

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 371 762**

51 Int. Cl.:
C12P 7/62 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **05782434 .4**
- 96 Fecha de presentación: **23.08.2005**
- 97 Número de publicación de la solicitud: **1786913**
- 97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.05.2007**

54 Título: **PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE DERIVADOS DE DIARILCICLOALQUILO.**

30 Prioridad:
23.08.2004 DE 102004040736

73 Titular/es:
**SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH
BRÜNINGSTRASSE 50
65929 FRANKFURT AM MAIN, DE**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
09.01.2012

72 Inventor/es:
**SALAGNAD, Christophe;
ZOCHER, Frank;
BURGARD, Andreas;
JUNKER, Bernd;
HOERLEIN, Rolf;
STUEDEMANN, Thomas;
MAIER, Claus-Jürgen;
HACHTEL, Jochen;
HOLLA, Wolfgang;
TAPPERTZHOFEN, Christoph;
KULITZSCHER, Berndt y
MUTTI, Stéphane**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
09.01.2012

74 Agente: **de Elzaburu Márquez, Alberto**

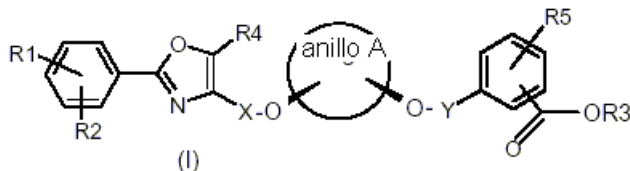
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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).

ES 2 371 762 T3

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de derivados de diarilcicloalquilo

- 5 La invención se refiere a un procedimiento de preparación de derivados de diarilcicloalquilo de la fórmula general (I). Además, la presente invención se refiere a nuevos productos intermedios que se forman en el procedimiento según la invención.



- 10 Los compuestos de la fórmula (I) son activadores para los receptores activados del proliferador de peroxisomas (activador de PPAR) y ya se conocen del documento WO 03/020269. De los activadores de PPAR descritos en el documento WO 03/020269 resultaron potentes activadores de PPAR que presentan una sustitución cis del sustituyente que contiene X y el sustituyente que contiene Y en el anillo central A. Esto se refiere, en especial, a compuestos en los que el anillo A = ciclohexilo, con preferencia cis-1,3-ciclohexilo.

- 15 En la síntesis o en el aislamiento de las moléculas blanco deseadas de acuerdo con la fórmula (I), principalmente dos factores ocasionan dificultades. Por una parte es la isomería cis/trans de los sustituyentes del anillo A. Dado que, en el caso de los compuestos de la fórmula (I), los correspondientes isómeros cis son activadores de PPAR más efectivos que los correspondientes isómeros trans, es aconsejable separar los isómeros trans particulares del anillo A ya al comienzo de la síntesis en las correspondientes etapas intermedias, a fin de evitar innecesarias pérdidas en el rendimiento. Por otra parte, considerando solamente el isómero cis del anillo A, se debe considerar que, en el caso de la mayoría de los productos intermedios así como en la molécula blanco de la fórmula (I), hay dos átomos de carbono quirales y el anillo A está sustituido con dos radicales (X, Y) diferentes. En consecuencia, en la unión del anillo A con, por ejemplo, el sustituyente que contiene X se debe tener en cuenta que en una reacción equimolar se forma una mezcla racémica, porque este sustituyente puede ser unido en principio con ambos grupos funcionales del anillo A. Si esto no es tenido en cuenta, los compuestos de la fórmula (I) también existen como mezcla racémica.

- 25 Con el procedimiento de preparación descrito en el documento WO 03/020269 para activadores de PPAR se pueden preparar ciertamente los compuestos de la fórmula (I) en principio de forma enantioméricamente pura, no obstante el procedimiento allí descrito presenta algunas desventajas significativas: uso y desecho de compuestos de estaño venenosos y fluoruro de cesio; uso y desecho de compuestos con contenido en yoduro; síntesis racémica, es decir, después de la separación del enantiómero no necesario por cromatografía quiral resulta al menos la mitad de los costosos materiales de partida como desechos; la cromatografía quiral debe unirse adicionalmente con una cromatografía aquiral; la mitad del producto o bien de los valiosos materiales de partida utilizados para ello se pierden en una separación de racematos en los dos enantiómeros; el enantiómero "falso" no puede ser reciclado y debe ser eliminado como un residuo; uso de hidruro de sodio como base y N,N-dimetilformamida como disolvente (descomposición potencialmente exotérmica).

- 30 A fin de poder preparar un exceso de enantiómeros o bien un compuesto enantioméricamente puro de la fórmula (I), es absolutamente necesaria una cromatografía quiral según el procedimiento descrito en el documento WO 03/020269. Especialmente a escala industrial, los altos costos asociados a la cromatografía quiral resultan ser la desventaja principal de este procedimiento.

- 35 Un procedimiento alternativo para la preparación de activadores de PPAR, que entran dentro de los activadores de PPAR descritos en el documento WO 03/020269, se describe en la solicitud internacional con el número WO 2004/076390. En este procedimiento, que está limitado a derivados de ciclohexano cis-1,3-disustituidos, se alquila inicialmente cis-1,3-ciclohexanodiol con un grupo protector (bencilo o sililo) o bien con uno de los dos sustituyentes de la molécula blanco, en cuyo caso se forma la mezcla racémica del correspondiente compuesto cis monoalquilado. Este producto intermedio se hace reaccionar a su vez con un donante de acilo, tras lo cual este producto intermedio monoalquilado y monoacilado, asimismo presente como racemato, se separa por medio de una escisión de éster enzimática, así como posterior cromatografía en dos fracciones, a partir de las que se pueden sintetizar los dos enantiómeros de la molécula blanco en reacciones separadas. De modo alternativo, el producto intermedio monoalquilado racémico se puede separar por formación de éster enzimática, y subsiguiente cromatografía en dos fracciones, de las que, a su vez, se pueden sintetizar las dos formas enantioméricas de la molécula blanco en dos tandas separadas. En este procedimiento es desfavorable en particular que, a pesar de evitar la cromatografía quiral, se forma inicialmente un producto intermedio racémico del que inevitablemente surgen las dos formas enantioméricas de la molécula blanco. Siempre que esta variante de síntesis se use a través del primer grupo protector introducido, los grupos protectores con contenido en bencilo se deben separar por hidrogenación. En esta hidrogenación, en cierto grado también se puede volver a separar el primer sustituyente de la molécula blanco que ya ha sido unido

con la correspondiente etapa intermedia, lo cual conduce a una pérdida de rendimiento. Los grupos protectores con contenido en sililo se separan con fluoruro, pero esto también conduce a otras reacciones secundarias en el caso de los demás sustituyentes de los correspondientes compuestos intermedios y, en consecuencia, debe evitarse.

- 5 El uso de enzimas para separar mezclas racémicas de diversos compuestos (materiales de partida o etapas intermedias) ya se ha descrito numerosas veces en la bibliografía. Sin embargo, el descubrimiento de enzimas apropiadas para la separación enantioselectiva de la mezcla racémica por separar en cada caso ocasiona dificultades.

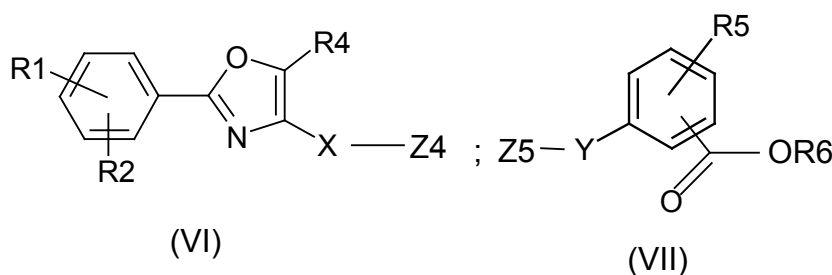
10 Por ejemplo, T. Hirata et al., Chirality 9: 250-253 (1997) describen la hidrólisis de *cis*- y *trans*-1,3-diacetoxiciclohexano en aciloxiciclohexanoles en presencia de células vegetales cultivadas de empeine de las fuentes (*Marchantia polymorpha*). Para este fin es necesario el cultivo de las células vegetales; las enzimas acompañantes no son conocidas. El exceso de enantiómeros en la hidrólisis de meso-*cis*-1,3-diacetoxiciclohexano es aquí de sólo el 15 % para el (1*R*,3*S*)-1-acetoxiciclohexan-3-ol. El *trans*-1,3-diacetoxiciclohexano se convierte en (1*R*,3*R*)-3-acetoxiciclohexan-1-ol (rendimiento del 60 %) con un 27 % de exceso enantiomérico y ciclohexano-1,3-diol (rendimiento del 70 %). Este método no es apropiado, por lo tanto, para la preparación de un exceso enantiomérico aceptable, o bien un *cis*-1*S*-aciloxiciclohexan-3*R*-ol enantioméricamente puro.

20 K. Laumen et al., J. Chem. Soc., Chem. Common., (1986) 1298 - 1299, describen la hidrólisis enzimática de *cis*-1,4-diacetoxiciclopent-2-eno en presencia de lipasas tales como especies de *Pseudomonas* o *Mucor miehei*. Con una conversión de aproximadamente el 50 % se forma un enantiómero monoacetilado con una pureza enantiomérica de 95 a 97%. La pureza enantiomérica puede ser incrementada por recristalización a más de 99%.

25 La misión en la que se basa la presente invención consiste en poner a posición un nuevo procedimiento de preparación de activadores de PPAR de la fórmula general (I), que no presente las desventajas de los procedimientos conocidos de la técnica anterior. En especial, se debe poner a posición un procedimiento con el que los activadores de PPAR de la fórmula (I) se puedan preparar en un exceso enantiomérico apropiado, es decir con alta enantioselectividad, sin que sea necesario el uso de cromatografía quiral.

30 El problema se resuelve por medio de un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula (I), que comprende las siguientes etapas, en donde:

- a1) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula (IX) con agua para dar un compuesto de la fórmula (V) en presencia de la lipasa B de *Candida antarctica*, o
 a2) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula (X) con al menos un donante de acilo para dar el compuesto (V) en presencia de la lipasa B de *Candida antarctica*,
 35 b) se hace reaccionar el compuesto (V) en presencia de un catalizador ácido con un compuesto que puede formar el grupo protector estable a bases y lábil a ácidos Z3, para dar el compuesto de la fórmula (VIII) y
 c) se convierte el compuesto (VIII) en presencia de un nucleófilo en un compuesto de la fórmula (II),
 d) se hace reaccionar el compuesto (II) en presencia de una base B1 con un compuesto de la fórmula (VI) para dar un compuesto de la fórmula (IIIa) o con un compuesto de la fórmula (VII) para dar un compuesto de la fórmula (IIIb),



- 45 e) se hace reaccionar el compuesto (IIIa) para dar un compuesto de la fórmula (IVa) o el compuesto (IIIb) para dar un compuesto de la fórmula (IVb), efectuándose la correspondiente reacción con un alcohol en presencia de un catalizador ácido,

f) se hace reaccionar el compuesto (IVa) con el compuesto (VII) o el compuesto (IVb) con el compuesto (VI) para dar un compuesto de la fórmula (Ia) en presencia de la base B1, y

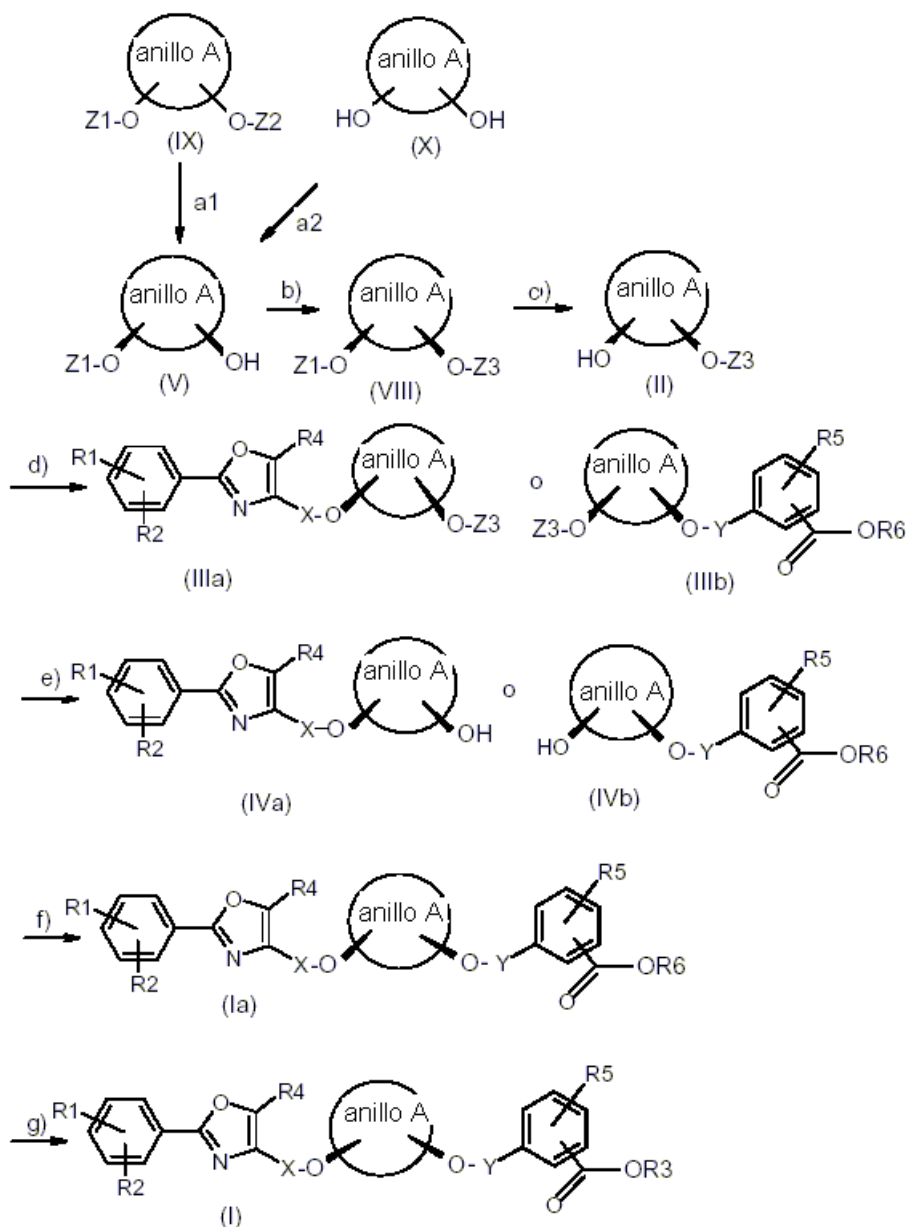
50 g) eventualmente, se hidroliza o hidrogenoliza el compuesto (Ia) en el compuesto (I), cuando R3 es H, en donde los compuestos (IX) y (X) están presentes en cada caso como isómero *cis* puro o como mezclas *cis/trans*, y en donde las variables y los sustituyentes tienen, en cada caso, el siguiente significado:

55 el anillo A es cicloalquilo C₃-C₈ o cicloalqueno C₃-C₈, en donde en los anillos cicloalquilo o cicloalqueno uno o más átomos de carbono pueden estar reemplazados por átomos de oxígeno, R1, R2, R4 y R5 son, cada uno independientemente entre sí, H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CF₃, OCF₃, alquilo C₁-C₆ u -O-(alquilo C₁-C₆),

R3 es H, alquilo C₁-C₆ o bencilo, que pueden estar opcionalmente sustituidos con F, Cl, Br, OH, NO₂, CF₃, OCF₃, alquilo C₁-C₆ u -O-(alquilo C₁-C₆),
 R6 es alquilo C₁-C₆ o bencilo, que pueden estar opcionalmente sustituidos con F, Cl, Br, OH, NO₂, CF₃, OCF₃, alquilo C₁-C₆ u -O-(alquilo C₁-C₆),
 X es alquilo C₁-C₆, en donde en el grupo alquilo uno o más átomos de carbono pueden estar reemplazados por átomos de oxígeno,
 Y es alquilo C₁-C₆, en donde en el grupo alquilo uno o más átomos de carbono pueden estar reemplazados por átomos de oxígeno,
 Z1 y Z2 son, cada uno independientemente entre sí, un grupo protector estable al ácido, de la serie -C(O)-alquilo C₁-C₆ o -C(O)-fenilo,
 Z3 es un grupo protector acetal o cetal, estable a la base y lábil a los ácidos,
 Z4 y Z5 son, cada uno independientemente entre sí, un grupo lábil,
 B1 es un alcoholato de metal alcalinotérreo terciario, un alcoholato de metal alcalino terciario, amida de metal alcalinotérreo, amida de metal alcalino, silazida de metal alcalinotérreo, silazida de metal alcalino o hidruro de metal alcalino.

Los compuestos mencionados en las etapas de procedimiento precedentes resultan del siguiente Esquema I, que sirve para ilustrar el procedimiento según la invención.

Esquema I



Las etapas de procedimiento mostradas en el Esquema I se ilustran nuevamente a continuación con mayor detalle.

5 En el caso de los compuestos (I a VIII) mostrados en el Esquema I, está presente en lo que se refiere a los dos sustituyentes unidos al anillo A (en los compuestos particulares) una sustitución cis de estos dos sustituyentes respecto del anillo A. Por ejemplo, se puede tratar de una sustitución cis-1,2, cis-1,3 o cis-1,4. En este contexto, se da preferencia a la sustitución cis-1,2 y la sustitución cis-1,3 y, con mayor preferencia, la sustitución cis-1,3. Se prefiere particularmente la sustitución cis-1,3 en el anillo ciclohexilo A. A los fines de simplificar, el anillo A o también los sustituyentes X e Y se denominarán a continuación radicales simples (alquilos o alquenilos), incluso cuando - dependiendo de la manera de verlo - en el caso del anillo A es imaginable una denominación como alcanos o alquenos (anillo A como fragmento básico de la fórmula (I)) o bien como alquilenos o alquenilenos.

10 Por exceso enantiomérico apropiado (alta enantioselectividad) se debe entender una pureza enantiomérica (ee) de más de 50% ee, con preferencia de más de 90% ee, con mayor preferencia de más de 95% ee, con mayor preferencia aún de más de 98% ee, con mucho mayor preferencia de más de 99% ee y con preferencia particular de más de 99,5% ee.

15 Con preferencia, las etapas a1) y/o a2) se llevan a cabo en presencia de lipasa B de Candida antarctica.

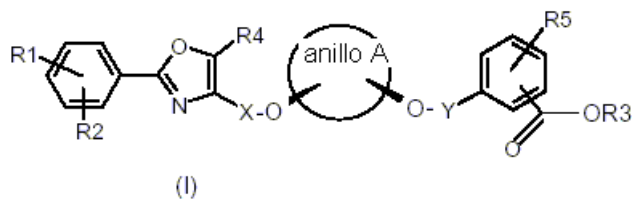
20 El procedimiento de acuerdo con la invención tiene las ventajas, frente a los de la técnica anterior, de que en virtud del uso de enzimas apropiadas, se introduce la información quiral en los correspondientes precursores ya al comienzo del procedimiento, como resultado de lo cual estos precursores están presentes ya enantioselectivamente en un exceso enantiomérico adecuado, eventualmente incluso de modo eventual extremadamente alto (pureza enantiomérica > 99 % ee). En consecuencia, también se pueden preparar los enantiómeros deseados de los compuestos (I) enantioselectivamente en un exceso enantiomérico apropiado, eventualmente incluso en un exceso extremadamente alto (pureza enantiomérica > 99 % ee). En consecuencia, en comparación con los procedimientos conocidos de la técnica anterior, no se ha de observar ninguna pérdida de rendimiento de hasta 50 %, ni tampoco será necesaria una separación de las mezclas racémicas de los enantiómeros cis de los correspondientes compuestos intermedios correspondientes, a fin de preparar un enantiómero deseado de los compuestos (I) en un exceso enantiomérico apropiado.

25 30 Sorprendentemente, la información quiral formada ya al comienzo de la síntesis (en parte pureza enantiomérica > 99 % de los precursores) debido al grupo protector Z3 estable en condiciones básicas se conserva a pesar de dos etapas de alquilación hasta el activador de PPAR quiral por preparar de la fórmula (I), cuya pureza enantiomérica es, asimismo, > 99 % ee. Además, las enzimas utilizadas en el procedimiento según la invención permiten que los materiales de partida utilizados no sólo puedan usarse en forma del correspondiente isómero cis puro, sino también como mezclas cis/trans, sin que en este caso se perjudique la pureza enantiomérica de los productos intermedios o de la molécula blanco. Cuando en el procedimiento según la invención se utilicen mezclas cis/trans de los materiales de partida, se pueden separar sin problemas los correspondientes compuestos de partida trans debido a la técnica de grupos protectores empleada al purificar los productos intermedios, por ejemplo por extracción. Para este fin no se requieren etapas de purificación adicionales, por ejemplo con cromatografía.

35 40 45 En comparación con la vía de síntesis divulgada en el documento WO 03/020269, se pueden destacar en especial las siguientes ventajas: al seleccionar una lipasa adecuada, se puede formar un enantiómero prácticamente puro (> 99% ee) del compuesto (V) mediante la desimetrización enzimática, que como material de partida quiral es un componente importante para la síntesis estereoselectiva de los activadores de PPAR de la fórmula (I) con purezas ópticas > 99 % ee; la información estereoquímica se conserva sorprendentemente con ayuda de una técnica en grupos protectores apropiada hasta el activador de PPAR quiral por preparar, de modo que ya no se debe eliminar la mitad de los materiales de partida valiosos como desechos; ya no se debe llevar a cabo una costosa separación racémica, por ejemplo con ayuda de cromatografía quiral; el empleo y la eliminación de compuestos de estaño tóxicos, compuestos que contienen yoduro y fluoruro de cesio ya no son necesarios; el uso de hidruro de sodio como base y N,N-dimetilformamida como disolvente ya no es necesario; las cromatografías son necesarias, llegado el caso, sólo en menor grado.

50 55 En especial, utilizando la lipasa B de Candida antarctica utilizada en la etapa a1) del procedimiento según la invención se pueden lograr, a una conversión de > 90 % en disolución, purezas enantioméricas de > 99 % ee, sin que para este fin se requiera una recristalización.

Con el procedimiento según la invención es posible preparar compuestos de la fórmula (I),



en la que:

el anillo A es cicloalquilo C₃-C₈ o cicloalqueno C₃-C₈, en donde en los anillos cicloalquilo o cicloalqueno uno o más átomos de carbono pueden estar reemplazados por átomos de oxígeno,
 5 R1, R2, R4 y R5 son, cada uno independientemente entre sí, H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CF₃, OCF₃, alquilo C₁-C₆ u -O-(alquilo C₁-C₆),
 R3 es H, alquilo C₁-C₆ o bencilo, que pueden estar sustituidos eventualmente con F, Cl, Br, OH, NO₂, CF₃, OCF₃, alquilo C₁-C₆ u -O-(alquilo C₁-C₆),
 10 X es alquilo C₁-C₆, en donde en el grupo alquilo uno o más átomos de carbono pueden estar reemplazados por átomos de oxígeno,
 Y es alquilo C₁-C₆, en donde en el grupo alquilo uno o más átomos de carbono pueden estar reemplazados por átomos de oxígeno.

Con preferencia, con el procedimiento según la invención es posible preparar compuestos de la fórmula general (I), en la que:

el anillo A es ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo,
 15 R1, R2, R4 y R5 son, independientemente entre sí, H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CF₃, -OCF₃, alquilo C₁-C₆ u O-alquilo C₁-C₆,
 R3 es H o alquilo C₁-C₆ o bencilo
 20 X e Y son, independientemente entre sí, alquilo C₁-C₆,

Con mayor preferencia, con el procedimiento según la invención es posible preparar compuestos de la fórmula general (I), en la que:

el anillo A es ciclohexilo, en donde el sustituyente que contiene X y el sustituyente que contiene Y de la fórmula (I) están en posición cis-1,3 respecto del fragmento de ciclohexilo,
 25 X e Y son metilo.

Incluso con mayor preferencia, con el procedimiento según la invención es posible preparar compuestos de la fórmula (I), en la que

el anillo A es ciclohexilo, en donde el sustituyente que contiene X y el sustituyente que contiene Y de la fórmula (I) están en la posición cis-1,3 respecto del fragmento de ciclohexilo, y el átomo de carbono del anillo A, que está sustituido con el sustituyente que contiene Y, presenta configuración R.
 30 X e Y son metilo.

Con preferencia especial, con el procedimiento según la invención es posible preparar compuestos de la fórmula general (I), en la que

el anillo A es ciclohexilo, en donde el sustituyente que contiene X y el sustituyente que contiene Y de la fórmula (I) están en la posición cis-1,3 respecto del fragmento de ciclohexilo y el átomo de carbono del anillo A, que está sustituido con el sustituyente que contiene Y, presenta configuración R.
 35 X e Y son metilo,
 R1, R2 y R4 son, independientemente entre sí, H, F, Cl, alquilo C₁-C₃ u -O-(alquilo C₁-C₃),
 40 R5 es H o alquilo C₁-C₃.

El compuesto (IX) mostrado en el Esquema I puede ser preparado, a su vez, por:

- i) reacción del compuesto (X) con al menos un donante de acilo en presencia de una enzima que proporciona principalmente el isómero cis del compuesto (IX) y se separan los isómeros trans eventualmente producidos como subproductos de los compuestos de la fórmula (V), o
- ii) reacción del compuesto (X) con al menos un donante de acilo.

Con preferencia, la etapa i) se lleva a cabo en presencia de una lipasa de páncreas de cerdo, una lipasa de Burkholderia cepacia, una lipasa de especies de Burkholderia, una lipasa de Pseudomonas cepacia o una lipasa de especies de Pseudomonas.

El procedimiento según la invención se ilustra a continuación a modo de ejemplo haciendo referencia al Esquema I en el marco de una secuencia de reacciones que se debe establecer como típica, incluyendo los precursores.

5 Cuando en el texto que sigue se hace una referencia a un ejemplo concreto, esto sirve simplemente para clarificar la secuencia de reacciones descrita aquí a modo de ejemplo y no significa que el procedimiento según la invención esté limitado a este ejemplo concreto.

Etapa a)

10 En el procedimiento según la invención se preparan por medio de la etapa a) los compuestos (V), para lo cual están disponibles varias vías. Los compuestos (V) ya se conocen desde hace tiempo en la bibliografía. Por ejemplo, K. Dimroth et al., Ber. (1942), 75B, 322-6 describen el monoacetato de aciloxiciclohexanoles. En la publicación citada al comienzo de T. Hirata et al. se establece, además, cómo se pueden aislar diversos cis-1S-aciloxiciclohexan-3R-oles por cromatografía quiral. El problema principal se observa, en este caso, en la separación del compuesto (V) en los
15 distintos enantiómeros, lo cual ocasiona dificultades muy grandes en la práctica, ya que para ello se debe utilizar principalmente cromatografía quiral.

a) Acilación enzimática

20 Como alternativa a la cromatografía quiral, los distintos enantiómeros de los compuestos (V) se pueden preparar por acilación enzimática a partir de compuestos (X). Los compuestos (X) se pueden usar ya sea como mezclas de isómeros cis/trans o como isómeros cis puros y se pueden obtener en comercios en estas formas de diversos ofertantes (por ejemplo, de las empresas Merck, Fluka o Aldrich). Cuando los compuestos (X) se usan en forma del isómero cis puro, esto conlleva la desventaja de que primero se deben aislar de las mezclas cis/trans correspondientes, o bien de que los isómeros cis puros son más caros. Para separar mezclas cis/trans de compuestos (X) se puede
25 usar, por ejemplo en el caso del 1,3-ciclohexanodiol, una cristalización como complejo de cis-1,3-ciclohexanodiol-cobre (W. Rigby, J. Chem. Soc. (1949), 1586; R. Sillanpää et al., Polihetron 21 (2002), 1133-1138).

30 Partiendo de compuestos (X), la acilación enzimática se puede llevar a cabo en el procedimiento según la invención en presencia de diversas enzimas (por ejemplo, lipasas) con un donante de acilo. En este caso se puede usar un único donante de acilo o una mezcla de varios donantes de acilo. La reacción se puede realizar ya sea sin disolvente orgánico adicional (Ejemplo 1) o con un disolvente orgánico adicional (Ejemplo 2). Disolventes orgánicos útiles para este fin son, en principio, todos los disolventes orgánicos comunes tales como tolueno, hidrocarburos clorados o éteres, con preferencia éter metil-ter.-butílico. Sin embargo, la reacción no se puede llevar a cabo en agua. Donantes de acilo apropiados son todos los compuestos químicos que pueden formar un grupo protector estable al ácido
35 Z1 o Z2. Se listan para este fin, a modo de ejemplo, ésteres carboxílicos. Son especialmente apropiados para ello los ésteres de vinilo, tales como acetato de vinilo, acetato de isopropenilo, laurato de vinilo o butirato de vinilo, con más preferencia acetato de vinilo o acetato de isopropenilo.

40 Para la acilación enzimática, la enzima utilizada puede no ser cualquier enzima deseada. Más bien se debe usar una enzima con la que se pueda preparar la molécula blanco deseada, ya sea directa o indirectamente, en un exceso enantiomérico apropiado. Además, también depende de la enzima usada si de los compuestos (X) se forman directamente los compuestos (V) o si primero (indirectamente) se forma el compuesto (IX), que luego, a su vez, debe hacerse reaccionar en el compuesto (V). Siempre que se use una lipasa, que proviene de la fracción B del organismo Candida antarctica (a continuación denominada lipasa B de Candida antarctica, separación de las fracciones de acuerdo con el documento EP-A 287 634), se da preferencia a partir de una mezcla de isómeros cis/trans del compuesto (X) y formar el compuesto cis-monoacilo (V), mientras que el compuesto diacilo (IX) sólo se obtiene como subproducto. En contraposición, al usar lipasa B de Candida antarctica no se obtiene un compuesto trans-monoacilo (V), porque el correspondiente compuesto de partida trans (X) no se convierte o se convierte en el correspondiente
50 compuesto diacilo (IX).

La conversión directa (acilación enzimática) de un compuesto de la fórmula (X) en un compuesto de la fórmula (V) se lleva a cabo preferentemente en presencia de lipasa B de Candida antarctica. Se da preferencia especial a llevar a
55 cabo esta conversión en presencia de una lipasa seleccionada de Chirazyme L2 Iyo., Chirazyme L2 c.f. C2 o Chirazyme L2 c.f. C3. La asignación de las enzimas previamente citadas (en forma de su nombre comercial) con el pertinente número de acceso al banco de genes del National Center for Biotechnology Information (NCBI) puede ser tomada de la Tabla 1 mostrada en el Ejemplo 1.

60 La mezcla de reacción de compuestos de las fórmulas (IX) y (V) obtenida en esta reacción se puede separar, eventualmente, por extracción, destilación o cromatografía. A fin de lograr un exceso enantiomérico, la separación no es, sin embargo, indispensable en este punto, ya que el compuesto (IX) formado como subproducto no puede ser provisto en la siguiente etapa b) de un grupo protector Z3. En consecuencia, el subproducto (IX) en la etapa c) del procedimiento según la invención se desprotege de manera doble y, eventualmente, se separa por extracción en la elaboración del compuesto (II). Se puede hacer una observación similar para
65 el reaccionante que no ha reaccionado (X) de que ya en esta etapa del procedimiento se puede separar por extrac-

ción, destilación o cromatografía o bien en la elaboración de los compuestos (II) o (IX).

En lugar de la lipasa B de *Candida antarctica* también se pueden usar en la acilación enzimática una lipasa de páncreas de cerdo, una lipasa de *Burkholderia cepacia*, una lipasa de especies de *Burkholderia*, una lipasa de *Pseudomonas cepacia* o una lipasa de especies de *Pseudomonas*. Cuando se usan estas lipasas, se forman a partir del reaccionante (X) tanto compuestos (IX) como también (V). Sin embargo, los compuestos monoacilo (V) no están presentes en la forma trans deseada, mientras que los compuestos (IX), asimismo formados, están presentes preponderantemente, de modo sorprendente, como cis-diacilo. Estos compuestos cis-diacilo (IX) pueden convertirse, tal como se explica a continuación, por desimetrización enzimática (hidrólisis enzimática) en los enantiómeros cis deseados del compuesto (V).

La reacción de un compuesto (X) por acilación enzimática para dar un compuesto (IX) que está presente principalmente como un isómero cis, se lleva a cabo preferentemente en presencia de una lipasa seleccionada de una lipasa de páncreas de cerdo, una lipasa de *Burkholderia cepacia*, una lipasa de especies de *Burkholderia*, una lipasa de *Pseudomonas cepacia* o una lipasa de especies de *Pseudomonas*. Con mayor preferencia, la lipasa se selecciona de una lipasa de páncreas de cerdo, una lipasa de *Burkholderia cepacia*, una lipasa de especies de *Burkholderia* o *Pseudomonas cepacia*. Con mayor preferencia, la lipasa se selecciona de Chirazyme L1 Iyo, Chirazyme L1 c.f., Chirazyme L7 Iyo o Lipase PS. Con preferencia especial, la lipasa se selecciona de Chirazyme L1 Iyo., Chirazyme L1 c.f. o Chirazyme L7 Iyo. La asignación de los nombres comerciales de enzimas precedentemente mencionados con el número de acceso al NCBI puede tomarse de la Tabla 1.

A fin de obtener un exceso enantiomérico, se requiere, sin embargo, que el compuesto trans (V) formado en esta vía de síntesis como subproducto no deseado se separe del compuesto (IX) por extracción, destilación o, eventualmente, cromatografía, cuando el reaccionante (X) se usa como una mezcla cis/trans. Sin embargo, esta etapa de elaboración no tiene lugar cuando se usa el compuesto (X) como isómero cis puro. Se da preferencia a llevar a cabo cualquier separación del subproducto (V) por extracción. Dado que la posterior desimetrización enzimática del compuesto (IX) se lleva a cabo con una enzima diferente y en una fase acuosa, previamente se deberá separar la enzima utilizada en la acilación enzimática, por ejemplo por filtración. La enzima se separa preferentemente antes de la separación del compuesto monoacilo (V trans).

Acilación química / desimetrización enzimática

Un posible punto de partida adicional para la preparación de los compuestos (V) son los compuestos (IX) que también se pueden obtener en comercios en forma de mezclas de isómeros cis/trans o bien como isómero cis puro de diversos ofertantes (por ejemplo, las empresas Merck, Fluka o Aldrich). Las mezclas de isómeros cis/trans se pueden separar, por ejemplo en el caso de cis-1,3-diacetoxiciclohexano, por destilación como resultado del punto de ebullición que discrepa en 1°C de ambos isómeros. Debido a las a menudo escasas diferencias en los puntos de ebullición, este procedimiento es, sin embargo, complicado y costoso. Como se ha mencionado antes, los compuestos (IX) se pueden obtener por acilación enzimática a partir de los compuestos (X). De modo alternativo, los compuestos (X) se pueden hacer reaccionar también directamente con los donantes de acilo precedentes (en ausencia de enzimas) para dar los compuestos (IX). Esta reacción ya se conoce desde hace tiempo y se denomina acilación química, que no discurre, sin embargo, estereoselectivamente (Ejemplos 3 y 4). La acilación química se puede llevar a cabo, por ejemplo, con anhídrido acético / 4-dimetilaminopiridina (4-DMAP), trietilamina (TEA) en diclorometano. La acilación química se puede llevar a cabo con un único donante de acilo o con una mezcla de donantes de acilo; se da preferencia al uso de un único donante de acilo, de modo que en el compuesto (IX) los sustituyentes Z1 y Z2 tienen el mismo significado.

Los compuestos (IX) pueden hacerse reaccionar con agua para dar el compuesto (V) en presencia de una enzima que proporciona un exceso enantiomérico apropiado del compuesto (V). Con preferencia, la enzima utilizada es lipasa B de *Candida antarctica*. Con preferencia especial, esta reacción se lleva a cabo en presencia de una lipasa seleccionada de Chirazyme L2 Iyo., Chirazyme L2 c.f. C2 o Chirazyme L2 c.f. C3. Esta reacción se debe llevar a cabo en disolución acuosa; aquí no es adecuado el uso exclusivo de disolventes orgánicos. Sorprendentemente, el compuesto trans-diacilo (IX) de la lipasa B de *Candida antarctica* no se hace reaccionar.

En consecuencia, con estos dos métodos (acilación enzimática y desimetrización química), así como la combinación asimismo posible de estos dos métodos (acilación enzimática con posterior desimetrización enzimática) se puede emplear una mezcla de isómeros cis/trans de los compuestos (X) para la preparación de un exceso enantiomérico o bien un compuesto cis-monoacilo (V) enantioméricamente puro. Este procedimiento es más económico que el uso del isómero cis puro (X). La preparación de compuestos (V) enantioméricamente puros es, de esta manera, proporcionada por la presente invención. Por compuestos enantioméricamente puros se han de entender, en el contexto de la presente invención, compuestos que tienen un grado de pureza de > 98 % (ee > 98 %), con preferencia > 99 % (ee > 99 %), con preferencia especial > 99,5 % (ee > 99,5 %).

La gran ventaja al usar la lipasa B de *Candida antarctica* consiste en que, independientemente de que se utilice un único donante de acilo o una mezcla de donantes de acilo, siempre se forma el compuesto (V) en forma enantiomé-

ricamente pura. En los compuestos (IX), (V) y (XIII), los grupos protectores Z1 y Z2 son, en cada caso independientemente entre sí, un grupo protector estable al ácido. Con preferencia, los grupos protectores Z1 y Z2 tienen el mismo significado. Z1 y Z2 son preferentemente -C(O)-R, R es alquilo o arilo opcionalmente sustituido, por ejemplo alquilo C₁-C₆ o fenilo. Z1 y Z2 son, con mayor preferencia, cada uno independientemente entre sí, -C(O)-(alquilo C₁-C₃), con preferencia especial -C(O)-CH₃. La lipasa B de *Candida antarctica* se puede usar tanto en su forma no inmovilizada (*Chirazym L2*) como también en sus formas inmovilizadas (c.f., c.f.C2, c.f.C3, fabricante: Roche Diagnostics).

La lipasa B de *Candida antarctica* se puede obtener tanto de otros fabricantes como, por ejemplo, Novozymes (*Novozym 435* como una sustancia inmovilizado). De modo alternativo, también es posible utilizar lipasa B disuelta de *Candida antarctica*, por ejemplo *Novozym CALB L* o *Novozym 525 F* después de inmovilizar la enzima.

Los procedimientos de separación de mezclas *cis/trans* de los compuestos (X) o (IX) precedentemente descritos, y el procedimiento de preparación de un exceso enantiomérico de un compuesto *cis* (V) o un compuesto *cis* (V) enantioméricamente puro encuentran uso de acuerdo con la invención, en particular convirtiendo el exceso enantiomérico de un compuesto *cis* (V) o un compuesto *cis* enantioméricamente puro (V) por medio de una técnica de grupos protectores apropiada y otras etapas de alquilación en las moléculas blanco deseadas (I) (en exceso enantiomérico o enantioméricamente puro), no siendo necesarias ni una cromatografía quiral ni aquiral.

Todos los intentos para lograr una *O*-alquilación selectiva del compuesto (V) enantioméricamente puro han fracasado hasta la fecha, ya que se observó una migración inter- e intra-molecular del grupo acilo en condiciones de alquilación básicas inevitables (acilo = por ejemplo, acetilo, benzoilo). Por ello, se intentó utilizar una técnica de grupos protectores estables a bases, por ejemplo tetrahidropirano, metoxiisopropilo como grupo protector, de modo que se conserva la información quiral generada por la desimetrización enzimática en el compuesto (V), a pesar de las condiciones de alquilación básicas. Mediante una secuencia de alquilaciones dirigidas o una estrategia de grupos protectores se puede lograr, como otro objeto de la presente invención, la preparación del activador de PPAR estereoisomérico deseado, sorprendentemente sin pérdida de información quiral.

Etapa b)

El compuesto (V) se hace reaccionar en presencia de un catalizador ácido con un compuesto que puede formar un grupo protector Z3 estable a bases y lábil a ácidos, para dar el compuesto de la fórmula (VIII). Como catalizadores ácidos pueden utilizarse, por ejemplo, ácidos inorgánicos, ácido toluensulfónico, para-toluensulfonato de piridinio o intercambiadores de iones ácidos tales como Amberlyst H15. Se da preferencia, para este fin, a utilizar para-toluensulfonato de piridinio. El grupo protector Z3 presente en el compuesto (VIII) es un grupo protector estable a bases y lábil a ácidos. Con preferencia, se trata de un grupo protector de acetal o cetal. Z3 es, con mayor preferencia, tetrahidropirano o metoxiisopropilo, con preferencia especial tetrahidropirano. Un compuesto que puede formar el grupo protector Z3 estable a bases y lábil a ácidos apropiado es, con preferencia, 3,4-dihidro-2H-pirano. Se hace reaccionar un equivalente del compuesto (V) con 1 a 10 equivalentes del compuesto que forma el grupo protector Z3 estable a bases y lábil a ácidos, con preferencia con 1,1 a 1,4 equivalentes. El catalizador ácido se utiliza en general con 0,01 a 1 equivalente, con preferencia con 0,05 a 0,1 equivalente. La temperatura de reacción asciende usualmente a 20 hasta 80°C, con preferencia a 50 hasta 60°C. Usualmente, la etapa b) se lleva a cabo, como todas las demás etapas de este procedimiento, a presión normal. Disolventes adecuados para la etapa b) son disolventes orgánicos, por ejemplo hidrocarburos clorados, ésteres carboxílicos tal como acetato de etilo, carboxamidas tal como *N*-metilpirrolidona, compuestos de éter tales como éter dietílico o éter metil-ter-butílico, hidrocarburos aromáticos tales como clorobenceno o tolueno. De modo alternativo, también se puede utilizar 3,4-dihidro-2H-pirano en sí como disolvente. Un disolvente preferido es tolueno. Por el contrario, el agua o los alcoholes no son posibles disolventes, ya que éstos reaccionan, por ejemplo, con 3,4-dihidro-2H-pirano para dar los correspondientes acetales. El compuesto (VIII) formado en esta etapa se puede destilar para la purificación, pero se puede usar sin ulterior purificación en la siguiente etapa de procedimiento.

Etapa c)

El compuesto (VIII) se hace reaccionar, en presencia de un nucleófilo, para dar el compuesto (II). Para esta reacción, denominada desacilación, el nucleófilo utilizado puede ser, por ejemplo, un alcoholato de metal alcalino o alcalinotérreo, con preferencia metanolato de sodio. Por un equivalente del compuesto (VIII) se utilizan de 0,1 a 10 equivalentes de nucleófilo; se prefieren cantidades catalíticas de 0,1 a 0,3 equivalentes. La temperatura de reacción asciende usualmente a 10 hasta 80°C, con preferencia a 15 hasta 25°C. Esta etapa de desacilación se puede ejecutar en todos los disolventes orgánicos que no reaccionan con el nucleófilo (metanolato de sodio), por ejemplo hidrocarburos aromáticos, alcoholes, hidrocarburos clorados. En este caso se prefiere tolueno como disolvente, ya que también se puede extraer con tolueno en la etapa de procedimiento precedente, de modo que no es necesario un intercambio de disolvente en la desacilación, y también es posible llevar a cabo la alquilación con tolueno en la siguiente etapa d). El compuesto (II) puede ser destilado para la purificación, lo que no es absolutamente necesario.

Etapa d)

El compuesto (II) se hace reaccionar en presencia de una base B1 con un compuesto de la fórmula (VI) para dar un compuesto de la fórmula (IIIa) o con un compuesto de la fórmula (VII) para dar un compuesto de la fórmula (IIIb).
 5 Como bases B1 son apropiados alcoholatos de metales alcalinotérreos terciarios, alcoholatos de metales alcalinos terciarios, amidas de metales alcalinotérreos, amidas de metales alcalinos, silazidas de metales alcalinotérreos, silazidas de metales alcalinos o hidruros de metales alcalinos. Por el contrario, los alcóxidos primarios o secundarios no son apropiados. Bases B1 preferidas son ter.-butilato de potasio (KOtBu), isopentilato terciario, diisopropilamida de litio o bis-(trimetilsilil)-amida de potasio. Se prefieren especialmente ter.-butilato de potasio o bis-(trimetilsilil)-
 10 amida de potasio. Como disolventes se adecuan disolventes apróticos orgánicos, por ejemplo compuestos de éter (éter dietílico, éter metil-ter.-butílico), carboxamidas (N-metilpirrolidona), hidrocarburos aromáticos (clorobenceno o tolueno); se da preferencia en este caso a tolueno. La reacción se lleva a cabo normalmente a 20 hasta 80°C, con preferencia a 50 hasta 60°C. En este caso, normalmente se hace reaccionar 1 equivalente del compuesto (II) con 1 a 3 equivalentes de agente de alquilación (compuestos (VI) o (VII)), con preferencia de 1,1 a 1,3 equivalentes de agente de alquilación. La base B1 se usa con 1 a 3, con preferencia 1,5 a 2 equivalentes.

Los reactivos de alquilación de las fórmulas (VI) o (VII) pueden obtenerse en el comercio o pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos en la bibliografía. Z4 y Z5 son, cada uno independientemente entre sí, un grupo lábil. En este caso, es posible utilizar todos los grupos lábiles convencionales; se prefieren cloro o bromo. Se pueden encontrar procedimientos de preparación de compuestos de la fórmula (VI), por ejemplo, en el documento WO 03/020269 o en la solicitud internacional con el número de solicitud 2004/076390, o en The Chemistry of Heterocyclic Compounds (Ed.: A. Weissberger, E. C. Taylor): Oxazoles (Ed.: I.J. Turchi), b). Methoden der Organischen Chemie, Houben-Weyl 4.^a edición, Heterarene III, volumen parcial 1; c) I. Simit, E. Chindris, Arch. Pharm. 1971, 303, 425; d). Y. Goto, M. Yamazaki, M. Hamana, Chem. Pharm. Bull. 1971, 19 (10), 2050-2057. Los compuestos de la fórmula (VII) también se describen en las dos solicitudes de patente precedentemente mencionadas, y también en el documento WO 00/64888 (ésteres isobutílicos) y el documento WO 00/64876 (ésteres metílicos). Además, estos compuestos pueden prepararse por halogenación de cadenas laterales en radicales libres (ver resumen bibliográfico de R.C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, p. 313, 1989 VCH Publishers, Inc.) o a partir de los alcoholes o bien de derivados que pueden obtenerse de ellos (ver resumen bibliográfico de R.C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, p. 353-363., 1989 VCH Publishers, Inc.). También se conoce (ver J. Chem. Soc. 1925, 127, 2275-2297; J. Chem. Soc. 1922, 121, 2202-2215) la preparación de diversos bromuros de 2-bromometilbenzoílo por bromación en los radicales, que luego se pueden transformar por ulterior reacción con alcoholes en los ésteres bromometilbenzoicos pertenecientes al grupo de los reactivos de alquilación de la fórmula II.

La decisión de si la alquilación se efectúa en la etapa d) con el compuesto (VI) o el compuesto (VII) depende del enantiómero deseado como molécula blanco (I). Con preferencia, se hacen reaccionar los compuestos (II) con el compuesto de la fórmula (VI), en especial cuando el anillo A es cis-1,3-ciclohexilo.

Etapa e)

El compuesto (IIIa) se hace reaccionar para dar el compuesto (IVa) o el compuesto (IIIb) se hace reaccionar para dar el compuesto (IVb), produciéndose la correspondiente reacción con un alcohol en presencia de un catalizador ácido. Catalizadores ácidos apropiados son los mismos compuestos listados ya en la etapa b), y los catalizadores ácidos se pueden seleccionar, independientemente, en las etapas b) y e). Como alcoholes se adecuan preferentemente alcoholes primarios, en especial metanol. Esta etapa se lleva a cabo a una temperatura de 20 a 80°C, con preferencia de 45 a 55°C. Como disolventes son adecuados los disolventes apróticos orgánicos listados ya en la etapa d), preferentemente tolueno. La elección del disolvente en las etapas d) y e) se puede hacer de modo independiente. Un equivalente de los compuestos (III) se hace reaccionar con 0,01 a 10 equivalentes de ácido, preferentemente 0,05 equivalentes de, por ejemplo, ácido clorhídrico. Los alcoholes utilizados se utilizan en este caso con 1 a 3 equivalentes. El compuesto (IV) formado en esta etapa puede ser destilado para purificación. Cuando este compuesto sea cristalino, se da preferencia a una purificación por cristalización, con menor preferencia una purificación por medio de cromatografía, ya que para ello es necesario una aplicación de disolvente demasiado grande.

Etapa f)

En la etapa f) el compuesto (IVa) se hace reaccionar con el compuesto (VII) o el compuesto (IVb) se hace reaccionar con el compuesto (VI) para dar el compuesto (Ia) en presencia de la base B1. La elección de la base B1 se realiza independientemente de la etapa d), pero con preferencia se emplea la misma base que en la etapa d). En principio, también se pueden utilizar los mismos disolventes que en la etapa d), realizándose la elección de los disolventes asimismo independientemente de la etapa d). Además de tolueno, el disolvente seleccionado, en esta segunda etapa de alquilación, puede ser preferiblemente clorobenceno, dándose preferencia aquí a clorobenceno debido a una mayor conversión en comparación con tolueno. Las relaciones cuantitativas de compuestos de partida, agentes de alquilación y base B1 utilizadas corresponden a las de la etapa d). La reacción se lleva a cabo normalmente de -30 a +20°C, con preferencia de -5 a +5°C.

Etapas g)

Esta etapa sólo es necesaria cuando en la molécula blanco de la fórmula (I) el radical R3 es hidrógeno, es decir el activador de PPAR deseado debe estar presente en forma del ácido libre. En caso contrario, el compuesto (Ia) obtenido en la etapa f) equivale al compuesto (I). Sin embargo, cuando éste no es el caso, el compuesto (Ia) se convierte por hidrólisis o hidrogenólisis en el compuesto (I). La hidrólisis se puede llevar a cabo de acuerdo con procedimientos convencionales, ya sea bajo condiciones básicas (R6 es preferentemente n-alquilo) o bajo condiciones ácidas (R6 es preferentemente ter.-butilo). Cuando R6 es un radical bencilo, el compuesto (I) se obtiene preferentemente por hidrogenólisis con métodos conocidos por los expertos en la técnica. En el caso de la hidrólisis básica, se utilizan hidróxidos de metales tales como, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos o alcalinotérreos en una relación de 1 a 10 equivalentes a los compuestos a hidrolizar. Como disolventes son apropiados agua, alcoholes u otros disolventes orgánicos tales como, por ejemplo, compuestos de éter (éter dietílico, éter metil-ter.-butílico), carboxamidas (N-metilpirrolidona) o hidrocarburos aromáticos. Con preferencia, se usa ter.-butanol. La temperatura de reacción asciende a 20 hasta 100°C, preferentemente a 65 hasta 75°C. Luego se libera, por acidificación de la función carboxilo, por ejemplo con ácidos orgánicos o inorgánicos, con preferencia con ácido clorhídrico, el activador de PPAR quiral deseado de la fórmula (I) con una pureza enantiomérica > 99 % ee. Eventualmente, también se puede llevar a cabo una recristalización con disolventes orgánicos, por ejemplo disolventes aromáticos, preferentemente tolueno, acetato de etilo o acetato de n-butilo o, si es apropiado, con ésteres carboxílicos, éteres de alquilo o alcoholes alquílicos. Esta recristalización también se puede realizar, asimismo, a continuación de la etapa e).

Cuando las etapas b) a g) se lleven a cabo todas en el mismo disolvente, se usa para ello preferentemente tolueno.

En una forma de realización preferida, el procedimiento según la invención comprende las siguientes etapas:

- a) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula (IX) en presencia de la lipasa B de *Candida antarctica* con agua para dar un compuesto de la fórmula (V),
- b) se hace reaccionar el compuesto (V) en presencia de un catalizador ácido con un compuesto que puede formar el grupo protector estable a bases y lábil a ácidos Z3, para dar el compuesto de la fórmula (VIII) y
- c) se hace reaccionar el compuesto (VIII) en presencia de un nucleófilo para dar el compuesto de la fórmula (II),
- d) se hace reaccionar un compuesto (II) en presencia de una base B1 con un compuesto de la fórmula (VI) para dar un compuesto de la fórmula (IIIa),
- e) se hace reaccionar el compuesto (IIIa) para dar un compuesto de la fórmula (IVa), en donde la reacción con un alcohol se realiza en presencia de un catalizador ácido,
- f) se hace reaccionar el compuesto (IVa) con el compuesto (VII) para dar un compuesto de la fórmula (Ia) en presencia de la base B1, y
- g) eventualmente, se hidroliza o hidrogenoliza el compuesto (Ia) en el compuesto (I), cuando R3 es H.

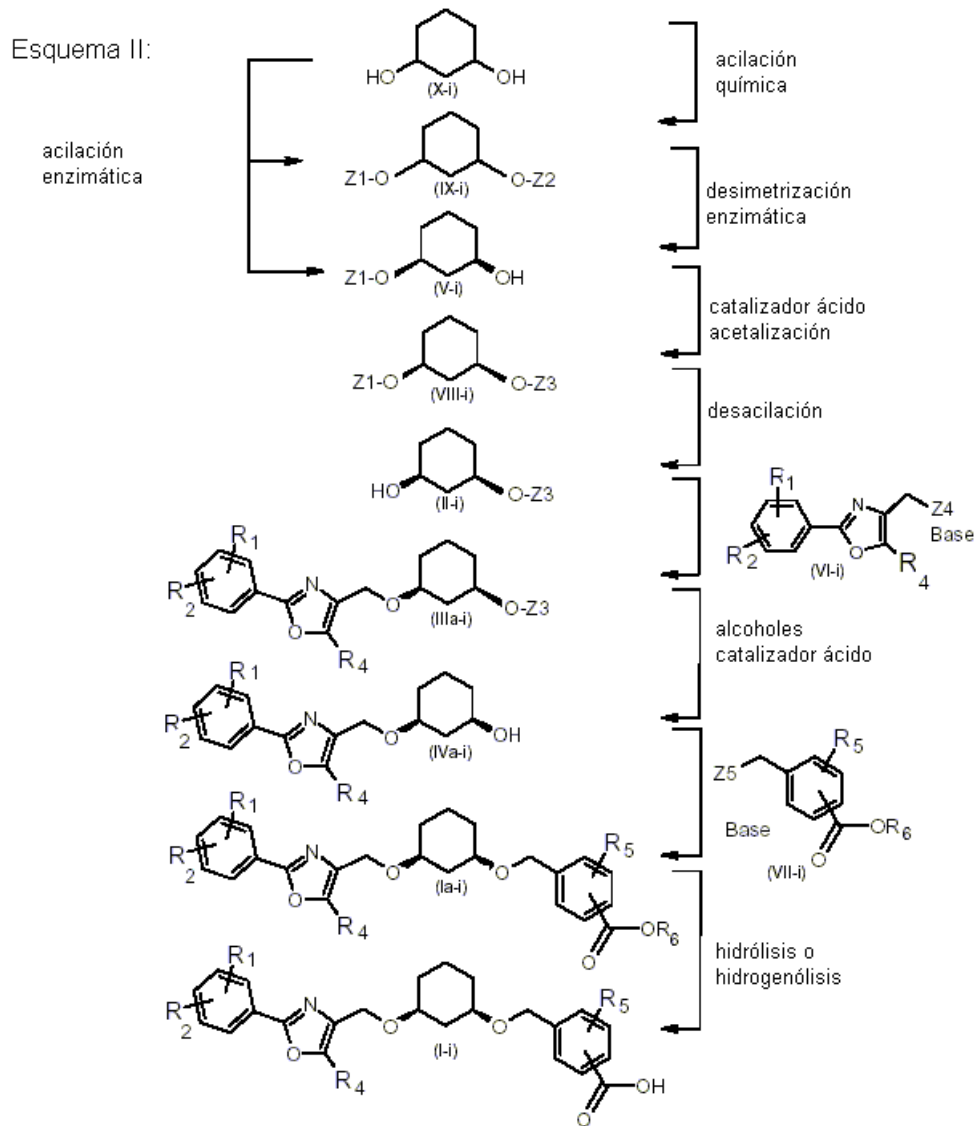
Esta forma de realización preferida del procedimiento según la invención es particularmente apropiada para la preparación de compuestos de la fórmula general (I), en los que el anillo A es ciclohexilo, en donde el sustituyente que contiene X y el sustituyente que contiene Y de la fórmula (I) están en la posición cis-1,3 respecto del fragmento de ciclohexilo y el átomo de carbono del anillo A, que está sustituido con el sustituyente que contiene Y, presenta configuración R.

De modo alternativo, en esta forma de realización preferida, el compuesto (V) puede ser preparado por acilación enzimática con una lipasa apropiada a partir del compuesto (X) tal como se describió precedentemente, pero se da preferencia al compuesto (IX) como punto de partida. El compuesto (IX) puede ser preparado, a su vez, por acilación enzimática con una lipasa apropiada a partir del compuesto (X) o preferentemente a través de acilación química a partir del compuesto (X).

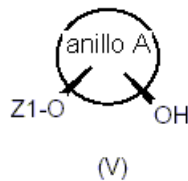
Una secuencia de reacciones típica, incluyendo las fases precedentes, está ilustrada a continuación a modo de ejemplo para estas formas de realización preferidas. Con esta secuencia de reacciones se pueden preparar en especial compuestos de la fórmula (I), en los que el anillo A es ciclohexilo, los dos sustituyentes que contienen X e Y están dispuestos en posición cis-1,3 respecto del anillo A y el átomo de carbono del anillo A, que está sustituido con el sustituyente que contiene Y, presenta configuración R. Las condiciones del procedimiento descritas en las fases de síntesis correspondientes, por ejemplo para los ácidos, bases o disolventes utilizados, también rigen para los demás compuestos de la fórmula (I), en los que el anillo A no está limitado a los derivados de cis-1,3-ciclohexano.

Además, el siguiente esquema (II) ilustra esta secuencia típica de reacciones para la preparación de esta selección de activadores de PPAR. Los materiales de partida son cis-1,3-ciclohexanodiol (X-i-cis) isoméricamente puro (de la empresa Clariant) o una mezcla de isómeros cis/trans (X-i) (de la empresa Acros). Se puede obtener cis-1,3-ciclohexanodiol, eventualmente, por medios conocidos por los expertos en la técnica a partir de una mezcla de isómeros cis/trans-ciclohexanodiol, por ejemplo por cromatografía. 1,3-ciclohexanodiol se puede hacer reaccionar mediante acilación enzimática directamente para dar cis-1S-aciloxi-ciclohexan-3R-ol (V-i) o mediante acilación química a través de 1,3-diaciloxiciclohexano (IX-i) como un producto intermedio. Tanto en la acilación química como en la

enzimática, preferentemente sólo se hace reaccionar uno de los donantes de acilo arriba mencionados, de modo que en la fórmula (IX-i) los grupos protectores Z1 y Z2 estables a los ácidos tienen el mismo significado. El 1,3-diaciloxi-ciclohexano también se puede obtener en el comercio como el isómero *cis* (IX-i-*cis*), o como una mezcla *cis/trans* (de la empresa Clariant). El *cis*-1,3-diaciloxi-ciclohexano o la mezcla *cis/trans* (IX-i) se convierte, por una desimetrización enzimática (hidrólisis enzimática), tal como se describió precedentemente, en el *cis*-1*S*-aciloxi-ciclohexan-3*R*-ol virtualmente enantioméricamente puro (> 99 %ee) (V-i). A continuación, el *cis*-1*S*-aciloxi-ciclohexan-3*R*-ol se acetaliza, por ejemplo, con 3,4-dihidro-2*H*-pirano o metoxipropeno en presencia de catalizadores ácidos tales como, por ejemplo, ácidos inorgánicos, ácido toluensulfónico, para-toluensulfonato de piridinio o intercambiadores de iones ácidos para dar *cis*-1*S*-aciloxi-3*R*-O-tetrahidropiranyl-ciclohexano (VIII-i, en que Z3 = tetrahidropiranyl). Después de la desacilación con nucleófilos, por ejemplo aminas orgánicas o hidróxidos o alcóxidos de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos para dar *cis*-O-tetrahidropiranyl-ciclohexan-3*S*-ol (II-i), tiene lugar la alquilación con un halogenuro de oxazol (VI-i, en que Z4 = halogenuro) en presencia de una de las bases inorgánicas u orgánicas descritas precedentemente para dar *cis*-1*S*-O-oxalil-3*R*-O-tetrahidropiranyl-ciclohexano (IIIa-i). En este lugar se hace referencia a que en el siguiente esquema en la fórmulas (IIIa-i; IVa-i, VI-i, VII-i, Ia-i e I-i) se enumeran las dos variables X e Y por razones de claridad como fragmento de metilo. Sin embargo, esto no constituye una limitación, ya que esta secuencia de reacciones también se puede ejecutar con todas las demás definiciones de las variables X e Y. El *cis*-1*S*-O-oxalil-3*R*-O-tetrahidropiranyl-ciclohexano (IIIa-i) se convierte luego utilizando alcoholes primarios, por ejemplo metanol, etanol, en presencia de catalizadores ácidos, por ejemplo ácidos inorgánicos, ácido toluensulfónico, para-toluensulfonato de piridinio, Amberlyst-H15 en *cis*-3*S*-oxalil-ciclohexan-1*R*-ol (IVa-i), que se alquila, por ejemplo con bromobenzoatos de alquilo (VII-i, en que Z4 = Br) en condiciones básicas (compuesto de la fórmula (Ia-i) y, finalmente, se hidroliza para dar el compuesto de la fórmula (I-i), cuando R3 = H. En caso de que en la molécula blanco deseada R3 = R6 = alquilo C₁-C₆ o bencilo, ya no es necesario llevar a cabo la etapa de la hidrólisis, porque en este caso el compuesto (Ia-i) equivale al compuesto (I-i). La hidrólisis puede ser llevada a cabo en condiciones ácidas o bajo condiciones básicas. La hidrólisis básica es apropiada preferentemente para R6 = n-alquilo, en cuyo caso la hidrólisis se efectúa con hidróxidos metálicos, por ejemplo hidróxidos de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos en disolventes apropiados, por ejemplo agua, alcoholes, disolventes orgánicos, para dar los estereoisómeros deseados de los activadores de PPAR y se libera el grupo de ácido carboxílico por acidificación. Cuando R6 = *ter*.-butilo, la hidrólisis se prefiere llevar a cabo en condiciones ácidas. De modo alternativo, el compuesto (I-i) también se puede preparar por hidrogenólisis del compuesto (Ia-i). Esto se ofrece en especial cuando R6 = bencilo y se desea el correspondiente compuesto (I-i), en que R3 = H.

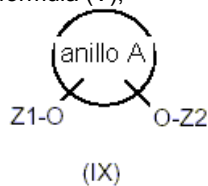


Tal como puede apreciarse en las realizaciones relacionadas con la etapa a) del procedimiento según la invención, el compuesto de la fórmula (V) se puede obtener según el siguiente procedimiento,



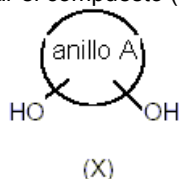
5 en donde

a1) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula (IX) en presencia de la lipasa B de *Candida antarctica* con agua para dar un compuesto de la fórmula (V),



a2) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula (X) en presencia de la lipasa B de *Candida antarctica*

tica con al menos un donante de acilo para dar el compuesto (V),



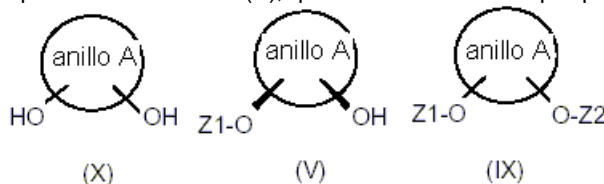
y los compuestos (IX) y (X) están presentes cada uno como el isómero cis puro o como una mezcla cis/trans, eventualmente se separa el isómero trans del compuesto (IX) a continuación de la etapa a1) o el isómero trans del compuesto (X) a continuación de la etapa a2),

y en donde las variables y los sustituyentes tienen, en cada caso, el siguiente significado:

anillo A es cicloalquilo C₃-C₈ o cicloalqueno C₃-C₈, en donde en los anillos cicloalquilo o cicloalqueno uno o más átomos de carbono pueden estar reemplazados por átomos de oxígeno, Z1 y Z2 son, de modo independiente entre sí, un grupo protector estable a los ácidos.

Con preferencia, en los compuestos (V), el anillo A es cis-1,3-ciclohexilo, en donde el átomo de carbono del anillo A, que presente el sustituyente OH, tiene configuración R, y Z1 y Z2 son cada uno -C(O)-(alquilo C₁-C₃).

Haciendo referencia a las realizaciones de la etapa a), se describe a continuación un procedimiento para separar una mezcla cis/trans de un compuesto de la fórmula (X), que está caracterizado porque



- i) se hace reaccionar el compuesto (X) con al menos un donante de acilo para dar un compuesto de la fórmula (IX) y se hace reaccionar el compuesto (IX) con agua para dar un compuesto de la fórmula (V) en presencia de una enzima que proporciona un exceso de enantiómero apropiado del compuesto (V), y luego se separa el compuesto (V) formado de esta manera del isómero trans del compuesto (IX) sin reaccionar y otros subproductos eventualmente formados por cromatografía, extracción o destilación, o
- ii) se hace reaccionar el compuesto (X) con al menos un donante de acilo para dar un compuesto (V) en presencia de una enzima que proporciona un exceso enantiomérico apropiado del compuesto (V), y luego se separa el compuesto (V) formado del isómero trans del compuesto (X) sin reaccionar y otros subproductos eventualmente formados por cromatografía, extracción o destilación, o
- iii) se hace reaccionar el compuesto (X) con al menos un donante de acilo para dar un compuesto (IX) en presencia de una enzima que principalmente proporciona el isómero cis del compuesto (IX) y posteriormente el isómero cis del compuesto (IX) del isómero trans asimismo formado del compuesto (V) y otros subproductos eventualmente formados por cromatografía, extracción o destilación,

en donde las fracciones aisladas de los compuestos (IX) y (V) se convierten, eventualmente, en presencia de un nucleófilo por separación del grupo protector Z1 y/o Z2, en el correspondiente compuesto (X),

y en donde las variables y los sustituyentes tienen, en cada caso, el siguiente significado:

anillo A es cicloalquilo C₃-C₈ o cicloalqueno C₃-C₈, en donde en los anillos cicloalquilo o cicloalqueno uno o más átomos de carbono pueden estar reemplazados por átomos de oxígeno,

Z1 y Z2 son, cada uno independientemente entre sí, un grupo protector estable a los ácidos.

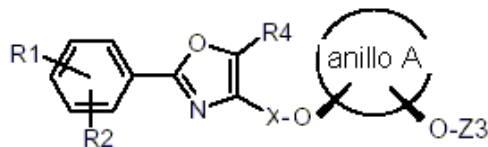
Para los otros subproductos que se pueden formar, mencionados en las opciones de procedimiento i) a iii), son posibles, dependiendo de la opción de procedimiento seleccionada, por ejemplo el isómero trans del compuesto (IX), el isómero trans del compuesto (V) o el isómero cis del compuesto (IX). Estos otros subproductos, que dependen de la reacción, sólo se forman en algunos casos y, también, cualquier reaccionante todavía presente puede ser separado de las fracciones principales producidas en cada caso con métodos conocidos por los expertos en la técnica, eventualmente en forma de etapas adicionales de cromatografía, extracción o destilación.

En este procedimiento de separación se da preferencia a llevar a cabo la reacción particular según i) y/o ii) en presencia de la lipasa B de *Candida antarctica* y/o, según iii), en presencia de una lipasa de páncreas de cerdo, una lipasa de especies de *Burkholderia*, una lipasa de *Pseudomonas cepacia* o una lipasa de especies de *Pseudomonas*.

Con preferencia especial, en este procedimiento de separación de mezclas cis/trans, el anillo A es cis-1,3-ciclohexilo, en donde el átomo de carbono del anillo A, que presenta el sustituyente OH, tiene configuración R, y Z1

y Z2 son cada uno -C(O)-(alquilo C₁-C₃).

Otro objeto de la presente invención son los compuestos de la fórmula (IIIa) que se pueden obtener en la etapa d) del procedimiento según la invención como productos intermedios.



(IIIa),

en donde:

R1, R2, R4 son, cada uno independientemente entre sí, H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CF₃, OCF₃, alquilo C₁-C₆ u -O-(alquilo C₁-C₆),
 X es alquilo C₁-C₆, en donde en el grupo alquilo uno o más átomos de carbono pueden estar reemplazados por átomos de oxígeno,
 anillo A es cicloalquilo C₃-C₈ o cicloalqueno C₃-C₈, en donde en los anillos cicloalquilo o cicloalqueno uno o más átomos de carbono pueden estar reemplazados por átomos de oxígeno,
 Z3 es un grupo protector estable a bases y lábil a ácidos.

Compuestos preferidos de la fórmula (IIIa) presentan las siguientes definiciones:

R1, R2, R4 son, cada uno independientemente entre sí, H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CF₃, OCF₃, alquilo C₁-C₆ u -O-(alquilo C₁-C₆),
 X es alquilo C₁-C₃,
 anillo A es ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo,
 Z3 es un grupo protector acetal o cetal estable a bases y lábil a ácidos.

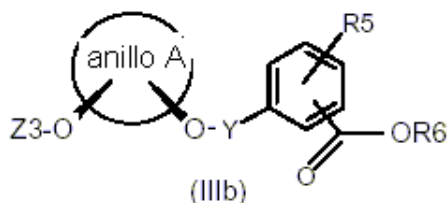
Compuestos más preferidos de la fórmula (IIIa) presentan las siguientes definiciones:

anillo A es ciclohexilo, en donde el sustituyente que contiene X y el sustituyente que contiene Z3 están en la posición cis-1,3 respecto del fragmento del ciclohexilo,
 R1, R2 y R4 son, cada uno independientemente entre sí, H, F, Cl, alquilo C₁-C₃ u -O-(alquilo C₁-C₃),
 Z3 es tetrahidropiranilo,
 X es metilo.

Compuestos de especial preferencia de la fórmula (IIIa) presentan las siguientes definiciones:

anillo A es ciclohexilo, en donde el sustituyente que contiene X y el sustituyente que contiene Z3 están en posición cis-1,3 respecto del fragmento de ciclohexilo y el átomo de carbono del anillo A, que está sustituido con -O-Z3, presenta configuración R,
 R1, R2 y R4 son, cada uno independientemente entre sí, H, F, Cl, alquilo C₁-C₃ u -O-(alquilo C₁-C₃),
 Z3 es tetrahidropiranilo,
 X es metilo.

Otro objeto de la presente invención son los compuestos de la fórmula (IIIb) que se pueden obtener en la etapa d) del procedimiento según la invención como productos intermedios



(IIIb)

en donde:

R5 es, cada uno independientemente, H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CF₃, OCF₃, alquilo C₁-C₆ u -O-(alquilo C₁-C₆),
 R6 es alquilo C₁-C₆ o bencilo, que pueden estar opcionalmente sustituido con F, Cl, Br, OH, NO₂, CF₃, OCF₃, alquilo C₁-C₆ u -O-(alquilo C₁-C₆),
 Y es alquilo C₁-C₆, en donde en el grupo alquilo uno o más átomos de carbono pueden estar reemplazados por átomos de oxígeno,
 anillo A es cicloalquilo C₃-C₈ o cicloalqueno C₃-C₈, en donde en los anillos cicloalquilo o cicloalqueno uno o más átomos de carbono pueden estar reemplazados por átomos de oxígeno,

Z3 es un grupo protector acetal o cetal estable a bases y lábil a ácidos.

Compuestos preferidos de la fórmula (IIIb) presentan las siguientes definiciones:

- 5 anillo A es ciclohexilo, en donde el sustituyente que contiene X y el sustituyente que contiene Z3 están en posición *cis*-1,3 respecto del fragmento de ciclohexilo y el átomo de carbono del anillo A, que está sustituido con -O-Z3, presenta configuración R,
- R5 es H, F, Cl, alquilo C₁-C₃ u -O-(alquilo C₁-C₃),
- R6 es alquilo C₁-C₆ o bencilo,
- 10 Z3 es tetrahidropiranilo,
- Y es metilo.

Otro objeto de la presente invención son los compuestos de la fórmula (VIII) que se pueden obtener en la etapa b) del procedimiento según la invención como productos intermedios.



(VIII)

15 en donde significan:

- anillo A es cicloalquilo C₃-C₈ o cicloalquenilo C₃-C₈, en donde el sustituyente que contiene Z1 y el sustituyente que contiene Z3 están en posición *cis*-1,3 respecto del fragmento de ciclohexilo,
- Z1 es -C(O)CH₃,
- 20 Z3 es tetrahidropiranilo.

Compuestos de particular preferencia de la fórmula (VIII) presentan las siguientes definiciones:

- anillo A es ciclohexilo, en donde el sustituyente que contiene Z1 y el sustituyente que contiene Z3 están en posición *cis*-1,3 respecto del fragmento de ciclohexilo y el átomo de carbono del anillo A, que está sustituido con -O-Z3, presenta configuración R,
- 25 Z1 es -C(O)CH₃,
- Z3 es tetrahidropiranilo.

30 Tal como se describió con anterioridad, los compuestos de las fórmulas (IIIa) y (IIIb) pueden ser preparados de acuerdo con las etapas a) a d) del procedimiento según la invención. Respecto a ello, rigen las mismas observaciones que para la preparación de los compuestos de la fórmula (I). Lo mismo rige para los compuestos de la fórmula (VIII), que se pueden preparar de acuerdo con las etapas a) a b) del procedimiento según la invención. Todos estos compuestos intermedios también son apropiados, por ende, en algunos casos como compuestos de partida para la síntesis de activadores de PPAR de la fórmula (I).

35 Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar el procedimiento, pero sin limitarlo.

Ejemplos:

40 Análisis por CG:

Determinación de la conversión: Supelco BetaDex325 (30 m x 0,25 mm x 0,25 μm), gas portador H₂ (1,2 mL/min), iny. 250° C, FID, temperatura del horno 130°C isotérmica, división 100:1.

45 Tiempos de retención: 10,9 min *cis*-1-acetoxi-ciclohexan-3-ol, 14,6 min *cis*-1,3-diacetoxi-ciclohexano, 12,6 y 12,8 min *trans*-1,3-diacetoxi-ciclohexano.

50 Para determinar el exceso de enantiómeros en *cis*-1S-acetoxiciclohexan-3R-ol la derivatización se efectúa con anhídrido de ácido heptafluorobutírico: 2 mg de la muestra se disuelven en 0,1 mL de anhídrido heptafluorobutírico y la mezcla de reacción se mantiene durante 10 minutos a 70°C. La muestra se concentra por evaporación en una corriente de nitrógeno hasta sequedad y se recoge de nuevo en 0,5 mL de cloruro de metileno. Tiempos de retención: 24,4 min, derivado de *cis*-1S-acetoxiciclohexan-3R-ol con ácido heptafluorobutírico; 25,2 min, derivado de *cis*-1R-acetoxiciclohexan-3S-ol con ácido heptafluorobutírico;

55 Supelco BetaDex325 (30 m x 0,25 mm x 0,25 μm), gas soporte: He (1,5 mL/min), iny. 230° C, FID, temperatura del horno 100°C isotérmica, división 50:1.

Ejemplo de Referencia 1: Reacción de una mezcla cis/trans de ciclohexan-1,3-diol con acetato de vinilo

Se disuelven 4 mg de una mezcla 60 a 40 de *cis/trans*-ciclohexan-1,3-diol en 1 mL de acetato de vinilo y se añaden 5 mg de enzima de acuerdo con la Tabla 1. La mezcla se calienta a 25°C y se extraen muestras al cabo de 21 y 45 h.

Tabla 1

Nombre comercial	Organismo	Fabricante	N.º de acceso al banco de genes NCBI / documento de patente
Chirazyme L1 Iyo.	Burkholderia cepacia	Roche Diagnostics	AAT85572
Chirazyme L1 c.f.	Burkholderia cepacia	Roche Diagnostics	AAT85572
Chirazyme L2 Iyo.	Candida antarctica, fracción B	Roche Diagnostics	CAA83122; EP-A 287 634
Chirazyme L2 c.f. C2	Candida antarctica, fracción B	Roche Diagnostics	CAA83122
Chirazyme L2 c.f. C3	Candida antarctica, fracción B	Roche Diagnostics	CAA83122
Chirazyme L7 Iyo.	Páncreas de cerdo	Roche Diagnostics	P00591
Lipase PS	Pseudomonas cepacia	Enzimas de Amano	EP-A 331,376
Lipase AH	Pseudomonas sp.	Enzimas de Amano	

Con las enzimas Chirazyme L2 Iyo., Chirazyme L2 c.f. C2 y Chirazyme L2 c.f. C3 se forman preferentemente los *cis*-monoacetatos. Además, las enzimas Chirazyme L7 Iyo., Chirazyme L1 Iyo., Chirazyme L1 c.f., Lipase PS y Lipase AH catalizan sorprendente y preferentemente la formación de *cis*-diacetato a partir de *cis*-ciclohexan-1,3-diol simultáneamente con alta conversión; por el contrario, el compuesto *trans* se hace reaccionar preponderantemente sólo en el *trans*-monoacetato (Tabla 2).

Las mezclas de monoacetato y diacetato formadas en el caso de las enzimas particulares pueden ser separadas, por ejemplo, por extracción o destilación. De esta manera también resulta la separación de *cis*-1,3-diacetoxiciclohexano a partir de mezclas *cis/trans* de ciclohexan-1,3-diol que se pueden obtener en el comercio.

Tabla 2

1) Enzima	2) Rendimiento	3) Monoacetato	4) Diacetato	5) Proporción de <i>cis</i> -diacetato de 4)
Chirazyme L7 Iyo.	94 % (45 h)	34 % (<i>trans</i>)	58,8 %	98,2 %
Chirazyme L1 c.f.	100 % (21 h)	52,7 % (<i>trans</i>)	47,3 %	94,1 %
Lipase PS	100 % (45 h)	59,8 % (<i>trans</i>)	40,2 %	96,1 %
Lipase AH	84 % (45 h)	44,3 % (<i>trans</i>)	55,7 %	100 % <i>cis</i>
Chirazyme L2 c.f. C3	100 % (21 h)	92,7 % (<i>cis</i>)	7,3 %	50 %

Ejemplo de Referencia 2: Reacción de una mezcla cis/trans de ciclohexan-1,3-diol con acetato de vinilo en 1,3-diacetoxiciclohexano

Se disuelven 30 g de una mezcla 60 a 40 de *cis/trans*-ciclohexan-1,3-diol en 900 mL de éter metil-*ter*-butílico, se añaden 100 mL de acetato de vinilo y 1,7 g de lipasa (Chirazyme L1 Iyo.) (20°C). Al cabo de 24 h se separa por filtración la proteína y se elimina el disolvente. El aceite residual se recoge en 1000 mL de ciclohexano y se lava cuatro veces con 150 mL de agua. La fase orgánica se separa en un evaporador rotatorio. Se obtienen 10 g de *cis*-1,3-diacetoxiciclohexano en forma de un aceite (rendimiento del 23 % basado en la mezcla *cis/trans*, 95 % *cis*).

Ejemplo de Referencia 3: Acilación química de una mezcla cis/trans de ciclohexan-1,3-diol en 1,3-diacetoxiciclohexano con subsiguiente desimetrización enzimática para dar cis-1S-acetoxiciclohexan-3R-ol

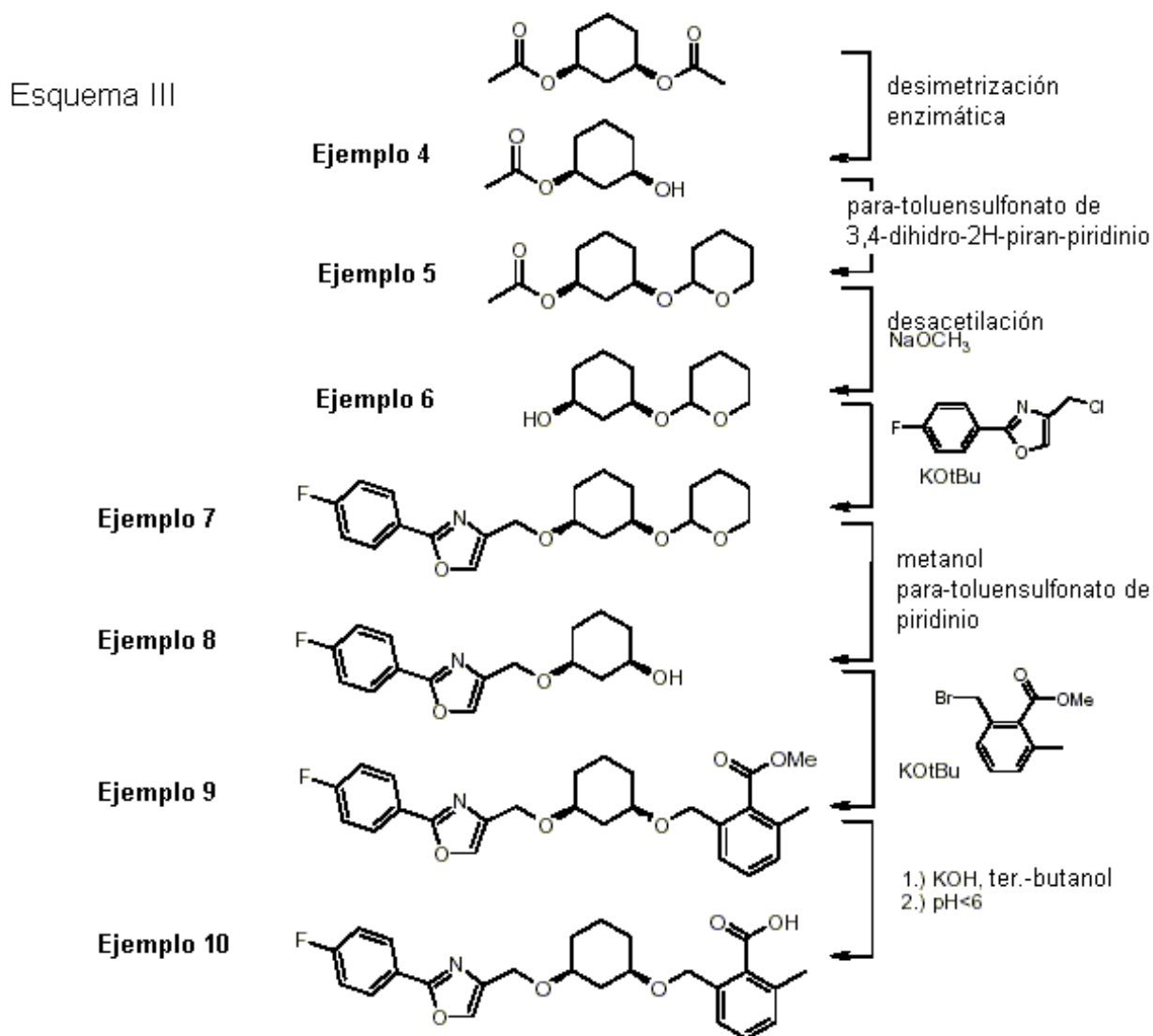
Acilación química

Se convierte *cis/trans*-ciclohexan-1,3-diol mediante métodos simples de acilación con anhídrido acético o con cloruro de acetilo, tal como se conoce, por ejemplo, de Organikum, páginas 405-7, 16ª edición 1986, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften (Berlín), en *cis/trans*-1,3-diacetoxiciclohexano.

Desimetrización enzimática

Se añaden 21 g de una mezcla 96 a 4 de *cis/trans*-1,3-diacetoxiciclohexano y 0,2 g de Chirazyme L2 lyo., a 25°C, a 150 mL de tampón fosfato de potasio 0,1 M (pH 7,0). El valor del pH se mantiene en 7,0 por adición de KOH 10 M y se agita la mezcla de reacción durante 5 horas. La mezcla de reacción se extrae luego tres veces con 100 mL de cloruro de metileno cada vez y se elimina el disolvente en un evaporador rotatorio. Se obtienen 15,8 g de *cis*-1S-acetoxiciclohexano-3R-ol (rendimiento del 83 % basado en la mezcla *cis/trans*, ee > 99 %). La asignación de la configuración absoluta se hizo a través de análisis por HPLC quiral en una posterior etapa de síntesis del *cis*-3S-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il-metoxi)ciclohexano-1R-ol (Ejemplo 8) por comparación con material de referencia conocido.

El Esquema III que sigue pretende ilustrar el procedimiento de preparación según la invención para un ejemplo específico (10) de compuestos de la fórmula (I).



15 **Ejemplo de Referencia 4:** Acilación química de *cis*-ciclohexano-1,3-diol en *cis*-1,3-diacetoxiciclohexano con subsiguiente desimetrización enzimática para dar *cis*-1S-acetoxiciclohexano-3R-ol

Acilación química

20 Se convierte *cis*-ciclohexano-1,3-diol mediante métodos simples de acilación con anhídrido acético o con cloruro de acetilo, tal como se conocen, por ejemplo, de Organikum, páginas 405-7, 16ª Edición 1986, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften (Berlín), en *cis*-1,3-diacetoxiciclohexano.

Desimetrización enzimática

Se añaden 166 g de *cis*-1,3-diacetoxiciclohexano y 1,6 g de Chirazyme L2 lyo. a 1 L de tampón fosfato de potasio 0,1 M (pH 6,8), y el valor del pH se mantiene constante por adición de KOH 10 M. La mezcla de reacción se mantiene a 35°C durante 6 horas y luego se calienta hasta 75°C durante 1 hora. Subsiguientemente, la mezcla se enfría hasta 8° C, y la mezcla de reacción se deja reposar durante la noche. La proteína se separa por filtración y la mezcla de reacción se extrae dos veces con 500 mL de tolueno cada vez. El disolvente se separa en un evaporador rotatorio. Se obtienen 121,3 g de *cis*-1S-acetoxiciclohexan-3R-ol en forma de un aceite incoloro (rendimiento del 87 %, > 99 % ee).

Ejemplo 5: Introducción del grupo protector tetrahidropiranyl-(THP) en *cis*-1S-acetoxi-3R-(O-tetrahidropiranyl)-ciclohexano

Se calientan 25 g de *cis*-1S-acetoxiciclohexan-3R-ol al 87 % (138 mmol) (> 99 % ee) con 15,6 g (166 mmol) de 3,4-dihidro-2*H*-pirano en presencia de 1,76 g (0,05 eq.) de para-toluensulfonato de piridinio en 125 mL de tolueno durante 1 hora bajo agitación a 50 hasta 60°C. La reacción cuantitativa se vigila mediante análisis de CG. La mezcla de reacción se enfría y el para-toluensulfonato de piridinio se separa por filtración. La eliminación del para-toluensulfonato de piridinio por medio de filtración no es indispensable, ya que en la subsiguiente desacetilación el metanolato de sodio utilizado en exceso neutraliza la sal ácida para-toluensulfonato de piridinio y la desacetilación no se ve afectada por ello. El filtrado resultante se emplea sin ulterior purificación en la subsiguiente desacetilación en *cis*-3R-(O-tetrahidropiranyl)-ciclohexan-1S-ol. Después de concentrar el filtrado, resulta un aceite, en donde como componente principal está contenido el *cis*-1S-acetoxi-3R-(O-tetrahidropiranyl)-ciclohexano con una masa molar de 242,32 (C₁₃H₂₂O₄); MS (EI): 241 (M - H⁺).

Ejemplo 6: Desacetilación para dar *cis*-3R-(O-tetrahidropiranyl)-ciclohexan-1S-ol

La disolución toluénica de *cis*-1S-acetoxi-3R-(O-tetrahidropiranyl)-ciclohexano del Ejemplo 5 se mezcla con 115 mL de metanol y se hace reaccionar con 7,48 g (0,3 eq.) de disolución de metanolato de sodio-metanol al 30%. La desacetilación cuantitativa se puede vigilar por análisis de CG. La elaboración se puede realizar de acuerdo con el Método A) o el Método B):

Método A)

Al cabo de aproximadamente 2 horas de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se combina con 600 mL de agua. Después de separar la fase acuosa, se extrae la fase de tolueno tres veces más con 600 mL de agua en cada caso. Las fases acuosas se combinan, se saturan con NaCl y se extraen en cada caso tres veces con 600 mL de tolueno. Los otros derivados de *cis*-1,3-ciclohexanodiol que se producen durante el procedimiento, es decir los materiales de partida, subproductos y precursores que no corresponden al Ejemplo 6 o que corresponden al subproducto formado con 2 grupos protectores de THP, quedan como compuestos hidrosolubles en la fase acuosa. Las fases orgánicas se combinan y se concentran a presión reducida. Se obtiene *cis*-3-(O-tetrahidropiranyl)-ciclohexan-1S-ol en forma de un aceite incoloro con una pureza >97% y un rendimiento de >96% basado en el *cis*-1S-acetoxi-ciclohexan-3R-ol. El *cis*-3R-(O-tetrahidropiranyl)-ciclohexan-1S-ol obtenido de esta manera tiene un peso molecular de 200,28 (C₁₁H₂₀O₃); MS (EI): 199 (M - H⁺).

Método B)

Al cabo de aproximadamente 2 horas de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se combina con 200 mL de agua y se agita la mezcla bifásica durante 1 hora. Se separa por destilación el 3,4-dihidro-2*H*-pirano excedente, metanol, tolueno y agua a una temperatura interna de hasta 65°C a 300 hasta 150 mbar. El residuo viscoso se recoge con 90 mL de tolueno y 14 mL de agua, y se mezcla con 25 g de cloruro de sodio. Después de agitar esta mezcla bifásica, se separan las fases y se extrae la fase acuosa con otros 30 mL de tolueno. Los otros derivados de *cis*-1,3-ciclohexanodiol que se producen durante el procedimiento, es decir los materiales de partida, subproductos y precursores que no corresponden al Ejemplo 6 o que corresponden al subproducto formado con 2 grupos protectores de THP, quedan como compuestos hidrosolubles en la fase acuosa. Las fases orgánicas se combinan y se concentran a presión reducida. Se obtiene *cis*-3-(O-tetrahidropiranyl)-ciclohexan-1S-ol en forma de un aceite incoloro con una pureza >95% y un rendimiento de >95% basado en el *cis*-1S-acetoxi-ciclohexan-3R-ol. El *cis*-3-(O-tetrahidropiranyl)-ciclohexan-1S-ol obtenido de esta manera tiene un peso molecular de 200,28 (C₁₁H₂₀O₃); MS (EI): 199 (M - H⁺).

Ejemplo 7: Alquilación con 4-(clorometil)-2-(4-fluorofenil)oxazol para dar *cis*-1S-(2-(4-fluorofenil)-oxazol-4-il-metoxi)-3R-O-tetrahidropiranyl-ciclohexano

Se calientan hasta 55°C 1,5 g (7,2 mmol) de *cis*-3R-(O-tetrahidropiranyl)-ciclohexan-1S-ol en 40 mL de tolueno con 1,17 g (10,1 mmol) de ter.-butóxido de potasio bajo agitación durante 20 min. A la disolución de reacción se añade luego gota a gota, a 55°C, una disolución toluénica de 1,74 g (7,9 mmol) de 4-(clorometil)-2-(4-fluorofenil)oxazol en

26 mL de tolueno. La mezcla de reacción se agita durante aproximadamente 5 horas a 55°C después de completar la adición. Se realiza una vigilancia de la reacción por medio de HPLC. La disolución de reacción se mezcla luego con 20 mL de agua bajo vigorosa agitación. Después de concentrar las fases orgánicas reunidas resulta un aceite pardo con una pureza del 74% de *cis*-1-(2-(4-fluorofenil)-oxazol-4-il-metoxi)-3-O-tetrahidropiraniil-ciclohexano con un peso molecular de 375,44 (C₂₁H₂₆FNO₄); MS (EI): 375

Las fases orgánicas reunidas también pueden emplearse sin ulterior purificación en la posterior separación del grupo protector tetrahidropiraniilo en *cis*-3S-(2-(4-fluoro-fenil)-oxazol-4-il-metoxi)-ciclohexan-1R-ol.

Ejemplo 8: Eliminación del grupo protector tetrahidropiraniilo para dar *cis*-3S-(2-(4-fluorofenil)-oxazol-4-il-metoxi)-ciclohexan-1R-ol

Se agitan 2,3 g (4,53 mmol) de *cis*-3S-(2-(4-fluorofenil)-oxazol-4-il-metoxi)-ciclohexan-1R-ol al 74% en 9 mL de tolueno con 3 mL de metanol en presencia de 113 mg (0,1 eq.) de para-toluensulfonato de piridinio durante 6 horas a 55°C. Subsiguientemente se extrae la disolución de reacción con 10 mL de disolución acuosa saturada de NaCl. En esta extracción queda en la fase acuosa 1,3-ciclohexanodiol presente, proveniente de cualquier subproducto formado en el Ejemplo 5 y tiene 2 grupos protectores de THP. La fase orgánica se concentra a presión reducida. El aceite altamente viscoso pardo resultante se agita con un poco de éter diisopropílico. Después de varias horas, cristaliza un 44% de *cis*-3-(2-(4-fluorofenil)-oxazol-4-il-metoxi)-ciclohexanol con >99 %ee y una pureza de 99%. Después de concentrar las aguas madre, cristaliza otro 24% de *cis*-3-(2-(4-fluorofenil)-oxazol-4-il-metoxi)-ciclohexanol con >99 % ee, pero con una pureza de 89%. A pesar de que la concentración ulterior de las aguas madre puede proporcionar todavía *cis*-3S-(2-(4-fluorofenil)-oxazol-4-il-metoxi)-ciclohexan-1R-ol en forma cristalina, también aumentan las impurezas con cada ulterior concentración de las aguas madre en los productos cristalizados. Una cromatografía simple con acetato de etilo/tolueno del *cis*-3S-(2-(4-fluorofenil)-oxazol-4-il-metoxi)-ciclohexan-1R-ol obtenido anteriormente como aceite pardo, conduce de modo alternativo a rendimientos sustancialmente mejores. Después de la cromatografía y la concentración a presión reducida, resultan en forma de cristales blancos *cis*-3S-(2-(4-fluorofenil)-oxazol-4-il-metoxi)-ciclohexan-1R-ol con > 99%ee. El *cis*-3S-(2-(4-fluorofenil)-oxazol-4-il-metoxi)-ciclohexan-1R-ol resultante tiene un peso molecular de 291,32 (C₁₆H₁₈FNO₃); MS (TOF MS ES+): 291,9 (M - H⁺).

Ejemplo 9: Alquilación con 2-(bromometil)-6-metilbenzoato de metilo para dar *cis*-2-(3S-(2-(4-fluorofenil)-oxazol-4-il-metoxi)-ciclohexil-1R-oximetil)-6-metilbenzoato de metilo

Se disuelven 5 g (17,2 mmol) de *cis*-3S-(2-(4-fluorofenil)-oxazol-4-il-metoxi)-ciclohexan-1R-ol en 175 mL de clorobenceno y a 0°C se mezclan con 3,54 g (30,9 mmol) de ter.-butóxido de potasio. De modo alternativo, también es posible cargar inicialmente *cis*-3S-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il-metoxi)ciclohexan-1R-ol y ter.-butóxido de potasio como sólidos y mezclarlos a 0°C con 175 mL de clorobenceno. En un lapso de 20 min se añaden gota a gota, bajo agitación a 0°C, 9,54 g (18,9 mmol) de 2-bromometil-6-metil-benzoato de metilo como disolución de ciclohexano al 50%. Después de agitar a 0°C durante la noche, se extrae la disolución de reacción tres veces con 40 mL de agua cada vez. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Resulta un aceite pardo con 80 a 90% de *cis*-2-(3S-(2-(4-fluorofenil)-oxazol-4-il-metoxi)-ciclohexil-1R-oximetil)-6-metilbenzoato de metilo, que se puede emplear sin ulterior purificación en la subsiguiente hidrólisis. El *cis*-2-(3S-(2-(4-fluorofenil)-oxazol-4-il-metoxi)-ciclohexil-1R-oximetil)-6-metilbenzoato de metilo resultante tiene un peso molecular de 453,52 (C₂₆H₂₈FNO₅); MS (ESI): 454 (M - H⁺).

Ejemplo 10: Saponificación y liberación por acidificación de la función carboxi-lo para dar ácido *cis*-2-(3S-(2-(4-fluorofenil)-oxazol-4-ilmetoxi)-ciclohexil-1R-oximetil)-6-metilbenzoico Ejemplo 10 a)

Se agitan 7,79 g (15,1 mmol) de *cis*-2-(3S-(2-(4-fluorofenil)-oxazol-4-il-metoxi)-ciclohexil-1R-oximetil)-6-metilbenzoato de metilo al 88% con 2,99 g (45,3 mmol) de hidróxido de potasio al 85% en 78 mL de ter.-butanol a 50°C durante la noche. Luego se añaden tres veces 78 mL de agua y se separan por destilación, a presión reducida, aproximadamente 80 mL de disolvente en cada caso, hasta que resulta una disolución de producto turbia de color amarillo claro. Esta disolución se extrae tres veces con 24 mL de éter metil-ter.-butílico cada vez. Después de separar la fase orgánica, la disolución acuosa se mezcla con 50 mL de acetona y se acidifica con ácido clorhídrico 2 M a un pH de 4-5. La disolución se agita a 0-5°C, formándose ácido *cis*-2-(3S-(2-(4-fluorofenil)-oxazol-4-il-metoxi)-ciclohexil-1R-oximetil)-6-metilbenzoico en forma de sólido cristalino blanco (pureza >95 %), que se puede separar por filtración. El ácido *cis*-2-(3S-(2-(4-fluorofenil)-oxazol-4-il-metoxi)-ciclohexil-1R-oximetil)-6-metil-benzoico obtenido con un rendimiento >80% en forma de sólido cristalino blanco con un exceso de enantiómeros >99% y una pureza >95% puede cristalizarse para la posterior purificación en tolueno. En lugar de tolueno, también se pueden utilizar para la recristalización otros disolventes tales como, por ejemplo, acetato de n-butilo, alcoholes y mezclas de alcohol/agua.

El ácido *cis*-2-(3S-(2-(4-fluorofenil)-oxazol-4-ilmetoxi)-ciclohexil-1R-oximetil)-6-metilbenzoico resultante tiene un peso molecular de 439,18 (C₂₅H₂₆FNO₅); MS (TOF MS ES+): 440,2 (M - H⁺).

Ejemplo 10 b)

Se agitan 11,88 g (18,9 mmol) de *cis*-2-(3S-(2-(4-fluorofenil)-oxazol-4-il-metoxi)-ciclohexil-1R-oximetil)-6-metilbenzoato de metilo al 72% con 6,23 g (94,4 mmol) de hidróxido de potasio al 85% y 6 mL de agua en 113 mL de ter.-butanol a 70°C durante la noche. Subsiguientemente, se añaden tres veces 85 mL de agua y en cada caso se separan por destilación a presión reducida aproximadamente 85 mL de disolvente. El residuo se extrae tres veces con 36 mL de metilisobutilcetona cada vez. Las fases acuosas reunidas se ajustan con 35 mL de HCl 2 M a pH 8 y se mezclan con 21 mL de acetato de n-butilo. Se utilizan otros 10,5 mL de HCl 2 M para ajustar la mezcla bifásica a pH 4 y se calienta hasta 90°C. Las fases se separan en un embudo de separación precalentado. La fase orgánica se calienta con carbono activado hasta 90°C y se filtra. El filtrado se enfría hasta temperatura ambiente, en el curso de lo cual cristaliza ácido *cis*-2-(3S-(2-(4-fluorofenil)-oxazol-4-il-metoxi)-ciclohexil-1R-oximetil)-6-metilbenzoico en forma de sólido blanco (pureza >90 %). El ácido *cis*-2-(3S-(2-(4-fluorofenil)-oxazol-4-il-metoxi)-ciclohexil-1R-oximetil)-6-metilbenzoico obtenido con un rendimiento del 75% con un exceso de enantiómeros >99% se cristaliza para la posterior purificación en acetato de n-butilo, resultando una pureza >97% con un exceso de enantiómeros >99%. El ácido *cis*-2-(3S-(2-(4-fluorofenil)-oxazol-4-il-metoxi)-ciclohexil-1R-oximetil)-6-metilbenzoico resultante tiene un peso molecular de 439,18 (C₂₅H₂₆FNO₅); MS (TOF MS ES⁺): 440,2 (M - H⁺).

Los siguientes Ejemplos 11 a 14 muestran la síntesis de otro compuesto de la fórmula general (I).

Ejemplo 11: Alquilación con 4-(clorometil)-2-(3-metoxifenil)-5-metiloxazol paradar *cis*-1S-(2-(3-metoxifenil)-5-metiloxazol-4-il-metoxi)-3R-O-tetrahidropiranilciclohexano

Se calienta una suspensión de 13,3 g (115 mmol) de ter.-butilato de potasio en 140 mL de tolueno bajo agitación a 55°C. Se añade gota a gota una disolución de 8,58 g (40,2 mmol) de *cis*-3R-(O-tetrahidropiranil)-ciclohexan-1S-ol (Ejemplo 6) en 88,5 mL de tolueno bajo agitación durante 15 min a 55°C. La mezcla se agita, después de completarse la adición, durante 15 min a 55°C. Luego se añaden gota a gota 52,24 g (40 mmol) de 4-(clorometil)-2-(3-metoxifenil)-5-metiloxazol en tolueno (disolución al 18,2%) durante 45 min a 55°C. La mezcla se agita a 55°C durante una hora más. Subsiguientemente, se combina la mezcla de reacción con 60 mL de agua y 30 mL de disolución saturada de cloruro de sodio y bajo agitación a temperatura ambiente. Las fases se separan y la fase orgánica se concentra en el evaporador rotatorio. El residuo oleoso se purifica por cromatografía en gel de sílice con tolueno/acetato de etilo 3:1. Después de concentrar a presión reducida, resulta un aceite de *cis*-1-(2-(3-metoxifenil)-5-metiloxazol-4-il-metoxi)-3-O-tetrahidropiranilciclohexano con un peso molecular de 401,5 (C₂₃H₃₁NO₅); MS (EI): 401 (M - H⁺).

La disolución toluénica de *cis*-1-(2-(3-metoxifenil)-5-metiloxazol-4-il-metoxi)-3-O-tetrahidropiranilciclohexano puede aplicarse sin ulterior purificación en la posterior separación del grupo protector de tetrahidropiranilo para dar *cis*-3S-(2-(3-metoxifenil)-5-metiloxazol-4-il-metoxi)-ciclohexan-1R-ol, ya que no es necesario un cambio de disolvente.

Ejemplo 12: Eliminación del grupo protector de tetrahidropiranilo para dar *cis*-3S-(2-(3-metoxifenil)-5-metiloxazol-4-il-metoxi)-ciclohexan-1R-ol

Se mezclan 8,04 g (20 mmol) de *cis*-1-(2-(3-metoxifenil)-5-metiloxazol-4-il-metoxi)-3-O-tetrahidropiranilciclohexano con 13 mL de metanol y 0,3 mL de ácido clorhídrico al 30% y subsiguientemente se calienta durante aproximadamente 2 horas hasta 55°C. La mezcla de reacción se combina con 25 mL de agua. Tras separar las fases, se concentra la fase orgánica a 40°C a presión reducida. Resultan 6,03 g (rendimiento 95%) de aceite pardo, que se disuelven en 10 mL de tolueno y se purifican por medio de cromatografía en columna con tolueno/acetato de etilo 1/2. Tras eliminar los disolventes orgánicos, se obtienen 3,25 g (69,8 %) de *cis*-3S-(2-(3-metoxifenil)-5-metiloxazol-4-il-metoxi)-ciclohexan-1R-ol en forma de aceite viscoso pardo con el peso molecular de 317,39 (C₁₈H₂₃NO₄); MS (EI): 317 (M⁺).

Ejemplo 13: Alquilación con 2-(bromometil)-6-metilbenzoato de metilo para dar *cis*-2-(3S-(2-(3-metoxifenil)-5-metiloxazol-4-il-metoxi)-ciclohexil-1R-oximetil)-6-metilbenzoato de metilo

Se disuelven 59 g (89,3 mmol) de *cis*-3S-(2-(3-metoxifenil)-5-metiloxazol-4-il-metoxi)-ciclohexan-1R-ol en 825 ml de clorobenceno y se mezclan a 0°C con 17,7 g (158 mmol) de ter.-butóxido de potasio. En un lapso de 20 min se añaden gota a gota, bajo agitación a 0°C, 9,54 g (18,9 mmol) de 2-bromometil-6-metilbenzoato de metilo en forma de disolución de ciclohexano al 50%. Después de agitar durante la noche a 0°C, la disolución de reacción se mezcla con 350 mL de disolución saturada de NaCl y se agita. La fase orgánica se separa y se concentra a presión reducida. Resulta un aceite pardo que comprende 80% de *cis*-2-(3S-(2-(3-metoxifenil)-5-metiloxazol-4-il-metoxi)-ciclohexil-1R-oximetil)-6-metilbenzoato de metilo, que se puede utilizar sin ulterior purificación en la subsiguiente hidrólisis o que se puede purificar por medio de cromatografía en gel de sílice con heptano/acetato de etilo antes de la posterior reacción. El *cis*-2-(3S-(2-(3-metoxifenil)-5-metiloxazol-4-il-metoxi)-ciclohexil-1R-oximetil)-6-metilbenzoato de metilo obtenido con un rendimiento del 64% tiene un peso molecular de 479,58 (C₂₈H₃₃NO₆); MS (TOF MS ES⁺): 480,2 (M+H⁺).

Ejemplo 14: Hidrólisis y liberación por acidificación de la función carboxilo para dar ácido *cis*-2-(3S-(2-(3-metoxifenil)-5-metiloxazol-4-ilmetoxi)-ciclohexil-1R-oximetil)-6-metilbenzoico**Ejemplo 14 a)**

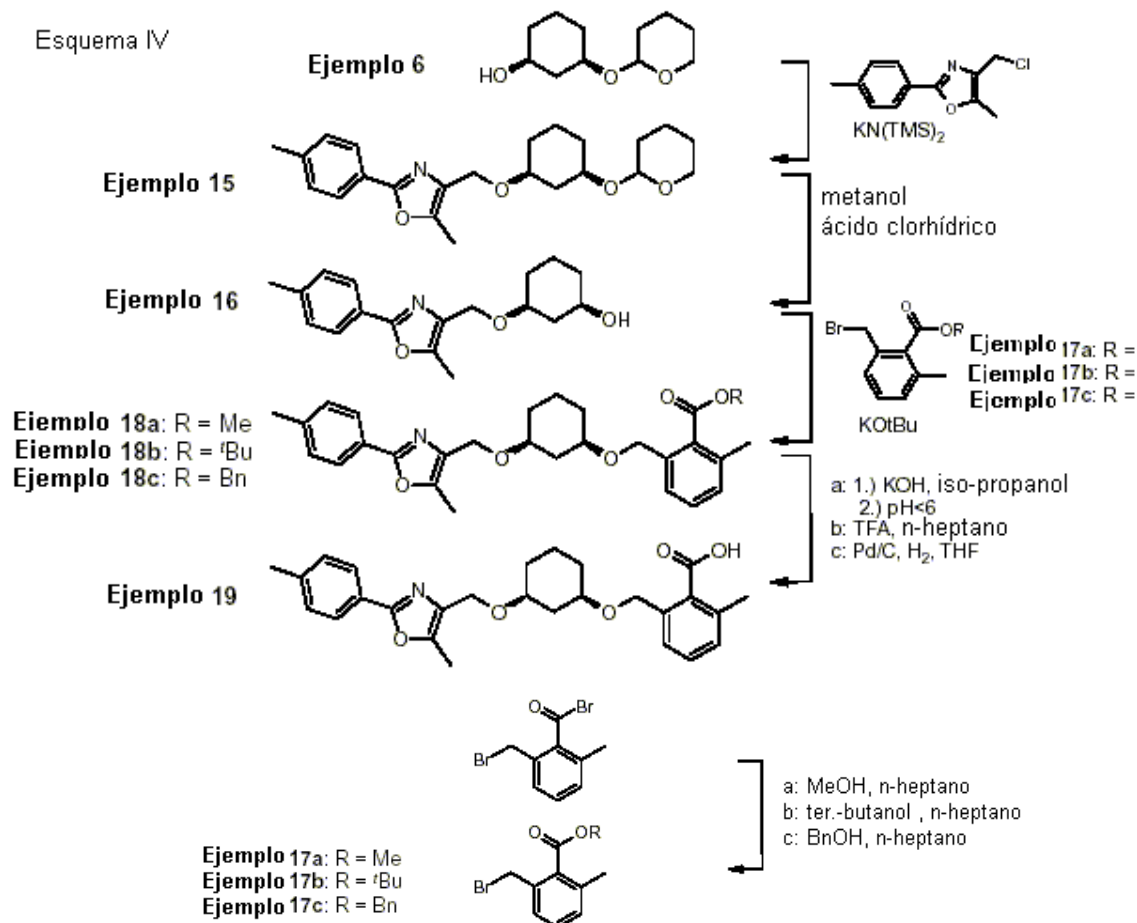
5 Se calientan 7 g (14,6 mmol) de *cis*-2-(3S-(2-(3-metoxifenil)-5-metiloxazol-4-ilmetoxi)-ciclohexil-1R-oximetil)-6-metilbenzoato de metilo al 96,5 % con 7 mL de disolución de hidróxido de sodio al 33% en 70 mL de etanol a reflujo durante 25 h. La mezcla de reacción se concentra totalmente a presión reducida. El residuo oleoso se disuelve con 10
10 71 ml de agua y subsiguientemente se extrae dos veces con 35 mL de éter metil-ter.-butílico cada vez. La fase acuosa de producto se mezcla con 70 mL de diclorometano y se agita durante 5 min. Se utilizan 11,9 mL de ácido clorhídrico al 30% para ajustar la mezcla bifásica a pH 1. Las fases se separan y la fase acuosa se extrae una vez más con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a presión reducida. El aceite altamente viscoso residual se disuelve con 50 mL de éter diisopropílico a 35°C. Después de inocular la disolución con 10 mg de ácido *cis*-2-(3S-(2-(3-metoxifenil)-5-metiloxazol-4-ilmetoxi)-ciclohexil-1R-oximetil)-
15 6-metilbenzoico comienza la cristalización a los 30 min, que se puede mejorar con un enfriamiento de varias horas a 0-5°C. Los cristales se separan por filtración con succión y se secan al vacío a 40°C. El ácido *cis*-2-(3S-(2-(3-metoxifenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi)-ciclohexil-1R-oximetil)-6-metilbenzoico obtenido con un rendimiento del 72,1% con un exceso de enantiómeros >99% y una pureza >99% puede cristalizarse para la posterior purificación en acetato de n-butilo.

20 El ácido *cis*-2-(3S-(2-(3-metoxifenil)-5-metiloxazol-4-ilmetoxi)-ciclohexil-1R-oxi-metil)-6-metilbenzoico obtenido tiene un peso molecular de 465,55 (C₂₇H₃₁NO₆); EM (ES⁺): 466,3 (M+H⁺).

Ejemplo 14 b)

25 La saponificación de 7,9 g (16,5 mmol) de ácido *cis*-2-(3S-(2-(3-metoxifenil)-5-metiloxazol-4-ilmetoxi)-ciclohexil-1R-oximetil)-6-metilbenzoico se realiza directamente después de la alquilación de *cis*-3S-(2-(3-metoxifenil)-5-metiloxazol-4-ilmetoxi)-ciclohexan-1R-ol con 2-bromometil-6-metilbenzoato de metilo en presencia de ter.-butóxido de potasio, tal como se describió en el Ejemplo 13, en 750 mL de clorobenceno sin elaboración acuosa por adición
30 de 7,62 g (115 mmol) de KOH al 85% a la mezcla de reacción y calentamiento hasta 80°C en un lapso de 3 horas. La mezcla de reacción se extrae con 30 mL de agua después de enfriar hasta temperatura ambiente. La disolución de clorobenceno se extrae subsiguientemente una vez más con 80 mL de agua. Las fases acuosas reunidas se mezclan con 40 mL de cloruro de metileno y se ajustan con 10 mL de HCl 2 M a pH 2. Tras agitar vigorosamente, se separan las fases, y la fase orgánica se concentra a presión reducida. El residuo se recoge con éter diisopropílico y se elabora de forma análoga a la del Ejemplo 14 a.

35 Los siguientes Ejemplos 15 a 19, así como el Esquema IV muestran la síntesis de otro compuesto de la fórmula (I).



En este ejemplo de síntesis adicional, se hace reaccionar el Ejemplo 6 con 4-(clorometil)-5-metil-2-p-toliloxazol en presencia de, por ejemplo, bases de metales alcalinos y de metales alcalinotérreos, con preferencia en presencia de ter.-butóxido de potasio o bis-(trimetilsilil)-amida de potasio, para dar el Ejemplo 15. Subsiguientemente se convierte el Ejemplo 15 utilizando metanol en presencia de catalizadores ácidos, por ejemplo, ácidos inorgánicos, ácido toluensulfónico, para-toluensulfonato de piridinio, Amberlyst-H15, con preferencia con ácidos inorgánicos en el Ejemplo 16. El bromuro de 2-bromometil-6-metilbenzoílo reacciona con alcoholes tales como metanol (Me-OH), ter.-butanol (tBu-OH) o alcohol bencílico (Bn-OH) para dar el Ejemplo 17a, el Ejemplo 17b o el Ejemplo 17c. El Ejemplo 16 se alquila con el Ejemplo 17a, el Ejemplo 17b o el Ejemplo 17c en presencia de, por ejemplo, bases de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos, con preferencia en presencia de ter.-butóxido de potasio, para dar el Ejemplo 18a, el Ejemplo 18b o el Ejemplo 18c. El Ejemplo 18a se hidroliza con hidróxidos de metal, por ejemplo hidróxidos de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos, con preferencia hidróxidos de sodio y de potasio, en disolventes apropiados tales como agua, alcoholes o disolventes orgánicos, con preferencia en etanol o isopropanol. Después de acidificar, por ejemplo con ácidos orgánicos o inorgánicos, con preferencia con ácidos inorgánicos, se aísla el activador de PPAR quiral deseado del Ejemplo 19. El Ejemplo 19 se obtiene asimismo por separación del éster con catalizadores ácidos, por ejemplo ácidos inorgánicos o ácido trifluoroacético (TFA), con preferencia ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético. El Ejemplo 18c se convierte por hidrogenólisis con un catalizador heterogéneo, con preferencia un catalizador de metal noble y, con mucha preferencia, un catalizador de paladio en el Ejemplo 19. El Ejemplo 19 se aísla con una pureza óptica de >99% ee, no requiriéndose ni una cromatografía quiral ni aquiral para la purificación. La purificación se lleva a cabo por cristalización del Ejemplo 16 y del activador de PPAR del Ejemplo 19, por ejemplo en un disolvente orgánico, con preferencia en éter diisopropílico.

Ejemplo 15: Alquilación de *cis*-3R-(O-tetrahidropiranyl)-ciclohexan-1S-ol con 4-(clorometil)-5-metil-2-p-toliloxazol para dar *cis*-1S-(2-p-tolil-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi)-3R-O-tetrahidropiranyl-ciclohexano

A una suspensión de 130 g (652 mmol) de bis-(trimetilsilil)-amida de potasio en 1,5 L de éter ter.-butilmetílico se

añade bajo agitación una disolución de 110 g (550 mmol) de *cis*-3R-(O-tetrahidropiranyl)-ciclohexan-1S-ol (Ejemplo 6) en 500 mL de éter ter.-butilmetílico y 97 mL de tolueno. La mezcla de reacción se agita durante 10 minutos a temperatura ambiente, antes de añadir una disolución de 111 g (501 mmol) de 4-(clorometil)-5-metil-2-p-toliloxazol en 1,5 L de éter ter.-butilmetílico. La reacción se agita hasta la conversión total (HPLC) a 35°C. Se lava una parte alícuota de la mezcla de reacción con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y luego se concentra totalmente a presión reducida. El *cis*-1S-(2-p-tolil-5-metiloxazol-4-ilmetoxi)-3R-O-tetrahidropiranyl-ciclohexano preparado de esta manera tiene un peso molecular de 385,51 (C₂₃H₃₁NO₄); MS (ESI): 302 [M – THP + H]⁺.

Ejemplo 16: Separación del grupo protector de THP de *cis*-3S-(2-p-tolil-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi)-3R-O-tetrahidropiranyl-ciclohexano para dar *cis*-3S-(2-p-tolil-5-metil-oxazol-4-il-metoxi)-ciclohexan-1R-ol

A la solución de *cis*-3S-(2-p-tolil-5-metiloxazol-4-ilmetoxi)-3R-O-tetrahidropiranyl-ciclohexano en éter ter.-butilmetílico y tolueno del Ejemplo 15 se añaden 100 mL de metanol y luego 101 mL de ácido clorhídrico concentrado. La reacción se agita a 25°C. Tras completarse la conversión, se añaden 1,0 L de agua y 101 g (1,2 mol) de hidrógeno-carbonato de sodio y se agita la mezcla intensamente. Después de filtrar, se separa la fase acuosa y se lava la fase orgánica tres veces con 800 mL de agua cada vez. El disolvente se separa por destilación a presión reducida y el residuo oleoso resultante se recoge en 450 mL de éter diisopropílico. La mezcla se agita a temperatura ambiente. El producto precipitado se separa por filtración y se lava con un poco de éter diisopropílico. Se obtiene 56% de *cis*-3S-(2-p-tolil-5-metiloxazol-4-ilmetoxi)-ciclohexan-1R-ol con un peso molecular de 301,39 (C₁₈H₂₃NO₃); MS (ESI): 302 [M + H]⁺.

Ejemplo 17a: Síntesis de 2-bromometil-6-metilbenzoato de metilo a partir de bromuro de 2-bromometil-6-metilbenzoilo

A 400 mL de metanol se añaden 200 g (240 mmol) de disolución de bromuro de 2-bromometil-6-metilbenzoilo (disolución al 35% en heptano). Después de agitar durante una hora a TA, se añaden 400 mL de n-heptano. La disolución se lava sucesivamente con 600 mL de disolución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y tres veces con 200 mL de agua cada vez. Luego se elimina completamente el disolvente a presión reducida. Se obtiene 98,8% de 2-bromometil-6-metilbenzoato de metilo en forma de un aceite incoloro con una pureza del 80% (incluido en el rendimiento) y con un peso molecular de 241,99 (C₁₀H₁₁BrO₂); MS (ESI): 243,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 17b: Síntesis de 2-bromometil-6-metilbenzoato de ter-butilo

A una mezcla de 15 mL de n-heptano y 25 mL de ter.-butanol se añaden 20 g (24 mmol) de disolución de bromuro de 2-bromometil-6-metilbenzoilo (disolución al 35% en heptano). Después de agitar durante una hora a 40°C se añaden 400 mL de n-heptano. La disolución se lava sucesivamente con 60 mL de disolución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y cuatro veces con 20 mL de agua cada vez. Luego se elimina completamente el disolvente a presión reducida. Cuando la conversión es cuantitativa se obtiene 2-bromometil-6-metilbenzoato de ter-butilo en forma de un aceite virtualmente incoloro con una pureza del 93% y con un peso molecular de 284,04 (C₁₃H₁₇BrO₂); MS (ESI): 302,1 [M + NH₄]⁺.

Ejemplo 17c: Síntesis de 2-bromometil-6-metilbenzoato de metilo

A 136 g (233 mmol) de disolución de bromuro de 2-bromometil-6-metilbenzoilo (disolución al 35% en heptano) se añaden, bajo enfriamiento con hielo, 24,2 g (221 mmol) de alcohol bencílico. Subsiguientemente la mezcla se deja agitar durante una hora a TA. Tras añadir 500 mL de éter ter.-butilmetílico se lava la disolución orgánica sucesivamente con 410 mL de disolución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y cuatro veces con 300 mL de agua cada vez. Subsiguientemente se elimina completamente el disolvente a presión reducida. Se obtienen 74 g de 2-bromometil-6-metilbenzoato de bencilo en forma de aceite incoloro con una pureza de 80%. El 2-bromometil-6-metilbenzoato de bencilo preparado de esta manera tiene un peso molecular de 318,02 (C₁₆H₁₅BrO₂); MS (ESI): 341,0 [M + Na]⁺.

Ejemplo 18a: Alquilación de *cis*-3S-(2-p-tolil-5-metiloxazol-4-ilmetoxi)-ciclohexan-1R-ol con 2-bromometil-6-metilbenzoato de metilo para dar 2-metil-6-[(1R,3S)-3-(5-metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexiloximetil]benzoato de metilo

Se disuelven 50 g (166 mmol) de *cis*-3S-(2-p-tolil-5-metil-oxazol-4-il-metoxi)-ciclohexan-1R-ol y 30 g (262 mmol) de ter.-butóxido de potasio en 500 mL de THF y la mezcla se agita durante 30 minutos a TA. Tras añadir 500 mL de éter ter.-butilmetílico se añade una disolución de 51 g (210 mmol) de 2-bromometil-6-metilbenzoato de metilo en 310 mL de éter ter.-butilmetílico. La reacción se agita durante 1 hora a temperaturas comprendidas entre 25°C y 30°C y se enfría rápidamente por la adición de 500 mL de ácido clorhídrico (0,5 molar). Tras separar la fase acuosa, la fase orgánica se lava tres veces con 300 mL de agua cada vez. Subsiguientemente se elimina completamente el disolvente a presión reducida. Se obtienen 74 g de 2-metil-6-[(1R,3S)-3-(5-metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexiloximetil]benzoato de metilo en forma de aceite ligeramente amarillo con una pureza de 79% y con

un peso molecular de 463,57 (C₂₈H₃₃NO₅); MS (ESI): 464,37 [M + H]⁺.

Ejemplo 18b: Alquilación de *cis*-3S-(2-p-tolil-5-metiloxazol-4-ilmetoxi)-ciclohexan-1R-ol con 2-bromometil-6-metilbenzoato de ter-butilo para dar 2-metil-6-[(1R,3S)-3-(5-metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexiloximetil]benzoato de ter-butilo

Se disuelven 100 g (332 mmol) de *cis*-3S-(2-p-tolil-5-metiloxazol-4-ilmetoxi)-ciclohexan-1R-ol y 60 g (524 mmol) de ter.-butóxido de potasio en 1,0 L de THF y la mezcla se agita durante 30 minutos a TA. Tras añadir 1 L de éter ter.-butilmetílico, se añade una disolución de 120 g (524 mmol) de 2-bromometil-6-metilbenzoato de metilo en 850 mL de éter ter.-butilmetílico. La reacción se agita durante 30 minutos a temperaturas de 40°C. Subsiguientemente, se lava la fase orgánica sucesivamente con 1,0 L de agua, 250 mL de ácido clorhídrico (0,5 molar) y cuatro veces con 500 mL de disolución acuosa de cloruro de sodio (al 1%) cada vez. Después de eliminar completamente el disolvente a presión reducida, se obtienen 195 g de 2-metil-6-[(1R,3S)-3-(5-metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoxi)-ciclohexiloximetil]benzoato de ter-butilo en forma de aceite amarillo con una pureza de 86%. El 2-metil-6-[(1R,3S)-3-(5-metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexiloximetil]benzoato de ter-butilo preparado de esta manera tiene un peso molecular de 505,65 (C₃₁H₃₉NO₅); MS (ESI): 506,39 [M + H]⁺.

Ejemplo 18c: Alquilación de *cis*-3S-(2-p-tolil-5-metiloxazol-4-ilmetoxi)-ciclohexan-1R-ol con 2-bromometil-6-metilbenzoato de butilo para dar 2-metil-6-[(1R,3S)-3-(5-metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexiloximetil]benzoato de bencilo

A una disolución de 30 g (100 mmol) de *cis*-3S-(2-p-tolil-5-metiloxazol-4-ilmetoxi)-ciclohexan-1R-ol en 300 mL de THF se añaden 18 g (157 mmol) de ter.-butóxido de potasio y la mezcla se agita durante 30 minutos a TA. Tras añadir 44,5 g (112 mmol) de 2-bromometil-6-metilbenzoato de butilo (al 80%), se agita la reacción durante 30 minutos a 30°C. Subsiguientemente, se vierte la reacción en una disolución de 15 mL de ácido clorhídrico (al 32%) en 300 mL de agua. Después de separar las fases, se concentra completamente la fase orgánica al vacío y el residuo se recoge en 500 mL de éter ter.-butilmetílico. La disolución se lava cuatro veces con 300 mL de agua cada vez. La disolución se elimina a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice. Con un rendimiento del 90% se obtiene 2-metil-6-[(1R,3S)-3-(5-metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexiloximetil]benzoato de bencilo en forma de un aceite amarillo con un peso molecular de 539,68 (C₃₄H₃₇NO₅); MS (ESI): 540,41 [M + H]⁺.

Ejemplo 19: Síntesis de ácido 2-metil-6-[(1R,3S)-3-(5-metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexiloximetil]benzoico por separación del éster

a: A partir de metil-6-[(1R,3S)-3-(5-metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoxi)-ciclohexiloximetil]-benzoato de metilo: se disuelven 97,1 g (165 mmol) de metil-6-[(1R,3S)-3-(5-metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexiloximetil]benzoato de metilo en una mezcla de 640 mL de isopropanol y 80 mL de agua. Se añaden en porciones 47,7 g (809 mmol) de hidróxido de potasio. La reacción se agita durante 24 horas a 95°C. Subsiguientemente, se elimina totalmente el disolvente a presión reducida y el residuo se recoge en 800 mL de éter ter.-butilmetílico y 800 mL de agua. La adición de ácido clorhídrico (2 M) acidifica la mezcla. Después de separar las fases, se lava la fase orgánica cuatro veces con 200 mL de agua cada vez. La fase orgánica se concentra a presión reducida y el residuo se agita con un poco de éter diisopropílico. Se filtra el sólido y se seca a presión reducida. Se obtiene ácido 2-metil-6-[(1R,3S)-3-(5-metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexiloximetil]benzoico con un rendimiento del 57% en forma de sólido cristalino.

b: a partir de metil-6-[(1R,3S)-3-(5-metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexiloximetil]-benzoato de bencilo: se disuelven 200 g (396 mmol) de metil-6-[(1R,3S)-3-(5-metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexiloximetil]benzoato de ter-butilo en n-heptano. Se añaden 300 g (2,6 mol) de ácido trifluoroacético. La reacción se agita durante 24 horas a TA y luego se evapora por completo. El residuo se recoge en 1,0 L de éter diisopropílico y se lava cuatro veces con 500 mL de aguacada vez. Subsiguientemente, se añade 1,0 L de agua y con la adición de disolución de hidróxido de sodio (4 M) se ajusta un pH básico. Después de separar las fases, se lava la fase orgánica dos veces con 400 mL de éter diisopropílico cada vez. Tras añadir 1,6 L de éter diisopropílico, se acidifica con ácido clorhídrico (2 M). La fase orgánica se lava cuatro veces con 500 mL de agua cada vez después de separar las fases y subsecuentemente se concentra hasta aproximadamente un tercio del volumen. Ácido 2-metil-6-[(1R,3S)-3-(5-metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoxi)-ciclohexiloximetil]-benzoico precipita en forma de un sólido cristalino y se separa por filtración. Tras secar a presión reducida, se obtiene ácido 2-metil-6-[(1R,3S)-3-(5-metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexiloximetil]benzoico con un rendimiento del 66%.

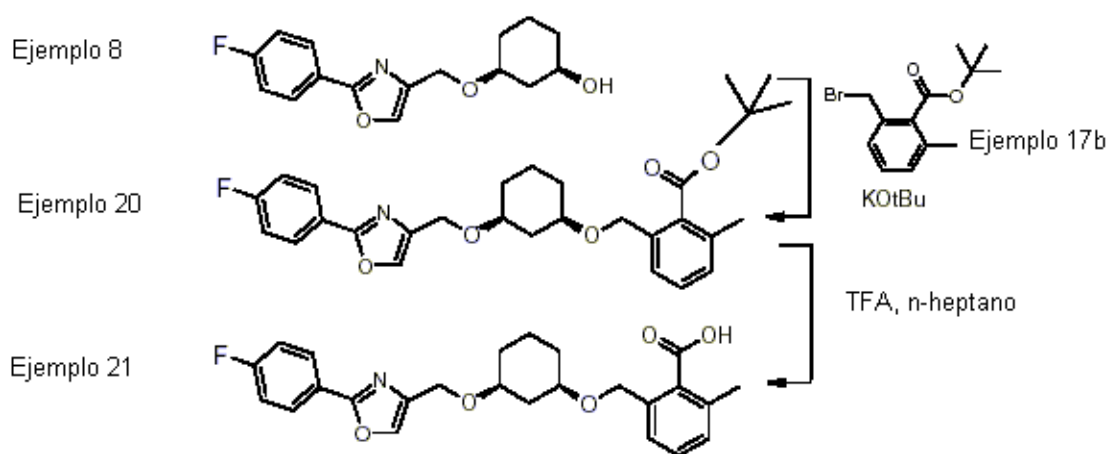
c: a partir de metil-6-[(1R,3S)-3-(5-metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexiloximetil]-benzoato de bencilo: se disuelven 15 g (27,8 mmol) de metil-6-[(1R,3S)-3-(5-metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexiloximetil]benzoato de bencilo en 300 mL de THF. Se añaden 700 mg de paladio sobre carbono (al 5%). Subsiguientemente, se hidrogena a presión normal y a TA, hasta que ya no se absorba más hidrógeno. La mezcla de reacción se filtra y la fase orgánica se concentra luego a presión reducida por completo. El residuo se recoge en 150 mL de éter ter.-butilmetílico, 150 mL de agua y 150 mL de disolución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio. Después de separar las fases, se lava la fase orgánica con 150 mL de éter ter.-butilmetílico.

Subsiguientemente se añaden 150 mL de éter diisopropílico y la mezcla se acidifica con ácido clorhídrico concentrado. Después de separar las fases, la fase orgánica se lava cuatro veces con 100 mL de agua cada vez y luego se concentra por completo a presión reducida. El residuo se agita con un poco de éter diisopropílico. Se filtra el sólido y se seca a presión reducida. Se obtiene ácido 2-metil-6-[(1R,3S)-3-(5-metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexiloximetil]benzoico con un rendimiento del 42% en forma de sólido cristalino.

El ácido 2-metil-6-[(1R,3S)-3-(5-metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoxi)-ciclohexiloximetil]-benzoico preparado según las distintas variantes tiene un peso molecular de 449,55 (C₂₇H₃₁NO₅); MS (ESI): 450,29 [M + H]⁺.

Los siguientes Ejemplos 20 a 21, así como el Esquema V muestran la síntesis de otro compuesto de la fórmula general (I).

Esquema 5



Ejemplo 20: Alquilación de *cis*-3S-(2-(4-fluorofenil)-oxazol-4-ilmetoxi)-ciclohexan-1R-ol con 2-bromometil-6-metilbenzoato de ter-butilo para dar *cis*-2-(3S-(2-(4-fluorofenil)-oxazol-4-ilmetoxi)-ciclohexil-1R-oximetil)-6-metilbenzoato de ter-butilo

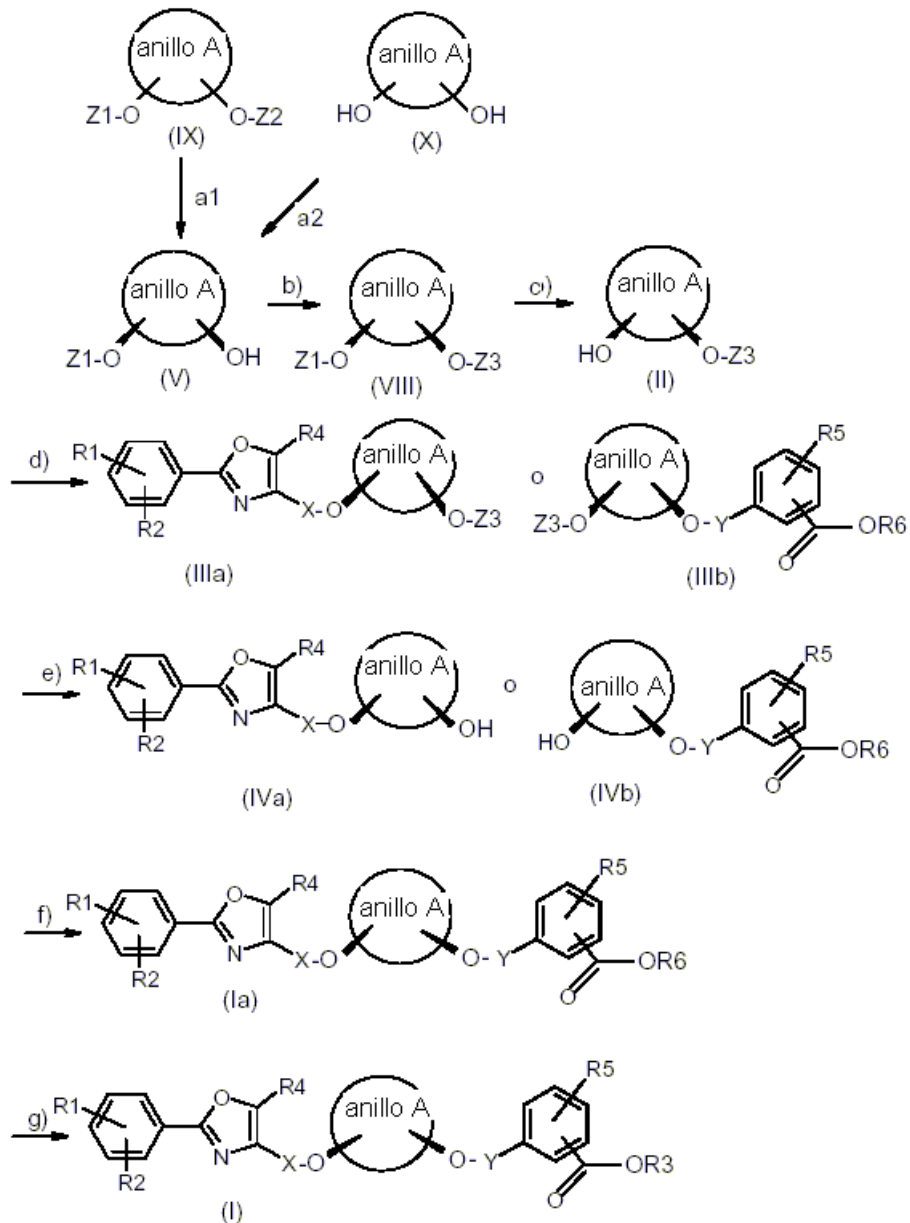
A una disolución de 5,1 g (17,5 mmol) de *cis*-3S-(2-(4-fluorofenil)-oxazol-4-ilmetoxi)-ciclohexan-1R-ol (Ejemplo 8) en 50 mL de THF se añaden 3,31 g (28 mmol) de ter.-butóxido de potasio. La mezcla se agita durante 30 minutos a TA. Se añaden 6,83 g (22,8 mmol) de 2-bromometil-6-metilbenzoato de ter-butilo (al 95%) (Ejemplo 17b). La reacción se agita durante 1 hora a TA. Se añaden 100 mL de agua y 17,5 mL de ácido clorhídrico (2 M). Después de separar las fases, la fase orgánica se lava cuatro veces con 100 mL de agua cada vez y se concentra por completo a presión reducida. Se obtienen 10,6 g de *cis*-2-(3S-(2-(4-fluorofenil)-oxazol-4-ilmetoxi)-ciclohexil-1R-oximetil)-6-metilbenzoato de ter-butilo en forma de aceite ligeramente amarillo con una pureza de 82%. El *cis*-2-(3S-(2-(4-fluorofenil)-oxazol-4-ilmetoxi)-ciclohexil-1R-oximetil)-6-metilbenzoato de ter-butilo obtenido de esta manera tiene un peso molecular de 495,59 (C₂₉H₃₄FNO₅); MS (ESI): 440,19 [M – ter.-butilo + H + H]⁺.

Ejemplo 21: Separación del éster ter-butílico de *cis*-2-(3S-(2-(4-fluorofenil)-oxazol-4-ilmetoxi)-ciclohexil-1R-oximetil)-6-metilbenzoato de ter-butilo para dar ácido *cis*-2-(3S-(2-(4-fluorofenil)-oxazol-4-ilmetoxi)-ciclohexil-1R-oximetil)-6-metilbenzoico

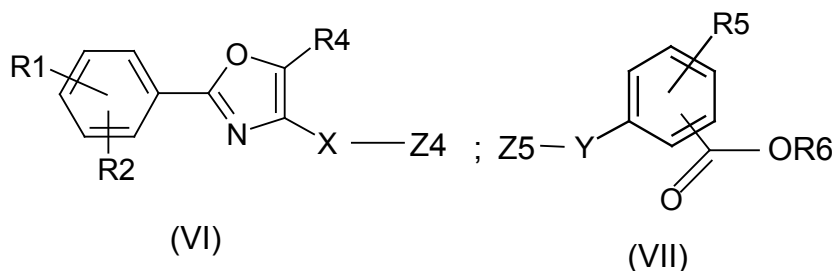
Se disuelven 10,6 g (17,5 mmol) de *cis*-2-(3S-(2-(4-fluorofenil)-oxazol-4-ilmetoxi)-ciclohexil-1R-oximetil)-6-metilbenzoato de ter-butilo (al 82%) en 20 mL de diclorometano. Tras añadir 10 mL (128 mmol) de ácido trifluoroacético, la reacción se agita durante 16 horas a TA. Subsiguientemente, se concentra la reacción completamente. El residuo se recoge en 100 mL de éter diisopropílico y se lava seis veces con 50 mL de agua cada vez. Subsiguientemente, se añaden 100 mL de agua y por adición de disolución de hidróxido de sodio (2 M) se establece un pH básico. Después de separar las fases, la fase orgánica se lava tres veces con 50 mL de éter diisopropílico cada vez. Luego se añaden 150 mL de éter diisopropílico y se acidifican con ácido clorhídrico (2 M). Después de separar las fases, la fase orgánica se lava tres veces con 50 mL de agua cada vez y luego se concentra por completo. El residuo se recrystaliza en éter diisopropílico. Se aíslan 2,9 g de ácido *cis*-2-(3S-(2-(4-fluorofenil)-oxazol-4-ilmetoxi)-ciclohexil-1R-oximetil)-6-metilbenzoico en forma de cristales. El ácido *cis*-2-(3S-(2-(4-fluorofenil)-oxazol-4-ilmetoxi)-ciclohexil-1R-oximetil)-6-metilbenzoico preparado de esta manera tiene un peso molecular de 439,48 (C₂₅H₂₆FNO₅); MS (ESI): 438,31 [M – H].

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento de preparación de un compuesto de la fórmula (I), que comprende las etapas de acuerdo con el siguiente esquema:



- 5 en el que en las distintas etapas
- a1) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula (IX) con agua para dar un compuesto de la fórmula (V) en presencia de la lipasa B de *Candida antarctica*, o
- 10 a2) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula (X) con al menos un donante de acilo para dar el compuesto (V) en presencia de la lipasa B de *Candida antarctica*,
- b) se hace reaccionar el compuesto (V) en presencia de un catalizador ácido con un compuesto que puede formar el grupo protector acetal o cetal Z3 estable a bases y lábil a ácidos, para dar el compuesto de la fórmula (VIII) y
- 15 c) se convierte el compuesto (VIII) en presencia de un nucleófilo en un compuesto de la fórmula (II),
- d) se hace reaccionar el compuesto (II) en presencia de una base B1 con un compuesto de la fórmula (VI) para dar un compuesto de la fórmula (IIIa) o con un compuesto de la fórmula (VII) para dar un compuesto de la fórmula (IIIb),



e) se convierte el compuesto (IIIa) en un compuesto de la fórmula (IVa) o el compuesto (IIIb) en un compuesto de la fórmula (IVb), en donde la reacción particular se realiza con un alcohol en presencia de un catalizador ácido,

f) se hace reaccionar el compuesto (IVa) con el compuesto (VII) o el compuesto (IVb) con el compuesto (VI) para dar un compuesto de la fórmula (Ia) en presencia de la base B1, y

g) si es apropiado, se hidroliza o hidrogenoliza el compuesto (Ia) para dar el compuesto (I), cuando R3 es H,

en donde los compuestos (IX) y (X) están presentes en cada caso como isómero cis puro o como mezclas cis/trans, y en donde las variables y los sustituyentes tienen, en cada caso, el siguiente significado:

anillo A es cicloalquilo C₃-C₈ o cicloalqueno C₃-C₈, en donde en los anillos cicloalquilo o cicloalqueno uno o más átomos de carbono pueden estar reemplazados por átomos de oxígeno,

R1, R2, R4 y R5 son, cada uno independientemente entre sí, H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CF₃, OCF₃, alquilo C₁-C₆ u -O-(alquilo C₁-C₆),

R3 es H, alquilo C₁-C₆ o bencilo, que pueden estar sustituidos opcionalmente con F, Cl, Br, OH, NO₂, CF₃, OCF₃, alquilo C₁-C₆ u -O-(alquilo C₁-C₆),

R6 es alquilo C₁-C₆ o bencilo, que pueden estar opcionalmente sustituidos con F, Cl, Br, OH, NO₂, CF₃, OCF₃, alquilo C₁-C₆ u -O-(alquilo C₁-C₆),

X es alquilo C₁-C₆, en donde en el grupo alquilo uno o más átomos de carbono pueden estar reemplazados por átomos de oxígeno,

Y es alquilo C₁-C₆, en donde en el grupo alquilo uno o más átomos de carbono pueden estar reemplazados por átomos de oxígeno,

Z1 y Z2 son, cada uno independientemente entre sí, un grupo protector estable a los ácidos,

Z3 es un grupo protector estable a la base y lábil a los ácidos,

Z4 y Z5 son, cada uno independientemente entre sí, un grupo lábil,

B1 es un alcoholato de metal alcalinotérreo terciario, un alcoholato de metal alcalino terciario, amida de metal alcalinotérreo, amida de metal alcalino, silazida de metal alcalinotérreo, silazida de metal alcalino o hidruro de metal alcalino.

2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto (IX) se prepara por
i) reacción del compuesto (X) con al menos un donante de acilo en presencia de una enzima que principalmente proporciona el isómero cis del compuesto (IX), y se separan los isómeros trans que se pueden formar como subproductos de los compuestos de la fórmula (V), o
ii) reacción del compuesto (X) con al menos un donante de acilo.

3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que Z1 y Z2 son cada uno -C(O)-CH₃ y/o Z3 es tetrahidropirano o metoxiisopropilo.

4. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, en el que:

anillo A es ciclohexilo, cicloheptilo, o ciclooctilo,

R1, R2, R4 y R5 son, cada uno independientemente entre sí, H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CF₃, -OCF₃, alquilo C₁-C₆ u O-alquilo C₁-C₆,

R3 es H o alquilo C₁-C₆ o bencilo,

X e Y son, cada uno independientemente entre sí, alquilo C₁-C₆.

5. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, en el que:

anillo A es ciclohexilo, en donde el sustituyente que contiene X y el sustituyente que contiene Y de la fórmula (I) están en posición cis-1,3 respecto del fragmento de ciclohexilo,

X e Y son metilo.

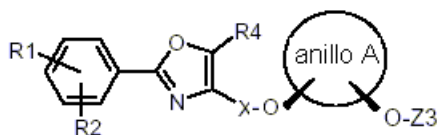
6. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, en el que

- a) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula (IX) en presencia de lipasa B de Candida antarctica con agua para dar un compuesto de la fórmula (V),
 b) se hace reaccionar el compuesto (V) en presencia de un catalizador ácido con un compuesto que puede formar el grupo protector acetal o cetal Z3 estable a bases y lábil a ácidos, para dar el compuesto de la fórmula (VIII) y
 c) se hace reaccionar el compuesto (VIII) en presencia de un nucleófilo para dar un compuesto de la fórmula (II),
 d) se hace reaccionar un compuesto (II) en presencia de una base B1 con un compuesto de la fórmula (VI) para dar un compuesto de la fórmula (IIIa),
 e) se hace reaccionar el compuesto (IIIa) para dar un compuesto de la fórmula (IVa), en donde la reacción con un alcohol se realiza en presencia de un catalizador ácido,
 f) se hace reaccionar el compuesto (IVa) con el compuesto (VII) para dar un compuesto de la fórmula (Ia) en presencia de la base B1, y
 g) eventualmente, se hidroliza o hidrogenoliza el compuesto (Ia) para dar el compuesto (I), cuando R3 es H, y

anillo A es ciclohexilo, en donde el sustituyente que contiene X y el sustituyente que contiene Y de la fórmula (I) están en la posición cis-1,3 respecto del fragmento de ciclohexilo y el átomo de carbono del anillo A, que está sustituido con el sustituyente que contiene Y, presenta configuración R.

7. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque el compuesto (I) está presente con una pureza enantiomérica superior al 99%.

8. Compuesto de la fórmula general (IIIa)



(IIIa),

en la que significan:

R1, R2, R4 son, cada uno independientemente entre sí, H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CF₃, OCF₃, alquilo C₁-C₆ u -O-(alquilo C₁-C₆),

X es alquilo C₁-C₆, en donde en el grupo alquilo uno o más átomos de carbono pueden estar reemplazados por átomos de oxígeno,

anillo A es cicloalquilo C₃-C₈ o cicloalqueno C₃-C₈, en donde en los anillos cicloalquilo o cicloalqueno uno o más átomos de carbono pueden estar reemplazados por átomos de oxígeno,

Z3 es un grupo protector acetal o cetal estable a bases y lábil a ácidos.

9. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en el que en la fórmula (IIIa):

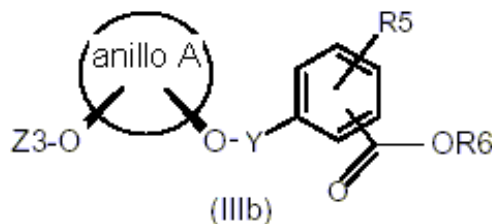
anillo A es ciclohexilo, en donde el sustituyente que contiene X y el sustituyente que contiene Z3 están en la posición cis-1,3 respecto del fragmento del ciclohexilo,

R1, R2 y R4 son, cada uno independientemente entre sí, H, F, Cl, alquilo C₁-C₃ u -O-(alquilo C₁-C₃),

Z3 es tetrahidropiraniolo,

X es metilo.

10. Compuesto de la fórmula (IIIb)



(IIIb)

en la que significan:

R5 es, cada uno independientemente, H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CF₃, OCF₃, alquilo C₁-C₆ u -O-(alquilo C₁-C₆),

R6 es alquilo C₁-C₆ o bencilo, que puede estar eventualmente sustituido con F, Cl, Br, OH, NO₂, CF₃, OCF₃, alquilo C₁-C₆ u -O-(alquilo C₁-C₆),

Y es alquilo C₁-C₆, en donde en el grupo alquilo uno o más átomos de

carbono pueden estar reemplazados por átomos de oxígeno,
 anillo A es cicloalquilo C₃-C₈ o cicloalquenilo C₃-C₈, en donde en los anillos
 cicloalquilo o cicloalquenilo uno o más átomos de carbono pueden estar
 reemplazados por átomos de oxígeno,
 Z3 es un grupo protector acetal o cetal estable a bases y lábil a ácidos.

5

11. Compuesto de la fórmula (VIII)



(VIII)

10

en la que significan:

anillo A es es ciclohexilo, en donde el sustituyente que contiene Z1 y el sustituyente que contiene Z3
 están en la posición cis-1,3 respecto del fragmento del ciclohexilo,
 Z1 es -C(O)CH₃,
 Z3 es tetrahidropiraniilo.