(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 348 342**

(51) Int. Cl.:
C07C 51/15 (2006.01)
C07C 67/39 (2006.01)
C07C 59/19 (2006.01)
C07C 69/72 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Número de solicitud europea: **07834772 .1**
(96) Fecha de presentación : **16.10.2007**
(97) Número de publicación de la solicitud: **2076482**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **08.07.2009**

(54) Título: **Procedimiento para la producción de α-ceto ácidos y ésteres de los mismos.**

(30) Prioridad: **17.10.2006 NO 20064703**
18.05.2007 NO 20072536

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
03.12.2010

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
03.12.2010

(73) Titular/es: **GE Healthcare AS.**
Intellectual Property Department
P.O. Box 4220, Nydalen Nycoveien 1-2
0401 Oslo, NO

(72) Inventor/es: **Engell, Torgrim y**
Gløgard, Christian

(74) Agente: **Carpintero López, Mario**

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).

Venta de fascículos: Oficina Española de Patentes y Marcas. Pº de la Castellana, 75 – 28071 Madrid

Descripción

La invención se refiere a un procedimiento para la producción de α-ceto ácidos y ésteres de los mismos, en particular a un procedimiento para producir $^{13}C_1$-α-ceto ácidos y ésteres de los mismos, es decir α-ceto ácidos y ésteres de los mismos que están enriquecidos con ^{13}C en el átomo C1 (átomo carboxilo). Más particularmente, la invención se refiere a un procedimiento para producir ácido pirúvico y ésteres del mismo, en particular $^{13}C_1$-ácido pirúvico y ésteres del mismo.

Los α-ceto ácidos y derivados de los mismos juegan papeles importantes no sólo en la síntesis orgánica, sino también en productos naturales biológicamente activos. El ácido pirúvico y derivados del mismo, especialmente las sales de ácido pirúvico, es decir, piruvatos, son intermedios importantes hallados en la ruta del metabolismo de carbohidratos dentro del cuerpo vivo. Para obtener una compresión sobre esta ruta metabólica, puede usarse piruvato enriquecido con isótopos con ^{13}C para detectar metabolitos generados en el cuerpo vivo mediante RMN ^{13}C.

Además, puede usarse ^{13}C-piruvato hiperpolarizado como agente de formación de imágenes por resonancia magnética (RM) (IRM) para estudio por RM *in vivo* de procesos metabólicos en el cuerpo humano. El término “hiperpolarizado” denota una polarización nuclear mejorada de los núcleos ^{13}C presentes en la molécula de piruvato. Tras la mejora de la polarización nuclear de los núcleos de ^{13}C, la diferencia de población entre los estados de espín nuclear excitado y en reposo de estos núcleos aumenta significativamente y de ese modo la intensidad de señal de RM se amplifica por un factor de cien y más. Cuando se usa un ^{13}C-piruvato hiperpolarizado, esencialmente no habrá interferencia de señales de fondo puesto que la abundancia natural de ^{13}C es insignificante y así pues el contraste de imagen será ventajosamente alto. El ^{13}C-piruvato hiperpolarizado puede usarse, por ejemplo, como un agente de formación de imágenes por RM para la formación de imágenes de tumores *in vivo* como se describe con detalle en el documento WO-A-2006/011810 y en el documento WO-A-2006/011809, y para evaluar la viabilidad de tejido miocárdico mediante formación de imágenes por RM como se describe con detalle en el documento WO-A-2006/054903. El ^{13}C-piruvato hiperpolarizado se produce, por ejemplo, por polarización nuclear dinámica (PND) de ^{13}C-ácido pirúvico con posterior conversión en ^{13}C-piruvato o mediante el uso directo de ^{13}C-piruvato en el procedimiento de PND. La producción de ^{13}C-piruvato hiperpolarizado se describe con detalle en el documento WO-A-2006/011809.

En el cuerpo, el piruvato se convierte (metaboliza) en diferentes compuestos: su transaminación da como resultado alanina, mediante descarboxilación oxidativa, el piruvato se convierte en acetil-CoA y dióxido de carbono (que adicionalmente se convierte en bicarbonato),

la reducción de piruvato da como resultado lactato y su carboxilación, oxolacetato.

El ^{13}C-piruvato hiperpolarizado, es decir, piruvato que está enriquecido con isótopos en el átomo C_1 (átomo carboxilo) es de máximo interés para usarlo como agente de formación de imágenes por RM puesto que tiene una relajación T_1 larga en sangre humana completa (42 s. a 37ºC), lo que permite controlar a tiempo real y detectar por RM su conversión a ^{13}C-lactato hiperpolarizado, ^{13}C-bicarbonato hiperpolarizado y ^{13}C-alanina hiperpolarizada.

Se conocen varios procedimientos para la producción de ácido pirúvico en la técnica que pueden dividirse extensamente en procedimientos que implican el uso de microorganismos o enzimas y síntesis química.

Un ejemplo de un procedimiento basado en enzimas para la producción de ácido pirúvico es la oxidación enzimática de ácido láctico, como se describe, por ejemplo, en el documento WO-A-95/00656. Con frecuencia, la oxidación enzimática da como resultado productos secundarios a medida que se produce peróxido de hidrógeno durante dicha oxidación enzimática. Además, una ampliación de procesos enzimáticos a un nivel de procedimiento industrial es, con frecuencia, problemática o imposible. Se describen ejemplos de procedimientos que implican el uso de microorganismos para la producción de ácido pirúvico, por ejemplo, en el documento EP-A-313 850. Una desventaja de estos procedimientos de producción microbiológica es que, con frecuencia, es difícil y consume tiempo separar, aislar y purificar el ácido pirúvico de las mezclas de reacción complejas, por ejemplo, formar caldos de fermentación complejos.

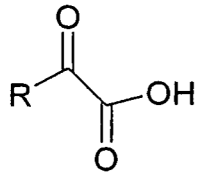
Los ejemplos de síntesis química para la producción de ácido pirúvico se basan ampliamente en la oxidación de diversos materiales de partida, tales como propilenglicol (como se describe en el documento EP-A-337 246), hidroxiacetona (descrito en el documento US-A-4 247 716) o ácido láctico (véase por ejemplo el documento JP-A-8183753). Sin embargo, para la producción de ^{14}C- o ^{13}C-ácido pirúvico, se prefiere bastante el uso de un material de partida enriquecido con isótopos disponible en el mercado o un material de partida enriquecido con isótopos que puede obtenerse mediante una síntesis química sencilla.

S. Anker, J. Biol. Chem 176, 1948, 133-1335 describe la síntesis de ácido pirúvico enriquecido con 2-^{14}C que se obtiene mediante el uso para sintetizar 1-^{14}C-acetato de potasio a partir de carbonato de bario enriquecido con ^{14}C, convertirlo en 1-^{14}C-bromuro de acetilo y posteriormente hacerlo reaccionar con cianuro cuproso para dar 1-^{14}C-cianuro de acetilo. El cianuro de acetilo reacciona con 2-^{14}C-piruvamida, que después se hidroliza para dar 2-^{14}C-ácido pirúvico. El uso de cianuro cuproso enriquecido con isótopos y bromuro de acetilo permite la síntesis de un ácido pirúvico que está enriquecido con isótopos en el átomo C1; sin embargo, el uso de cianuros tóxicos limita la aplicación de este procedimiento para la síntesis

de baja escala de ácido pirúvico marcado con C1/C2.

Sorprendentemente, los inventores han descubierto ahora un procedimiento para producir ácido pirúvico y ácido pirúvico que está enriquecido con ^{13}C en el átomo C1 con excelente pureza y alto rendimiento. Dicho procedimiento es generalmente útil para producir α-ceto ácidos y ésteres de los mismos, en particular α-ceto ácidos y ésteres de los mismos que están enriquecidos con ^{13}C en el átomo C1.

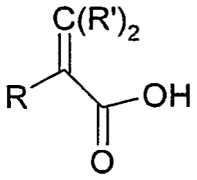
Por lo tanto, la invención proporciona un procedimiento para producir un α-ceto ácido de fórmula (I) o un éster del mismo



(I)

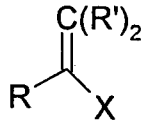
en la que R es un grupo alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada o fenilo o bencilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo o carboxilo, comprendiendo dicho procedimiento:

a) obtener un compuesto de fórmula (II)



(II)

en la que R es como se ha definido anteriormente y R' es igual o diferente y representa H o alquilo C_1-C_3 de cadena lineal o ramificada, por carboxilación de un compuesto de fórmula (III)



(III)

en la que R y R' son como se han definido anteriormente y X es Cl, Br o I;

b) opcionalmente convertir el compuesto de fórmula (II) en un éster;

c) oxidar el compuesto de fórmula (II) o el éster del mismo para obtener un α-ceto ácido de fórmula (I) o un éster del mismo; y

d) si se obtuvo un éster del α-ceto ácido de fórmula (I) en la etapa c), opcionalmente convertir el éster en un α-ceto ácido.

El término "carboxilación" representa una reacción química en la que un grupo ácido

carboxílico se introduce en un sustrato. En el procedimiento de la invención, dicho sustrato es un compuesto de fórmula (III).

El α-ceto ácido de fórmula (I) puede obtenerse por el procedimiento de la invención en forma del ácido libre o en forma de una sal. A modo de ejemplo, el procedimiento de la invención puede usarse para producir ácido pirúvico y dicho ácido pirúvico puede obtenerse en forma del ácido libre o en forma de una sal, es decir, un piruvato, por ejemplo, un piruvato sódico. La forma que se obtenga dependerá del procedimiento de tratamiento del producto de reacción en bruto obtenido en la etapa c) y dichos procedimientos de tratamiento se analizarán más adelante en la solicitud. En lo sucesivo en el presente documento, y a menos que se indique otra cosa, el término "α-ceto ácido" representa el α-ceto ácido libre y sales del α-ceto ácido. Por lo tanto, a modo de ejemplo, el término "ácido pirúvico" representa el ácido libre y la sal del ácido pirúvico, es decir, piruvatos.

En el procedimiento mencionado anteriormente, R' es igual o diferente y representa H o metilo, etilo, n-propilo o isopropilo. La expresión "igual o diferente" significa que cada uno de los dos grupos R' en las fórmulas (II) y (III) son entidades químicas diferentes o que los dos grupos R' en las fórmulas (II) y (III) son entidades químicas idénticas. A modo de ejemplo, si los dos grupos R' en la fórmula (II) son metilo, R' es igual. Si un grupo R' en la fórmula (II) es H y un grupo R' en la fórmula (II) es metilo, R' es diferente.

En una realización preferida, R' es igual y representa H. En otra realización preferida, R' es diferente y representa H y metilo. Las realizaciones en las que R' es metilo, etilo, n-propilo o isopropilo pueden facilitar la oxidación en la etapa c) en comparación con las realizaciones en las que R' es H.

En una realización preferida del procedimiento de la invención, R es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo o terc-butilo. En una realización preferida adicional, R es fenilo o bencilo. En una realización preferida adicional de la invención, R está sustituido con uno o más grupos hidroxilo o carboxilo, y es preferentemente CH_2-COOH, CH_2-CH_2-COOH, CH_2-$(CH_2)_2$-COOH, CH_2-$(CH_2)_3$-COOH o CHOH-$(CHOH)_2$-CH_2OH. En una realización aún más preferida, R es metilo.

En una realización preferida adicional, el procedimiento de la invención se usa para producir $^{13}C_1$-α-ceto ácidos o ésteres de los mismos, es decir α-ceto ácidos o ésteres de los mismos que están enriquecidos con ^{13}C en el átomo C1 (átomo carboxilo). El enriquecimiento con ^{13}C de los α-ceto ácidos o ésteres de los mismos producidos por el procedimiento de la invención es preferentemente de al menos el 75%, más preferentemente al menos el 80% y en especial preferentemente al menos el 90%, prefiriéndose aún más un enriquecimiento isotópico por encima del 90%. De forma ideal, el enriquecimiento es del 100%.

Los α-ceto ácidos preferidos o ésteres de los mismos - tanto enriquecidos con $^{13}C_1$ como no enriquecidos con $^{13}C_1$ - que pueden producirse de acuerdo con el procedimiento de la invención son ácido fenilglioxílico o ésteres del mismo, ácido fenilpirúvico o ésteres del mismo, ácido 2-oxopropanoico, es decir, ácido pirúvico, o ésteres del mismo, ácido 2-oxobutanoico, es decir, ácido α-ceto butírico o ésteres del mismo, ácido 2-oxopentanoico, es decir, ácido α-ceto valérico, o ésteres del mismo, ácido 2-oxo-3-metilbutanoico, es decir, ácido α-ceto isovalérico o ésteres del mismo, ácido 2-oxohexanoico, es decir, ácido α-ceto caproico o ésteres del mismo, ácido 2-oxo-4-metilpentanoico, es decir, ácido α-ceto isocaproico, o ésteres del mismo, ácido 2-oxobutanodioico, es decir, ácido α-ceto succínico, o ésteres del mismo, ácido 2-oxopentanodioico, es decir, ácido α-ceto glutárico, o ésteres del mismo, ácido 2-oxohexanodioico, es decir, ácido α-ceto adípico, o ésteres del mismo, ácido 2-oxoheptanodioico, es decir, ácido α-ceto pimélico, o ésteres del mismo. Otro α-ceto ácido preferido, o ésteres del mismo, que puede producirse de acuerdo con el procedimiento de la invención es ácido 2-oxo-3,4,5,6-tetrahidroxihexanoico, es decir, ácido α-ceto glucónico, o ésteres del mismo.

En una realización aún más preferida, el procedimiento de la invención se usa para producir ácido pirúvico o ésteres del mismo. En una realización más preferida, el procedimiento de la invención se usa para producir $^{13}C_1$-ácido pirúvico o ésteres del mismo.

Si se produce un α-ceto ácido éster por el procedimiento de la invención, dicho éster puede ser cualquier tipo de éster orgánico. Son ésteres preferidos ésteres metílicos, ésteres etílicos, ésteres isopropílicos, ésteres terc-butílicos y ésteres bencílicos, y son ésteres aún más preferidos ésteres metílicos.

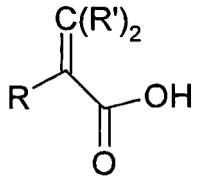
Los α-ceto ácidos o ésteres de los mismos obtenidos por el procedimiento de la invención pueden transformarse adicionalmente en derivados, por ejemplo, convertirse en α-ceto amidas o en sales de α-ceto ácidos por procedimientos conocidos en la técnica. Preferentemente, el procedimiento se usa para producir ácido pirúvico, más preferentemente $^{13}C_1$-ácido pirúvico, y el $^{13}C_1$-ácido pirúvico obtenido se convierte en una sal, es decir, un $^{13}C_1$-piruvato. Esto se realiza preferentemente usando procedimiento de tratamiento en la etapa c) del procedimiento de la invención por el cual se obtiene la sal, es decir, el $^{13}C_1$-piruvato.

Son sales preferidas los $^{13}C_1$-piruvatos que comprenden un catión inorgánico del grupo que consiste en NH_4^+, K^+, Rb^+, Cs^+, Ca^{2+}, Sr^{2+} y Ba^{2+}, preferentemente NH_4^+, K^+, Rb^+ o Cs^+, más preferentemente K^+, Rb^+, Cs^+ y aún más preferentemente Cs^+, como se describe con detalle en la Solicitud de Patente Internacional Nº PCT/NO07/00109. Dichas sales se usan preferentemente para la producción de $^{13}C_1$-piruvato hiperpolarizado por el procedimiento de PND. Las sales mencionadas anteriormente se obtienen preferentemente usando un

procedimiento de tratamiento en la etapa c) del procedimiento de la invención por el que se obtienen estas sales.

Adicionalmente, se prefieren $^{13}C_1$-piruvatos de una amina orgánica o compuesto amino, preferentemente TRIS-$^{13}C_1$-piruvato o meglumina-$^{13}C_1$-piruvato, como se describe con detalle en la Solicitud de Patente Internacional Nº PCT/NO06/00481. De nuevo, estas sales se usan preferentemente para la producción de $^{13}C_1$-piruvato hiperpolarizado por el procedimiento de PND. Las sales mencionadas anteriormente se obtienen preferentemente mediante la producción de ^{13}C-ácido pirúvico de acuerdo con el procedimiento de la invención y convirtiendo dicho ^{13}C-ácido pirúvico en las sales mencionadas anteriormente.

En la etapa a) del procedimiento de la invención, un compuesto de fórmula (II)



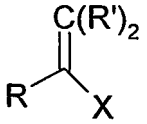
(II)

en la que

R es un grupo alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada o fenilo o bencilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo o carboxilo; y

R' es igual o diferente y representa H o alquilo C_1-C_3 de cadena lineal o ramificada

se obtiene por carboxilación de un compuesto de fórmula (III)



(III)

en la que R y R' son como se han definido anteriormente y X es Br, Cl o I.

Si se usan compuestos de fórmula (III) en la etapa a), en la que R contiene grupos hidroxilo o carboxilo, dichos grupos preferentemente están protegidos, por ejemplo, con grupos de protección adecuados conocidos en la técnica. Por ejemplo, los grupos hidroxilo pueden estar protegidos en forma de silil éteres, obtenidos a partir de la reacción del grupo hidroxilo libre con compuestos de tipo cloruro de terc-butildimetilsililo o cloruro de trimetilsililo. Los grupos carboxilo pueden estar protegidos en forma de oxazolinas u orto-ésteres. El primero puede producirse por reacción del grupo carboxilo libre o el cloruro de ácido del mismo con 2-amino-2-metil-1-propanol y posterior reacción con cloruro de tionilo. El último puede sintetizarse por reacción del cloruro de ácido con 3-metil-3-hidroximetiloxetano y posterior reacción con boro trifluoro etil éter.

Los compuestos de fórmula (III) son compuestos disponibles en el mercado y pueden usarse varios procedimientos conocidos en la técnica para realizar la carboxilación de compuestos de fórmula (III) para obtener compuestos de fórmula (II). En una realización, la inserción catalítica de CO da como resultado compuestos de fórmula (II). La inserción catalítica de CO puede realizarse de la siguiente manera: se disuelven compuestos de fórmula (III), preferentemente compuestos de fórmula (III) en la que X es Br o I, en un disolvente adecuado, y se añaden en porciones a una solución de hidróxido sódico y un catalizador, por ejemplo, cianuro de níquel y bromuro de cetiltrimetilamonio en un disolvente adecuado en una atmósfera de CO. El procedimiento se describe, por ejemplo, en H. Alper y col., Tetrahedron Lett. Vol. 30, (20), 1989, 2615-2616. El producto de reacción en bruto puede purificarse, o no, antes de la etapa b) o c) del procedimiento de acuerdo con la invención. Si el producto de reacción en bruto se purifica, dicho producto de reacción en bruto preferentemente se destila o se cristaliza. Para obtener compuestos de fórmula (II) que están enriquecidos con $^{13}C_1$ - dichos compuestos de fórmula (II) enriquecidos con $^{13}C_1$ son necesarios como intermedios si se usa el procedimiento de la invención para producir α-ceto ácidos enriquecidos con $^{13}C_1$ o ésteres de los mismos - se usa ^{13}CO, que es un compuesto disponible en el mercado, en el procedimiento que se ha descrito anteriormente.

En una realización más preferida, la carboxilación se realiza por litiación de compuestos de fórmula (III) y posterior reacción con CO_2. En resumen, los compuestos de fórmula (III), preferentemente compuestos de fórmula (III) en la que X es Br o I, se disuelven en un disolvente aprótico polar, tal como tetrahidrofurano (THF) y se enfrían a una temperatura inferior a 0ºC. Se añade un reactivo de organolitio, tal como, por ejemplo, t-BuLi, en un disolvente adecuado, y la mezcla se agita para generar un derivado de litio del compuesto de fórmula (III), por ejemplo, un compuesto de fórmula (III) en la que X es Li. El procedimiento se describe, por ejemplo, en C. Wang y col., J. Org. Chem 2005, 70, 5150-5156 o D. Jeffery y col., Org. Lett 7, (8), 2005, 1581-1584. Después, la mezcla de reacción se hace reaccionar con CO_2 y libera la función carboxilo, por ejemplo, por extracción con disolventes orgánicos adecuados, tales como diclorometano, o por destilación, produciendo los compuestos de fórmula (II). El producto de reacción en bruto puede purificarse, o no, antes de la etapa b) o c) del procedimiento de acuerdo con la invención. Si el producto de reacción en bruto se purifica, dicho producto de reacción en bruto preferentemente se destila o se cristaliza. Para obtener compuestos enriquecidos con $^{13}C_1$ de fórmula (II), se usa $^{13}CO_2$, que es un compuesto disponible en el mercado, en el procedimiento que se ha descrito anteriormente. Puede usarse cualquier tipo de CO_2 en la reacción. Si la reacción se realiza a baja escala, puede usarse CO_2 sólido. Sin embargo, para reacciones a gran escala y para reacciones en las que se usa $^{13}CO_2$,

se prefiere usar CO_2 gaseoso o CO_2 supercrítico, ya que es posible recircular el CO_2 no usado, especialmente en un proceso continuo.

En una realización aún más preferida, la carboxilación se realiza por una reacción de Grignard. En resumen, se genera un reactivo de Grignard a partir de un compuesto de fórmula (III), preferentemente un compuesto de fórmula (III) en la que X es Br, y magnesio en un disolvente adecuado, tal como THF, y después el reactivo de Grignard se hace reaccionar con CO_2. La liberación de la función carboxilo como se ha descrito en el párrafo anterior produce los compuestos de fórmula (II). Se describe una reacción similar, por ejemplo, en M. Matarrese y col., Applied Radiation and Isotopes 57, 2002, 675-679. El producto de reacción en bruto puede purificarse, o no, antes de la etapa b) o c) del procedimiento de acuerdo con la invención. Si el producto de reacción en bruto se purifica, dicho producto de reacción en bruto preferentemente se destila o se cristaliza. Para obtener compuestos enriquecidos con $^{13}C_1$ de fórmula (II), se usa $^{13}CO_2$, que es un compuesto disponible en el mercado, en el procedimiento que se ha descrito anteriormente. Puede usarse cualquier tipo de CO_2 en la reacción. Si la reacción se realiza a baja escala, puede usarse CO_2 sólido. Sin embargo, para reacciones a gran escala y para reacciones en las que se usa $^{13}CO_2$, se prefiere usar CO_2 gaseoso o CO_2 supercrítico, ya que es posible recircular el CO_2 no usado, especialmente en un proceso continuo.

En una realización preferida de la reacción descrita en el párrafo anterior, dicha reacción se realiza en un microrreactor, por ejemplo, un microrreactor de tipo sistema de reacción de microcanal, en el que el microcanal está revestido con una fina película del reactivo de Grignard, o en el que el reactivo de Grignard está inmovilizado en el interior de una columna cargada con un material inerte adecuado para adsorber el reactivo de Grignard. Preferentemente, el microrreactor se lava abundantemente con un gas inerte, tal como argón o nitrógeno, antes de que se pase abundantemente gas dióxido de carbono a su través. Con este procedimiento, el exceso de dióxido de carbono puede recuperarse corriente abajo y reutilizarse, lo cual es, por supuesto, especialmente importante si se usa $^{13}CO_2$. La función carboxilo puede liberarse y el compuesto de fórmula (II) puede recuperarse del microrreactor por lavado abundante del reactor, por ejemplo, con una solución acuosa básica (con o sin la adición de un disolvente orgánico). Como alternativa, el éster de un compuesto de fórmula (II) puede obtenerse por lavado abundante del reactor con un alcohol, por ejemplo etanol.

En otra realización preferida, la reacción descrita anteriormente se realiza en un sistema de microrreactor continuo en el que se mezcla una solución de reactivo Grignard con un flujo de CO_2 en el interior de un sistema de microrreactor continuo. Usando técnicas y herramientas de supervisión, por ejemplo, Process Analytical Tool (PAT), puede obtenerse una

condición de estado estable al final del reactor, por ejemplo, regulando el flujo de CO_2 en el reactor para ajustar el consumo de reactivos y, de esta manera, garantizar el uso más eficiente posible de dichos reactivos.

En la etapa b) del procedimiento de la invención, los compuestos de fórmula (II) obtenidos en la etapa a) se convierten opcionalmente en ésteres. La conversión de ácidos carboxílicos en ésteres, la denominada esterificación, es un procedimiento bien conocido en la técnica en el que se hace reaccionar un ácido carboxílico con un alcohol en presencia de protones. El producto de reacción en bruto puede usarse en la etapa c). En una realización preferida, los ésteres metílicos de los compuestos de fórmula (II) se preparan por reacción de los compuestos de fórmula (II) con metanol.

En la etapa c) del procedimiento de la invención, los compuestos de fórmula (II) o ésteres de los mismos se oxidan para obtener los α-ceto ácidos de fórmula (I) o ésteres de los mismos. Varios procedimientos conocidos en la técnica son adecuados para oxidar los compuestos de fórmula (II) o ésteres de los mismos.

Adecuadamente, los compuestos de fórmula (II) en forma de sus ésteres pueden oxidarse con peróxido de hidrógeno en presencia de catalizadores de cromio. En resumen, se añaden CrO_3, trimetilamina, peróxido de hidrógeno y el compuesto de fórmula (II) en forma de su éster en acetonitrilo y se calientan para obtener un éster de α-ceto ácido de fórmula (I). El procedimiento se describe, por ejemplo, en M. Inoue y col., Chemistry Letters 1989, 99-100.

Como alternativa, los compuestos de fórmula (II) en forma de sus ésteres pueden oxidarse usando oxígeno molecular y un catalizador de rutenio. En resumen, se burbujea oxígeno a través de una mezcla de RuO_2, acetona, ácido piromelítico y acetaldehído, y se añade una solución de un compuesto de fórmula (II) en forma de su éster en acetona. La mezcla se agita en una atmósfera de oxígeno y se inactiva con carbonato sódico para obtener un α-ceto ácido de fórmula (I). El procedimiento se describe en K. Kaneda y col., Chem. Commun. 1990, 1467-1468.

En una realización preferida, los compuestos de fórmula (II) o ésteres de los mismos se oxidan por ozonólisis. En resumen, la ozonólisis se realiza en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, diclorometano o metanol, a temperatura moderada o a bajas temperaturas. En una realización más preferida, los compuestos de fórmula (II) se usan como material de partida para la ozonólisis. La ozonólisis se describe, por ejemplo, en Y. Hon y col., Tetrahedron 60 (2004), 4837-4860, en T. Chan y col., J. Org. Chem. 60, 1995, 4228-4232 o en S.G. van Ornum y col., Chem. Rev. 2006, 2990-3001.

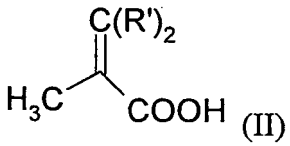
La reacción de ozonólisis puede realizarse en un sistema de microrreactor/sistema de microrreactor continuo como se describe para la reacción de Grignard en la página 15.

Si el producto de reacción de la etapa c) es un éster de un α-ceto ácido de fórmula (I), por ejemplo, debido a que el grupo carboxilo no se había protegido en la oxidación de la etapa c), el α-ceto ácido libre de fórmula (I) puede obtenerse por procedimientos bien conocidos en la técnica, es decir, por hidrólisis catalizada con un ácido o una base.

Si R en la fórmula (I) contiene grupos hidroxilo y/o carboxilo que se protegieron en las etapas de reacción previas, estos grupos de protección se retiran después de la etapa c) o en una etapa d) opcional. En resumen, los grupos hidroxilo protegidos en forma de silil éteres pueden liberarse por reacción con reactivos de fluoruro, tales como fluoruro de tetrabutilamonio o fluoruro de hidrógeno. Los grupos carboxilo protegidos en forma de oxazolinas u orto-ésteres pueden liberarse por reacción con ácidos tales como cloruro ácido.

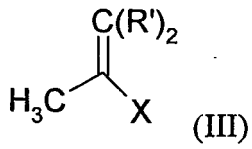
En una realización preferida, la invención proporciona un procedimiento para producir ácido pirúvico o ésteres del mismo, comprendiendo dicho procedimiento:

a) obtener un compuesto de fórmula (II)



(II)

en la que R' es igual o diferente y representa H o alquilo C_1-C_3 de cadena lineal o ramificada por carboxilación de un compuesto de fórmula (III)



(III)

en la que R' es como se ha definido anteriormente y X se selecciona entre Cl, Br o I

b) opcionalmente convertir el compuesto de fórmula (II) en un éster;

c) oxidar el compuesto de fórmula (II) o el éster del mismo para obtener ácido pirúvico o el éster del mismo; y

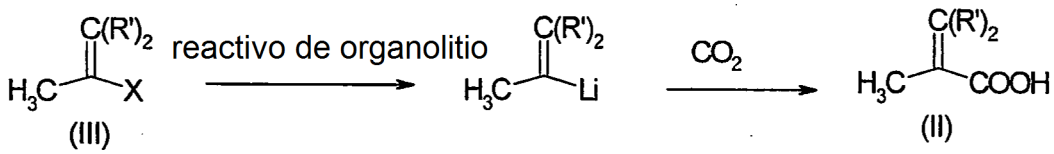
d) si se obtuvo un éster de ácido pirúvico en la etapa c), opcionalmente convertir el éster en ácido pirúvico.

En una realización preferida, R' es igual y representa H. En otra realización preferida, R' es diferente y representa H y metilo.

En una realización más preferida, el compuesto de fórmula (II) de la etapa a) se obtiene por litiación del compuesto de fórmula (III) con reactivos de organolitio, preferentemente reactivos de organolitio tales como n-BuLi, t-BuLi o sec-BuLi/TMEDA. La reacción de litiación se realiza en disolventes adecuados, por ejemplo, un disolvente aprótico tal como

tetrahidrofurano (THF) a bajas temperaturas, por ejemplo a temperaturas de -40ºC e inferiores. Después, el producto de la reacción de litiación se hace reaccionar con CO_2 y se libera de la función carboxilo, por ejemplo, por extracción con disolventes orgánicos adecuados, tales como diclorometano, o por destilación, produciendo los compuestos de fórmula (II). Puede usarse cualquier tipo de CO_2 en la reacción, es decir, CO_2 sólido, CO gaseoso o CO_2 supercrítico. El producto de reacción en bruto puede purificarse, o no, antes de la etapa b) o c) del procedimiento de acuerdo con la invención. Si el producto de reacción en bruto se purifica, dicho producto de reacción en bruto preferentemente se destila.

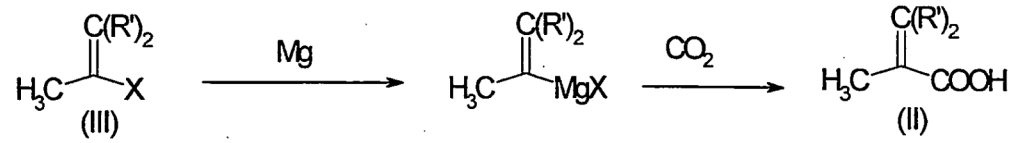
La reacción se muestra en el esquema de reacción 1:



Esquema de reacción 1

En una realización aún más preferida, el compuesto de fórmula (II) de la etapa a) se obtiene por reacción de un compuesto de fórmula (III), preferentemente un compuesto de fórmula (II) en la que X es Br, con magnesio para formar el reactivo de Grignard. La reacción se realiza convenientemente a temperatura ambiente o a una temperatura superior en un disolvente aprótico polar, tal como THF. Después, el reactivo de Grignard se hace reaccionar con CO_2 y se libera de la función carboxilo, por ejemplo, por extracción con disolventes orgánicos adecuados, tales como diclorometano, o por destilación, produciendo los compuestos de fórmula (II). De nuevo, puede usarse cualquier tipo de CO_2 en la reacción. El producto de reacción en bruto puede purificarse, o no, antes de la etapa b) o c) del procedimiento de acuerdo con la invención. Si el producto de reacción en bruto se purifica, dicho producto de reacción en bruto preferentemente se destila.

La reacción se muestra en el esquema de reacción 2:



Esquema de reacción 2

La conversión del compuesto de fórmula (II) en un éster en la etapa b) puede realizarse, o no, dependiendo del procedimiento de oxidación que se elija para la etapa c). En una realización preferida, el procedimiento de oxidación es ozonólisis y, si el propio ácido

pirúvico es el producto de reacción deseado, preferentemente no se realiza la conversión del compuesto de fórmula (II) en un éster en la etapa b).

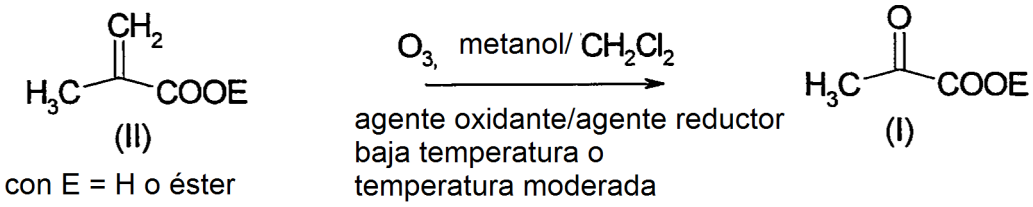
Si el procedimiento descrito anteriormente se usa para producir un éster de ácido pirúvico, la conversión del compuesto de fórmula (II) en un éster se realiza convenientemente en la etapa b) por procedimientos bien conocidos en la técnica. Preferentemente, el éster metílico, por reacción del compuesto de fórmula (II) con metanol y dicho éster en bruto, se usa en la etapa c) del procedimiento descrito anteriormente sin etapas de purificación adicionales.

En una realización preferida del procedimiento anterior, el compuesto de fórmula (II) o el éster del mismo, si se ha realizado la etapa b), se oxida para dar ácido pirúvico o el éster del mismo por ozonólisis, preferentemente por ozonólisis en diclorometano, metanol o una mezcla de los mismos, como un disolvente a temperaturas de moderadas a bajas, es decir, de la temperatura ambiente a temperaturas de aproximadamente 0ºC e inferiores, por ejemplo a -78ºC. La finalización de la reacción se indica por un color azul en la mezcla de reacción provocado por un exceso de ozono libre. Dicho ozono libre puede retirarse pasando una corriente de, por ejemplo, gas nitrógeno o gas oxígeno a través de la mezcla de reacción. Se forma un ozonoide (inestable) durante el transcurso de la reacción. Si la reacción se realiza a temperaturas moderadas, dicho ozonoide reaccionará para dar el ácido pirúvico deseado o éster del mismo. A bajas temperaturas, es necesario un agente oxidante o reductor para convertir el ozonoide en el producto de reacción deseado. Los agentes oxidantes son conocidos en la técnica y son ejemplos de agentes oxidantes adecuados peroxiácidos, óxido de plata, ácido crómico, oxígeno, permanganatos o peróxido de hidrógeno. Los agentes reductores son conocidos en la técnica y son ejemplos de agentes reductores adecuados ácido cinc ácido, iones sulfito, iones bisulfito, yoduro, sulfuro de dimetilo o tiourea.

En una realización, el disolvente se evapora y el producto de reacción en bruto preferentemente se purifica, preferentemente por destilación. En otra realización, el disolvente se evapora y el producto de reacción en bruto se purifica por cristalización. Esto puede realizarse por evaporación del disolvente y adición de agua y una base para convertir el ácido pirúvico en una sal, es decir, un piruvato. Después, la mezcla se deja cristalizar. En una realización preferida, dicha base es una base sódica inorgánica, preferentemente NaOH.

La obtención de la sal en lugar del ácido pirúvico libre es ventajosa con respecto a la vida útil/estabilidad. El ácido pirúvico no es un compuesto muy estable y si se almacena ácido pirúvico en forma de sus sales, por ejemplo, en forma de piruvato sódico, este problema puede superarse. Como alternativa, el piruvato obtenido por cristalización puede convertirse en ácido pirúvico libre en una etapa posterior, y los procedimientos para esta conversión son conocidos en la técnica.

La reacción de ozonólisis se muestra en el esquema de reacción 3:

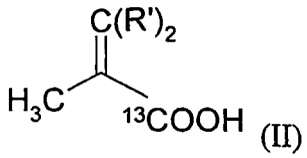


Esquema de reacción 3

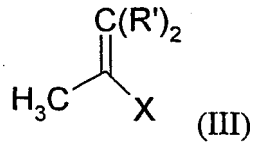
Si se obtuvo un éster de ácido pirúvico en la etapa c), dicho éster puede convertirse opcionalmente en ácido pirúvico por procedimientos bien conocidos en la técnica, por ejemplo hidrólisis catalizada con ácido o base.

En una realización más preferida, la invención proporciona un procedimiento para producir $^{13}C_1$-ácido pirúvico o ésteres del mismo, comprendiendo dicho procedimiento:

a) obtener un compuesto de fórmula (II)



en la que R' es igual o diferente y representa H o alquilo C_1-C_3 de cadena lineal o ramificada por carboxilación de un compuesto de fórmula (III)



en la que R' es como se ha definido anteriormente y X se selecciona entre Cl, Br o I

b) opcionalmente convertir el compuesto de fórmula (II) en un éster;

c) oxidar el compuesto de fórmula (II) o el éster del mismo para obtener $^{13}C_1$-ácido pirúvico o el éster del mismo; y

d) si se obtuvo un éster de $^{13}C_1$-ácido pirúvico en la etapa c), opcionalmente convertir el éster en $^{13}C_1$-ácido pirúvico.

En una realización preferida, R' es igual y representa H. En otra realización preferida, R' es diferente y representa H y metilo.

El procedimiento de la invención para producir $^{13}C_1$-ácido pirúvico o ésteres del mismo se realiza como se ha descrito para el procedimiento de la invención para producir ácido pirúvico o ésteres del mismo, sin embargo, en lugar de CO_2, se usa $^{13}CO_2$ en la etapa de

reacción a). Además, se prefiere purificar el producto de reacción en bruto de la etapa a) por destilación y el producto de reacción final de la etapa c) o d) por destilación. En otra realización, el producto de reacción final de la etapa c) o d) se purifica por cristalización como se ha descrito anteriormente convirtiendo el ácido pirúvico en una sal, es decir, un piruvato.

En una realización preferida, el procedimiento de la invención se usa para producir $^{13}C_1$-ácido pirúvico, es decir, la etapa d) no se realiza y el producto de reacción de la etapa c) se purifica por destilación.

En otra realización preferida, el procedimiento de la invención se usa para producir $^{13}C_1$-piruvato, más preferentemente $^{13}C_1$-piruvato sódico, es decir, la etapa d) no se realiza y el producto de reacción de la etapa c) se purifica por cristalización como se ha descrito anteriormente. La Figura 1 muestra un diagrama de flujo de una realización preferida de la invención para la producción de ácido pirúvico o $^{13}C_1$-ácido pirúvico en forma del ácido libre o en forma de su sal sódica.

La invención se ilustra adicionalmente por medio de los Ejemplos.

Ejemplos

Ejemplo 1a Síntesis de ácido metacrílico, un compuesto de fórmula (II), por reacción de Grignard partiendo de 2-bromopropeno, un compuesto de fórmula (III)

Se añadió gota a gota 2-bromopropeno (24,20 g, 200 mmol) disuelto en tetrahidrofurano (THF, 100 ml) a una suspensión agitada de limaduras de magnesio (4,38 g, 180 mmol) en THF (100 ml) en una atmósfera de nitrógeno. El 2-bromopropeno se añadió a tal velocidad que provocó que la mezcla de reacción ebulliera suavemente. Después de que se consiguiera que se completara la formación del reactivo de Grignard, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, antes de enfriarse a -70ºC. La mezcla de reacción se sometió a una atmósfera de dióxido de carbono (1 bar) con fuerte agitación (vorticial). Se dejó que la reacción alcanzara la temperatura ambiente y después se terminó mediante la adición de cloruro de amonio acuoso saturado (100 ml). El THF y el exceso de 2-bromopropeno se retiraron al vacío a 30ºC y la fase acuosa se acidificó mediante la adición de HCl acuoso (3 M, 50 ml) antes de la extracción con diclorometano (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron para dar el compuesto del título; un aceite incoloro o de color ligeramente amarillo. Rendimiento: 13,50 g (87%), pureza del 99%.

Ejemplo 1b Síntesis de ácido metacrílico, un compuesto de fórmula (II), por inserción catalítica de CO partiendo de 2-bromopropeno, un compuesto de fórmula (III)

A una mezcla de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,29 g, 0,25 mmol), bromuro de hexadeciltrimetilamonio (0,36 g, 1,0 mmol) y 2-bromopropeno (1,16 g, 10 mmol) en tolueno (20

ml) se le añadió NaOH acuoso (5 M, 20 ml, 100 mmol). La mezcla se sometió a una atmósfera de monóxido de carbono (1 bar) y se calentó a 95ºC durante 2 h. Las fases se separaron y la fase orgánica se extrajo con NaOH acuoso (1 M, 2 x 20 ml). La fase acuosa se lavó con diclorometano (50 ml). La fase acuosa se acidificó usando HCl acuoso (3 M) y se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron al vacío a 30ºC, dando el producto; un aceite incoloro o de color ligeramente amarillo. Rendimiento: 0,52 g (60%).

Ejemplo 2 Síntesis de ácido pirúvico, un compuesto de fórmula (I) por ozonólisis de ácido metacrílico, un compuesto de fórmula (II)

Una solución de ácido metacrílico obtenido en el Ejemplo 1a o 1b (8,61 g, 100 mmol) se disolvió en diclorometano/metanol (1:1 v/v, 50 ml) y se enfrió a -78ºC. Se pasó una corriente de ozono a través de la solución hasta que la solución se volvió de color azul. Se añadió dimetilsulfóxido (12,41 g, 200 mmol) y se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó al vacío y el residuo se destiló. El producto se aisló en forma de un aceite incoloro. Rendimiento: 7,95 g (90%).

Ejemplo 3 Síntesis de ácido pirúvico, un compuesto de fórmula (I) por ozonólisis de ácido metacrílico, un compuesto de fórmula (II)

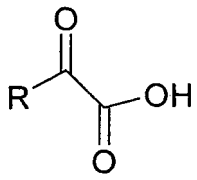
Una solución de ácido metacrílico obtenido en el Ejemplo 1a o 1b (4,68 g, 54 mmol) en diclorometano/metanol (metanol al 5%, 50 ml) se enfrió a -78ºC y se pasó una corriente de ozono a su través hasta que la solución se volvió de color azul. Se añadió dimetilsulfóxido (12,41 g, 200 mmol) y se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente. El exceso de dimetilsulfóxido se retiró pasando una corriente de nitrógeno a través de la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se evaporó al vacío a 30ºC y el residuo se destiló. El producto se aisló en forma de un aceite incoloro. Rendimiento: 4,40 g (98%). Pureza: 97%.

Ejemplo 4 Síntesis de piruvato, una sal de un compuesto de fórmula (II) por ozonólisis de ácido metacrílico, un compuesto de fórmula (II)

Una solución de ácido metacrílico obtenido en el Ejemplo 1a o 1b (15,31 g, 178 mmol) en diclorometano/metanol (metanol al 5%, 50 ml) se enfrió a -78ºC y se pasó una corriente de ozono a su través hasta que la solución se volvió de color azul. Se añadió dimetilsulfóxido (12,41 g, 200 mmol) y se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente. El exceso de dimetilsulfóxido se retiró pasando una corriente de nitrógeno a través de la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se evaporó al vacío a 30ºC. Al residuo se le añadió agua (100 ml) y después se añadió lentamente una solución de NaOH ac. (1 M, 178 ml). La mezcla se concentró y se dejó cristalizar a 4ºC. El material cristalino de color blanco obtenido se filtró y se lavó con acetona (3 x 100 ml). Rendimiento: 14,50 g (92%). Pureza: 95%.

REIVINDICACIONES

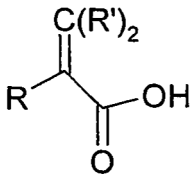
1. Procedimiento para producir un α-ceto ácido de fórmula (I) o un éster del mismo



(I)

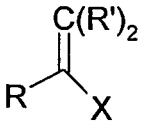
en la que R es un grupo alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada o fenilo o bencilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo o carboxilo, comprendiendo dicho procedimiento:

a) obtener un compuesto de fórmula (II)



(II)

en la que R es como se ha definido anteriormente y R' es igual o diferente y representa H o un grupo alquilo C_1-C_3 de cadena lineal o ramificada, por carboxilación de un compuesto de fórmula (III)



(III)

en la que R y R' son como se han definido anteriormente y X es Cl, Br o I;

b) opcionalmente convertir el compuesto de fórmula (II) en un éster;

c) oxidar el compuesto de fórmula (II) o el éster del mismo para obtener un α-ceto ácido de fórmula (I) o un éster del mismo; y

d) si se obtuvo un éster del α-ceto ácido de fórmula (I) en la etapa c), opcionalmente convertir el éster en un α-ceto ácido.

2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 en el que R' es igual y representa H o en el que R' es diferente y representa H y metilo.

3. Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2 en el que R es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, fenilo, bencilo, CH_2-COOH, CH_2-CH_2-COOH,

CH_2-$(CH_2)_2$-COOH, CH_2-$(CH_2)_3$-COOH o CHOH-$(CHOH)_2$-CH_2OH.

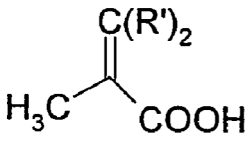
4. Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3 en el que la carboxilación en la etapa a) se realiza por litiación del compuesto de fórmula (III) con un reactivo de organolitio y posterior reacción con CO_2.

5. Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3 en el que la carboxilación en la etapa a) se realiza generando un reactivo de Grignard a partir del compuesto de fórmula (III) y magnesio y posterior reacción de dicho reactivo de Grignard con CO_2.

6. Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5 en el que la oxidación en la etapa c) se realiza por ozonólisis.

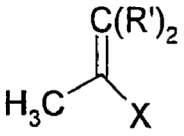
7. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 para la producción de ácido pirúvico o un éster del mismo, comprendiendo dicho procedimiento:

a) obtener un compuesto de fórmula (II)



(II)

en la que R' es igual o diferente y representa H o un grupo alquilo C_1-C_3 de cadena lineal o ramificada por carboxilación de un compuesto de fórmula (III)



(III)

en la que R' es como se ha definido anteriormente y X se selecciona entre Cl, Br o I

b) opcionalmente convertir el compuesto de fórmula (II) en un éster;

c) oxidar el compuesto de fórmula (II) o el éster del mismo para obtener ácido pirúvico o el éster del mismo; y

d) si se obtuvo un éster de ácido pirúvico en la etapa c), opcionalmente convertir el éster en ácido pirúvico.

8. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7 en el que la carboxilación en la etapa a) se realiza por litiación del compuesto de fórmula (III) con un reactivo de organolitio y

posterior reacción con CO_2.

9. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7 en el que la carboxilación en la etapa a) se realiza generando un reactivo de Grignard a partir del compuesto de fórmula (III) y magnesio y posterior reacción de dicho reactivo de Grignard con CO_2.

10. Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 7 a 9 en el que la oxidación en la etapa c) se realiza por ozonólisis.

11. Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6 en el que el α-ceto ácido de fórmula (I) o el éster del mismo producido por el procedimiento es un $^{13}C_1$-α-ceto ácido o un éster del mismo.

12. Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 7 a 10 en el que el ácido pirúvico o éster del mismo producido por el procedimiento es $^{13}C_1$-ácido pirúvico o un éster del mismo.

13. Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 10 y 11 en el que la carboxilación en la etapa a) se realiza por litiación del compuesto de fórmula (III) con un reactivo de organolitio y posterior reacción con $^{13}CO_2$.

14. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10 y 11 en el que la carboxilación en la etapa a) se realiza generando un reactivo de Grignard a partir del compuesto de fórmula (III) y magnesio y posterior reacción de dicho reactivo de Grignard con $^{13}CO_2$.

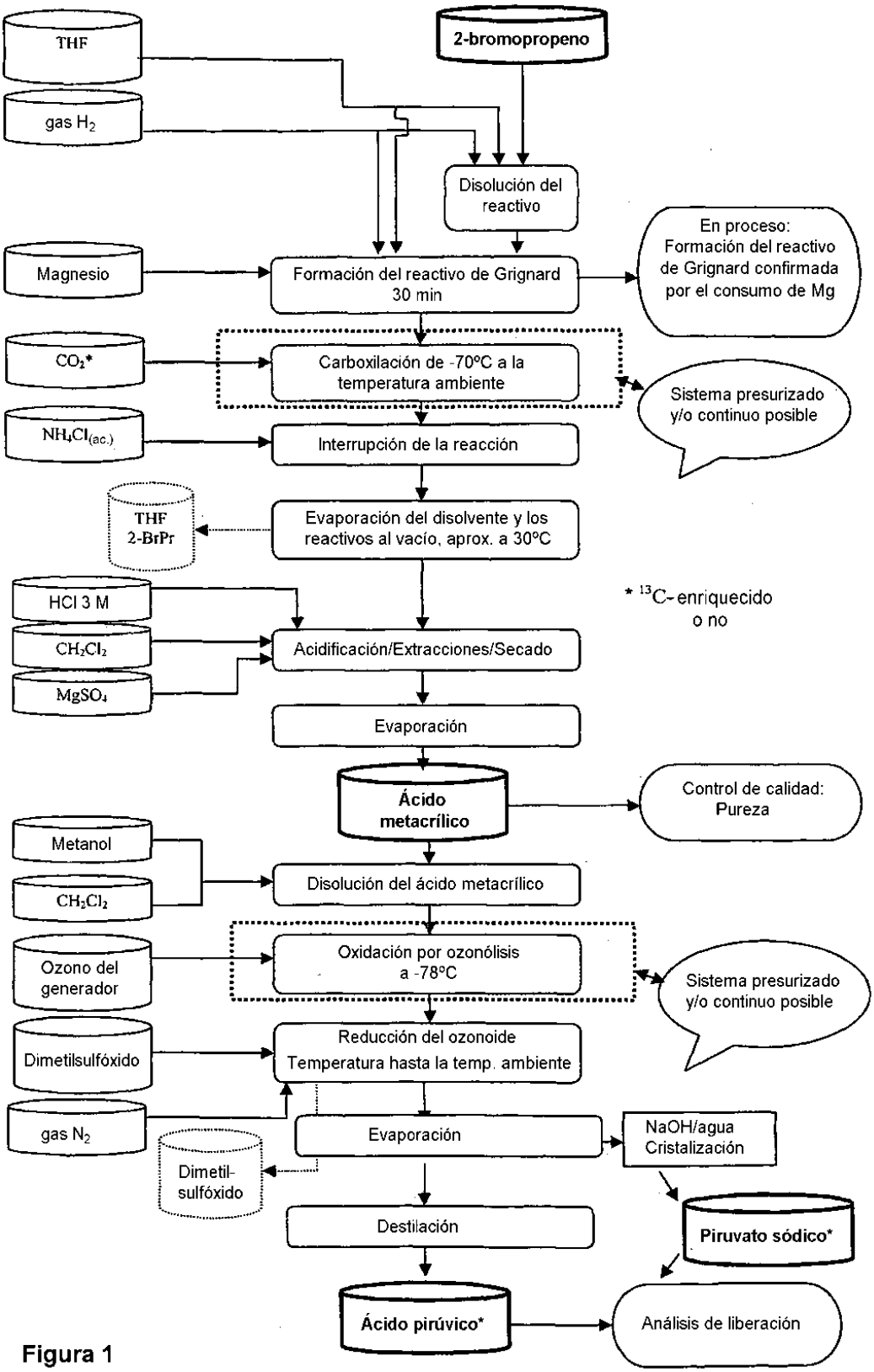

THF
gas H_2
2-bromopropeno
Disolución del reactivo
Magnesio
Formación del reactivo de Grignard 30 min
En proceso: Formación del reactivo de Grignard confirmada por el consumo de Mg
CO_2*
Carboxilación de -70ºC a la temperatura ambiente
Sistema presurizado y/o continuo posible
$NH_4Cl_{(ac.)}$
Interrupción de la reacción
THF 2-BrPr
Evaporación del disolvente y los reactivos al vacío, aprox. a 30ºC
* ^{13}C-enriquecido o no
HCl 3 M
CH_2Cl_2
$MgSO_4$
Acidificación/Extracciones/Secado
Evaporación
Ácido metacrílico
Control de calidad: Pureza
Metanol
CH_2Cl_2
Disolución del ácido metacrílico
Ozono del generador
Oxidación por ozonólisis a -78ºC
Sistema presurizado y/o continuo posible
Dimetilsulfóxido
Reducción del ozonoide Temperatura hasta la temp. ambiente
gas N_2
Evaporación
NaOH/agua Cristalización
Dimetil-sulfóxido
Destilación
Piruvato sódico*
Ácido pirúvico*
Análisis de liberación

Figura 1