



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 289 357**

51 Int. Cl.:
C07C 55/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03799643 .6**

86 Fecha de presentación : **19.12.2003**

87 Número de publicación de la solicitud: **1578714**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **28.09.2005**

54 Título: **Nuevos compuestos quirales derivados de ésteres del ácido hexanoico, procedimiento e intermedios de preparación, utilización en la síntesis del ácido 2-(bromometil)2-etil-hexanoico quiral.**

30 Prioridad: **20.12.2002 FR 02 16229**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.02.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.02.2008

73 Titular/es: **Aventis Pharma S.A.**
20, avenue Raymond Aron
92160 Antony, FR

72 Inventor/es: **Crocq-Stuerga, Véronique y**
Roussel, Patrick

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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).

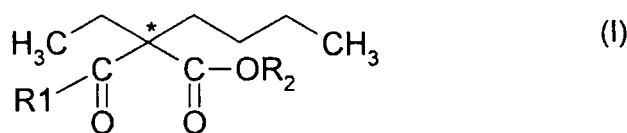
DESCRIPCIÓN

Nuevo compuestos quirales derivados de ésteres del ácido hexanoico, procedimiento e intermedios de preparación, utilización en la síntesis del ácido 2-(bromometil)2-etil-hexanoico quiral.

El presente invento tiene por objeto nuevos compuestos quirales derivados de ésteres del ácido hexanoico, sus procedimientos e intermediarios de preparación y su utilización en la síntesis del ácido 2-(bromometil)-2-etil-hexanoico quiral.

Los documentos US 2 250 422, Rhinesmith *et al.* (J. Am. Chem. Soc., 1936, vol. 58, 596-597), Acemoglu *et al.* (Adv. Synth. Catal., 2001, vol. 343, 75-77), Arutyunyan *et al.* (Armyanskii Khimicheskii Zhurnal, 1980, vol. 30, 748-754), Gilbert *et al.* (Biomed. Mass Spectro., 1974, vol. 1, 142-144.), Kayama *et al.* (Nippon Kagaku Kaishi, 1999, n° 2, 145-148), Goldhahn *et al.* (Arch. Pharm. Ver. Dtsch. Pharm. Ges., 1962, vol. 295, 598-604), Kotschetkow (Zh. Obshch., 1956, vol. 16, 971-975) y Gigsby *et al.* (J. Of Organomet. Chem., 1987, vol. 259, 71-182) describen compuestos que son intermedios en la presente solicitud.

El invento tiene por objeto un compuesto quiral (R) o (S) que responde a la fórmula (I)



en la cual R_1 representa un radical hidroxilo o R'_1 , representando R'_1 un grupo activador de la función ácido, y R_2 representa un radical alquilo que contiene 1 a 8 átomos de carbono, eventualmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno, o un radical bencilo.

Por radical alquilo que contiene 1 a 8 átomos de carbono, se entiende todo tipo de alquilo lineal o ramificado y, de preferencia, un radical metilo, etilo o propilo o butilo lineal o ramificado

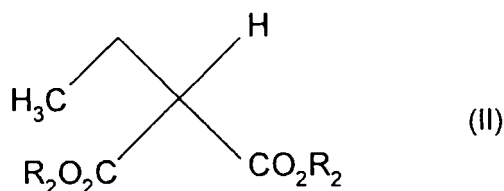
Por átomo de halógeno se entiende el átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

Por radical alquilo sustituido con halógeno se entiende un radical metilo o, de preferencia, etilo, sustituido con uno o varios átomos de cloro o de flúor. Por grupo activador de la función ácido se entiende cualquier grupo conocido por el experto en la materia, por ejemplo un átomo de cloro o de bromo, o un radical éster, derivado por ejemplo del 1-hidroxibenzotriazol, de tioéster, por ejemplo derivado del 2-mercaptobenzotriazol, de amida, por ejemplo derivado del benzotriazol-3-óxido, o de anhídrido mixto, por ejemplo derivado de sulfonatos o fosfatos.

Tales grupos son conocidos especialmente en los procedimientos de acilación.

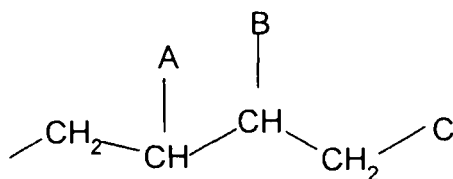
El invento tiene especialmente por objeto un compuesto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente, en la cual R_1 se elige del grupo constituido por un radical hidroxilo, un átomo de cloro o de bromo, un radical anhídrido mixto, un radical tioéster activado, un radical éster activado y un radical amida activado, así como un compuesto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente, en el cual R_2 se elige del grupo constituido por un radical alquilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono y un radical bencilo.

El invento tiene igualmente por objeto un procedimiento de preparación de los compuestos de la fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente, caracterizado porque un compuesto de fórmula (II)



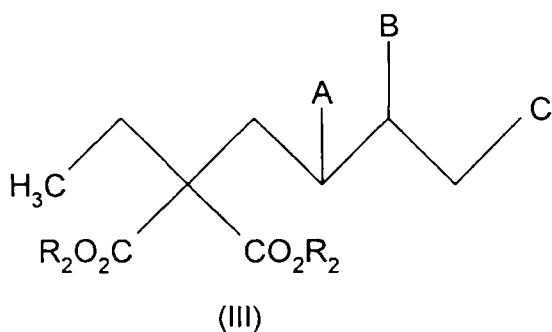
en el cual R_2 se define como anteriormente,

se trata con un reactivo capaz de fijar una cadena de fórmula

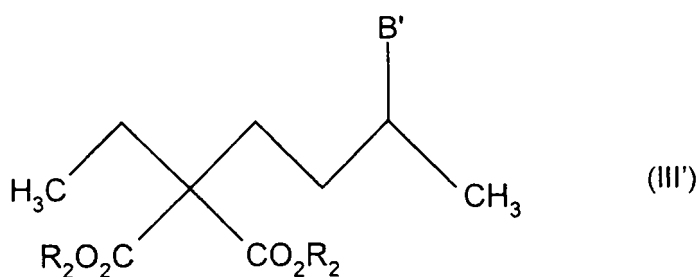


en la cual o A y B representan un átomo de hidrógeno y C representa un átomo de bromo, o A y B forman un segundo enlace carbono-carbono y C representa un átomo de hidrógeno, o A y C representan un átomo de hidrógeno y B representa una función cetona,

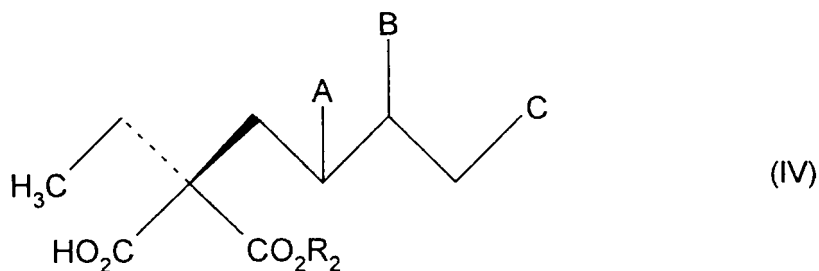
para obtener un compuesto de fórmula (III)



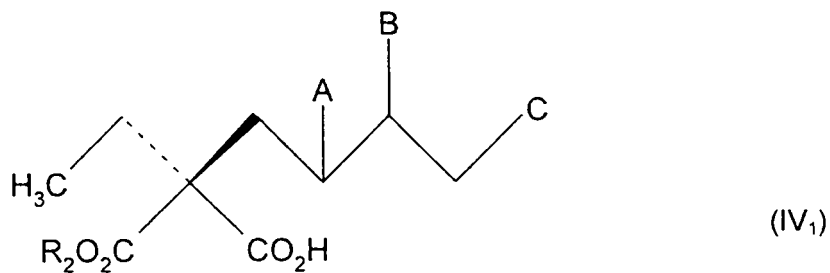
en la cual A, B, C y R₂ tienen los significados anteriormente citados, en los cuales eventualmente se protege la función cetona que puede representar B, para obtener un compuesto de fórmula (III')



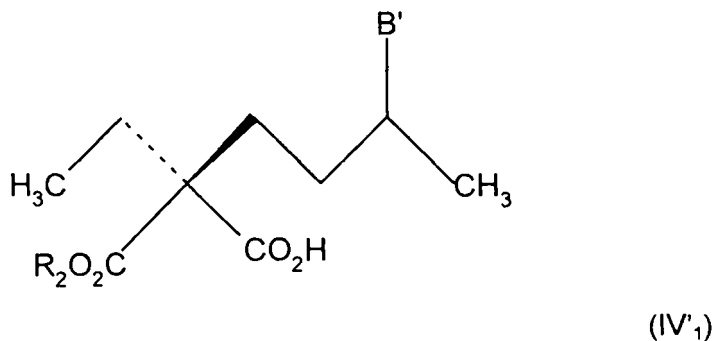
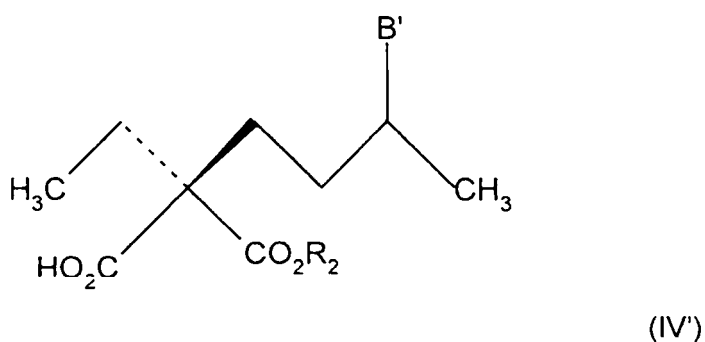
en la cual R₂ tiene el significado anteriormente citado y B' representa una función cetona protegida, después el compuesto de fórmula (III) o (III') se trata con una enzima que tenga actividad hidrolítica para obtener un compuesto quiral de fórmula (IV):



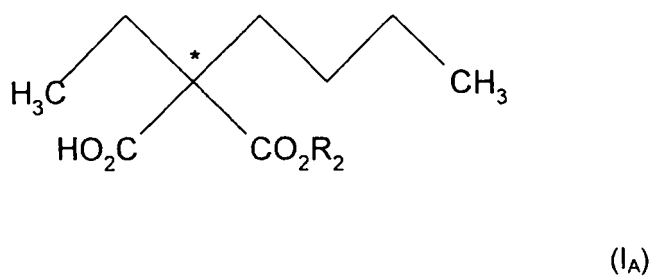
o un compuesto quiral de fórmula (IV₁):



en la cual A, B, C y R₂ tienen los significados anteriormente citados, o un compuesto quiral correspondiente de fórmula (IV') o (IV'₁)

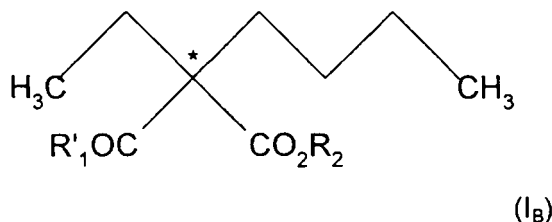


en la cual B' y R₂ tienen los significados anteriormente citados, compuesto de fórmula (IV) o (IV₁) o (IV') o (IV'₁), el cual se trata en condiciones capaces de generar el compuesto quiral correspondiente de fórmula (I_A):



en la cual R₂ tiene el significado anteriormente citado, correspondiente a un compuesto de fórmula (I) en la cual R₁ es un radical hidroxilo, el cual, eventualmente, se trata con un agente activador de la función ácido, para obtener un

compuesto quiral de fórmula(I_B)



en la cual R₂ tiene el significado anteriormente citado, correspondiente a un compuesto de fórmula (I) en la cual R'₁ tiene el significado anteriormente citado.

El reactivo capaz de fijar la cadena de fórmula -CH₂-CHA-CHB-CH₂C es un derivado halogenado de dicha cadena o un derivado insaturado en el extremo de la cadena. A continuación, en la parte experimental figuran ejemplos.

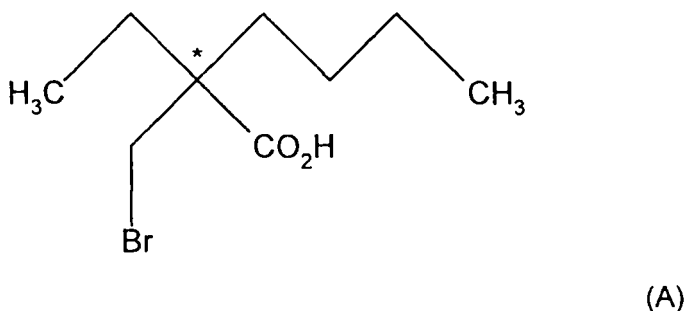
La protección de la función cetona, que puede representar B, puede ser cualquier protección conocida por el experto en la materia, por ejemplo un cetal o un tiocetal.

La enzima que posee una actividad hidrolítica, la cual induce la asimetría puede ser especialmente una estearasa, una proteasa o una lipasa, por ejemplo una estearasa de hígado de cerdo, la quimotripsina o una lipasa del páncreas de cerdo. Entre las enzimas preferidas se pueden citar especialmente la enzima semipurificada del hígado de cerdo conocida bajo la denominación comercial de quirazima E₁.

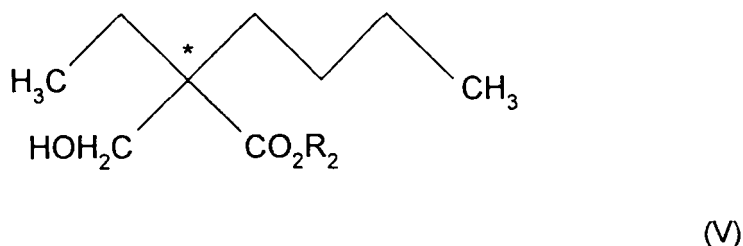
Las condiciones capaces de generar el compuesto quiral (I_A) dependen como se sabe de la naturaleza del compuesto empleado. Si se trata de un compuesto en el cual A y B forman un segundo enlace o de un compuesto en el cual C representa un átomo de bromo, se efectúa una reducción, por ejemplo con hidrógeno en presencia de paladio en tetrahydrofurano. Si se trata de un compuesto en el cual B representa una función cetona, se efectúa por ejemplo una reducción de tipo Wolff-Kishner. Si se trata de un cetal se puede efectuar una reducción por medio de sodio en amoníaco líquido. Si se trata de un tiocetal, se puede efectuar una reducción con hidrógeno en presencia de un catalizador metálico, especialmente níquel.

El agente activador de la función ácido es un agente capaz de formar o un cloruro o bromuro de ácido, o un éster, o un tioéster, o una amida, o un anhídrido mixto. Estos agentes son clásicos y conocidos por el experto en la materia, por ejemplo en la realización de la reacción de acilación.

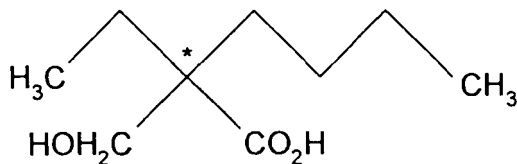
El invento tiene también por objeto la aplicación de los compuestos de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente, para la preparación del compuesto quiral de fórmula (A):



caracterizado porque un compuesto de fórmula (I) se somete a la acción de un agente reductor para obtener un compuesto quiral de fórmula (V):



en la cual R_2 tiene el significado anteriormente citado, el cual se saponifica para obtener el ácido quiral de fórmula (VI)



(VI)

que se somete a la acción de un agente de bromación para obtener el compuesto quiral de fórmula (A).

El agente reductor que se hace actuar sobre el compuesto (I) es por ejemplo un borohidruro alcalino tal como borohidruro de sodio. Puede ser igualmente un alcoiborano o un acilborano.

El compuesto (I) empleado es preferentemente un compuesto en el cual R_1 representa R'_1 . La saponificación del compuesto de fórmula (V) se puede efectuar en las condiciones clásicas conocidas por el experto en la materia.

El agente de bromación es preferentemente ácido bromhídrico. El derivado malonato de fórmula (II) es conocido y está descrito o se puede preparar por procedimientos descritos.

Por último, el invento tiene por objeto los compuestos de fórmula (III) y (III'), en las cuales A y B forman un segundo enlace carbono-carbono y C representa un átomo de hidrógeno, o A y C representan un átomo de hidrógeno y B representa una función cetona, y B' y R_2 son tales como se han descrito anteriormente, así como los compuestos quirales de fórmula (IV) y (IV₁), (IV') y (IV'₁), así como los compuestos quirales de fórmula (V), (VI) y (A).

El compuesto de fórmula (A) es especialmente útil en la síntesis de compuestos terapéuticamente activos.

Los ejemplos siguientes sirven para ilustrar el invento, no obstante, sin limitarlo.

Ejemplo 1

Ácido (2R)-2-etil-2-(metoxycarbonil)-hexanoico

Etapas A

Dimetil-2-(4-bromobutil)-2-etilmalonato

Se mezclan bajo gas inerte 10,6 g de etilmalonato de dimetilo, 57,4 g de 1,4-dibromobutano y 30 cm³ de tetrahidrofurano. Se enfría a +3°C y se le incorporan lentamente 8,5 g de terc-butilato de potasio en 55 cm³ de tetrahidrofurano. Al cabo de ¼ de hora se deja subir lentamente la temperatura y, después, se mantiene durante 3 h a 25°C bajo agitación. Se vierte en una mezcla de 150 cm³ de agua, 50 cm³ de cloruro de metileno y 5 cm³ de ácido clorhídrico 2N, se decanta y la fase orgánica se lava con agua. Se vuelven a extraer las fases acuosas con cloruro de metileno, las fases orgánicas reunidas se secan y se concentran hasta la sequedad bajo presión reducida. Se obtienen 62 g de un aceite que se destila bajo una presión de 1 mm Hg. Se obtienen 16,2 g del producto esperado.

Espectro RMN (CDCl₃): 250MHz 3,71 ppm OCH₃ (6H,s); 3,42 ppm CH₂Br (2H,t), 1,9 ppm CH₂ (6H,m), 1,2 ppm CH₂ (2H,m), 0,8 ppm CH₃ (3H,t).

Etapas B

Ácido (2R)-6-bromo-2-etil-2-(metoxycarbonil)-hexanoico

Se mezclan 565 cm³ de agua, 16,1 g del producto obtenido en la etapa A y 28,5 cm³ de sulfóxido de dimetilo, se calienta a 30°C y se ajusta el pH a 7 por adición de sosa 1N. Se añaden 5,4 g de quirazima E1. Se agita durante 30 h a aproximadamente 30°C manteniendo el pH en 6,75, después se filtra la enzima. Se lava la enzima sobre el filtro por adición progresiva de 170 cm³ de agua. La fase acuosa así obtenida se alcaliniza por adición de 0,92 g de bicarbonato de sodio. A continuación, la enzima, así como las fases acuosas, se lavan con cloruro de metileno. El conjunto de fases acuosas reunidas se acidifica a pH 2,7 por adición de 30 cm³ de ácido clorhídrico 2N. Se extrae con éter isopropílico, la fase orgánica se lava con agua, se seca, se concentra hasta la sequedad bajo presión reducida y se obtienen 12,9 g del producto esperado.

Espectro RMN (CDCl₃) 250MHz 3,79 ppm OCH₃ (3H,s); 3,40 ppm CH₂Br (2H,t), 2 ppm CH₂ (6H,m), 1,4 ppm CH₂ (2H,m), 0,8 ppm CH₃ (3H,t).

ES 2 289 357 T3

Ee = 95% RMN CDCl_3 en presencia de (R)-metilbencilamina.

Etapa C

5 *Ácido (2R)-2-etil-2-(metoxicarbonil)-hexanoico*

Se mezclan 12,44 g del producto obtenido en la etapa B, 125 cm^3 de tetrahidrofurano, 2,5 g de paladio al 10% sobre carbón y 12,5 cm^3 de trietilamina. Se dispone bajo atmósfera de hidrógeno y se mantiene bajo agitación aproximadamente a 26°C durante 20 h. Se filtra el catalizador y se lava con tetrahidrofurano. El filtrado se concentra hasta la sequedad bajo presión reducida y se recoge en 50 cm^3 de éter isopropílico y 50 cm^3 de agua. La mezcla se acidifica por adición de 15 cm^3 de ácido clorhídrico 2N, se decanta y se vuelve a extraer la fase acuosa con 50 cm^3 de éter isopropílico. Las fases orgánicas reunidas se lavan con agua, se secan y se concentran hasta la sequedad bajo presión reducida. Se obtienen 8,91 g del producto esperado.

15 Espectro RMN (CDCl_3) 250MHz 3,79 ppm OCH_3 (3H,s), 2 ppm CH_2 (4H,m), 1,2 ppm CH_2 (4H,m), 0,8 ppm CH_3 (6H,td).

Ejemplo 2

20 *(2S)-metil-2-[[[(dietoxifosforil)oxi]carbonil]-2-etilhexanoato*

Bajo gas inerte se mezclan 8,5 g del producto obtenido en el ejemplo 1, 42,5 cm^3 de cloruro de metileno y 8,5 cm^3 de clorofosfato de dietilo. A aproximadamente 25°C, se introducen lentamente 6,3 g de 2,6-lutidina en 8,5 cm^3 de cloruro de metileno. Al cabo de 18 h bajo agitación a aproximadamente 25°C, se añaden 35 cm^3 de cloruro de metileno y 42,5 cm^3 de agua. Se añaden durante 5 min, se decanta y, después, la fase orgánica se lava con agua. Se seca, se concentra hasta la sequedad bajo presión reducida y se obtienen 16,96 g del producto esperado, el cual se conserva disuelto en 10 cm^3 de cloruro de metileno.

30 Espectro RMN (CDCl_3) 250MHz 4,3 ppm CH_2 (4H,q), 3,8 ppm OCH_3 (3H,s), 2 ppm CH_2 (4H,m), 1,4 ppm CH_2 + CH_3 (10H,q), 0,8 ppm CH_3 (6H,t).

Ejemplo 3

35 *Ácido (2R)-2-etil-2-(metoxicarbonil)-hexanoico*

Etapa A

Dimetil-2-etil-2-(3-oxobutil)-malonato

40 Bajo gas inerte se mezclan 10 cm^3 de dimetil-2-etilmalonato, 20 cm^3 de metanol y 2,5 cm^3 de metilvinilcetona. En 1 h se introducen 7,5 cm^3 de metilvinilcetona y 1 cm^3 de metilato de sodio al 10% en metanol. A continuación se mantiene todo bajo agitación a 26-27°C, se enfría a aproximadamente 15°C y, después, se añaden 2 cm^3 de ácido clorhídrico 1N, después 10 cm^3 de agua. Se concentra hasta la mitad del volumen, se añaden 90 cm^3 de agua y se extrae con éter isopropílico. La fase orgánica se lava con agua, se seca, se concentra hasta la sequedad bajo presión reducida y se obtienen 13,45 g del producto esperado.

Espectro RMN (CDCl_3) 250MHz 3,8 ppm OCH_3 (6H,s), 2,4 ppm CH_2 (2H,t), 2,2 ppm CH_2 + CH_3 (5H,t + s), 2 ppm CH_2 (4H,q), 0,8 ppm CH_3 (3H,t).

50 Etapa B

Ácido (2R)-2-etil-2-(metoxicarbonil)-5-oxohexanoico

55 Se mezclan 20 cm^3 de agua, 0,504 g del producto obtenido en la etapa A y 2 cm^3 de sulfóxido de dimetilo. Se mantiene bajo agitación a aproximadamente 33-35°C, después se añade lentamente 0,25 g de quirazima E1 manteniendo el pH en 7-7,3 por adición de sosa 0,5 N. Al cabo de 2 h se añaden 10 cm^3 de cloruro de metileno, se acidifica a pH 2 por adición de 3 cm^3 de ácido clorhídrico 1N, se añaden 10 cm^3 de cloruro de metileno y se decanta. La fase orgánica se lava con agua, se seca y se concentra hasta la sequedad bajo presión reducida. Se obtienen 0,491 g del producto esperado.

60 Espectro RMN (CDCl_3) 250MHz 3,8 ppm OCH_3 (3H,s), 2,4 ppm CH_2 (2H,t), 2,2 ppm CH_2 + CH_3 (5H,t + s), 1,9 ppm CH_2 (4H,q), 0,8 ppm CH_3 (3H,t).

65 Ee = 96% RMN CDCl_3 en presencia de (R)-metilbencilamina.

ES 2 289 357 T3

Etapa C

Ácido (2R)-2-etil-2-(metoxycarbonil)-hexanoico

5 Se mezclan 0,25 g del producto obtenido en la etapa B con 0,23 g de $\text{NH}_2\text{-NH-SO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3$ y 2,5 ml de DMF. Se deja agitar durante 2 horas y, en 1 hora, se añade NaBH_3CN disuelto en DMF (2 ml). Después de 24 h bajo agitación, se aísla el producto por vertido en una solución acuosa de NaHCO_3 al 10%, se extrae en presencia de acetato de etilo para obtener después de la concentración 0,2 g del producto esperado.

10 Espectro RMN (CDCl_3) 250MHz 3,79 ppm OCH_3 (3H,s), 2 ppm CH_2 (4H,m), 1,2 ppm CH_2 (4H,m), 0,8 ppm CH_3 (6H,td).

Ejemplo 4

15 Ácido (2R)-2-etil-2-(metoxycarbonil)-hexanoico

Etapa A

20 Dimetil-2-etil-2-[2-(2-metil-1,3-ditiolan-2-il)-etil]malonato

Bajo gas inerte a 20-22°C se mezclan 4,65 g del producto obtenido en la etapa A del ejemplo 3 y 23 cm^3 de tolueno. Durante 10 min se añaden, a aproximadamente 23°C, 3,7 g de etano-ditiol y 4,25 g de eterato de trifluoruro de boro. Después de 17 h bajo agitación a la temperatura ambiente se vierte en una mezcla de 50 cm^3 de éter isopropílico y 50 cm^3 de una mezcla de agua/hielo. Se agita durante 5 min, se decanta, se vuelve a extraer la fase acuosa de éter isopropílico, se lavan con agua las fases orgánicas reunidas y con una solución acuosa al 1% de bicarbonato de sodio. Se seca, se concentra hasta la sequedad bajo presión reducida y se obtienen 6,64 g del producto esperado.

30 Espectro RMN (CDCl_3) 250MHz 3,8 ppm OCH_3 (6H,s), 3,3 ppm $\text{S-CH}_2\text{-CH}_2\text{-S}$ (4H,m), 2,2 ppm $\text{CH}_2\text{-S}$ (2H,m), 2 ppm CH_2 (2H,q), 1,8 ppm $\text{CH}_2 + \text{CH}_3$ (5H,m + s), 0,9 ppm (3H,t).

Etapa B

35 Ácido (2R)-2-etil-2-(metoxycarbonil)-4-(2-metil-1,3-ditiolan-2-il)-butanoico

Se mezclan 6 cm^3 de agua, 0,124 g del producto obtenido en la etapa A y 0,6 cm^3 de sulfóxido de dimetilo. Se añaden lentamente 0,125 g de quirazima E1 manteniendo la temperatura a 33-34°C y el pH a 7,5-8,5 por adición de sosa 0,2 N. Se mantiene bajo agitación durante 26 h, después se añaden 6 cm^3 de cloruro de metileno y 0,6 cm^3 de ácido clorhídrico 1N. Se decanta, se vuelve a extraer la fase acuosa con cloruro de metileno, se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua. se secan y se concentran hasta la sequedad bajo presión reducida. Se obtienen 0,107 g del producto esperado.

45 Espectro RMN (CDCl_3) 250MHz 3,8 ppm OCH_3 (3H,s), 3,3 ppm $\text{S-CH}_2\text{-CH}_2\text{-S}$ (4H,m), 2,2 ppm $\text{CH}_2\text{-S}$ (2H,m), 2 ppm CH_2 (2H,q), 1,8 ppm $\text{CH}_2 + \text{CH}_3$ (5H,m + s), 0,9 ppm (3H,t).

Ee = 95% RMN CDCl_3 en presencia de (R) metilbencilamina.

Etapa C

50 Ácido (2R)-2-etil-2-(metoxycarbonil)-hexanoico

Se mezclan 0,107 g del producto obtenido en la etapa B, 1 cm^3 de tetrahidrofurano, 25 mg de níquel. Se dispone bajo atmósfera de hidrógeno y se mantiene bajo agitación aproximadamente a 26°C durante 20 h. Se filtra el catalizador y se lava con tetrahidrofurano. Se concentra el filtrado hasta la sequedad bajo presión reducida y se recoge con 10 cm^3 de éter isopropílico y 10 cm^3 de agua. Se decanta y se vuelve a extraer la fase acuosa con 10 cm^3 de éter isopropílico. Se lavan las fases orgánicas reunidas con agua, se secan y se concentran hasta la sequedad bajo presión reducida. Se obtienen 0,5 g del producto esperado.

60 Espectro RMN (CDCl_3) 250MHz 3,79 ppm OCH_3 (3H,s), 2 ppm CH_2 (4H,m), 1,2 ppm CH_2 (4H,m), 0,8 ppm CH_3 (6H,td).

65

ES 2 289 357 T3

Ejemplo 5

Ácido (2R)-2-etil-2-(metoxycarbonil)-hexanoico

5 Etapa A

Dimetil 2-etil-2-[2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-etil]malonato

10 Se mezclan 0,45 cm³ de etilenglicol, 10 mg de ácido paratoluenosulfónico y 0,88 cm³ de ortoformiato de metilo, después se añaden 0,92 g del producto obtenido en la etapa A del ejemplo 3. Se mantiene bajo agitación durante 24 h a la temperatura ambiente, después se vierte en 20 cm³ de una solución acuosa al 1% de bicarbonato de sodio. Se extrae con cloruro de metileno, la fase orgánica se lava con agua, se seca y se concentra bajo presión reducida. Se obtienen 1,6 g del producto esperado.

15 Espectro RMN (CDCl₃) 250MHz 4 ppm O-CH₂-CH₂-O- (4H,s), 3,75 ppm OCH₃ (6H,s), 2 ppm CH₂(4H,m), 1,5 ppm CH₂(2H,m), 1,4 ppm CH₃ (3H,s), 0,9 ppm (3H,t).

Etapa B

20 Ácido (2R)-2-etil-2-(metoxycarbonil)-4-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-butanoico

25 Se mezclan 20 cm³ de agua, 0,55 g del producto obtenido en la etapa A y 2 cm³ de sulfóxido de dimetilo, se mantiene bajo agitación a 30-32°C, después se añaden lentamente 0,266 g de quirazima E1 manteniendo la temperatura a aproximadamente 33°C y el pH a 7,2-7,5 por adición de sosa 0,5 N. Al cabo de 24 h se lleva la temperatura a 20°C, después se añaden 10 cm³ de cloruro de metileno. Se acidifica por adición de 2,3 cm³ de ácido clorhídrico 1N, se decanta, se lava con agua la fase orgánica, se seca y se concentra hasta la sequedad bajo presión reducida. Se obtienen 0,452 g del producto bruto esperado.

30 Espectro RMN (CDCl₃) 250MHz 4 ppm O-CH₂-CH₂-O- (4H,s), 3,8 ppm OCH₃ (6H,s), 2 ppm CH₂(4H,m), 1,6 ppm CH₂(2H,m), 1,4 ppm CH₃ (3H,s), 0,9 ppm CH₃(3H,t).

Ee = 99% RMN CDCl₃ en presencia de (R) metilbencilamina.

35 Etapa C

Ácido (2R)-2-etil-2-(metoxycarbonil)-hexanoico

40 Se mezclan 0,4 g del producto obtenido en la etapa B en 8 ml de NH₃ líquido a -70°C con 0,22 mg de Na. La temperatura se mantiene a -70°C durante 3h. A -30°C, se añaden en 1h una solución de NH₄Cl (2 ml) y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua, se seca y se concentra hasta la sequedad bajo presión reducida. Se obtienen 0,31 g del producto esperado. Espectro RMN (CDCl₃) 250MHz 3,79 ppm OCH₃ (3H,s), 2 ppm CH₂ (4H,m), 1,2 ppm CH₂ (4H,m), 0,8 ppm CH₃ (6H,td).

45 Ejemplo 6

Ácido (2R)-2-etil-2-(metoxycarbonil)-hexanoico

Etapa A

50 (2E)-dimetil-2-[but-2-enil]-2-etilmalonato

55 Se mezclan bajo gas inerte 10 cm³ de dimetil-2-etilmalonato, 20 cm³ de DMF y 1,27 g de NaH a 0°C. En 1 h se introducen 5,8 g de 2-buten-4-cloro, manteniendo la temperatura en 0°C. Al cabo de 2 h de reacción a 0°C, se introducen 10 ml de HCl 1N, después se concentra, se añaden 10 ml de agua y se extrae con éter isopropílico. Después de secado el extracto se recuperan 8,2 g (E/Z/85/15) de un aceite.

Espectro RMN (CDCl₃) 250MHz 4,6 ppm H vinílico (H,td), 4,2 ppm H vinílico (H,q), 3,75 ppm OCH₃ (6H,s), 2,5 ppm CH₂ (2H,dd), 2,4 ppm CH₃(3H,d), 1,4 ppm CH₂ (2H,q), 0,9 ppm (3H,t).

60 Etapa B

Ácido (2R,4E)-2-etil-2-(metoxycarbonil)hex-4-enoico

65 Se mezclan 8 g del producto obtenido en la etapa A. Se añaden lentamente 8 g de quirazima E1 manteniendo la temperatura en aproximadamente 33°C y el pH en 6,88 por adición de sosa 1N. Al cabo de 24 h se extrae con cloruro de metileno, se lava la fase orgánica con agua, se seca y se concentra hasta sequedad bajo presión reducida. Se obtienen 6,8 g del producto esperado.

ES 2 289 357 T3

Espectro RMN (CDCl_3) 250MHz 4,6 ppm H vinílico (H,td), 4,2 ppm H vinílico (H,q), 3,70 ppm OCH_3 (3H,s), 2,6 ppm CH_2 (2H,dd), 2,5 ppm CH_3 (3H,d), 1,5 ppm CH_2 (2H,q), 0,9 ppm (3H,t).

Ee = 26% RMN CDCl_3 en presencia de (R)-metilbencilamina.

Etapa C

Ácido (2R)-2-etil-2-(metoxicarbonil)-hexanoico

Se mezclan 6 g del producto obtenido en la etapa B, 60 cm^3 de tetrahidrofurano, 1,25 g de paladio al 10% sobre carbón y 6,25 cm^3 de trietilamina. Se dispone bajo atmósfera de hidrógeno y se mantiene bajo agitación aproximadamente a 26°C durante 20 h. Se filtra el catalizador y se lava con tetrahidrofurano. El filtrado se concentra hasta la sequedad bajo presión reducida y se recoge en 25 cm^3 de éter isopropílico y 25 cm^3 de agua. La mezcla se acidifica por adición de 7 cm^3 de ácido clorhídrico 2N, se decanta y la fase acuosa se vuelve a extraer con 25 cm^3 de éter isopropílico. Las fases orgánicas reunidas se lavan con agua, se secan y se concentran hasta la sequedad bajo presión reducida. Se obtienen 5,7 g del producto esperado.

Espectro RMN (CDCl_3) 250MHz 3,79 ppm OCH_3 (3H,s), 2 ppm CH_2 (4H,m), 1,2 ppm CH_2 (4H,m), 0,8 ppm CH_3 (6H,td).

Ejemplo 7

Ácido (2S)-2-(bromometil)-2-etilhexanoico

Etapa A

(2R) metil-2-etil-2-(hidroximetil)hexanoato

27,4 g de la solución de anhídrido mixto obtenida en el ejemplo 2 se concentran hasta 16 g, después se le añaden bajo agitación y bajo gas inerte 53 cm^3 de dimetilformamida. Se enfría a aproximadamente +2°C, después se añaden lentamente 1,75 g de borohidruro de sodio.

1 h 45 min después de finalizar la introducción, se añaden 0,17 g de borohidruro de sodio y, después, 1 h más tarde, 0,17 g de borohidruro de sodio. A continuación se añaden 73 cm^3 de éter isopropílico y, después, a 6-10°C, en 15 min, 35 cm^3 de una solución acuosa al 5% de ácido tartárico. Después de 5 min bajo agitación, se decanta, se vuelve a extraer la fase acuosa con éter isopropílico, después las fases orgánicas reunidas se lavan con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y, después, con agua. Se seca, se concentra hasta la sequedad bajo presión reducida y se obtienen 7,3 g del producto bruto esperado, que se cromatografía sobre sílice eluyendo con una mezcla de heptano-acetato de etilo 7-3. Se obtienen 7,2 g del producto purificado.

Espectro RMN (CDCl_3) 250MHz 3,79 ppm OCH_3 (3H,s), 3,69 ppm CH_2OH (2H,s), 2 ppm CH_2 (4H,m), 1,2 ppm CH_2 (4H,m), 0,8 ppm CH_3 (6H,td).

Etapa B

Ácido (2R)-2-etil-2-(hidroximetil)-hexanoico

7 g del producto obtenido en la etapa A se disuelven en 70 ml de metanol y se añaden a 0°C 37 ml de sosa 1N. Se mantiene a 0°C durante 1 h; se concentra el medio, se recoge en 37 ml de HCl 1N y el producto esperado se extrae con 2*50 ml de acetato de etilo. Se obtienen 5,6 g del producto esperado.

Espectro RMN (CDCl_3) 250MHz 3,69 ppm CH_2OH (2H,s), 1,6 ppm CH_2 (4H,m), 1,2 ppm CH_2 (4H,m), 0,8 ppm CH_3 (6H,td).

Etapa C

Ácido (2S)-2-(bromometil)-2-etilhexanoico

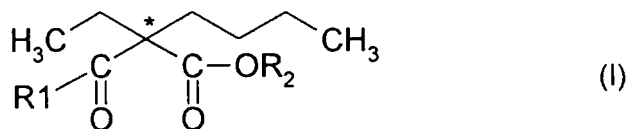
5,6 g del producto obtenido como se describe en la etapa B se mezclan con 34,8 cm^3 de ácido bromhídrico al 62%, después se lleva a 92°C $\pm$ 2°C bajo agitación durante 7 horas, después se deja en reposo durante 16 horas a 20°C. Se enfría a 0°C, se añaden 60 cm^3 de agua y después 9,8 cm^3 de sosa al 32%. Se mantiene bajo agitación y se introducen 25 cm^3 de tolueno, después de nuevo 50 cm^3 de agua y 50 cm^3 de tolueno y se agita durante 1 hora a 20°C. Se decanta, se vuelve a extraer con tolueno, se reúnen las fases orgánicas, se secan y se concentran hasta la sequedad bajo presión reducida. Se obtienen 6,1 g del producto bruto esperado, el cual se purifica por destilación bajo 2 mmHg. Se obtienen 3,17 g del producto esperado ($E_b = 118-124^\circ\text{C}$).

Espectro RMN (CDCl_3) 250MHz 3,52 ppm CH_2Br (2H,s), 1,6 ppm CH_2 (4H,m), 1,2 ppm CH_2 (4H,m), 0,8 ppm CH_3 (6H,td).

$\alpha^D_{(20)} (1\% \text{CHCl}_3) = +4^\circ$.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto quiral (R) o (S) que responde a la fórmula (I)

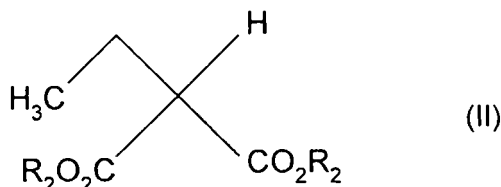


en la cual R_1 representa un radical hidroxilo o R'_1 , representando R'_1 un grupo activador de la función ácido, y R_2 representa un radical alquilo que contiene 1 a 8 átomos de carbono, eventualmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno, o un radical bencilo.

2. Un compuesto de fórmula (I) tal como se define en la reivindicación 1, en la cual R_1 se elige del grupo constituido por un radical hidroxilo, un átomo de cloro o de bromo, un radical anhídrido mixto, un radical tioéster activado, un resto éster activado y un resto amida activado.

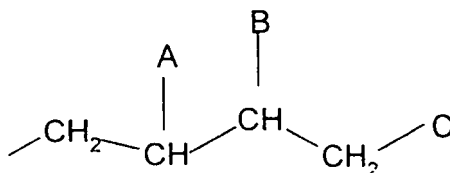
3. Un compuesto de fórmula (I) tal como se define en la reivindicación 1, en la cual R_2 se elige del grupo constituido por un radical alquilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono, y un radical bencilo.

4. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) tal como se define en la reivindicación 1, **caracterizado** porque un compuesto de fórmula (II)



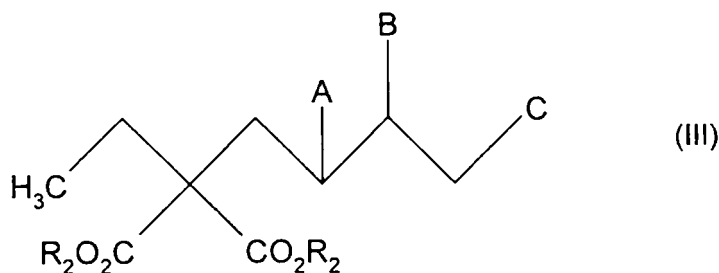
en la cual R_2 se define como en la reivindicación 1,

se trata con un reactivo capaz de fijar una cadena de fórmula

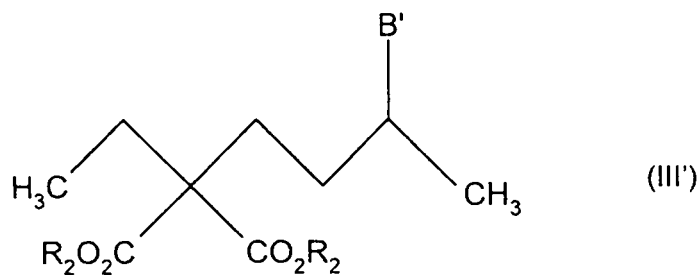


en la cual o A y B representan un átomo de hidrógeno y C representa un átomo de bromo, o A y B forman un segundo enlace carbono-carbono y C representa un átomo de hidrógeno, o A y C representan un átomo de hidrógeno y B representa una función cetona,

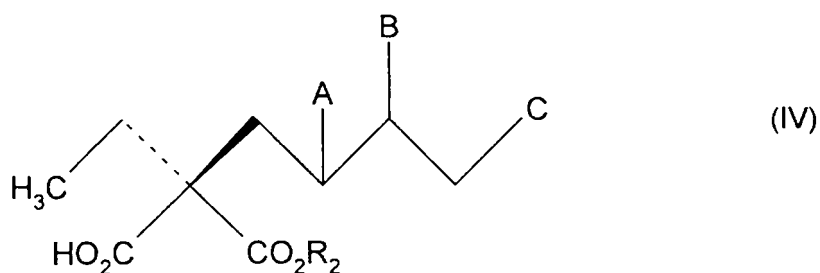
para obtener un compuesto de fórmula (III)



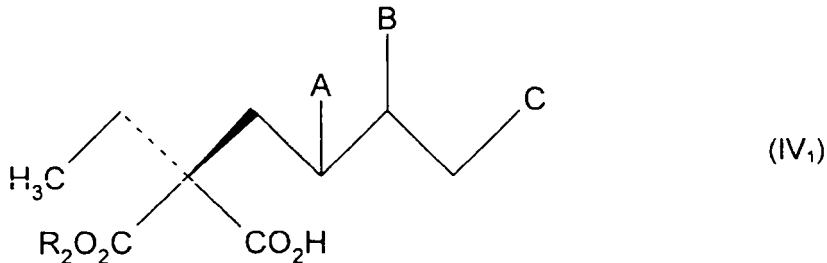
en la cual A, B, C y R_2 tienen los significados anteriormente citados, en los cuales eventualmente se protege la función cetona que puede representar B, para obtener un compuesto de fórmula (III')



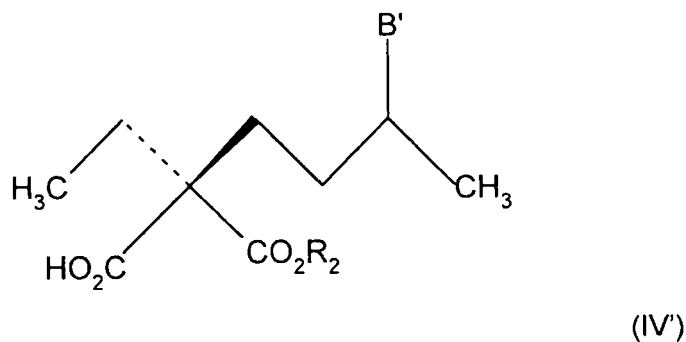
en la cual R_2 tiene el significado anteriormente citado y B' representa una función cetona protegida, después se trata el compuesto de fórmula (III) o (III') con una enzima que tenga actividad hidrolítica para obtener un compuesto quiral de fórmula (IV):

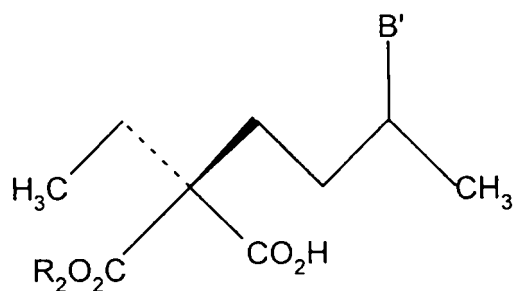


o un compuesto quiral de fórmula (IV₁):



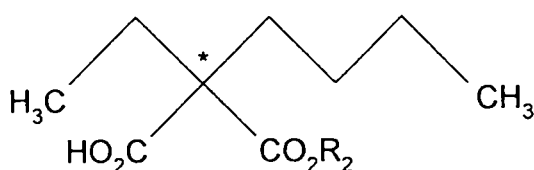
en la cual A, B, C y R_2 tienen los significados anteriormente citados, o un compuesto correspondiente de fórmula (IV') o (IV'₁)





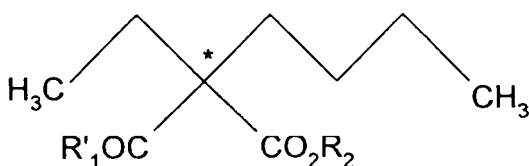
(IV')

en la cual B' y R₂ tienen los significados anteriormente citados, compuesto de fórmula (IV) o (IV₁) o (IV') o (IV'₁), el cual se trata en condiciones capaces de generar el compuesto quiral correspondiente, de fórmula (IA):



(IA)

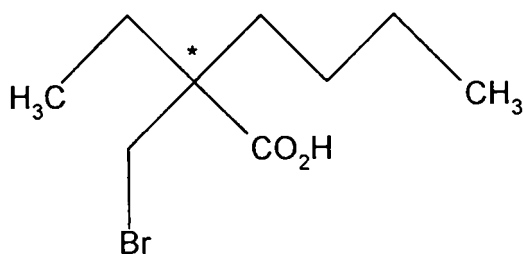
en la cual R₂ tiene el significado anteriormente citado, correspondiente a un compuesto de fórmula (I), en la cual R₁ es un radical hidroxilo, el cual eventualmente se trata con un agente activador de la función ácido, para obtener un compuesto quiral de fórmula (IB)



(IB)

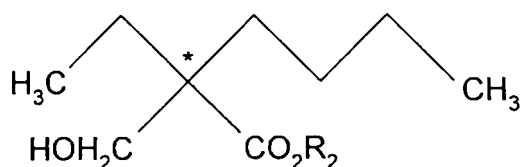
en la cual R₂ tiene el significado anteriormente citado, correspondiente a un compuesto de fórmula (I) en la cual R'₁ se define como en la reivindicación 1.

5. Aplicación de los compuestos de fórmula (I) tal como se define en la reivindicación 1, para la preparación del compuesto quiral de fórmula (A):



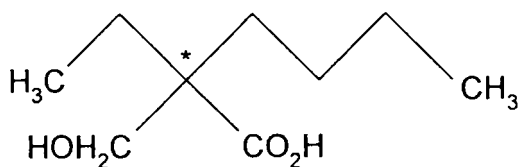
(A)

caracterizado porque un compuesto de fórmula (I) se somete a la acción de un agente reductor para obtener un compuesto quiral de fórmula (V):



(V)

en la cual R_2 tiene el significado indicado en la reivindicación 1, el cual se saponifica para obtener el ácido quiral de fórmula (VI)

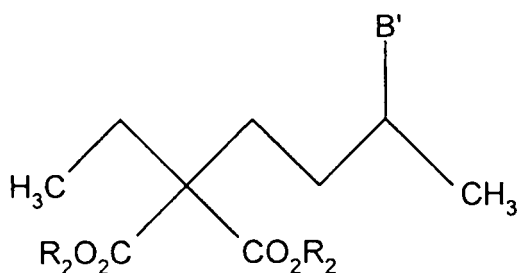


(VI)

que se somete a la acción de un agente de bromación para obtener el compuesto quiral de fórmula (A).

6. Aplicación según la reivindicación 5, **caracterizada** porque se utiliza un compuesto de fórmula (I) en la cual R_1 representa R'_1 , tal como se define en la reivindicación 1.

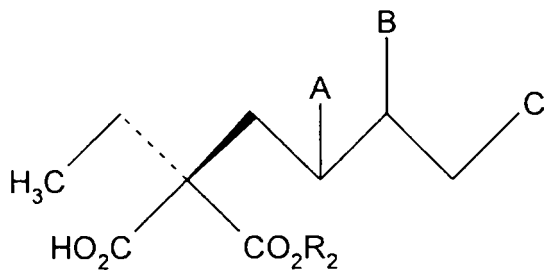
7. El compuesto de fórmula:



(III')

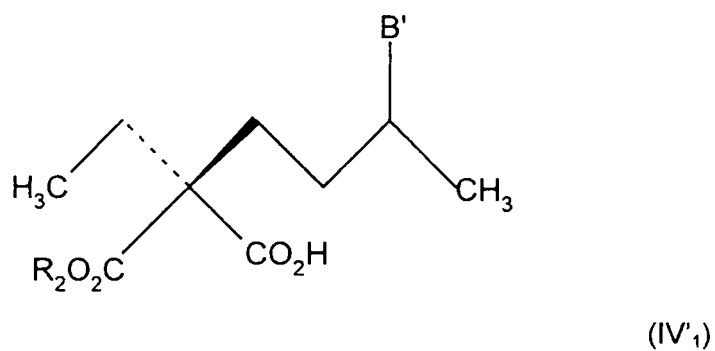
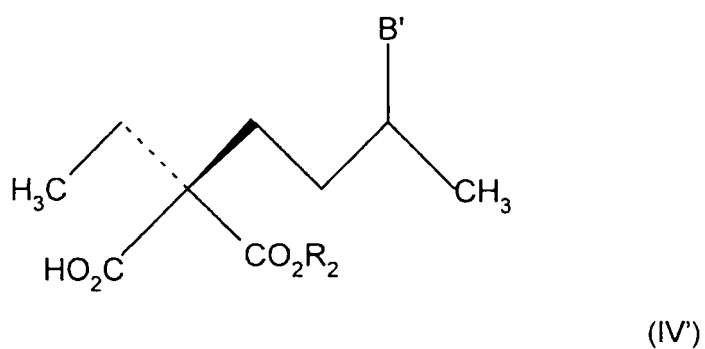
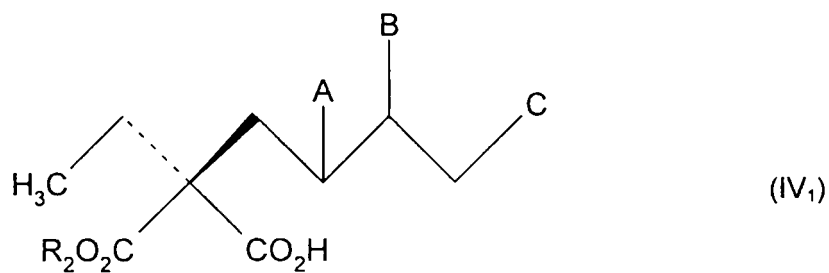
en la cual B' y R_2 son tal como se definen en la reivindicación 4.

8. Los compuestos quirales de fórmulas:



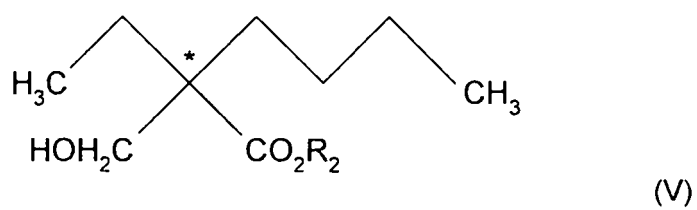
(IV)

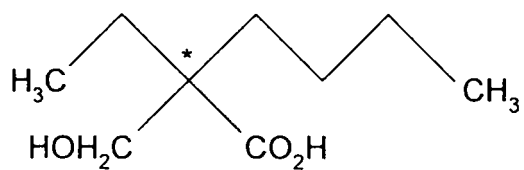
y



en las cuales A, B, C, B' y R₂ son tal como se definen en la reivindicación 4.

9. Los compuestos quirales de fórmulas:

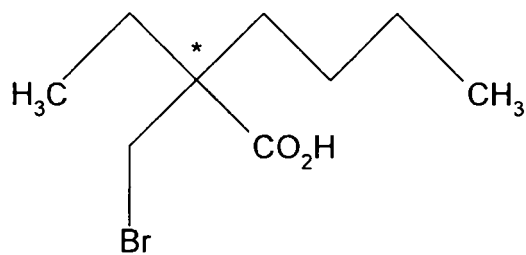




(VI)

en las cuales R₂ es tal como se define en la reivindicación 5.

10. El compuesto quiral de fórmula (A):



(A)