

①9



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



①1 Número de publicación: **2 378 104**

②1 Número de solicitud: 201001174

⑤1 Int. Cl.:
C07C 45/67 (2006.01)
C07C 49/553 (2006.01)

①2

SOLICITUD DE PATENTE

A1

②2 Fecha de presentación: **10.09.2010**

④3 Fecha de publicación de la solicitud: **09.04.2012**

④3 Fecha de publicación del folleto de la solicitud:
09.04.2012

⑦1 Solicitante/s: **Universidade de Vigo
Campus Universitario Lagoas - Marcosende
36310 Vigo, Pontevedra, ES**

⑦2 Inventor/es: **Fall Diop, Yagamare;
Gómez Pacios, Generosa;
Tojo Suárez, Emilia;
Gaye, Mohamed Lamine;
Diouf, Ousmane;
Sene, Massene y
Fall, El Hadji Alioune**

⑦4 Agente/Representante:
No consta

⑤4 Título: **Compuesto químico, procedimiento de obtención y uso.**

⑤7 Resumen:

Compuesto químico, procedimiento de obtención y uso. La presente invención refiere a un nuevo compuesto químico, su procedimiento de obtención y su uso como catalizador de reacciones químicas. La realización más preferible es su uso como catalizador en la síntesis "one pot" de la diona de Hajos en medio acuoso de reacción. La diona de Hajos es un intermediario importante en la técnica porque sirve de sustrato de partida para la preparación de derivados de la vitamina D, así como de otros productos de interés para la industria farmacéutica.

DESCRIPCIÓN

Compuesto químico, procedimiento de obtención y uso.

5 **Campo técnico de la invención**

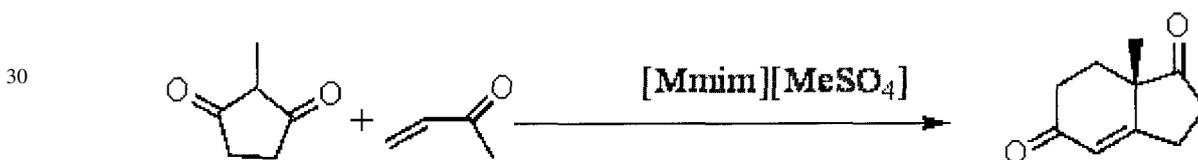
La presente invención se ubica en el sector de la biotecnología, en concreto en el de la síntesis de proteínas y más en concreto en un nuevo catalizador para la síntesis “one pot” de un precursor, la diona de Hajos, para obtener derivados de la Vitamina D3. El catalizador de la invención acelera el procedimiento descrito por la técnica actual y lo hace más versátil al posibilitar la reacción “one pot” de obtención del intermediario en medio acuoso.

Antecedentes de la invención

La diona de Hajos es un compuesto disponible comercialmente ((S)-(+)-2,3,7,7a-Tetrahydro-7a-methyl-1H-indene-1,5(6H)-dione, N° Cas: 17553865, ALDRICH), cuyo proceso de obtención resulta bastante caro. Este compuesto es importante en la técnica porque sirve de sustrato de partida para la preparación de derivados de la vitamina D, así como de otros productos de interés para la industria farmacéutica.

Los procesos utilizados tradicionalmente en la técnica implican dos o tres etapas de obtención (Hajos, Z. G. *et al.* Org. Chem. 1974, 39, p. 1615; Hajos, Z. G. *et al.* Organic Syntheses; Wiley: New York, 1990; Collect. Vol VII, p 363).

El documento más cercano de la técnica es la solicitud de patente española P201000440, que describe un procedimiento one pot de síntesis de la diona de Hajos en disolvente iónico. Dicha solicitud utiliza metilciclopentadiona y metilvinilcetona como reactivos de partida y les hace reaccionar en el disolvente iónico [R₁mim][R₂SO₄] con L-Prolina como catalizador en medio ácido, para obtener un rendimiento del 84%. La reacción sigue el esquema siguiente:

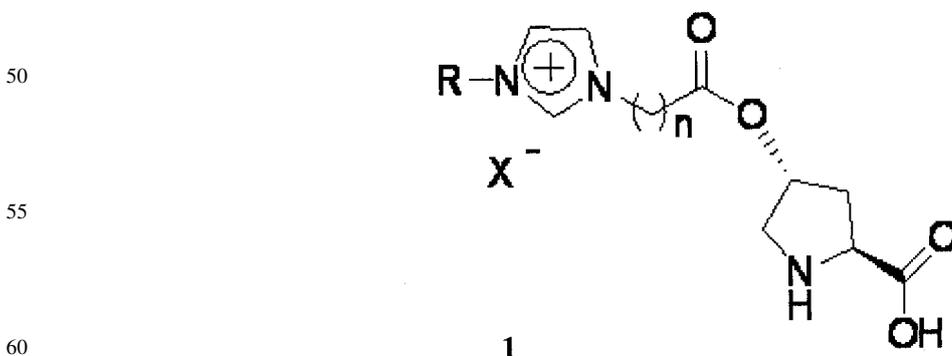


En esta reacción, el disolvente iónico actúa de disolvente y también de catalizador, y determina el medio iónico.

El problema que se plantea en la técnica es poder llevar a cabo la reacción “one pot” de obtención de la diona de Hajos en un medio acuoso de reacción y facilitar su explotación comercial. La presente invención desarrolla un catalizador estable que permite llevar a cabo la reacción “one pot” de obtención de la diona de Hajos en un medio acuoso con un rendimiento similar al procedimiento “one pot” en medio iónico con L-prolina como catalizador.

Descripción

45 La presente invención es un compuesto químico de fórmula (1)

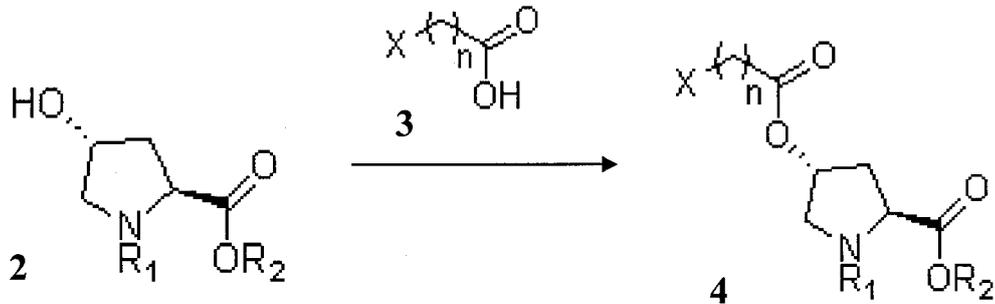


65 donde “R” es un grupo alquilo, “n” está comprendido entre 1 y 6 y “X⁻” es un anión capaz de formar una sal estable. Una realización del catalizador de la invención es que dicho grupo alquilo esté seleccionado entre metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo e isobutilo, preferiblemente metilo. Otra realización es que “n” esté comprendido entre 4 y 6, preferiblemente 4. Una realización más es que dicho anión esté seleccionado entre el grupo formado Br⁻, BF₄⁻, MeSO₄⁻ y ClO₄⁻, preferiblemente sulfato de metilo (MeSO₄⁻).

ES 2 378 104 A1

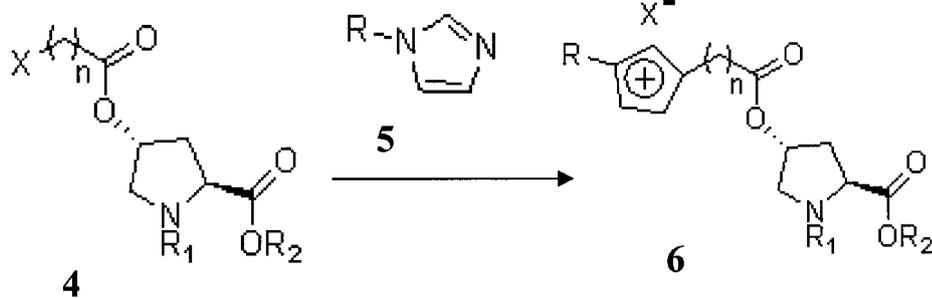
Una realización preferible de la invención es el procedimiento de obtención del compuesto químico, que comprende las siguientes etapas:

- esterificación de la hidroxiprolina protegida de fórmula (2), donde R_1 y R_2 son grupos protectores independientes entre ellos, con el ácido (3), donde "n" es un número entero comprendido entre 1 y 6, y X es un anión, para obtener el éster de fórmula (4).

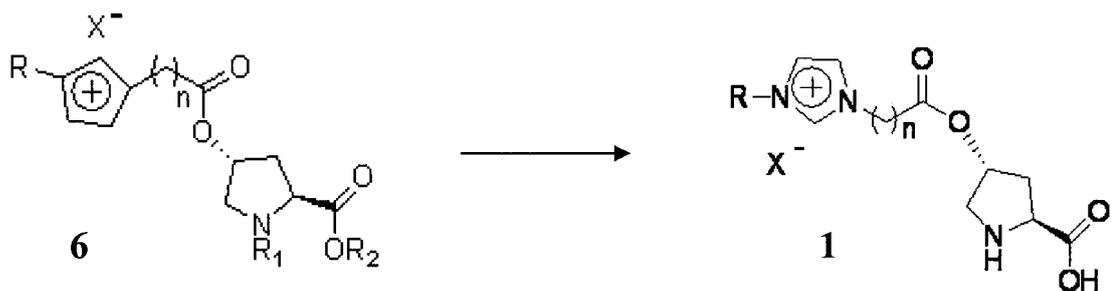


En una realización preferible, "n" está comprendido entre 4 y 6, y en una más preferible es igual a 4. En otra realización, dicho anión es sulfato de metilo (MeSO_4^-).

- Hacer reaccionar el compuesto de fórmula (4) con el alquilimidazol de fórmula (5), donde R es un grupo alquilo, para obtener el compuesto de fórmula (6).

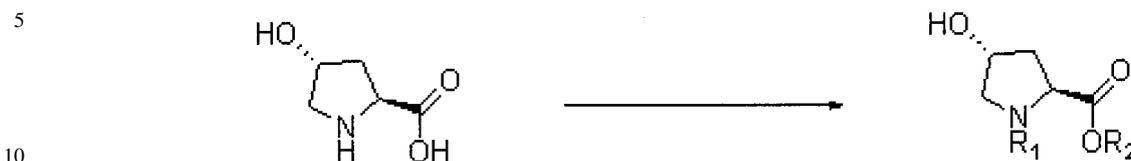


- Desprotección de los grupos amino y carboxilo del compuesto de fórmula (6) para dar el compuesto de fórmula (1) según la reacción:



ES 2 378 104 A1

Otra realización de la invención es la etapa previa de protección de los grupos amino y carboxilo de la hidroxiprolina según la reacción



donde R_1 y R_2 son dos grupos protectores independientes entre sí.

15

Una realización preferible del compuesto químico de la invención es su uso como catalizador de una reacción química, preferiblemente en un procedimiento de obtención de la diona de Hajos, y muy preferiblemente en un procedimiento "one pot" de obtención de la diona de Hajos en medio acuoso.

20

La realización más preferible de la invención es el uso del catalizador de fórmula 1 en la reacción "one-pot" de metilciclopentadiona y metilvinilcetona en medio acuoso ácido, preferiblemente ácido acético o ácido perclórico, para obtener la diona de Hajos, según el esquema siguiente:

25

30

35

Las ventajas de obtener la diona de Hajos en una reacción con el compuesto químico de la invención son:

40

- Permite llevar a cabo la reacción en medio acuoso evitando los disolventes tóxicos utilizados en la técnica.
- La gran eficiencia de la reacción en procedimiento "one pot" al evitar el proceso de separación y purificación de los productos intermedios, lo cual permite aumentar hasta el 84% el valor de su rendimiento. El resultado es que el tiempo de síntesis del producto final se acorta respecto a los procedimientos de la técnica, lo cual supone también un ahorro de coste.
- La posibilidad de utilizar dicho procedimiento "one-pot" sin tener que recurrir a disolventes iónicos tal como describe la solicitud P201000440. Poder realizarla en medio acuoso aporta versatilidad a la reacción y un gran abaratamiento de costes ya que los líquidos iónicos son caros.
- Gran manejabilidad y posibilidad de comercialización como catalizador, al poderse presentar en forma de una sal estable.

55

Estas características suponen una ventaja tecnológica definitiva sobre la técnica y confiere a la invención de altura inventiva.

60

Con la intención de mostrar la presente invención de un modo ilustrativo aunque en ningún modo limitante, se aportan los siguientes ejemplos.

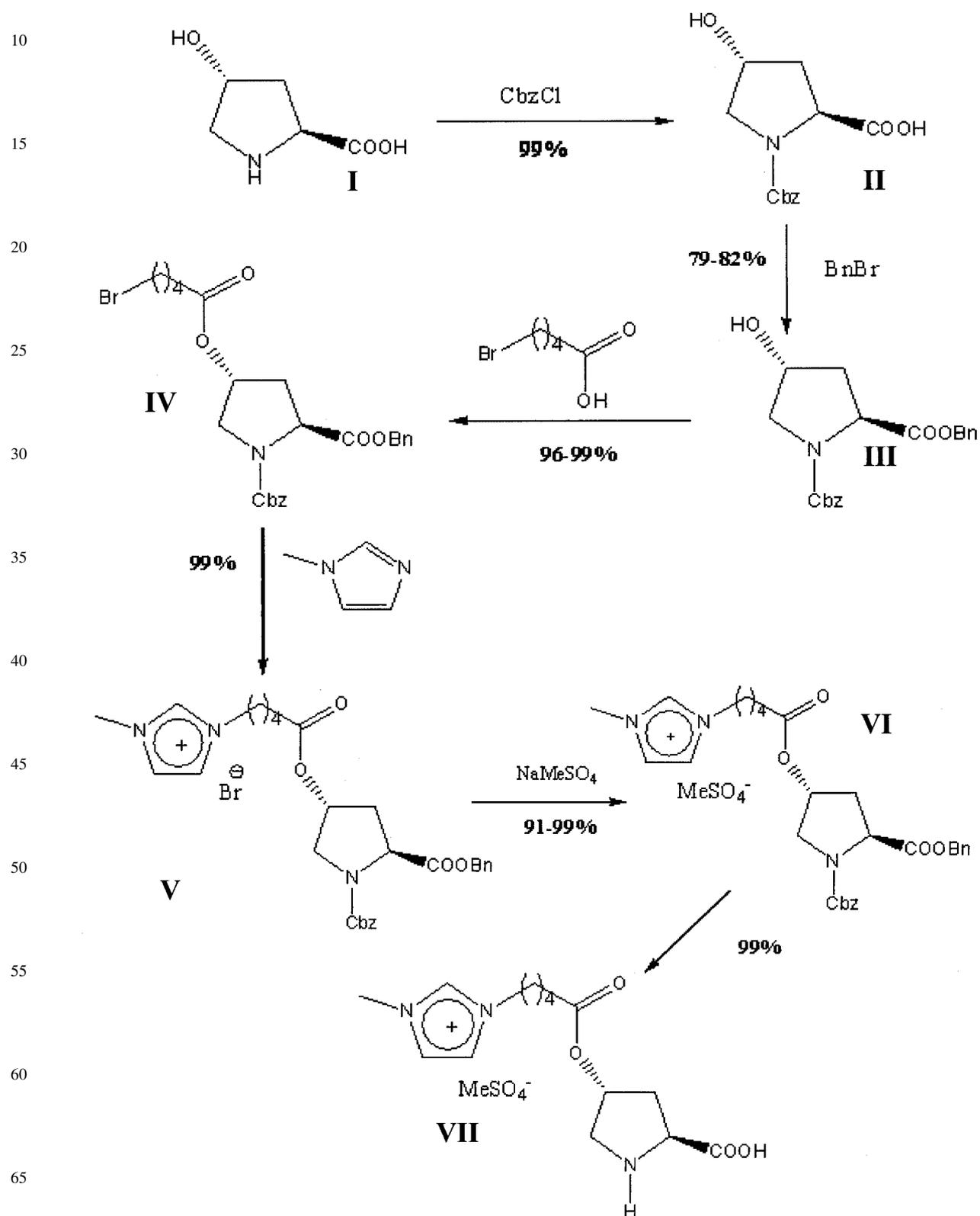
65

Ejemplos

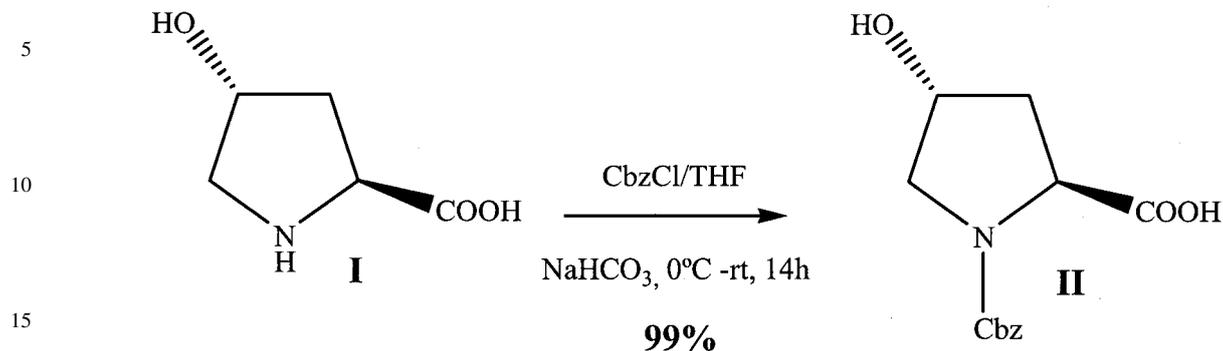
Ejemplo 1

5 *Síntesis del compuesto químico*

El compuesto químico de la invención se preparó según el esquema siguiente:



Síntesis de II



20 Se añade una disolución de NaHCO_3 (9,9 mL) a una disolución de trans-4-hidroxi-L-proline I (3,77 mmol), en 5,7 mL de THF. La disolución se agitó hasta que se alcanzó homogeneidad. La mezcla se llevó a 0°C en baño de hielo, después de lo cual se añadió a la disolución CbzCl (7,54 mmol) gota a gota. La mezcla se dejó a temperatura ambiente y en agitación durante la noche. La disolución resultante fue acidificada hasta $\text{pH}=1$ con HCl al 37% y se extrajo con EtOAc (5×20 mL), dejándose secar la fase orgánica sobre un lecho de anhídrido Na_2SO_4 durante la noche. El disolvente fue evaporado a vacío y el residuo resultante se sometió a cromatografía flash en sílica gel (30% AcOEt/Hexano) para obtener un 99% de II en forma de un aceite incoloro, $R_f = 0,5$ (50% MeOH/AcOEt).

25

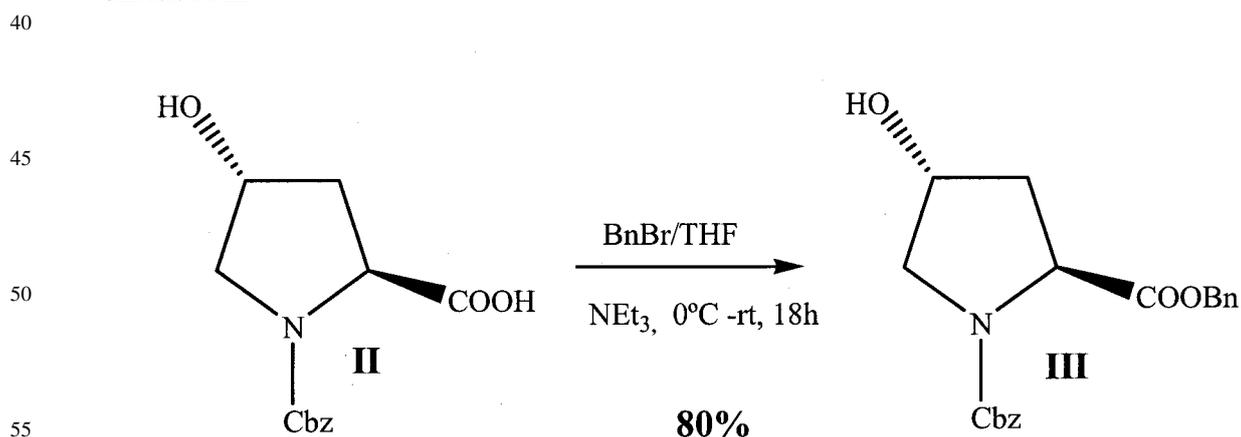
RMN ^1H (400 MHz, MeOD): d_H 7,34 (m, 5H, Ph); 5,43 (s grande, 1H, OH), 5,12 (m, 2H, PhCH_2); 4,45 (m, 2H, CHCOO , CHOH); 3,61 (m, 2H, CH_2N); 2,34 (m, 1H, CH_2CHN); 2,09 (m, 1H, CH_2CHN).

30 **RMN ^{13}C (100 MHz, MeOD):** d_C 174,99; 174,71 (CHCOO); 155,56; 155,23 (NCOO); 136,52; 136,41; 128,27; 128,17; 127,86; 127,71; 127,57; 127,28 (Ph); 69,41; 68,72 (CHOH); 67,09; 67,02 (CH_2Ph); 58,01; 57,73 (NCHC=O); 55,39; 54,77 (CH_2N); 38,84; 38,01 (CH_2CHN).

35 **SM (EI^+)** [m/z , (%): 289,08 ($[\text{M}+1+\text{Na}]^+$, 31); 288,08 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 100); 266,09 (16); 222,11 (17); 185,11 (3).

HRMS (EI^+): m/z 288,0842 calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NNaO}_5$, resultando 288,0849.

Síntesis de III



60 Se preparó una disolución del compuesto II (1,021 g; 3,85 mmol) en THF (4,6 mL) en atmósfera de argón. La disolución se agitó hasta que quedó homogénea y se le añadió BnBr (0,55 mL; 4,62 mmol). La mezcla se llevó a 0°C en baño de hielo, y entonces se le añadió a la disolución NEt_3 (0,64 mL; 4,62 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se dejó a temperatura ambiente y en agitación 18 h. El disolvente se evaporó en vacío y se le añadieron otros 20 mL de CH_2Cl_2 para disolver el residuo sólido. Se lavó entonces la mezcla resultante sucesivamente con 28,8 mL de una disolución 1 N de HCl, 28,8 mL H_2O , 28,8 mL de una disolución 5% de Na_2CO_3 y 28,8 mL H_2O . Se secó sobre sulfato sódico Na_2SO_4 . El disolvente fue evaporado en vacío y el residuo se sometió a cromatografía flash en sílica gel (30% AcOH/Hexano) para obtener III en forma de un líquido incoloro (1,097 g; 80%). $R_f = 0,4$ (50% AcOEt/hexano).

65

ES 2 378 104 A1

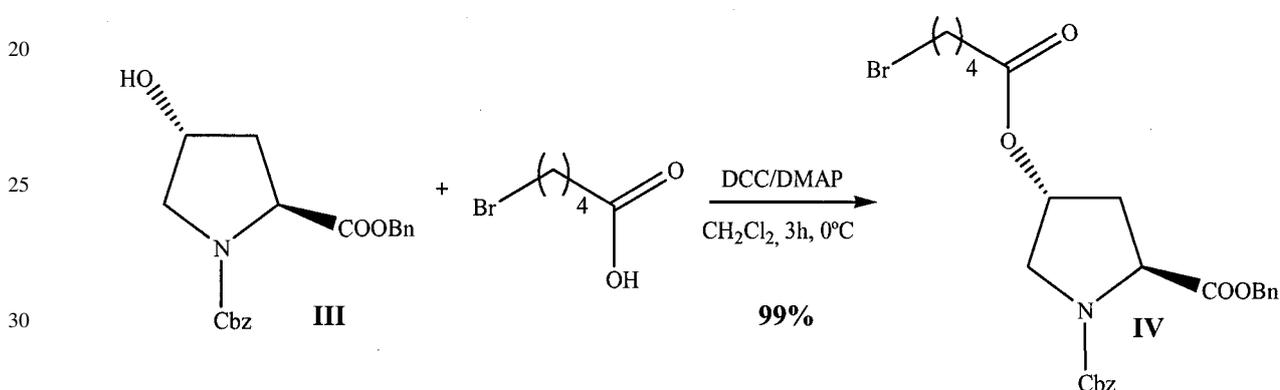
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): d_H 7,36-7,28 (m, 10H, Ph); 5,26-5,16 (m, 2H, PhCH₂); 5,06-5,01 (m, 2H, PhCH₂); 4,62-4,51 (m, 2H, CHCOO, CHOH); 3,74-3,56 (m, 2H, CH₂N); 2,38-2,27 (m, 1H, CH₂CHN); 2,15-2,05 (m, 1H, CH₂CHN).

5 **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** d_C 172,75; 172,55 (CHCOO); 155,23; 154,76 (NCOO); 136,41; 136,19; 135,58; 135,37; 128,62; 128,54; 128,48; 128,43; 128,19; 128,14; 127,88; 127,81 (Ph); 69,15; 67,87 (CHOH); 67,35; 66,90; 67,32; 67,02 (CH₂Ph); 58,18; 57,93 (NCHC=O); 55,26; 54,67 (CH₂N); 39,12; 38,32 (CH₂CHN).

10 **SM (EI⁺) [m/z, (%):** 355 ([M]⁺, 1); 264,09 ([M-C₇H₇]⁺, 1); 220,09 ([M-C₈H₇O₂]⁺, 71); 176,10 (80); 91,04 ([M-C₁₃H₁₄NO₅]⁺, 100).

HRMS (EI⁺): m/z 355,1420 calculado para C₂₀H₂₁NO₅, resultando 355,1428.

15 Síntesis de IV



35 Una mezcla del compuesto III (1,342 g, 3,78 mmol), ácido 5-bromovalérico (0,7519 g, 4,15 mmol), DCC (0,8570 g, 4,15 mmol), DMAP (0,0046 g, 3,78.10⁻² mmol), y CH₂Cl₂ (10 ml) se agitó a 0°C durante 3 h. El precipitado resultante se filtró y se lavó con CH₂Cl₂ (10 ml). Los extractos orgánicos resultantes se lavaron sucesivamente con HCl al 37% (2×18 ml) y agua destilada (2×18 ml). El disolvente fue evaporado en vacío, y el residuo resultante fue purificado en columna de cromatografía en sílica (30% AcOEt/hexano) para obtener el compuesto IV (2,0262 g, 99%) en forma de un líquido incoloro. R_f = 0,47 (30% AcOEt/hexano).

40 **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** d_H 7,31-7,24 (m, 10H, Ph), 5,24 (s, 1H, CHO); 5,20-5,11 (m, 2H, PhCH₂); 5,01-4,98 (m, 2H, PhCH₂); 4,51 (dt, 1H, J = 8,29 Hz, CHCOO); 3,73-3,62 (m, 2H, CH₂N); 3,30 (t, 2H, J = 6,19 Hz, BrCH₂); 2,41-2,33 (m, 1H, CH₂CHN); 2,25 (t, 2H, J = 7,17 Hz, CH₂CH₂COO); 2,21-2,12 (m, 1H, CH₂CHN); 1,84-1,64 (m, 4H, BrCH₂CH₂CH₂).

45 **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** d_C 172,38; 172,33 (CH₂COO); 171,97; 171,72 (NCOO); 154,70; 154,15 (CHCOO); 136,39; 136,25; 135,56; 135,34; 128,60; 128,52; 128,47; 128,42; 128,32; 128,20; 128,11; 128,08; 127,91; 127,89 (Ph); 72,62; 71,89 (CHO); 67,29; 67,00; 66,93 (CH₂Ph); 58,04; 57,74 (CHC=O); 52,64; 52,19 (CHCH₂N); 36,55; 35,52 (CH₂CHN); 33,31; 33,12 (CH₂C=O); 31,95; 31,83 (CH₂Br); 23,40; 23,31 CH₂CH₂CH₂).

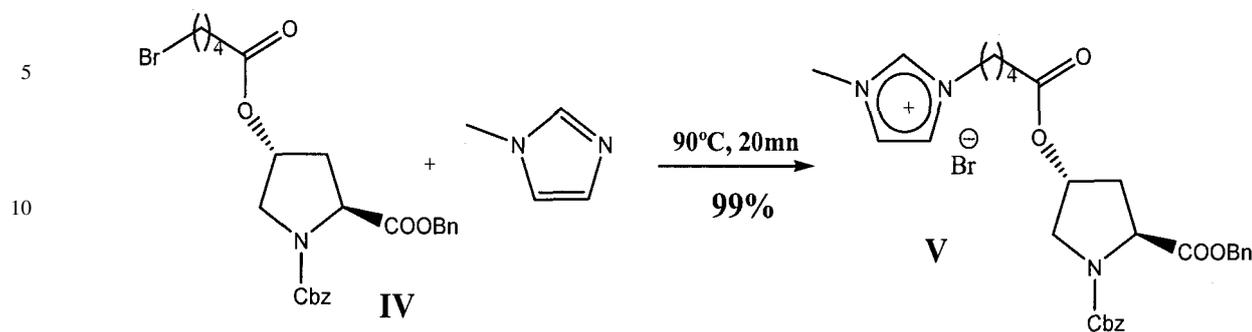
50 **SM (EI⁺) [m/z, (%):** 520,12 ([M+3]⁺, 100); 519,12 ([M+2]⁺, 30); 518,12([M+1]⁺, 95); 476,12 (18); 474,12 (15); 247,17 ([M-2Cbz]⁺, 24); 225,19 (20); 181,09 (18).

55 **HRMS (EI⁺):** m/z 518,11728 calculado para C₂₅H₂₉BrNO₆, resultando 378,13129.

60

65

Síntesis de V



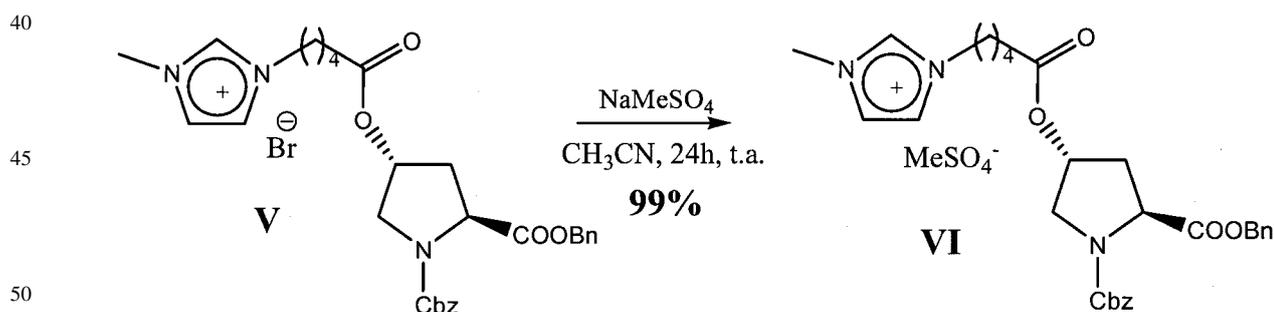
20 Se calentó a 90°C durante 20 min una mezcla del compuesto IV (2,275 g, 4,39 mmol) y de 1-metil-1H-imidazol (0,4324 g, 5,27 mmol). Después se dejó enfriar a temperatura ambiente y se lavó con Et₂O (3×16 ml). El residuo se disolvió en MeOH (6 ml), y a la disolución se le fue añadiendo Et₂O (16 ml) en agitación de forma gradual. El aceite resultante se secó en vacío para obtener el compuesto V (2,8062 g, 99%) en forma de un aceite viscoso amarillo.

25 **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** d_H 10,13 (s, 1H, NCHN); 7,52 (s, 1H, NCHCHN); 7,47 (s, 1H, NCHCHN); 7,27-7,13 (m, 10H, Ph); 5,17 (s, 1H, CHO); 5,13-5,06 (m, 2H, PhCH₂); 4,95-4,92 (m, 2H, PhCH₂); 4,40 (t, 1H, J = 8,01 Hz, CHCOO); 4,27 (t, 2H, J = 7,17 Hz, NCH₂CH₂); 3,97 (s, 3H, CH₃N); 3,71-3,54 (m, 2H, CHCH₂N); 2,38-2,28 (m, 1H, CH₂CHN); 2,29 (t, 2H, J = 7,31 Hz, CH₂CH₂COO); 2,17-2,06 (m, 1H, CH₂CHN); 1,88 (m, 2H, NCH₂CH₂); 1,55 (m, 2H, CH₂CH₂COO).

30 **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** d_C 172,22; 172,17 (CH₂COO); 171,94; 171,69 (NCOO); 154,63; 154,13 (CHCOO); 137,12 (NCHN); 136,22; 136,09; 135,32; 135,10; 128,55; 128,49; 128,42; 128,32; 128,11; 128,05; 128,00; 127,80; 127,69 (Ph); 123,59; 122,31 (NCHCHN); 72,59; 71,92 (CHO); 67,25; 67,01; 66,96 (CH₂Ph); 57,99; 57,62 (CHC=O); 52,57; 52,06 (CHCH₂N); 49,43 (CH₂CH₂N); 36,59 (CH₃N); 36,37; 35,45 (CH₂CHN); 33,08; (CH₂C=O); 29,40 (CH₂CH₂N); 21,17 (CH₂CH₂COO).

35 **SM (EI⁺) [m/z, (%):** 522,25 ([M+2-Br]⁺, 6); 521,25 ([M+1-Br]⁺, 30); 520,24 ([M-Br]⁺, 100); 476,25 (2); 391,29 (2); 358,17 (4); 283,12 (3); 261,13 (12); 236,13 (14).

Síntesis de VI



55 Se añadió NaMeSO₄ (0,2945 g; 2,19 mmol) a una disolución de V (1,319 g; 2,19 mmol) en CH₃CN (10 mL). La mezcla se sometió a agitación a temperatura ambiente durante 24 h. El precipitado resultante se separó por filtración y se lavó con CH₃CN, tras lo cual se concentró por centrifugación y se secó en vacío para obtener el compuesto VI (1,38 g, 99%) en forma de un líquido amarillo.

60 **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** d_H 9,82 (s, 1H, NCHN); 7,41-7,19 (m, 12H, Ph, NCHCHN, NCHCHN); 5,25 (s, 1H, CHO); 5,22-5,14 (m, 2H, PhCH₂); 5,03-4,49 (m, 2H, PhCH₂); 4,47 (t, 1H, J = 8,01 Hz, CHCOO); 4,32-4,22 (m, 2H, NCH₂CH₂); 4 (s, 3H, CH₃N); 3,78-3,59 (m, 5H, CH₃O, CHCH₂N); 2,36 (t, 2H, J = 7,03 Hz, CH₂CH₂COO); 2,24-2,14 (m, 2H, CH₂CHN); 1,93 (m, 2H, NCH₂CH₂); 1,62 (m, 2H, CH₂CH₂COO).

65 **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** d_C 172,25; 172,22 (CHCOO); 171,95; 171,69 (CH₂COO); 154,64; 154,12 (NCOO); 137,05 (NCHN); 136,22; 136,09; 135,33; 135,11; 128,53; 128,48; 128,41; 128,30; 128,09; 128,04; 127,96; 127,76; 127,68 (Ph); 123,99; 122,36 (NCHCHN); 72,56; 71,88 (CHO); 67,21; 66,94 (CH₂Ph); 57,99; 57,61 (CHC=O); 54,34 (CH₃O); 52,54; 52,04 (CHCH₂N); 49,35 (CH₂CH₂N); 36,35 (CH₃N); 35,41 (CH₂CHN); 33,03 (CH₂C=O); 29,32 (CH₂CH₂N); 21,14; 21,11 (CH₂CH₂COO).

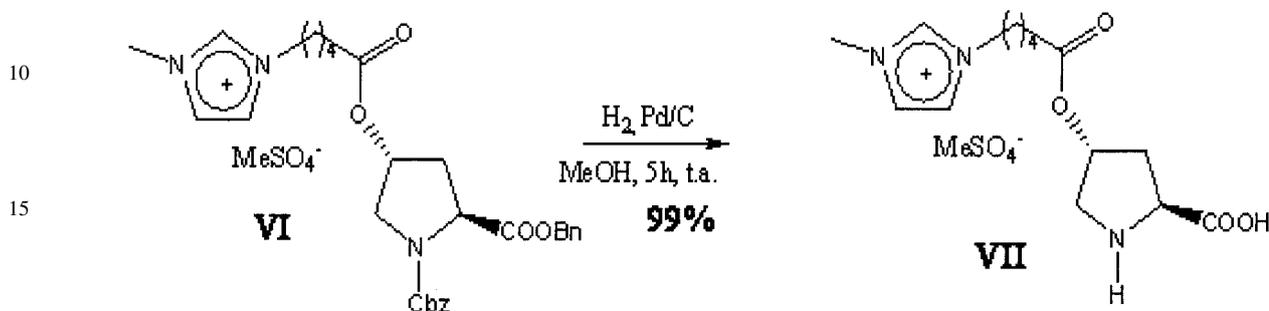
ES 2 378 104 A1

SM (ESI⁺) [m/z, (%): 522,25 ([M+2-MeSO₄]⁺, 4); 521,25 ([M+1-MeSO₄]⁺, 30); 520,24 ([M-MeSO₄]⁺, 100).

HRMS (ESI⁺): m/z 520,2442 calculado para C₂₉H₃₄N₃O₆, resultando 520,2428.

5

Síntesis de VII



25 Se agitó una mezcla del líquido iónico VI (1,8 mmol), Pd/C al 10% (0,2379 g) y MeOH seco (50 ml) en atmósfera de H₂ a temperatura ambiente durante 5 h. El precipitado resultante se filtró y el filtrado fue evaporado en vacío. El residuo resultante se disolvió en MeOH (3,5 ml), y Et₂O (17 ml), que fue añadido gradualmente y en agitación. El aceite obtenido se separó y secó en vacío para obtener VII en forma de un sólido blanco amorfo, [α]²²_D = -13 (c 1,4 MeOH).

30 **RMN-¹H (400 MHz, D₂O)**: δ_H 8,66 (s, 1H, NCHN); 7,42 (s, 1H, NCHCHN); 7,37 (s, 1H, NCHCHN); 5,40 (s, 1H, CHO); 4,27 (t, 1H, J = 8,01 Hz, CHCOO); 4,15 (t, 2H, J = 7,03 Hz, NCH₂CH₂); 3,82 (s, 3H, CH₃N); 3,64 (s, 3H, CH₃O); 3,61-3,46 (m, 2H, CHCH₂N); 2,53-2,47 (m, 1H, CH₂CHN); 2,28-2,21 (m, 1H, CH₂CHN); 2,42 (t, 2H, J = 7,17 Hz, CH₂CH₂COO); 1,84 (m, 2H, NCH₂CH₂); 1,54 (m, 2H, CH₂CH₂COO).

35 **RMN-¹³C (400 MHz, D₂O)**: δ_C 174,69 (CHCOO); 173,18 (CH₂COO); 135,93 (NCHN); 123,65 (NCHCHN); 122,18 (NCHCHN); 73,81 (CHO); 59,93 (CHC=O); 55,39 (CH₃O); 50,76 (CHCH₂N); 49,11 (CH₂CH₂N); 35,73 (CH₃N); 34,98 (CH₂CHN); 32,91; (CH₂C=O); 28,62 (CH₂CH₂N); 20,66 (CH₂CH₂COO).

40 **SM (FAB⁺)** [m/z, (%): 431,13 (6); 430,13 (22); 389,22 (12); 297,10 ([M+1]⁺, 17); 296,10 ([M]⁺, 100); 250,12 ([M-COOH+1]⁺, 11); 183,17 ([M-Proline+1]⁺, 22).

45 **HRMS (EI⁺)**: m/z 296,1605 calculado para C₁₄H₂₂N₃O₄, resultando 296,1572.

50

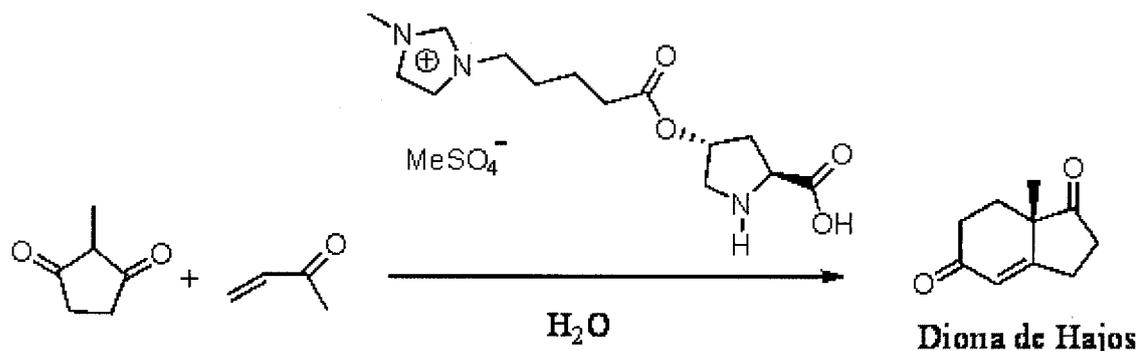
Ejemplo 2

Utilización del compuesto químico como catalizador en la síntesis "one pot" de la diona de Hajos

55

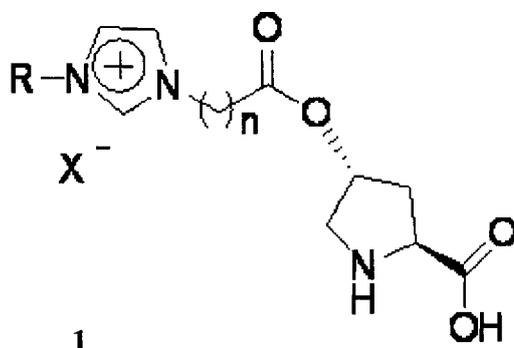
60 Sobre una disolución de metilciclopentadiona (0,35 g, 3,11 mmol) en H₂O (2 mL) se añadieron metilvinilcetona (0,5 mL, X mmol), el catalizador obtenido en el Ejemplo 1 (0,13 g, 0,31 mmol) y ácido perclórico HClO₄ (1,5 mL, 1,5 mmol). La mezcla se agitó a 80°C durante 13 h, y se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron 10 mL de H₂O y después de extraer 3 veces con acetato de etilo (3 x 30 mL), la fase acuosa se evaporó en el rotavapor para recuperar el catalizador. La fase orgánica se neutralizó con una disolución saturada de NaHCO₃, se secó con Na₂SO₄ y se concentró a su vez en el rotavapor. El residuo se purificó por cromatografía de columna (AcOEt/Hexano 3/7) para dar la diona de Hajos (0,43 g, 84%).

65



REIVINDICACIONES

1. Compuesto químico de fórmula 1:



20 donde

- "R" es un grupo alquilo,
- "n" está comprendido entre 1 y 6, y
- "X" es un anión capaz de formar una sal estable.

2. Compuesto químico según la reivindicación 1, en el que dicho grupo alquilo está seleccionado entre metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo e isobutilo.

3. Compuesto químico según la reivindicación 2, en el que dicho grupo alquilo es metilo.

4. Compuesto químico según una de las reivindicaciones 1 a 3, en el que "n" está comprendido entre 4 y 6.

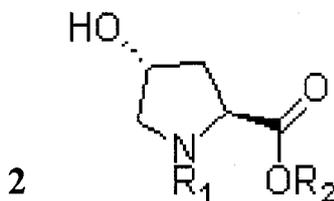
5. Compuesto químico según la reivindicación 4, en que "n" es igual a 4.

6. Compuesto químico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que dicho anión está seleccionado entre Br^- , BF_4^- , MeSO_4^- y ClO_4^- .

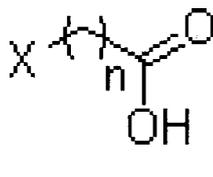
7. Compuesto químico según la reivindicación 6, en el que dicho anión es MeSO_4^- .

8. Procedimiento de obtención del compuesto químico según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende las etapas de:

- a) esterificación de la hidroxiprolina protegida de fórmula 2, donde R_1 y R_2 son grupos protectores independientes entre sí,



con el ácido de fórmula 3, donde "n" es un número entero comprendido entre 1 y 6, y X es un anión,

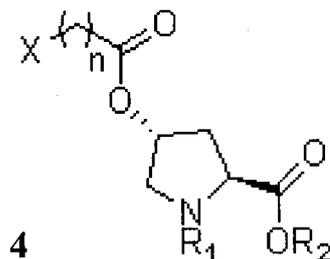


ES 2 378 104 A1

para obtener el éster de fórmula 4;

5

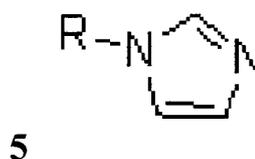
10



15

- b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 4 con el alquilimidazol de fórmula 5, donde R es un grupo alquilo,

20



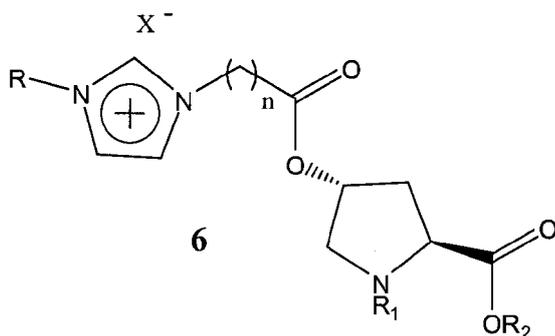
25

para obtener el compuesto de fórmula 6;

30

35

40



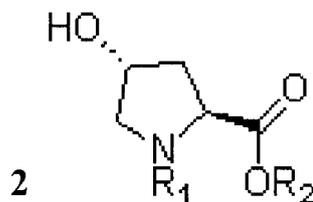
45

- c) desprotección de los grupos amino y carboxilo para obtener el compuesto de fórmula 1.

9. Procedimiento de obtención según la reivindicación 8, que comprende la etapa previa de protección de los grupos amino y carboxilo de la hidroxiprolina, para obtener la hidroxiprolina protegida de fórmula 2

50

55



60

donde R₁ y R₂ son grupos protectores independientes entre sí.

65

10. Procedimiento de obtención según una de las reivindicaciones 8 ó 9, en el que "n" es igual a 4.

11. Procedimiento de obtención según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, en el que dicho anión es MeSO₄⁻.

ES 2 378 104 A1

12. Procedimiento de obtención según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, en el que dicho grupo alquilo es metilo.

5 13. Uso del compuesto químico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, como catalizador de una reacción química.

14. Uso según la reivindicación 13, en el que dicha reacción química es un procedimiento de obtención de la diona de Hajos.

10 15. Uso según la reivindicación 14, en el que dicho procedimiento es un procedimiento "one-pot" de obtención de la diona de Hajos en medio acuoso.

15 16. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15, en el que dicho compuesto químico se incorpora en la reacción en un porcentaje entre el 10% y el 50% molar.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②¹ N.º solicitud: 201001174

②² Fecha de presentación de la solicitud: 10.09.2010

③² Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤¹ Int. Cl.: **C07C45/67** (01.01.2006)
C07C49/553 (01.01.2006)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	MICHELANGELO G. et al. "Supported ionic liquid asymmetric catalysis". A new method for chiral catalysts recycling. The case of proline-catalysed aldol reaction". Tetrahedron Letters 2004. Volumen 45, páginas 6113-6166. Todo el documento.	1-16
A	SANG-GI LEE. "Functionalized imidazolium salts for task-specific ionic liquids and their applications". Chemcommun 2006, pub 20.02.2006, páginas 1049-1063. Todo el documento.	1-16
A	D. RAJAGOPAL et al. "Asymmetric one-pot Robinson annulations". Tetrahedron letters 2001. Volumen 42, páginas 4887-4890. Todo el documento.	1-16

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

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

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

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

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

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
23.02.2011

Examinador
C. Espejo Rodriguez

Página
1/4

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

C07C

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

INVENES, EPODOC, WPI, NPL, EMBASE, BIOSIS, MEDLINE, XPESP, REGISTRER, HCPLUS.

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 23.02.2011

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-16	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 1-16	SI
	Reivindicaciones	NO

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

Base de la Opinión.-

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

1. Documentos considerados.-

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

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	MICHELANGELO G. et al. "Supported ionic liquid asymmetric catalysis". A new method for chiral catalysts recycling. The case of proline-catalysed aldol reaction". Tetrahedron Letters 2004. Volumen 45, páginas 6113-6166. Todo el documento.	2004
D02	SANG-GI LEE. "Functionalized imidazolium salts for task-specific ionic liquids and their applications". Chem Commun 2006, pub 20/02/2006, páginas 1049-1063. Todo el documento.	20/02/2006
D03	D. RAJAGOPAL et al. "Asymmetric one-pot Robinson annulations". Tetrahedron Letters 2001. Volumen 42, páginas 4887-4890. Todo el documento.	2001

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

El objeto de la invención es un compuesto químico de fórmula (1) con estructura metil sulfoxi, 1,3-metilimidazolio/prolina, su procedimiento de obtención y su uso como catalizador para la síntesis "one-pot" de la diona de Hajos en medio acuoso.

Novedad (Artículo 6.1 de la Ley de Patentes):

El documento D01 divulga un producto de tipo L-prolina combinado con varios tipos de disolventes iónicos en medio acuoso como el 1-butil-3-metilimidazolhexafluorofosfato : [bmim][PF6]/prolina (ver tabla 1, página 6114), su procedimiento de síntesis y su uso para reacciones de condensación aldólica como la Diona de Hajos.

El documento D02 divulga el uso de sales de imidazolio del tipo L-Prolina/ [bmim] [PF6] para reacciones directas de condensación aldólica (ver página 1054).

El documento D03 divulga un procedimiento "one-pot" para reacciones de anelación de Robinson (condensación aldólica intramolecular) del mismo tipo al reivindicado en la solicitud, a partir de R ó S-prolina, pero con disolventes orgánicos de tipo DMSO.

Si embargo, en ninguno de los documentos se encuentra divulgado el compuesto de fórmula (1) por lo tanto se considera que el objeto de las reivindicaciones 1 a 7 de producto, 8 a 12 de procedimiento y 13 a 16 de uso de este catalizador es nuevo con respecto a lo divulgado en los documentos D01, D02 y D03.

Actividad Inventiva (Artículo 8.1 de la Ley de Patentes):

La diferencia entre los documentos D01, D02 y D03 con las reivindicaciones 1 a 16, es que si bien se divulgan procedimientos one-pot con L-prolina y diferentes combinaciones de disolventes iónicos en medio acuoso, no se ha encontrado en el estado de la técnica divulgación ni sugerencia alguna que pudiera conducir al experto en la materia hacia el objeto de las reivindicaciones del catalizador de fórmula (1) reivindicado en las reivindicaciones de la solicitud, por tanto se considera que las reivindicaciones 1 a 16 reúnen los requisitos de novedad y actividad inventiva recogidos en los artículos 6.1 y 8.1 de la Ley de Patentes.

Entendiendo por tanto, que los documentos D01, D02 y D03 únicamente forman parte del estado de la técnica.