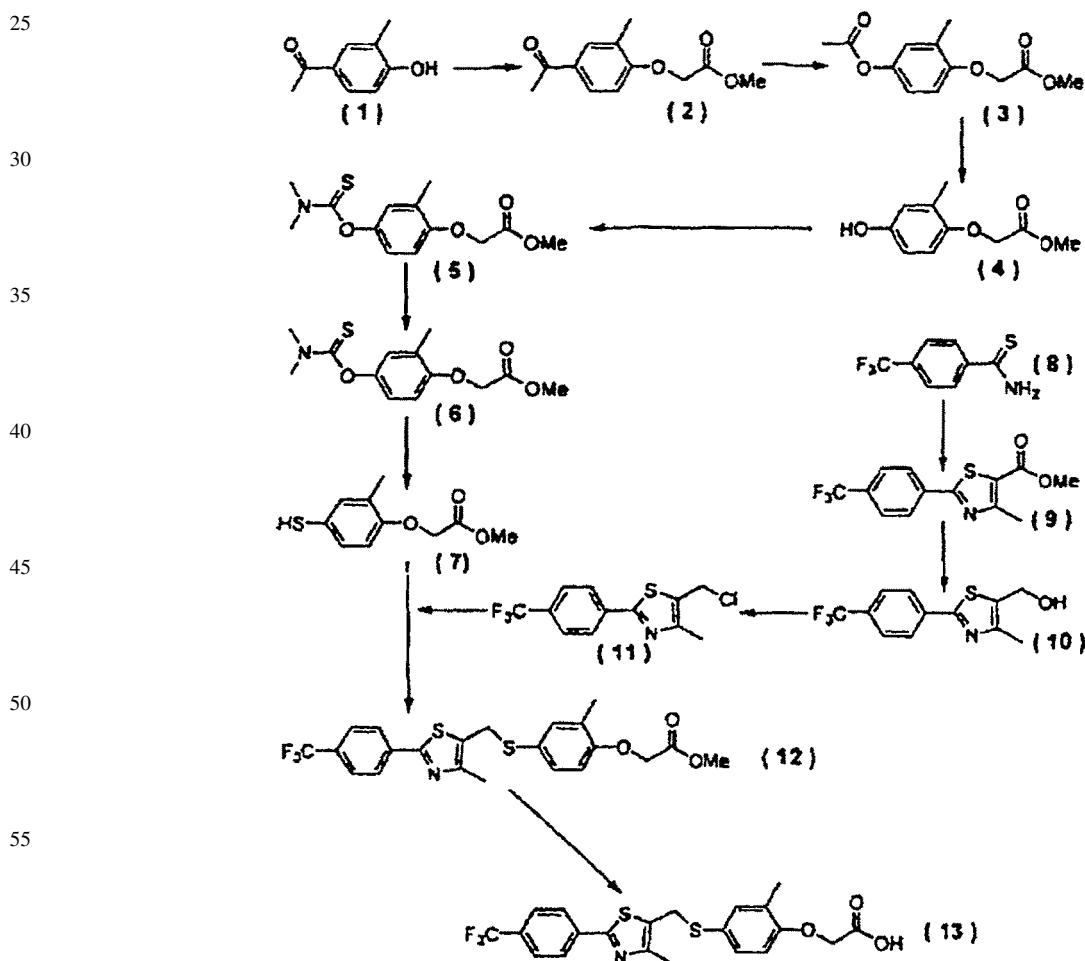
DESCRIPCIÓN

Procedimiento para preparar un derivado de tiazol y compuestos intermedios para su preparación.

La presente invención se refiere a un proceso para preparar un derivado de tiazol de fórmula (XI) que activa el subtipo delta del Receptor Activado por el Proliferador de Peroxisoma humano (hPPAR δ) y también se refiere a los compuestos de fórmula (VIII) y (IX) y a compuestos intermedios para la preparación del compuesto de fórmula (XI) anterior.

Especialmente, el ácido 2-(2-metil-4-[[(4-metil-2-[4-trifluorometil]fenil)-1,3-tiazolil-5-il]metil)sulfonil]fenoxi} acético (en lo sucesivo denominado "GW501516") entre los derivados de tiazol de fórmula (XI) mostró un excelente efecto para el tratamiento de la obesidad en modelos animales (*Cell* 2003, 113, 159) y probó su eficacia en enfermedades cardiovasculares mediante el aumento de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y la disminución de lipoproteínas de baja densidad (LDL) de forma eficaz en el experimento animal (*Proc. Natl. Acad. USA* 2001, 98, 5306) y en ensayos clínicos. Y el proceso para la preparación de dichas sustancias se ha descrito en la publicación PCT WO 01/00603A1 y *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2003, 13, 1517, donde se preparó WO501516 (13), como se muestra en el siguiente esquema (1). Se acopló (4-mercaptop-3-metilfenoxi)acetato de metilo (7), sintetizado a partir del material de partida, 4'-hidroxi-3'-metilacetocenona (1), mediante 6 etapas, con 5-clorometil-4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)tiazol (11), que se preparó a partir de 4-(trifluorometil)tiobenzamida (8) mediante 3 etapas, en presencia de carbonato de cesio en exceso para obtener éster metílico (12) de GW 511516, y después por tratamiento del éster con hidróxido de litio 1 N para dar GW501516.

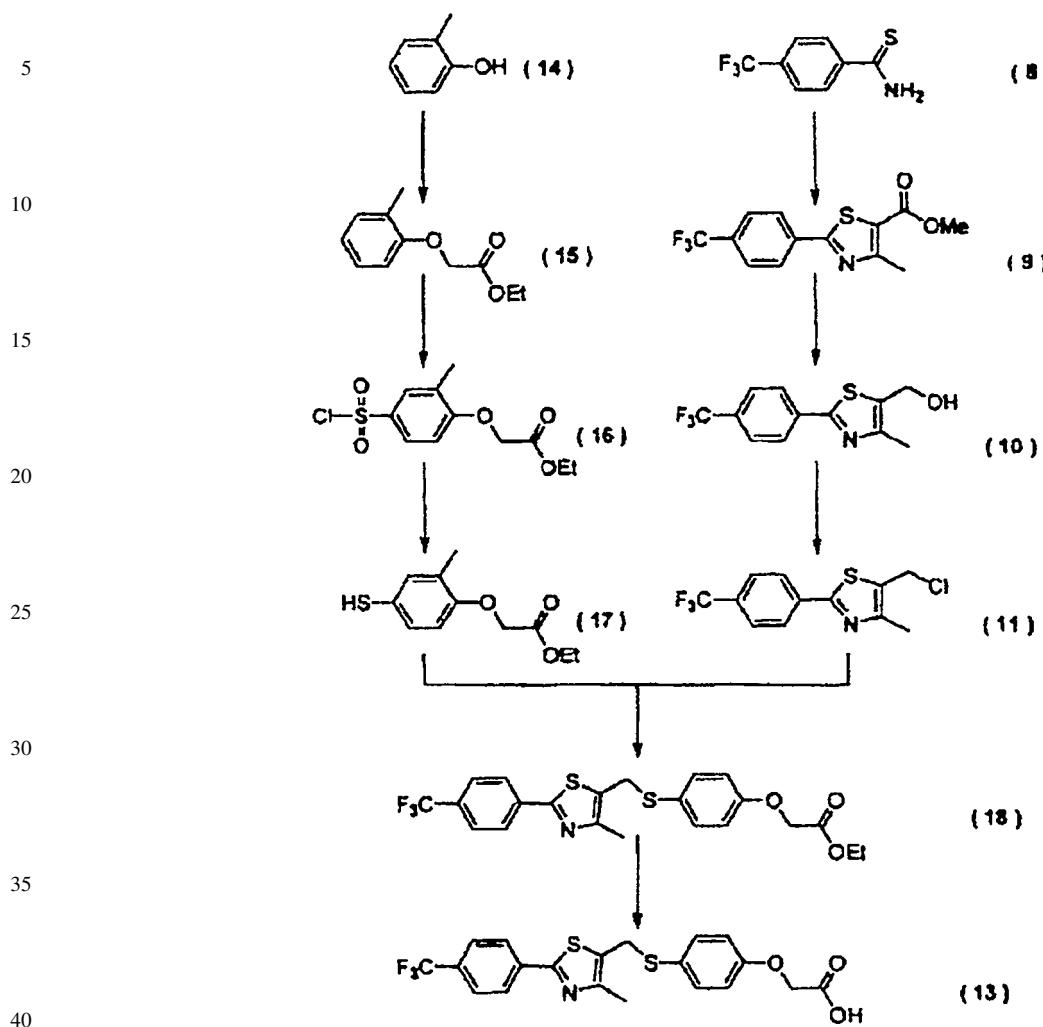
Esquema de reacción (1)



Como un método de síntesis alternativo de GW501516, se describe, como se ilustra en el siguiente esquema (2), que el compuesto (13) de GW501516 puede prepararse introduciendo un grupo acetato de etilo en o-cresol (14), haciendo reaccionar el compuesto resultante (15) con cloruro de sulfonilo, reduciendo el compuesto resultante (16) con estaño (Sn) en condiciones ácidas para formar (4-mercaptop-2-metilfenoxi)acetato de etilo (17), haciéndolo reaccionar con 5-clorometil-4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)tiazol (11) junto con una cantidad en exceso de carbonato de cesio para obtener el intermedio de éster etílico (18) de G501516, y desprotegiendo el grupo éster del compuesto intermedio con hidróxido de litio 1 N.

ES 2 330 095 T3

Esquema de reacción (2)



Aunque se sabe que el compuesto anterior (13) tiene una excelente eficacia en el tratamiento de la obesidad en modelos animales y en el tratamiento de patologías asociadas con el metabolismo del colesterol en ensayos clínicos, el método de fabricación del mismo no era satisfactorio, siendo por tanto poco eficaz desde el punto de vista económico. Es decir,

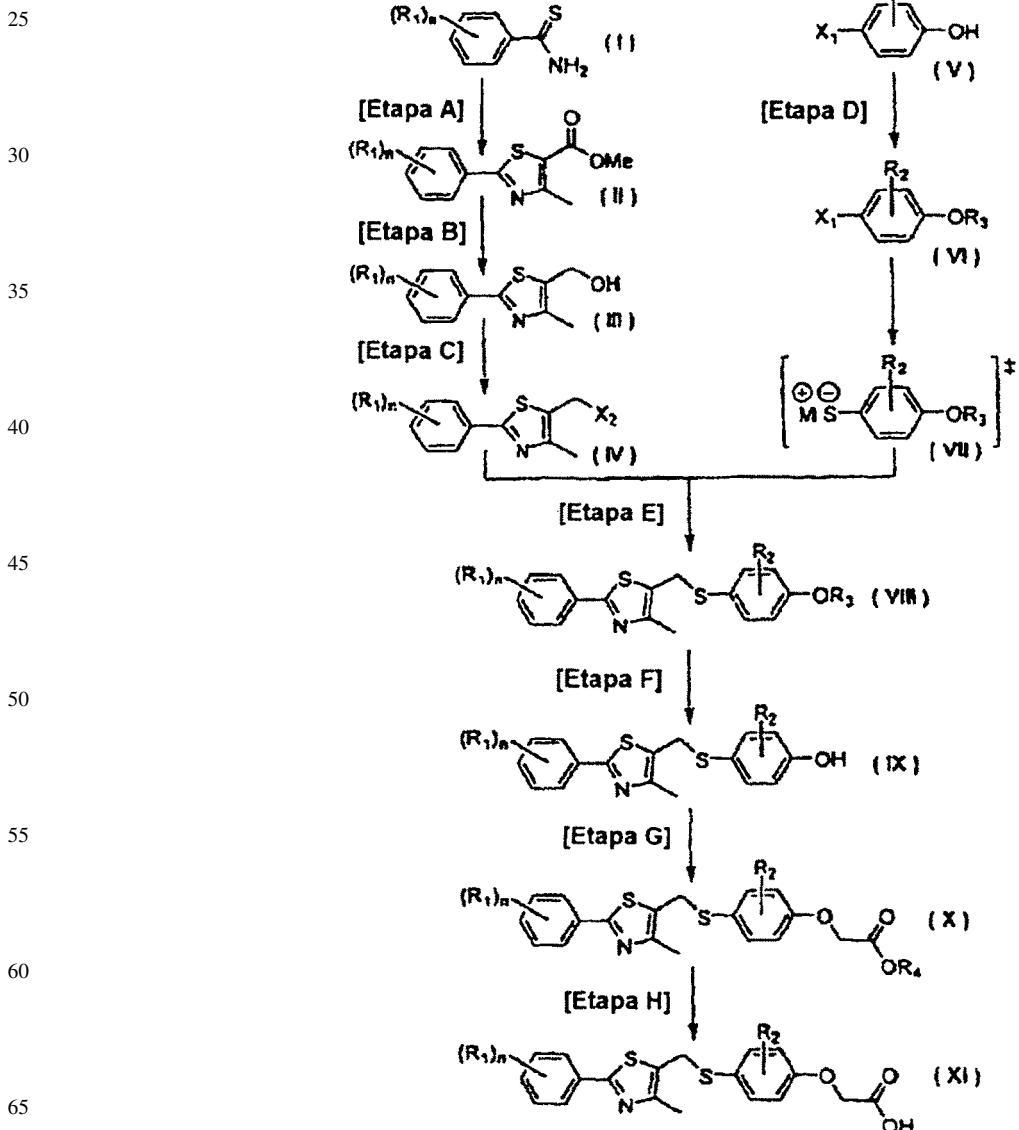
- 1) El método de fabricación del esquema de reacción (1) consiste en 12 etapas, y el rendimiento total del mismo es de tan sólo 2%. Por lo tanto, no es adecuado aplicarlo a la industria debido a su extremadamente bajo rendimiento de producción.
- 2) El proceso de fabricación de acuerdo con el esquema de reacción (1) incluye tres etapas de calentamiento a refluo a temperatura elevada durante 16 horas, que tarda mucho tiempo en obtener el producto final.
- 3) El polvo de estaño (Sn) usado en el esquema de reacción (2) es muy inestable a la humedad, y además, es un metal combustible, por lo que es muy peligroso adoptarlo a escala industrial.
- 4) Una cantidad en exceso de polvo de estaño (Sn) usado en el esquema de reacción (2) puede conducir a la contaminación del entorno.
- 5) Se requiere otra etapa separada para hacer reaccionar el compuesto (11) con el compuesto (7) o el compuesto (17) en el esquema de reacción (1) ó (2), y también se usa una cantidad en exceso de carbonato de cesio, que no es una base inorgánica común, y además el tiempo de reacción es comparativamente largo.
- 6) La etapa de hidrólisis de éster metílico o etílico usando hidróxido de litio 1 N en el esquema de reacción (1) ó (2) requiere un tiempo de reacción prolongado, de aproximadamente 16 horas, y cuyo rendimiento es de tan solo 60%.

- 7) El (4-mercaptop-2-metilfenoxi)acetato de metilo o etilo (7) ó (17) obtenido como un compuesto intermedio en el esquema de reacción (1) ó (2) es inestable, de manera que el compuesto respectivo puede cambiar fácilmente para dar disulfuros, que dan como resultado una disminución en el rendimiento total de reacción.

5

En estas circunstancias, se ha demandado en la técnica un nuevo proceso para preparar el compuesto anterior con facilidad y con bajo coste.

- 10 En vista de la situación anterior, los inventores de la presente invención han realizado amplios estudios sobre el nuevo proceso para preparar los compuestos de la siguiente fórmula (XI). Como resultado, los inventores han descubierto que dichos compuestos pueden prepararse fácilmente como se muestra en el siguiente esquema de reacción. Es decir, los fenoles 4-halogenados de fórmula (V) se convierten en compuestos de fórmula (VI) que son estables para la base, el grupo alógeno del compuesto (VI) está sustituido con un metal tal como litio o magnesio, y después se 15 convierten en los compuestos intermedios de tiolato de metal de fórmula (VII), usando azufre. Los compuestos (VII) se hacen reaccionar con compuestos de fórmula (IV) sin ninguna etapa de separación ni purificación, y se preparan a partir de compuestos de fórmula (I) mediante varias etapas, para obtener fácilmente compuestos de tioéter de fórmula 20 (VIII). Se someten a desprotección del resto fenol para conseguir compuestos de fórmula (IX), que se hacen reaccionar con acetato de alquilo halogenado para dar compuestos de fórmula (X) y después se hidrolizan para dar compuestos de fórmula (XI).



ES 2 330 095 T3

Un objeto de la presente invención es proporcionar un proceso para preparar compuestos de fórmula (XI) con alto rendimiento en un corto periodo de tiempo, a través de compuestos intermedios inestables sin ninguna etapa de separación en la reacción. Este objeto se ha resuelto por la materia objeto como se define en las reivindicaciones.

5 Por lo tanto, la presente invención proporciona un proceso para preparar compuestos de fórmula (II), que comprende hacer reaccionar compuestos de fórmula (I) con 2-cloroacetato de alquilo.

La presente invención también proporciona un proceso para preparar compuestos de fórmula (III), que comprende reducir el grupo éster de compuestos de fórmula (II).

10 La presente invención también proporciona un proceso para preparar compuestos de fórmula (IV), que comprende introducir un grupo saliente en compuestos de fórmula (III).

15 La presente invención también proporciona un proceso para preparar compuestos de fórmula (VI), que comprende hacer reaccionar compuestos de fórmula (V) con un grupo protector de fenol.

20 La presente invención también proporciona un proceso para preparar compuestos de fórmula (VIII), que comprende hacer reaccionar compuestos de fórmula (VI) con reactivos metálicos u organometálicos y azufre para formar compuestos de fórmula (VII) y hacerlos reaccionar con compuestos de fórmula (IV) sin una base orgánicos o inorgánica específica.

25 La presente invención también proporciona un proceso para preparar compuestos de fórmula (IX), que comprende eliminar el grupo protector de fenol de compuestos de fórmula (VIII).

30 La presente invención también proporciona un proceso para preparar compuestos de fórmula (X), que comprende hacer reaccionar compuestos de fórmula (IX) con haloacetato de alquilo en presencia de una base orgánica o inorgánica.

35 La presente invención también proporciona un proceso para preparar compuestos de fórmula (XI), que comprende someter a hidrólisis los compuestos de éster de fórmula (X).

40 La presente invención también proporciona procesos para los nuevos compuestos de fórmula (VIII) y (IX) cada uno de los cuales es útil como compuestos intermedios para la preparación de los productos finales de la presente invención.

45 En el proceso de preparación de compuestos de fórmula (IX) de acuerdo con la presente invención, R₁ representa un átomo de hidrógeno, CF₃ o un átomo de halógeno y el número (n) del sustituyente es de 0 a 5 de los mismos o distintos.

50 R₂ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, -O-alquilo, -S-alquilo o -N-(alquilo)₂ (donde el grupo alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono). La posición de cada sustituyente es orto- o meta- con respecto al grupo fenol y el número de sustituyentes es 1 ó 2.

55 R₃ es un grupo protector e incluye un grupo tetrahidropiranilo, alquilo o alilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, o un grupo sililo tal como trimetilsililo, *terc*-butildimetilsililo o *terc*-butildifenilsililo. Entre ellos, los ejemplos preferidos de grupos protectores incluyen *terc*-butilo, tetrahidropiranilo y grupos sililados.

60 R₄ es un grupo protector y sus ejemplos incluyen alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono tales como un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, *n*-butilo y *terc*-butilo. De éstos, se prefieren metilo, etilo y propilo.

65 Un ejemplo del átomo de halógeno representado por X₁ incluye un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo.

70 X₂ representa un grupo saliente, que puede desplazarse fácilmente con tiolato de metal en una reacción de sustitución nucleófila.

75 Sus ejemplos incluyen un átomo de halógeno, metanosulfonato (MsO⁻) y *p*-toluenosulfonato (TsO⁻). Aquí, el átomo de halógeno se refiere a un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo.

80 M representa un ión de litio o haluro de magnesio (Cl, Br o I).

85 Los compuestos de fórmula (I) y (V) están disponibles en el mercado o pueden sintetizarse fácilmente usando métodos conocidos en la técnica.

90 El proceso de la presente invención se describirá como se indica más adelante.

ES 2 330 095 T3

Etapa A

Preparación de compuestos de fórmula (II)

5 Los compuestos de fórmula (II) pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos de fórmula (I) con 2-cloroacetoacetato de etilo o metilo en un disolvente.

10 Los disolventes adecuados que pueden usarse en esta reacción incluyen alcoholes tales como metanol, etanol, propanol y butanol; y éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano y 1,4-dioxano. De éstos, se prefiere etanol o tetrahidrofurano como disolvente.

15 El tiempo y la temperatura de reacción dependen del disolvente que vaya a usarse. Sin embargo, se prefiere realizar la reacción de 25 a 150°C durante 6 horas a un día, más preferiblemente de 60 a 120°C durante 16 horas.

15 Etapa B

Preparación de compuestos de fórmula (III)

20 Los compuestos de fórmula (III) pueden prepararse por reducción del resto éster de compuestos de fórmula (II) en un disolvente anhídrico.

25 Como agentes reductores pueden darse hidruros de aluminio tales como hidruro de litio y aluminio e hidruro de diisobutilaluminio, e hidruros de boro tales como borohidruro sódico y borohidruro de litio. Entre éstos, se prefieren hidruro de litio y aluminio e hidruro de diisobutilaluminio.

30 Como disolventes anhidros que pueden usarse en esta reacción, pueden darse éter dietílico, tetrahidrofurano y diclorometano, preferiblemente, diclorometano.

35 El tiempo y la temperatura de reacción dependen del disolvente que vaya a usarse. Sin embargo, se prefiere realizar la reacción de -100 a 60°C durante 30 minutos a 6 horas, más preferiblemente de 78 a 25°C durante 2 horas.

Etapa C

Preparación de compuestos de fórmula (IV)

40 Los compuestos de fórmula (IV) pueden prepararse realizando una reacción de halogenación sobre compuestos de fórmula (III), o haciendo reaccionar compuestos de fórmula (III) con cloruro de metanosulfonilo o cloruro de *p*-toluenosulfonilo en un disolvente.

45 Los disolventes adecuados que pueden usarse aquí incluyen *N,N*-dimetilformamida, éter dietílico, tetrahidrofurano, tetraclorometano, cloroformo, diclorometano y piridina. De éstos, se prefieren diclorometano para la reacción de halogenación y piridina para la reacción con metanosulfonato o *p*-toluenosulfonato, respectivamente.

50 Los reactivos adecuados para la reacción de halogenación para dar el resto alcohol incluyen trifénilfosfina (TPP) con *N*-clorosuccinimida (NCS), trifénilfosfina con gas cloro, trifénilfosfina con tetraclorometano (CCl_4), pentacloruro de fósforo (PCl_5), cloruro de tionilo (SOCl_2) y cloruro de metanosulfonilo (MeSO_2Cl) para la introducción del átomo de cloro; trifénilfosfina con *N*-bromosuccinimida (NBS), trifénilfosfina con gas bromo, trifénilfosfina con tetrabromometano (CBr_4), pentabromuro de fósforo (PBr_5) y bromuro de tionilo (SOBr_2) para la introducción del átomo de bromo; trifénilfosfina con *N*-yodosuccinimida, trifénilfosfina con yodo sólido y trifénilfosfina con tetrayodometano (Cl_4) para la introducción del átomo de yodo. Como alternativa, la introducción de un átomo de yodo puede realizarse sustituyendo compuestos cloro- o bromo de fórmula (IV) con yoduro sódico (NaI) en acetona, el denominado método de sustitución de halógeno-yodo. De éstos, el grupo saliente preferido es un átomo de cloro o bromo, y el reactivo preferido para esta reacción es trifénilfosfina con *N*-clorosuccinimida o *N*-bromosuccinimida.

55 El tiempo y la temperatura de reacción dependen del disolvente que vaya a usarse. Sin embargo, se prefiere realizar esta reacción de -10 a 40°C durante 30 minutos a 1 día, más preferiblemente de 10 a 25°C durante 2 horas.

60 Etapa D

Preparación de compuestos de fórmula (VI)

65 Los compuestos de fórmula (VI) pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos de fórmula (V) con compuestos convencionales para proteger el grupo fenol en presencia de una base en un disolvente.

ES 2 330 095 T3

Los disolventes adecuados que pueden usarse en esta reacción incluyen *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, acetona, acetato de etilo, tetraclorometano, cloroformo y diclorometano como disolventes apróticos polares; tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, dimetoxietano y éter dimetílico de dietilenglicol como ésteres; y benceno, tolueno y xileno como hidrocarburos aromáticos. De éstos, se prefiere particularmente un disolvente aprótico polar, prefiriéndose particularmente *N,N*-dimetilformamida, cloroformo o diclorometano.

La base adecuada que puede usarse para hacer reaccionar el grupo protector de sililo con fenol, incluye aminas tales como piridina, trietilamina, imidazol y *N,N*-dimetilaminopiridina.

Las bases adecuadas que pueden usarse para la reacción del grupo protector de éter de arilo con fenol incluyen hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico y carbonato potásico. Como bases preferidas entre las anteriores, pueden darse imidazol y carbonato potásico.

La protección con tetrahidroparinilo (THP) sobre el grupo fenol puede conseguirse haciendo reaccionar 3,4-dihidro-2H-pirano con bromuro de alquil o aril trifenilfosfonio.

El tiempo y la temperatura de reacción dependen del disolvente que vaya a usarse. Sin embargo, se prefiere realizar esta reacción de -10 a 80°C durante 1 horas a 1 día, más preferiblemente de 0 a 25°C durante 4 horas.

20 Etapa E

Preparación de compuestos de fórmula (VIII)

Los compuestos de fórmula (VIII) pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos intermedios de fórmula (VII), sin separación, con compuestos de fórmula (IV) en un disolvente anhidro.

Los disolventes anhidros adecuados que pueden usarse en esta reacción incluyen éter dietílico, tetrahidrofurano, hexano y heptano. Estos disolventes pueden usarse solos o en combinación de dos. Se prefieren particularmente éter dietílico, tetrahidrofurano y un disolvente mixto de éter dietílico con tetrahidrofurano.

Como reactivos metálicos adecuados usados para la sustitución de halógeno-metal, pueden darse metal litio y metal magnesio, y como reactivos organometálicos pueden usarse *n*-butil-litio, *sec*-butil-litio y *terc*-butil-litio. De éstos, se prefieren reactivos organometálicos, prefiriéndose particularmente *n*-butil-litio y *terc*-butil-litio.

El tiempo y la temperatura de reacción dependen del disolvente que vaya a usarse. Sin embargo, se prefiere realizar esta reacción de -100 a 25°C durante 30 minutos a 1 día, más preferiblemente en la etapa de introducción del azufre a -78°C, aumentando después la temperatura de reacción hasta 25°C durante 1 hora después de la introducción de compuestos de fórmula (IV) en la mezcla de reacción.

40 Etapa F

Preparación de compuestos de fórmula (IX)

Los compuestos de fórmula (IX) pueden prepararse eliminando el grupo protector de fenol de compuestos de fórmula (VIII) en un disolvente.

Los disolventes adecuados que pueden usarse en esta reacción incluyen *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, acetona, acetato de etilo, tetraclorometano, cloroformo y diclorometano como disolventes polares; tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, dimetoxietano y éter dimetílico de dietilenglicol como ésteres; y benceno, tolueno y xileno como hidrocarburos aromáticos. De éstos, se prefiere particularmente tetrahidrofurano.

Los reactivos adecuados para la eliminación de los grupos protectores de metilo, etilo, *terc*-butilo, bencilo y alilo sobre el grupo fenol incluyen un ácido de Lewis tal como yoduro de trimetilsililo, etano tioalcohol, yoduro de litio, bromuro de aluminio, cloruro de aluminio, triyoduro de boro y ácido trifluoroacético; los reactivos adecuados para la eliminación de grupos protectores sililados tales como trimetilsililo, *terc*-butildifenilsililo, triisopropilsililo y *terc*-butildimetilsililo incluyen fluoruro de tetrabutilamonio, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico y fluoruro potásico. De éstos, se prefiere fluoruro de tetrabutilamonio para eliminar el grupo protector de sililo sobre el fenol.

El tiempo y la temperatura de reacción dependen del disolvente que vaya a usarse. Sin embargo, se prefiere realizar esta reacción de 0 a 20°C durante 30 minutos a 1 día, más preferiblemente de 10 a 25°C durante 2 horas.

ES 2 330 095 T3

Etapa G

Preparación de compuestos de fórmula (X)

5 Los compuestos de fórmula (X) pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos de fórmula (IX) con acetatos de alquil halógeno en presencia de una base en un disolvente.

10 Los acetatos de alquil halógeno están disponibles en el mercado o pueden sintetizarse por métodos conocidos en la técnica. El grupo alquilo y el halógeno que se encuentran en su interior incluyen metilo, etilo, *terc*-butilo y un átomo de cloro, átomo de bromo y átomo de yodo, respectivamente. El más preferido entre los acetatos de alquil halógeno es cloro (o bromo) acetato de metilo (o etilo).

15 Los disolventes adecuados que pueden usarse en esta reacción incluyen *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, acetonitrilo y acetona, prefiriéndose particularmente acetona.

20 15 No hay ninguna limitación específica para las bases usadas con respecto a la basicidad, siempre que la base no afecte a la reacción. Las bases adecuadas incluyen hidruro sódico, hidruro de litio, hidruro de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido potásico, carbonato de litio, carbonato sódico, bicarbonato sódico, carbonato potásico y bicarbonato potásico. De éstas, se prefiere un hidruro de metal alcalino o un carbonato de metal alcalino, prefiriéndose particularmente carbonato potásico.

25 El tiempo y la temperatura de reacción dependen del disolvente que vaya a usarse. Sin embargo, se prefiere realizar esta reacción de -10 a 120°C durante 30 minutos a 1 día, más preferiblemente de 0 a 25°C durante 4 horas.

Etapa H

Preparación de compuestos de fórmula (XI)

30 30 Los compuestos de fórmula (XI) pueden prepararse sometiendo a hidrólisis el éster carboxílico de compuestos de fórmula (X) en presencia de una base inorgánica soluble en agua y un disolvente alcohólico.

35 Los disolventes adecuados que pueden usarse en esta reacción incluyen metanol, etanol y disolventes orgánicos miscibles en agua.

35 Como una base que puede usarse en esta reacción se usa una solución acuosa de aproximadamente 0,1 a 6 N de hidróxido de metal alcalino, tal como hidróxido de litio, hidróxido sódico o hidróxido potásico. De éstos, se prefiere hidróxido sódico de 1 a 3 N.

40 40 El tiempo y la temperatura de reacción dependen del disolvente que vaya a usarse. Sin embargo, se prefiere realizar esta reacción de -10 a 80°C durante 10 minutos a 3 horas, más preferiblemente de 0 a 25°C durante 30 minutos a 1 hora.

45 Los compuestos de fórmula (XI) obtenidos como antes son ligandos de la proteína PPAR humana, PPAR δ .

Ejemplos

50 La presente invención se describirá a continuación con detalle por medio de los ejemplos, que no deben interpretarse como limitaciones de la invención.

Ejemplo 1

55 *Preparación de 4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]tiazol-5-carboxilato de metilo [Etapa A]*

Se disolvió 4-(trifluorometil)tiobenzamida (20,5 g, 0,1 mol) en tetrahidrofurano (300 ml) a temperatura ambiente y después se añadió lentamente 2-cloroacetoacetato de metilo (12,2 ml, 0,1 mol) durante aproximadamente 20 minutos mientras se agitaba. Después de que se completara la adición, la mezcla se agitó de nuevo a temperatura ambiente durante 30 minutos y después la mezcla se calentó y se calentó a baño de agua de 78 a 80°C durante 12 horas. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Posteriormente, se añadió una solución acuosa al 50% de hidróxido sódico (150 ml) y se agitó durante 20 minutos. La capa orgánica resultante se separó por extracción con acetato de etilo y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida para producir de esta manera 28,8 g del compuesto del título (rendimiento: 95,6%).

65 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 8,01 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,64 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 3,84 (s, 3H), 2,73 (s, 3H).

ES 2 330 095 T3

Ejemplo 2

Preparación de [4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)tiazol-5-il]-metanol [Etapa B]

Se disolvió 4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]tiazol-5-carboxilato de metilo (20,0 g, 66,4 mmol) obtenido en el Ejemplo 1 en diclorometano anhídrico (500 ml) en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se enfrió a -78°C. A la solución se le añadió lentamente hidruro de diisobutil aluminio (DIBAL-H, 166 ml, solución 1,0 N de hexano, 2,5 equiv.) durante 30 minutos y la mezcla se hizo reaccionar durante 30 minutos más a la misma temperatura. Posteriormente, la temperatura se aumentó hasta -10°C y se hizo reaccionar durante 30 minutos. Después de que se completara la reacción, el exceso de hidruro de diisobutil aluminio se retiró con acetato de etilo. El residuo resultante se extrajo con ácido sulfúrico al 10% y acetato de etilo, seguido de secado sobre sulfato de magnesio. La mezcla resultante se purificó sobre una columna ultrarrápida de sílice, seguido de evaporación a presión reducida para producir de esta manera 17,5 g del compuesto del título (rendimiento: 96,4%).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 7,94 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,63 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 4,80 (s, 2H), 2,93 (s a, 1H), 2,41 (s, 3H).

¹³C RMN (78,5 MHz, CDCl₃): 164,6, 151,0, 137,0, 133,1, 132,0 (c), 126,8, 126,3 (m), 122,5, 57,1, 15,4.

Ejemplo 3

Preparación de 5-bromometil-4-metil-2-[(4-trifluorometil)fenil]tiazol [Etapa C]

Se disolvió [4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)tiazol-5-il]metanol (15,0 g, 55,0 mmol) obtenido en el Ejemplo 2 en diclorometano anhídrico (300 ml) y después a la mezcla de reacción se le añadieron secuencialmente trifenilfosfina (TPP, 5,7 g, 60,0 mmol, 1,1 equiv.) y tetrabromometano (20,0 g, 60,0 mmol, 1,1 equiv.) a temperatura ambiente. Después de 1 hora, el disolvente se evaporó de la mezcla de reacción a presión reducida. Posteriormente, el óxido de trifenilfosfina restante se precipitó con un disolvente mixto de hexano y acetato de etilo (v/v = 5/1), seguido de filtración y evaporación a presión reducida para producir de esta manera 17,2 g del compuesto del título (rendimiento: 93%).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 8,00 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,67 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 4,72 (s, 2H), 2,47 (s, 3H).

¹³C RMN (78,5 MHz, CDCl₃): 165,0, 153,8, 136,9, 132,4, 129,7 (c), 127,0, 126,3 (m), 122,5, 23,8, 15,5.

Ejemplo 4

Preparación de 5-bromometil-4-metil-2-[(4-trifluorometil)fenil]tiazol [Etapa C]

Se disolvió [4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)tiazol-5-il]metanol (10,0 g, 36,6 mmol) obtenido en el Ejemplo 2 en diclorometano anhídrico (300 ml) y después a la mezcla se le añadieron trifenilfosfina (TPP, 10,6 g, 40,3 mmol, 1,1 equiv.) y N-bromosuccinimida (7,17 g, 40,3 mmol, 1,1 equiv.) a temperatura ambiente. Después de 1 hora, el disolvente se evaporó de la mezcla de reacción a presión reducida. Posteriormente, el óxido de trifenilfosfina restante se precipitó con un disolvente mixto de hexano y acetato de etilo (v/v - 5/1), seguido de filtración y evaporación a presión reducida para producir de esta manera 11,1 g del compuesto del título (rendimiento: 90,5%).

Ejemplo 5

Preparación de 5-clorometil-4-metil-2-[(4-trifluorometil)fenil]tiazol [Etapa C]

Se disolvió [4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)tiazol-5-il]metanol (5,0 g, 18,3 mmol) obtenido en el Ejemplo 2 en tetraclorometano (300 ml), después se añadió trifenilfosfina (TPP, 6,3 g, 23,8 mmol, 1,3 equiv.) y la mezcla se agitó a la temperatura de refljo durante 10 horas. Después de que se completara la reacción, la temperatura del reactor se enfrió a temperatura ambiente y se añadió un disolvente mixto de hexano y acetato de etilo (v/v = 5/1) para precipitar el óxido de trifenilfosfina restante, seguido de filtración y evaporación a presión reducida para producir de esta manera 8,4 g del compuesto del título (rendimiento: 78,4%).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 8,01 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,68 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 4,79 (s, 2H), 2,51 (s, 3H).

Ejemplo 6

Preparación de 5-clorometil-4-metil-2-[(4-trifluorometil)fenil]tiazol [Etapa C]

Se disolvió [4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)tiazol-5-il]metanol (10,0 g, 36,6 mmol) obtenido en el Ejemplo 2 en diclorometano anhídrico (250 ml) y después a la mezcla se le añadieron trifenilfosfina (TPP, 11,5 g, 44,0 mmol, 1,2 equiv.) y N-clorosuccinimida (5,86 g, 44,0 mmol, 1,2 equiv.) a temperatura ambiente. Después de que se completara la reacción, el disolvente se evaporó a presión reducida. Posteriormente, el óxido de trifenilfosfina restante se precipitó mediante la adición de un disolvente mixto de hexano y acetato de etilo (v/v = 5/1), seguido de filtración y evaporación a presión reducida para producir de esta manera 10,5 g del compuesto del título (rendimiento: 98,5%).

ES 2 330 095 T3

Ejemplo 7

Preparación de 4-yodo-2-metil-fenoxi-terc-butildimetil silano [Etapa D]

5 Se disolvió 4-yodo-2-metilfenol (15,0 g, 64,1 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (250 ml) y a la mezcla se le añadió imidazol (8,7 g, 128,2 mmol, 2,0 equiv.). A la mezcla anterior se le añadió lentamente cloruro de terc-butildimetil sililo (10,6 g, 70,5 mmol, 1,1 equiv.) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se extrajo con una solución acuosa de cloruro de amonio y acetato de etilo y se secó sobre sulfato de magnesio. El producto en bruto se purificó sobre una columna ultrarrápida de sílice. El disolvente se evaporó a presión reducida para producir de esta manera 21,8 g del compuesto del título (rendimiento: 97,5%).

10 1^H RMN (300 MHz, CDCl₃): 7,47 (d, 1H, *J* = 0,6 Hz), 7,35 (dd, 1H, *J* = 8,4, 2,3 Hz), 6,54 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 2,18 (s, 3H), 1,03 (s, 9H), 0,22 (s, 6H).

15 1³C RMN (78,5 MHz, CDCl₃): 154,3, 139,9, 135,9, 132,3, 121,1, 83,9, 26,2, 18,7, 17,0, -3,8.

Ejemplo 8

Preparación de 4-yodo-2-metil-fenoxiacetato de etilo [Etapa D]

20 Se disolvió 4-yodo-2-metilfenol (3,0 g, 12,9 mmol) en acetona (250 ml) a temperatura ambiente y después se añadió carbonato potásico (2,67 g, 19,4 mmol, 1,5 equiv.) y se agitó vigorosamente. A la mezcla se le añadió rápidamente bromoacetato de etilo (1,56 g, 14,1 mmol, 1,5 equiv.) y después se hizo reaccionar adicionalmente a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se extrajo con una solución acuosa de cloruro de amonio y acetato de etilo y se secó sobre sulfato de magnesio. El producto en bruto se purificó sobre una columna ultrarrápida de sílice. El disolvente se evaporó a presión reducida para producir de esta manera 4,26 g del compuesto del título (rendimiento: 98,5%).

25 1^H RMN (300 MHz, CDCl₃): 7,45 (d, 1H, *J* = 0,6 Hz), 7,39 (dd, 1H, *J* = 8,5, 2,1 Hz), 6,46 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz), 2,18 (s, 3H), 4,59 (s, 2H), 4,24 (c, 2H, *J* = 14,3, 7,1 Hz), 2,24 (s, 3H), 1,28 (t, 3H, *J* = 7,1 Hz).

30 1³C RMN (78,5 MHz, CDCl₃): 168,9, 156,3, 139,7, 135,7, 130,4, 113,6, 84,2, 65,9, 61,1, 16,2, 14,4.

Ejemplo 9

Preparación de 4-bromo-fenoxi-terc-butildimetil silano [Etapa D]

35 Se disolvió 4-bromofenol (5-0 g, 29,0 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (150 ml) y a la mezcla se le añadió imidazol (4,09 g, 60,0 mmol, 2,0 equiv.). A la mezcla anterior se le añadió lentamente cloruro de terc-butildimetsililo (4,36 g, 40 29,0 mmol, 1,0 equiv.) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se extrajo con una solución acuosa de cloruro de amonio y acetato de etilo y se secó sobre sulfato de magnesio. El producto en bruto se purificó sobre una columna ultrarrápida de sílice. El disolvente se evaporó a presión reducida para producir de esta manera 8,15 g del compuesto del título (rendimiento: 97,8%).

45 1^H RMN (300 MHz, CDCl₃): 7,32 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz), 6,72 (d, 2H, *J* = 10,0 Hz), 0,98 (s, 9H), 0,18 (s, 6H).

1³C RMN (78,5 MHz, CDCl₃): 155,3, 132,7, 122,3, 114,0, 26,0, 18,6, -4,1.

Ejemplo 10

Preparación de 5-[4-(terc-butildimetsilaniloxi)-3-metil-fenilsulfanil-metil]-4-metil-2-[(4-trifluorometil)fenil]tiazol [Etapa E]

50 Se disolvió 4-yodo-2-metil-fenoxi-terc-butildimetil silano (5,0 g, 14,4 mmol) obtenido en el Ejemplo 7 en tetra-hidrofurano anhídrido (200 ml) en una atmósfera de nitrógeno y se enfrió a -78°C. Se añadió lentamente terc-butil litio (8,47 ml, solución 1,7 M en hexano, 1,0 equiv.) durante 1 minuto. La mezcla se agitó durante 10 minutos y en la mezcla se vertió polvo de azufre (460 mg, 14,4 mmol, 1,0 equiv.) todo de una vez a la misma temperatura. La mezcla se agitó durante 10 minutos para disolver el azufre completamente, y se añadió todo de una vez el 5-bromometil-4-metil-2-[(4-trifluoro-metil)fenil]tiazol (4,84 g, 14,4 mmol, 1,0 equiv.) obtenido en el Ejemplo 4. La temperatura de la reacción se aumentó lentamente hasta la temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora para producir la reacción, seguido de terminación de la reacción con una solución acuosa de cloruro de amonio. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y salmuera. Posteriormente, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 10:1) para producir de esta manera 5,11 g del compuesto del título (rendimiento: 69%).

65 1^H RMN (300 MHz, CDCl₃): 7,97 (d, 2H, *J* = 8,0 Hz), 7,65 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz), 7,17 (d, 1H, *J* = 1,8 Hz), 7,07 (dd, 1H, *J* = 8,2, 2,3 Hz), 6,67 (d, 1H, *J* = 8,3 Hz), 4,10 (s, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,00 (s, 9H), 0,20 (s, 6H).

ES 2 330 095 T3

¹³C RMN (78,5 MHz, CDCl₃): 163,4, 154,9, 151,8, 136,8, 132,6, 130,4, 129,6 (c), 126,8, 126,2 (m), 125,2, 119,6, 33,0, 26,1, 18,7, 17,1, 15,2, -3,9.

Ejemplo 11

5 *Preparación de 5-[4-(terc-butildimetsililaniloxi)-3-metil-fenilsulfanil-metil]-4-metil-2-[(4-trifluorometil)fenil]tiazol [Etapa E]*

Se disolvió 4-yodo-2-metil-fenoxy-terc-butildimethyl silano (5,0 g, 14,4 mmol) obtenido en el Ejemplo 7, mientras se agitaba, en tetrahidrofurano anhidro (150 ml) y éter dietílico (150 ml) en una atmósfera de nitrógeno y se enfrió a -78°C. Se añadió n-butil litio (9,0 ml, solución 1,6 M en hexano, 1,0 equiv.) durante 1 minuto. La mezcla se agitó durante 10 minutos y en la mezcla se vertió todo de una vez polvo de azufre (460 ml, 14,4 mmol, 1,0 equiv.) a la misma temperatura. La mezcla se agitó durante 10 minutos para disolver completamente el azufre y se añadió todo de una vez 5-clorometil-4-metil-2-[(4-trifluorometil)fenil]tiazol (4,14 g, 14,4 mmol, 1,0 equiv.) obtenido en el Ejemplo 5. La temperatura de la reacción se aumentó lentamente hasta la temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora para producir la reacción, seguido de terminación de la reacción con una solución acuosa de cloruro de amonio. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y salmuera. Posteriormente, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 10:1) para producir de esta manera 5,51 g del compuesto del título (rendimiento: 78,1%).

Ejemplo 12

25 *Preparación de 5-[4-(terc-butildimetsililaniloxi)-fenilsulfanilmetil]-4-metil-2-[(4-trifluorometil)fenil]tiazol [Etapa E]*

Se disolvió 4-bromo-fenoxy-terc-butildimethyl silano (5,0 g, 17,4 mmol) obtenido en el Ejemplo 9 en tetrahidrofurano anhidro (300 ml) en una atmósfera de nitrógeno y se enfrió a 10-78°C. Se añadió n-butil litio (10,9 ml, solución 1,6 M en hexano, 1,0 equiv.) durante 1 minuto. La mezcla se agitó durante 10 minutos y en la mezcla se vertió todo de una vez polvo de azufre (557 mg, 17,4 mmol, 1,0 equiv.) a la misma temperatura. La mezcla se agitó durante 10 minutos para disolver completamente el azufre y se añadió todo de una vez 5-clorometil-4-metil-2-[(4-trifluorometil)fenil]tiazol (5,08 g, 17,4 mmol, 1,0 equiv.) obtenido en el Ejemplo 5. La temperatura de la reacción se aumentó lentamente hasta la temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora para producir la reacción, seguido de terminación de la reacción con una solución acuosa de cloruro de amonio. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y salmuera. Posteriormente, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 10:1) para producir de esta manera 7,3 g del compuesto del título (rendimiento: 84,6%).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 7,97 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,65 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,24 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,07 (d, 2H, J = 10,0 Hz), 4,08 (s, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 0,97 (s, 9H), 0,17 (s, 6H).

Ejemplo 13

40 *Preparación de 2-metil-4-{4-metil-2-[(4-trifluorometil)fenil]-tiazol-5-ilmetilsulfanil}fenol [Etapa F]*

Se disolvió 5-[4-(terc-butildimetsililaniloxi)-3-metil-fenilsulfanilmetil]-4-metil-2-[(4-trifluorometil)fenil]tiazol (5,0 g, 9,8 mmol) obtenido en el Ejemplo 10 en tetrahidrofurano (250 ml). Se añadió lentamente fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF, 24,5 ml, solución 1 M en tetrahidrofurano, 2,5 equiv.) a temperatura ambiente. Despues de reaccionar durante 30 minutos, la mezcla se extrajo con una solución acuosa de cloruro de amonio y acetato de etilo y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 5:1) para producir de esta manera 3,67 g del compuesto del título (rendimiento: 94,6%).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 7,96 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,64 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,20 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 6,97 (dd, 1H, J = 8,2, 2,2 Hz), 6,59 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 4,06 (s, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,09 (s, 3H).

55 ¹³C RMN (78,5 MHz, CDCl₃): 163,9, 155,5, 151,7, 137,4, 133,5, 132,0, 131,7, 131,6, 126,8, 126,3 (m), 125,8, 123,8, 115,7, 33,2, 16,2, 14,8.

Ejemplo 14

60 *Preparación de {2-metil-4-[4-metil-2-(4-trifluorometil)fenil]-tiazol-5-ilsulfanil}fenoxi)acetato de etilo [Etapa C]*

Se disolvió 2-metil-4-(4-metil-2-[(4-trifluorometil)fenil]-tiazol-5-ilmetil-sulfanil)fenol (5,0 g, 12,5 mmol) obtenido en el Ejemplo 13 en tetrahidrofurano anhidro (200 ml) y se añadió hidruro sódico (378 mg, 15,6 mmol, 1,25 equiv.) a -10°C. Se añadió bromoacetato de etilo (2,1 ml, 19,0 mmol, 1,5 equiv.) durante 2 horas mientras se agitaba vigorosamente. Despues de que se completara la reacción, la mezcla se extrajo con salmuera y acetato de etilo y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó sobre una columna ultrarrápida de sílice para producir de esta manera 4,6 g del compuesto del título (rendimiento: 76,8%).

ES 2 330 095 T3

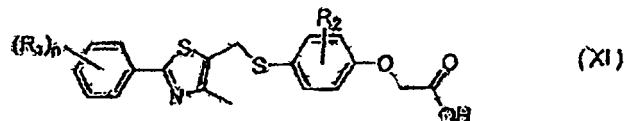
- 1H RMN (300 MHz, CDCl₃): 7,97 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,66 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,21 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 7,12 (dd, 1H, J = 8,4,2,3 Hz), 6,60 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 4,62 (s, 2H), 4,24 (c, 2H, J = 14,3, 7,1 Hz), 2,24 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,28 (t, 3H, J = 7,1 Hz).
- 5 13C RMN (78,5 MHz, CDCl₃): 169,1, 156,8, 151,8, 136,5, 132,5, 131,1, 128,8, 126,8, 126,2 (m), 125,7, 112,0, 66,0, 61,8, 32,9, 16,5, 15,2, 14,5.
- Ejemplo 15
- 10 Preparación de {2-metil-4-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilsulfanil]fenoxi}acetato de etilo [Etapa G]
- 15 Se disolvió 2-metil-4-{4-metil-2-[(4-trifluorometil)fenil]tiazol-3-ilmetil-sulfanil}fenol (10,0 g, 25,3 mmol) obtenido en el Ejemplo 13 en acetona (350 ml) y se añadió carbonato potásico (8,0 g, 58,2 mmol, 2,3 equiv.) a temperatura ambiente. Se añadió bromoacetato de etilo (4,2 ml, 38,0 mmol, 1,5 equiv.) durante 4 horas mientras se agitaba vigorosamente. Después de que se completara la reacción, la mezcla se extrajo con salmuera y acetato de etilo y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó sobre una columna ultrarrápida de sílice para producir de esta manera 1,8 g del compuesto del título (rendimiento: 98,5%).
- Ejemplo 16
- 20 Preparación de ácido 2-{2-metil-4[{4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il}metil}sulfanil]fenoxi)acético [Etapa H]
- 25 Se disolvió minuciosamente {2-metil-4-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)tiazol-5-ilsulfanil]fenoxi}acetato de etilo (5,0 g, 10,4 mmol) obtenido en el Ejemplo 15 en etanol (300 ml) y se añadió una solución 3 N de hidróxido sódico (35 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos para completar la reacción, la mezcla se ajustó a pH 2,0 con HCl 1 N. La mezcla (aprox. 80% de etanol) se evaporó a presión reducida y la mezcla se extrajo con salmuera y acetato de etilo. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol de nuevo y se purificó por cromatografía en columna LH-20 para producir de esta manera 4,71 del compuesto del título (rendimiento: 98,8%).
- 30 1H RMN (600 MHz, CD₃OD): 7,99 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,72 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,17 (s, 1H), 7,14 (dd, 1H, J = 8,4,12 Hz), 6,72 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 4,65 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,11 (s, 3H).
- 35 13C RMN (150,9 MHz, CD₃OD): 172,7, 164,8, 158,2, 152,6, 138,2, 137,5, 133,8, 133,3, 132,5 (c), 129,4, 127,8, 127,2 (m), 126,2, 112,9, 66,3, 32,9, 16,4, 14,8.
- Como se ha descrito anteriormente, los compuestos de fórmula (XI) pueden prepararse fácilmente con un rendimiento elevado, de acuerdo con la presente invención.
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (XI)

5

10



en la que

15

R_1 representa un átomo de hidrógeno CF_3 o un átomo de halógeno,

n es un número entero de 0 a 5,

20

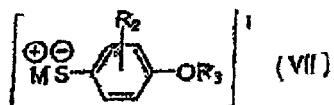
R_2 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo -alquilo (C_1-C_4), -O-alquilo (C_1-C_4), -S-alquilo (C_1-C_4) o -N-alquilo (C_1-C_4)₂

que comprende

25

hacer reaccionar un compuesto intermedio de tiolato de metal de fórmula (VII)

30



en la que

35

M representa un ión litio o haluro de magnesio (Cl, Br o I),

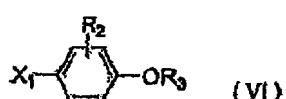
R_3 representa un grupo protector que tiene un grupo tetrahidropiranilo, -alquilo (C_1-C_4), alilo o sililo, y

40

R_2 es como se ha definido anteriormente,

preparado a partir de un compuesto de fórmula (VI)

45



50 en la que

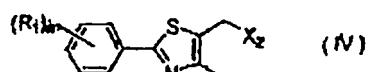
R_2 y R_3 son como se han definido anteriormente, y

X_1 representa un átomo de halógeno,

55

con un compuesto de fórmula (IV)

60



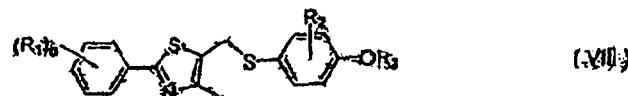
65 en la que

R_1 y n son como se han definido anteriormente y X_2 representa un átomo de halógeno o un grupo saliente desplazado por nucleófilos

ES 2 330 095 T3

para formar un compuesto de fórmula (VIII)

5



10 en la que

R₁, n, R₂ y R₃ son como se han definido anteriormente;

15 eliminar el grupo protector del compuesto de fórmula (VIII) obtenido para formar un compuesto de fórmula (IX)

20

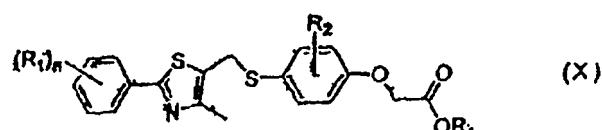


en la que

25 R₁, n y R₂ son como se han definido anteriormente;

hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IX) con un haloacetato de alquilo para dar un compuesto de fórmula (X)

30



35

en la que

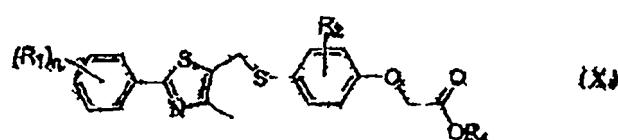
40 R₁, n y R₂ y son como se han definido anteriormente, y

R₄ representa a un grupo -alquilo (C₁-C₄)

45 e hidrolizar el compuesto de fórmula (X) para formar un compuesto de fórmula (XI).

2. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (X)

50



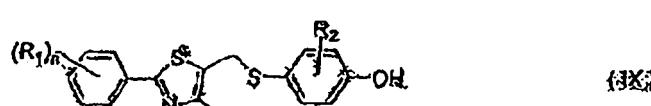
55 en la que

R₁, n, R₂ y R₄ son como se han definido en la reivindicación 1.

60 que comprende

hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IX)

65



ES 2 330 095 T3

en la que

R₁, n y R₂ son como se han definido en la reivindicación 1 con un haloacetato de alquilo en presencia de una base orgánica o inorgánica para dar el compuesto de fórmula (X).

5

3. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 2, que comprende adicionalmente hidrolizar el compuesto de fórmula (X) para formar un compuesto de fórmula (XI).

4. Un compuesto de fórmula (VIII)

10



15

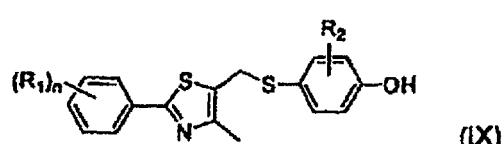
en la que

R₁, n, R₂ y R₃ son como se han definido en la reivindicación 1.

20

5. Un compuesto de fórmula (IX)

25



30 en la que

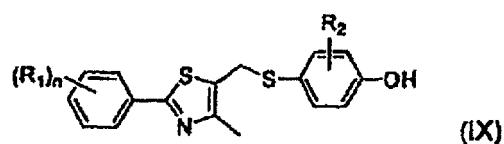
R₁, n y R₂ son como se han definido en la reivindicación 1.

35

6. Uso de un compuesto de fórmula (VI), (VII), (VIII) o (IX) para preparar un compuesto de fórmula (XI).

7. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (IX)

40



45

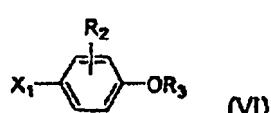
en la que

R₁, n y R₂ son como se han definido en la reivindicación 1,

50

que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VI)

55

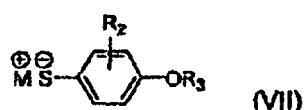


en la que

60

R₂, R₃ y X₁ son como se han definido en la reivindicación 1, con un reactivo metálico u organometálico y azufre para formar un compuesto intermedio de tiolato de metal de fórmula (VII)

65

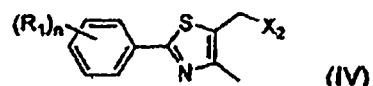


en la que

M, R₂ y R₃ son como se han definido en la reivindicación 1,

5 hacer reaccionar el compuesto intermedio de tiolato de metil de fórmula (VII) obtenido con un compuesto de fórmula (IV)

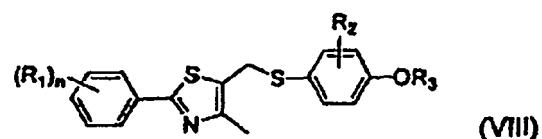
10



en la que

15 R₁, n y X₂ son como se han definido en la reivindicación 1, para formar un compuesto de fórmula (VIII)

20



25

en la que

R₁, n, R₂ y R₃ son como se han definido en la reivindicación 1, y

30 eliminar el grupo protector del compuesto obtenido de fórmula (VIII)

para formar el compuesto de fórmula (IX).

35

40

45

50

55

60

65