

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 379 925**

21 Número de solicitud: 201001288

51 Int. Cl.:

C07D 307/58 (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION

B1

22 Fecha de presentación:

06.10.2010

43 Fecha de publicación de la solicitud:

07.05.2012

Fecha de la concesión:

06.03.2013

45 Fecha de publicación de la concesión:

19.03.2013

73 Titular/es:

**APOTEKNOS PARA LA PIEL, S.L.
PARQUE CIENTIFICO DE MADRID, SANTIAGO
GRISOLIA, 2
28760 TRES CANTOS (Madrid) ES**

72 Inventor/es:

**PIVEL RANIERI, Juan Pablo y
NOVELLA ROBISCO, Jose Luis**

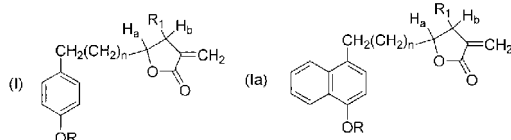
74 Agente/Representante:

GARCÍA-CABRERIZO Y DEL SANTO, Pedro

54 Título: **Procedimiento para la síntesis de lactonas derivadas del ácido *p*-hidroxifenil propiónico.**

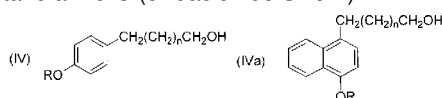
57 Resumen:

Procedimiento para la síntesis de lactonas derivadas del ácido *p*-hidroxifenil propiónico, en forma de mezclas de diastereoisómeros *cis/trans* de fórmula (I) o (Ia),



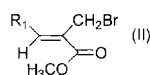
donde *n* puede tomar valores 1, 2 y 3; *R* puede ser H o CH₃ y *R*₁ puede ser H o CH₃, que comprende:

- a) Oxidación del compuesto de fórmula (IV) o el correspondiente de la serie naftil (IVa) en presencia de cloruro de oxalilo y dimetilsulfóxido en diclorometano a -78°C (oxidación de Swern)



donde *n* puede tomar valores 1, 2 y 3; *R* puede ser H o CH₃

- b) Tratar el producto derivado de la etapa anterior con el derivado bromado (II) en presencia de un metal y un disolvente o mezcla de disolventes



donde *R*₁ puede ser H o CH₃.

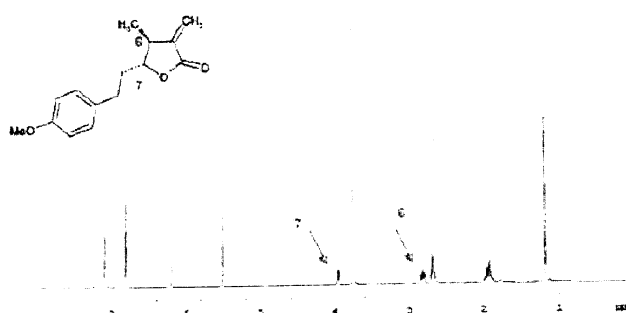


FIGURA 1

ES 2 379 925 B1

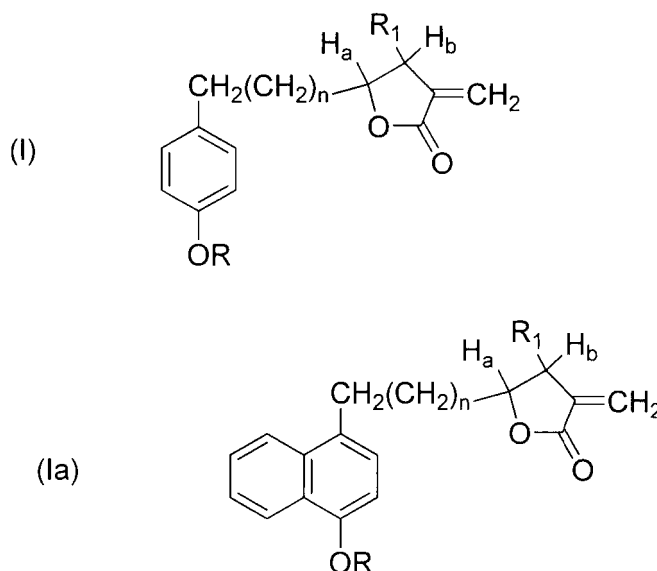
Aviso:

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la síntesis de lactonas derivadas del ácido *p*-hidroxifenil propiónico.

5 Sector técnico de la invención

La presente invención se refiere a un procedimiento mejorado para la preparación de lactonas derivadas del ácido *p*-hidroxifenil propiónico, de fórmula (I) y (Ia)



donde *n* puede tomar valores 1, 2 y 3; *R* puede ser H ó CH₃ y *R*₁ puede ser H ó CH₃ y donde los protones *H*_a y *H*_b pueden tener una configuración relativa *cis* (diastereoisómero *cis*) ó *trans* (diastereoisómero *trans*).

Antecedentes de la invención

Los compuestos que presentan la fórmula (I) son sustancias capaces de interferir con distintos mecanismos de transmisión de las señales de activación en células inmunocompetentes bloqueando así procesos de proliferación celular (EP1284263). Esto podrá permitir el uso terapéutico de dichas sustancias en los procesos acompañados por una proliferación inadecuada de las células del sistema inmune. Esto supone los procedimientos de la infiltración inflamatoria del tejido con la proliferación linfocitaria como las denominadas enfermedades autoinmunes y respuestas inadecuadas a los agentes infecciosos con inducción de daño tisular mediado por el sistema inmune, evidentemente también incluyendo los procesos linfoproliferativos malignos y benignos. La proliferación linfocitaria también participa patológicamente en diferentes enfermedades crónicas tales como la amiloidosis, demencia tipo Alzheimer, arteriosclerosis, etc., que pueden beneficiarse del uso de estos agentes.

La patente EP2070533 divulga el uso de estos compuestos en el tratamiento de afecciones de la piel, especialmente en el tratamiento de la psoriasis.

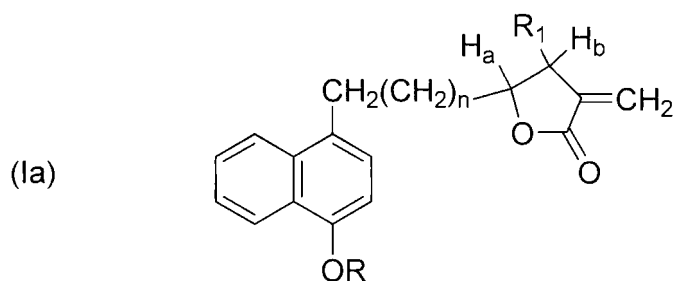
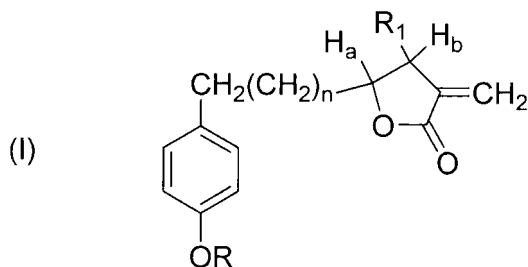
En la patente de producto EP1284263 se describe la preparación de este tipo de compuestos a través de derivados del ácido *p*-hidroxifenil propiónico. En esta patente se describen etapas intermedias de oxidación con clorocromato de piridinio en diclorometano, obteniendo rendimientos de un producto intermedio oxidado de alrededor del 50%, lo que reduce considerablemente el rendimiento global en la obtención del producto final, el cual es obtenido mayoritariamente como diastereómero *cis*. Con objeto de tener el producto final con un rendimiento aceptable y para que el proceso sea eficaz y económicamente viable es necesario encontrar un procedimiento cuyas etapas de reacción tengan rendimientos elevados.

La utilidad de estos productos y su probada actividad terapéutica hace necesario el desarrollo de un proceso que permita su obtención de forma sencilla, económicamente viable y con altos rendimientos.

En consecuencia, la presente invención tiene por objeto la descripción de un procedimiento mejorado para la síntesis de los compuestos de fórmula (I) o (Ia) que permite su obtención con rendimientos optimizados. Asimismo, la ruta sintética propuesta en la presente invención permite obtener los compuestos de fórmula (I) o (Ia) con una configuración relativa entre los protones *H*_a y *H*_b *cis* (isómeros *cis*) ó bien *trans* (isómeros *trans*) en función de los reactivos y condiciones utilizadas en la última etapa sintética.

Descripción de la invención

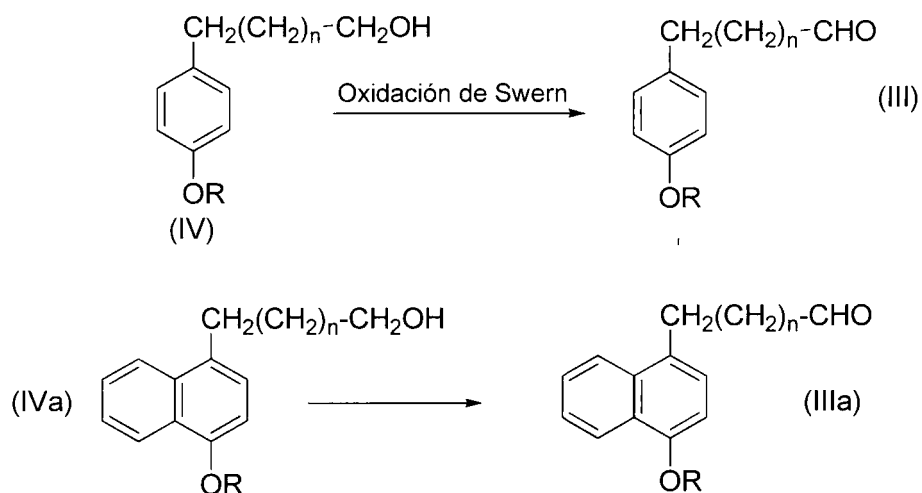
El procedimiento de la presente invención es un método mejorado, económico y comercialmente factible para preparar compuestos de fórmula (I) o de la correspondiente serie naftil (Ia).



donde n puede tomar valores 1, 2 y 3; R puede ser H ó CH₃ y R₁ puede ser H ó CH₃ y donde los protones H_a y H_b pueden tener una configuración relativa *cis* ó *trans*.

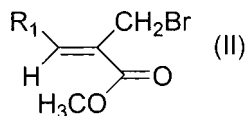
El procedimiento comprende:

- a) Oxidación del compuesto de fórmula (IV) o el correspondiente de la serie naftil (IVa) para dar el correspondiente aldehído (III) o (IIIa) respectivamente en condiciones de oxidación de Swern (Mancuso, A. J.; Brownfain, D. S.; Swern, D. *J. Org. Chem.* (1979), 44, 23, 4148-4150).



Donde R puede ser H ó CH₃.

- b) Tratar el aldehído (III), o el correspondiente a la serie naftil (IIIa), con el derivado bromado (II) en presencia de un metal para dar el compuesto de fórmula (I), ó (Ia) si se realiza con la correspondiente serie naftil



donde R₁ puede ser H ó CH₃.

Los compuestos de fórmula (I) o (Ia) se obtienen como mezclas de diastereoisómeros *cis* (los protones H_a y H_b están en disposición relativa *cis*) y *trans* (los protones H_a y H_b están en disposición relativa *trans*). Sin embargo, dependiendo del metal utilizado en la última etapa de reacción (etapa b)) es posible obtener mezclas muy enriquecidas en uno u otro diastereoisómero, con relaciones diastereoméricas alrededor de 95:5.

El metal utilizado en la etapa b) es seleccionado entre cinc en estado de oxidación(0) (Zn⁰) y estaño en estado de oxidación(0) (Sn⁰).

La posibilidad de obtener de forma muy mayoritaria las lactonas (I) o (Ia) con estereoquímica relativa *cis* o *trans* en función del metal empleado como promotor de la reacción tiene un enorme interés desde el punto de vista sintético.

Descripción de los dibujos

Para completar la descripción que se está realizando se acompaña un juego de dibujos donde con carácter ilustrativo se ha representado lo siguiente:

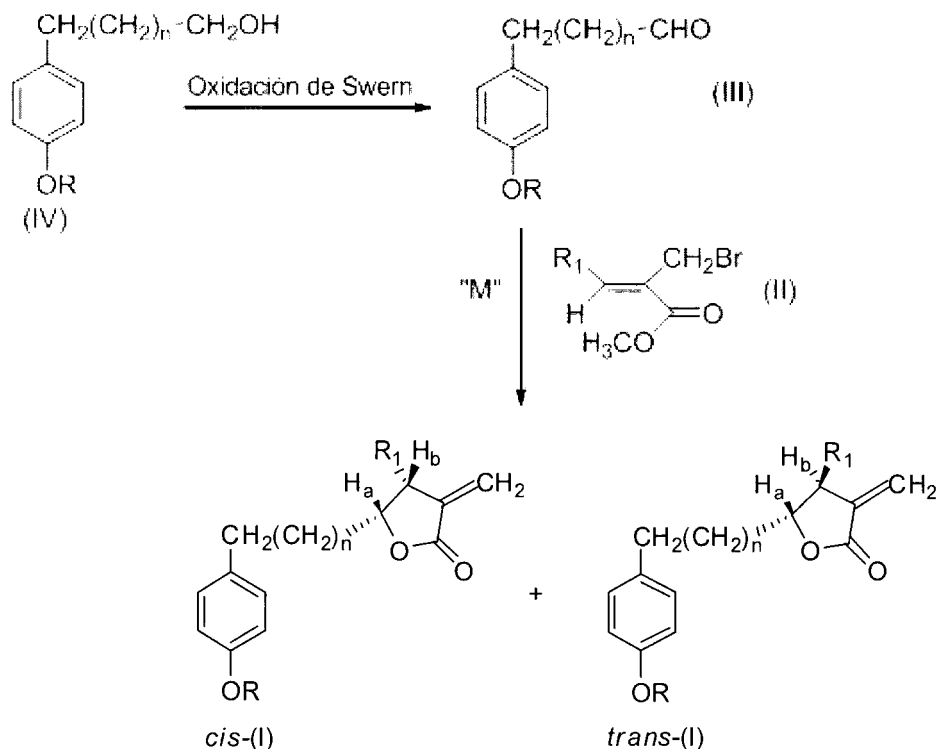
Figura 1: Espectro de ¹H-RMN del isómero *trans* de fórmula (I) con R=R₁=CH₃ y n = 1.

Figura 2: Espectro de ¹H-RMN del isómero *cis* de fórmula (I) con R=R₁=CH₃ y n = 1.

Descripción detallada de la invención

El proceso de la presente invención es un método nuevo, mejorado económico y comercialmente factible para preparar compuestos de fórmula (I) o (Ia) indicadas anteriormente.

El procedimiento de la presente invención se resume en el siguiente esquema:

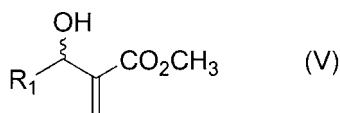


Donde n puede tomar valores 1, 2 y 3, y donde R puede ser H ó CH_3 y R_1 puede ser H ó CH_3 . "M" representa un elemento metálico, pues la reacción entre el aldehído de fórmula (III) y el derivado bromado de fórmula (II) tiene lugar en presencia de un metal.

Del mismo modo se pueden obtener las lactonas (Ia) de la serie naftil.

En primer lugar se lleva a cabo la síntesis del aldehído (III) a partir del correspondiente alcohol (IV) a través de un proceso de oxidación de Swern, esto es, en presencia de DMSO activado, cloruro de oxalilo a baja temperatura ($-78^\circ C$) y posterior adición de trietilamina.

El derivado bromado (II) puede obtenerse fácilmente por tratamiento del alcohol (V) con bromuro de litio en presencia de una resina de intercambio catiónico.



El alcohol (V) es bien conocido o puede ser preparado mediante métodos bien conocidos en el estado de la técnica.

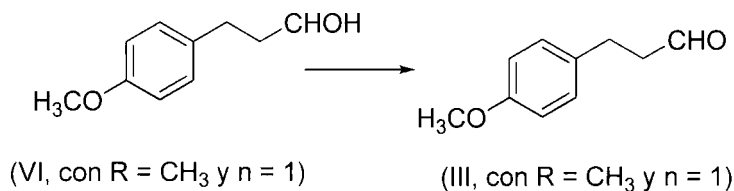
Posteriormente, el aldehído (III) se hace reaccionar con el derivado bromado (II) para dar la correspondiente lactona de fórmula (I). La reacción entre los compuestos (II) y (III) puede llevarse a cabo en presencia de diferentes metales para dar lugar a las lactonas (I) en forma de mezcla de isómeros *cis/trans* muy enriquecidas en uno u otro isómero dependiendo de las condiciones. Así, cuando la reacción entre (II) y (III) tiene lugar en presencia de estaño (Sn^0) y ácido acético en agua/éter etílico (1:1) a reflujo, se obtiene el isómero *cis* mayoritariamente, en una proporción *trans/cis* 5:95, mientras que cuando se lleva a cabo en presencia de cinc (Zn^0) en cloruro amónico saturado/THF a temperatura ambiente, el mayoritario es el *trans*, en proporción *trans/cis* de 95:5.

El procedimiento de la presente invención para la obtención de los compuestos de fórmula (I) o (Ia) supone una gran mejora en cuanto al rendimiento global al utilizar una reacción de oxidación que da lugar a intermediarios sintéticos con rendimientos muy elevados. Además, ofrece posibilidad de obtener las lactonas (I) o (Ia) mayoritariamente como diastereoisómeros *cis* o bien *trans* en función del metal empleado como promotor de la última etapa sintética.

A continuación se muestran unos ejemplos ilustrativos de la presente invención para la obtención del aldehído (III), del derivado bromado (II) y de las lactonas (I).

Ejemplo 1

Preparación de 3-(4-metoxifenil)-propanal a partir del 3-(4-metoxifenil)-propanol



En un matraz de dos bocas provisto de un embudo de adición a presión compensada, se coloca una disolución de cloruro de oxalilo (123,3 mmol, 10 ml) en diclorometano (120 ml) enfriada a $-78^\circ C$ bajo atmósfera inerte. Sobre esta disolución se adiciona gota a gota otra de dimetilsulfóxido (DMSO) (240,8 mmol, 17,2 ml) en diclorometano (60 ml), una vez finalizada la adición, la disolución resultante se agita a $-78^\circ C$ durante 5 min. A continuación se adiciona el 3-(4-metoxifenil)-propanol (60,2 mmol, 10 g) disuelto en diclorometano (120 ml) gota a gota. La disolución resultante se agita a $-78^\circ C$ durante 45 min., al cabo de los cuales se adiciona trietilamina (360 mmol, 50 ml) gota a gota y dejando que la suspensión resultante alcance temperatura ambiente. La agitación se mantiene entonces a dicha temperatura hasta que el producto de partida no pueda ser detectado por HPLC-MS.

Una vez consumido el producto de partida, la disolución se adiciona sobre bicarbonato sódico saturado y la fase acuosa se extrae con diclorometano (3 x 100 ml), los extractos orgánicos se secan sobre sulfato magnésico ($MgSO_4$) y una vez filtrado se elimina a presión reducida. El crudo de reacción se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice empleando como eluyente una mezcla 10:1 Hexano/Acetato de etilo, obteniéndose 9,20 g (93%) del 3-(4-metoxifenil)-propanal con un 96% de pureza comprobado mediante HPLC-MS.

Datos espectroscópicos:

IR $\nu_{\max}$ (CHCl₃) cm⁻¹: 2840, 2730, 1716, 1600, 1580, 1511, 1440, 1175, 1109, 1076, 814.

EM m/z (int. rel.): 164 [M⁺] (23), 121 (100), 108 (30), 91 (25), 78 (20), 77 (16).

¹H RMN (δ , CDCl₃): 2.70 (t, J = 7.5 Hz, 2H, -CH₂-), 2.91 (t, J = 7.3 Hz, 2H, fenil-CH₂-), 3.79 (s, 3H, fenil-OCH₃), 6.84 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 9.60 (s, 1H, CHO).

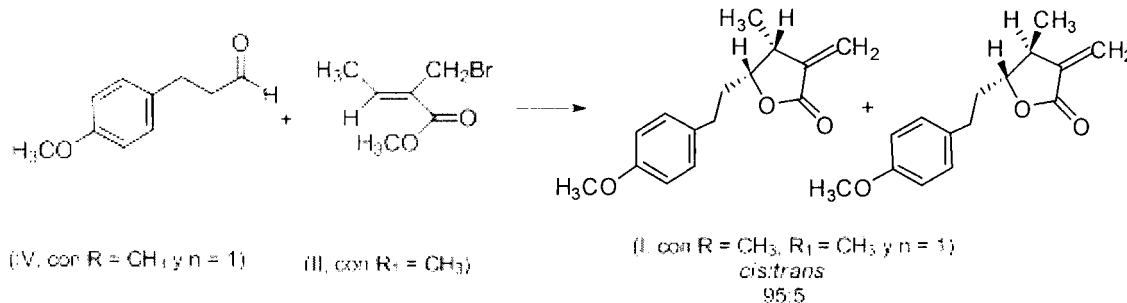
¹³C RMN (δ , CDCl₃): 27.11 (t), 45.38 (t), 55.09 (q), 113.75 (d), 113.84 (d), 129.10 (d), 129.15 (d), 132.21 (s), 157.94 (s), 201.72 (s).

Ejemplo 2

Preparación del 2-bromometil-2-butanoato de metilo (II, con R₁=CH₃)

Sobre una disolución de alcohol 3-hidroxi-2-metilenebutanoato de metilo (V, con R₁=CH₃) (154 mmol, 20 g) en acetonitrilo (0.5 M), se adicionan sucesivamente bromuro de litio (308 mmol, 26.7 g) y Amberlyst® 15 (1 g/mmol de alcohol (V)) a temperatura ambiente, la suspensión resultante se agita vigorosamente a temperatura ambiente durante 6 h. Una vez finalizada la reacción se filtra a vacío para eliminar la resina ácida, se lava con acetato de etilo (200 ml). La fase orgánica se lava sucesivamente con una disolución saturada de bicarbonato sódico (100 ml) y agua (100 ml). Se seca sobre MgSO₄ y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose 26 g (91%) del compuesto 2-bromometil-2-butanoato de metilo con un 96% de pureza por HPLC.

Ejemplo 3

Preparación del compuesto 5-(4-(metoxifeniletíl)-4-metil-3-metilen-dihidrofuran-2(3H)-ona como mezclas de diastereoisómeros cis/trans en proporción 95:5

Una suspensión que contiene 3-(4-metoxifenil)-propanal (700 mg, 4,26 mmol), el bromuro alquílico (II, con R₁=CH₃) (1,16 g, 6,0 mmol), estaño (Sn⁰) (708 mg, 6,0 mmol) y ácido acético (25 μ l, 10% mol en agua/éter etílico (1:1 4 ml) se calienta a reflujo durante 96 h. A continuación se filtra a través de celita y se lava dicha celita con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una disolución saturada de cloruro sódico, se seca sobre MgSO₄, se filtra y el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice empleando una mezcla 10:1 de diclorometano/hexano, para obtener la 5-(4-(metoxifeniletíl)-4-metil-3-metilen-dihidrofuran-2(3H)-ona como mezcla de diastereoisómeros cis/trans en proporción relativa 95:5 con un 55% de rendimiento.

Datos espectroscópicos del diastereómero cis:

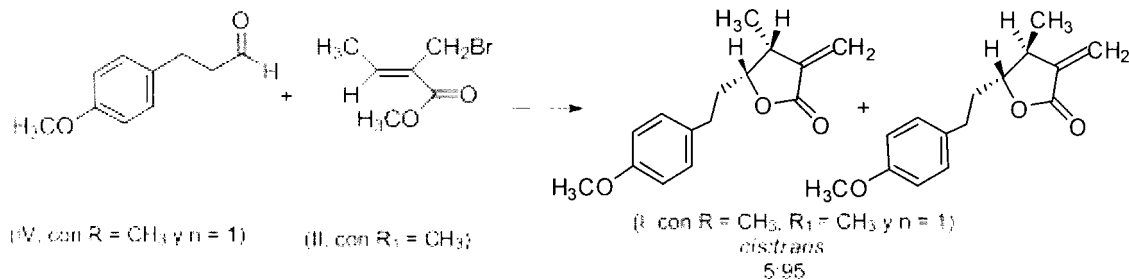
IR $\nu_{\max}$ (CHCl₃) cm⁻¹: 2954, 2836, 1759, 1663, 1611, 1583, 1510, 1455, 1324, 1300, 1244, 1178, 1150, 1123, 1098, 1034, 945, 830, 815.

¹H RMN (δ CDCl₃ 500 MHz): 1.13 (d, 3H, J = 7.02 Hz), 1.74-1.77 (m, 2H), 2.62-2.66 (m, 1H), 2.78-2.84 (m, 1H), 3.08-3.12 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.47-4.48 (m, 1H), 5.51 (d, 1H, J = 2.6 Hz), 6.20 (d, 1H, J = 2.8 Hz), 6.82 (d, 2H, J = 6.56 Hz), 7.10 (2H, 2H, J = 6.56 Hz).

¹³C RMN (δ , CDCl₃, 125 MHz): 13.84, 30.8, 32.9, 37.39, 55.3, 79.98, 113.9 (2C), 120.8, 129.5 (2C), 132.9, 140.76, 158.02, 170.35 ppm.

Ejemplo 4

Preparación del compuesto 5-(4-(metoxifeniletíl)-4-metil-3-metilen-dihidrofuran-2(3H)-ona como mezclas de diastereoisómeros cis/trans en proporción 5:95



Sobre una suspensión de cinc (Zn^0) (1,05 g, 16 mmol) y 3-(4-metoxifenil)-propanal (1,33 g, 8 mmol) en cloruro amónico acuoso saturado (8 ml), fuertemente agitada, se adiciona a temperatura ambiente el compuesto bromado (II, con $R = \text{CH}_3$) (3,1 g, 16 mmol) disuelto en tetrahidrofurano (THF) (16 mmol), gota a gota. La disolución resultante se agita a temperatura ambiente durante 21 h. A continuación se filtra a través de celita, lavándola a continuación con acetato de etilo. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo (3x10 ml), se seca sobre MgSO_4 y se elimina el disolvente a presión reducida.

El producto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener la 5-(4-(metoxifeniletíl)-4-metil-3-metilen-dihidrofuran-2(3H)-ona como mezcla de diastereoisómeros cis/trans en proporción relativa 5:95 con un 60% de rendimiento.

Datos espectroscópicos del diastereómero trans:

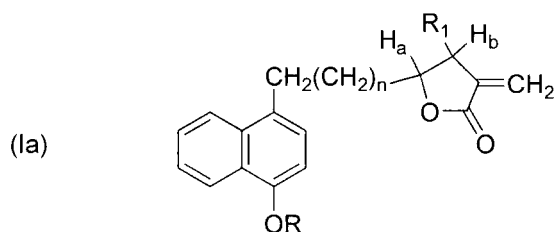
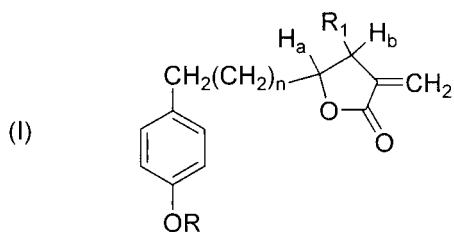
IR $\nu_{\text{máx}}$ (CHCl_3) cm^{-1} : 2934, 1764, 1662, 1611, 1583, 1512, 1461, 1317, 1301, 1247, 1178, 1143, 1123, 1098, 1034, 948, 830, 814.

^1H RMN (δ CDCl_3 , 500 MHz): 1.19 (d, 3H, $J = 6.86$ Hz), 1.89-1.96 (m, 2H), 2.66-2.68 (m, 2H), 2.78-2.83 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.94-3.95 (m, 1H), 5.51 (d, 1H, $J = 2.7$ Hz), 6.21 (d, 1H, $J = 2.5$ Hz), 6.82 (d, 2H, $J = 6.71$ Hz), 7.10 (2H, 2H, $J = 6.71$ Hz).

^{13}C RMN (δ , CDCl_3 , 125 MHz): 16.86, 30.67, 36.87, 39.99, 55.19, 83.94, 113.88 (2C), 120.90, 129.28 (2C), 132.74, 140.77, 157.94, 170.20 ppm.

REIVINDICACIONES

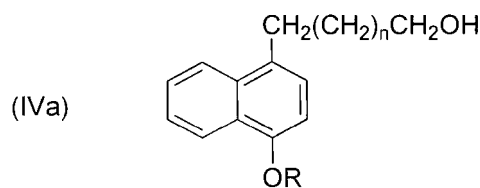
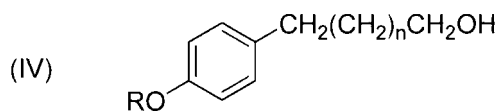
1. Procedimiento para la obtención de mezclas de diastereoisómeros *cis/trans* de fórmula (I) o bien mezclas de diastereoisómeros *cis/trans* de fórmula (Ia), siendo el diastereoisómero *cis* el que tiene protones H_a y H_b en configuración relativa *cis* y el diastereoisómero *trans* que tiene protones H_a y H_b en configuración relativa *trans*



donde n puede tomar valores 1, 2 y 3; R puede ser H ó CH₃ y R₁ puede ser H ó CH₃.

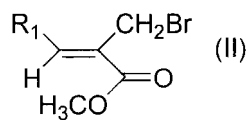
Que comprende:

- a) Oxidación del compuesto de fórmula (IV), o el correspondiente de la serie naftil (IVa), en presencia de cloruro de oxalilo y dimetilsulfóxido en diclorometano a -78°C (oxidación de Swern)



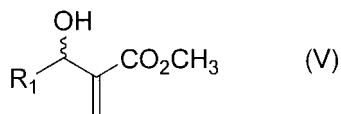
donde n puede tomar valores 1, 2 y 3 y R puede ser H ó CH₃.

- b) Tratar el producto derivado de la etapa anterior con el derivado bromado (II) en presencia de un metal y un disolvente o mezcla de disolventes



donde R₁ puede ser H ó CH₃.

2. Procedimiento para la obtención de mezclas de diastereoisómeros cis/trans según reivindicación 1, **caracterizado** porque el derivado bromado (II) se obtiene por reacción del alcohol (V) de fórmula:



con bromuro de litio en presencia de Amberlyst® 15 y acetonitrilo como disolvente.

3. Procedimiento para la obtención de mezclas de diastereoisómeros cis/trans según reivindicación 1, donde el metal utilizado en la etapa b) es seleccionado entre cinc en estado de oxidación(0) (Zn^0) y estaño en estado de oxidación(0) (Sn^0).

4. Procedimiento para la obtención de mezclas de diastereoisómeros cis/trans según reivindicación 3 donde el metal utilizado en la etapa b) es Zn^0 en una mezcla de disolventes compuesta por cloruro amónico acuoso saturado y tetrahydrofurano.

5. Procedimiento para la obtención de mezclas de diastereoisómeros cis/trans según reivindicación 4 donde la relación molar entre el Zn^0 y el derivado bromado (II) es 1:1.

6. Procedimiento para la obtención de mezclas de diastereoisómeros cis/trans según reivindicación 3 donde el metal utilizado en la etapa b) es Sn^0 en una mezcla de disolventes compuesta por agua y éter etílico y en presencia de ácido acético.

7. Procedimiento para la obtención de mezclas de diastereoisómeros cis/trans según reivindicación 6 donde la relación molar entre el Sn^0 y el derivado bromado (II) es 1:1.

8. Procedimiento para la obtención de mezclas de diastereoisómeros cis/trans según reivindicación 1, en el que R_1 representa un grupo metilo y R representa otro grupo metilo.

9. Procedimiento para la obtención de mezclas de diastereoisómeros cis/trans según reivindicación 1 donde la mezcla de diastereoisómeros de fórmula (I) o (Ia) obtenida en la etapa b) se purifica mediante cromatografía en columna.

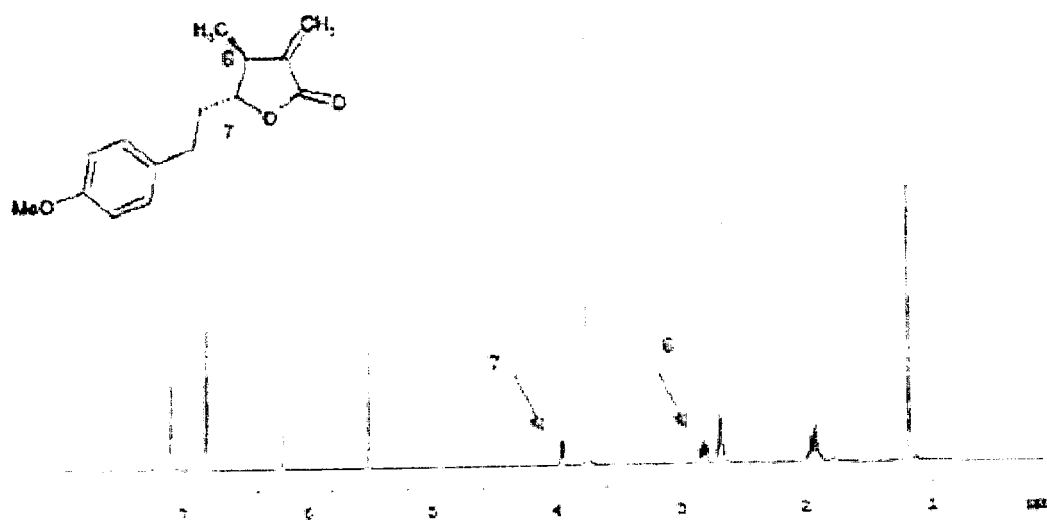


FIGURA 1

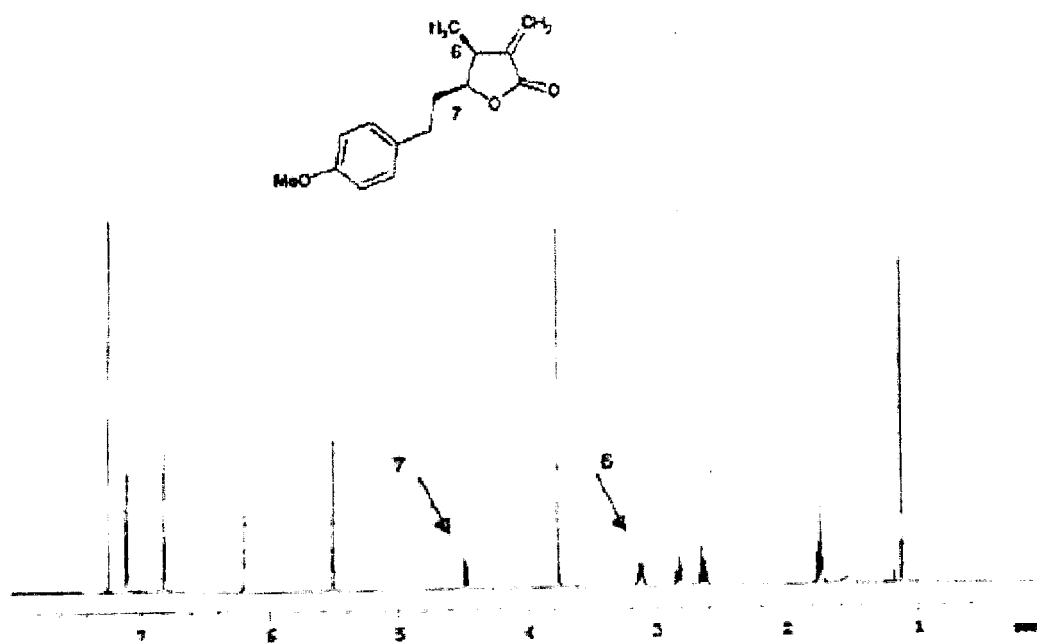


FIGURA 2



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 201001288

②② Fecha de presentación de la solicitud: 06.10.2010

③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: **C07D307/58** (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	EP 1284263 A1 (CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS) 19-02-2003, reivindicaciones, diagramas 1 y 2, página 16	1-9
A	Journal Medicinal Chemistry 2002, volumen 45, págs 2358-2361. "Synthesis and antiproliferative activity of a new compound containing an alfa-methylene-gamma-lactone group", esquema 1, página 2359 columna izquierda	1-9

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
30.06.2011

Examinador
M. Fernández Fernández

Página
1/4

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07D

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, CAS, REGISTRY

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 31.05.2011

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-9	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 1-9	SI
	Reivindicaciones	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	EP 1284263 A1 (CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS)	19.02.2003

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La solicitud se refiere a un procedimiento de síntesis de lactonas derivadas del ácido p-hidroxifenil propiónico, con predominio mayoritario de uno de los diastereoisómeros cis/trans, de fórmulas (I) o (Ia) (reivindicación 1) que comprende las dos etapas siguientes:

- oxidación de los alcoholes de fórmulas (IV) o (IVa) a los correspondientes aldehídos utilizando la oxidación de Swern
- reacción del producto obtenido con el derivado bromado de fórmula (II), en presencia de un metal (Zn o Sn).

El documento D1 divulga un procedimiento para obtener los compuestos de fórmula (I) de la solicitud (ver fórmula (I) de la reivindicación 1 de D1) según los diagramas 1 y 2 (ver páginas 7 y 8 de D1), que consiste en la reacción del 3-(4-metoxifenil) propanal con 2-bromometil-2-propenoato de metilo (ver página 16 de D1); el procedimiento descrito en la solicitud se diferencia del divulgado en D1 en la obtención del aldehído a partir del alcohol correspondiente, en D1 se utiliza como oxidante clorocromato de piridinio (página 12 de D1 párrafo 0045), en el procedimiento descrito en la solicitud se utiliza la oxidación de Swern (cloruro de oxalilo y dimetilsulfóxido en diclorometano), siendo ésta preferible en cuanto a rendimiento y aplicación industrial. Además, este procedimiento presenta la ventaja de poder obtener mayoritariamente el diastereoisómero cis o el trans según que la reacción se lleve a cabo en presencia de cinc o de estaño.

En consecuencia se deduce que el procedimiento de la solicitud presenta novedades no previstas en el estado de la técnica, por lo que se considera que las reivindicaciones 1-9 de la solicitud tienen novedad y actividad inventiva, según lo establecido en los Art. 6.1 y 8.1 de la Ley de Patentes 11/1986.