



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 290 887**

51 Int. Cl.:

C07C 51/353 (2006.01)

C07C 53/23 (2006.01)

C07C 59/56 (2006.01)

C07C 319/14 (2006.01)

C07C 319/16 (2006.01)

C07C 323/61 (2006.01)

C07C 315/02 (2006.01)

C07C 317/44 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **05708359 .4**

86 Fecha de presentación : **16.02.2005**

87 Número de publicación de la solicitud: **1718593**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **08.11.2006**

54 Título: **Síntesis estereoselectiva de un ácido ciclohexanopropanoico 4,4-disustituido.**

30 Prioridad: **20.02.2004 US 546343 P**

73 Titular/es: **MERCK SHARP & DOHME Ltd.**
Hertford Road
Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, GB
Merck and Co., Inc.

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.02.2008

72 Inventor/es: **Brands, Karel Marie Joseph;**
Brewer, Sarah Elizabeth;
Davies, Antony John;
Dolling, Ulf H.;
Hammond, Deborah Camille;
Lieberman, David Ross y
Scott, Jeremy Peter

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.02.2008

74 Agente: **Carpintero López, Francisco**

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

Síntesis estereoselectiva de un ácido ciclohexanopropanoico 4,4-disustituido.

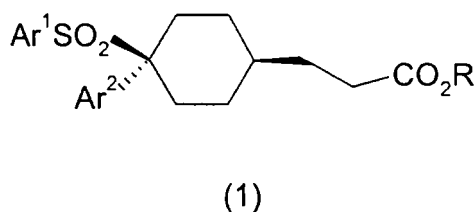
Esta invención pertenece al campo de la química orgánica sintética, y en particular se refiere a una nueva vía sintética para una clase particular de ácidos ciclohexanopropanoicos 4,4-disustituidos que tienen propiedades terapéuticas útiles, y que son intermedios en la síntesis de compuestos adicionales que tienen propiedades terapéuticas.

Como se describe en el documento WO 03/018543, se ha descubierto una clase particular de derivados de ciclohexano que tienen actividad como inhibidores del procesamiento de la proteína precursora amiloide (APP) por la γ -secretasa en el péptido β -amiloide. Como se cree que la secreción de β -amiloide desempeña un papel principal en la aparición y progresión de la enfermedad de Alzheimer, dichos derivados de ciclohexano son útiles en el tratamiento y/o prevención de la enfermedad de Alzheimer.

Dentro de la clase de derivados de ciclohexano mencionada anteriormente están los ácidos ciclohexanopropanoicos, y sales, ésteres y amidas derivadas de los mismos, en los que el átomo de carbono en la posición 4 del anillo ciclohexilo está unido a un grupo arilo o heteroarilo y también a un grupo arilsulfonilo o heteroarilsulfonilo. Dichos ácidos ciclohexanopropanoicos existen en dos formas estereoisoméricas en las que el grupo ácido propanoico y el grupo arilo o heteroarilsulfonilo está en posición *cis* o *trans* con respecto al anillo ciclohexano. Solamente el isómero *cis* tiene la actividad biológica necesaria. Las vías sintéticas descritas en el documento WO 03/018543 y en el documento US2003/0114496 implican la condensación de una ciclohexanona 4,4-disustituida adecuada con un iluro y la reducción de la olefina resultante. El aislamiento del isómero *cis* deseado requiere el uso de procedimientos de separación que no se pueden cambiar de escala, o de reactivos de reducción asimétricos caros y condiciones criogénicas de elevada energía que vuelven a las preparaciones a escala industrial poco rentables.

Por lo tanto existe una necesidad de una síntesis estereoselectiva, eficaz de dichos ácidos ciclohexanopropanoicos, susceptibles de ejecutar en una escala mayor.

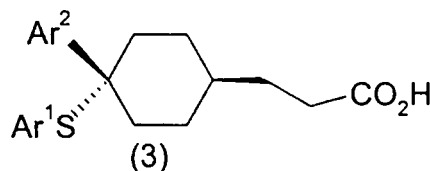
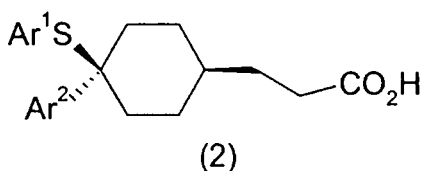
De acuerdo con la invención se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (1):



en la que R representa H o un metal alcalino, Ar¹ representa 4-clorofenilo y Ar² representa 2,5-difluorofenilo;

que comprende las etapas de:

(a) agitar una mezcla de un *cis*-sulfuro de fórmula (2) y un *trans*-sulfuro de fórmula (3):



con 4-clorobencenotiol en un medio ácido en el que dicha mezcla de sulfuros es parcialmente soluble, causando la cristalización preferente del *cis*-sulfuro de fórmula (2);

(b) recoger el *cis*-sulfuro de fórmula (2);

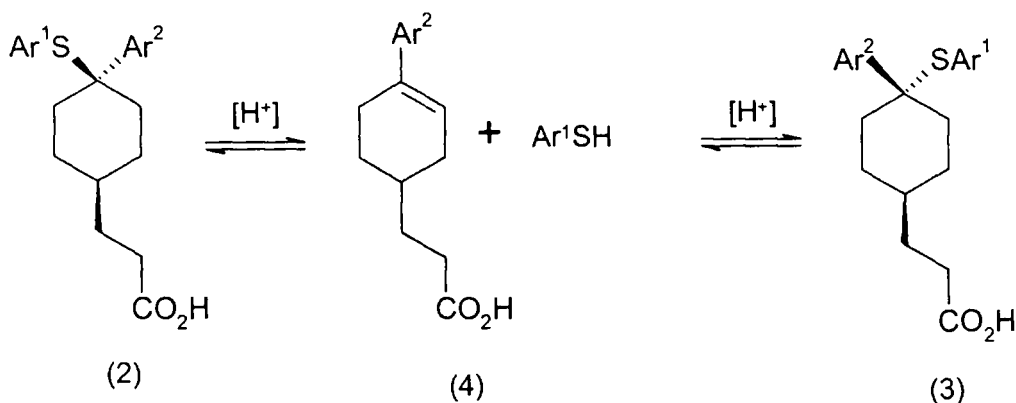
(c) oxidar el *cis*-sulfuro de fórmula (2) a la correspondiente sulfona; y opcionalmente

(d) neutralizar el producto de la etapa (c) con álcali.

Las identidades adecuadas para R incluyen H, Na, K y Li, pero R es preferiblemente H o Na.

La etapa clave en el procedimiento definido anteriormente es el aislamiento de un sulfuro de fórmula (2) en el que el grupo sulfuro y el grupo ácido propanoico están en la configuración *cis* necesaria. Después de ello, el grupo sulfuro puede oxidarse en la sulfona necesaria por un medio convencional, y (si se desea) la funcionalidad ácido propanoico puede convertirse en la sal de metal alcalino correspondiente tal como la sal sódica por neutralización con el álcali apropiado.

Se ha descubierto sorprendentemente que el *cis*-sulfuro de fórmula (2) es significativamente menos soluble que su isómero *trans* (3) en una gran diversidad de disolventes, y por tanto puede cristalizar preferentemente en una mezcla de los dos isómeros. Además, se cree que los isómeros se interconvierten en condiciones ácidas mediante una olefina de fórmula (4):



Por tanto, de acuerdo con la etapa (a) del procedimiento definido anteriormente, cuando una mezcla de sulfuros (2) y (3) se agita en un medio ácido en presencia de Ar^1SH en exceso (es decir 4-clorobencenotiol), puede conseguirse la conversión esencialmente cuantitativa de (3) en (2), con cristalización del último en un elevado estado de pureza.

La naturaleza y volumen del medio ácido deben ser tales que posibilite la disolución apreciable de la mezcla de sulfuros inicial, de otro modo la interconversión de los isómeros llega a ser lenta de forma impracticable (o no existente). Hablando en líneas generales, el aumento de la solubilidad de la mezcla de sulfuro en el medio ácido conduce a un índice mayor de interconversión, pero esto puede ser a expensas de un rendimiento reducido del producto cristalino, quedando cantidades significativas de producto en solución. Se ha descubierto que una solubilidad inicial de aproximadamente el 0,1-1,0% p/v proporciona un acuerdo adecuado, pero pueden usarse valores fuera de este intervalo si se desea.

La adición de 4-clorobencenotiol en exceso al sistema reduce la concentración de equilibrio de la olefina (4) y por tanto aumenta el rendimiento de sulfuro (2). En al menos algunos disolventes, la presencia de 4-clorobencenotiol en exceso también aumenta la solubilidad de los sulfuros (2) y (3) y/o el diferencial de solubilidad entre los sulfuros (2) y (3). La cantidad de 4-clorobencenotiol en exceso no es crítica, pero típicamente se usan aproximadamente 2-3 equivalentes molares.

En una realización, el medio ácido comprende un disolvente y un ácido. En principio, puede usarse cualquier disolvente en el que exista un diferencial de solubilidad a favor del *trans*-sulfuro (3). Los ejemplos incluyen *n*-heptano, metilciclohexano, trifluoroetanol, hexafluorobenceno, trifluorotolueno, hexafluoropropan-2-ol, acetonitrilo y mezclas de los mismos. Pueden identificarse otros por simple experimentación. Los disolventes particularmente preferidos incluyen hexafluoropropan-2-ol en mezcla con otro disolvente perfluorado tal como perfluorohexano o 2-butiltetrahydrofurano perfluorado (FC-75), por ejemplo una mezcla 1:1 v/v de hexafluoropropan-2-ol y FC-75.

El ácido es típicamente un ácido orgánico fuerte tal como un ácido sulfónico o un ácido carboxílico perfluorado. Los ácidos preferidos incluyen ácido trifluoroacético, ácido bencenosulfónico, ácido canfosulfónico y ácidos alquil C_{1-4} -sulfónicos en los que uno o más de los átomos de carbono pueden estar opcionalmente perfluorados. Los ácidos particularmente preferidos incluyen ácido trifluoroacético (TFA), ácido trifluorometanosulfónico (ácido triflico) y ácido metanosulfónico (MSA). La cantidad de ácido presente es típicamente aproximadamente el 10% en moles (en base a la mezcla de sulfuro) en el caso de ácido triflico, y típicamente aproximadamente el 25% en moles en el caso de MSA. Pueden usarse cantidades mayores si se desea, pero no asegura una ventaja particular.

En una segunda realización, el medio ácido consta principalmente del propio ácido, si es necesario diluido con agua para ajustar la solubilidad de los sulfuros a un nivel adecuado. Un ácido preferido para su uso en esta realización es MSA, por ejemplo que contiene de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 15% v/v de agua, preferiblemente de aproximadamente el 9 a aproximadamente el 11% v/v de agua.

La mezcla de sulfuros (2) y (3) preferiblemente se agita en el medio ácido durante al menos una hora, más preferiblemente durante al menos 10 horas, tal como durante una noche. Dicha agitación puede realizarse a temperaturas

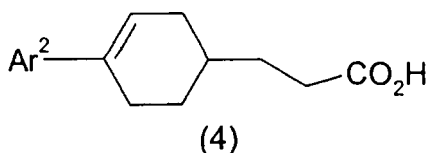
ambiente o elevadas. Cuando se usa hexafluoropropan-2-ol en mezcla con otro disolvente perfluorado como medio ácido, es adecuada la agitación durante una noche a temperatura ambiente. Cuando se usa MSA acuoso como medio ácido, es adecuada la agitación durante una noche a aproximadamente 35 a 45°C.

Después de enfriar (si es necesario) el *cis*-sulfuro de fórmula (2) se recoge, por ejemplo por filtración. Si se desea, el filtrado también puede recogerse y reciclarse. Esto puede ser importante cuando el medio ácido comprende uno o más disolventes fluorados caros. Como alternativa a la filtración, el *cis*-sulfuro (2) puede recogerse por extracción en un disolvente que es inmiscible con el medio ácido. Por ejemplo, cuando el medio ácido es MSA acuoso, puede usarse extracción en acetato de etilo o acetato de isopropilo, aislándose el sulfuro por evaporación posterior del extracto a sequedad. Antes de recoger el *cis*-sulfuro, la mezcla puede diluirse con un antidisolvente para el sulfuro para promover la cristalización adicional del mismo. Por ejemplo, cuando se usa MSA que contiene un 5-15% v/v de agua como el medio ácido, es ventajoso diluir el medio con un volumen aproximadamente igual de agua antes de recoger el *cis*-sulfuro. El material obtenido de este modo es típicamente más del 90% puro. Si se desea, puede realizarse purificación adicional por recristalización (por ejemplo, en acetonitrilo u otro sistema disolvente) para proporcionar *cis*-sulfuro (2) que está esencialmente libre del isómero *trans* (3).

La etapa (c) del procedimiento de acuerdo con la invención, concretamente la oxidación del *cis*-sulfuro (2) en la correspondiente sulfona, puede realizarse por cualquiera de los agentes oxidantes convencionalmente usados para la conversión de sulfuros en sulfonas, tales como peróxido de hidrógeno, ácido peroxiacético o ácido *m*-cloroperoxibenzoico (véase, por ejemplo, Trost y Fleming, *Comprehensive Organic Synthesis*, 1993, Vol 7, 766). Un procedimiento preferido comprende la adición de aproximadamente 3 equivalentes de peróxido de hidrógeno a una solución del sulfuro en ácido acético, seguido de calentamiento a aproximadamente 55-60°C durante aproximadamente 5 horas, refrigeración a temperatura ambiente y dilución con agua para precipitar el producto sulfona.

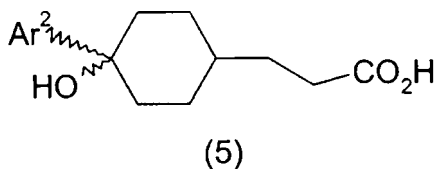
La etapa opcional (d) del procedimiento de acuerdo con la invención, concretamente la neutralización del grupo ácido carboxílico, puede realizarse de acuerdo con procedimientos publicados (por ejemplo, documento US2003/0114496). Un procedimiento adecuado implica la adición de hidróxido sódico acuoso 2 M a una solución del ácido en propan-2-ol, seguido de destilación del disolvente.

La mezcla de *cis*- y *trans*-sulfuros usada en la etapa (a) del procedimiento de la invención puede generarse por cualquier medio adecuado. En una realización de la invención, dicha mezcla se genera por la reacción de 4-clorobenzenotiol con una olefina de fórmula (4):



en la que Ar² representa 2,5-difluorofenilo. De forma ventajosa, dicha reacción se realiza en el medio ácido posteriormente usado en la etapa (a) del procedimiento de la invención, de modo que la mezcla de *cis*- y *trans*-sulfuros se genere *in situ*.

En otra realización de la invención, dicha mezcla se genera por la reacción de 4-clorobenzenotiol con un carbinol de fórmula (5):



en la que Ar² representa 2,5-difluorofenilo, realizándose dicha reacción en presencia de un ácido de Lewis, y aislándose la mezcla de sulfuros antes de realizar la etapa (a) del procedimiento de la invención. En principio, puede usarse cualquiera de los ácidos de Lewis conocidos (por ejemplo, los descritos en "Lewis Acids in Organic Synthesis", ed. Yamamoto, pub. Wiley, 2000). Los ejemplos preferidos incluyen triflato de escandio, trifluoruro dietiliterato de boro, dicloruro de etilaluminio, yoduro de zinc, tricloruro de aluminio, tetracloruro de estaño, cloruro de indio(II), cloruro de indio(III), tetracloruro de titanio, dicloruro de metilaluminio y triflato de zinc, de los que trifluoruro dietiliterato de boro es particularmente preferido. La reacción puede realizarse en un disolvente aprótico tal como diclorometano o acetonitrilo a temperatura reducida (por ejemplo, aproximadamente de -10 a -15°C).

Como apreciarán fácilmente los especialistas en la técnica, los carbinos representados por la fórmula (5) existen como isómeros *cis* y *trans*. La fórmula estructural (5) abarca los dos isómeros, como compuestos puros o como mezclas en cualquier proporción. Ambos isómeros son igualmente útiles en la invención, y los carbinos (5) se generan típicamente y usan como una mezcla aproximadamente 1:1 de isómeros *cis* y *trans*.

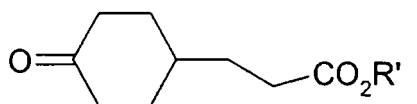
En una realización preferida de la invención, dicha mezcla de *cis*- y *trans*-sulfuros se genera por la reacción de 4-clorobencenotiol con una mezcla de carbinol de fórmula (5) en el medio ácido posteriormente usado para la etapa (a) del procedimiento de la invención.

En un procedimiento típico de acuerdo con la invención, el 4-clorobencenotiol se carga en un vaso de reacción adecuado y se añade ácido metanosulfónico en cantidad suficiente para disolver la mayor parte del tiol cuando se calienta a aproximadamente 40°C (por ejemplo, aproximadamente 2,4 litros de ácido por mol de tiol). Después se añade lentamente agua (de aproximadamente el 8% a aproximadamente el 12% v/v con respecto al ácido) con agitación y refrigeración para mantener una temperatura de aproximadamente 30-40°C. Después de ello, se añade el carbinol (5) y/o la olefina (4) (aproximadamente 0,8-0,9 equivalentes con relación al tiol) a la mezcla. Esto provoca un rápido consumo del carbinol y la formación de una mezcla que comprende olefina (4) y *cis*-sulfuro (2) junto con su isómero *trans*. El envejecimiento de la mezcla de reacción descrita anteriormente provoca una acumulación selectiva del isómero *cis* deseado, de modo que la dilución con agua, la filtración y el lavado proporcionan un elevado rendimiento del producto en bruto que comprende *cis*-sulfuro (2) >90% puro. La reproducibilidad se facilita mediante la adición de pequeñas cantidades del *cis*-sulfuro (2) puro como una semilla antes de la etapa de envejecimiento. Usando este protocolo, se puede obtener el producto de >99% de pureza de forma rutinaria mediante una única recrystalización del producto en bruto. Esta cantidad de material de siembra no es crítica, siendo suficiente aproximadamente el 1% en peso con relación al carbinol (5) y/o la olefina (4). El envejecimiento se realiza durante al menos 1 hora, preferiblemente al menos 3 horas y más preferiblemente al menos 10 horas (por ejemplo, durante una noche). El envejecimiento se realiza a temperatura ambiente pero se realiza preferiblemente agitando a temperaturas moderadamente elevadas, por ejemplo en el intervalo de aproximadamente 35°C a aproximadamente 45°C.

Al final del periodo de envejecimiento, la mezcla se enfría a temperatura ambiente y se aísla el producto en bruto, por ejemplo por dilución con agua, filtración y lavado del producto sólido en bruto con agua adicional. Como alternativa, la mezcla acuosa diluida puede extraerse con un disolvente orgánico inmiscible en agua (por ejemplo, acetato de etilo o acetato de isopropilo) que posteriormente se evapora a sequedad para proporcionar el mismo producto en bruto. El *cis*-sulfuro (2) en bruto preferiblemente se purifica adicionalmente por recrystalización en un disolvente adecuado tal como acetonitrilo.

En otras realizaciones de la invención, la mezcla de carbinol de fórmula (5) se prepara por:

(a) conversión de ácido carboxílico (6a) en la sal de magnesio (6b):



(6) (a) R' = H
(b) R' = MgX

(b) reacción de (6b) con Ar²-M'; y

(c) tratamiento del producto resultante con ácido;

en la que M' representa Li, MgX o CeX₂; X representa Cl, Br o I; y Ar² representa 2,5-difluorofenilo.

X preferiblemente representa Cl. M' preferiblemente representa Li.

Antes de la reacción con Ar²-M', el ácido carboxílico (6a) se convierte en la sal de magnesio (6b), por ejemplo por tratamiento con un equivalente de R²MgX, donde R² representa alquilo C₁₋₆, preferiblemente alquilo C₁₋₄ tal como metilo, etilo, *n*-propilo o isopropilo (especialmente isopropilo), y X representa Cl, Br o I, preferiblemente Cl. Este procedimiento puede realizarse en un disolvente éter (preferiblemente THF) a temperatura reducida, por ejemplo por debajo de -60°C, en atmósfera de nitrógeno u otro gas inerte. Como alternativa, puede tratarse (6a) con MgX₂ sólido en presencia de una base tal como trietilamina, por ejemplo en THF.

El reactivo Ar²-M' puede prepararse por un medio convencional. Por ejemplo, el tratamiento de Ar²-H con un ligero exceso de *n*-butillitio en presencia de un equivalente de *N,N,N,N*-tetrametiletilendiamina en THF por debajo de -60°C en atmósfera de nitrógeno proporciona una solución de Ar²-Li adecuada para su uso en el procedimiento (cf. Ong y col., *J. Med. Chem.* 1981, 24, 74 y Bridges y col., *J. Org. Chem.* 1990, 55, 773). De forma similar, el tratamiento de Ar²-Br con un equivalente de R²MgX en THF por debajo de -10°C en atmósfera de nitrógeno proporciona una solución de Ar²-MgX adecuada para su uso en el procedimiento, donde R² y X tienen las mismas definiciones e identidades preferidas que anteriormente (cf. Abarbri y col., *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 7449). La adición de una solución en THF de Ar²-MgX a una suspensión de CeX₃ en THF a aproximadamente -10-0°C proporciona una solución de Ar²-CeX₂ adecuada para su uso en el procedimiento.

La reacción de (6b) con $\text{Ar}^2\text{-M}'$ se realiza típicamente en THF a aproximadamente -60 a -20°C (cuando $\text{M}' = \text{Li}$) o aproximadamente -30 a -20°C (cuando $\text{M}' = \text{MgX}$) o aproximadamente 0°C cuando $\text{M}' = \text{CeX}_2$. El tratamiento convencional (por ejemplo, inactivación con ácido acético a baja temperatura, calentamiento a temperatura ambiente, dilución con ácido clorhídrico diluido y extracción en tolueno) proporciona la mezcla de carbinol en bruto de fórmula (5) que puede purificarse adicionalmente por recristalización (por ejemplo, en una mezcla de tolueno y heptano).

El compuesto (6a) es conocido en la bibliografía (Adkins y col., *J. Am. Chem. Soc.*, 1938, 60, 1467; y Adkins y col., *J. Am. Chem. Soc.*, 1940, 62, 2422). Se prepara convenientemente por hidrogenación de ácido 3-(4-hidroxifenil)propanoico o ácido 3-(4-hidroxifenil)propenoico sobre $\text{Rh}/\text{Al}_2\text{O}_3$ en acetato de isopropilo a aproximadamente 70°C , seguido de oxidación del ciclohexanol resultante con NaOCl en presencia de RuCl_3 y ácido acético en acetato de isopropilo. Los detalles de éstas, y todas las demás etapas del procedimiento de la invención, se proporcionan en la sección de Ejemplos contenida en este documento.

Los compuestos de fórmula (2), fórmula (4) y fórmula (5) son en sí mismos nuevos, y constituyen individualmente aspectos adicionales de la invención. Los compuestos de fórmula (4) se forman *in situ* cuando los compuestos de fórmula (5) se mezclan con ácido metanosulfónico acuoso y $\text{Ar}^1\text{-SH}$. Sin embargo, pueden aislarse en forma pura, si se desea, por tratamiento de los carbinos (5) con ácido (por ejemplo, ácido trifluoroacético) en ausencia de $\text{Ar}^1\text{-SH}$ en un disolvente aprótico tal como diclorometano.

Los productos del nuevo procedimiento descrito en este documento tienen actividad como inhibidores del procesamiento de APP por la γ secretasa, y por lo tanto son útiles en el tratamiento o prevención de trastornos que implican una secreción excesiva y/o deposición de β -amiloide, en particular la enfermedad de Alzheimer.

Los productos formados mediante el procedimiento de la invención pueden usarse para preparar composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de dichos productos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Preferiblemente estas composiciones están en formas de monodosis tales como comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos, gránulos, soluciones o suspensiones parenterales estériles, aerosol o pulverizaciones líquidas de dosis medida, gotas, ampollas, parches transdérmicos, dispositivos auto-inyectores o supositorios; para administración oral, parenteral, intranasal, sublingual o rectal, o para administración por inhalación o insuflación. Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, el ingrediente activo principal se mezcla con un vehículo farmacéutico, tal como los ingredientes de formación de comprimidos convencionales conocidos para los especialistas en la técnica, por ejemplo como se describe en el documento WO 01/70677, y se forma en formas de monodosis. Las formas de monodosis típicas contienen de 1 a 100 mg, por ejemplo 1, 2, 5, 10, 25, 50 ó 100 mg del ingrediente activo. Los comprimidos o píldoras de la composición pueden revestirse o componerse de otro modo para proporcionar una forma farmacéutica que produzca la ventaja de acción prolongada, como se describe, por ejemplo, en el documento WO 01/70677.

Las formas líquidas en las que las composiciones pueden incorporarse para administración por vía oral o por inyección incluyen soluciones acuosas, jarabes adecuadamente aromatizados, suspensiones acuosas u oleosas, y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles, como se describe en el documento WO 01/70677.

Para tratar o prevenir la enfermedad de Alzheimer, un nivel de dosificación adecuado del ingrediente activo es de aproximadamente 0,01 a 250 mg/kg por día, preferiblemente de aproximadamente 0,05 a 100 mg/kg por día, y especialmente de aproximadamente 0,1 a 50 mg/kg de peso corporal por día. Los compuestos pueden administrarse en un régimen de 1 a 4 veces por día. En algunos casos, sin embargo, pueden usarse dosificaciones fuera de estos límites.

Se describen ensayos para determinar el nivel de actividad de los compuestos pertinentes para la γ -secretasa en el documento WO 01/70677 y en *Biochemistry*, 2000, 39(30), 8698-8704. Véase también, *J. Neuroscience Methods*, 2000, 102, 61-68.

Ejemplos

Ejemplo 1

Ácido 3-(4-oxo-ciclohexil)propanoico

Se hidrogenó una mezcla de ácido 3-(4-hidroxifenil)propenoico (3,33 kg), catalizador $\text{Rh}/\text{Al}_2\text{O}_3$ al 5% (248 g) y acetato de isopropilo (IPAc) (30 l) (200 psi, 1,38 MPa) a 70°C durante 12 horas, después se enfrió y se filtró.

A la solución resultante de ácido 3-(4-hidroxiciclohexil)propanoico se añadió RuCl_3 (42 g) y ácido acético (5,6 kg). Después de enfriar a 5°C , se añadió lentamente NaOCl acuoso (10-13%, 26 kg) con agitación, manteniendo la temperatura a 5°C . Después de agitar 3 horas adicionales a 5°C , se añadieron HCl 3 N (20 l) e IPAc (15 l), las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con IPAc (2 x 20 l). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHSO_3 acuoso 2 M (10 l), se secaron (MgSO_4), se trataron con carbón vegetal y se filtraron. La solución resultante se concentró, y el disolvente se cambió a heptano:IPAc 2:1 (20 l). Esta solución se sembró y el disolvente se cambió a heptano:IPAc 9:1, dando el producto en forma de un sólido blanco que se recogió, se lavó con heptano y se secó en atmósfera de nitrógeno.

ES 2 290 887 T3

Ejemplo 2

Ácido *cis* y *trans*-3-[4-(2,5-difluorofenil)-4-hidroxiciclohexil]propanoico

5 Procedimiento 1

Se diluyó *N,N,N,N*-tetrametiletilendiamina (8,8 ml, 57,8 mmol) con THF (70 ml) y se purgó con N₂ (3 x) antes de enfriar a -70°C. Después se añadió gota a gota *n*-butillitio (25,2 ml, 57,8 mmol) manteniendo la temperatura por debajo de -60°C. Después de envejecer 10 minutos a -65°C, se añadió gota a gota 1,4-difluorobenceno (6 g, 5,4 ml, 10 52,6 mmol), manteniendo la temperatura por debajo de -60°C, y la solución resultante se envejeció a -60°C durante 90 minutos.

En un recipiente diferente, se purgó ácido 3-(4-oxo-ciclohexil)propanoico (5,38 g, 31,6 mmol) en THF (80 ml) con N₂ (3x) antes de enfriar a -65°C. Se añadió gota a gota cloruro de isopropilmagnesio (2 M en THF) (15,5 ml, 15 31,0 mmol) durante 30 min. manteniendo la temperatura por debajo de -60°C. La solución resultante se calentó a -10°C, después se añadió lentamente a la solución de arillitio preparada anteriormente, manteniendo la temperatura por debajo de -60°C. Después de la adición completa, la temperatura se dejó calentar a -20°C lentamente. Se inactivó la suspensión espesa por la adición gota a gota de ácido acético (6 ml, 104 mmol) por debajo de 0°C y se dejó calentar a temperatura ambiente. Se cargó HCl 2 M (140 ml) a la mezcla de reacción seguido de tolueno (140 ml). Las fases se 20 cortaron y la fase orgánica se lavó con H₂O (1 x 100 ml).

La evaporación al vacío a sequedad produjo ~13 g de producto en bruto. Éste se volvió a disolver en tolueno (45 ml) a 80°C, después se dejó enfriar a 45°C y se sembró, momento en que se formó un lecho de siembra. Se añadió gota a gota heptano (45 ml) durante 30 min. a 45°C, después la suspensión se dejó enfriar a temperatura ambiente. 25 Después de 19 horas, la suspensión se filtró, se lavó con heptano:tolueno 2:1 (15 ml), después heptano (15 ml) y se secó al vacío a 50°C.

Procedimiento 2

30 Se diluyó 1-bromo-2,5-difluorobenceno (157,3 g, 0,815 mol) con THF (500 ml) y se purgó con N₂ (3 x) antes de enfriar a -30°C. Después se añadió gota a gota cloruro de isopropilmagnesio (2,0 M en THF) (400 ml, 0,80 mol) manteniendo a temperatura por debajo de -10°C. La solución opaca resultante de 2,5-difluorofenilmagnesio de Grignard se envejeció 1,0 h a -10°C.

35 En un recipiente diferente, se purgó ácido 3-(4-oxo-ciclohexil)-propiónico (85,1 g, 0,50 mol) en THF (1000 ml) con N₂ (3x) antes de enfriar a -58°C. Se añadió gota a gota cloruro de isopropilmagnesio (2,0 M en THF) (240 ml, 0,48 mol) manteniendo a temperatura por debajo de -55°C. La solución resultante se envejeció durante 0,5 h de -55 a -50°C, después se calentó a -30°C en 15 min. y se mantuvo a esta temperatura 0,5 h adicionales. Esta solución se añadió lentamente a la solución de difluorofenilmagnesio de Grignard enfriada a -30°C, de modo que la temperatura 40 permaneciera en el intervalo de -30 a -20°C. La suspensión espesa resultante se envejeció durante 0,75 h por debajo de -10°C. La mezcla se inactivó con ácido acético (86 ml, 1,50 mol) por debajo de 5°C, se calentó a 10°C, después se trató con HCl 1 M (750 ml) y tolueno (750 ml), se envejeció a 25°C durante 10 min. y después se cortaron las fases. La fase orgánica se lavó con H₂O (1 x 1250 ml) y después se extrajo con NaOH 1 M (1250 ml). La fase de NaOH se agitó con tolueno (1500 ml) antes de que se cargara HCl 2 M (700 ml) a 22°C y la mezcla se agitó durante 5 min. La 45 fase de tolueno se lavó con H₂O (2 x 1000 ml), después se filtró y se evaporó al vacío a sequedad. El producto en bruto se purificó como se ha descrito en el procedimiento uno.

Ejemplo 3

50 Ácido *cis*- y *trans*-3-[4-(4-clorofenil)tio-4-(2,5-difluorofenil)ciclohexil]propanoico

Se enfrió 4-clorobencenotiol (15,67 g, 108 mmol) en diclorometano (46 ml) en atmósfera de nitrógeno a -15°C y se trató con trifluoruro dietileterato de boro (14,3 g, 101 mmol). Se añadió lentamente una solución de la mezcla de carbinol del Ejemplo 2 (22 g, 77 mmol) en diclorometano (245 ml), manteniendo la temperatura en el intervalo entre 55 -9 y -15°C. Después de agitar dos horas adicionales, el disolvente se evaporó, se reemplazó con acetonitrilo, y éste también se evaporó. El residuo se suspendió con acetonitrilo (30 ml) y se añadió agua (100 ml). El sólido resultante se filtró, se lavó con agua, se secó a 40°C al vacío y se recrystalizó en heptano. El análisis por HPLC indicó una mezcla 1:1 de isómeros *cis* y *trans*.

60 Ejemplo 4

Ácido *cis*-3-[4-(4-clorofenil)tio-4-(2,5-difluorofenil)ciclohexil]propanoico

65 El producto del Ejemplo 2 (100 mg) y 4-clorotiofenol (70 mg) se añadieron a una mezcla de hexafluoropropan-2-ol (0,5 ml) y FC-75 (0,5 ml), seguido de ácido triflico (8 µl). La suspensión resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente, después se filtró. El análisis por HPLC del producto sólido indicó que se había obtenido una mezcla del 98,5% del isómero *cis* y el 1,5% del isómero *trans*.

ES 2 290 887 T3

Ejemplo 5

Ácido cis-3-[4-(4-clorofenil)tio-4-(2,5-difluorofenil)ciclohexil]propanoico

5 A una mezcla agitada de 4-clorotiofenol (65,0 g, 0,449 mol) y ácido metanosulfónico (1,07 l) en atmósfera de nitrógeno se le añadió lentamente agua (118 ml), con refrigeración para mantener a temperatura de 30-40°C. El carbinol del Ejemplo 2 (106,8 g, 0,374 mol) se añadió en una única porción, entonces, después de 10 minutos se añadió 1 g de *cis*-sulfuro purificado como semilla. La mezcla se agitó durante una noche a 36-42°C, se enfrió, y se diluyó lentamente con agua (1,07 l) con refrigeración continuada para mantener una temperatura de 22-39°C. Después de envejecer 30 minutos adicionales, el sólido blanco se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó a 40°C al vacío. El producto en bruto se suspendió con acetonitrilo (aproximadamente 300 ml por 100 g de producto), se calentó a reflujo hasta que se completó la disolución, después se dejó enfriar. El material cristalino resultante se recogió, se lavó con acetonitrilo adicional y se secó a 40°C al vacío. La pureza final se comprobó que era del 98,7% en peso.

15 Ejemplo 6

Ácido cis-3-[4-(4-clorofenil)sulfonyl-4-(2,5-difluorofenil)ciclohexil]propanoico

20 El producto del Ejemplo 5 (5,0 g, 12,17 mmol) en ácido acético (50 ml) se trató gota a gota a 50°C con peróxido de hidrógeno (27,5% en peso, 4,07 ml, 36,5 mmol) y la mezcla se mantuvo a 55-60°C durante 4,75 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió gota a gota agua (100 ml) y la suspensión resultante se agitó 1 hora adicional. El producto se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó a 40°C al vacío.

Ejemplo 7

25 *Ácido cis-3-[4-(4-clorofenil)sulfonyl-4-(2,5-difluorofenil)ciclohexil]propanoico, sal sódica*

30 El producto del Ejemplo 6 (100 g, 0,226 mol) en isopropanol (2 l) a 45°C se trató con hidróxido sódico acuoso 2 M (112 ml). La solución resultante se destiló a presión atmosférica, retirando 1 l de destilado. Se añadió isopropanol reciente (1 l) y se repitió la destilación. Después de añadir isopropanol reciente adicional (1 l) y repetir la destilación de nuevo, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se envejeció 1 hora adicional. El producto se recogió por filtración, se lavó con isopropanol y se secó a 40°C al vacío.

Ejemplo 8

35 *Ácido [4-(2,5-difluorofenil)ciclohex-3-enil]propanoico*

40 Se añadió ácido trifluoroacético (6,8 ml, 87,9 mmol) a una solución del producto del Ejemplo 2 (2,5 g, 8,79 mmol) en diclorometano (40 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se repartió entre agua (50 ml) e IPAc (150 ml). Las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El residuo se recrystalizó en IPAc, y se secó a 40°C al vacío.

45

50

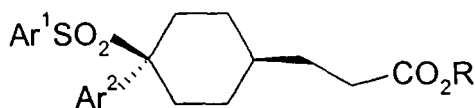
55

60

65

REIVINDICACIONES

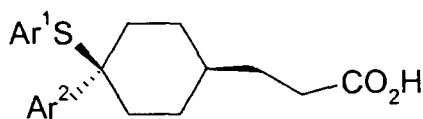
1. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (1):



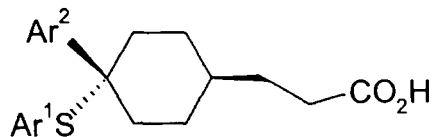
(1)

en la que R representa H o un metal alcalino, Ar¹ representa 4-clorofenilo y Ar² representa 2,5-difluorofenilo; que comprende las etapas de:

(a) agitar una mezcla de un *cis*-sulfuro de fórmula (2) y un *trans*-sulfuro de fórmula (3):



(2)



(3)

con 4-clorobencenotiol en un medio ácido en el que dicha mezcla de sulfuros es parcialmente soluble, causando la cristalización preferente del *cis*-sulfuro de fórmula (2);

(b) recoger el *cis*-sulfuro de fórmula (2);

(c) oxidar el *cis*-sulfuro de fórmula (2) a la correspondiente sulfona; y opcionalmente

(d) neutralizar el producto de la etapa (c) con álcali.

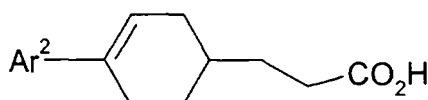
2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho medio ácido comprende un ácido seleccionado entre ácido trifluoroacético y ácidos alquil C₁₋₄-sulfónicos en los que uno o más de los átomos de carbono pueden estar opcionalmente perfluorados.

3. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el ácido es ácido trifluoroacético, ácido trifluorometanosulfónico o ácido metanosulfónico.

4. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, en el que dicho medio ácido comprende adicionalmente un disolvente seleccionado entre *n*-heptano, metilciclohexano, trifluoroetanol, hexafluorobenceno, trifluorotolueno, hexafluoropropan-2-ol, acetonitrilo y mezclas de los mismos.

5. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el medio ácido es ácido metanosulfónico que contiene de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 15% de agua en volumen.

6. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la mezcla de *cis*-sulfuro de fórmula (2) y *trans*-sulfuro de fórmula (3) se genera por reacción de 4-clorobencenotiol con una olefina de fórmula (4):

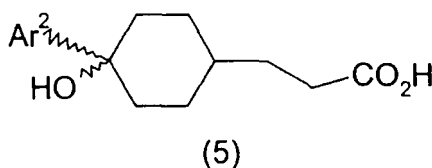


(4)

en la que Ar² representa 2,5-difluorofenilo,

realizándose dicha reacción en el medio ácido usado en la etapa (a) de dicho procedimiento.

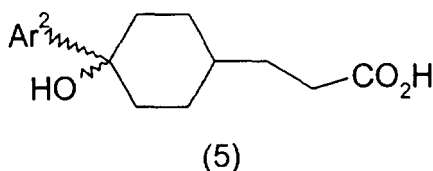
7. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la mezcla de *cis*-sulfuro de fórmula (2) y *trans*-sulfuro de fórmula (3) se genera por reacción de 4-clorobenzenotiol con un carbinol de fórmula (5):



en la que Ar² representa 2,5-difluorofenilo,

15 realizándose dicha reacción en presencia de un ácido de Lewis, y aislándose la mezcla de sulfuros antes de realizar la etapa (a) de dicho procedimiento.

8. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la mezcla de *cis*-sulfuro de fórmula (2) y *trans*-sulfuro de fórmula (3) se genera por reacción de 4-clorobenzenotiol con un carbinol de fórmula (5):



30 en la que Ar² representa 2,5-difluorofenilo,

realizándose dicha reacción en el medio ácido usado en la etapa (a) de dicho procedimiento.

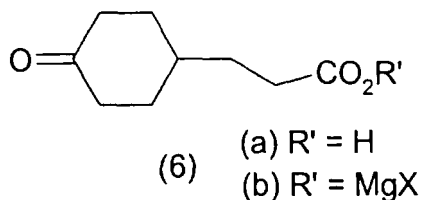
35 9. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6 o la reivindicación 8, en el que el medio ácido comprende un ácido y hexafluoropropan-2-ol junto con un co-disolvente seleccionado entre perfluorohexano y 2-butiltetrahydrofurano perfluorado.

10. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el ácido es ácido trifluorometanosulfónico.

40 11. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6 o reivindicación 8, en el que el medio ácido es ácido metanosulfónico que contiene de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 15% de agua en volumen.

12. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7 o reivindicación 8, en el que el carbinol de fórmula (5) se prepara por:

(a) conversión de ácido carboxílico (6a) en la sal de magnesio (6b):



(b) reacción de (6b) con Ar²-M'; y

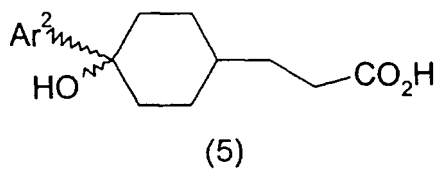
60 (c) tratamiento del producto resultante con ácido;

en la que M' representa Li, MgX o CeX₂;

65 X representa Cl, Br o I; y

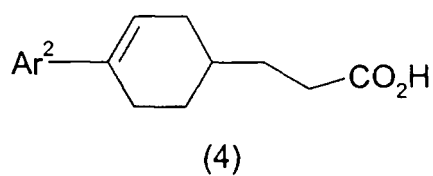
Ar² representa 2,5-difluorofenilo.

13. El compuesto de fórmula (5):



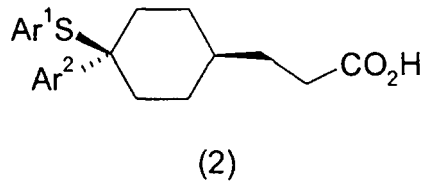
en la que Ar² es 2,5-difluorofenilo.

14. El compuesto de fórmula (4):



en la que Ar² es 2,5-difluorofenilo.

15. El compuesto de fórmula (2):



en la que Ar¹ es 4-clorofenilo y Ar² es 2,5-difluorofenilo.