

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 374 096**

51 Int. Cl.:
C07D 307/32 (2006.01)
C07C 47/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06762514 .5**
- 96 Fecha de presentación: **10.07.2006**
- 97 Número de publicación de la solicitud: **1904469**
- 97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.04.2008**

54 Título: **NUEVOS DERIVADOS DE PIROCATEQUINA.**

30 Prioridad:
11.07.2005 EP 05014950

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
13.02.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
13.02.2012

73 Titular/es:
**NOVARTIS AG
LICHTSTRASSE 35
4056 BASEL, CH**

72 Inventor/es:
**SEDELMEIER, Gottfried;
NEBEL, Kurt;
VEENSTRA, Siem, Jacob y
ZERGENYI, Janos**

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

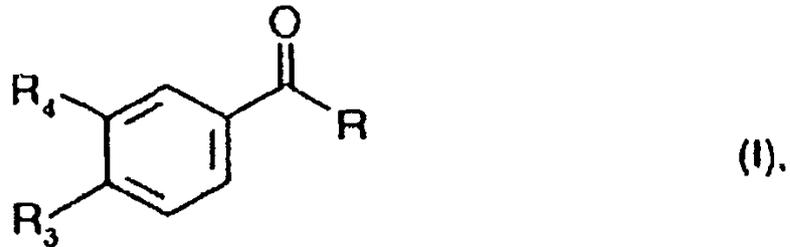
ES 2 374 096 T3

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

DESCRIPCIÓN

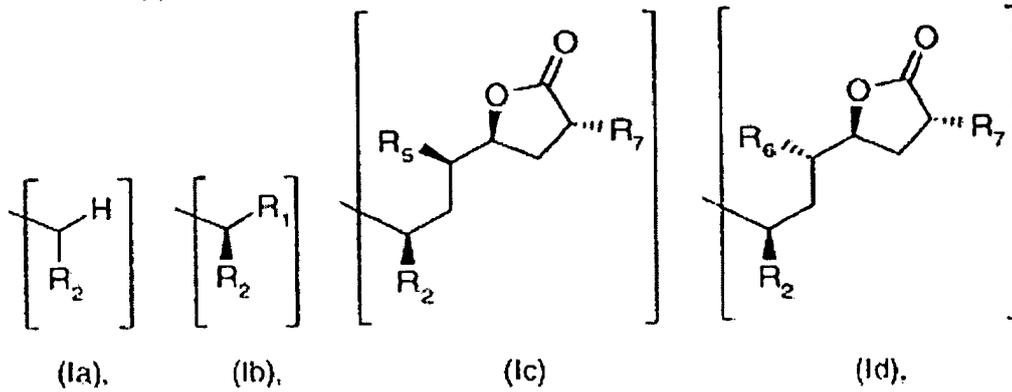
Nuevos derivados de pirocatequina

La invención se relaciona con nuevos compuestos de fórmula I



5 en donde

R es un grupo de fórmulas Ia, Ib, Ic o Id

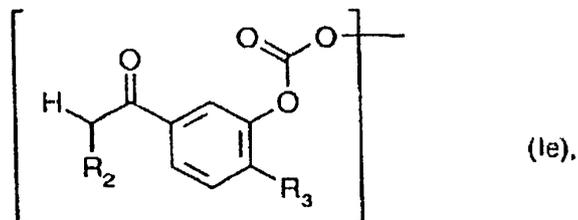


R₁ es un 4-halogenbut-2-enilo,

R₂ es un alquilo C₁-C₇ o cicloalquilo,

10 R₃ es un alcoxi C₁-C₇,

R₄ es un alcoxi C₁-C₇ - alcoxi C₁-C₇, o donde R es un grupo de fórmula (Ia), es un hidroxilo, hidroxilo alcoxi C₁-C₇ o un grupo de fórmula Ie



R₅ es un hidroxilo esterificado, reactivo como se define en la reivindicación 1,

15 R₆ es un azido y

R₇ es un alquilo C₁-C₇, alqueno C₁-C₇, cicloalquilo o aril-alquilo C₁-C₇.

y sus sales, un proceso para su preparación y su uso como intermedios en la producción de ingredientes activos para medicamentos.

Un halobut-2-enilo es, por ejemplo, 4-bromobut-2-enilo o 4-clorobut-2-enilo, especialmente 4-bromobut-2-enilo.

5 El cicloalquilo tiene, por ejemplo, de 3 a 8, preferiblemente 3 miembros en el anillo, y significa principalmente ciclopropilo, o también ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

El hidroxilo esterificado reactivo es un halógeno o alcanosulfonilo C_1-C_7 , halógeno-alcanosulfonilo C_1-C_7 , o bencenosulfonilo o naftalenosulfonilo, ya sea sustituido o no sustituido por un alquilo C_1-C_7 , halógeno y/o nitro.

Anteriormente y en lo sucesivo, por radicales C_1-C_7 y compuestos se entiende, por ejemplo, aquellos radicales y compuestos que tienen hasta e incluyendo 7, preferiblemente hasta e incluyendo 4 átomos de carbono (átomos-C).

10 Halógeno es, por ejemplo, un halógeno con un número atómico de 19 a 35, tal como cloro o en particular bromo.

El halógeno-alcanosulfonilo C_1-C_7 es, por ejemplo, un polihalógeno-alcanosulfonilo C_1-C_4 , tal como trifluorometanosulfonilo.

El alcanosulfonilo C_1-C_7 es, por ejemplo un alcanosulfonilo C_1-C_4 , tal como metanosulfonilo, etanosulfonilo, propanosulfonilo o butanosulfonilo.

15 El alqueno C_1-C_7 puede ser de cadena lineal o ramificada y es por ejemplo un alqueno C_2-C_4 correspondiente, tal como alilo.

El alquenosulfonilo C_1-C_7 es, por ejemplo alquenosulfonilo C_2-C_4 , tal como etenosulfonilo.

20 El alquilo C_1-C_7 puede ser de cadena lineal o ramificada y es, por ejemplo, alquilo C_1-C_7 correspondiente, especialmente alquilo C_1-C_4 , tal como grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo secundario, butilo terciario o un grupo pentilo, hexilo o heptilo. El alquilo inferior R_2 o R_5 es, por ejemplo, metilo o en particular un alquilo C_3-C_7 ramificado, tal como propilo.

El alcoxi C_1-C_7 es, por ejemplo, alcoxi C_1-C_7 , preferiblemente alcoxi C_1-C_4 , tal como metoxi, etoxi, propiloxi, isopropiloxi, butiloxi, isobutiloxi, butiloxi secundario, butiloxi terciario, pentiloxi o un grupo hexiloxi o heptiloxi.

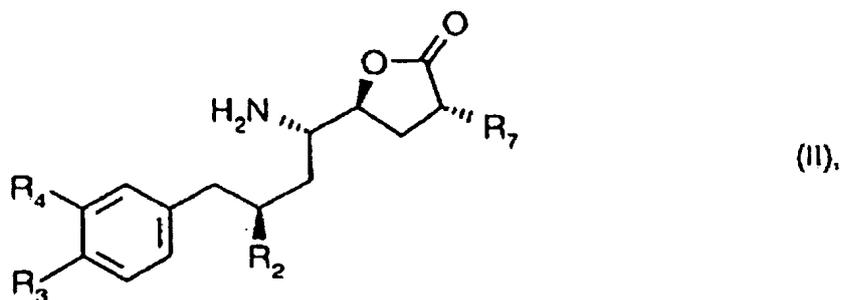
25 El hidroxil-alcoxi C_1-C_7 es, por ejemplo, un hidroxil-alcoxi C_2-C_4 , tal como 2-hidroxietoxi, 3-hidroxipropiloxi o 4-hidroxibutiloxi, especialmente 3-hidroxipropiloxi o 4-hidroxibutiloxi.

El alcoxi C_1-C_7 -alcoxi C_1-C_7 es, por ejemplo, un alcoxi C_1-C_4 -alcoxi C_2-C_4 , tal como 2-metoxi-, 2-etoxi- o 2-propiloxietoxi, 3-metoxi- o 3-etoxipropiloxi o 4-metoxibutiloxi, especialmente 3-metoxipropiloxi o 4-metoxibutiloxi.

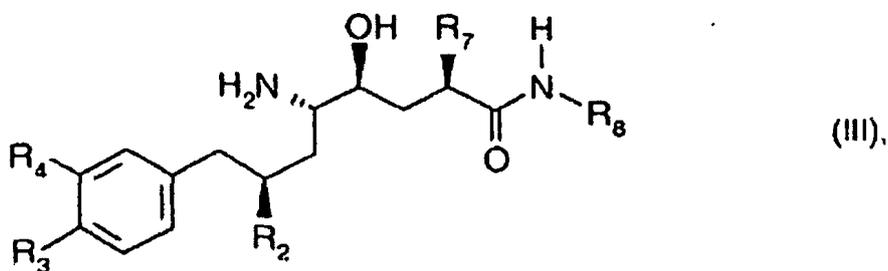
El fenil alquilo C_1-C_7 es, por ejemplo, un fenil-alquilo C_1-C_4 , preferiblemente 1-fenil-alquilo C_1-C_4 , tal como bencilo o 1-feniletilo.

30 Las sales son especialmente sales fenolato de los compuestos de fórmula I, en donde R_4 es un hidroxilo con bases apropiadas, tales como sales de metales derivadas de metales del grupo Ia, Ib, IIa y IIb de la tabla periódica de los elementos, por ejemplo sales de metales alcalinos, especialmente sales de litio, sodio o potasio, sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo sales de magnesio o calcio, también las sales de zinc.

35 La invención se basó en el problema de desarrollo de un método mejorado de obtención de los compuestos de fórmula II

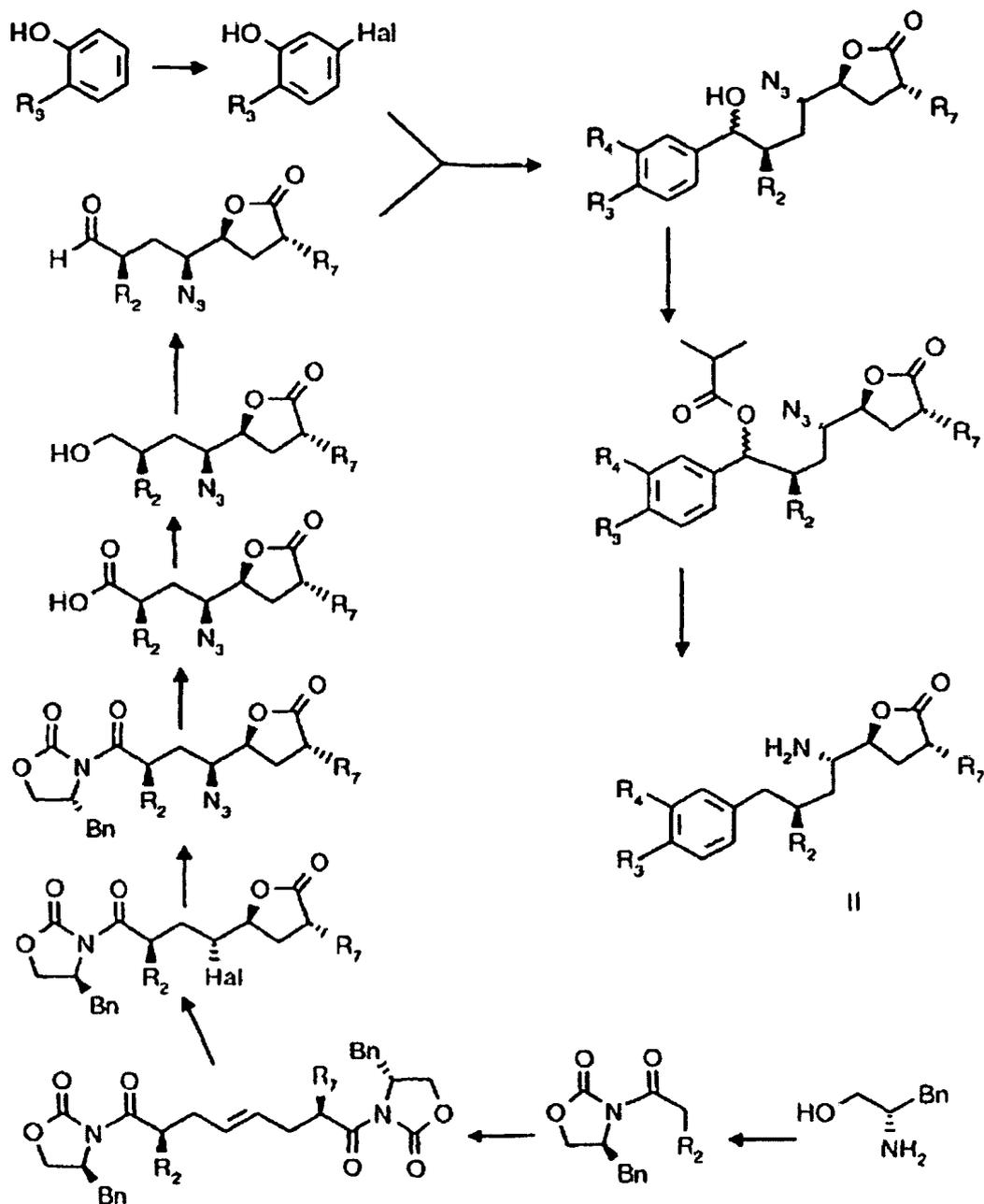


5 en donde R_2 , R_3 y R_7 tienen los significados indicados, y R_4 significa un alcoxi C_1-C_7 -alcoxi inferior, los cuales son intermedios valiosos para la producción de ingredientes activos para medicamentos. Por ejemplo, los compuestos de fórmula II de acuerdo con EP-678503, se utilizan como intermedios preferidos para la producción de compuestos de fórmula



10 en donde R_2 , R_3 , R_4 y R_7 tienen los significados indicados, R_4 significa alcoxi C_1-C_7 -alcoxi inferior, y R_8 significa alquilo C_1-C_7 , cicloalquilo, opcionalmente hidroxi alquilo C_1-C_7 alifáticamente esterificado o eterificado, opcionalmente N-alcanoilado C_1-C_7 , N-mono- o N,N-dialquilado C_1-C_7 amino alquilo C_1-C_7 , o amino alquilo C_1-C_7 N,N-disustituido por un alquileo C_1-C_7 , hidroxi-, alcoxi C_1-C_7 o alcanoiloxi C_1-C_7 alquileo C_1-C_7 , opcionalmente N'-alcanoilado C_1-C_7 o N'-alquilado C_1-C_7 aza alquileo C_1-C_7 , oxa alquileo C_1-C_7 o opcionalmente S-oxidado tialquileno C_1-C_7 ; opcionalmente carboxi alquilo C_1-C_7 esterificado o amidado, opcionalmente dicarboxi alquilo C_1-C_7 esterificado o amidado, opcionalmente carboxi (hidroxi) alquilo C_1-C_7 esterificado o amidado, opcionalmente carboxicicloalquilo alquilo C_1-C_7 esterificado o amidado, ciano alquilo C_1-C_7 , alcanosulfonilo C_1-C_7 alquilo C_1-C_7 , 15 opcionalmente N-mono- o N,N-di- alquilado C_1-C_7 tiacarbamoil alquilo C_1-C_7 , opcionalmente N-mono o N,N-di- alquilado C_1-C_7 sulfamoil alquilo C_1-C_7 ; o un radical heteroarilo que se une mediante un átomo de C y opcionalmente se hidrata y/o es oxo-sustituido; o un alquilo C_1-C_7 que es sustituido por un radical heteroarilo que se une mediante un átomo de C y opcionalmente se hidrata y/o es oxo-sustituido, y sus sales.

20 Los intermedios de fórmula II, en la actualidad se preparan en una síntesis de cuatro etapas a partir de 2- alcoxi fenoles C_1-C_7 por un lado y fenilo alaninol por otro lado, de acuerdo con el siguiente esquema.



5 En una escala técnica, la producción de estos materiales iniciales y su posterior procesamiento a los intermedios II es extremadamente compleja, técnica y, desde un punto de vista seguro, difícil de controlar, y costosa. Por consiguiente existía una necesidad urgente de un proceso alternativo mejorado y técnicamente practicable para la producción de compuestos de fórmula II. Berlin et al., *Tetrahedron*, Vol. 20, No. 11, 1964, 2709-2716, revela procedimientos sintéticos para la condensación de arendiols con fenilo fosfónico dicloruro.

Arnoldi et al., *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, Vol. 34, No. 2, 1986, 339-344, revela varios 2-fenilo benzodioxanos.

10 Verther et al., *Journal of Chemical Engineering Data*, American Chemical Society, US, Vol. 9, No. 3, 1964, 403-404, revela la síntesis de 3-hidroxi-4-metoxi butirofenona.

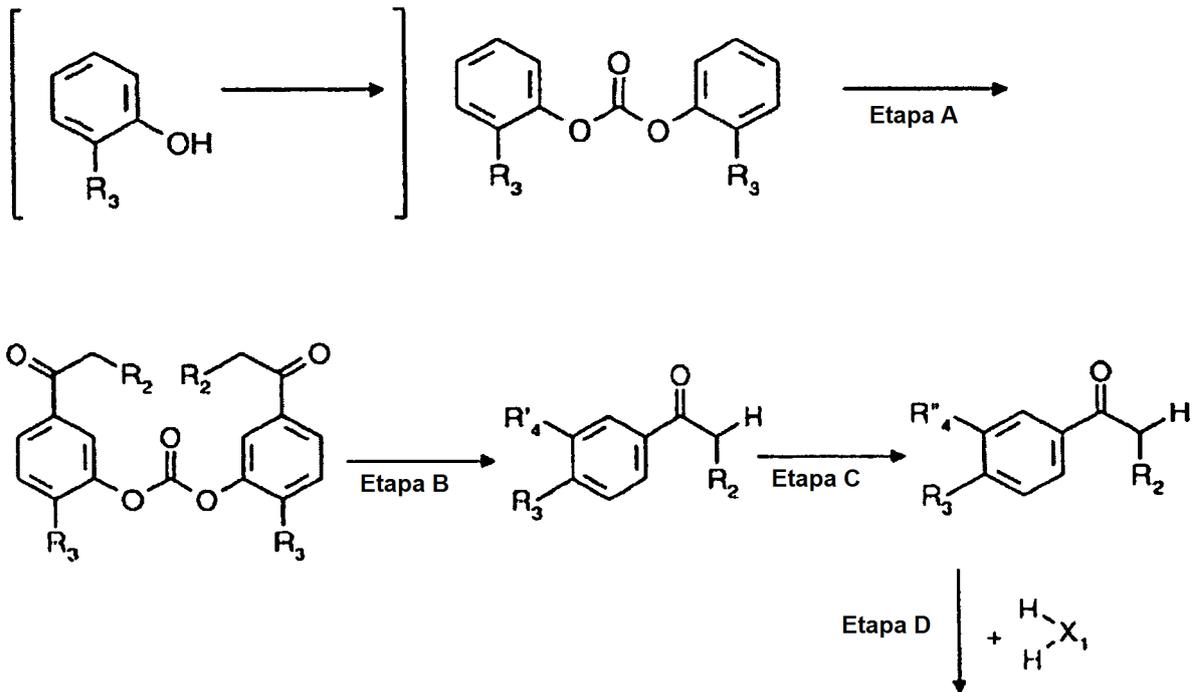
Forrest et al. *Canadian Journal of Chemistry*, Vol. 52, No. 22, 1974, 3784-3786, revela estudios sobre la división del anillo metileno dioxi de la reacción de Grignard de 3,4-metileno dioxibenzonitrilo.

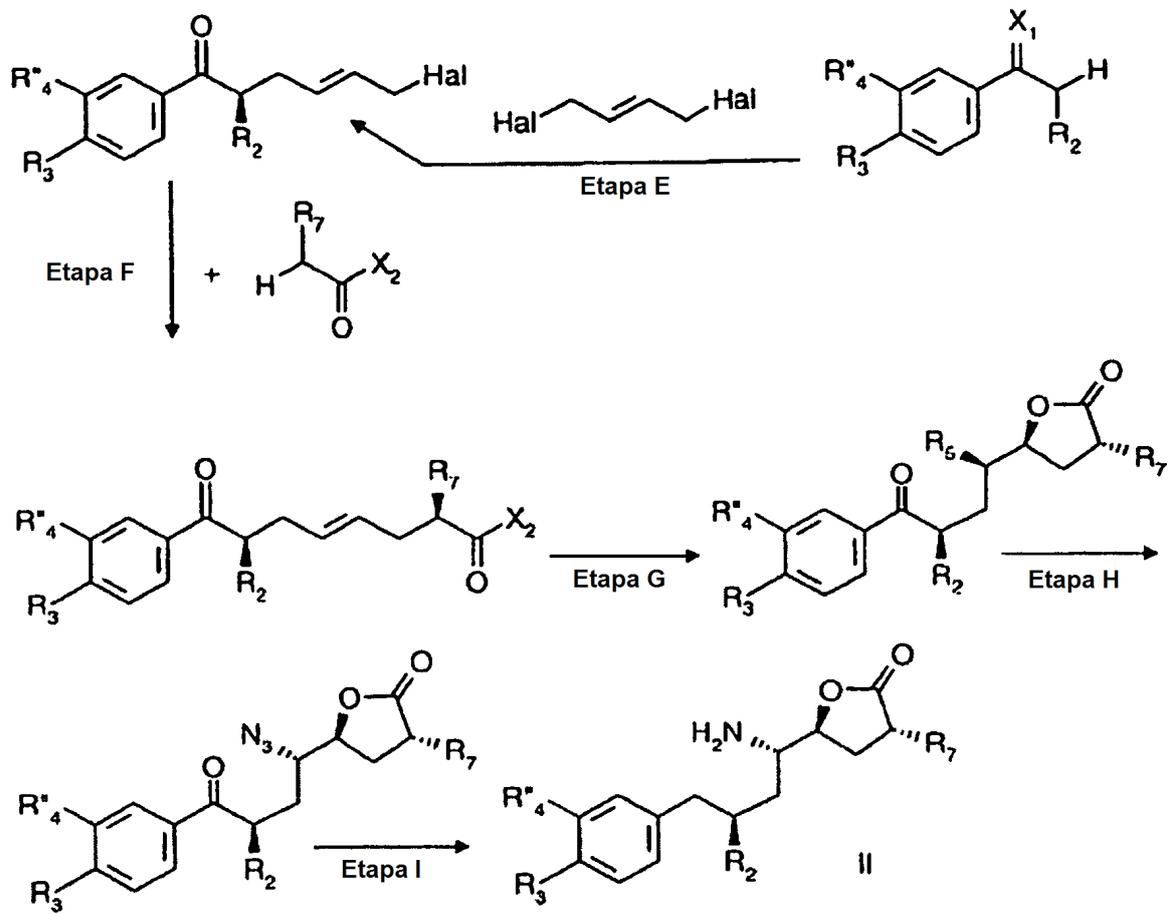
WO 02/02508 y WO 02/08172 revelan los compuestos farmacéuticamente activos.

5 La solución al problema de acuerdo con la invención se basa en la consideración de que en lugar de halogenado, es más ventajoso utilizar 2- alcoxi fenoles C₁-C₇ acilados, que ya contienen parte de la cadena lateral, y se basa en el sorprendente descubrimiento de que la acilación de 2,2'-di alcoxi C₁-C₇ difenilcarbonatos se lleva a cabo con alta selectividad en posición-p a los alcoxi grupos C₁-C₇. El proceso de acuerdo con la invención utiliza métodos que se pueden realizar más fácilmente en una escala técnica y son menos problemáticos a partir de un punto de vista seguro y ecológico, que el proceso conocido.

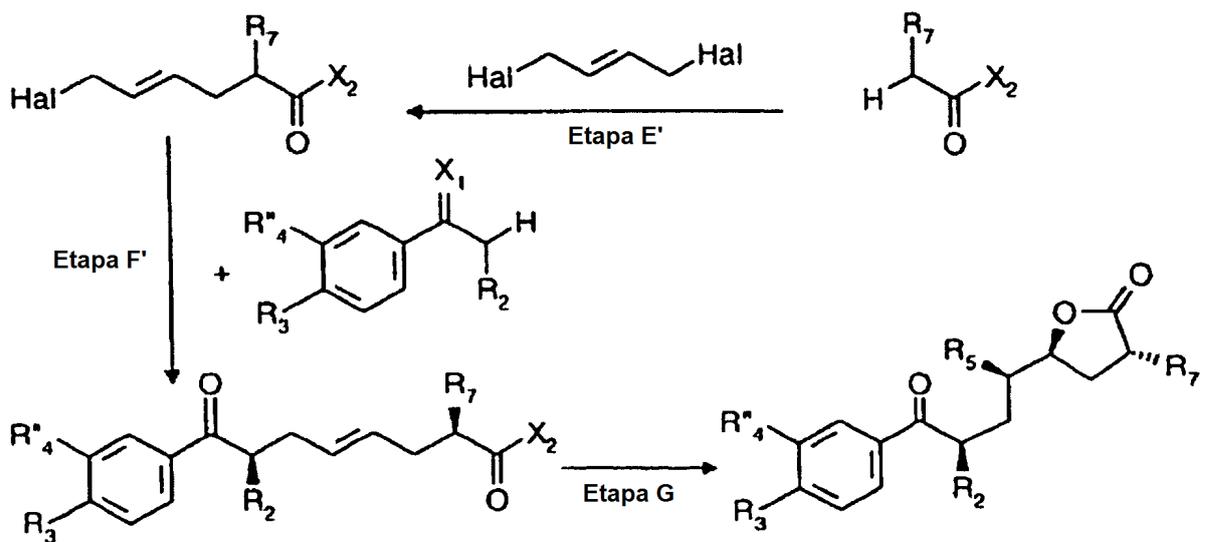
En consecuencia, la presente invención proporciona el objeto de la reivindicación 1 a 6.

10 La solución, de acuerdo con la invención, al problema de producción de los intermedios II, se clarifica mediante el siguiente esquema de reacción.





En una variación de esta secuencia de reacción, las etapas E y F también se pueden intercambiar mediante la reacción del 1,4-dihalogeno-but-2-eno de acuerdo con el esquema de reacción



en primer lugar con la amida quiral y luego con la cetimina quiral que se obtiene de acuerdo con las etapas D+E.

En los esquemas de reacción descritos, R¹ significa hidroxi alcoxi C₁-C₇, R² significa alcoxi C₁-C₇ alcoxi C₁-C₇, X₁ significa los derivados del grupo imino de una amina primaria quiral que es habitual para el propósito de síntesis estereoselectiva, tal como (S)-1-feniletilamina o (S)-2-amino-1-metoxi-3-fenilpropano, y X₂ significa un grupo amino quiral, amido o uretano que es habitual para el propósito de síntesis estereoselectiva, o un grupo de alcohol quiral. Los compuestos que contienen los grupos de esta clase son, por ejemplo, pseudoefedrina, 4(S)-bencil-2-oxo-oxazolidina, alcanfor sultama, borneol, (S,S)- o (R,R)-2-aminofenilpropanodiol medianamente protegido, mentol, 8-fenilmentol, pantolactona y similares.

Además de los compuestos de fórmula I, preparados de acuerdo con la invención, la invención también se relaciona con las etapas A, B, C, D+E, F+G o F'+F'+G y H para su producción, y el proceso completo, que comprende estas etapas, para la producción de los compuestos de fórmula I, en donde R es un grupo de fórmulas Ic y Id, R₂ es un alquilo C₁-C₇ o cicloalquilo, R₃ es un alcoxi C₁-C₇, R₄ es un alcoxi C₁-C₇ alcoxi C₁-C₇, R₅ es un reactivo hidroxilo esterificado como se define en la reivindicación 1, especialmente halógeno, R₆ es un azido y R₇ es un alquilo C₁-C₇, alqueno C₁-C₇, cicloalquilo o aril-alquilo C₁-C₇.

Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos de fórmula I, para la producción de intermedios de fórmula II, con el fin de producir ingredientes activos para medicamentos, de fórmula III, descritos en EP-678503.

La invención se relaciona principalmente con los compuestos de fórmula I, en donde

R ilustra un grupo de fórmulas Ia, Ib, Ic o Id,

R₁ es un 4-halogenbut-2-enilo,

R₂ es un alquilo C₁-C₇ o cicloalquilo de 3- a 8-miembros,

R₃ es un alcoxi C₁-C₇,

R₄ ilustra un alcoxi C₁-C₇ alcoxi C₁-C₇, o donde R es un grupo de fórmula (Ia), es un hidroxi, hidroxi alcoxi C₁-C₇ o un grupo de fórmula Ie.

R₅ es un halógeno o sulfonilo, tal como alcanosulfonilo C₁-C₇, halógeno alcanosulfonilo C₁-C₇, alcanosulfonilo C₁-C₇;

o benceno sulfonilo o naftaleno sulfonilo, que es sustituido o no sustituido por un alquilo C₁-C₇, halógeno y/o nitro.

R₆ es un azido y

R₇ es un alquilo C₁-C₇, alqueno C₁-C₇, cicloalquilo de 3- a 8-miembros, o fenil alquilo C₁-C₇, el cual es sustituido o no sustituido en la fracción fenilo por un alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇, halógeno y/o nitro, y sus sales, un proceso para su preparación y su uso como intermedios en la producción de ingredientes activos para medicamentos.

La invención preferiblemente se relaciona con los compuestos de fórmula I, en donde

R ilustra un grupo de fórmulas Ia, Ib, Ic o Id,

R₁ es un 4-halogenbut-2-enilo,

R₂ es un alquilo C₃-C₇ ramificado, tal como propilo,

R₃ es un alcoxi C₁-C₄, tal como metoxi,

R₄ es un alcoxi C₁-C₄-alcoxi C₂-C₄, tal como 3-metoxipropilo, o donde R es un grupo de fórmula (Ia), es un hidroxi, hidroxi-alcoxi C₂-C₄, tal como 3-hidroxipropilo, o un grupo de fórmula Ie,

R₅ es un halógeno de números atómicos hasta e incluyendo 35, tal como bromo,

R₆ es un azido o amino y

R₇ es un alquilo C₃-C₇ ramificado, tal como propilo,

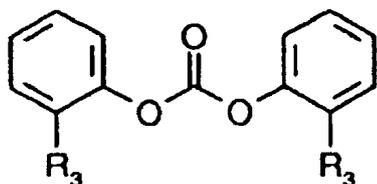
y sus sales, un proceso para su preparación y su uso como intermedios en la producción de ingredientes activos para medicamentos.

5 La invención se relaciona específicamente con los compuestos de fórmula I y sus sales mencionadas en los ejemplos, los procesos para su preparación, y su uso como intermedios de producción de los ingredientes activos para medicamentos.

El proceso de acuerdo con la invención para la preparación de los compuestos de fórmula I, se caracteriza porque

a) con el fin de producir los compuestos de fórmula I, en donde R es un grupo de fórmula Ia, R₂ es un alquilo C₁-C₇ o cicloalquilo, R₃ es un alcoxi C₁-C₇ y R₄ es un grupo de fórmula Ie,

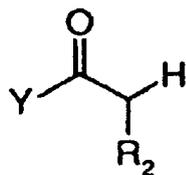
un compuesto de fórmula IV



(IV),

10

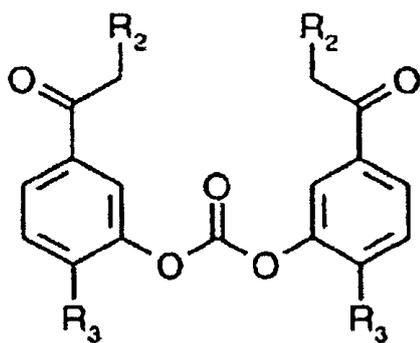
en donde R₃ tiene el significado anterior, se condensa con un compuesto de fórmula V



(V),

en donde R₂ tiene el significado anterior y Y es un grupo hidroxí esterificado reactivo,

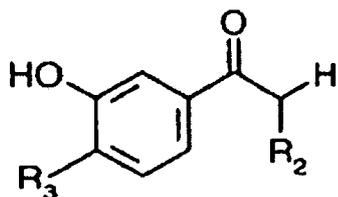
15 b) con el fin de producir un compuesto de fórmula I, en donde R es un grupo de fórmula Ia, R₂ es un alquilo C₁-C₇ o cicloalquilo, R₃ es un alcoxi C₁-C₇ y R₄ es un hidroxí, un compuesto de fórmula VI,



(VI),

en donde R₂ y R₃ tienen los significados anteriores, experimenta solvolisis para formar los compuestos correspondientes de fórmula I, en donde R₄ es un hidroxí,

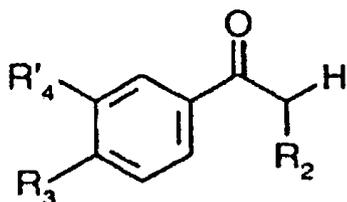
20 c) con el fin de producir un compuesto de fórmula I, en donde R es un grupo de fórmula Ia, R₂ es un alquilo C₁-C₇ o cicloalquilo, R₃ es un alcoxi C₁-C₇ y R₄ es un hidroxí alcoxi C₁-C₇ R'₄, en un compuesto de fórmula VII,



(VII),

en donde R_2 y R_3 tienen los significados anteriores, el grupo hidroxilo se convierte en hidroxilo alcoxi C_{1-7} R'_4 ,

d) con el fin de producir un compuesto de fórmula I, en donde R es un grupo de fórmula Ia, R_2 es un alquilo C_{1-7} o cicloalquilo, R_3 es un alcoxi C_{1-7} y R_4 es un alcoxi C_{1-7} -alcoxi C_{1-7} R''_4 , en un compuesto de fórmula VIII,



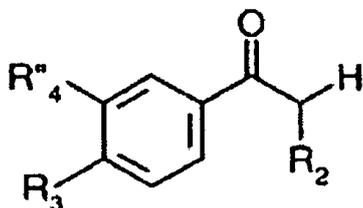
(VIII),

5

en donde R_2 y R_3 tienen los significados anteriores y R'_4 es un hidroxilo alcoxi C_{1-7} , el grupo hidroxilo alcoxi C_{1-7} se convierte en alcoxi C_{1-7} -alcoxi C_{1-7} R''_4 ,

e) con el fin de producir los compuestos de fórmula I, en donde R es un grupo de fórmula Ib, R_1 es un 4-halógeno-but-2-enilo, R_2 es un alquilo C_{1-7} o cicloalquilo, R_3 es un alcoxi C_{1-7} y R_4 es un alcoxi C_{1-7} -alcoxi C_{1-7} R''_4 , un compuesto de fórmula IX

10

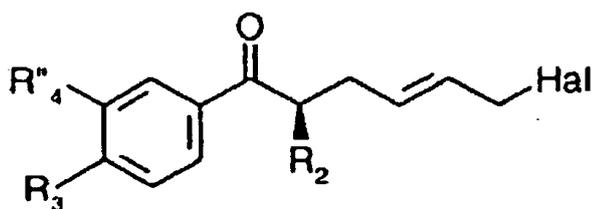


(IX),

en donde R_2 , R_3 y R''_4 tienen los significados anteriores, se hace reaccionar en primer lugar con una amina primaria quiral que es habitual para el propósito de síntesis estereoselectiva, y luego con un 1,4-dihalogen-but-2-eno,

f) con el fin de producir los compuestos de fórmula I, en donde R es un grupo de fórmula Ic, R_2 es un alquilo C_{1-7} o cicloalquilo, R_3 es un alcoxi C_{1-7} , R_4 es un alcoxi C_{1-7} -alcoxi C_{1-7} R''_4 , R_5 es un reactivo hidroxilo esterificado como se define en la reivindicación 1 y R_7 es un alquilo C_{1-7} , alqueno C_{1-7} , cicloalquilo o aril-alquilo C_{1-7} , un compuesto de fórmula X,

15



(X),

en donde R_2 , R_3 y R''_4 tienen los significados anteriores, y Hal es halógeno, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula XI

20



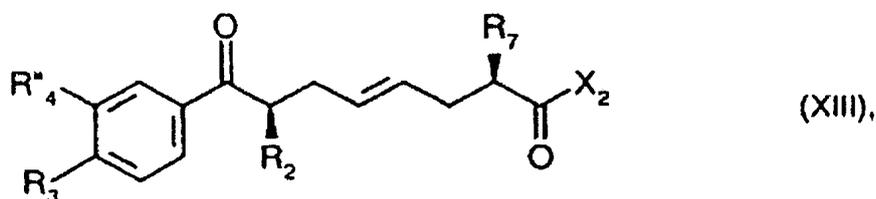
5 en el cual R₇ tiene el significado indicado y X₂ es un grupo amino quiral, amido o uretano, que es habitual para el propósito de síntesis estereoselectiva, o es un grupo alcohol quiral; o un 1,4-dihalogen-but-2-eno se hace reaccionar en primer lugar con un compuesto de fórmula XI y luego con el producto de reacción de la reacción de un compuesto de fórmula IX



con una amina primaria quiral de fórmula XII, que es habitual para el propósito de síntesis estereoselectiva,

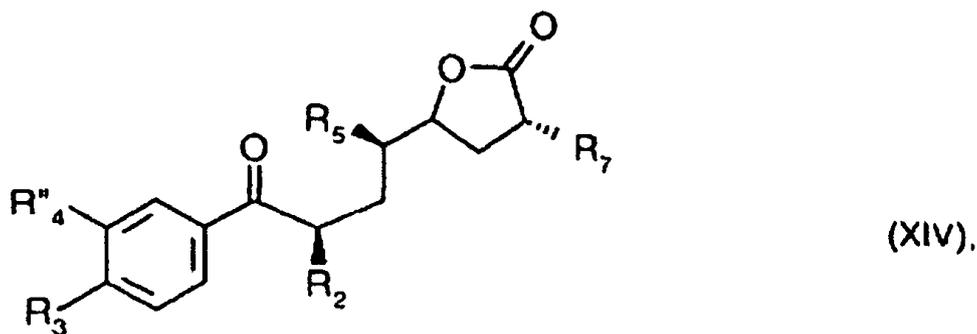


y el producto de reacción de fórmula XIII



10 se condensa vía intramolecular con lactonización para formar los compuestos correspondientes de fórmula I, en donde R es un grupo de fórmula Ic y R₅ es un halógeno, y si se desea, el halógeno R₅ se convierte de forma estereoselectiva en otro grupo hidroxí eterificado reactivo R₅, y/o

15 g) con el fin de producir los compuestos de fórmula I, en donde R es un grupo de fórmula Id, R₂ es un alquilo C₁-C₇ o cicloalquilo, R₃ es un alcoxi C₁-C₇, R₄ es un alcoxi C₁-C₇, R₄' es un alcoxi C₁-C₇, R₆ es un azido y R₇ es un alquilo C₁-C₇, alqueno C₁-C₇, cicloalquilo o aril-alquilo C₁-C₇, en un compuesto de fórmula XIV



en donde R_2 , R_3 , R'_4 y R_7 tienen los significados anteriores, y R_5 es un hidroxilo esterificado reactivo como se define en la reivindicación 1, el hidroxilo esterificado reactivo R_5 se reemplaza de forma estereoespecífica por un azido, y si se desea, un compuesto libre que se obtiene de acuerdo con el método se convierte en una sal, o una sal que se obtiene de acuerdo con el método se convierte en el compuesto libre o en otra sal.

5 En las sustancias iniciales de fórmula de acuerdo con una variante del proceso a), hidroxilo esterificado reactivo significa, por ejemplo, hidroxilo que es esterificado con un ácido hidrogenado o un ácido sulfónico orgánico, tal como halógeno, especialmente cloro, o alcano sulfoxilo inferior opcionalmente halogenado, tal como metano sulfoxilo o trifluorometano sulfoxilo. La reacción de los compuestos de fórmulas IV y V se realiza de una manera usual, preferiblemente en la presencia de un agente de condensación ácido, por ejemplo un ácido de Lewis, especialmente
10 tricloruro de aluminio, ventajosamente en un solvente inerte, tal como un hidrocarburo halogenado, tal como cloruro de metileno, si es necesario mientras que se enfría, preferiblemente en un rango de temperatura de aprox. 5°C a aprox. 30°C, por ejemplo a temperatura ambiente.

La solvólisis de los compuestos de fórmula VI, de acuerdo con una variante del proceso b) se realiza mediante procesos de solvólisis convencionales, preferiblemente bajo las condiciones de una hidrólisis básica, por ejemplo
15 mediante el tratamiento con hidróxido de sodio en un alcohol inferior acuoso, tales como mezclas de metanol/agua, ventajosamente con calentamiento, preferiblemente en un rango de temperatura de aprox. 55°C a aprox. 90°C, por ejemplo a temperatura de ebullición.

La conversión del grupo hidroxilo R_4 en hidroxilo alcoxi C_1-C_7 de acuerdo con una variante del proceso c) puede llevarse a cabo de una manera convencional, por ejemplo mediante la reacción con un monoéster reactivo, tal como un éster de ácido hidrogenado o éster de ácido sulfónico de un alcanodiol C_1-C_7 , tal como un ω -hidroxilo alquilo C_1-C_7 haluro, si es necesario en la presencia de un agente de condensación básico, tal como un hidróxido de metal alcalino o metal alcalinotérreo o un carbonato de metal alcalino, ventajosamente en un solvente que es inerte frente a los componentes de la reacción, si es necesario con calentamiento, por ejemplo en un rango de temperatura de aprox. 60°C a aprox. 100°C, preferiblemente mediante la reacción con un ω -hidroxilo alquilo C_1-C_7 haluro en la presencia de
20 carbonato de potasio en acetonitrilo hirviendo.

La conversión del grupo hidroxilo alcoxi C_1-C_7 R'_4 en alcoxi C_1-C_7 alcoxi C_1-C_7 R''_4 de acuerdo con una variante del proceso d) puede llevarse a cabo de una manera convencional, por ejemplo mediante la reacción con un reactivo éster de un alcohol C_1-C_7 , tal como los haluros correspondientes, sulfatos o alcano C_1-C_7 sulfonatos opcionalmente halogenados, tales como metano sulfonatos o trifluorometano sulfonatos, si es necesario en la presencia de un agente de condensación básico, tal como un hidróxido de metal alcalino o metal alcalinotérreo, ventajosamente en un solvente que es inerte frente a los componentes de la reacción, si es necesario con calentamiento, por ejemplo en un rango de temperatura de aprox. 30°C a aprox. 60°C, preferiblemente mediante la reacción con un di-alquilo inferior sulfato en la presencia de hidróxido de potasio en tolueno a aprox. 40°C.

Las aminas apropiadas para la reacción de los compuestos de fórmula IX de acuerdo con una variante del proceso e) son aminas primarias quirales, las cuales son habituales para el propósito de síntesis estereoselectiva, tal como (S)-1-feniletilamina o (S)-2-amino-1-metoxi-3-fenilpropano. La reacción de los compuestos de fórmula IX, en primer lugar con una amina primaria quiral y luego con un 1,4-dihalobut-2-eno, preferiblemente se lleva a cabo en una reacción en un solo tubo sin aislamiento de los intermedios en un solvente que sea apropiado para ambas etapas, tales como un solvente que forma una mezcla azeotrópica con agua, por ejemplo benceno o preferiblemente
40 tolueno, si es necesario la adición de otro o varios otros solventes, y en la segunda etapa la adición de un agente de condensación básico, tal como un derivado de amida de metal alcalino, tal como una amida N,N-bis(tri- alquilo C_1-C_7 -siliil)-metal alcalino, así como una amida terciaria o lactama. Preferiblemente, una solución del compuesto de fórmula IX y la amina quiral se calienta en tolueno, en primer lugar mientras que se destila el agua de reacción, por ejemplo en un separador de agua, luego la concentración a aproximadamente dos tercios a la mitad, a continuación el agente de condensación básico se adiciona, por ejemplo una solución de una N,N-bis(tri- alquilo C_1-C_7 -siliil)- amida de metal alcalino, preferiblemente la N,N-bis(trimetilsiliil)- amida de litio, en un solvente como el éter, tal como tetrahidrofurano, y si es necesario, se adiciona una amida terciaria o lactama, por ejemplo dimetilpropileno urea, luego una solución de 1,4-dihalobut-2-eno se adiciona mientras que se enfría, por ejemplo en un rango de temperatura de aprox. -10°C a aprox. +10°C, y se calienta a temperatura ambiente, y se realiza el tratamiento final
50 bajo condiciones ligeramente ácidas.

En la reacción con los compuestos de fórmula X o 1,4-dihalobut-2-enos de acuerdo con una variante del proceso f), los compuestos de fórmula XI apropiados son, por ejemplo, aquellos en los cuales X_2 significa un grupo amino quiral, amido, uretano o alcohol. Los compuestos que contienen los grupos de esta clase son, por ejemplo, aminas quirales, amidas, uretanos y alcoholes, los cuales son habituales para el propósito de síntesis estereoselectiva, por ejemplo pseudoefedrina, 4(S)-bencil-2-oxo-oxazolidina, alcanfor sultama, borneol, (S,S)- medianamente protegido o (R,R)-2-aminofenilpropanodiol, mentol, 8-fenilmentol, pantolactona y similares.

La reacción de los compuestos de fórmulas X y XI, del mismo modo que la reacción de 1,4-dihalo-but-2-enos y los compuestos de fórmula XI, preferiblemente tiene lugar en la presencia de un agente de condensación básico, por

ejemplo un derivado de amida de metal alcalino, tal como una N,N-bis-(tri- alquilo C₁-C₇ -silil)- amida de metal alcalino, por ejemplo N,N-bis-(trimetilsilil)-amida de litio, así como una amida terciaria o lactama, ventajosamente en un solvente que es inerte frente a los componentes de la reacción, tal como tolueno, si es necesario mientras que se enfría, por ejemplo en un rango de temperatura de aprox. -10°C a aprox. +10°C, en un solvente como el éter, tal como tetrahidrofurano, se adiciona una solución del 1,4-dihalo-but-2-eno mientras que se enfría, por ejemplo en un rango de temperatura de aprox. -10°C a aprox. +10°C y un tratamiento final bajo condiciones ligeramente ácidas, y un calentamiento a temperatura ambiente y tratamiento final bajo condiciones ligeramente ácidas.

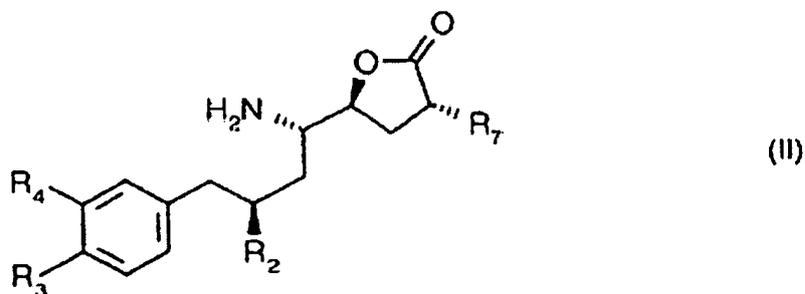
Las aminas apropiadas para la reacción de los compuestos de fórmula IX son, por ejemplo, aminas primarias quirales las cuales son habituales para el propósito de síntesis estereoselectiva, tal como (S)-1-feniletilamina o (S)-2-amino-1-metoxi-3-fenilpropano.

La reacción de los compuestos de fórmula IX, en primer lugar con una amina primaria quiral y luego con un intermedio formado por la reacción de un 1,4-dihalobut-2-eno con un compuesto de fórmula XI, preferiblemente se lleva a cabo en una reacción en un tubo solo sin aislamiento de los intermedios en un solvente que es apropiado para ambas etapas, tal como un solvente que forma una mezcla azeotrópica con agua, por ejemplo benceno o preferiblemente tolueno, si es necesario la adición de otro o varios otros solventes, y en la segunda etapa la adición de un agente de condensación básico, tal como un derivado de amida de metal alcalino, tal como una N,N-bis(tri- alquilo C₁-C₇-silil)-amida de metal alcalino, así como una amida terciaria o lactama. Preferiblemente, una solución del compuesto de fórmula IX y la amina quiral de fórmula XII se calienta en tolueno, en primer lugar mientras que se destila el agua de reacción, por ejemplo en un separador de agua, luego la concentración a aproximadamente dos tercios a la mitad, se adiciona el agente de condensación básico, por ejemplo una solución de una N,N-bis(tri- alquilo C₁-C₇-silil)-amida de metal alcalino, preferiblemente N,N-bis(trimetilsilil)-amida de litio, en un solvente como el éter, tal como tetrahidrofurano, y si es necesario, se adiciona una amida terciaria o lactama, por ejemplo dimetilpropileno urea, a continuación una solución del intermedio formado por la reacción de un 1,4-dihalobut-2-eno con un compuesto de fórmula XI se adiciona mientras que se enfría, por ejemplo en un rango de temperatura de aprox. -10° a aprox. +10°C, se calienta a temperatura ambiente, y se realiza el tratamiento final bajo condiciones ligeramente ácidas.

La condensación intramolecular de los compuestos de fórmula XIII con lactonización se lleva a cabo, por ejemplo, mediante el tratamiento con un agente de halogenación, tal como una imida de ácido N-halo-dicarboxílico, por ejemplo N-bromosuccinimida, ventajosamente en un sistema de solvente de dos fases, tal como diclorometano/agua. El intercambio estereoselectivo de halógeno R₅ en otro grupo hidroxilo eterificado reactivo como se define en la reivindicación 1, R₅ se puede realizar de una manera convencional.

El reemplazo estereoselectivo del halógeno R⁵ con azido de acuerdo con una variante del proceso g) se realiza de una manera usual, por ejemplo mediante la reacción con un metal o azida de amonio, por ejemplo con azida de sodio, preferiblemente en la presencia de una base de nitrógeno cuaternaria, tal como una amina alifática cuaternaria, por ejemplo cloruro de N,N,N-tricapril-N-metilamonio, si es necesario mientras que se calienta, por ejemplo en un rango de temperatura de aprox. 50°C a aprox. 100°C, ventajosamente en un sistema de solvente de dos fases, tal como tolueno/agua.

De acuerdo con el uso previsto de los compuestos de fórmula I preparados de acuerdo con la invención, otro objeto de la invención es un proceso para la producción de los compuestos de fórmula II



en donde R₂, R₃, R₄ y R₇ tienen los significados indicados, y sus sales. Este se caracteriza porque

h) un compuesto de fórmula I, en donde R es un grupo de fórmula Id, R₂ es un alquilo C₁-C₇ o cicloalquilo, R₃ es un alcoxi C₁-C₇, R₄ es un alcoxi C₁-C₇, R₆ es un azido y R₇ es un alquilo C₁-C₇, alqueno C₁-C₇, cicloalquilo o aril-alquilo C₁-C₇, el grupo azido R₆ se reduce a amino, y en el mismo tiempo o posteriormente, el grupo benzoilo se reduce al grupo benzilo correspondiente, por ejemplo por hidrogenación catalítica, por ejemplo en la presencia de un catalizador de paladio, tal como paladio sobre carbón, a presión normal y a temperatura

ambiente, ventajosamente en un alcohol C₁-C₇, tal como etanol, especialmente en una mezcla con un amino-alcohol alifático, tal como etanolamina.

5 Las sales de los compuestos de fórmula I y II, que se pueden obtener por el proceso, se pueden convertir de una manera conocida en los compuestos libres. Por ejemplo, las sales de los compuestos de fórmula II, se pueden convertir mediante el tratamiento con una base, tal como un hidróxido de metal alcalino, un metal carbonato o hidrógeno carbonato, o amoníaco, o con otra base formadora de sal mencionada inicialmente, o con un ácido, tal como un mineral ácido, por ejemplo ácido clorhídrico, o con otro ácido formador de sal mencionado inicialmente.

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención; las temperaturas se indican en grados Celsius, y las presiones en mbar.

10 **Ejemplo 1: Bis-(3-isovaleroil-6-metoxi-fenilo)-carbonato**

7.2 g de isovaleroil cloruro se disuelven en 30 ml de cloruro de metileno y se mezcla con 10.6 g de cloruro de aluminio libre de agua. A continuación, se adiciona un total de 5.5 g de carbonato de guayacol en porciones, por lo cual la temperatura de reacción se mantiene a 20°, si es necesario por enfriamiento. La mezcla se agita durante 1 hora a temperatura ambiente, se vierte sobre hielo, se extrae con acetato de etilo, la fase orgánica separada, se
15 se seca sobre sulfato de sodio, se concentra por evaporación y se cristaliza en tolueno. se obtiene un 86% teórico del compuesto base, con un m.p. de 120-122°.

Ejemplo 2: 1-(3-hidroxi-4-metoxi-fenilo)-3-metil-butan-1-ona

Una solución de 7.0 g de bis-(3-isovaleroil-6-metoxifenil)carbonato en 20 ml de metanol se mezcla con 7 ml de solución al 30% de hidróxido de sodio y se calienta a reflujo mientras que se agita durante 1½ horas. La mezcla se
20 enfría a temperatura ambiente, se mezcla con 50 ml de agua, acidificada ligeramente con ácido acético, se extrae con tolueno y se evapora a sequedad. El residuo, que es oleoso en un primer momento, se cristaliza en reposo. se obtiene un 97% teórico del compuesto base, con un m.p. de 51-53°.

Ejemplo 3: 1-[3-(3-hidroxi-propiloxi)-4-metoxi-fenilo]-3-metil-butan-1-ona

55 g de carbonato de potasio y 30 ml de 3-cloro-1-propanol se adicionan a una solución de 55 g de 1-(3-hidroxi-4-
25 metoxi-fenilo)-3-metil-butan-1-ona en 250 ml de acetonitrilo, y se agita a reflujo durante 20 horas. La suspensión se filtra y se concentra por evaporación. Se obtienen 81 g del compuesto base como el residuo de evaporación. Este se cristaliza con enfriamiento, m.p. 38-40°C.

Ejemplo 4: 1-[4-metoxi 3-(3-metoxipropiloxi)-fenilo]-3-metil-butan-1-ona

40 g de hidróxido de potasio en polvo y 30 ml de dimetil sulfato, se adicionan a 22-26°C a una solución de 50 g de 1-
30 (3-(3-hidroxi-propiloxi)-4-metoxi-fenilo)-3-metil-butan-1-ona en 150 ml de tolueno. La mezcla se agita durante 8 horas a 40°C. A continuación, se adicionan 150 ml de agua, y se continúa la agitación por otras 12 horas a temperatura ambiente. El solvente orgánico se separa y concentra, y el residuo se destila con un vacío alto (220°C, 0.05 torr), se obtienen 41 g como un aceite. La producción total de los ejemplos 3 y 4 es un 90% teórico.

Ejemplo 5: trans-1-bromo-6-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenilo]-5-(S)-isopropil-hex-2-en-6-ona

35 Una solución de 15.8 g de 1-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenilo]-3-metil-butan-1-ona y 9.3 g de (S)-(-)-2-amino-1-
metoxi-3-fenilpropano en 100 ml de tolueno se hierve, al mismo tiempo se retira el agua hasta que aprox. 1 ml de agua se ha retirado. Aproximadamente 60 ml de tolueno se destilan completamente. A la solución remanente de la imina de 1-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)- fenilo]-3-metil-butan-1-ona se le adicionan a 0°C, en primer lugar 63 ml
40 de una solución 1-molar de bis-trimetilsilil amida de litio en tetrahidrofurano seco y después 15.2 g de dimetilpropileno urea. La solución obtenida se adiciona gota a gota a 0°C, a una solución de 16 g de trans 1,4-dibromobut-2-eno en 26 ml de tolueno. Después de agitar, la mezcla se acidifica con ácido clorhídrico diluido, se separa, y la solución orgánica se concentra. El producto crudo se purifica por cromatografía en una columna de sílica gel (eluyente: hexano/acetato de etilo 85:15).

Ejemplo 6: trans-1-bromo-6-[4-(S)-bencil-2-oxo-oxazolidin-3-il]-5-(S)-isopropil-hex-2-en-6-ona

45 A una solución de 5.6 g de N-isovaleroil-(S)-4-bencil-oxazolidin-2-ona en 12 ml de tolueno se le adicionan, a 0°C, en primer lugar 23.5 ml de una solución 1-molar de bis-trimetilsilil-amida de litio en tetrahidrofurano, luego 5.7 g de dimetilpropileno urea. La solución obtenida se adiciona gota a gota a 0°C, a una solución de 6 g de trans -1,4-
50 dibromobut-2-eno en 10 ml de tolueno. Después de agitar, la mezcla se acidifica con ácido clorhídrico diluido, se separa, y la solución orgánica se concentra. El producto crudo se purifica por cromatografía en una columna de sílica gel (eluyente: hexano/acetato de etilo 85:15).

Ejemplo 7: *trans*-1-[4-(S)-bencil-2-oxo-oxazolidin-3-il]-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenilo]-2(S)-7(S)-diisopropil-oct-4-en-1,8-diona

Una solución de 5.6 g de 1-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenilo]-3-metil-butan-1-ona y 3.3 g de (S)-(-)-2-amino-1-metoxi-3-fenilpropano en 30 ml de tolueno se hierve, al mismo tiempo se retira el agua hasta que aprox. 0.3 ml de agua se han retirado. Aproximadamente 20 ml de tolueno se destilan completamente. A la solución remanente de la imina de 1-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenilo]-3-metil-butan-1-ona, se le adicionan a 0 °C en primer lugar 23.5 ml de una solución 1-molar de bis-trimetilsilil amida de litio en tetrahidrofurano y después 5.7 g de dimetilpropileno urea. La solución obtenida se adiciona gota a gota a 0°C, a una solución de 8 g de *trans*-1-bromo-6-[4-(S)-bencil-2-oxo-oxazolidin-3-il]-5-(S)-isopropil-hex-2-en-6-ona en 10 ml de tolueno. Después de agitar, la mezcla se acidifica con ácido clorhídrico diluido, se separa, y la solución orgánica se concentra. El producto crudo se purifica por cromatografía en una columna de silica gel (eluyente: hexano/acetato de etilo 85:15).

Ejemplo 8: *trans*-1-[4-(S)-bencil-2-oxo-oxazolidin-3-il]-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxil-fenilo)-2(S)-7(S)-diisopropil-oct-4-en-1,8-diona

A una solución de 5.6 g de N-isovaleroil-(S)-4-bencil-oxazolidin-2-ona en 12 ml de tolueno se le adicionan, a 0°C, en primer lugar 23.5 ml de una solución 1-molar de bis-trimetilsilil-amida de litio en tetrahidrofurano, después 5.7 g de dimetilpropileno urea. La solución obtenida se adiciona gota a gota a 0°C, a una solución de 8 g de *trans*-1-bromo-6-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenilo]-5-(S)-isopropil-hex-2-en-6-ona en 10 ml de tolueno. Después de agitar, la mezcla se acidifica con ácido clorhídrico diluido, se separa, y la solución orgánica se concentra. El producto crudo se purifica por cromatografía en una columna de silica gel (eluyente: hexano/acetato de etilo 85:15).

Ejemplo 9: 3(S)-isopropil-5(S)-{1(R)-bromo-3(S)-isopropil-4-[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)fenilo]-4-oxobutil}-tetrahidrofurano-2-ona

3.6 g de N-bromosuccinimida se adicionan a temperatura ambiente a una solución de 11 g de *trans*-1-[4-(S)-bencil-2-oxo-oxazolidin-3-il]-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenilo]-2(S)-7(S)-diisopropil-oct-4-en-1,8-diona en 50 ml de cloruro de metileno y 50 ml de agua. La mezcla se agita durante 2 horas, a continuación la fase orgánica se separa y concentra. El producto crudo se purifica por cromatografía en una columna de silica gel (eluyente: hexano/acetato de etilo 85:15).

Ejemplo 10: 3(S)-isopropil-5(S)-{1(S)-azido-3(S)-isopropil-4-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxil-fenilo)-4-oxobutil]-tetrahidrofurano-2-ona

Una mezcla bien agitada de 25 g de 3(S)-isopropil-5(S)-{1(R)-bromo-3(S)-isopropil-4-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenilo]-4-oxo-butil}-tetrahidrofurano-2-ona, 12.5g de azida de sodio, 260 ml de tolueno, 1.1 g de N-metil-N, N,N-tricapril-amonio cloruro y 38 ml de agua se mantienen a 75°C durante 40 horas. A continuación, la mezcla se enfría a 20°C, la solución orgánica se separa, se lava con una solución acuosa de nitrato de sodio y ácido acético, y se concentra.

Ejemplo 11: 3(S)-isopropil-5(S)-{1(S)-amino-3(S)-isopropil-4-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenilo]-butil}tetrahidrofurano-2-ona

Una solución de 11 g de 3(S)-isopropil-5(S)-{1(S)-azido-3(S)-isopropil-4-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenilo]-4-oxo-butil}-tetrahidrofurano-2-ona y 1.2 ml de etanolamina en 670 ml de etanol, se hidrogena durante 24 horas a temperatura ambiente y a una presión normal, en la presencia de 11 g de paladio sobre carbón activado (10%). Después de filtrar el catalizador, la mezcla se concentra y el residuo se somete a partición entre solución acuosa de hidrógenocarbonato de sodio y tolueno. Después de concentrar el tolueno, se obtiene el producto como una resina incolora.

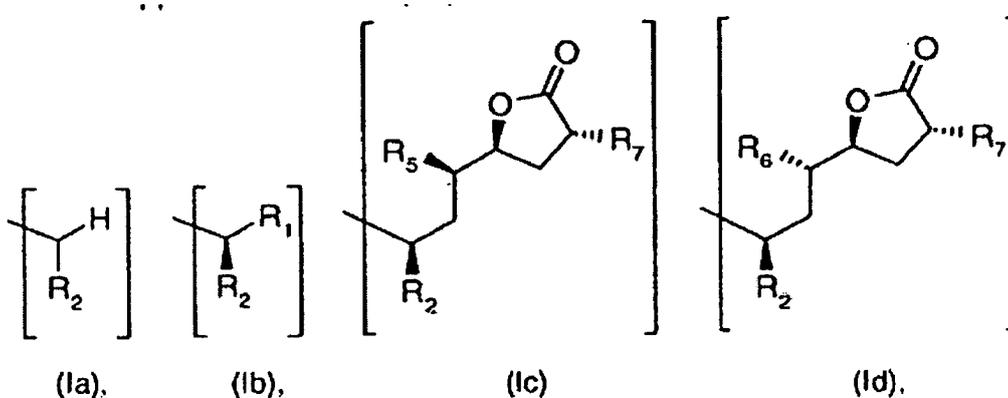
REIVINDICACIONES

1. Los compuestos de fórmula I



en donde

5 R es un grupo de fórmulas Ia, Ib, Ic o Id

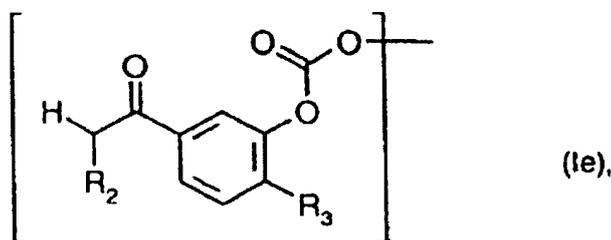


R₁ es un 4-halogenbut-2-enilo,

R₂ es un alquilo C₁-C₇ o cicloalquilo,

R₃ es un alcoxi C₁-C₇,

10 R₄ es un alcoxi C₁-C₇-alcoxi C₁-C₇, o donde R es un grupo de fórmula (Ia), es un hidroxilo, hidroxilo alcoxi C₁-C₇ o un grupo de fórmula Ie



R₅ es un hidroxilo esterificado, reactivo,

R₆ es un azido y

15 R₇ es un alquilo C₁-C₇, alqueno C₁-C₇, cicloalquilo o aril-alquilo C₁-C₇,

y sus sales, en donde el hidroxilo esterificado reactivo se selecciona del grupo que consiste de halógeno o alcanosulfonilo C₁-C₇, halógeno-alcanosulfonilo C₁-C₇; o bencenosulfonilo o naftalenosulfonilo ya sea sustituido o no sustituido por un alquilo C₁-C₇, halógeno y/o nitro.

2. Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

R es un grupo de fórmulas Ia, Ib, Ic o Id,

R₁ es un 4-halogenbut-2-enilo,

R₂ es un alquilo C₁-C₇ o cicloalquilo de 3- a 8-miembros,

R₃ es un alcoxi C₁-C₇,

- 5 R₄ es un alcoxi C₁-C₇-alcoxi C₁-C₇, o donde R es un grupo de fórmula (Ia), es un hidroxilo, hidroxilo-alcoxi C₁-C₇ o un grupo de fórmula Ie,

R₅ es un halógeno o alcanosulfonilo C₁-C₇, halógeno-alcanosulfonilo C₁-C₇; o benceno sulfonilo o naftaleno sulfonilo, el cual es sustituido o no sustituido por un alquilo C₁-C₇, halógeno y/o nitro.

R₆ es un azido y

- 10 R₇ es un alquilo C₁-C₇, alqueno C₁-C₇, cicloalquilo de 3- a 8-miembros, o fenil- alquilo C₁-C₇ que es sustituido o no sustituido en la fracción fenilo por un alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇, halógeno y/o nitro, y sus sales.

3. Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

R es un grupo de fórmulas Ia, Ib, Ic o Id,

R₁ es un 4-halogenbut-2-enilo,

- 15 R₂ es un alquilo C₃-C₇ ramificado, tal como propilo,

R₃ es un alcoxi C₁-C₄, tal como metoxi,

R₄ es un alcoxi C₁-C₄-alcoxi C₂-C₄, tal como 3-metoxipropilo, o donde R es un grupo de fórmula (Ia), es un hidroxilo, hidroxilo-alcoxi C₂-C₄, tal como 3-hidroxipropilo, o un grupo de fórmula Ie,

R₅ es un halógeno de números atómicos hasta e incluyendo 35, tal como bromo,

- 20 R₆ es un azido o amino y

R₇ es un alquilo C₃-C₇ ramificado, tal como propilo,

y sus sales.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado de

Bis-(3-isovaleroil-6-metoxi-fenil)-carbonato;

- 25 1-(3-hidroxilo-4-metoxi-fenil)-3-metil-butan-1-ona;

1-[3-(3-hidroxipropilo)-4-metoxi-fenilo]-3-metil-butan-1-ona

1-[4-metoxi 3-(3-metoxipropilo)-fenil]-3-metil-butan-1-ona;

trans-1-bromo-6-[4-metoxi-3-(3-metoxipropilo)-fenilo]-5-(S)-isopropil-hex-2-en-6-ona;

- 30 3(S)-isopropil-5(S)-{1(R)-bromo-3(S)-isopropil-4-[4-metoxi-3-(3-metoxipropilo)fenil]-4-oxo-butil}-tetrahidrofurano-2-ona y

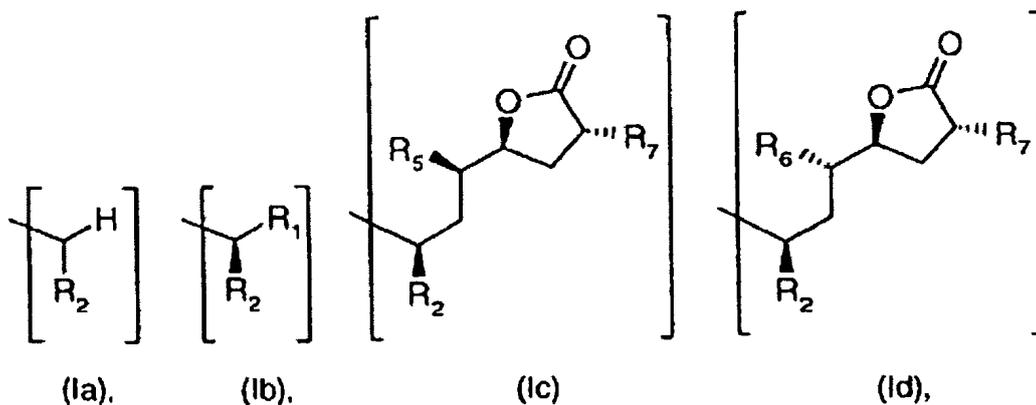
3(S)-isopropil-5(S)-{1(S)-azido-3(S)-isopropil-4-[4-metoxi-3-(3-metoxipropilo)fenil]-4-oxo-butil}-tetrahidrofurano-2-ona.

5. Método de producción de los compuestos de fórmula I



en donde

R es un grupo de fórmulas Ia, Ib, Ic o Id

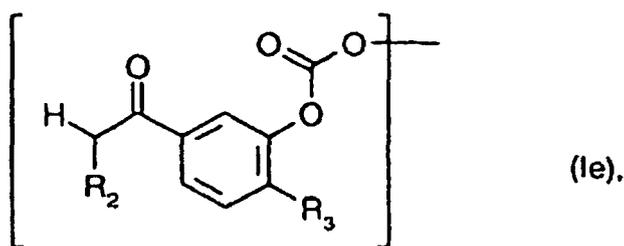


5 R₁ es un 4-halogenbut-2-enilo,

R₂ es un alquilo C₁-C₇ o cicloalquilo,

R₃ es un alcoxi C₁-C₇,

R₄ es un alcoxi C₁-C₇-alcoxi C₁-C₇, o donde R es un grupo de fórmula (Ia), es un hidroxí, hidroxí-alcoxi C₁-C₇ o un grupo de fórmula Ie



10

R₅ es un hidroxilo esterificado reactivo, como se define en la reivindicación 1,

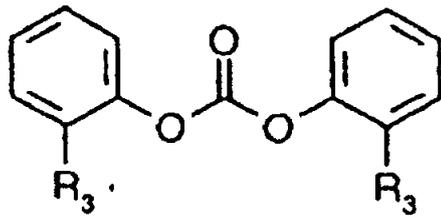
R₆ es un azido y

R₇ es un alquilo C₁-C₇, alquenilo C₁-C₇, cicloalquilo o aril-alquilo C₁-C₇,

y sus sales, **caracterizado porque**

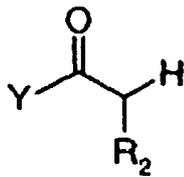
15 a) con el fin de producir los compuestos de fórmula I, en donde R es un grupo de fórmula Ia, R₂ es un alquilo C₁-C₇ o cicloalquilo, R₃ es un alcoxi C₁-C₇ y R₄ es un grupo de fórmula Ie,

un compuesto de fórmula IV



(IV),

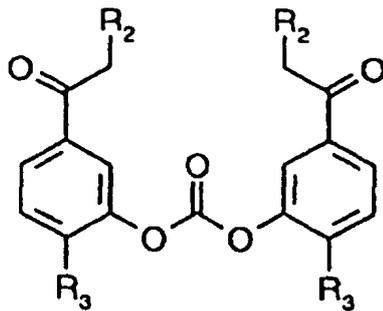
en donde R_3 tiene el significado anterior, se condensa con un compuesto de fórmula V



(V),

en donde R_2 tiene el significado anterior y Y es un grupo hidroxí esterificado reactivo,

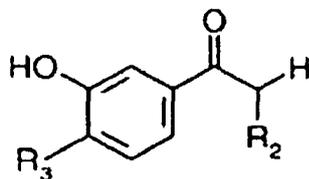
- 5 b) con el fin de producir un compuesto de fórmula I, en donde R es un grupo de fórmula Ia, R_2 es un alquilo C_1-C_7 o cicloalquilo, R_3 es un alcoxi C_1-C_7 y R_4 es un hidroxí, un compuesto de fórmula VI,



(VI),

en donde R_2 y R_3 tienen los significados anteriores, experimenta solvólisis para formar los compuestos correspondientes de fórmula I, en donde R_4 es un hidroxí,

- 10 c) con el fin de producir un compuesto de fórmula I, en donde R es un grupo de fórmula Ia, R_2 es un alquilo C_1-C_7 o cicloalquilo, R_3 es un alcoxi C_1-C_7 y R_4 es un hidroxí alcoxi C_1-C_7 R'_4 , en un compuesto de fórmula VII,

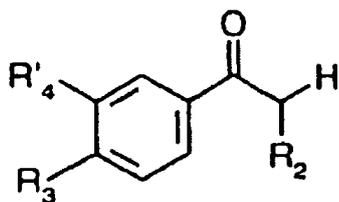


(VII),

en donde R_2 y R_3 tienen los significados anteriores, el grupo hidroxí se convierte en hidroxí alcoxi C_1-C_7 R'_4 ,

- 15 d) con el fin de producir un compuesto de fórmula I, en donde R es un grupo de fórmula Ia, R_2 es un alquilo C_1-C_7 o cicloalquilo, R_3 es un alcoxi C_1-C_7 y R_4 es un alcoxi C_1-C_7 -alcoxi C_1-C_7 R''_4 , en un

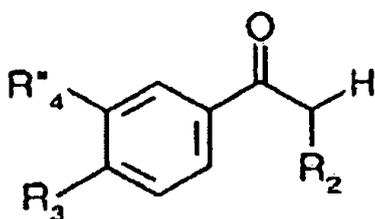
compuesto de fórmula VIII,



(VIII),

en donde R_2 y R_3 tienen los significados anteriores y R'_4 es un hidroxi alcoxi C_1-C_7 , el grupo hidroxi alcoxi C_1-C_7 se convierte en alcoxi C_1-C_7 -alcoxi C_1-C_7 R''_4 ,

- 5 e) con el fin de producir los compuestos de fórmula I, en donde R es un grupo de fórmula Ib, R_1 es un 4-halogen-but-2-enilo, R_2 es un alquilo C_1-C_7 o cicloalquilo, R_3 es un alcoxi C_1-C_7 y R_4 es un alcoxi C_1-C_7 -alcoxi C_1-C_7 R''_4 , un compuesto de fórmula IX

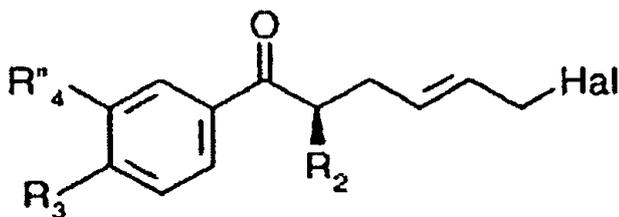


(IX),

en donde R_2 , R_3 y R''_4 tienen los significados anteriores, se hace reaccionar en primer lugar con una amina primaria quiral que es habitual para el propósito de síntesis estereoselectiva, y luego con un 1,4-dihalogen-but-2-eno,

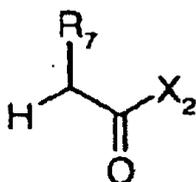
- 10 f) con el fin de producir los compuestos de fórmula I, en donde R es un grupo de fórmula Ic, R_2 es un alquilo C_1-C_7 o cicloalquilo, R_3 es un alcoxi C_1-C_7 , R_4 es un alcoxi C_1-C_7 -alcoxi C_1-C_7 R''_4 , R_5 es un hidroxi esterificado reactivo y R_7 es un alquilo C_1-C_7 , alqueno C_1-C_7 , cicloalquilo o aril-alquilo C_1-C_7 ,

un compuesto de fórmula X,



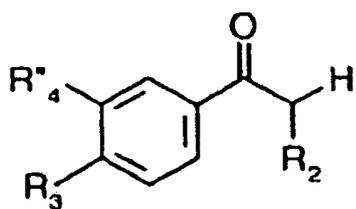
(X),

- 15 en donde R_2 , R_3 y R''_4 tienen los significados anteriores, y Hal es un halógeno, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula XI



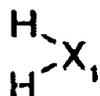
(XI),

- 20 en el cual R_7 tiene el significado indicado y X_2 es un grupo amino quiral, amido o uretano que es habitual para el propósito de síntesis estereoselectiva, o es un grupo alcohol quiral; o un 1,4-dihalogen-but-2-eno se hace reaccionar en primer lugar con un compuesto de fórmula XI y luego con el producto de reacción a partir de la reacción de un compuesto de fórmula IX



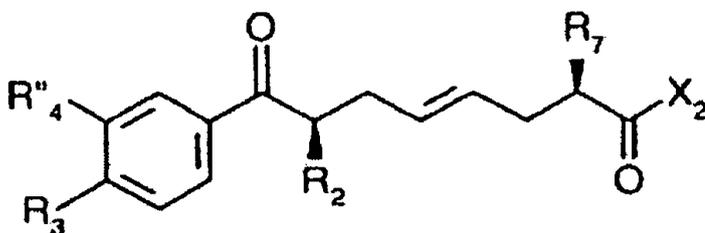
(IX),

con una amina primaria quiral de fórmula XII, que es habitual para el propósito de síntesis estereoselectiva,



(XII),

y el producto de reacción de fórmula XIII



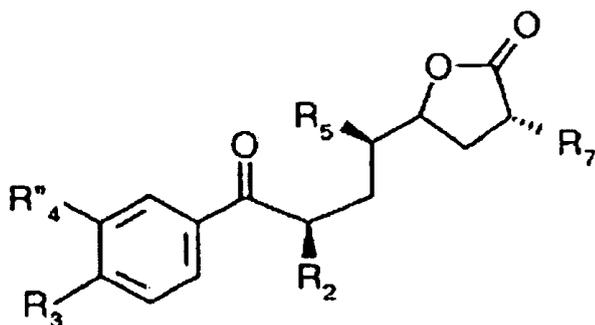
(XIII),

5

se condensa vía intramolecular con lactonización para formar los compuestos correspondientes de fórmula I, en donde R es un grupo de fórmula Ic y R5 es un halógeno, y si se desea, halógeno R5 se convierte de forma estereoselectiva en otro grupo hidroxilo esterificado reactivo R5, y/o

10

g) con el fin de producir los compuestos de fórmula I, en donde R es un grupo de fórmula Id, R2 es un alquilo C1-C7 o cicloalquilo, R3 es un alcoxi C1-C7, R4 es un alcoxi C1-C7-alcoxi C1-C7 R4, R6 es un azido y R7 es un alquilo C1-C7, alqueno C1-C7, cicloalquilo o aril-alquilo C1-C7, en un compuesto de fórmula XIV

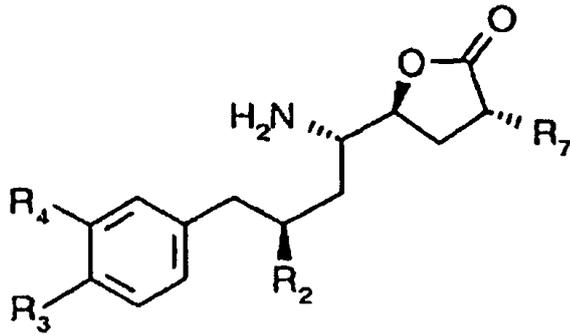


(XIV),

15

en donde R2, R3, R4 y R7 tienen los significados anteriores, y R5 es un hidroxilo esterificado reactivo, como se define en la reivindicación 1, hidroxilo esterificado reactivo R5 se reemplaza de forma estereoespecífica por un azido, y si se desea, un compuesto libre que se obtiene de acuerdo con el método, se convierte en una sal, o una sal que se obtiene de acuerdo con el método, se convierte en el compuesto libre o en otra sal.

6. Método de producción de los compuestos de fórmula II



(II).

en donde

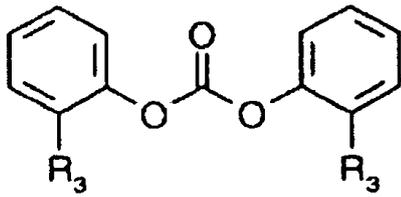
R₂ es un alquilo C₁-C₇ o cicloalquilo,

R₃ es un alcoxi C₁-C₇,

5 R₄ es un alcoxi C₁-C₇ -alcoxi C₁-C₇ y

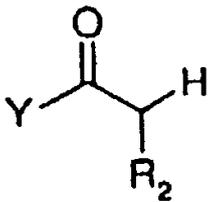
R₇ es un alquilo C₁-C₇, alqueno C₁-C₇, cicloalquilo o aril-alquilo C₁-C₇, **caracterizado porque**

a) un compuesto de fórmula IV,



(IV).

en donde R₃ tiene el significado anterior, se condensa con un compuesto de fórmula V

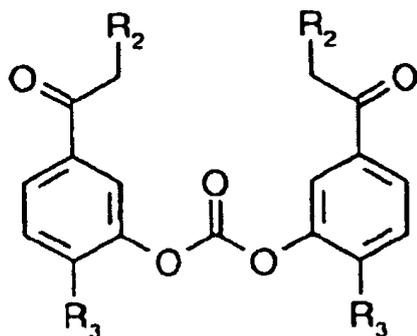


(V).

10

en donde R₂ tiene el significado anterior y Y es un grupo hidroxi esterificado reactivo,

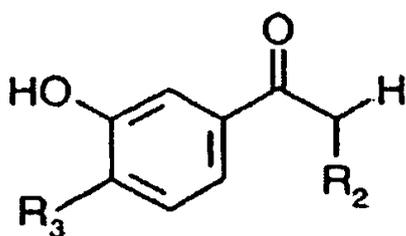
b) en el compuesto obtenido de fórmula VI



(VI).

en donde R_2 y R_3 tienen los significados anteriores, experimenta solvólisis para formar los compuestos correspondientes de fórmula I, en donde R_4 es un hidroxilo,

c) en los compuestos obtenidos de fórmula VII

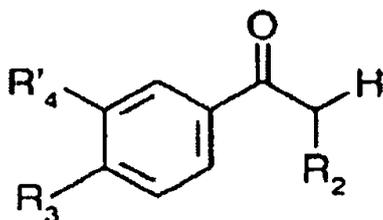


(VII),

5

en donde R_2 y R_3 tienen los significados anteriores, el grupo hidroxilo se convierte en hidroxilo alcoxi C_1-C_7 R'_4 ,

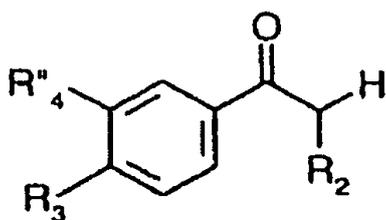
d) en los compuestos obtenidos de fórmula VIII



(VIII),

10 en donde R_2 y R_3 tienen los significados anteriores y R'_4 es un hidroxilo alcoxi C_1-C_7 , el grupo hidroxilo alcoxi C_1-C_7 se convierte en alcoxi C_1-C_7 -alcoxi C_1-C_7 R''_4 ,

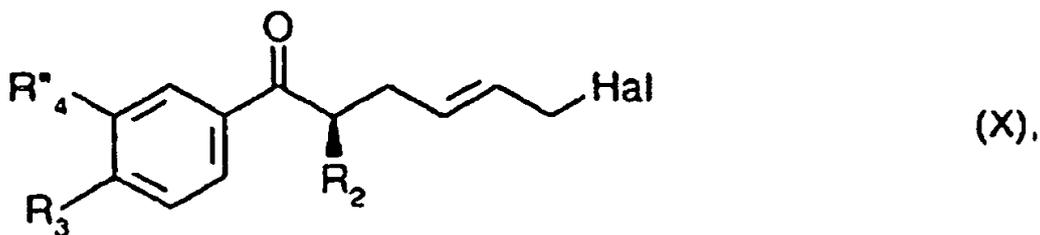
e) el compuesto obtenido de fórmula IX



(IX),

en donde R_2 , R_3 y R''_4 tienen los significados anteriores, se hace reaccionar en primer lugar con una amina primaria quiral que es habitual para el propósito de síntesis estereoselectiva, y luego con un 1,4-dihalogen-but-2-eno,

15 f) el compuesto obtenido de fórmula X



en donde R₂, R₃ y Rⁿ₄ tienen los significados anteriores, y Hal es halógeno, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula XI



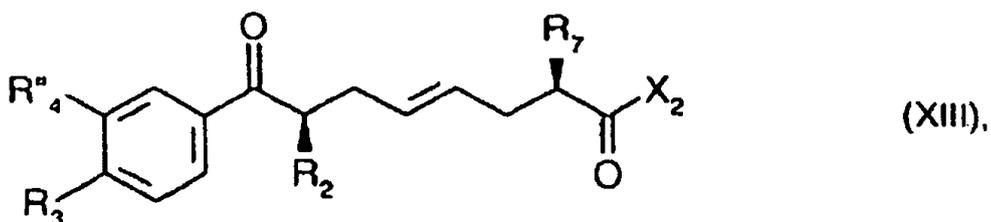
- 5 en el cual R₇ tiene el significado indicado y X₂ es un grupo amino quiral, amido o uretano que es habitual para el propósito de síntesis estereoselectiva, o es un grupo alcohol quiral; o un 1,4-dihalogen-but-2-eno se hace reaccionar en primer lugar con un compuesto de fórmula XI y luego con el producto de reacción de la reacción de un compuesto de fórmula IX



- 10 con una amina primaria quiral de fórmula XII, que es habitual para el propósito de síntesis estereoselectiva,

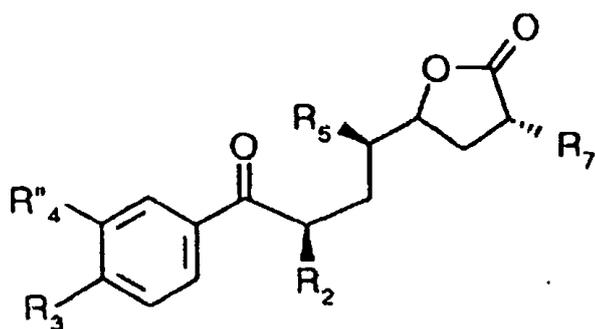


y el producto de reacción de fórmula XIII



- 15 se condensa vía intramolecular con lactonización para formar los compuestos correspondientes de fórmula I, en donde R es un grupo de fórmula Ic y R₅ es un halógeno, y si se desea, el halógeno se convierte de forma estereoselectiva en otro grupo hidroxi eterificado reactivo R₅ como se define en la reivindicación 1,

g) en el compuesto obtenido de fórmula XIV



(XIV),

en donde R₂, R₃, R₄ y R₇ tienen los significados anteriores, y R₅ es un reactivo hidroxilo esterificado como se define en la reivindicación 1, hidroxilo esterificado reactivo R₅ se reemplaza de forma estereoespecífica por un azido, y

- 5 h) en un compuesto de fórmula I, en donde R es un grupo de fórmula Id, R₂ es un alquilo C₁-C₇ o cicloalquilo, R₃ es un alcoxi C₁-C₇, R₄ es un alcoxi C₁-C₇-alcoxi C₁-C₇, R₆ es un azido y R₇ es un alquilo C₁-C₇, alqueno C₁-C₇, cicloalquilo o aril-alquilo C₁-C₇, el grupo azido R₆ se reduce a amino, y en el mismo tiempo o posteriormente, el grupo benzoil se reduce al grupo benzilo correspondiente, y si se desea, un compuesto libre que se obtiene de acuerdo con el método se convierte en una sal, o una sal que se obtiene de acuerdo con el método se convierte en el compuesto libre o en otra sal.