



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 360 408**

51 Int. Cl.:
C07C 43/315 (2006.01)
C07C 43/313 (2006.01)
C07D 317/22 (2006.01)
C07D 313/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05730358 .8**
96 Fecha de presentación : **05.04.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1740523**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.01.2007**

54 Título: **Nuevos 1-metoxi-2-fenil etenos para la preparación de 5-carboxaldehido-2-3-dihidrobenzoxepinas.**

30 Prioridad: **27.04.2004 EP 04291091**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
03.06.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
03.06.2011

73 Titular/es: **MERCK PATENT GmbH**
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt, DE

72 Inventor/es: **Saleh, Twana y**
Boudet, Bernard

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 360 408 T3

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

DESCRIPCIÓN

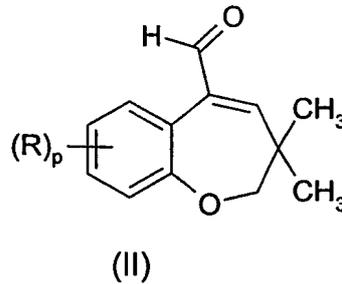
Nuevos 1-metoxi-2-fenil etenos para la preparación de 5-carboxaldehido-2-3-dihidrobenzoxepinas

Campo de la invención

5 La presente invención hace referencia a los derivados de 1-metoxi-2-fenil-eteno y su utilización para la preparación de los derivados de 3,3-dimetil-5-formil-2,3-dihidro-benzoxepinas.

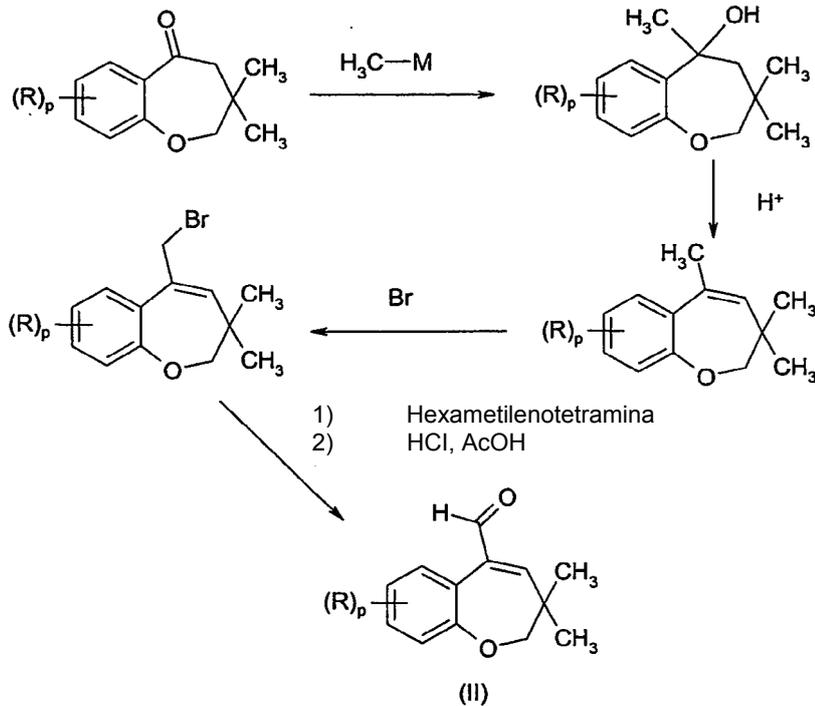
Antecedentes de la Invención

Derivados de 3,3-dimetil-5-formil-2,3-dihidrobenzoxepinas (fórmula II):



10 se revelan en las patentes EP 1140893 B1 y US 6596758 como intermediarios para la preparación de los derivados del ácido 5-(3,3-dimetil-2,3-dihidro benzoxepina-5-il)-2,4-pentadienoico útil para el tratamiento de las dislipidemias, la aterosclerosis y la diabetes.

En estas patentes, los compuestos de la fórmula II se preparan de acuerdo con el siguiente esquema:



15 Esquema 1: una benzoxepinona se hace reaccionar con un compuesto organometálico CH₃-M en el cual M es -Mg-hal (donde hal es un átomo de halógeno) o bien M es -Li.

Este método sintético incluye cuatro pasos químicos que comienzan a partir de la benzoxepinona y los rendimientos, como se informó, son moderados.

Además, esta vía sintética no puede ampliarse fácilmente para la implementación comercial.

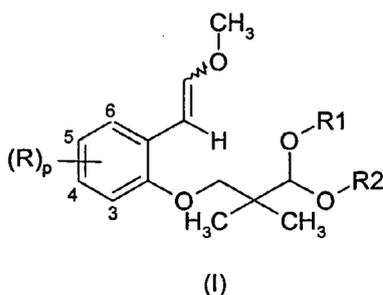
5 Se ha encontrado ahora una ruta sintética mejorada novedosa para la preparación de compuestos de la fórmula (II) que es inesperadamente aplicable a escala industrial.

De manera ventajosa, los compuestos de la fórmula (II) pueden obtenerse en sólo tres pasos, cada uno caracterizado por altos rendimientos.

Como otra ventaja, la invención proporciona una ruta económica y eficiente para la preparación de los compuestos de la fórmula (II).

10 De acuerdo con la presente invención, los compuestos de la fórmula (II) se preparan a partir de compuestos nuevos de la fórmula (II):

Por lo tanto, en un aspecto, la presente invención se relaciona con los compuestos de la fórmula general (I):



15 Cada uno de los R se selecciona de manera independiente de un átomo de halógeno; un grupo ciano; un grupo nitro; un grupo carboxilo; un grupo alcoxicarbonilo (C₁-C₁₈) opcionalmente halogenado; un grupo R_a-CO-NH o R_aR_bN-CO- [en el cual R_a y R_b representan independientemente alquilo (C₁-C₁₈) opcionalmente halogenado; un átomo de hidrógeno; un arilo (C₆-C₁₀) o arilo (C₆-C₁₀)alquilo (C₁-C₅) (donde las partes arilo se sustituyen opcionalmente por un átomo de halógeno, por un grupo alquilo (C₁-C₅) opcionalmente halogenado o por un grupo alcoxi (C₁-C₅) opcionalmente halogenado]; cicloalquilo (C₃-C₁₂) opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, por un grupo alquilo (C₁-C₅) opcionalmente halogenado o por un grupo alcoxi (C₁-C₅) opcionalmente halogenado]; un grupo alquilo (C₁-C₁₈) opcionalmente halogenado; alcoxi (C₁-C₁₈) opcionalmente halogenado; y arilo (C₆-C₁₂), arilo (C₆-C₁₀) alquilo (C₁-C₅), ariloxi (C₆-C₁₀), cicloalquilo (C₃-C₁₂), cicloalqueno (C₃-C₁₂), cicloalquilo (C₃-C₁₂), cicloalquilo (C₃-C₁₂), cicloalquilo (C₃-C₁₂); ariloxicarbonilo (C₆-C₁₀) o arilcarbonilo (C₆-C₁₀);

20 en el cual las partes arilo, cicloalquilo y cicloalqueno se sustituyen opcionalmente con un átomo de halógeno, con un alquilo (C₁-C₅) opcionalmente halogenado o con un alcoxi (C₁-C₅) opcionalmente halogenado;

p representa 0, 1, 2, 3 ó 4;

R₁ y R₂ son un grupo alquilo (C₁-C₁₈) o forman juntos -(CH₂)_n- en donde n representa 2, 3 ó 4.

La fórmula (I) abarca todo tipo de isómeros geométricos y estereoisómeros de los compuestos de la fórmula (I).

30 Se entenderá que los siguientes términos, como se utilizan con anterioridad y a lo largo de la descripción de la invención, tienen los siguientes significados a menos que se indique lo contrario.

“Alquilo” significa un grupo hidrocarburo alifático que puede ser recto o ramificado, que tiene de 1 a 18 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquilo preferentes tienen de 1 a 12 átomos de carbono en la cadena.

“Alquilo ramificado” significa que uno o más de los grupos alquilo inferiores tales como metilo, etilo o propilo se unen a una cadena alquilo lineal.

“Alquilo inferior” significa un grupo alquilo que tiene entre 1 y aproximadamente 4 átomos de carbono en la cadena que puede ser recta o ramificada.

5 Los grupos alquilo a modo de ejemplo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, tridecilo, tetradecilo, pentadecilo, hexadecilo, heptadecilo u octadecilo.

El grupo alquilo puede ser sustituido por uno o más átomos de halógeno que representan por lo tanto un grupo “halogenoalquilo”.

“Átomos de halógeno” significa átomos de flúor, cloro, bromuro o yodo. Se prefieren los átomos de flúor, cloro o bromuro y se prefieren más los átomos de flúor.

10 Los grupos “halogenoalquilos” pueden referirse entonces a “perfluoroalquilos”, que significa grupos que corresponden a la fórmula “-C_nF_{2n+1}” en donde n representa de 1 a 18.

Son ejemplos de grupos perfluoroalquilos el pentafluoroetilo o el trifluorometilo.

“Alcoxi” significa un grupo alquil-O- en donde el grupo alquilo es como se describe en la presente. Los grupos alcoxi a modo de ejemplo incluyen a los radicales metoxi, etoxi, isopropiloxi, butoxi y hexiloxi.

15 “Cicloalquilo” significa un sistema de anillos mono o multicíclico no aromático de entre aproximadamente 3 y 12 átomos de carbono. Los tamaños de anillo preferentes del sistema de anillos incluyen entre aproximadamente 3 y 8 y más preferentemente entre 5 y 6 átomos de anillo. El cicloalquilo se sustituye opcionalmente por uno o más “sustituyentes del sistema de anillos” que pueden ser iguales o diferentes, y son como se definen en la presente. Los cicloalquilos monocíclicos a modo de ejemplo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, ciclodecilo, cicloundecilo, ciclododecilo y similares.

20 Los cicloalquilos multicíclicos a modo de ejemplo incluyen 1-decalina, norbornilo y similares.

25 “Cicloalqueno” significa un sistema de anillos mono o multicíclico no aromático de entre aproximadamente 3 y aproximadamente 12 átomos de carbono, preferentemente de entre aproximadamente 5 y aproximadamente 10 átomos de carbono, y que contienen por lo menos un doble enlace carbono-carbono. Los tamaños de anillo preferentes de los anillos del sistema de anillos incluyen entre aproximadamente 5 y aproximadamente 6 átomos de anillo. El cicloalqueno se sustituye opcionalmente con uno o más “sustituyentes de sistema de anillos” que pueden ser iguales o diferentes, y son como se definen en la presente. Los cicloalquenos monocíclicos a modo de ejemplo incluyen ciclohexenilo, cicloheptenilo y similares. Un cicloalqueno multicíclico a modo de ejemplo es norbornilenilo.

30 “Ariolo” significa un sistema de anillos monocíclico o multicíclico aromático de entre aproximadamente 6 y aproximadamente 10 átomos de carbono. El ariolo se sustituye opcionalmente con uno o más “sustituyentes de sistema de anillos” que pueden ser iguales o diferentes y son como se definen en la presente. Los grupos arilos a modo de ejemplo incluyen fenilo o naftilo, o fenilo sustituido o naftilo sustituido.

35 “Alqueno” significa un grupo de hidrocarburos alifáticos que contiene uno o más doble enlaces carbono-carbono y que puede ser recto o ramificado, que tiene entre aproximadamente 2 y aproximadamente 12 átomos de carbono en la cadena, y más preferentemente entre aproximadamente 2 y aproximadamente 4 átomos de carbono en la cadena.

40 “Alqueno ramificado” significa que uno o más alquilos inferiores o grupos alquenos tales como metilo, etilo o propilo se unen a una cadena alqueno lineal. “Alqueno inferior” significa entre aproximadamente 2 y aproximadamente 4 átomos de carbono en la cadena, que puede ser recta o ramificada. El grupo alqueno se puede sustituir por uno o más átomos de halógeno. Los grupos alquenos a modo de ejemplo incluyen etenilo, propenilo, n-butenilo, i-butenilo, 3-metilbut-2-enilo, n-pentenilo, heptenilo, octenilo, ciclohexil-butenilo y decenilo.

“Arioxi” significa un grupo aril-O- en donde el grupo ariolo es como se define en la presente invención. Los grupos a modo de ejemplo incluyen fenoxi y 2-naftiloxi.

45 “Arioxicarbonilo” significa un grupo aril-O-CO- en donde el grupo ariolo es como se define en la presente invención. Los grupos arioxicarbonilos a modo de ejemplo incluyen fenoxicarbonilo y naftoxicarbonilo.

“Ariocarbonilo” hace referencia a un grupo aril- CO- en donde el grupo ariolo es como se define en la presente invención.

El grupo arilcarbonilo a modo de ejemplo incluye benzofilo.

El arilo (C₆-C₁₀), el cicloalquilo (C₃-C₁₂), el cicloalqueno (C₃-C₁₂) opcionalmente se sustituyen con uno o más "sustituyentes de sistema de anillos".

5 "Sustituyentes de sistema de anillos" significa sustituyentes unidos a sistemas de anillos aromáticos o no aromáticos, incluidos los átomos de halógeno, un alquilo (C₁-C₅) opcionalmente halogenado, o un alcoxi (C₁-C₅) opcionalmente halogenado, siendo halógeno, alquilo y alcoxi como se definen en la presente.

10 La expresión "en el cual las partes de arilo, cicloalquilo y cicloalqueno se sustituyen opcionalmente con un átomo de halógeno, con un alquilo (C₁-C₅) opcionalmente halogenado o con un alcoxi (C₁-C₅) opcionalmente halogenado" significa que los grupos arilo, cicloalquilo, cicloalqueno se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en:

- átomos de halógeno;

- grupos alquilo opcionalmente sustituidos por uno o más átomos de halógeno, y

- grupos alcoxi opcionalmente sustituidos por uno o más átomos de halógeno.

15 La expresión "opcionalmente halogenados" significa, en el contexto de la descripción, opcionalmente sustituidos por uno o más átomos de halógeno.

Preferentemente, cada uno de los R independientemente representa un átomo de halógeno, un arilcarbonilo (C₆-C₁₀) opcionalmente sustituido y halogenado, un alquilo (C₁-C₁₈) opcionalmente halogenado, un alcoxi (C₁-C₁₈) opcionalmente halogenado, o un arilo (C₆-C₁₀) opcionalmente halogenado.

20 Más preferentemente, R representa un grupo alcoxi (C₁-C₁₈), más preferentemente un grupo alcoxi (C₁-C₄) y, más preferentemente, un grupo metoxi.

Preferentemente, p es 1 ó 2 y más preferentemente 1.

R se puede ubicar en la posición orto (6), meta (3 ó 5) y para (4) sobre el anillo fenilo en relación con el grupo etenil metoxi, preferentemente en posición meta, más preferentemente en posición 5.

25 Preferentemente, R₁ y R₂ representan independientemente un grupo alquilo (C₁-C₄), y más preferentemente metilo, etilo o isopropilo.

En otra realización preferente, R₁ y R₂ forman juntos una cadena -(CH₂)_n- en la cual n representa 2 ó 3.

De acuerdo con la invención, una realización preferente es el compuesto de la fórmula (I) en el cual ambos R₁ y R₂ representan un grupo C₂H₅- o forman juntos un grupo -CH₂-CH₂-.

Los compuestos preferentes de la fórmula (I) pueden seleccionarse entre el grupo que consiste en:

30 1) E,Z-1-metoxi-2-(2-(2-metil-2-(1,3-dioxolan-2-il)propoxi)-5-bromofenil)-eteno

2) E,Z-1-metoxi-2-(2-(2-metil-2-(1,3-dioxolan-2-il)propoxi)-3-metoxifenil)-eteno

3) E,Z-1-metoxi-2-(2-(2-metil-2-(1,3-dioxolan-2-il)propoxi)-4,5-diclorofenil)-eteno

4) E,Z-1-metoxi-2-(2-(2-metil-2-(1,3-dioxolan-2-il)propoxi)-5-fluorofenil)-eteno

5) E,Z-1-metoxi-2-(2-(2-metil-2-(1,3-dioxolan-2-il)propoxi)-5-(para-clorobenzoil)-fenil)-eteno

35 6) E,Z-1-metoxi-2-(2-(2-metil-2-(1,3-dioxolan-2-il)propoxi)-5-trifluorometil-fenil)-eteno

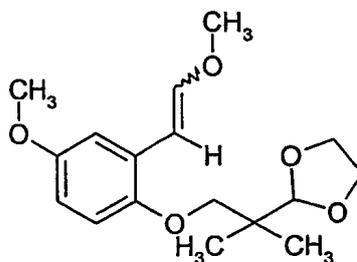
7) E,Z-1-metoxi-2-(2-(2-metil-2-(1,3-dioxolan-2-il)propoxi)-5-fluoro-2-fenil)-eteno

8) E,Z-1-metoxi-2-(2-(2-metil-2-(1,3-dioxolan-2-il)propoxi)-5-clorofenil)-eteno

9) E,Z-1-metoxi-2-(2-(2-metil-2-(1,3-dioxolan-2-il)propoxi)-4,5-dimetoxi-fenil)-eteno

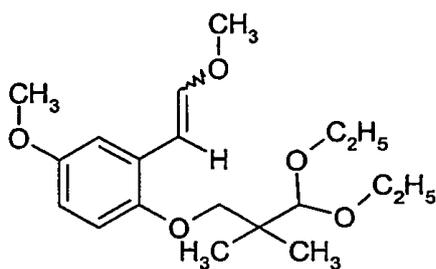
- 10) E,Z-1-metoxi-2-(2-(2-metil-2-(1,3-dioxolan-2-il)propoxi)-5-fenil-fenil)-eteno
- 11) E,Z-1-metoxi-2-(2-(2-metil-2-(1,3-dioxolan-2-il)propoxi)-fenil)-eteno
- 12) E,Z-1-metoxi-2-(2-(2-metil-2-(1,3-dioxolan-2-il)propoxi)-5-metoxifenil)-eteno
- 13) E,Z-1-metoxi-2-(2-(2-metil-3,3-dietoxi)propoxi)-5-bromo-fenil)-eteno
- 5 14) E,Z-1-metoxi-2-(2-(2-metil-3,3-dietoxi)propoxi)-3-metoxi-fenil)-eteno
- 15) E,Z-1-metoxi-2-(2-(2-metil-3,3-dietoxi)propoxi)-4,5-diclorofenil)-eteno
- 16) E,Z-1-metoxi-2-(2-(2-metil-3,3-dietoxi)propoxi)-5-fluoro-fenil)-eteno
- 17) E,Z-1-metoxi-2-(2-(2-metil-3,3-dietoxi)propoxi)-5-(para-clorobenzoil)-fenil)-eteno
- 18) E,Z-1-metoxi-2-(2-(2-metil-3,3-dietoxi)propoxi)-5-trifluoro-metilfenil)-eteno
- 10 19) E,Z-1-metoxi-2-(2-(2-metil-3,3-dietoxi)propoxi)-5-fluoro-2-fenil)-eteno
- 20) E,Z-1-metoxi-2-(2-(2-metil-3,3-dietoxi)propoxi)-5-cloro-fenil)-eteno
- 21) E,Z-1-metoxi-2-(2-(2-metil-3,3-dietoxi)propoxi)-4,5-dimetoxifenil)-eteno
- 22) E,Z-1-metoxi-2-(2-(2-metil-3,3-dietoxi)propoxi)-5-fenil-fenil)-eteno
- 23) E,Z-1-metoxi-2-(2-(2-metil-3,3-dietoxi)propoxi)-fenil)-eteno
- 15 24) E,Z-1-metoxi-2-(2-(2-metil-3,3-dietoxi)propoxi)-5-metoxi-fenil)-eteno.

De acuerdo con una realización particularmente ventajosa de la invención, un compuesto preferente es un compuesto en el cual $R=5-OCH_3$, $p=1$ y ambos R_1 y R_2 forman un grupo $-CH_2-CH_2-$ (fórmula (IA)).



(IA)

- 20 De acuerdo con una realización particularmente ventajosa de la invención, un compuesto preferente es uno en el cual $R=7-OCH_3$, $p=1$ y $R_1 = R_2 = C_2H_5$ -(fórmula (IB)).

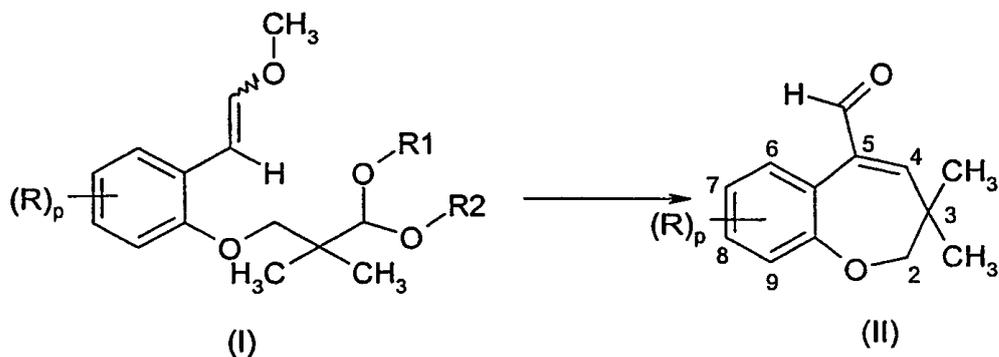


(IB)

Método para la preparación de compuestos de la fórmula (II)

a partir de compuestos de la fórmula (I)

- 5 De acuerdo con la invención, se utilizan los compuestos de la fórmula (I) para la preparación de los compuestos de la fórmula (II) de acuerdo con el esquema 2:



Esquema 2

De este modo, en otro aspecto, la presente invención hace referencia a un método para la preparación de compuestos de la fórmula (II), que comprende:

- 10 a) la reacción de los compuestos de la fórmula (I) con un ácido; y opcionalmente
b) el aislamiento del compuesto de la fórmula (II) obtenido.

- 15 La conversión del compuesto de la fórmula (I) en el compuesto de la fórmula (II) se realiza en la presencia de un ácido. El ácido actúa como un agente catalizador. No existen restricciones particulares sobre la naturaleza del ácido utilizado en esta reacción y cualquier ácido utilizado convencionalmente en una reacción de este tipo puede utilizarse también aquí, siempre y cuando no tenga efectos adversos sobre otras partes de la molécula.

Los ácidos adecuados para la catalización de la reacción de ciclización en el paso i) incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico; los ácidos sulfónicos tales como ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido benzenosulfónico y ácido p-toluenosulfónico.

Los ácidos inorgánicos son más preferentes, y especialmente el ácido sulfúrico.

- 20 La cantidad de ácido es por ejemplo entre 0,2 y 2 moles y más preferentemente entre 0,5 y 1 mol en relación con 1 mol del compuesto (I).

No existe restricción particular sobre la naturaleza del disolvente que se empleará, siempre y cuando no tenga efectos adversos sobre la reacción o sobre el reactivo involucrado.

- 25 Los disolventes adecuados para el paso a) son disolventes polares y apróticos tales como acetonitrilo, N-metilpirrolidona, N,N-dimetilformamida (DMF) y dimetilsulfoxida (DMSO), siendo el DMF particularmente preferente.

La reacción puede tener lugar a una amplia gama de temperaturas, y la temperatura de reacción precisa no es esencial para la invención. En general, es conveniente realizar la reacción a una temperatura entre aproximadamente la temperatura ambiente y aproximadamente 100°C y preferentemente entre aproximadamente 50°C y 100°C.

- 5 El tiempo requerido para la reacción también puede variar considerablemente, dependiendo de muchos factores, especialmente la temperatura de la reacción y la naturaleza de los reactivos. Sin embargo, siempre y cuando la reacción se efectúe bajo las condiciones preferentes antes indicadas, un período de entre aproximadamente 3 horas y aproximadamente 20 horas será normalmente suficiente.

- 10 Los compuestos preparados de este modo pueden recuperarse de la mezcla de reacción mediante medios convencionales, por ejemplo los compuestos pueden recuperarse mediante la destilación del disolvente a partir de la mezcla de reacción o, si fuese necesario, después de la destilación del disolvente a partir de la mezcla de reacción, el vertido del residuo en agua, seguido de la extracción con un disolvente orgánico inmiscible con agua y la destilación del disolvente a partir del extracto. Además, el producto puede, si se desea, purificarse más mediante varias técnicas conocidas, tales como recristalización, reprecipitación o las diferentes técnicas de cromatografía, especialmente la cromatografía en columna o cromatografía en capa fina preparativa.

Los compuestos preferentes de la fórmula (II) que pueden prepararse de manera conveniente comenzando a partir de compuestos de la fórmula (I) correspondientes de acuerdo con la presente invención pueden elegirse a partir del grupo que consiste en:

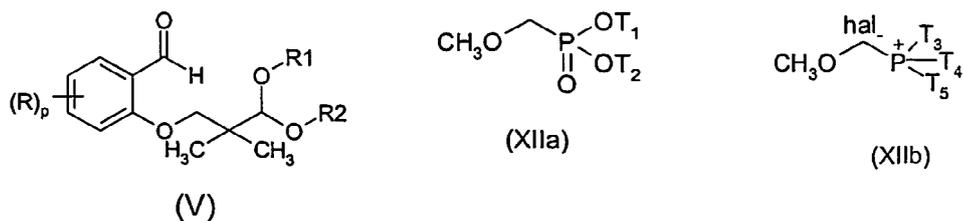
- 3,3-dimetil-5-formil-7-bromo-2,3-dihidrobenzoxepina,
- 20 3,3-dimetil-5-formil-9-metoxi-2,3-dihidrobenzoxepina,
- 3,3-dimetil-5-formil-7,8-dicloro-2,3-dihidrobenzoxepina,
- 3,3-dimetil-5-formil-7-fluoro-8-cloro-2,3-di-hidrobenzoxepina,
- 3,3-dimetil-5-formil-7-(para-clorobenzoil)-2,3-dihidrobenzoxepina,
- 3,3-dimetil-5-formil-7-trifluorometil-2,3-di-hidrobenzoxepina,
- 25 3,3-dimetil-5-formil-7-fluoro-2,3-dihidrobenzoxepina,
- 3,3-dimetil-5-formil-7-cloro-2,3-dihidrobenzoxepina,
- 3,3-dimetil-5-formil-7,8-dimetoxi-2,3-dihidro-benzoxepina,
- 3,3-dimetil-5 formil-7-fenil-2,3-dihidrobenzoxepina,
- 3,3-dimetil-5-formil-2,3-dihidrobenzoxepina,
- 30 3,3-dimetil-5-formil-7-metoxi-2,3-dihidrobenzoxepina.

Método para la preparación de compuestos de la fórmula (I)

Los compuestos útiles de acuerdo con la invención pueden prepararse mediante la aplicación o adaptación de métodos conocidos, es decir, métodos utilizados hasta ahora o descritos en la literatura, por ejemplo aquellos descritos por R. C. Larock en "Comprehensive Organic Transformations", VCH Publishers, 1989.

- 35 En otro aspecto, la invención hace referencia a un método para la preparación del compuesto de la fórmula (I) que comprende:

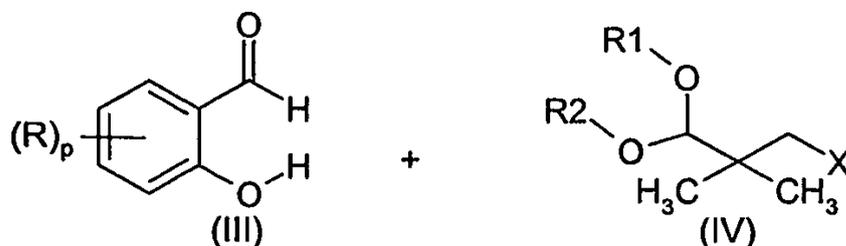
ii) la reacción de un aldehído (V) que resulta a partir del paso i) con un iluro de fósforo preparado a partir de la reacción de un fosfonato (XIIa) o una sal de fosfonio (XIIb) con una base,



T₁ y T₂ representan independientemente alquilo (C₁-C₅), T₃, T₄, T₅ representan independientemente alquilo (C₁-C₅) o arilo (C₆-C₁₀), y opcionalmente iii) el aislamiento del compuesto de la fórmula (I) obtenido.

Preferentemente, el aldehído (V) se prepara mediante:

- 5 i) la reacción de un compuesto de la fórmula (III) con un compuesto de la fórmula (IV) en presencia de una base

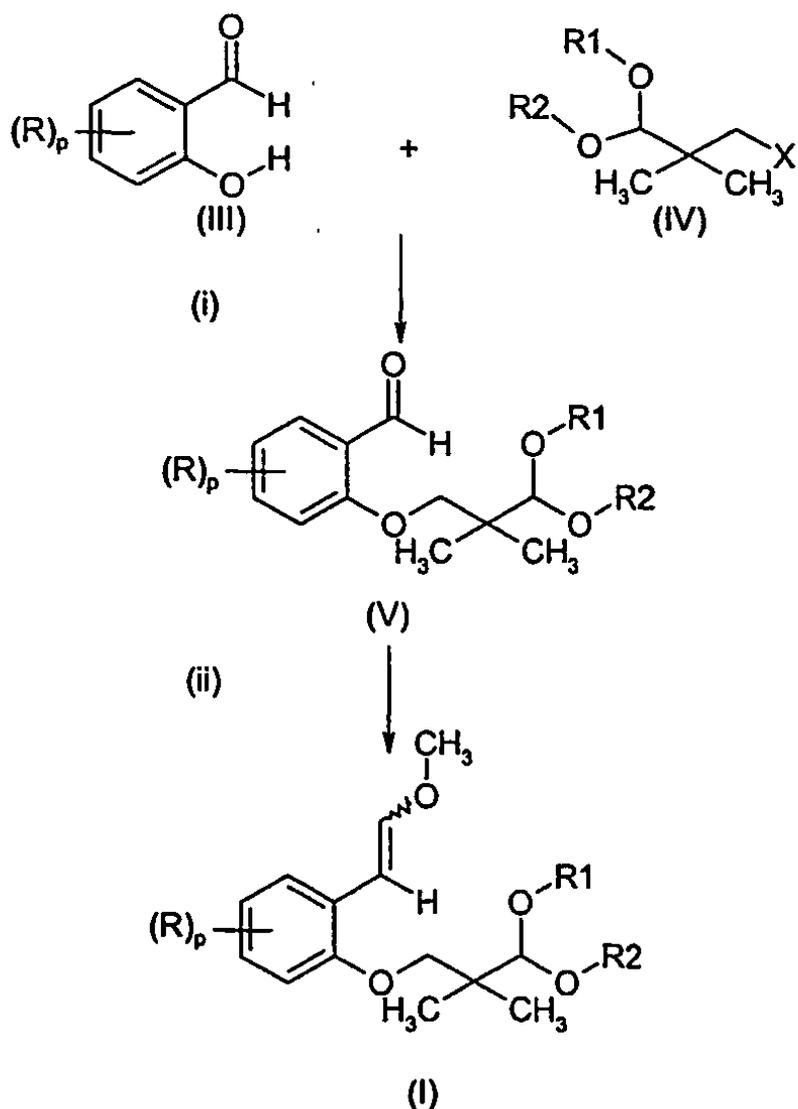


en donde R, R₁, R₂ y p son como se definió con anterioridad, X representa un átomo de halógeno, un arilsulfoniloxi (C₆-C₁₀), un alquilsulfoniloxi (C₁-C₆).

- 10 "Arilsulfoniloxi" significa un grupo aril-SO₂- en donde el grupo arilo es como se define en la presente invención. Los ejemplos de grupos arilsulfoniloxi incluyen el grupo tosilo de la fórmula p-CH₃(C₆H₅)-SO₃-.

"Alquilsulfoniloxi" significa un grupo alquil-SO₂- en donde el grupo alquilo es como se define en la presente invención. Los ejemplos del grupo alquilsulfoniloxi incluyen al grupo mesilo de la fórmula CH₃-SO₃-.

Esta ruta sintética se ilustra en el esquema 3:



Esquema 3

Paso i)

5 La reacción del paso i) se realiza en la presencia de una base. No existen restricciones particulares sobre la naturaleza de la base a utilizar en esta reacción, y cualquier base utilizada convencionalmente en reacciones de este tipo puede utilizarse también aquí, siempre y cuando no tenga efectos adversos sobre otras partes de la molécula.

10 Los ejemplos de bases adecuadas incluyen hidruros de metal alcali tales como hidruro de sodio o hidruro de potasio; compuestos de alquil litio (C_1-C_{10}) tales como metil litio y butil litio, y alcóxidos de metal alcali, tales como metóxido de sodio y etóxido de sodio, y carbonatos de metal alcali, tales como carbonato de potasio y carbonato de sodio. De estos, se prefiere particularmente a los carbonatos de metal alcali.

La cantidad de base es por ejemplo entre 2 y 10 moles y más preferentemente entre 2 y 3 moles en relación con 1 mol del compuesto III.

No existe una restricción particular sobre la naturaleza del disolvente a utilizar, siempre y cuando no tenga efectos adversos sobre la reacción o sobre el reactivo involucrado.

15 Ejemplos de disolventes adecuados incluyen hidrocarburos, que pueden ser hidrocarburos aromáticos, alifáticos o cicloalifáticos, tales como hexano, ciclohexano, benceno, tolueno y xileno; disolventes polares apróticos tales como

N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidona, dimetilsulfoxida. De estos, se prefiere particularmente tolueno, N-metilpirrolidona, dimetilformamida y dimetilsulfoxida.

5 La reacción puede tener lugar a una gran gama de temperaturas, y la temperatura de reacción precisa no es esencial para la invención. En general, resulta conveniente realizar la reacción a una temperatura entre aproximadamente la temperatura ambiente (20°C) y 150°C, y más preferentemente entre 50°C y 100°C.

La proporción molar del compuesto (IV) en relación con el compuesto (III) puede variar entre 1,0 y 1,5 equivalente, preferentemente entre 1,05 y 1,1.

Paso ii)

10 La reacción implementada en la etapa ii) es una reacción de Wittig o bien una reacción de Horner-Emmons / Wadsworth-Emmons. Estas reacciones son ambas bien conocidas en el arte y típicamente implican la preparación de un iluro reactivo. Para cualquier información adicional sobre ese tema, se puede hacer referencia a G. Wittig, U. Schöllkopf, Ber. 87, 1318 (1954); G. Wittig, W. Haag, *ibid.* 88, 1654 (1955); L. Horner et al., Ber. 91, 61 (1958); *idem* et al., *ibid.* 92, 2499 (1959); W. S. Wadsworth, Jr., W. D. Emmons, J. Am. Chem. Soc. 83, 1733 (1961).

15 Cuando se prepara un iluro a partir de una sal de fosfonio (compuesto XIIb), la reacción implementada es una reacción de Wittig.

Cuando el iluro se prepara a partir de un fosfonato (compuesto XIIa), la reacción se llama una reacción de Horner-Emmons o Wadsworth-Emmons.

20 En la etapa ii), el iluro se prepara mediante la reacción de una base con un compuesto (XIIa) o bien con un compuesto (XIIb). La base utilizada tiene que ser suficientemente fuerte para eliminar un átomo de hidrógeno en la posición alfa del fósforo.

Normalmente, la base se selecciona del grupo que consiste en hidruros de metal alcali, carbonatos de metal alcali, amidas de metal alcali, alquil litio (C₁-C₁₀), y alcóxidos de metal alcali.

25 En el contexto de la invención, se prefieren particularmente los hidruros de metal alcali tales como hidruro de sodio e hidruro de potasio, y los alcóxidos de metal alcali tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio y terc-butoxido de potasio.

La reacción de la base sobre los compuestos (XIIa) o (XIIb) se efectúa en una solución, preferentemente en un disolvente aprótico, y especialmente en un disolvente capaz de disolver el fosfonato (XIIa) y respectivamente la sal de fosfonio (XIIb).

30 Los ejemplos de disolventes adecuados son especialmente los disolventes apróticos, tales como los hidrocarburos aromáticos, como por ejemplo benceno y tolueno, éteres, tales como dietiléter, dioxano o tetrahidrofurano; disolventes polares apróticos tales como N,N-dimetilformamida, dimetilsulfoxida, N-metilpirrolidona o HMPT y mezclas de éstos.

35 La reacción del paso ii) puede tener lugar realizarse a una amplia gama de temperaturas, dependiendo de la acidez del compuesto (XIIa), respectivamente (XIIb), que significa la capacidad de eliminar el átomo de hidrógeno en la posición alfa en relación con el fósforo. El tipo de base utilizada influye directamente sobre la elección de la temperatura de reacción. De este modo, cuanto más fuerte sea la base, más baja será la temperatura de reacción.

Cuando la base es un alcóxido de metal alcali, generalmente es adecuada una temperatura comprendida entre -10°C y 100°C.

40 Generalmente se requiere una cantidad estequiométrica de base en el paso ii) para convertir el fosfonato o la sal de fosfonio en el iluro correspondiente. Sin embargo, un ligero excedente de base puede utilizarse para asegurar la conversión total de los compuestos (XIIa) o (XIIb) en el iluro. De este modo, la proporción molar de la base en relación con el compuesto (XIIa), respectivamente (XIIb), se mantiene entre 1 y 1,2, preferentemente entre 1 y 1,1, y más preferentemente entre 1 y 1,05. La concentración del compuesto (XIIa), respectivamente (XIIb), en la mezcla de reacción no es esencial de acuerdo con la invención. La concentración puede variar entre 0,01 mol/L y 10 mol/L, preferentemente entre 0,1 y 1 mol/L.

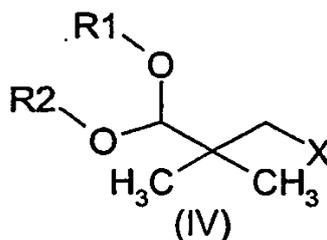
45 De acuerdo con una realización preferente, el iluro que resulta de la reacción del compuesto (XIIa), respectivamente (XIIb), con una base se realiza antes de agregar el aldehído (V).

Preferentemente, el iluro de fósforo se prepara a partir de una sal de fosfonio (XIb), más preferentemente a partir de $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{PPh}_3\text{Cl}$.

De acuerdo con una realización preferente, el iluro se prepara mediante la reacción de $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{PPh}_3\text{Cl}$ con terc-butóxido de potasio en tetrahidrofurano.

5 Compuestos de la fórmula (IV)

En otro aspecto, la invención hace referencia a compuestos de la fórmula (IV):



10 en donde X representa un átomo de halógeno, un alquilsulfoniloxi ($\text{C}_1\text{-C}_6$) o un arilsulfoniloxi ($\text{C}_6\text{-C}_{10}$), R_1 , R_2 son un grupo alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_{18}$) o forman juntos un $-(\text{CH}_2)_n-$, en donde n representa 2, 3 o 4, con la exclusión de los compuestos de la fórmula (IV), en donde $\text{X} = \text{I}$ y $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{CH}_3$; $\text{X} = \text{I}$, Br o $\text{pCH}_3\text{-(C}_6\text{H}_5\text{)SO}_3^-$, y R_1 y R_2 forman juntos una cadena $-(\text{CH}_2)_3-$.

Los compuestos de la fórmula (IV) preferentes son aquellos en donde:

- R_1 , R_2 representan un grupo alquilo ($\text{C}_2\text{-C}_6$) o forman juntos una cadena $-(\text{CH}_2)_2-$ o $-(\text{CH}_2)_4-$, y/o

15 - X representa Cl, Br, I o CH_3SO_3^- .

Los compuestos más preferentes son especialmente los compuestos de la fórmula (IV) en donde:

X representa Cl, Br, I, CH_3SO_3^- y/o $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{C}_2\text{H}_5$ o R_1 y R_2 forman juntos una cadena $-(\text{CH}_2)_2-$.

20 Los compuestos de la fórmula (IV) son particularmente útiles para la preparación de los compuestos de la fórmula (I) y, como resultado, son también intermediarios sintéticos ventajosos para la preparación de los compuestos de la fórmula (II).

Paso iii)

25 Los compuestos de la fórmula (I) preparados de este modo pueden recuperarse a partir de la mezcla de reacción mediante medios convencionales, por ejemplo los compuestos pueden recuperarse mediante la destilación del disolvente de la mezcla de reacción o, si fuese necesario, después de la destilación del disolvente de la mezcla de reacción, el vertido del residuo en agua, seguido de la extracción con un disolvente orgánico inmiscible con agua y la destilación del disolvente a partir del extracto. Adicionalmente, el producto puede, si se desea, purificarse más mediante varias técnicas conocidas, tales como recristalización, reprecipitación o las diferentes técnicas de cromatografía, especialmente la cromatografía en columna o cromatografía en capa fina preparativa.

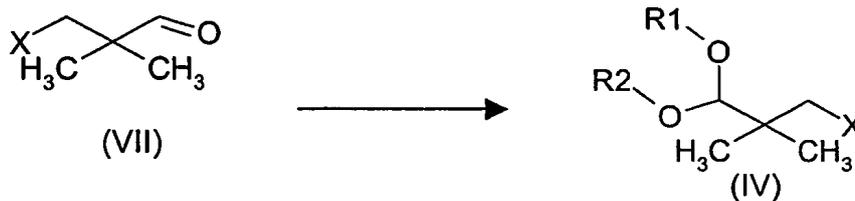
Método para la preparación de compuestos de la fórmula (IV)

30 Los compuestos de la fórmula (IV) de acuerdo con la presente invención se pueden preparar mediante la aplicación o adaptación de métodos conocidos, es decir, métodos utilizados hasta ahora o descritos en la literatura, por ejemplo aquellos descritos por R. C. Larock en "Comprehensive Organic Transformations", VCH Publishers, 1989.

En otro aspecto, la invención hace referencia a un método para la preparación del compuesto de la fórmula (IV).

El compuesto de la fórmula (IV) puede prepararse mediante el método que comprende los pasos de:

35 b1) reaccionar un aldehído (VII) con alcoholes R_1OH y R_2OH o $\text{HO-(CH}_2)_n\text{-OH}$, en la presencia de un ácido, en donde n, R_1 y R_2 son como se definió con anterioridad;

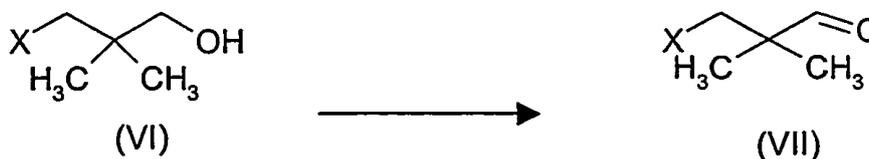


y opcionalmente

c1) aislar el compuesto (IV) resultante.

Preferentemente, el aldehído (VII) se prepara mediante:

- 5 a1) la oxidación de un alcohol de la fórmula (VI) en el correspondiente aldehído (VII);



en donde X representa un átomo de halógeno, un grupo arilsulfonyloxi (C₆-C₁₀), un grupo alquilsulfonyloxi (C₁-C₆).

Paso a1)

- 10 Los agentes de oxidación convencionales pueden utilizarse conforme a la práctica habitual para convertir alcoholes primarios en aldehídos. Sin embargo, deben tomarse algunas precauciones para que el aldehído no se oxide de más hacia el ácido carboxílico. Para cualquier información adicional sobre este tema, puede consultarse "March's Advanced Organic Chemistry", Michael B. Smith y Jerry March.

- 15 Los agentes de oxidación adecuados incluyen DMSO, cromatos tales como dicromato de piridinio, Na₂Cr₂O₇, K₂Cr₂O₇, Cr₃ y NCS/tempo y tempo/NaOCl.

Pueden utilizarse diferentes disolventes siempre y cuando no tengan efectos adversos sobre la reacción o sobre el reactivo involucrado.

Son ejemplos de disolventes adecuados especialmente los hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo.

- 20 De acuerdo con una realización preferente, el alcohol (VI) se oxida mediante tempo/NaOCl en diclorometano, en condiciones similares a aquellas reveladas en la publicación J. Jurczak et al., Tetrahedron (1998), vol. 54, p. 6051-6064.

Preferentemente, el grupo X del compuesto (VI) representa un átomo de yodo.

- 25 Tales compuestos pueden prepararse a partir del compuesto de la fórmula (IV) correspondiente, en donde X = Cl, Br o alquilsulfonyloxi, de acuerdo con métodos convencionales.

Por ejemplo, el compuesto de la fórmula (VI), en donde X = Cl, puede convertirse en X = I en la presencia de NaI en DMF.

Paso b1)

- 30 Los ácidos que pueden utilizarse en el paso b1) pueden ser cualquier ácido convencional utilizado para la protección de los aldehídos bajo la forma de un cetal.

Los ácidos adecuados incluyen especialmente el ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico; los ácidos sulfónicos tales como ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico y ácido

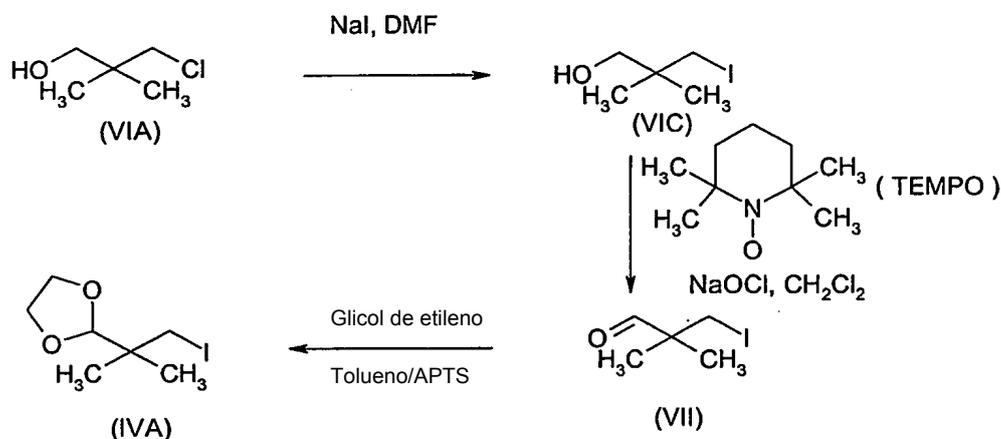
paratolueno sulfónico. De estos, se prefiere particularmente el ácido sulfónico y especialmente el ácido paratolueno sulfónico.

La proporción molar del ácido es por ejemplo 0,001 a 0,5 equivalentes, más preferentemente 0,01 a 0,1 equivalentes en relación con el aldehído VII.

- 5 La proporción molar de los alcoholes R_1OH y R_2OH , o $HO-(CH_2)_n-OH$ puede variar entre 1,0 y 2,0 equivalentes en relación con el aldehído VII, más preferentemente entre 1,0 y 1,1 inclusive.

En una realización preferente, el alcohol es $HO-(CH_2)_n-OH$, y más preferentemente glicol de etileno.

Por ejemplo, esta realización preferente de preparación se ilustra mediante la preparación del compuesto (IVA) de acuerdo con el esquema 5.

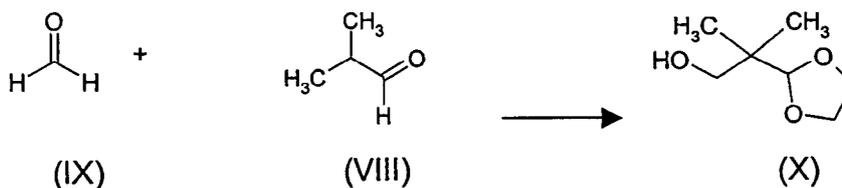


10

Esquema 5

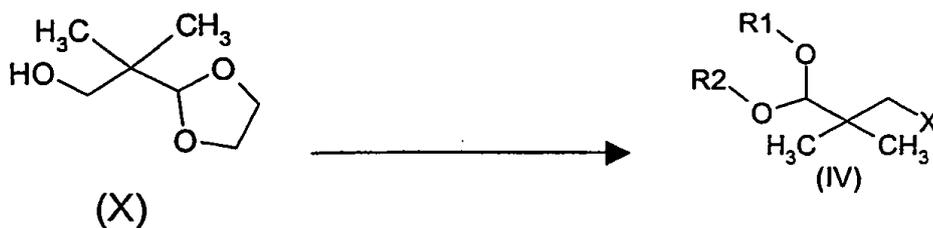
Los compuestos de la fórmula (IV) también pueden prepararse también mediante el método que comprende los pasos de:

- 15 a2) reaccionar un aldehído de la fórmula (VIII) con un formaldehído de la fórmula (IX) en presencia de una base y un ácido;



b2) convertir la función de alcohol del compuesto (X) en un átomo de halógeno o un grupo alquilsulfoniloxi (C_1-C_{16}) o un grupo arilsulfoniloxi (C_1-C_{10}); y opcionalmente

c2) aislar el producto obtenido.

Paso a2)

5 La preparación de los compuestos (X) en el paso a2) puede efectuarse de acuerdo con Tsuzuki et al., Tetrahedron Letters, Vol. 19, No.11, p. 989-992 (1978) y Matsuda et al., Tetrahedron (46(10), p. 3469-3488, (1990)). Los análogos han sido descritos por L. Paquette et al. (JACS 105(25), p. 7352-7358, (1983)) y por M.H. Seo et al. (J. of Korean Chem. Soc., 39(6), p. 489-491 (1995).

Paso b2)

La reacción del paso b2) puede efectuarse de acuerdo con los métodos convencionales.

Preferentemente, el grupo hidroxilo del compuesto (X) se convierte en un grupo alquilsulfoniloxi o arilsulfoniloxi.

10 Esta conversión puede efectuarse de acuerdo con los métodos convencionales tales como la reacción del compuesto (X) con un haluro de alquilsulfonilo o arilsulfonilo en presencia de una base.

Los ejemplos de haluros de alquilsulfonilo o arilsulfonilo adecuados incluyen especialmente cloruro o bromuro de alquilo o arilsulfonilo tales como cloruro de metilsulfonilo o p-tolueno sulfonil cloruro.

15 Los ejemplos de bases adecuadas incluyen especialmente aminas, preferentemente aminas terciarias tales como trietilamina, diisopropilamina.

Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen disolventes apróticos, especialmente hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano.

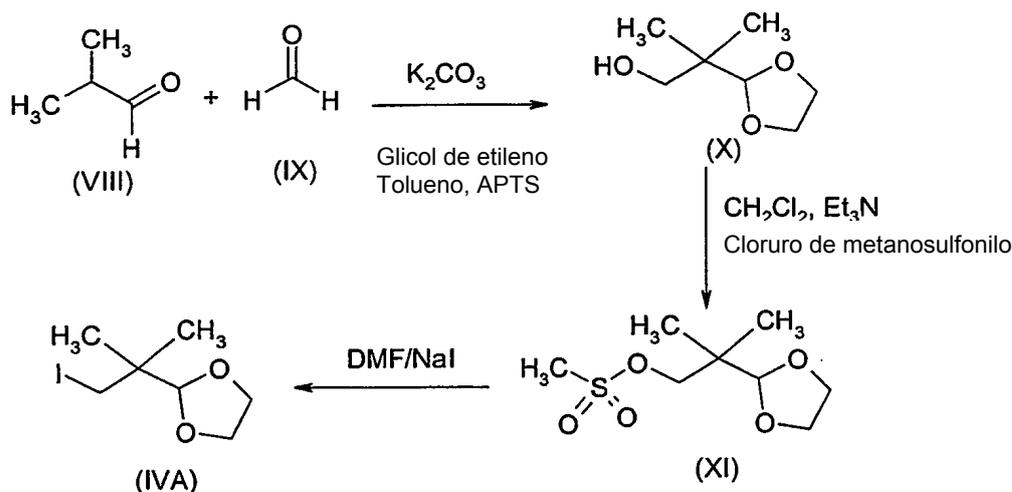
Esta conversión del grupo hidroxilo en un grupo alquilo o arilsulfoniloxi puede realizarse a una amplia gama de temperaturas, especialmente entre -10°C y 100°C.

20 De acuerdo con una realización preferente, el grupo alquilsulfoniloxi o arilsulfoniloxi se convierte en un átomo de halógeno.

Pueden utilizarse métodos convencionales tales como la reacción del grupo alquilsulfoniloxi o arilsulfoniloxi con un haluro de metal alcali tales como yoduro de sodio, bromuro de sodio, cloruro de litio.

25 Los disolventes adecuados para esta reacción son especialmente los disolventes apróticos, en particular los disolventes polares apróticos tales como N, N-dimetilformamida, N-dimetilsulfoxida acetoneitrilo.

Por ejemplo, esta ruta sintética se ilustra mediante la preparación del compuesto (IVA) en el siguiente esquema 6.



Esquema 6

Alternativamente, la función hidroxilo del compuesto (X) puede convertirse directamente en un átomo de halógeno, de acuerdo con los métodos convencionales.

- 5 Los métodos convencionales incluyen especialmente la reacción del alcohol (X) con el Me_3SiCl en DMSO, o PPh_3 en combinación con CCl_4 o CBr_4 .

Para obtener información adicional sobre estos métodos, puede consultarse M. B. Smith y J. March, en "March's Advanced Organic Chemistry", 5th edition, Wiley Interscience.

- 10 En las reacciones descritas con anterioridad, puede ser necesario proteger los grupos funcionales reactivos, por ejemplo los grupos amino o carboxi, donde se desea incluir éstos en el producto final, para evitar su participación no deseada en las reacciones. Pueden utilizarse los grupos protectores convencionales de conformidad con la práctica habitual, véase por ejemplo T. W. Green y P. G. M. Wuts en "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley and Sons, 1991; J. F. W. McOmie en "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, 1973.

- 15 Los materiales de partida se encuentran comercialmente disponibles o pueden prepararse mediante la aplicación o adaptación de métodos conocidos.

Los compuestos de la invención, sus métodos de preparación serán evidentes a partir de los siguientes ejemplos, que se presentan sólo a modo ilustrativo y no pretenden ser limitativos del alcance de la invención.

Ejemplos

Ejemplo 1:

- 20 3-iodo-2,2-dimetil-1-propanodioxolana (fórmula (IVA))

A) Preparación de acuerdo con el esquema 5:

- a) 3-iodo-2,2-dimetil propanol (fórmula (VI): $X=I$ (VIC)):

- 25 Se agregan 80g (0,53 mol) de NaI seco y 5g (0,03 mol) de K_2CO_3 bajo argón a una solución de 50g (0,4 mol) de 3-cloro-2,2-dimetil-1-propanol (fórmula (VIA)) en 75ml de DMF. La mezcla se agita a reflujo por 8 horas. La mezcla de reacción se lleva con posterioridad a temperatura ambiente y se diluye mediante la adición de 500ml de agua. La fase orgánica se extrae con 1050ml de acetato de etilo, se lava con una solución acuosa saturada de Na_2SO_3 , después con 250ml de una solución saturada de bicarbonato de sodio, se seca sobre 60g de sulfato de magnesio anhidro y se evapora para dar el compuesto crudo de la fórmula (VIC).

1H RMN δ ppm: 0,97 (s,6H, CH_3); 2,48 (s, amplio, OH) ; 3,17 (s, 2H, CH_2); 3,37 (s,2H, CH_2).

- 30 ^{13}C RMN δ ppm: 20,3 (CH_2I); 23,7 (2C, CH_3); 35,5 (q, 1C) ; 69,7 (CH_2O)

b) 3-iodo-2,3-dimetil-1-propanal (fórmula (VII)): X=I (VIIA))

5 Se agregan 100ml de agua bajo argón a una solución de 75,25g (0,35 mol) del compuesto crudo de la fórmula VI en 300ml de cloruro de metileno. Después se agregan 4,71g (0,035 mol) de bromuro de potasio y 58,8g de bicarbonato de sodio a la mezcla. Después de enfriarse a -5°C , se agrega 0,546g de TEMPO y la mezcla se agita vigorosamente por 30mn. Después seguido por 275ml de una solución de 10%-13% NaOCl (la reacción se controla mediante TLC). La mezcla se extrae con dos veces 250ml de cloruro de metileno, se lava con 400ml de HCl 0,1 N y después con 400ml de una solución saturada de Na_2SO_3 . La fase orgánica se seca sobre 5g de bicarbonato de sodio y se evapora. El aceite orgánico se destila a 30°C bajo 400mbar para dar 58g de compuesto crudo de la fórmula (VII).

10 ^1H RMN: δ ppm: 1,19 (s,6H, CH_3); 3,21 (s, 2H, CH_2) ; 9,38 (s, 1H, CHO).

^{13}C RMN δ ppm:12,5 (CH_2); 22,1 (2C, CH_3); 45,3 (q,1C) ; 201,9 (CHO).

c) 3-iodo-2,2-dimetil-1-propandioxolana (fórmula (IVA)):

15 Se mezclan 58g de compuesto crudo de la fórmula VI con 61ml de glicol de etileno, 0,778g de ácido de paratoluenosulfónico en 155ml de tolueno. Se calienta la mezcla a reflujo por 8 horas y se eliminan 4-5ml de agua. Se lava la solución con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrae la fase orgánica con acetato de etilo (400ml). Después de secarse sobre bicarbonato de sodio, se evapora el disolvente y se destila el residuo a $88-90^{\circ}\text{C}$ bajo 8-10mbar para dar 52g del compuesto de la fórmula (IVA). El rendimiento general para los 3 pasos es 50%.

^1H RMN: δ ppm: 1,01 (s,6H, CH_3); 3,20 (s, 2H, CH_2) ; 3,81-3,97 (m,4H, CH_2 dioxolana); 4,65 (s,1H, anomérico).

20 ^{13}C RMN δ ppm :18,2 (CH_2); 22,4 (2C, CH_3); 37,4 (q) ; 65,4 (2C, CH_2O).

IR (película) cm^{-1} : 950; 1111,2; 1473,4; 1681,0; 2881,2; 2974,9.

MS m/z = 257 [M+H].

B) Preparación de acuerdo con el esquema 6:

a): 2-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-1,3-dioxolana (fórmula(X)):

25 Se agregó a una mezcla agitada de 100g (1,4mol) de isobutiraldehído y 37% formaldehído (150g, 1,9mol) 35g (0,26mol) de carbonato de potasio en porciones bajo enfriamiento en un baño de hielo. La mezcla se calienta a temperatura ambiente y se agita durante toda la noche. Las capas orgánicas se separan en dos fases estables y se extraen con 400ml de tolueno. Se secan las capas orgánicas combinadas sobre 20g de sulfato de magnesio anhidro y se concentra in vacuo para dar 152g de un aceite. Este aceite crudo se solubiliza en 300ml de tolueno que contiene 205ml de glicol de etileno y 3,5g de ácido paratoluenosulfónico. La mezcla se calienta a reflujo bajo un aparato Dean-Stark por 6-7 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se diluye con 300ml de tolueno, se lava con una solución saturada de bicarbonato de sodio, se seca y se concentra para dar 152g de un compuesto crudo de la fórmula (X).

30

b) 2-(2-metanosulfoniloxi-1,1-dimetiletil)-1,3-dioxolana (fórmula (XI)):

35 Los compuestos crudos de la fórmula X (152g, 1,03 moles) se solubilizan en 1,3 litros de cloruro de metileno que contiene 200ml de Et_3N . La solución se enfría a 0°C y se agregan lentamente 100ml de cloruro de metanosulfonilo. Después se agita la mezcla por 30 minutos. Se agregan 2,5 litros de agua y se extrae la capa orgánica con cloruro de metileno, se lava con una solución saturada de bicarbonato de sodio, se seca sobre bicarbonato de sodio y se concentra in vacuo. Después se destila el residuo a 110°C bajo 0,1 mbar para dar 150g (rendimiento: 66%) del compuesto de la fórmula (XI).

40

^1H RMN: δ ppm: 0,96 (s,6H, CH_3); 2,96 (s, 3H, CH_3O) ; 3,73-3,83 (m,4H, CH_2 dioxolana); 4,03 (s,2H, CH_2OMs); 4,63 (s,1H,anomérico).

IR (película) cm^{-1} : 842,2; 960; 1093; 1177 (SO_2); 1343 (SO_2); 1404,1; 1470; 2974.

MS m/z = 225 [M+H]

45 c) 3-iodo-2,2-dimetil-1-propandioxolana (fórmula (IVA)):

Se solubilizan 148g (0,6 mol) del compuesto de la fórmula (XI) en 700ml de dimetilformamida que contiene 297g (2mol) de NaI. La mezcla se agita bajo reflujo por 8 horas. Se agrega 1 litro de una solución saturada de NaCl. Se extrae la capa orgánica con acetato de etilo (2x800ml), se lava con una solución saturada de Na₂SO₃, y 200ml de una solución saturada de bicarbonato de sodio. Después de la concentración y destilación a 85-92°C bajo 10mbar, se obtienen 142g del compuesto de la fórmula (IVA).

Rendimiento: 84 %.

Ejemplo 2:

2-(2-metil-2-(1,3-dioxolana-2-il)propoxi-)-5-metoxi-benzaldehído (fórmula (V): p=1; R = 5-CH₃O; R₁, R₂ = -CH₂- CH₂- : (VA))

Una mezcla de 70g (0,27mol) del compuesto de la fórmula (IVA), 67,89g (0,57mol) de carbonato de potasio, 100ml de 1-metil-2-pirrolidona, 67,89g (0,57mol), 25g (0,16 mol) de 2-hidroxi-5-metoxi-benzaldehído (fórmula (III)) se agita a 132°C por 3-4 horas. Después se agregan 25g (0,16mol) de 2-hidroxi-5-metoxi-benzaldehído solubilizado en 25ml de 1-metil-2-pirrolidona y se agita la mezcla a 132°C por 4 horas. Se agrega después 1 litro de una solución saturada de NaCl seguido por 500ml de agua. Se extrae la mezcla con 1 litro de diisopropil éter. Se lava la fase orgánica con una solución de NaOH al 15%, se seca sobre bicarbonato de sodio y se concentra in vacuo para dar 84g del compuesto crudo (VA).

Rendimiento del producto crudo: 100 %.

Rendimiento: 88% después de la purificación con bisulfito.

Ejemplo 3:

E,Z-1-metoxi-2-(2-(2-metil-2-(1,3-dioxolan-2-il)propoxi-)-5-metoxi-fenil)-eteno (fórmula (I): p=1; R = 5-CH₃O; R₁,R₂ = -CH₂- CH₂- : (IA))

Se agregan 1,6g (14,28mmol) de tercbutilato de potasio a -5°C a una solución de 2,9g (8,57mmol) de [CH₃OCH₂P(Ph)₃]⁺Cl⁻ en 20ml de THF. La mezcla se agita a 23°C por 2 horas. Después se agregan 2g (7,14mmol) de aldehído (VA). La mezcla se agita a temperatura ambiente por otras 2 horas. Se agregan 10ml de una solución saturada fría (helada) de cloruro de amonio. Se extrae la fase orgánica con 350ml de dietiléter. Después del secado sobre carbonato de potasio y la concentración, se purifica el residuo mediante cromatografía.

¹H RMN: δ ppm: 1,06 y 1,07 (s,6H,2CH₃); 3,67 (s, 2H, CH₂O); 3,72 y 3,74 (s,3H,CH₃O); 3,75 (s,3H, CH₃O); 3,85-3,94 (m,4H, CH₂ dioxolana); 4,85 (s,1H, anomérico); 5,63 (d,0,3H, J=6HZ,CH=); 6,03 (d,0,7H, J=14HZ, CH=); 6,15 (d,J=8HZ,CH=); 6,58-6,80 (m,2,7H,CH=); 7,12 (d,0,7H, J=12HZ,CH=); 7,64 (d,0,3H,J=2HZ,CH=).

IR (película) cm⁻¹: 1049; 1111; 1222; 1464; 1497; 1641; 2966

MS m/z = 309 [M+H]

Rendimiento: 94 %.

Ejemplo 4:

3,3-dimetil-5-formil-7-metoxi-2,3-dihidrobenzoxepina (fórmula (II): p=1; R = 7-CH₃O; (IIA))

Se agrega 1,7 litro de ácido sulfúrico al 28% a una solución de 180g (0,58mol) (IA) en 4 litros de dimetilformamida. La temperatura sube hasta los 70°C. Después de enfriarse a 35-40°C, la mezcla se calienta entonces a 75°C por 16 horas. La mezcla se enfría a temperatura ambiente. Se agregan 3 litros de agua y se extrae la fase orgánica con acetato de etilo. Después de lavarse con una solución saturada de bicarbonato de sodio (el Ph debería estar entre 6 y 8) y secarse sobre sulfato de magnesio, se evapora el disolvente in vacuo y el residuo se purifica mediante cromatografía. Después de la purificación, el compuesto obtenido es idéntico al compuesto obtenido en el ejemplo 16 i) de [EP 1140893 B1, rendimiento: 96 %].

Rendimiento: 100 %.

Ejemplo 5:

3-bromo-2,2-dimetil-1-propandioxolana (fórmula (IV): X=Br, R₁ y R₂ son -CH₂-CH₂- (IVB))

5 A una solución de 4g (20mmol) de 3-bromo-2,2-dimetil-propanol (fórmula (VI): X=Br (VIA)), 1g de tamiz molecular (4OA) en 50ml de diclorometano enfriado a 0°C, se agregan 6g (30mmol) de clorocromato de piridinio (PCC) sobre Celite (50/50). Después de 30 minutos, el disolvente se evapora y se extrae el residuo crudo (aldehído de la fórmula (VII)) con dietiléter. Después de la concentración a 17°C bajo 75mbar, se trata el residuo de acuerdo con el ejemplo 1 A) c) y se destila a 68°C bajo 2,5mbar para dar el compuesto (IVB).

^1H RMN: δ ppm: 0,99 (s,6H,2CH₃); 3,35 (s, 2H, CH₂Br) ; 3,78-3,94 (m,4H,CH₂O); 4,69(s,1H, anomérico)

^{13}C RMN δ ppm: 21,3 (2C,CH₃); 38,5 (q); 65,8 (2C, CH₂O) ; 107,8 (anomérico).

IR (película) cm⁻¹: 1001; 1474; 2883; 2970.

[Rendimiento: N]

10 **Ejemplo 6:**

1-cloro-2,2-dimetil-3,3-dietoxi--propano (fórmula (IV): X=Cl, R₁ = R₂ = CH₃CH₂- (IVC))

15 Una solución de 6,76ml (77,5mmol) de (COCl)₂ en 220ml de diclorometano se enfría a -40°C. Después se agregan lentamente 153,8ml (10,9mmol) de dimetilsulfóxido. 5 minutos más tarde, se agrega una solución de 7,5g de 1-cloro-2,2-dimetilpropanol (fórmula (VIC): X=Cl) en 61ml de diclorometano. Se agita la mezcla por 15 minutos seguido por la adición de 36ml (264,3mmol) de Et₃N. Se agregan 30ml de diclorometano y la mezcla se calienta a temperatura ambiente. La fase orgánica se lava con agua (3x150ml), se seca sobre sulfato de sodio, se concentra in vacuo (17°C/75mbar). El aceite obtenido se solubiliza en etanol y la solución se calienta bajo reflujo con una cantidad catalítica de PTSA por 120 minutos, se concentra in vacuo (19°C/32mbar). Después de la destilación a 62-65°C bajo 10mbar, se obtiene 8g de compuesto (IVC) (rendimiento: 68%).

20 ^1H RMN δ ppm: 0,96 (s,6H, 2CH₃); 1,25 (t, 6H,J=8HZ; OCH₂CH₃); 3,44(s,2H,CH₂Cl); 3,48-3,57 (m,2H,CH₂O); 3,75-3,88 (m,2H, CH₂O); 4,25 (s,1H,anomérico)

^{13}C RMN δ ppm: 15,4 (2C,CH₃); 20,4 (2C, OCH₂CH₃); 41,4 (q); 53,1 (CH₂Cl); 65,8 ((2C, OCH₂CH₃)); 107,7 (anomérico).

IR (película) cm⁻¹: 656; 1063; 1249; 1381; 1474;

25 MS m/z = 159

Ejemplo 7:

1-bromo-2,2-dimetil-3,3-dietoxi--propano (fórmula (IV): X = Br, R₁ = R₂ = CH₃CH₂-(IVD))

Preparado de acuerdo con el ejemplo 6; punto de ebullición: 74-78°C bajo 10mbar

30 ^1H RMN: δ ppm: 0,92 (s,6H,2CH₃); 1,12 (t,6H,J=6HZ; OCH₂CH₃); 3,28(s,2H,CH₂Cl); 3,42-3,53 (m,2H,CH₂O); 3,65-3,80 (m,2H, CH₂O); 4,17 (s,1H,anomérico)

^{13}C RMN δ ppm: 15,2 (2C,CH₃); 21,0 (2C, OCH₂CH₃); 40,3 (q); 43,4 (CH₂Br); 66,1 ((2C, OCH₂CH₃); 107,9 (anomérico).

IR (película) cm⁻¹: 656; 1063; 1249; 1381; 1474;

MS m/z = 159

35 Rendimiento: 79 %.

Ejemplo 8:

1-metanosulfoniloxi-2,2-dimetil-3,3-dietoxi--propano (fórmula (IV): X=CH₃SO₃ , R₁ = R₂ = CH₃CH₂- (IVE))

40 Una solución de 0,175mol de 2,2-dimetil-propanediol-1,3 en cloruro de metileno se enfría a -5°C. Después se agrega un equivalente de piridina bajo atmósfera inerte, seguido 30 minutos después por un equivalente de cloruro de metanosulfonilo. La mezcla se calienta a temperatura ambiente y se agita por una semana. La solución se lava con

250ml de HCl 0,1N, se seca sobre sulfato de magnesio, se evapora in vacuo para dar 30g de 2,2-dimetil-1-metanosulfoniloxipropanol crudo (rendimiento: 68%).

El alcohol crudo se trata de acuerdo con el ejemplo 5 para dar después de la destilación a 98°C bajo 0,1mbar el compuesto de la fórmula (IVE).

5 ^1H RMN: δ ppm: 0,89 (s,6H,2CH₃); 1,12 (t, 6H,J=6HZ; OCH₂CH₃); 2,90(s,3H,CH₃SO₃); 3,36-3,51 (m,2H, CH₂O); 3,65 3,80(m,2H,CH₂O); 3,95(s,2H,CH₂SO₃CH₂); 4,12(s,1H,anomérico)

^{13}C RMN δ ppm: 15,2 (2C,CH₃); 19,2 (2C, OCH₂CH₃); 36,5 (CH₃SO₃); 40,1 (q); 66,0 ((2C, OCH₂CH₃); 75,7 (CH₃SO₃CH₂); 107,7 (anomérico).

MS m:z =181

10 **Ejemplo 9:**

2-(2-metil-3,3-dietoxi-propoxi)-5-metoxi- benzaldehído (fórmula (V): p=1; R = 5-CH₃O; R1, R2 =CH₃CH₂O- : (VB))

Preparado de acuerdo con el ejemplo 2 a partir de 2-hidroxi-5-metoxibenzaldehído (fórmula (III)) y compuestos de los ejemplos 6 ó 7 u 8 para dar el compuesto de la fórmula (VB).

15 ^1H RMN: δ ppm: 1,05 (s,6H,2CH₃); 1,17 (t, 6H,J=6HZ; OCH₂CH₃); 3,47(m,2H,CH₂O); 3,76-4,88(m,7H); 4,33 (s,1H, anomérico); 6,93 (d,1H, J=10HZ,CH aromático); 8,0(m,2H,CH₂O); 3,95(s,2H,CH₂SO₃CH₂); 4,12 (s,1H,anomérico); 7,10 (dd,1H,J=4HZ,10HZ,CH aromático); 7,29 (d,1H, J=4HZ,CH aromático); 10,50 (s,1H,CHO)

^{13}C RMN δ ppm: 15,4 (2C,CH₃); 19,9 (2C, OCH₂CH₃); 40,8 (q); 55,8 ((1C,OCH₃); 66,3 (2C,CH₂O); 75,07 (CH₂O); 108,0 (anomérico); 110,0 (CH aromático); 114,4 (CH aromático); 123,7 (CH aromático); 124,7 (q, CH aromático); 153,5 (q, CH aromático); 156,6 (q, CH aromático); 189,4 (CHO).

20 IR (película) cm⁻¹: 1115; 1219; 1497; 1681; 1686; 2878; 2975.

Ejemplo 10:

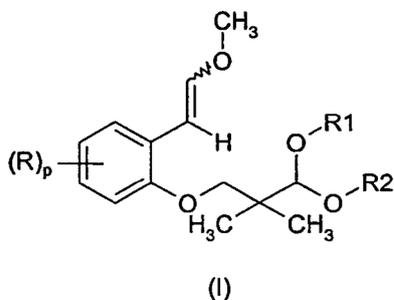
E,Z-1-metoxi-2-((2-metil-3,3-dietoxi)propoxi)-5-metoxi-fenil-eteno (fórmula (I): p=1; R = 5-CH₃O; R1,R2 = CH₃CH₂O: (IB))

Preparado de acuerdo con el ejemplo 3 a partir del compuesto del ejemplo para dar el compuesto de la fórmula (IB)

25 ^1H RMN: δ ppm: 0,98 y 0,99 (s,6H,2CH₃); 1,07-1,15 (t, 6H,J=6HZ, OCH₂CH₃); 3,43 (m,2H,CH₂O); 3,62-3,78 (m,10H.); 4,33 (s,1H, anomérico); 5,58(d, 0,6H, J=8HZ,CH=); 5,97 (d, 0,4H, J=12HZ, CH=); 6,10 (d, 0,6H, J=8HZ,CH=); 6,53-6,74 (m,2.4H); 7,05 (d, 0,4H,CH=); 7,59(m, 0,0,6H).

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la fórmula general (I):



5 Cada uno de los R se selecciona independientemente de un átomo de halógeno; un grupo ciano; un grupo nitro; un grupo carboxilo; un grupo alcóxicarbonilo (C₁-C₁₈) opcionalmente halogenado; un grupo R_a-CO-NH o R_aR_bN-CO- [en el cual R_a y R_b independientemente representan alquilo (C₁-C₁₈) opcionalmente halogenado; un átomo de hidrógeno; un arilo (C₆-C₁₀) o arilo (C₆-C₁₀)alquilo (C₁-C₅) (donde las partes arilo se sustituyen opcionalmente por un átomo de halógeno, por un grupo alquilo (C₁-C₅) opcionalmente halogenado o por un grupo alcoxi (C₁-C₅) opcionalmente halogenado); cicloalquilo (C₃-C₁₂) opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, por un grupo alquilo (C₁-C₅) opcionalmente halogenado o por un grupo alcoxi (C₁-C₅) opcionalmente halogenado]; un grupo alquilo (C₁-C₁₈) opcionalmente halogenado; alcoxi (C₁-C₁₈) opcionalmente halogenado; y arilo (C₆-C₁₂), arilo (C₆-C₁₀) alquilo (C₁-C₅), ariloxi (C₆-C₁₀), cicloalquilo (C₃-C₁₂), cicloalqueno (C₃-C₁₂), cicloalquiloxi (C₃-C₁₂), cicloalquenoxi (C₃-C₁₂), ariloxicarbonilo (C₆-C₁₀) o arilcarbonilo (C₆-C₁₀);

15 en el cual las partes arilo, cicloalquilo y cicloalqueno se sustituyen opcionalmente con un átomo de halógeno, con un alquilo (C₁-C₅) opcionalmente halogenado o con un alcoxi (C₁-C₅) opcionalmente halogenado;

p representa 0, 1, 2, 3 ó 4;

R₁ y R₂ son un grupo alquilo (C₁-C₁₈) o forman juntos -(CH₂)_n- en donde n representa 2, 3 ó 4.

2. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R representa alcoxi (C₁-C₁₈).

3. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde R representa metoxi.

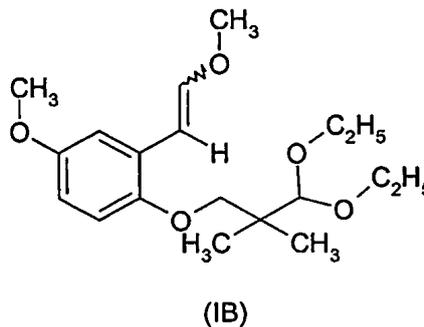
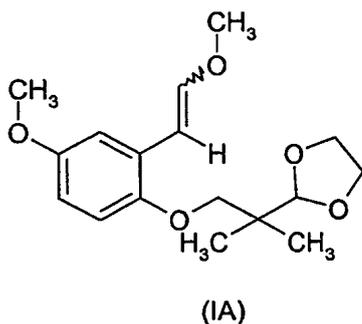
20 4. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 2 ó 3, en donde R representa 7-metoxi.

5. Compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde p es 1.

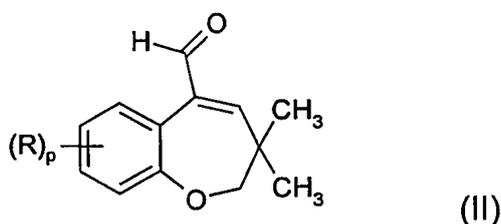
6. Compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R₁ y R₂ representan independientemente un grupo alquilo (C₁-C₄).

25 7. Compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R₁ y R₂ representan etilo o forman juntos un grupo -CH₂-CH₂-.

8. Compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, seleccionado de:



9. Utilización de un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes para la preparación de un compuesto de la fórmula (II),



5 en donde R, R₁, R₂, p son como se define en cualquiera de las reivindicaciones precedentes.

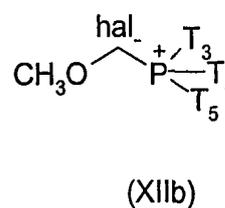
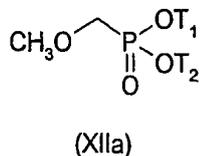
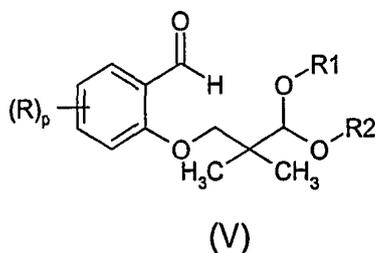
10. Método para la preparación del compuesto de la fórmula II de acuerdo con la reivindicación 9, que comprende los pasos de:

a) reaccionar un compuesto de la fórmula (I) como se reivindica en las reivindicaciones 1 a 8 con un ácido; y opcionalmente

10 b) aislar el compuesto de la fórmula (II) obtenido de ese modo.

11. Método para la preparación del compuesto de la fórmula (I) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende:

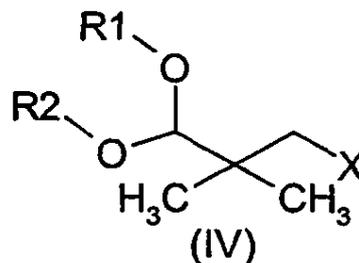
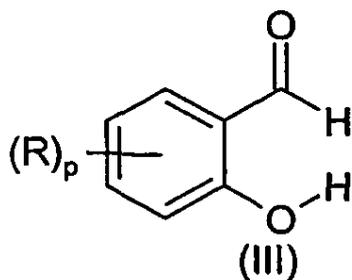
ii) reaccionar un aldehído (V) con un iluro de fósforo preparado a partir de la reacción de un fosfonato (XIIa) o sal de fosfonio (XIIb) con una base,



15 en donde T₁ y T₂ representan independientemente alquilo (C₁-C₅), T₃, T₄, T₅ representan independientemente alquilo (C₁-C₅) o arilo (C₆-C₁₀), y opcionalmente iii) aislar el compuesto de la fórmula (I) obtenido.

12. Método de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el aldehído (V) se prepara mediante:

20 i) la reacción de un compuesto de la fórmula (III) con un compuesto de la fórmula (IV) en presencia de una base



en donde R, R₁, R₂ y p son como se define en la reivindicación 1, X representa un átomo de halógeno, un grupo alquilsulfoniloxi (C₁-C₆), un grupo arilsulfoniloxi (C₆-C₁₀).

5 13. Método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11 o 12, en donde el iluro de fósforo del paso ii) se prepara mediante la reacción de una base sobre una sal de fosonio.

14. Método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, en donde la base en el paso ii) se selecciona de un hidruro de metal alcali, un carbonato de metal alcali, un alquililitio (C₁-C₁₀) y un alcoxi de metal alcali.

10 15. Método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14, en donde el disolvente del paso ii) es un disolvente aprótico seleccionado a partir de hidrocarburos aromáticos, éteres, disolventes apróticos polares y mezclas de éstos.

16. Método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11 a 15, en donde el iluro de fósforo se prepara a partir de un alcóxido de metal alcali sobre una sal de fosonio (XIIb) a una temperatura entre -10°C y 100°C.

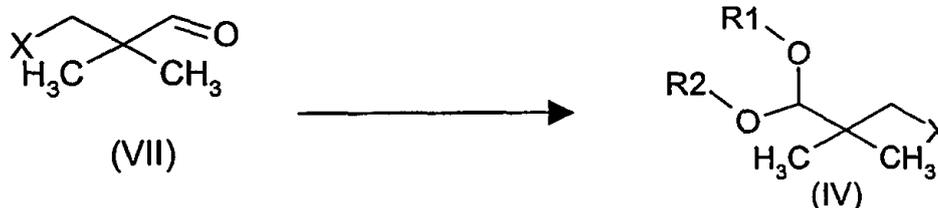
17. Método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11 a 16, en donde la base en el paso i) se selecciona de carbonatos de metal alcali, hidruros de metal alcali, alquililitio (C₁-C₁₀), alcóxidos de metal alcali.

15 18. Método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11 a 17, en donde el disolvente del paso i) es un disolvente aprótico seleccionado de disolventes apróticos polares, hidrocarburos aromáticos o mezclas de los mismos.

19. Método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11 a 18, en donde el compuesto de la fórmula (IV) en el paso i) se prepara mediante:

20 b1) la reacción de un aldehído (VII) con alcoholes R₁OH y R₂OH o HO-(CH₂)_n-OH, en presencia de un ácido,

en donde n, R₁ y R₂ son como se define en la reivindicación 1; y opcionalmente



c1) el aislamiento del compuesto (IV) resultante.

25 20. Método de acuerdo con la reivindicación 19, en donde el aldehído de la fórmula (VII) se prepara mediante:

a1) la oxidación del alcohol de la fórmula (VI) en el aldehído (VII) correspondiente

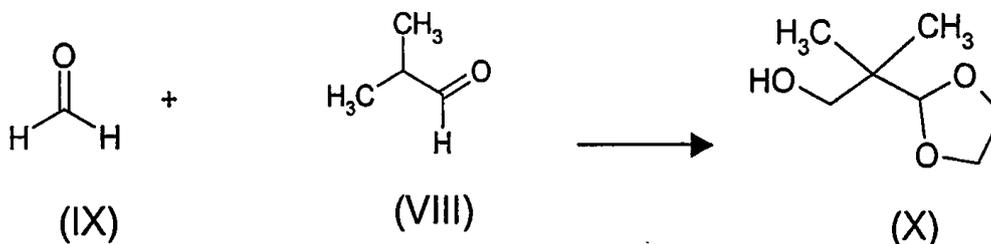


en donde X representa un átomo de halógeno, un grupo alquilsulfoniloxi (C₁-C₆), un grupo arilsulfoniloxi (C₆-C₁₀).

21. Método de acuerdo con la reivindicación 20, en donde el alcohol de la fórmula (VI) en el paso a1) se oxida mediante TEMPO en combinación con NaOCl.

22. Método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11 a 18, en donde el compuesto de la fórmula (IV) en el paso i) se prepara mediante:

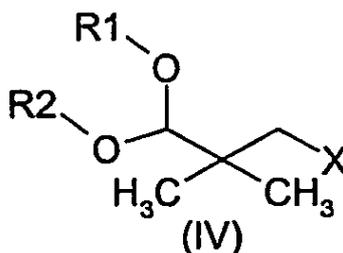
a2) la reacción del aldehído (VIII) con el formaldehído (IX) en presencia de una base y un ácido;



b2) la conversión de la función hidróxila del compuesto (X) en un átomo de halógeno o un grupo alquilsulfoniloxi (C₁-C₆) o un grupo arilsulfoniloxi (C₆-C₁₀); y opcionalmente

c2) el aislamiento del compuesto de la fórmula (IV) obtenido.

23. Compuesto de la fórmula (IV):



en donde X representa un átomo de halógeno, un alquilsulfoniloxi (C₁-C₆) o un arilsulfoniloxi (C₆-C₁₀), y

R₁, R₂ son como se define en la reivindicación 1,

con la exclusión del compuesto de la fórmula (IV), en donde:

X = I y R₁ = R₂ = CH₃, y

X = I, Br o p-CH₃-(C₆H₅)SO₃- y R₁ y R₂ forman juntos una cadena -(CH₂)₃-.

24. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 23, en donde R₁, R₂ son un grupo alquilo (C₂-C₆) o forman juntos una cadena -(CH₂)₂- o -(CH₂)₄-.

25. Compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 23 ó 24, en donde X representa Cl, Br, I o CH₃SO₃.

26. Compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 23 a 25, en donde $R_1 = R_2 = C_2H_5$ o R_1 y R_2 forman juntos una cadena $-(CH_2)_2-$.