



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 365 688**

51 Int. Cl.:
C07D 493/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08380318 .9**

96 Fecha de presentación : **14.11.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2149577**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **03.02.2010**

54 Título: **Nuevo método estereoespecífico para la preparación de compuestos de dioxo-biciclooctano.**

30 Prioridad: **22.07.2008 EP 08380221**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
10.10.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
10.10.2011

73 Titular/es: **LACER, S.A.**
Sardenya, 350
08025 Barcelona, ES

72 Inventor/es: **Pubill Coy, Francisco;**
Modolell Saladrigas, Anna y
Repollés Moliner, José

74 Agente: **Arias Sanz, Juan**

ES 2 365 688 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

Nuevo método estereoespecífico para la preparación de compuestos de dioxo-biciclooctano

5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un nuevo método estereoespecífico para la preparación de compuestos de dioxabicyclooctano.

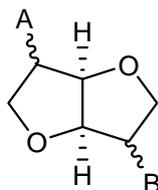
10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 Los ésteres de ácido nítrico de compuestos orgánicos, comúnmente conocidos como compuestos orgánicos nitrados, se conocen y se han usado como agentes vasodilatadores desde hace algún tiempo. Entre éstos se conoce bien la utilidad de isosorbida mono y dinitrada, y además se han descrito compuestos con actividades vasculares y coronarias basadas en reacciones de sustitución del grupo hidroxilo libre del mononitrato de isosorbida.

20 La solicitud de patente WO 00/20420 describe mononitratos de isosorbida en los que el grupo hidroxilo libre se esterifica o bien con ácidos carboxílicos o bien con tioácidos estando dichos grupos éster en posición trans con respecto al grupo nitrato.

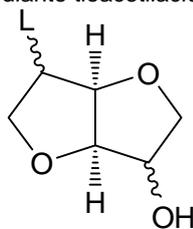
La solicitud de patente WO 2005/037842 describe mononitratos de isosorbida en los que el grupo hidroxilo libre se ha sustituido por una amplia gama de sustituyentes.

25 Una clase particular de compuestos dados a conocer en estas publicaciones se representa por la siguiente fórmula (A)



(A)

en la que uno de A y B representa $-\text{ONO}_2$ y el otro representa $-\text{S}-\text{CO}-\text{R}$, en el que R es un grupo alquilo- C_{1-4} , un grupo arilo o un grupo aralquilo, eventualmente sustituido. Según estas publicaciones los compuestos de dioxabicyclooctano dados a conocer pueden prepararse mediante tioacetilación de un compuesto de fórmula (B):



(B)

30 en la que L representa un grupo saliente, aislando el producto tioacetilado mediante cromatografía, llevando a cabo una reacción de nitración y después purificando los compuestos de interés mediante otro tratamiento cromatográfico.

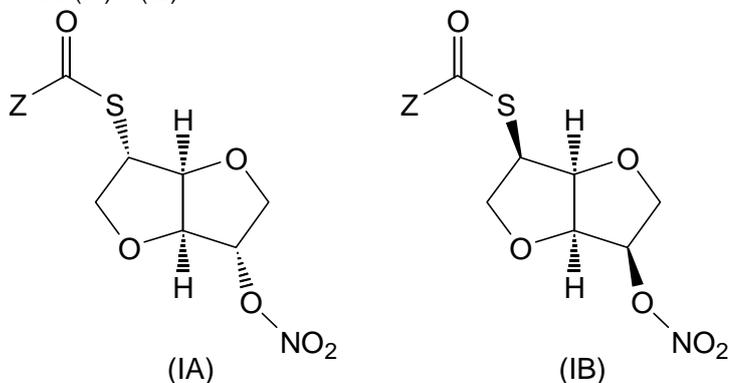
35 Este método de preparación proporciona menos del 20% de rendimiento global e implica tratamientos cromatográficos tras la etapa de tioacetilación así como tras la reacción de nitración. Este tratamiento cromatográfico es extremadamente desventajoso para preparaciones sintéticas a escala industrial. Además, tanto el bajo rendimiento como la purificación mediante cromatografía son sumamente indeseables desde un punto de vista económico.

40 BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

En vista de los inconvenientes anteriores, es un objeto de la presente invención proporcionar un nuevo método para la preparación de compuestos de dioxo-biciclooctano, que no implica un tratamiento cromatográfico y da como resultado rendimientos globales superiores.

Los presentes inventores han desarrollado un método de preparación estereoespecífico novedoso para compuestos de dioxo-biciclooctano en los que sorprendentemente no se requiere purificación cromatográfica y se obtienen productos de alta pureza y en buenos rendimientos.

- 5 Los presentes inventores han aplicado además esta nueva ruta sintética para preparar un grupo de compuestos representados mediante la fórmula (IA) o (IB):

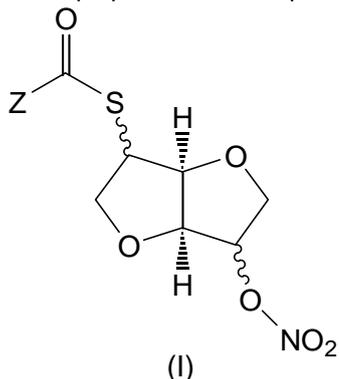


Se ha encontrado que estos compuestos novedosos sorprendentemente muestran utilidad excelente para el tratamiento de disfunciones cardiovasculares y coronarias.

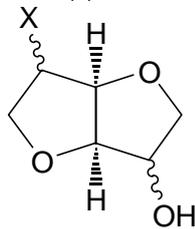
10

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCÓN

La presente invención proporciona un método para la preparación de compuestos según la fórmula (I):

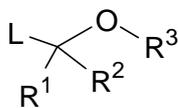


- 15 en la que Z representa un grupo alquilo-C₁₋₆, alqueno-C₂₋₆, cicloalquilo-C₃₋₈, arilo, heteroarilo, aril-alquilo-C₁₋₆ o heteroaril-alquilo-C₁₋₆, opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo-C₁₋₆ y alquilitio-C₁₋₆, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):

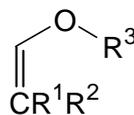


(II)

- 20 en la que X representa halógeno, ciano, metanosulfoniloxilo, p-toluenosulfoniloxilo o trifluorometanosulfoniloxilo, con un compuesto de fórmula (IIIa) o (IIIb):



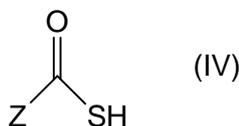
(IIIa)



(IIIb)

en la que L representa halógeno, ciano, metanosulfoniloxilo, p-toluenosulfoniloxilo o trifluorometanosulfoniloxilo;

y R¹, R² y R³ independientemente entre sí representan hidrógeno, alquilo-C₁₋₆, alqueno-C₂₋₆, cicloalquilo-C₃₋₈, cicloalqueno-C₄₋₈, (alquil-C₁₋₆)-cicloalquilo-C₃₋₈, (alquil-C₁₋₆)-cicloalqueno-C₄₋₈, fenilo o (alquil-C₁₋₆)-fenilo, o R² y R³ juntos forman un anillo saturado o insaturado de 5, 6 ó 7 miembros, después tratar el producto obtenido, preferiblemente sin aislamiento, con un ácido tiocarboxílico de fórmula (IV) o una sal del mismo:



en la que Z es tal como se definió anteriormente, y posteriormente llevar a cabo una reacción de nitración.

Los compuestos de fórmula (II) mencionados anteriormente o bien están disponibles comercialmente o bien pueden obtenerse por ejemplo mediante una reacción de adición o de sustitución con el respectivo compuesto de azúcar dianhidro, tal como isomanida, isosorbida o isoidida, tal como se describe por ejemplo en las publicaciones de Chemical Abstract Services, la Enciclopedia Beilstein de productos orgánicos o en el documento WO 00/20420.

En el método de preparación según la presente invención los compuestos de fórmula (IIIa) o (IIIb) reaccionan con el grupo hidroxilo libre del compuesto de fórmula (II).

En la reacción de tiocarboxilación posterior, el grupo X se sustituye por el ácido tiocarboxílico de fórmula (IV) o una sal del mismo. Esta reacción parece tener lugar como una reacción de sustitución nucleófila bimolecular (S_N2) puesto que se observa la inversión de la configuración en el átomo de carbono.

Tal como se mencionó anteriormente, el procedimiento de la invención es estereoespecífico en el sentido de que cuando en el producto de partida de fórmula (II) el grupo X está trans con respecto al grupo hidroxilo, el producto resultante de fórmula (I) tiene un grupo tiocarboxilato Z-C(=O)S que está cis con respecto al grupo nitrato. Cuando se usa un producto de partida con configuración cis, en el producto resultante el grupo tiocarboxilato Z-C(=O)S está trans con respecto al grupo nitrato.

En una realización del método de preparación de la presente invención, en la fórmula (I) el grupo tiocarboxilato Z-C(=O)S está trans con respecto al grupo nitrato.

En otra realización del método de preparación de la presente invención, en la fórmula (I) el grupo tiocarboxilato Z-C(=O)S está cis con respecto al grupo nitrato.

En otra realización del método de preparación de la presente invención, en la fórmula (II) L representa un átomo de halógeno o un grupo p-toluenosulfoniloxilo, preferiblemente un grupo p-toluenosulfoniloxilo.

La reacción de tiocarboxilación puede llevarse a cabo con el ácido tiocarboxílico de fórmula (IV) o una sal del mismo. Se prefiere el uso de la sal y ejemplos de la misma son sales con un metal alcalino o un metal alcalinotérreo. Metales alcalinos o metales alcalinotérreos especialmente preferidos son sodio, potasio, cesio, magnesio y calcio, de los que se prefiere potasio.

La reacción de nitración posterior simplifica el método conocido anteriormente dado a conocer por ejemplo en el documento WO 00/20420 debido a que los productos obtenidos no necesitan purificarse mediante cromatografía. Esto es sumamente ventajoso no sólo bajo consideraciones económicas sino también en vista del manejo más fácil de la síntesis. La reacción de nitración puede llevarse a cabo mediante adición de cualquier mezcla de nitración tal como ácido nítrico en presencia de cualquier agente de deshidratación tal como ácido sulfúrico o anhídrido acético.

Sorprendentemente, el método de la presente invención proporciona pureza y rendimiento superiores en comparación con los documentos del estado de la técnica. El rendimiento global para la preparación de compuestos de fórmula (I) a partir de compuestos de fórmula (II) se aumenta en comparación con el método dado a conocer en el documento WO 00/20420 y puede incluso superar el 40%. Además, la pureza de los compuestos obtenidos mediante el método de la presente invención hace innecesario emprender una etapa de purificación mediante cromatografía tal como se da a conocer en este documento.

Además, tal como se ha explicado anteriormente, la estereoquímica en la posición C2 del compuesto (II) se invierte durante la preparación. En consecuencia, si el compuesto de partida es un derivado de isomanida o uno de isoidida, el producto final será el correspondiente derivado de isosorbida. Sin embargo, si el compuesto de partida (II) se refiere a un derivado de isosorbida, el producto final será o bien el respectivo derivado de isomanida o bien el de isoidida.

Los términos generales usados anteriormente tienen el significado indicado:

El término “alquilo-C₁₋₆” se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace simple, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo, n-hexilo, etc.

El término “alqueno-C₂₋₆” se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada, que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y al menos un doble enlace de estereoquímica o bien E o bien Z cuando sea aplicable, por ejemplo, vinilo, alilo, 1-butenilo, 2-butenilo y 2-metil-2-propenilo.

El término “cicloalquilo-C₃₋₈” se refiere a un grupo alicíclico que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

El término “cicloalqueno-C₄₋₈” se refiere a un grupo alicíclico que tiene de 4 a 8 átomos de carbono, por ejemplo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo.

El término “halógeno” se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo, de los que se prefiere bromo.

“Ariilo” se refiere a un radical de hidrocarburo aromático, preferiblemente con de 6 a 14 átomos de carbono, por ejemplo, fenilo, naftilo, fluorenilo o fenantrilo, mediante el cual dichos radicales están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente entre sí, preferiblemente hasta tres, principalmente uno o dos sustituyentes, especialmente los seleccionados de amino no sustituido, mono o disustituido, halógeno, alquilo no sustituido o sustituido, hidroxilo libre, eterificado o esterificado, nitro, ciano, carboxilo libre o esterificado, alcanóilo, carbamoilo no sustituido, N-mono o N,N-di-sustituido, amidino, guanidino, mercapto, feniltio, fenilsulfonilo, fenilsulfonilo, etenilo, fenilo, metiltio, acetilo, metilmercapto (CH₃S-), trifluorometilmercapto (CF₃S-), trifluorometilsulfonilo y metilendioxilo unidos a los átomos de carbono adyacentes del anillo; ariilo es por ejemplo fenilo que está no sustituido o está sustituido con uno o dos sustituyentes, independientemente entre sí, seleccionados del grupo que consiste en amino, acetilamino, flúor, cloro, bromo, metilo, etilo, propilo o t-butilo, trifluorometilo, hidroxilo, metoxilo, etoxilo, benciloxilo y ciano, o (como alternativa o además del grupo anterior de sustituyentes) n-deciloxilo, carbamoilo, N-metil- o N-terc-butilcarbamoilo, acetilo, feniloxilo, trifluorometoxilo o 1,1,2,2-tetrafluoroetoxilo, etoxicarbonilo, metilmercapto, trifluorometilmercapto, hidroximetilo, 1-hidroxietilo, metilsulfonilo, trifluorometilsulfonilo, fenilsulfonilo, 2-metil-pirimidin-4-ilo, oxazol-5-ilo, 2-metil-1,3-dioxolan-2-ilo, pirazol-3-ilo, metilpirazol-3-ilo y metilendioxilo unidos a dos átomos de carbono adyacentes; se prefieren especialmente uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de metilo, cloro o bromo y trifluorometilo. Ariilo en forma de fenilo que está sustituido con metilendioxilo es preferiblemente 3,4-metilendioxifenilo. Ariilo es lo más preferiblemente fenilo que está preferiblemente no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, t-butilo, flúor, cloro, bromo, metoxilo, trifluorometilo; fenilo está lo más preferiblemente no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en metilo, etilo, isopropilo o t-butilo, bromo, cloro, flúor y trifluorometilo.

“Heteroarilo” se refiere a un radical heterocíclico insaturado y es mono, bi o tricíclico, preferiblemente monocíclico, mediante el cual, uno o más, preferiblemente de uno a cuatro, especialmente uno o dos, lo más preferiblemente uno, átomo(s) de carbono de un radical ariilo correspondiente se sustituye(n) con un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, mediante el cual el anillo de unión tiene preferiblemente de 4 a 12, especialmente de 5 a 7 átomos de anillo; mediante el cual dicho radical heteroarilo está no sustituido o está sustituido con uno o más, especialmente de 1 a 3, sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en los sustituyentes mencionados anteriormente de ariilo; y es en particular un radical heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en imidazolilo, tienilo, furilo, piranilo, tiantrenilo, isobenzofuranilo, benzofuranilo, cromenilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolizínilo, isoindolilo, 3H-indolilo, indazolilo, triazolilo, tetrazolilo, purinilo, quinolizínilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalilo, quinazolinilo, cinolinilo, pteridinilo, carbazolilo, fenantridinilo, acridinilo, pirimidinilo, fenantrolinilo, furazanilo, etc.

El término “aril-alquilo-C₁₋₆” se refiere a un grupo ariilo unido a un grupo alquilo-C₁₋₆, por ejemplo, fenilmetilo, feniletilo, fenilpropilo, fenilbutilo, fenilpentilo, fenilhexilo, naftilmetilo, naftiletilo, naftilbutilo, fluorenilmetilo, fluorenilmetilo, fluorenilbutilo, fenantriletilo y fenantrilbutilo, que están no sustituidos o sustituidos tal como se explicó anteriormente para ariilo. Preferiblemente aril-alquilo-C₁₋₆ se refiere a fenilmetilo, fenilpropilo, fenilpentilo y naftilmetilo, de los que es el más preferido fenilpropilo.

El término “heteroaril-alquilo-C₁₋₆” se refiere a un grupo heteroarilo que está unido a un grupo alquilo-C₁₋₆, por ejemplo, imidazolilmetilo, imidazoliletilo, imidazolilbutilo, tienilmetilo, tieniletilo, tienilbutilo, furilmetilo, furiletilo, furilbutilo, furilhexilo, piraniletilo, piranilbutilo, pirroliletilo, pirroliletilo, pirrolilbutilo, pirrolilhexilo, imidazoliletilo,

imidazolilbutilo, piridiletilo, piridilbutilo, piraziniletilo y pirazinilbutilo, que están no sustituidos o sustituidos tal como se explicó anteriormente para heteroarilo. Preferiblemente heteroaril-alquilo-C₁₋₆ se refiere a tienilmetilo, furilmetilo, piranilmetilo, imidazolilmetilo, piridilmetilo y piridilpropilo, de los que es el más preferido piridilmetilo.

- 5 La expresión "anillo de 5, 6 ó 7 miembros" se refiere a un anillo alicíclico que contiene o bien ninguno o bien al menos un doble enlace, por ejemplo, ciclopentano, ciclohexano, ciclopenteno, ciclohexeno, etc.

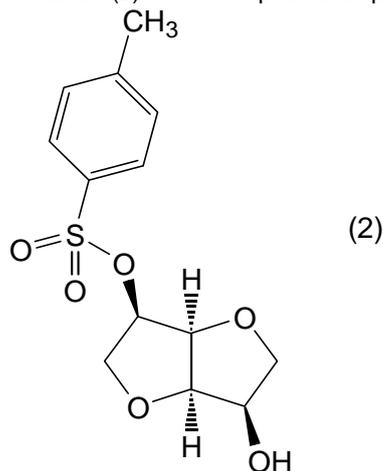
- 10 En una realización de la presente invención, el residuo Z tanto en el compuesto (I) como (IV) representa un grupo alquilo-C₁₋₆, alqueno-C₂₋₆, arilo o heteroarilo, grupo que puede estar no sustituido o sustituido. Preferiblemente Z representa un grupo alquilo-C₁₋₆, más preferiblemente metilo, etilo, n-propilo o n-butilo, y lo más preferiblemente metilo.

- 15 En una realización adicional de la presente invención en la fórmula (IIIa) L representa halógeno, y R¹, R² y R³ independientemente representan hidrógeno o alquilo-C₁₋₆.

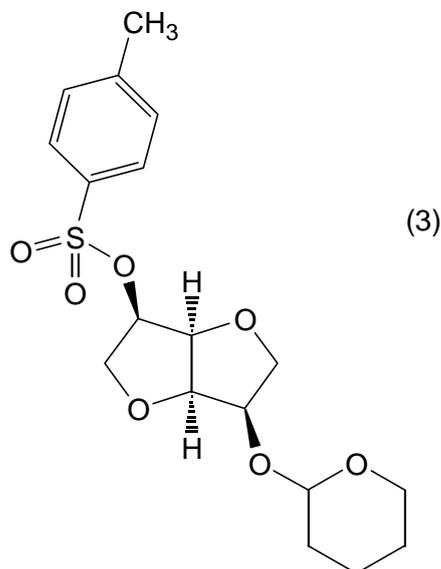
En otra realización de la presente invención en la fórmula (IIIb) R¹ representa hidrógeno o alquilo-C₁₋₆ y R² y R³ junto con los átomos a los que están unidos y con el átomo de carbono unido al oxígeno forman un anillo de 5, 6 ó 7 miembros.

- 20 En una realización preferida de la presente invención la fórmula (IIIa) representa bromometil-metil-éter y la fórmula (IIIb) representa 3,4-dihidro-2H-pirano o metil-vinil-éter.

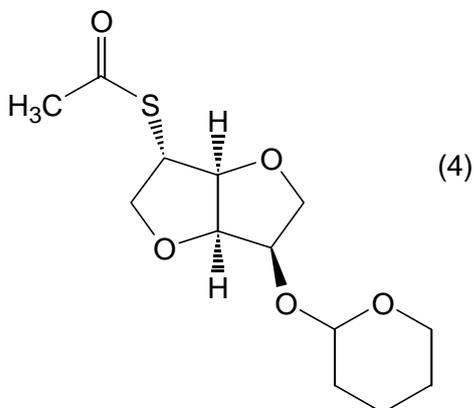
Por ejemplo, cuando 2-(p-toluenosulfonilo)isomanida (2) como compuesto de partida de fórmula (II):



- 25 se hace reaccionar con 3,4-dihidro-2H-pirano, se obtiene el siguiente compuesto (3), que representa otra realización de la invención:

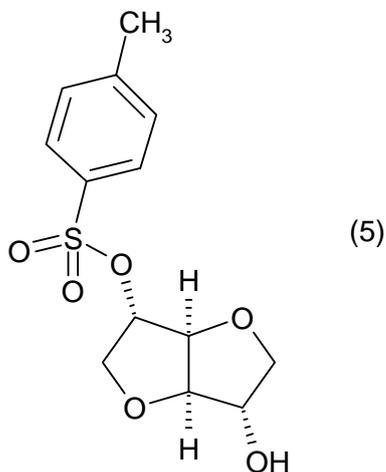


Para la tiocarboxilación posterior con tioacetato como ejemplo de compuesto (IV), el compuesto (3) tal como se describió anteriormente no necesita aislarse y puede transformarse en el compuesto (4) en una reacción "one-pot". Este compuesto (4) representa otro aspecto de la invención:

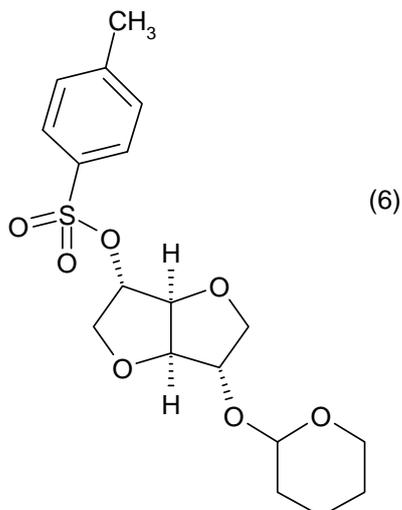


5

De manera similar, cuando 2-(p-poluenosulfonilo)isomanida (5) como compuesto de partida de fórmula (II):

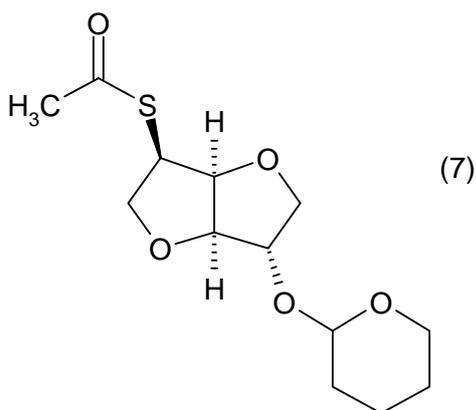


10 se hace reaccionar con 3,4-dihidro-2H-pirano, se obtiene el siguiente compuesto (6), que representa otra realización de la invención:

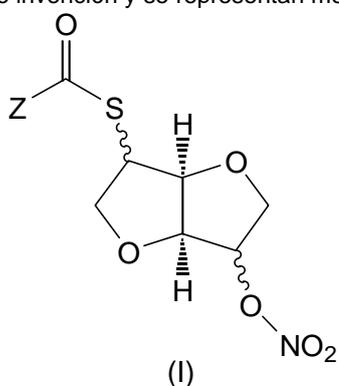


Para la tiocarboxilación posterior con tioacetato como ejemplo de compuesto (IV), el compuesto (6) tal como se describió anteriormente no necesita aislarse y puede transformarse en el compuesto (7) en una reacción "one-pot". Este compuesto (7) representa otro aspecto de la invención:

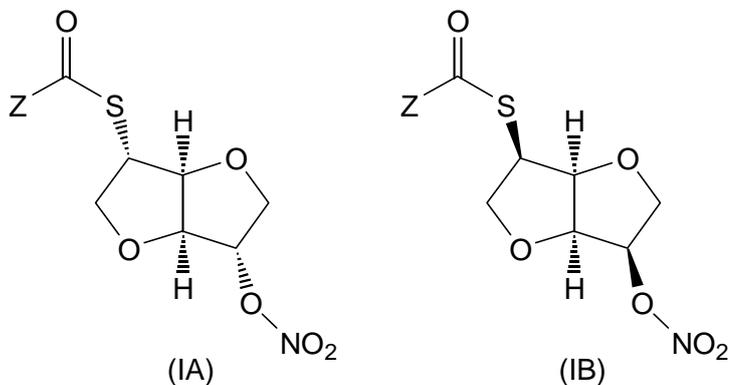
15



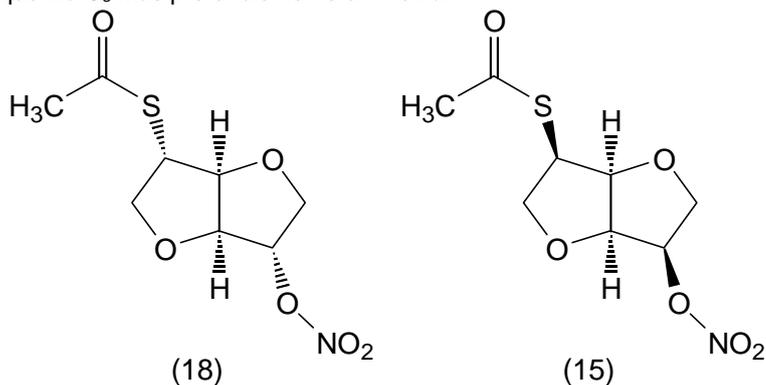
Mediante el presente método pueden prepararse compuestos novedosos de dioxa-biciclooctano. Estos nuevos compuestos forman otro aspecto de la presente invención y se representan mediante la siguiente fórmula (I):



- 5 en la que tanto el nitrato como el tiocarboxilato están trans o ambos están cis con respecto a los hidrógenos de cabeza de puente, es decir los compuestos según la fórmula (IA) ("derivado de isoidida") y la fórmula (IB) ("derivado de isomanida"):



- 10 Representantes especialmente preferidos de compuestos (IA) y (IB) son aquéllos en los que Z representa un grupo alquilo-C₁-C₃ o un grupo alquenilo-C₃ más preferiblemente un metilo:



Los ejemplos de realización incluidos en la presente memoria descriptiva describen en detalle procedimientos adecuados para obtener varios de los compuestos según la fórmula general (I). En vista de estos ejemplos, está dentro de los conocimientos generales del experto en la materia obtener los compuestos mostrados de manera no explícita mediante modificaciones adecuadas de los ejemplos de realización. También es obvio para el experto en el campo que estos ejemplos son sólo ilustrativos y no deben considerarse como una limitación del alcance de la invención.

EJEMPLOS

Los compuestos obtenidos en los ejemplos descritos a continuación se identifican mediante sus datos espectroscópicos de resonancia magnética nuclear de protón (^1H -RMN) y carbono 13 (^{13}C -RMN).

Los espectros de resonancia magnética nuclear se registraron usando un aparato Varian Gemini-2000.

La frecuencia de funcionamiento y el disolvente usados para registrar los espectros se indican en los espectros de ^1H -RMN. Las posiciones de señal se indican en δ (ppm) y la señal de los protones del disolvente se toma como referencia. Los valores de referencia eran 7,24 ppm para el cloroformo deuterado y 2,49 ppm para el dimetilsulfóxido hexadeuterado. La señal obtenida para los protones de tetrametilsilano (TMS) se toma ocasionalmente como un patrón interno, con un valor de referencia de 0 ppm. Entre paréntesis se indican el número de protones correspondiente a cada señal medida mediante integración electrónica y el tipo de señal usando las siguientes abreviaturas: s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuadruplete), dd (doble doblote), ddd (doblete de doble doblote), sa (señal ancha), m (multiplete), sc (señal compleja), s.a. D_2O (se simplifica tras la deuteración), d.a. D_2O (desaparece tras la deuteración).

Los espectros de ^{13}C -RMN indican la frecuencia de funcionamiento y el disolvente usados para ejecutar el espectro. La posición de las señales se indica en δ (ppm), usando la señal central del disolvente como referencia. Los valores de referencia son 77,00 ppm para el cloroformo deuterado y 39,50 ppm para el dimetilsulfóxido hexadeuterado.

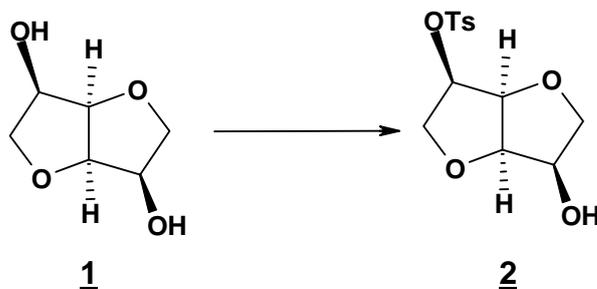
Cuando se realizaron los análisis de HPLC para determinar la pureza o estabilidad de algunas de las muestras, se usaron las siguientes condiciones: columna Symmetry C18, 5 mcm, 150x3,9 mm; Temperatura: 30°C; Eluyentes: A: 100% de agua, B: 100% de acetonitrilo; Gradiente de composición: del 0 al 100% de acetonitrilo en 30 min. y 5 min. adicionales con el 100% de acetonitrilo.

En la parte experimental, se usan las siguientes abreviaturas:

AcOEt	acetato de etilo
ar	aromático
DMSO-d_6	dimetilsulfóxido hexadeuterado
DMF	N,N-dimetilformamida
Hx	hexano
HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
MeOH	alcohol metílico
THP	tetrahidropiraniolo
Ts	tosilo (para-toluenosulfonilo)

EJEMPLO 1: Síntesis de 5-mononitrato de 2-acetiltio-isosorbida (5)

Etapas 1: Preparación de monotosilato de isomanida (2)



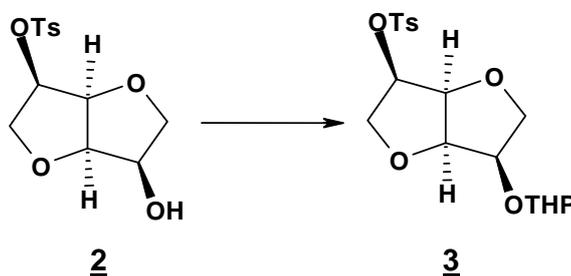
En un reactor de 250 l, se mezclan 15,0 Kg (102,6 moles) de isomanida (**1**) con 61,8 L de agua. Se agita la mezcla hasta la disolución total y se enfría hasta 5-10°C. Se añade una disolución de 27,05 Kg (115,5 moles) de cloruro de tosilo en 72 L de tolueno y la mezcla de reacción se agita vigorosamente y se enfría a 3-5°C. Se añade lentamente una disolución de 7,45 Kg (132,8 moles) de hidróxido de potasio en 25,0 L de agua, manteniendo la agitación

vigorosa y la temperatura entre 3 y 5°C. Se agita la mezcla durante 4 h a 4-5°C. Sin calentar la suspensión, se filtra el sólido resultante y se lava con un volumen de entre 6 y 9 L de tolueno. Se mezcla el sólido filtrado con 102 L de tolueno y se calienta hasta 90°C hasta la disolución total. Se destilan entre 10 y 20 L de tolueno. Se enfría la disolución toluénica a 3-5°C durante 2 h, se filtra y se lava con un volumen entre 6 y 9 L de tolueno. Se seca el sólido obtenido en un horno de vacío a 40°C proporcionando 22,8 Kg (74%) de monotosilato de isomanida (**2**), que se identifica mediante sus datos espectroscópicos.

¹H-RMN (DMSO-d₆, 200 MHz): 7,83-7,64 (sc, 2H, CH_{ar}), 7,36-7,27 (sc, 2H, CH_{ar}), 4,92-4,78 (sc, 1H, CHOTs), 4,50-4,40 (sc, 2H, CHCHOTs, CHCHOH), 4,40-4,20 (sc, 1H, CHOH), 4,02-3,86 (sc, 2H, H-CHCHOTs, H-CHCHOH), 3,80-3,68 (sc, 1H, H-CHCHOTs), 3,56-3,44 (sc, 1H, H-CHCHOH), 2,41 (s, 3H, CH₃), 2,39 (sc, 1H, OH, d.a. D₂O).

¹³C-RMN (DMSO-d₆, 50 MHz): 145,3 (C_{ar}), 132,9 (C_{ar}), 129,9 (2CH_{ar}), 127,9 (2CH_{ar}), 81,3 (CHCHOH), 80,0 (CHCHOTs), 78,3 (CHOTs), 73,8 (CH₂CHOH), 72,2 (CHOH), 69,9 (CH₂CHOTs), 21,5 (CH₃).

Etapa 2: Preparación de 5-(tetrahidropiran-2-il)-2-(4-toluenosulfonil)isomanida (**3**)



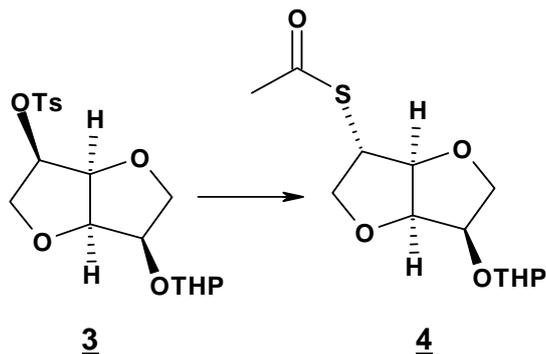
En un reactor de 250 L se cargan 21,5 Kg de monotosilato de isomanida (**2**), 129 L de tolueno y 6,74 Kg (7,31 l, 80,12 moles) de 3,4-dihidro-2H-pirano. Se enfría la mezcla a 17-18°C y se añade una disolución de 26 g (430 ml, 0,27 moles) de ácido metanosulfónico en 400 ml de diclorometano. Se mantiene la agitación hasta que la reacción ha terminado (aproximadamente 1 h, se realiza el control de la reacción mediante cromatografía de capa fina Hx/AcOEt 1:1). Se lava la mezcla con 25 L de disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Se separa la fase acuosa y se lava la fase orgánica con 17 L de disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y 17 L de agua. Se decanta la fase acuosa y se destila el tolueno a presión reducida, manteniendo la temperatura interna a 50°C. La adición de 21,5 L de N,N-dimetilformamida va seguida por destilación para eliminar el tolueno restante. La disolución del compuesto del título en N,N-dimetilformamida (27,5 Kg de (**3**) estimados mediante HPLC) obtenida se usa en la siguiente etapa sin purificación.

Tras someter 15,3 g del producto bruto de reacción (aislado tras el secado a presión reducida) a cromatografía flash en gel de sílice (Hx/AcOEt 2:1), se obtienen 13,38 g del compuesto del título.

¹H-RMN (CDCl₃, 200 MHz): 7,83-7,76 (sc, 2H, CH_{ar}), 7,36-7,27 (sc, 2H, CH_{ar}), 4,92-4,78 (sc, 1H, CHOTs), 4,74-4,58 (sc, 1H, CH_{THP}), 4,50-4,38 (sc, 2H, CHCHOTs, CHCHOTHP), 4,32-4,12 (sc, 1H, CHOTHP), 4,04-3,40 (sc, 6H, CH₂CHOTs, CH₂CHOH, OCH₂THP), 2,41 (s, 3H, CH₃), 1,90-1,40 (sc, 6H, 3CH₂THP).

¹³C-RMN (CDCl₃, 50 MHz): 145,0 (C_{ar}), 133,2 (C_{ar}), 129,8 (2CH_{ar}), 127,9 (2CH_{ar}), 99,9 y 98,3 (CH_{THP}), 81,4 y 80,3 (CHCHOTHP), 80,2 y 79,8 (CHCHOTs), 78,9 y 78,4 (CHOTs), 77,9 y 76,0 (CHOTHP), 71,5 y 70,2 (CH₂CHOTs), 70,0 y 69,7 (CH₂CHOTHP), 62,7 y 62,4 (CH₂O_{THP}), 30,3 y 30,2 (CH₂THP), 25,2 y 25,1 (CH₂THP), 21,6 (COCH₃), 19,4 y 19,2 (CH₂THP).

Etapa 3: Preparación de 5-(tetrahidropiran-2-il)-2-acetiltio-isosorbida (**4**)



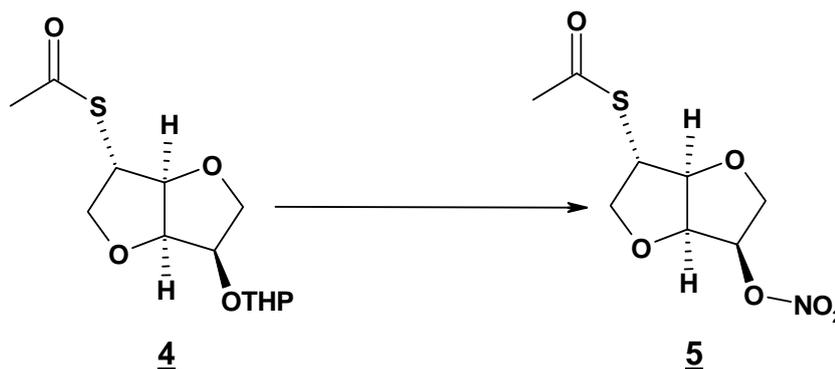
Se añaden 16,34 Kg (143,1 moles) de tioacetato de potasio a la disolución de 5-(tetrahidropiran-2-il)-2-(4-toluenosulfonyl)isomanida (**3**) (27,5 Kg, 71,6 moles) en N,N-dimetilformamida preparada en la etapa anterior. Se mantiene el calentamiento a 95-100°C hasta que la reacción ha terminado (aproximadamente 2 h, se realiza el control de la reacción mediante cromatografía de capa fina Heptano/AcOEt 1:2). El enfriamiento a 45°C va seguido por la adición de 52 L de tolueno y 23 L de disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Se añade agua (20 l) y se agitan las dos fases durante 10 min. a 20-30°C. Se separa la fase acuosa (62 l) y se lava la fase orgánica con 43 L de agua. Se decanta la fase acuosa (62 l) y se realiza el lavado con 2 x 23 L de disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Se destila tolueno a partir de la fase orgánica con el fin de eliminar azeotrópicamente el agua restante. Se almacena en frío la disolución del compuesto del título en tolueno (19,05 Kg de **4**) estimado mediante HPLC) y se usa en la siguiente etapa sin purificación.

Tras someter 24,69 g del producto bruto de reacción (aislado tras el secado a presión reducida) a cromatografía flash en gel de sílice (Hx/AcOEt 3:1), se obtienen 15,91 g del compuesto del título.

¹H-RMN (CDCl₃, 200 MHz): 4,78-4,58 (sc, 1H, CH_{THP}), 4,58-4,40 (sc, 2H, CHCHOTHP, HCHS), 4,36-4,14 (sc, 2H, H-CHCHS, CHOTHP), 4,06-3,42 (sc, 6H, H-CHCHS, H-CHCHS, H-CHS, CH₂CHOTHP, CH₂O_{THP}), 2,31 (s, 3H, COCH₃), 1,86-1,40 (sc, 6H, 3CH₂THP).

¹³C-RMN (CDCl₃, 50 MHz): 194,3 (CO), 99,6 y 98,3 (CH_{THP}), 87,4 y 87,3 (CHCHS), 81,8 y 80,6 (CHCHOTHP), 77,9 y 76,0 (CHOTHP), 73,9 y 73,8 (CH₂CHS), 71,2 y 69,2 (CH₂CHOTHP), 62,5 (CH₂O_{THP}), 49,0 y 48,8 (CHS), 30,5 (COCH₃), 30,3 (CH₂THP), 25,2 y 25,1 (CH₂THP), 19,3 y 19,2 (CH₂THP).

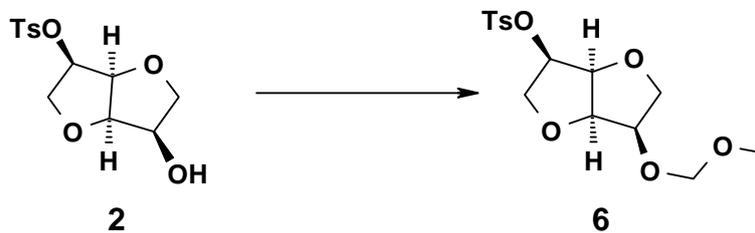
Etapa 4: Preparación de 5-mononitrato de 2-acetiltio-isosorbida (**5**).



En un reactor de 250 l, 43 Kg (421,2 moles) de anhídrido acético se enfrían a 5°C y se añaden lentamente 13,4 Kg (9,44 l, 127 moles) de ácido nítrico al 60%, manteniendo la temperatura a 5°C. Se almacena en frío la mezcla de nitración así obtenida. Se añaden 20 L de tolueno sobre 48,85 Kg de la disolución toluénica obtenida en la etapa anterior (19,05 Kg (66,06 moles) de 5-(tetrahidropiran-2-il)-2-acetiltio-isosorbida (**4**)). Se añade lentamente la mezcla de nitración sobre la disolución toluénica, manteniendo la temperatura entre 27 y 35°C. Tras la adición, se mantiene la mezcla a 25-30°C hasta que la reacción ha terminado (aproximadamente 2-3 h, se realiza el control de la reacción mediante cromatografía de capa fina Hx/AcOEt 4:6). Se lava la fase toluénica con 20,6 L de disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. Se decanta la fase acuosa (55 l), se añade MeOH (5,0 l) y se agita la disolución durante 20 min. Se lava la mezcla con 4 x 20,6 L de disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se destila la fase orgánica a presión reducida manteniendo la temperatura interna a 50°C. Con el fin de eliminar completamente el tolueno, se añaden 10 L de alcohol isopropílico y se destilan a presión reducida. Se repite esta operación con 10 L más de alcohol isopropílico. El producto obtenido se recrystaliza en 15,4 L de alcohol isopropílico que contiene el 30% de agua. Tras secar a presión reducida a 40°C, se obtienen 8,2 Kg del compuesto del título.

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): 5,34 (1H, ddd, J=5,4Hz, J=2,8Hz, J=5,4Hz, H-CONO₂), 4,89 (1H, dd, J=5,4Hz, J=4,8Hz, H-C-OCH₂), 4,45 (1H, d, J=4,8Hz, H-C-OCH₂), 4,20 (1H, dd, J=4,6Hz, J=9,8Hz, H-CHCHS), 4,14-4,02 (2H, sc, H-CHCHONO₂, H-CS), 3,96-3,86 (1H, sc, H-CHCHS), 3,90 (1H, dd, J=11,4Hz, J=5,4Hz, H-CHCHONO₂), 2,36 (3H, s, CH₃).

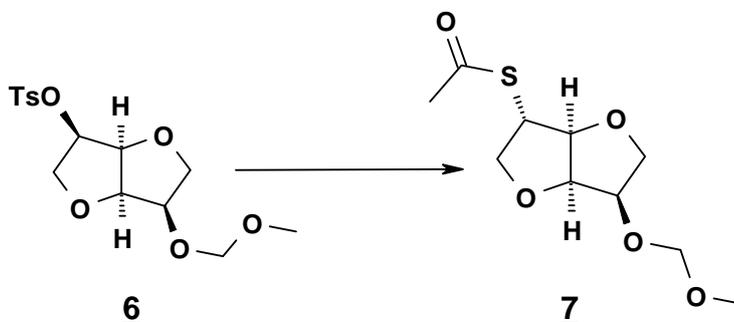
¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃): 194,2 (C=O), 88,5 (CHOC), 81,5 (CHOC), 1,3 (CHONO₂), 73,5 (CH₂CHS), 69,3 (CH₂CONO₂), 48,0 (CHS), 30,6 (CH₃).

EJEMPLO 2: Síntesis de 5-mononitrato de 2-acetiltio-isosorbida (5)**Etapas 1: Preparación de 5-metoximetil-2-(4-toluenosulfonil)isomanida (6).**

5 A una disolución de 10 g (33,3 mmoles) de 2-(4-toluenosulfonil)isomanida (**2**) en 80 mL de DMF, se le añaden 14 mL (10,12 g, 100,0 mmoles) de trietilamina. Entonces, se añaden lentamente 6,10 mL (8,32 g, 66,6 mmoles) de bromometil metil éter, dando como resultado un ligero aumento de la temperatura. Se agita la mezcla en un baño a 100°C durante 43 horas. Se elimina el disolvente a presión reducida, se añaden 300 mL de agua y se extrae la mezcla con 3 x 250 mL de CHCl₃. Se combinan las fases orgánicas, se secan sobre MgSO₄ anhidro, se filtran y se concentran a presión reducida. Tras someter el producto bruto de reacción a cromatografía en columna de gel de sílice (Hx:AcOEt 3:2), se obtienen 2,60 g (7,55 mmoles) del producto del título.

15 ¹H-RMN (CDCl₃, 200 MHz): 7,88 (dd, 2H, J=6,6Hz, 1,8Hz, CH_{ar}), 7,31 (dd, 2H, J=8,0Hz, 0,8Hz, CH_{ar}), 4,95-4,80 (m, 1H, CHOTs), 4,66 (dd, 2H, J=11,8Hz, 7,0Hz, OCH₂O), 4,55-4,40 (m, 2H, 2CH-O-C), 4,18-3,85 (sc, 3H, H-CHCHOTs), 3,78 (dd, 1H, J=9,6Hz, 7,6Hz, H-CHCHOTs), 3,60 (dd, 1H, J=8,4Hz, 8,4Hz, H-CHCHOCH₂OCH₃), 3,35 (s, 3H, OCH₃), 2,42 (s, 3H, CH₃).

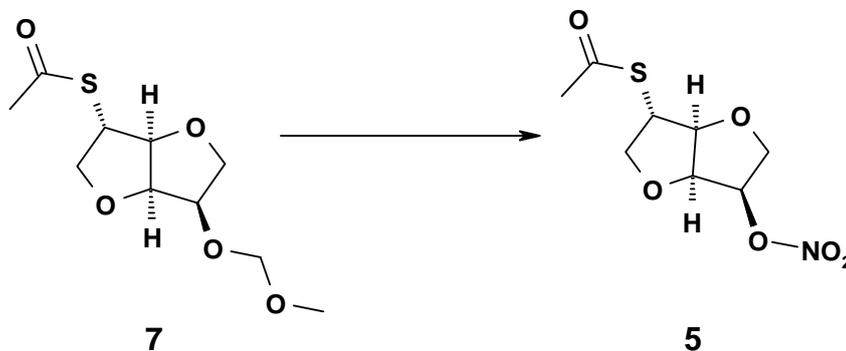
20 ¹³C-RMN (CDCl₃, 50 MHz): 145,1 (C_{ar}), 133,2 (C_{ar}), 129,8 (2 CH_{ar}), 128,0 (2CH_{ar}), 96,7 (OCH₂O), 80,8 (O-CHCHOCH₂OCH₃), 80,0 (O-CHCHOTs), 78,6 (CHOTs), 77,7 (CHOCH₂OCH₃), 70,8 (CH₂-CHOCH₂OCH₃), 70,2 (CH₂-CHOTs), 55,8 (OCH₃), 21,6 (CH₃).

Etapas 2: Preparación de 5-metoximetil-2-acetiltio-isosorbida (7)

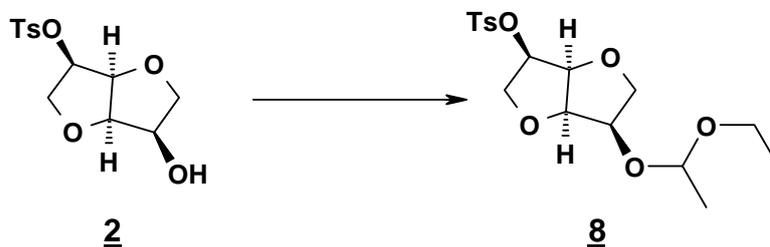
25 A una disolución de 3,9 g (11,33 mmoles) de 5-metoximetil-2-(4-toluenosulfonil)isomanida (**6**) en 32 mL de DMF, se le añaden 5,2 g (45,3 mmoles) de tioacetato de potasio y se agita la mezcla a 100°C (temperatura del baño) y bajo atmósfera de nitrógeno durante 3 h. Se enfría la mezcla, se diluye con 120 mL de tolueno y se lava con 3 x 130 mL de disolución saturada acuosa de NaHCO₃. Se seca la fase orgánica sobre MgSO₄ anhidro, se filtra y concentra a presión reducida. Tras someter el producto bruto a cromatografía en columna de gel de sílice (Hx:AcOEt 3:2), se obtienen 1,3 g (5,26 mmoles, rendimiento: 46%) del compuesto del título como un aceite.

30 ¹H-RMN (CDCl₃, 200 MHz): 4,69 (dd, 2H, J=15,0Hz, 6,6Hz, OCH₂O), 4,54 (dd, 1H, J=4,4Hz, 4,4Hz, CHOCH₂OCH₃), 4,48 (dd, 1H, J=6,6Hz, 1,0Hz, CHCHS), 4,30-4,20 (m, 1H, H-CHCHS), 4,22-4,10 (sc, 1H, CHOCH₂OCH₃), 4,05-3,92 (sc, 2H, CHS, H-CHCHOCH₂OCH₃), 3,84 (dd, 1H, J=7,0Hz, J=3,0, H-CHCHOCH₂OCH₃), 3,66 (dd, 1H, J=8,4Hz, 8,4Hz, H-CHCHS), 3,37 (s, 3H, OCH₃), 2,32 (s, 3H, COCH₃).

35 ¹³C-RMN (CDCl₃, 50 MHz): 194,2 (CO), 96,6 (OCH₂O), 87,3 (O-CHCHS), 81,1 (O-CHCHOCH₂OCH₃), 77,7 (CHOCH₂OCH₃), 73,9 (CH₂-CHS), 70,4 (CH₂-CHOCH₂OCH₃), 55,8 (OCH₃), 49,0 (CHS), 30,6 (COCH₃).

Etapa 3: Preparación de 5-mononitrato de 2-acetiltio-isosorbida (5)

A una mezcla de 4,3 mL de anhídrido acético y 1 mL de ácido acético enfriada hasta 5°C, se le añade cuidadosamente 1 mL de ácido nítrico (60%). Entonces, se añaden lentamente 3,5 mL de la mezcla resultante a una disolución de 0,85 g (3,44 mmoles) de 5-metoximetil-2-acetiltio-isosorbida (**7**) en 4 mL de ácido acético. Se mantiene la mezcla por debajo de 5°C, evitando la congelación, durante 5 h y entonces se deja reposar a temperatura ambiente, se diluye con 60 mL de tolueno y se lava con 50 mL de disolución saturada de NaCl. Se lava la fase orgánica con 55 mL de una disolución saturada de NaHCO₃ que contiene 15 mL de MeOH y entonces con 4 x 50 mL de una disolución saturada de NaHCO₃. Se seca la fase orgánica sobre MgSO₄ anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. Se obtienen 0,52 g del producto bruto en el que se identifica el compuesto del título como el producto principal.

EJEMPLO 3: Síntesis de 5-mononitrato de 2-acetiltio-isosorbida (5)**Etapa 1: Preparación de 5-(1-etoxietil)-2-(4-toluenosulfonyl)isomanida (8)**

A una disolución de 19,2 g (0,266 moles, 25,5 ml) de etil vinil éter en 250 mL de CH₂Cl₂, enfriada en un baño de hielo bajo atmósfera de nitrógeno, se le añaden 20,0 g (66,6 mmoles) de 2-(4-toluenosulfonyl)isomanida (**2**) y 4,0 g (16,0 mmoles) de p-toluenosulfonato de piridinio. Se realiza la agitación en frío con protección frente a la luz durante 30 minutos y entonces durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluye con 250 mL de etil éter y se lava con 300 mL de una disolución de NaCl. Se seca la fase orgánica sobre MgSO₄ anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. El procedimiento proporciona 24,6 g (67,7 mmoles) de un aceite identificado como los dos diastereómeros del compuesto del título.

¹H-RMN (CDCl₃, 200 MHz): 7,79 (dd, 2H, J=6,6Hz, 1,8Hz, CH_{ar}), 7,31 (dd, 2H, J=8,0Hz, 0,8Hz, CH_{ar}), 4,90-4,70 (m, 2H, CHOTs, OCHO), 4,50-4,40 (m, 1H, CHCHOTs), 4,45-4,30 (m, 1H, CHCHOCH(CH₃)O), 4,30-4,15 (m, 1H, CHCHOCH(CH₃)O), 4,00-3,85 (sc, 2H, H-CHCHOTs H-CHCHOCH(CH₃)O), 3,77 (dd, 1H, H-CHCHOTs), 3,62-3,38 (sc, 3H, OCH₂, H-CHCHOCH(CH₃)O), 2,41 (s, 3H, CH₃-C_{ar}), 1,29 (dd, 3H, J=6,2Hz, 5,0Hz, CH₃CH), 1,15 (q, 3H, J=7,0Hz, CH₃CH₂O).

¹³C-RMN (CDCl₃, 50 MHz): 145,1 (C_{ar}), 133,2 (C_{ar}), 129,8 (2CH_{ar}), 127,9 (2CH_{ar}), 99,4 y 99,3 (OCHO), 81,2 y 80,8 (CHCHOCH(CH₃)O), 80,0 y 79,8 (CHCHOTs), 78,9 y 78,6 (CHOTs), 74,3 y 73,9 (CHCHOCH(CH₃)O), 71,2 y 70,5 (CH₂-CHOCH(CH₃)O), 70,3 y 70,1 (CH₂-CHOTs C₁), 61,1 y 60,4 (CH₂CH₃), 21,6 (CH₃-C_{ar}), 19,8 y 19,7 (CH₃-CHO), 15,2 y 15,1 (CH₃-CHO).

Etapa 2: Preparación de 5-(1-etoxietil)-2-acetiltio-isosorbida (9)

A una disolución de 25,2 g (67,67 mmoles) de 5-(1-etoxietil)-2-(4-toluenosulfonyl)isomanida (**8**) en 250 mL de DMF, se le añaden 30,9 g (0,271 moles) de tioacetato de potasio y se agita la mezcla a 100°C (temperatura del baño) bajo atmósfera de nitrógeno durante 4 h. Se enfría la mezcla, se diluye con 500 mL de tolueno y se lava con 3 x 600 mL de disolución saturada de NaHCO₃. Se seca la fase orgánica sobre MgSO₄ anhidro, se filtra y se concentra a presión

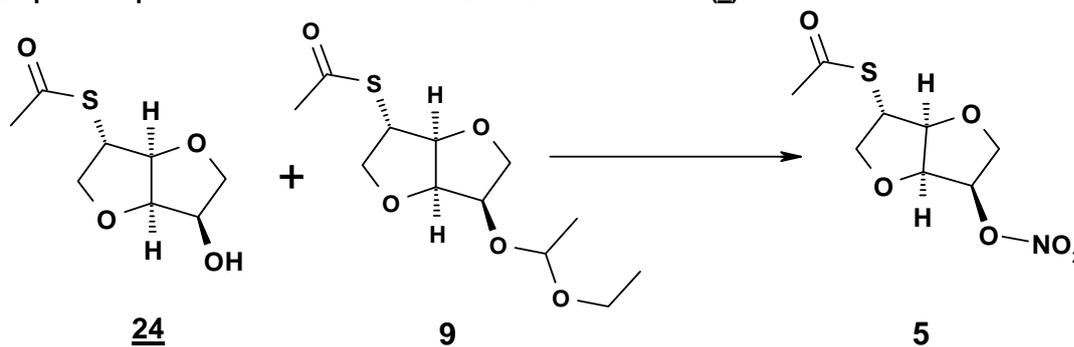
reducida. Tras someter el producto bruto de reacción a cromatografía en columna de gel de sílice (Hx:AcOEt 3:1), se obtienen 8,3 g (30,1 mmoles) de 2-acetiltio-isosorbida (**24**) y el compuesto del título.

5-(1-etoxietil)-2-acetiltio-isosorbida (9**)**

5 **¹H-RMN (CDCl₃, 200 MHz):** 4,90-4,75 (m, 1H, OCHO), 4,50-4,35 (m, 2H, CHCHS, CHCHOCH(CH₃)O), 4,30-4,10 (m, 2H, CHS, CHCHOCH(CH₃)O), 4,00-3,70 (sc, 3H, 2H-CHCHS, H-CHCHOCH(CH₃)O), 3,64-3,38 (sc, 3H, OCH₂, H-CHCHOCH(CH₃)O), 2,28 (s, 3H, CH₃CO), 1,29 (dd, 3H, J=7,6Hz, 5,4Hz, CH₂CH), 1,15 (m, 3H, CH₃CH₂O).

10 **¹³C-RMN (CDCl₃, 50 MHz):** 194,1 (C=O), 99,2 y 99,1 (OCHO), 87,2 y 87,1 (CHCHS), 81,4 y 81,1 (CHCHOCH(CH₃)O), 74,3, 73,9 y 73,7 (CH₂-CHS, CHOCH(CH₃)O), 70,8 y 69,9 (CH₂-CHOCH(CH₃)O), 61,0 y 60,3 (CH₂CH₃), 49,0 y 48,7 (CHS), 30,5 (CH₃COS), 19,8 y 19,7 (CH₃CHO), 15,1 y 15,0 (CH₃CH₂).

Etapas 3: Preparación de mononitrato de 2-acetiltio-isosorbida (5**)**

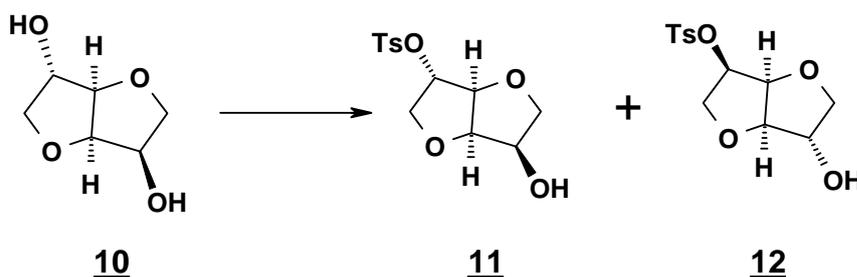


15 A una me de 4,3 mL de anhídrido acético y 1 mL de ácido acético enfriada hasta 5°C, se le añade cuidadosamente 1 mL de ácido nítrico. Entonces, se añaden lentamente 4,0 mL de la mezcla anterior a una disolución de 1,0 g (3,63 mmoles) del producto bruto de reacción obtenida en la etapa anterior en 5 mL de ácido acético. Se agita esta mezcla a una temperatura inferior a 5°C, evitando la congelación, durante 4 horas y entonces se deja a temperatura ambiente, se diluye con 60 mL de tolueno y se lava con 50 mL de disolución saturada de NaCl. Se lava la fase orgánica con 55 mL de una disolución saturada de NaHCO₃ que contiene 15 mL de MeOH y entonces con 4 x 50 mL de una disolución saturada de NaHCO₃. Se seca la fase orgánica sobre MgSO₄ anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. Se obtienen 0,95 g del producto bruto de reacción en los que se identifica el compuesto del título como el producto principal.

EJEMPLO 4: Síntesis de 5-mononitrato de 2-acetiltio-isomanida (15**)**

25

Etapas 1: Preparación de 2-(4-toluenosulfonil)isosorbida (11**) y 5-(4-toluenosulfonil)isosorbida (**12**)**



30 A una disolución de 20,0 g (0,137 moles) de isosorbida (**10**) en 80 mL de agua enfriada en un baño de hielo-sal se le añadió gota a gota una disolución de 28,7 g (0,150 moles) de cloruro de 4-toluenosulfonilo en 140 mL de tolueno. Se añade cuidadosamente una disolución de hidróxido de potasio (10 g de KOH en 34 mL de agua), manteniendo la temperatura por debajo de 5°C. Se realiza la agitación en frío durante 6 h, y entonces a temperatura ambiente durante la noche. Se separa la fase acuosa y se elimina el disolvente a presión reducida. Se disuelve el producto bruto de reacción resultante en 300 mL de CHCl₃, se seca sobre MgSO₄ anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. Tras someter el producto bruto de reacción a cromatografía en columna de gel de sílice (AcOEt:Hx 2:1), se obtienen 11,4 g (38,0 mmoles) de 2-(4-toluenosulfonil)isosorbida (**11**) y 2,3 g (7,66 mmoles) de 5-(4-toluenosulfonil)isosorbida (**12**).

35

2-(4-toluenosulfonil)isorbida (11)

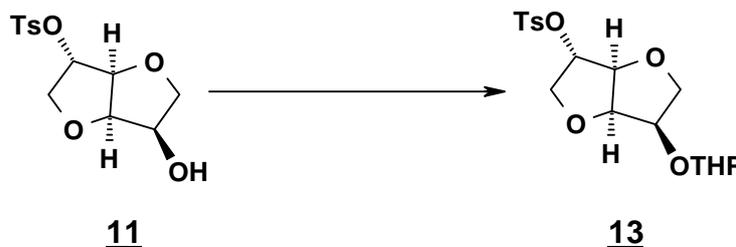
¹H-RMN (DMSO-d₆, 200 MHz): 7,81 (d, 2H, J=8,4Hz, CH_{ar}), 7,48 (d, 2H, J=8,0Hz, CH_{ar}), 5,00-4,85 (sc, 1H, OH), 4,80-4,75 (sc, 1H, CHOTs), 4,50-4,35 (m, 2H, CHCHOTs, CHCHOH), 4,15-4,00 (m, 1H, CH-OH), 3,80 (d, 2H, J=2,2Hz, CH₂CHOTs), 3,67 (dd, 1H, J=6,2Hz, 8,4Hz, H-CHCHOH), 3,26 (dd, 1H, J=8,4Hz, 7,6Hz, H-CH-CHOH), 2,41 (s, 3H, CH₃).

¹³C-RMN (DMSO-d₆, 50 MHz): 144,3 (C_{ar}), 131,5 (C_{ar}), 129,3 (2CH_{ar}), 126,5 (2 CH_{ar}), 83,7(CHCHOTs), 83,5 (CHOTs), 80,5 (CHOH), 71,2 (CH₂-CHOTs), 70,5 (CHOH), 70,4 (CH₂-CHOH), 20,0 (CH₃).

5-(4-toluenosulfonil)isorbida (12)

¹H-RMN (DMSO-d₆, 200 MHz): 7,79 (d, 2H, J=8,4Hz, CH_{ar}), 7,46 (d, 2H, J=8,4Hz, CH_{ar}), 5,18 (d, 1H, J=4,4Hz, OH), 4,92 (dd, 1H, J=11,2Hz, 6,0Hz, CHOTs), 4,45 (dd, 1H, J=4,8Hz, 4,8Hz, CHCHOTs), 4,19 (d, 1H, J=4,0Hz, CHCHOH), 4,10-3,90 (sc, 1H, CH-OH), 3,75-3,60 (sc, 3H, 2 CH₂CHOH, H-CHCHOTs), 3,55-3,40 (m, 1H, H-CHCHOTs), 2,41 (s, 3H, CH₃).

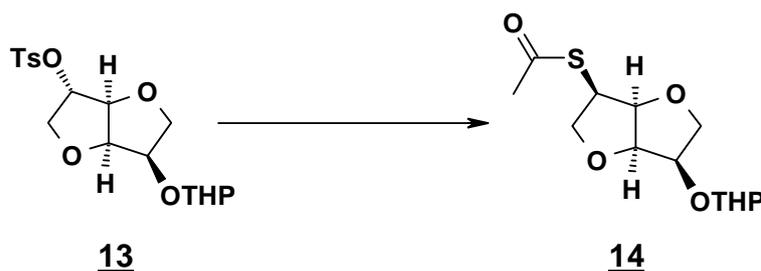
¹³C-RMN (DMSO-d₆, 50 MHz): 144,0 (C_{ar}), 131,7 (C_{ar}), 129,1 (2CH_{ar}), 126,5 (2CH_{ar}), 86,7 (CHCHOH), 78,6 y 78,4 (CHOTs, CHCHOTs), 74,4 (CHOH), 73,7 (CH₂-CHOH), 67,6 (CH₂-CHOTs), 20,0 (CH₃).

Etapas 2: Preparación de 5-(tetrahidropiran-2-il)-2-(4-toluenosulfonil)isorbida (13)

A una disolución de 4,3 g (51,5 mmoles, 4,63 ml) de 3,4-dihidro-2H-pirano en 80 mL de CH₂Cl₂ enfriada en un baño de hielo bajo atmósfera de nitrógeno, se añaden 5,0 g (16,6 mmoles) de 2-(4-toluenosulfonil)isorbida (**11**) y 0,9 g (3,6 mmoles) de p-toluenosulfonato de piridinio. Entonces se realiza la agitación en frío con protección frente a la luz durante 30 min. y después a temperatura ambiente durante 5 h. Se diluye la mezcla con 170 mL de etil éter y se lava con 150 mL de una disolución de NaCl. Se seca la fase orgánica sobre MgSO₄ anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. Se añade tolueno y se elimina el disolvente a presión reducida para eliminar las trazas restantes de CH₂Cl₂. Este procedimiento proporciona 6,3 g (16,4 mmoles) de los dos diastereómeros del compuesto del título como un aceite.

¹H-RMN (DMSO-d₆, 200 MHz): 7,82 (d, 2H, J=8,0Hz, CH_{ar}), 7,48 (d, 2H, J=8,2Hz, CH_{ar}), 4,80 (s, 1H, CHCHOTHP), 4,66-4,43 (sc, 2H, CHOTs, CH_{THP}), 4,45-4,35 (m, 1H, CHCHOTs), 4,15-4,05 (m, 1H, CHOTHP), 3,85-3,75 (sc, 4H, CH₂CHOTs, CH₂O_{THP}), 3,50-3,30 (sc, 2H, CH₂CHOTHP), 2,41 (s, 3H, CH₃), 1,80-1,27 (sc, 6H, 3CH₂THP).

¹³C-RMN (DMSO-d₆, 50 MHz): 144,3 (C_{ar}), 131,5 (C_{ar}), 129,3 (2CH_{ar}), 126,5 (2CH_{ar}), 96,8 y 96,5 (CH_{THP}), 83,8 y 83,7, 83,2 y 83,0 (CHOTs, CH-CHOTs.), 80,1 y 79,2 (CHCHOTHP), 75,9 y 74,3 (CHOTHP), 71,2, 69,5 y 67,6 (CH₂CHOTs, CH₂CHOTHP), 60,5 y 59,9 (CH₂O_{THP}), 28,9 (CH₂THP), 23,8 (CH₂THP), 20,0 (CH₃-C_{ar}), 17,9 y 17,5 (CH₂THP).

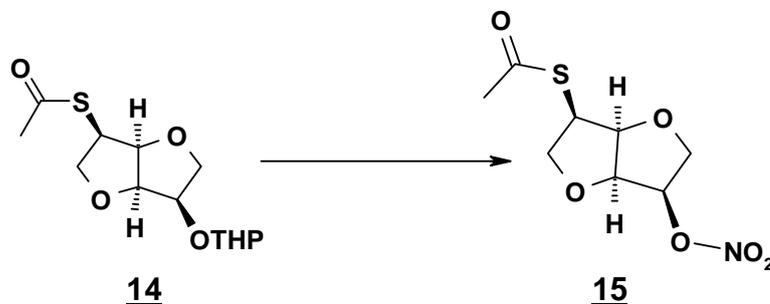
Etapas 3: Preparación de 5-(tetrahidropiran-2-il)-2-acetiltio-isomanida (14)

A una disolución de 5,0 g (12,97 mmoles) de 5-(tetrahidropiran-2-il)-2-(4-toluenosulfonil)isoborbida (**13**) en 33 mL de DMF, se le añaden 5,9 g (51,9 mmoles) de tioacetato de potasio. Se agita la mezcla a 100°C (temperatura del baño) bajo atmósfera de nitrógeno durante 23 h y entonces se enfría, se diluye con 100 mL de tolueno y se lava con 3 x 150 mL de una disolución saturada de NaHCO₃. Se seca la fase orgánica sobre MgSO₄ anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. Tras someter el producto bruto de reacción a cromatografía en columna de gel de sílice (Hx:AcOEt 1:1), se obtienen 2,3 g (7,98 mmoles) de un aceite identificado como los dos diastereómeros del compuesto del título.

¹H-RMN (DMSO-d₆, 200 MHz): 4,67 (s, 1H, CHCHOTHP), 4,65-4,50 (m, 1H, CHCHS), 4,60-4,45 (m, 1H, CHO_{THP}), 4,30-4,10 (sc, 1H, CHOTHP), 3,90-3,70 (sc, 3H, CH₂O_{THP}, CHS), 3,60-3,50 (m, 1H, H-CH-CHS), 3,50-3,35 (sc, 2H, CH₂-CHOTHP), 2,32 (s, 3H, CH₃-C_{ar}), 1,80-1,27 (sc, 6H, 3CH₂ THP).

¹³C-RMN (DMSO-d₆, 50 MHz): 194,0 (CO), 97,0 y 96,4 (CH_{THP}), 81,1 y 80,9 + 80,8 y 80,0 (CH-CHS, CH-CHO), 76,6 y 74,9 (CHOTHP), 71,2 y 70,9 + 70,3 y 68,6 (CH₂-CHS, CH₂-CHOTHP), 60,5 y 59,9 (CH₂O_{THP}), 45,4 y 44,7 (CHS), 29,3 (CH₂ THP), 28,9 (CH₂ THP), 23,8 (CH₃CO), 17,9 y 17,6 (CH₂ THP).

Etapa 4: Preparación de 5-mononitrato de 2-acetiltio-isomanida (**15**)



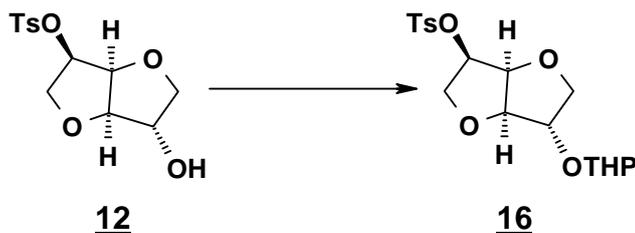
A una mezcla de 4,3 mL de anhídrido acético y 1 mL de ácido acético enfriada hasta 5°C, se le añade cuidadosamente 1 mL de ácido nítrico (60%). Se añade lentamente la mezcla resultante a una disolución de 2,3 g (7,98 mmoles) de 5-(tetrahidropiran-2-il)-2-acetiltio-isomanida (**14**) en 8 mL de ácido acético. Se mantiene la mezcla por debajo de 5°C, evitando la congelación, durante 4 h, entonces se deja a temperatura ambiente, se diluye con 60 mL de tolueno y se lava con 50 mL de disolución saturada de NaCl. Se lava la fase orgánica con 55 mL de una disolución saturada de NaHCO₃ que contiene 15 mL de MeOH y después con 4 x 50 mL de NaHCO₃ saturada. Se seca la fase orgánica sobre MgSO₄ anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. Tras someter el producto bruto de reacción a cromatografía en columna de gel de sílice (Hx:AcOEt 3:1), se obtienen 0,63 g (2,53 mmoles) del compuesto del título como un aceite.

¹H-RMN (CDCl₃, 200 MHz): 5,33 (ddd, 1H, J=8,4Hz, 5,4Hz, 2,8Hz, CHONO₂), 4,91 (dd, 1H, J=4,8Hz, 4,8Hz, CHCHONO₂), 4,55 (dd, 1H, J=4,8Hz, 4,8Hz, CHCHS), 4,20-3,80 (m, 4H, CHS, H-CHCHS, CH₂-CHONO₂), 3,56 (dd, 1H, J=8,0Hz, 11,2Hz, H-CHCHS), 2,34 (s, 3H, CH₃CO).

¹³C-RMN (CDCl₃, 50 MHz): 194,5 (C=O), 83,4 (CHCHS), 82,2 (CH-CHONO₂), 81,6 (CHONO₂), 71,8 (CH₂-CHS), 69,6 (CH₂-CHONO₂), 44,7 (CHS), 30,4 (CH₃CO).

EJEMPLO 5: Síntesis de 2-mononitrato de 5-acetiltio-isoidida (**18**)

Etapa 1: Preparación de 2-(tetrahidropiran-2-il)-5-(4-toluenosulfonil)isoborbida (**16**)



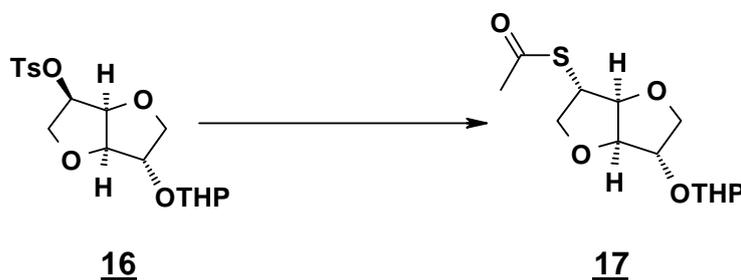
A una disolución de 2,8 g (33,0 mmoles, 3,0 ml) de 3,4-dihidro-2H-pirano en 60 mL de CH₂Cl₂ enfriada en un baño de hielo bajo atmósfera de nitrógeno, se le añaden 3,3 g (11,0 mmoles) de 5-(4-toluenosulfonil)isoborbida (**12**) y 0,6 g (2,4 mmoles) de p-toluenosulfonato de piridinio. Se realiza la agitación en frío con protección frente a la luz durante

30 min. y después a temperatura ambiente durante 5 h. Se diluye la mezcla con 100 mL de etil éter, y se lava con 120 mL de una disolución semisaturada de NaCl. Se seca la fase orgánica sobre MgSO₄ anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. Este procedimiento proporciona 4,1 g (10,7 mmoles) de un aceite identificado como los dos diastereómeros del compuesto del título.

5 ¹H-RMN (DMSO-d₆, 200 MHz): 7,79 (d, 2H, J=8,4Hz, CH_{ar}), 7,47 (d, 2H, J=8,0Hz, CH_{ar}), 5,00-4,85 (m, 1H, CHOTs), 4,70-4,60 (sc, 1H, CH_{THP}), 4,49 (dd, 1H, J=4,4Hz, 4,4Hz, CHCHOTs), 4,12 (d, 1H, J=3,0Hz, CHCHOTHp), 3,90-3,60 (sc, 2H, CH₂THP), 3,60-3,30 (sc, 2H, CH₂-CHOTs), 2,41 (s, 3H, CH₃), 1,80-1,30 (sc, 6H, 3CH₂THP).

10 ¹³C-RMN (DMSO-d₆, 50 MHz): 144,0 (C_{ar}), 131,7 (C_{ar}), 129,1 (2CH_{ar}), 126,5 (2CH_{ar}), 96,4 y 96,0 (CH_{THP}), 85,2 y 84,2 (CHCHOTHp), 79,1 y 78,8, 78,7 y 78,5 (CHOTs, CHCHOTs), 78,3 y 78,2 (CHOTHp), 72,7 y 71,7 (CH₂-CHOTHp), 67,9 y 67,8 (CH₂-CHOTs), 60,9 y 60,6 (CH₂O_{THP}), 29,2 y 29,1 (CH₂THP), 23,7 (CH₂THP), 20,0 (CH₃), 18,0 y 17,9 (CH₂THP).

15 **Etapa 2: Preparación de 2-(tetrahidropiran-2-il)-5-acetiltio-isoidida (**17**)**

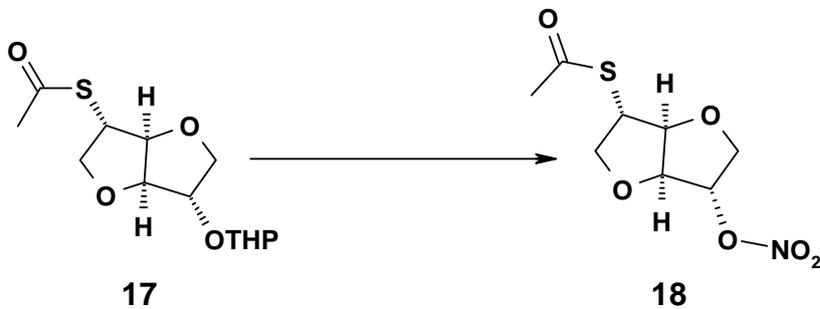


A una disolución de 2,8 g (7,26 mmoles) de 2-(tetrahidropiran-2-il)-5-(4-toluenosulfonil)isosorbida (**16**) en 20 mL de DMF, se le añaden 3,32 g (29,06 mmoles) de tioacetato de potasio. Se agita la mezcla a 115°C (temperatura del baño) bajo atmósfera de nitrógeno durante 22 h, se enfría, se diluye con 70 mL de tolueno y se lava con 3 x 80 mL de una disolución saturada de NaHCO₃. Se seca la fase orgánica sobre MgSO₄ anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. Tras someter el producto bruto de reacción a cromatografía en columna de gel de sílice (Hx:AcOEt 3:1), se obtienen 1,2 g (4,16 mmoles) de un aceite identificado como los dos diastereómeros del compuesto del título.

25 ¹H-RMN (DMSO-d₆, 200 MHz): 4,75-4,60 (sc, 1H, CHOTHp), 4,55-4,40 (sc, 2H, CHCHS, CH_{THP}), 4,20-4,12 (sc, 1H, CHCHOTHp), 4,00 (ddd, 1H, J=9,6Hz, J=5,2Hz, J=1,6Hz, CHS), 3,85-3,70 (sc, 3H, CH₂THP, H-CHCHS), 3,64 (dd, 1H, J=9,8Hz, 2,6Hz, H-CHCHS), 2,34 (s, 3H, CH₃), 1,75-1,30 (sc, 6H, THP).

30 ¹³C-RMN (DMSO-d₆, 50 MHz): 193,2 (CO), 96,5 y 96,1 (CH_{THP}), 85,5 y 85,4, 85,1 y 84,2 (CHCHOTHp, CHCHS), 79,0 y 78,4 (CHOTHp), 71,9 y 71,0, 70,3 (CH₂-CHS, CH₂-CHOTHp), 60,9 y 60,6 (CH₂O_{THP}), 46,7 y 46,6 (CHS), 29,5 (CH₂THP), 29,1 (CH₂THP), 23,8 (CH₃), 18,1 y 17,9 (CH₂THP).

35 **Etapa 3: Preparación de 2-mononitrato de 5-acetiltio-isoidida (**18**)**



A una mezcla de 4,3 mL de anhídrido acético y 1 mL de ácido acético enfriada hasta 5°C, se le añade cuidadosamente 1 mL de ácido nítrico (60%). Entonces, se añaden lentamente 4,5 mL de la mezcla resultante a una disolución de 1,2 g (4,16 mmoles) de 2-(tetrahidropiran-2-il)-5-acetiltio-isoidida (**17**) en 6 mL de ácido acético. Se mantiene la mezcla por debajo de 5°C, evitando la congelación, durante 4 h, entonces se deja que alcance la temperatura ambiente, se diluye con 50 mL de tolueno y se lava con 40 mL de disolución saturada de NaCl. Se lava la fase orgánica con 40 mL de una disolución saturada de NaHCO₃ que contiene 15 mL de MeOH y con 4 x 40 mL de una disolución saturada de NaHCO₃. Se seca la fase orgánica sobre MgSO₄ anhidro, se filtra y se concentra a

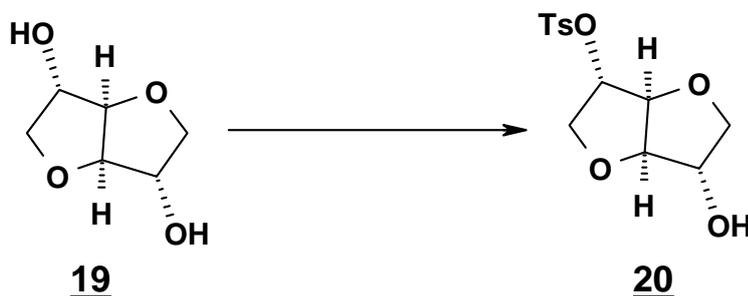
presión reducida. Tras someter el producto bruto de reacción a cromatografía en columna de gel de sílice (CHCl_3 :Hx 4:1), se obtienen 0,64 g (2,57 mmoles) del compuesto del título como un aceite.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 200 MHz): 5,32 (dd, 1H, $J=4,4\text{Hz}$, 2,2Hz, CHONO_2), 4,60 (s, 2H, CHCHS , CHCHONO_2), 4,20-4,05 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CHONO}_2$), 4,05-3,95 (m, 2H, H-CHCHS , CHS), 3,78 (dd, 1H, $J=9,6\text{Hz}$, 2,8Hz, H-CHCHS), 2,32 (s, 3H, CH_3CO).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 50 MHz): 193,9 (C=O), 87,3 y 84,1 (CHCHS , CHCHONO_2), 85,6 (CHONO_2), 72,8 ($\text{CH}_2\text{-CHS}$), 70,8 ($\text{CH}_2\text{-CHONO}_2$), 47,8 (CHS), 30,5 (CH_3).

EJEMPLO 6: Síntesis de 2-mononitrato de 5-acetiltio-isosorbida (**23**)

Etapa 1: Preparación de 5-monotosilato de isoidida (**20**)

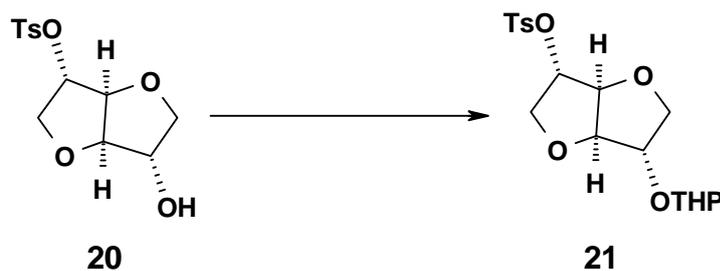


En un matraz de 250 mL equipado con condensador de reflujo, embudo de adición de presión compensada y agitación magnética, se mezclan 10,00 g (68,43 mmoles) de isoidida (**19**) en 40,0 mL de agua y se añaden una disolución de 13,00 g (68,19 mmoles) de cloruro de p-toluenosulfonilo en 50,0 mL de tolueno. Se forma una atmósfera de argón y se separan vigorosamente las dos fases, manteniendo la temperatura por debajo de 5°C . En estas condiciones, se añade entonces gota a gota una disolución de 5,00 g de hidróxido de potasio (gránulos) al 85% en 20,0 mL de agua (mientras que se mantiene la temperatura interna) durante aproximadamente 1 hora y 30 min. Se agita vigorosamente la mezcla resultante a 5°C durante 7 h y se protege frente a la luz. Precipita un sólido blanco, que se filtra y se lava con 4 x 50,0 mL de agua. Tras secar a presión reducida, se obtienen 9,45 g de un sólido blanco que corresponde al compuesto del título. Se diluye el líquido resultante de la primera filtración con 250,0 mL de tolueno, se lava con 4 x 50,0 mL de agua y se concentra hasta sequedad a presión reducida para proporcionar 7,90 g de un aceite incoloro que corresponde a una mezcla del 50% (por $^1\text{H-RMN}$) de 5-mono y 2,5-ditosilato de isoidida. Entonces se separa este producto bruto de reacción mediante cromatografía flash ($\text{CHCl}_3/\text{AcOEt}$ 4:1 \rightarrow AcOEt 100%), dando lugar al ditosilato de isoidida (4,25 g, rendimiento: 31%) seguido por 2,50 g del 5-monotosilato de isoidida como un sólido blanco. Este procedimiento proporciona 11,95 g del compuesto del título como un sólido blanco.

$^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3): 7,81-7,75 (2H, m, 2CH_{ar}), 7,38-7,30 (2H, m, 2CH_{ar}), 4,90-4,80 (1H, sc, CHOTs), 4,61 (1H, d, $J=3,8$ Hz, CH-O-C), 4,52 (1H, d, $J=3,6$ Hz, CH-O-C), 4,33-4,25 (1H, m, CHOH), 3,98-3,89 (1H, m, H-CHCHOH), 3,86-3,68 (3H, sc, CH_2CHOTs , H-CH-CHOH), 2,43 (3H, s, CH_3), 1,95 (1H, d, $J=4,4$ Hz, OH).

$^{13}\text{C-RMN}$ (50 MHz, CDCl_3): 145,36 (C_{ar}), 133,13 (C_{ar}), 130,09 (2CH_{ar}), 127,83 (2CH_{ar}), 87,58 (CHCHOH), 84,82 (CHCHOTs), 83,08 (CHOTs), 75,71 (CHOH), 74,72 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CHOH}$), 72,02 ($\text{CH}_2\text{-CHOTs}$), 21,67 (CH_3).

Etapa 2: Preparación de 5-monotosilato de 2-(tetrahidropiran-2-il)isoidida (**21**)

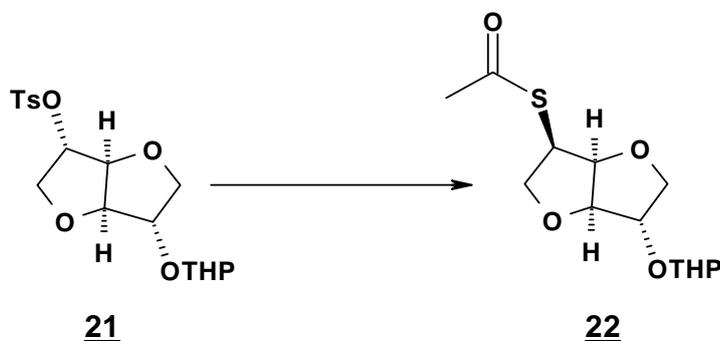


En un matraz de 500 mL equipado con condensador de reflujo, un embudo de adición de presión compensada y agitación magnética y una disolución de 11,50 g (38,29 mmoles) de 5-monotosilato de isoidida (**20**) en 350,0 mL de tolueno, se añaden 6,0 mL de 3,4-dihidro-2H-pirano y 250 mg (0,995 mmoles) de tolueno-4-sulfonato de piridinio. Se forma una atmósfera de argón y se agita la mezcla, manteniendo la temperatura interna a 5-10°C y se protege frente a la luz, durante 7 h. Se lava la mezcla de reacción con 2 x 100,0 mL de disolución saturada de bicarbonato de sodio. Se seca la fase orgánica sobre MgSO₄ anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida, proporcionando 14,85 g de un aceite incoloro que corresponde al compuesto del título.

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): 7,81-7,75 (2H, m, 2CH_{ar}), 7,38-7,30 (2H, m, 2CH_{ar}), 4,89-4,81 (1H, m, CHOTs), 4,76-4,52 (3H, sc, CH_{THP}, 2CH-O), 4,30-4,22 (1H, m, CH-O-THP), 4,00-3,38 (6H, sc, 2CH₂, CH₂-O THP), 2,43 (3H, s, CH₃), 1,90-1,40 (6H, sc, 3CH₂ THP).

¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃): 145,25 y 145,20 (C_{ar}), 133,29 y 133,22 (C_{ar}), 130,03 (2CH_{ar}), 127,82 (2CH_{ar}), 98,36 y 97,92 (CH_{THP}), 86,41 y 85,73 (CHCHOTHP), 85,00 y 84,92 (CHCHOTs), 83,20 y 83,15 (CHOTs), 80,02 y 79,87 (CHOTHP), 73,54 y 72,31 (CH₂CHOTHP), 71,89 (CH₂CHOTs), 62,77 y 62,68 (CH₂O_{THP}), 30,65 y 30,58 (CH₂ THP), 25,18 (CH₂ THP), 21,63 (CH₃), 19,43 y 19,33 (CH₂ THP).

Etapa 3: Síntesis de 2-(tetrahidropiran-2-il)-5-acetiltio-isosorbida (**22**)

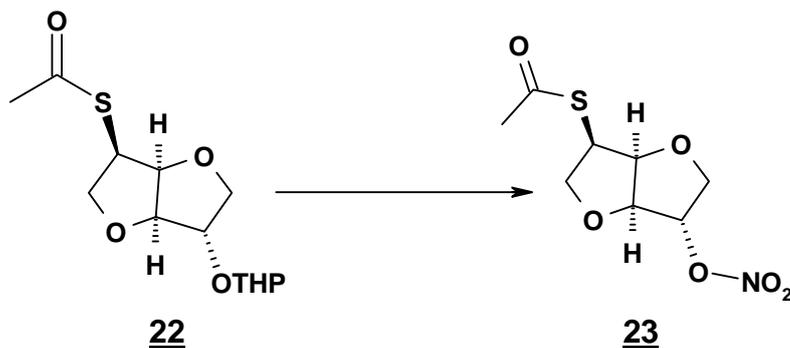


En un matraz de 250 mL con condensador de reflujo y agitación mecánica, se disuelven 8,00 g (20,81 mmoles) de 5-monotosilato de 2-(tetrahidropiran-2-il)isoidida (**21**) en 200,0 mL de dimetilformamida, se añaden 9,60 g (84,06 mmoles) de tioacetato de potasio, y se calienta la mezcla bajo atmósfera de argón a 100°C (temperatura del baño) durante 25 h. Se enfría la mezcla hasta temperatura ambiente, se diluye con 600,0 mL de tolueno y se lava con 4 x 100,0 mL de disolución saturada de bicarbonato de sodio y con 2 x 100,0 mL de agua. Se seca la fase orgánica sobre MgSO₄ anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. Tras someter el producto bruto de reacción a cromatografía en columna de gel de sílice (Hx/AcOEt 4:1), se obtienen 2,00 g del compuesto del título como un aceite amarillo.

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): 4,66-4,38 (3H, sc, CH_{THP}, 2CH-O), 4,22-4,14 (1H, m, CHOTHP), 4,05 (1H, ddd, J=8,0 Hz, J=8,0 Hz, J=2,6 Hz, CHS), 3,96-3,28 (6H, sc, 2CH₂-O, CH₂O_{THP}), 2,23 (3H, s, CH₃), 1,80-1,28 (6H, sc, 3CH₂ THP).

¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃): 194,73 (C=O), 98,04 y 97,63 (CH_{THP}), 87,24 y 86,82 (CHCHOTHP (3)), 82,42 y 82,15 (CH-CHS), 80,94 y 80,91 (CHOTHP), 73,87 y 72,83 (CH₂-CHOTHP), 71,02 y 70,88 (CH₂-CHS (6)), 62,37 y 62,29 (CH₂O_{THP}), 46,00 y 45,73 (CHS), 30,38 (CH₂ THP), 30,11 (CH₃), 24,97 (CH₂ THP), 19,14 (CH₂ THP).

Etapa 4: Preparación de 2-mononitrato de 5-acetiltio-isosorbida (**23**)



5 Se prepara una mezcla de nitración, añadiendo cuidadosamente 0,9 mL de ácido nítrico al 60% sobre una mezcla de 3,6 mL de anhídrido acético y 0,9 mL de ácido acético. Se lleva a cabo la preparación manteniendo una temperatura interna de 0-5°C. En un matraz de 25,0 mL con condensador de reflujo, un embudo de adición de presión compensada y agitación magnética, se disuelven 1,80 g (6,24 mmoles) de (**22**) en 4,5 mL de tolueno y 0,9 mL de ácido acético a una temperatura de 20°C. Entonces, se añade gota a gota la mezcla de nitración preparada anteriormente, manteniendo una temperatura interna de 30-35°C. Se agita la mezcla resultante durante 3 h, se enfría, se diluye con 100,0 mL de tolueno y se lava con 25,0 mL de disolución saturada de cloruro de sodio. Entonces, se añaden 15,0 mL de metanol y se lava la fase orgánica con 3 x 25,0 mL de disolución saturada de bicarbonato de sodio. Se seca la fase orgánica sobre MgSO₄ anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida.

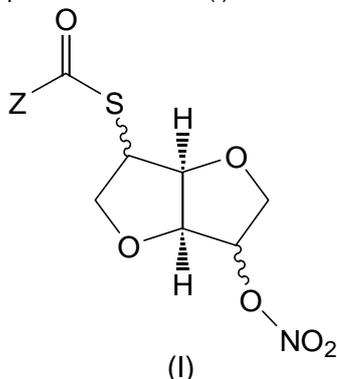
10 Tras someter el producto bruto de reacción a cromatografía en columna de gel de sílice (Hx/AcOEt 5:1), se obtienen 1,19 g del compuesto del título como un aceite amarillo transparente.

15 ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): 5,37-5,30 (1H, sc, CHONO₂), 4,74-4,63 (m, 2H, CHCHONO₂, CHCHS), 4,27-4,92 (4H, sc, CHS, H-CHCHS, CH₂-CHONO₂), 3,58-3,46 (m, 1H, H-CHCHS), 2,33 (s, 3H, CH₃).

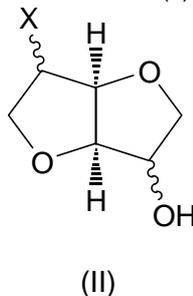
¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃): 194,60 (C=O), 86,31 (CHONO₂), 84,75 (CHCHONO₂), 82,89 (CHCHS), 71,61 (CH₂-CHS), 71,53 (CH₂-CHONO₂), 45,82 (CHS), 30,37 (CH₃).

REIVINDICACIONES

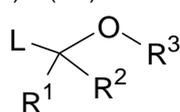
1. Método para la preparación de un compuesto de fórmula (I):



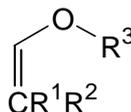
5 en la que Z representa un grupo alquilo-C₁₋₆, alqueno-C₂₋₆, cicloalquilo-C₃₋₈, arilo, heteroarilo, aril-alquilo-C₁₋₆ o heteroaril-alquilo-C₁₋₆, opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo-C₁₋₆ y alquiltio-C₁₋₆, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):



10 en la que X representa halógeno, ciano, metanosulfonilo, p-toluenosulfonilo o trifluorometanosulfonilo, con un compuesto de fórmula (IIIa) o (IIIb):



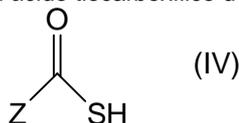
(IIIa)



(IIIb)

en la que:

15 L representa halógeno, ciano, metanosulfonilo, p-toluenosulfonilo o trifluorometanosulfonilo; y R¹, R² y R³ independientemente entre sí representan hidrógeno, alquilo-C₁₋₆, alqueno-C₂₋₆, cicloalquilo-C₃₋₈, cicloalqueno-C₄₋₈, (alquil-C₁₋₆)-cicloalquilo-C₃₋₈, (alquil-C₁₋₆)-cicloalqueno-C₄₋₈, fenilo o (alquil-C₁₋₆)-fenilo, o R² y R³ juntos forman un anillo de 5, 6 ó 7 miembros, después tratar el producto obtenido con un ácido tiocarboxílico de fórmula (IV) o una sal del mismo:



20 en la que Z es tal como se definió anteriormente, y posteriormente llevar a cabo una reacción de nitración.

- 25 2. Método según la reivindicación 1, en el que en el compuesto de fórmula (I) el grupo tiocarboxilato Z-C(=O)-S- está cis con respecto al grupo nitrato.
3. Método según la reivindicación 1 ó 2, en el que Z representa un grupo alquilo-C₁₋₆, alqueno-C₂₋₆, arilo o heteroarilo.

4. Método según la reivindicación 3, en el que Z se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo o n-butilo.
5. Método según la reivindicación 4, en el que Z representa un grupo metilo.
6. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que en la fórmula (IIIa) L representa halógeno, y R¹, R² y R³ independientemente representan hidrógeno o alquilo-C₁₋₆.
7. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que en la fórmula (IIIb) R¹ representa hidrógeno o alquilo-C₁₋₆ y R² y R³ junto con los átomos de carbono a los que están unidos y con el átomo de carbono unido al oxígeno forman un anillo de 5, 6 ó 7 miembros.
8. Método según la reivindicación 6, en el que la fórmula (IIIa) representa bromometil-metil-éter.
9. Método según la reivindicación 7, en el que la fórmula (IIIb) representa 3,4-dihidro-2H-pirano o etil-vinil-éter.
10. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que el tratamiento con el ácido tiocarboxílico de fórmula (IV) o una sal del mismo se lleva cabo sin aislamiento del producto obtenido mediante reacción del compuesto (II) con el compuesto (IIIa) o (IIIb).
11. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que el ácido tiocarboxílico de fórmula (IV) se usa como su sal con un metal alcalino o un metal alcalinotérreo, seleccionado del grupo que consiste en sodio, potasio, cesio, magnesio y calcio.
12. Método según la reivindicación 11, en el que el ácido tiocarboxílico de fórmula (IV) se usa en forma de su sal de potasio.
13. Compuesto según la fórmula (3') o (4'):

