

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 436 514**

51 Int. Cl.:

**C07D 263/58** (2006.01)  
**A61K 31/423** (2006.01)  
**A61P 3/06** (2006.01)  
**A61P 3/10** (2006.01)  
**A61P 9/00** (2006.01)  
**A61P 9/10** (2006.01)  
**A61P 29/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.02.2006 E 06714385 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.11.2013 EP 1852426**

54 Título: **Proceso para la producción de compuesto activador de PPAR ópticamente activo y producto intermedio del mismo**

30 Prioridad:

**23.02.2005 JP 2005047476**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**02.01.2014**

73 Titular/es:

**KOWA COMPANY, LTD. (100.0%)  
6-29, NISHIKI 3-CHOME NAKA-KU  
NAGOYA-SHI, AICHI-KEN 460-8625, JP**

72 Inventor/es:

**YAMAZAKI, YUKIYOSHI;  
ARAKI, TAKAAKI;  
KOURA, MINORU y  
SHIBUYA, KIMIYUKI**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

**ES 2 436 514 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

Proceso para la producción de compuesto activador de PPAR ópticamente activo y producto intermedio del mismo

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un proceso para la producción de un compuesto activador de PPAR (receptores activados por proliferadores de peroxisomas) que es útil como fármaco profiláctico y/o terapéutico para enfermedades tales como hiperlipidemia, arteriosclerosis, diabetes mellitus y similares, y a un producto intermedio del mismo.

**Antecedentes de la técnica**

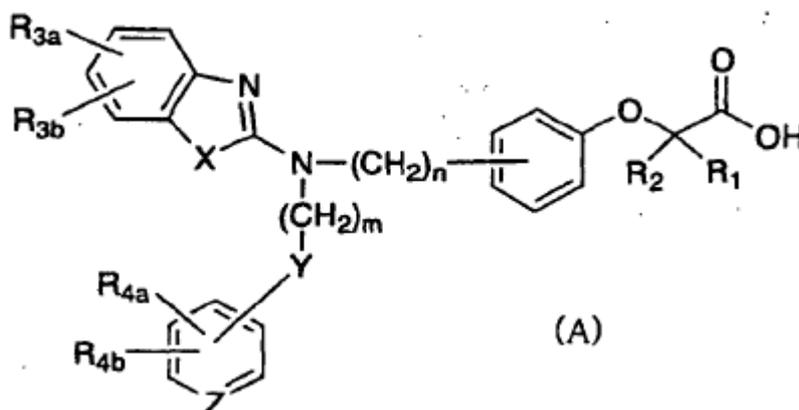
Los PPAR se conocen como una de las familias de receptores nucleares y, hasta la fecha, se sabe de la existencia de tres subtipos de los mismos ( $\alpha$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ) (Documentos no de patente 1 a 5). Entre estos, el PPAR $\alpha$  se expresa principalmente en el hígado, y se sabe que es activado por plastificantes o fármacos de tipo fibrato como, por ejemplo, Wy14643 o fármacos que ya se encuentran disponibles en el mercado como productos farmacéuticos tales como clofibrato, fenofibrato, bezafibrato, gemfibrozil o similares (documentos no de patente 6 y 7).

En los mamíferos, se sabe que la activación de PPAR $\alpha$  provoca un aumento de la oxidación  $\beta$  de ácidos grasos y una reducción del nivel de triglicéridos en sangre; y en los seres humanos, se sabe que reduce los lípidos en sangre, tales como el colesterol de lipoproteína de baja densidad (LPD) y el colesterol de lipoproteína de muy baja densidad (VLDL) y similares. Por lo tanto, se cree que los activadores de PPAR $\alpha$  son útiles como agentes profilácticos y/o terapéuticos para la hiperlipidemia y similares. Por otra parte, como los activadores de PPAR $\alpha$  aumentan el colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDL), a la vez que suprimen la expresión de VCAM-1, que es un factor de adherencia celular en los vasos sanguíneos, estos se consideran útiles como agentes profilácticos y/o terapéuticos para la arteriosclerosis y similares, y útiles para la prevención y/o el tratamiento de diabetes mellitus, enfermedades inflamatorias, enfermedades del corazón y similares (documentos no de patente 8 a 14).

Por su parte, la activación de PPAR $\gamma$  provoca un aumento de la grasa en los seres humanos, y se ha publicado que tiene una acción no deseada de inducción del aumento de peso u obesidad (documento no de patente 15). Recientemente, también se ha publicado que existe la posibilidad de mejorar la resistencia a la insulina por medio de antagonistas de PPAR $\gamma$  (documentos no de patente 16 a 18). Además, se ha sugerido que la activación de PPAR $\delta$  está relacionada con la acumulación de lípidos (documento no de patente 19). Por lo tanto, se considera que los activadores selectivos de PPAR $\alpha$  que tienen bajas actividades para PPAR $\gamma$  y PPAR $\delta$  son útiles como agentes profilácticos y/o terapéuticos para la hiperlipidemia, arteriosclerosis, diabetes mellitus, complicaciones de la diabetes, inflamación, enfermedades del corazón y similares, sin producir un aumento de peso ni obesidad.

En tales circunstancias, los inventores de la presente invención descubrieron que un compuesto representado por la siguiente fórmula (A):

[Compuesto químico 1]



donde  $R_1$  y  $R_2$ , que pueden ser idénticos o diferentes, representan cada uno de ellos un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, o un grupo etilo;  $R_{3a}$ ,  $R_{3b}$ ,  $R_{4a}$ , y  $R_{4b}$ , que pueden ser idénticos o diferentes, representan cada uno de ellos un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo  $C_{1-4}$ , un grupo trifluorometilo, un grupo alcoxi  $C_{1-4}$ , un grupo alquil ( $C_{1-4}$ )-carbonilo, un grupo dialquil ( $C_{1-4}$ )-amino, un grupo alquil ( $C_{1-4}$ )-sulfonilo, un grupo alquil ( $C_{1-4}$ )-sulfonilo, un grupo alquil ( $C_{1-4}$ )-sulfinilo o un grupo alquil ( $C_{1-4}$ )-tio, o, como alternativa,  $R_{3a}$  y  $R_{3b}$  o  $R_{4a}$  y  $R_{4b}$  están unidos, representando un grupo alquilendioxi; X representa un átomo

de oxígeno, un átomo de azufre o N-R<sub>5</sub> (donde R<sub>5</sub> representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>, un grupo alquil (C<sub>1-4</sub>)-sulfonilo o un grupo alquiloxi (C<sub>1-4</sub>)-carbonilo); Y representa un átomo de oxígeno, un grupo S(O)<sub>1</sub> (donde 1 representa un número de 0 a 2), un grupo carbonilo, un grupo carbonilamino, un grupo aminocarbonilo, un grupo sulfonilamino, un grupo aminosulfonilo o un grupo NH; Z representa CH o N; n representa un número de 1 a 6; y m representa un número de 2 a 6), o una sal del mismo, activa selectivamente PPAR $\alpha$ , siendo por tanto útil como medicina, y han presentado la solicitud de patente (documento de patente 1).

[Documento de patente 1]: PCT/JP04/012750

[Documento no de patente 1]: *Nature*, 347, 645-650, 1990.

[Documento no de patente 2]: *Cell*, 68 pág. 879-887, 1992.

[Documento no de patente 3]: *Cell*, 97, pág. 161-163, 1999.

[Documento no de patente 4]: *Biochim. Biophys. Acta.*, 1302, pág. 93-109, 1996.

[Documento no de patente 5]: *Journal of Medicinal Chemistry*, 43, pág. 527-550, 2000.

[Documento no de patente 6]: *Journal of the National Cancer Institute*, 90, 1702-1709, 1998.

[Documento no de patente 7]: *Current Opinion in Lipidology*, 10, pág. 245-257, 1999.

[Documento no de patente 8]: *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 3, pág. 81-89, 1996.

[Documento no de patente 9]: *Current Pharmaceutical Design*, 3, pág. 1-14, 1997.

[Documento no de patente 10]: *Current Opinion in Lipidology*, 10, pág. 151-159, 1999.

[Documento no de patente 11]: *Current Opinion in Lipidology*, 10, pág. 245-257, 1999.

[Documento no de patente 12]: *The Lancet*, 354, pág. 141-148, 1999.

[Documento no de patente 13]: *Journal of Medicinal Chemistry*, 43, pág. 527-550, 2000.

[Documento no de patente 14]: *Journal of Cardiovascular Risk*, 8, pág. 195-201, 2001.

[Documento no de patente 15]: *the Lancet*, 349, pág. 952, 1997.

[Documento no de patente 16]: *Proc. Natl. Acad. Sci.* 96, pág. 6102-6106, 1999.

[Documento no de patente 17]: *The Journal of Biological Chemistry*, 275, pág. 1873-1877, 2000.

[Documento no de patente 18]: *J. Clin. Invest.*, 108, 1001-1013, 2001.

[Documento no de patente 19]: *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 99, pág. 303-308, 2002.

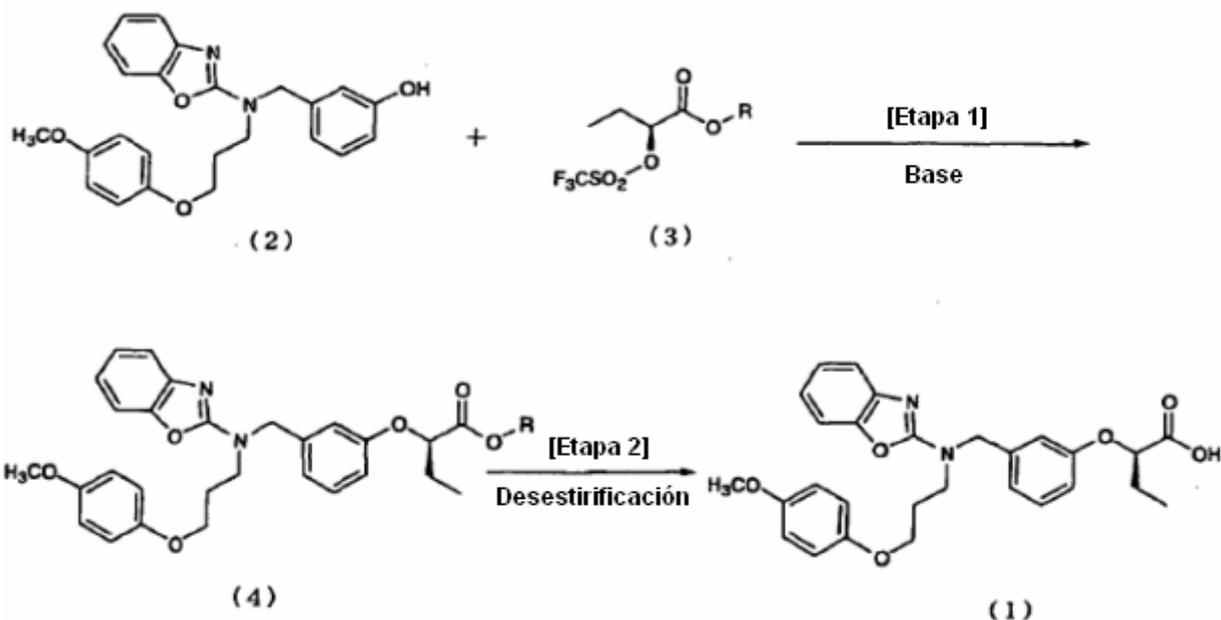
### Divulgación de la invención

#### Problemas que se resuelven con la presente invención

Es un objeto de la presente invención proporcionar un proceso para la producción de ácido (*R*)-2-[3-[*N*-(benzoxazol-2-il)-*N*-(3-(4-metoxifenoxi)propil)aminometil]fenoxi]butírico (compuesto (1)), que es uno de los compuestos representados por la Fórmula (A) anterior, y un producto intermedio del mismo en un alto rendimiento y un alto rendimiento óptico.

#### Medios para resolver los problemas

Los inventores de la presente invención han llevado a cabo exhaustivas investigaciones sobre un proceso útil para la producción del compuesto (1) entre los compuestos representados por la Fórmula (A) anterior, y como resultado de ello, han descubierto que, como se muestra en el siguiente esquema de reacción, cuando se esterifica éster de ácido 2-trifluorometanosulfoniloxibutírico ópticamente activo (compuesto (3)) con un compuesto (2) en presencia de una base, se obtiene un compuesto (4) con un alto rendimiento y una alta pureza óptica, y que mediante la desesterificación del compuesto (4), se puede producir el compuesto (1) sin reducir el rendimiento ni la pureza óptica.

**[Compuesto químico 2]**

5 donde R representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo aralquilo que tiene de 7 a 8 átomos de carbono.

Es decir, la presente invención se refiere a un proceso para la producción del compuesto (4) que comprende hacer reaccionar el compuesto (2) con un éster de ácido 2-trifluorometanosulfoniloxibutírico ópticamente activo (compuesto (3)) en presencia de una base.

10 Además, la presente invención se refiere a un proceso para la producción del compuesto (1) que comprende hacer reaccionar el compuesto (2) con un éster de ácido 2-trifluorometanosulfoniloxibutírico ópticamente activo (compuesto (3)) en presencia de una base, obteniéndose el compuesto (4), y luego realizar una desesterificación.

15 La presente invención también se refiere al compuesto (4).

**Efectos de la invención**

20 De acuerdo con el proceso de la presente invención, se pueden producir ácido (*R*)-2-[3-[*N*-(benzoxazol-2-il)-*N*-(3-(4-metoxifenoxi)propil)aminometil]fenoxi]butírico, que es un activador selectivo de PPAR- $\alpha$  y que es capaz de prevenir y/o tratar la hiperlipidemia, la arteriosclerosis, la diabetes mellitus, las complicaciones de la diabetes, la inflamación, las enfermedades del corazón y similares, y un producto intermedio del mismo con alto rendimiento y alta pureza óptica sin producir un aumento de peso ni obesidad.

**25 Mejor modo de llevar a cabo la invención**

En lo sucesivo, se describirá cada una de las etapas de reacción del proceso para la producción de la presente invención.

**30 1. Etapa-1**

La presente etapa es una etapa para producir el compuesto (4) haciendo reaccionar el compuesto (2) y el compuesto (3) ópticamente activo en presencia de una base.

35 R, en los compuestos (3) y (4), representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo aralquilo que tiene de 7 a 8 átomos de carbono, y el grupo alquilo es preferentemente un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo *n*-propilo, un grupo isopropilo, un grupo *n*-butilo, un grupo isobutilo, un grupo *t*-butilo o similar, mientras que el grupo aralquilo es preferentemente un grupo bencilo, un grupo fenetilo o similares.

40 Con respecto a la base, se pueden usar, por ejemplo, bases inorgánicas tales como hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y similares; carbonatos de metales alcalinos

tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio y similares; bicarbonatos de metales alcalinos tales como bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio y similares; bases orgánicas tales como piridina, trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, *N*-metilmorfolina, *N,N*-dimetilaniina y similares, pero en vista del rendimiento químico, es preferible usar carbonato de potasio.

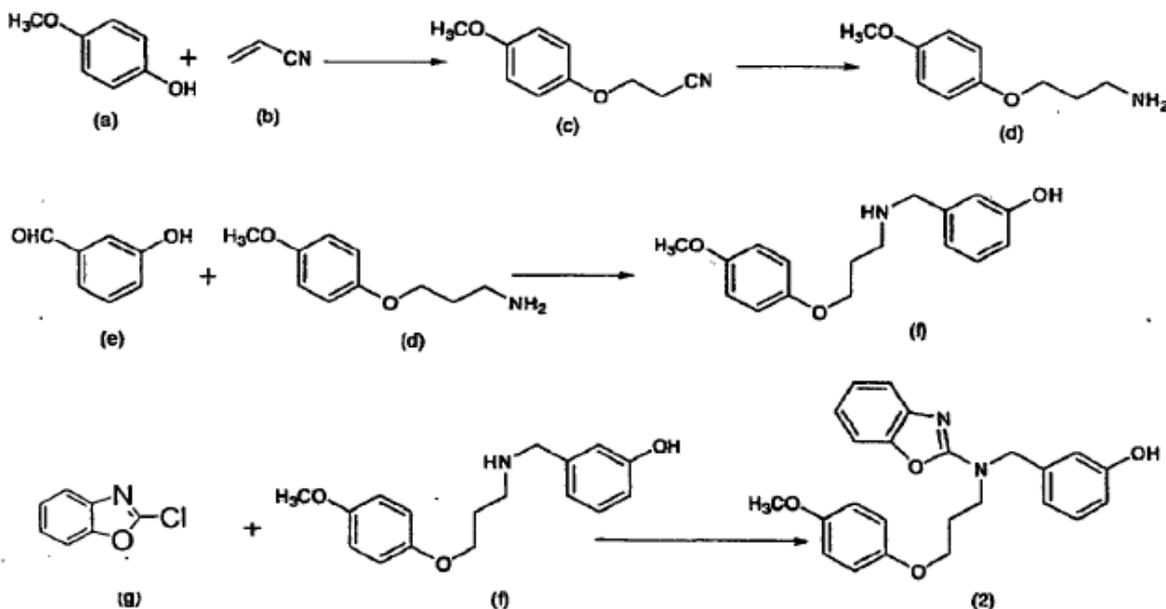
La presente reacción se lleva a cabo preferentemente en un disolvente. El disolvente no se limita a ninguno en particular, pero los ejemplos del mismo incluyen hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, clorobenceno y similares; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y similares; éteres tales como tetrahidrofurano, éter dietílico, dioxano y similares; cetonas tales como acetona, metiletilcetona y similares; disolventes polares apróticos tales como acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida, dimetilsulfóxido y similares; acetato de etilo y similares. Entre estos, se prefiere acetonitrilo.

La reacción se puede llevar a cabo preferentemente a una temperatura de reacción de 0 a 100 °C, preferentemente de 20 a 90 °C, durante 0,5 a 48 horas, y preferentemente durante 1 a 24 horas.

El documento PCT/JP04/012750 describe un proceso relacionado con la formación de un feniléter con un éster de ácido 2-hidroxicarboxílico, en el que se mesila o toсила un grupo hidroxilo de un éster de ácido 2-hidroxicarboxílico para convertir el grupo hidroxilo en un grupo saliente tal como un grupo metanosulfonilo, un grupo *para*-toluenosulfonilo o similar, y se hace reaccionar el grupo saliente con un cuerpo de fenol en presencia de una base inorgánica tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio o similares, o una base orgánica tal como trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina o similar (Esquema de reacción F-4). En este sentido, de acuerdo con el proceso de la presente invención en el que se usa un éster de ácido 2-hidroxicarboxílico ópticamente activo que tiene un grupo trifluorometanosulfonilo como grupo saliente (compuesto (3)), se puede obtener el compuesto (4) con un rendimiento extremadamente alto y una alta pureza óptica (véanse los ejemplos descritos más adelante). Además, el compuesto es útil como producto intermedio del compuesto (1).

En la presente memoria, el compuesto (2) se puede sintetizar mediante, por ejemplo, un método mostrado a continuación.

[Compuesto químico 3]

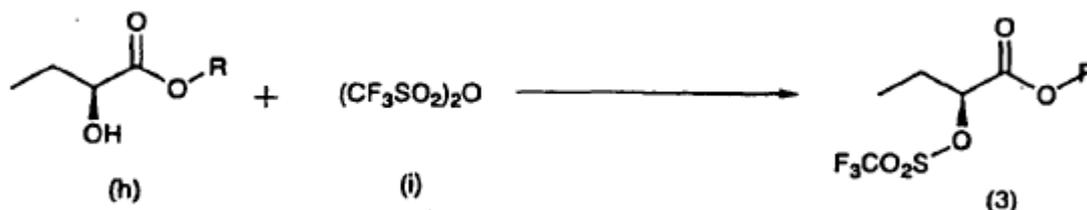


Es decir, se hace reaccionar 4-metoxifenol (a) con acrilonitrilo (b) en presencia de una base tal como Triton B, trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina o similares, a una temperatura de 25 a 120 °C durante 1 a 72 horas, obteniéndose 3-(4-metoxifenoxi)propionitrilo (c), y el producto resultante bien se reduce en un disolvente tal como tetrahidrofurano, dioxano o similares a una temperatura de 25 a 100 °C, usando un complejo de borano-tetrahidrofurano, un complejo de borano-dimetilsulfuro, hidruro de litio y aluminio o similares, o se reduce en una atmósfera de hidrógeno o en presencia de amoníaco, usando un catalizador tal como níquel Raney o similares, obteniéndose así 3-(4-metoxifenoxi)propilamina (d). Posteriormente, se hace reaccionar el producto resultante con 3-hidroxi-benzaldehído (e) en un disolvente tal como metanol, etanol, alcohol isopropílico, tetrahidrofurano, tolueno, acetonitrilo o similares, y a continuación, se reduce el producto resultante usando un agente reductor tal como borohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio o similares, obteniéndose *N*-(3-(4-metoxifenoxi)propil)-3-hidroxi-bencilamina (f). Se hace reaccionar esta con 2-clorobenzoxazol (g) en un disolvente tal como dimetilformamida, acetonitrilo, tetrahidrofurano, cloruro de metileno, cloroformo, acetato de etilo o similares, en

presencia de una base inorgánica tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio o similares, o una base orgánica tal como trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, piridina o similares, obteniéndose así *N*-(benzoxazol-2-il)-*N*-(3-(4-metoxifenoxi)propil)-3-hidroxibencilamina (compuesto (2)).

- 5 Por otra parte, el compuesto (3) se puede sintetizar, como se muestra a continuación, por ejemplo, haciendo reaccionar un éster de ácido (*S*)-2-hidroxibutírico (h) con anhídrido trifluorometanosulfónico (i) en un disolvente tal como cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, tetrahidrofurano, tolueno, hexano o similares, a una temperatura de -80 a 30 °C durante 10 minutos a 3 horas.

10 **[Compuesto químico 4]**



donde R representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo aralquilo que tiene de 7 a 8 átomos de carbono.

15 **2. Etapa 2**

La presente etapa es una etapa para producir el compuesto (1) mediante la desesterificación de un éster del compuesto (4). La reacción de desesterificación se puede realizar mediante un método convencional tal como hidrólisis, hidrogenólisis (reducción). La hidrólisis se puede llevar a cabo mediante la aplicación de todas las condiciones de reacción que se usan en una reacción de hidrólisis de éster y, por ejemplo, se realiza en presencia de una base inorgánica tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio o similares; un ácido mineral tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido bromhídrico o similares; o un ácido orgánico tal como ácido *p*-toluenosulfónico o similares, en un disolvente tal como agua, un alcohol tal como metanol, etanol, propanol o similares, un éter tal como tetrahidrofurano, dioxano o similares, una cetona tal como acetona, metiletilcetona o similares, ácido acético, o una mezcla de disolventes de los mismos. La reacción se realiza generalmente a una temperatura de 0 a 100 °C, y preferentemente de 10 a 50 °C, y el tiempo de reacción es normalmente de 0,5 a 24 horas, y preferentemente de 1 a 12 horas.

La hidrogenólisis se realiza, por ejemplo, en un disolvente inerte (por ejemplo, un éter tal como tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, éter dietílico o similares; un alcohol tal como metanol, etanol, alcohol isopropílico o similares; una amida tal como dimetilformamida o similares), en presencia de un catalizador de hidrogenación (por ejemplo, paladio-carbono, negro de paladio, paladio, hidróxido de paladio, platino-carbono, dióxido de platino, níquel Raney o similares), en presencia o ausencia de un ácido inorgánico (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido hipocloroso o similares) o un ácido orgánico (por ejemplo, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido fórmico o similares), en una atmósfera de hidrógeno a presión ambiente o bajo presión. La reacción se realiza generalmente a una temperatura de 0 a 30 °C, y preferentemente de 10 a 25 °C, y el tiempo de reacción es normalmente de 5 minutos a 24 horas, y preferentemente de 1 a 12 horas.

En la presente etapa, el compuesto (1) se puede obtener con un alto rendimiento sin afectar a la pureza óptica del compuesto (4).

Además, la separación del producto diana en cada reacción de la presente invención se puede realizar, si es necesario, mediante métodos de purificación que se usan convencionalmente en la química sintética orgánica, por ejemplo, mediante filtración, lavado, secado, recristalización, diversas cromatografías y similares.

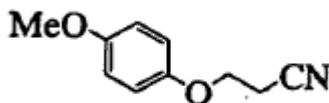
45 **Ejemplos**

De aquí en adelante, se describirá la presente invención más detalladamente con referencia a los ejemplos.

50 **EJEMPLO DE PREPARACIÓN 1**

Síntesis de 3-(4-metoxifenoxi)propionitrilo

## [Compuesto químico 5]



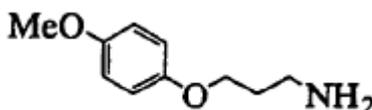
Se disolvió 4-metoxifenol (263,0 g) en acrilonitrilo (224,8 g) y, a continuación, se añadió Triton B (18 ml) gota a gota a temperatura ambiente, con agitación a 80 °C durante 48 horas. Se devolvió el licor de reacción a la temperatura ambiente mientras se agitaba lentamente, y se agitó durante 12 horas. Luego se dejó reposar el licor de reacción a 6 °C para hacer precipitar prismas de color blanco. Se sometió el licor madre a decantación, y se añadió tolueno frío (300 ml), obteniéndose cristales, y después se secaron los cristales en bruto resultantes a temperatura ambiente bajo presión reducida (3 horas) (cristales en bruto, 232,6 g). Se disolvieron los cristales en bruto en acetato de etilo (250 ml) a 50 °C, se añadió *n*-heptano (250 ml) lentamente con agitación, y se recristalizó la mezcla resultante con agitación lenta durante 12 horas. Se sometió el licor madre a decantación, se añadió *n*-heptano (300 ml), y se obtuvieron cristales. Se lavaron los cristales con *n*-heptano (400 ml) y se secaron a temperatura ambiente bajo presión reducida (cristal N° 1: prismas blancos, 154,5 g). Como los cristales se generaron en el licor madre, se obtuvieron prismas de color amarillo pálido como cristal N° 2 (cristal N° 2: prismas de color amarillo pálido, 56,1 g). Se recuperó todo el filtrado y *n*-heptano usado para el lavado, y se concentró a presión reducida. A continuación, se añadió tolueno (500 ml) al residuo, y se lavó la mezcla con solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (100 ml x 3 veces), agua (500 ml), solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N (100 ml x 3 veces), agua (500 ml) y salmuera saturada (300 ml), después se secó sobre sulfato de sodio anhidro durante 30 minutos y se filtró y, posteriormente, el filtrado se concentró bajo presión reducida. Se disolvió el residuo en acetato de etilo (150 ml) a 50 °C y se añadió *n*-heptano (150 ml) lentamente con agitación, y se recristalizó la mezcla resultante con agitación lenta durante 12 horas. Se sometió el licor madre a decantación y se añadió *n*-heptano (200 ml), y se obtuvieron cristales: Se lavaron los cristales con *n*-heptano (300 ml) y se secaron a temperatura ambiente bajo presión reducida (cristal N° 3: prismas blancos, 59,0 g). Además, se obtuvieron prismas de color amarillo pálido como cristal N° 4 (cristal N° 4: 19,0 g). La cantidad total obtenida fue de 288,6 g, el rendimiento fue del 76,9 % + cristales en bruto (prismas de color amarillo, 21,8 g, 5,8 %).

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,79 (t, J = 7 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 4,15 (t, J = 7 Hz, 2H), 6,85 (d, J = 7 Hz, 4H). Punto de fusión: 64,4 °C.

## EJEMPLO DE PREPARACIÓN 2

Síntesis de 3-(4-metoxifenoxi)propilamina

## [Compuesto químico 6]



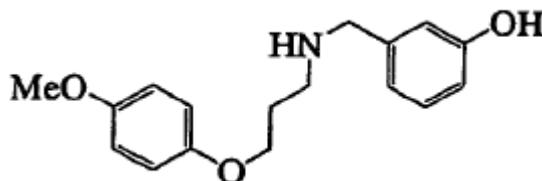
En una atmósfera de argón, se disolvió 3-(4-metoxifenoxi)propionitrilo (5,0 g) en tetrahidrofurano (20 ml), y se añadió complejo de borano-tetrahidrofurano (1,02 mol/l, 30,0 ml) gota a gota a 80 °C durante 10 minutos. Tras agitar durante 3 horas a la misma temperatura, se devolvió el licor de reacción a la temperatura ambiente. En un baño frío de hielo, se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio 4 N (30 ml) durante 10 minutos. Tras 10 minutos, se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 5 minutos, y después se agitó a 80 °C durante 12 horas. Se devolvió la mezcla a la temperatura ambiente y se añadió tolueno (100 ml), y se agitó la mezcla durante 1 hora y luego se eliminó el material insoluble usando Celite. Se aisló una capa orgánica y se lavó con agua (100 ml x 2 veces) y salmuera saturada (100 ml), y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro (80 g). Se filtró el producto resultante y después se concentró el filtrado a presión reducida, obteniéndose un sólido blanco (4,0 g, 79,0 %)

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 2,05 (quintuplete, J = 7 Hz, 2H), 3,07 (t, J = 7 Hz, 2H), 3,71 (s, 3H), 4,01 (t, J = 6 Hz, 2H), 6,79-6,85 (m, 4H).

## EJEMPLO DE PREPARACIÓN 3

Síntesis de *N*-(3-(4-metoxifenoxi)propil)-3-hidroxibencilamina

[Compuesto químico 7]



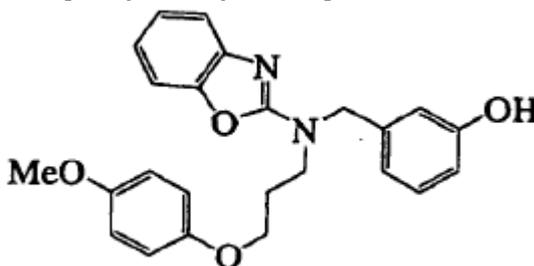
Se disolvió 3-(4-metoxifenoxi)propilamina (10,0 g) en metanol (50 ml) a temperatura ambiente, se añadió una solución de 3-hidroxibenzaldehído (6,7 g) en metanol (50 ml) gota a gota en 5 minutos a la temperatura del agua (aproximadamente 20 °C), y se agitó después la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 20 horas. A continuación, se añadió borohidruro de sodio (2,1 g)/agua (100 ml) gota a gota a la temperatura del agua (aproximadamente 20 °C) durante 5 minutos, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 12 horas. Se retiraron los precipitados, se lavaron con agua y después se secaron a presión reducida a 80 °C durante 5 horas. Se obtuvieron cristales de color amarillo pálido (13,9 g, 87,4 %).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 1,82 (quintuplete, J = 7 Hz, 2H), 2,60 (t, J = 7 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,95 (t, J = 7 Hz, 2H), 6,60 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,73 (t, J = 8 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,83 (s, 4H), 7,07 (t, J = 8 Hz, 1H). Punto de fusión: 142,7 °C.

## EJEMPLO DE PREPARACIÓN 4

Síntesis de *N*-(benzoxazol-2-il)-*N*-(3-(4-metoxifenoxi)propil)-3-hidroxibencilamina

[Compuesto químico 8]



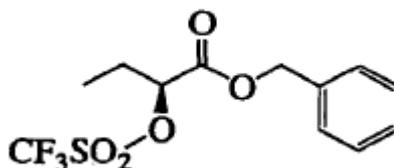
Se suspendió *N*-(3-(4-metoxifenoxi)propil)-3-hidroxibencilamina (1,0 g) en dimetilformamida (4 ml) a temperatura ambiente, y luego se añadió trietilamina (387 mg) y se disolvió completamente. Se añadió 2-clorobenzoxazol (534 mg) gota a gota a 80 °C. Se agitó la mezcla a 80 °C durante 4 horas, y luego se devolvió el licor de reacción a la temperatura ambiente. Se separó el disolvente por destilación, a continuación, se añadió acetato de etilo, y se lavó la mezcla con agua y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se concentró el producto resultante a presión reducida, y después se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 3/1), obteniéndose un aceite de color amarillo (1,4 g, 98,8 %). Al aceite amarillo resultante, se añadió *tert*-butilmetiléter (4 ml) para realizar la cristalización, y después se recogieron los cristales por filtración y se lavaron con ciclohexano. A continuación, se secaron los cristales a temperatura ambiente durante 5 horas, obteniéndose cristales de color blanco (1,3 g, 92,2 %).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,98 (quintuplete, J = 7 Hz, 2H), 3,37 (t, J = 7 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,86 (t, J = 6 Hz, 2H), 4,61 (s, 2H), 6,65-6,81 (m, 7H), 6,90-7,13 (m, 5H). Punto de fusión: 104,3 °C.

## EJEMPLO DE PREPARACIÓN 5

Síntesis de (*S*)-2-trifluorometanosulfonyloxibutirato bencílico

[Compuesto químico 9]



Se disolvió (*S*)-2-hidroxibutirato bencílico (758 mg, e.e. del 99 %) en cloruro de metileno (10 ml), y se añadió piridina (324 mg). Después, se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (1,10 g, 3,90 mmol) gota a gota a 0 °C y se agitó durante 30 minutos. Tras la reacción, se sometió el licor de reacción a cromatografía en columna de gel de sílice, se

eluyó con cloroformo y después se concentró a presión reducida, obteniéndose un aceite incoloro (1,2 g, 96,0 %)

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,02 (t, J = 7 Hz, 3H), 2,00-2,09 (m, 2H), 5,11 (dd, J = 5,7 Hz, 1H), 5,25 (dd, J = 12,16 Hz, 2H), 7,33-7,39 (m, 5H).

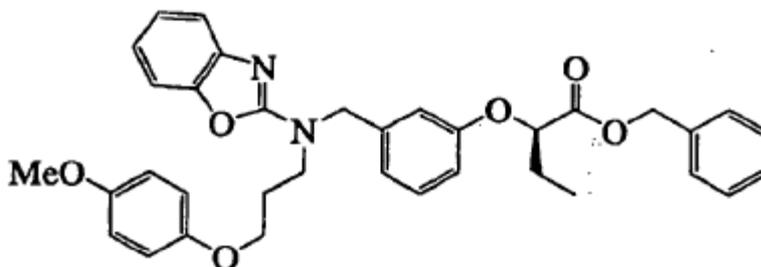
5

## EJEMPLO 1

Síntesis de (*R*)-2-[3-[*N*-(benzoxazol-2-il)-*N*-(3-(4-metoxifenoxi)propil)aminometil]fenoxi]butirato bencílico

10

## [Compuesto químico 10]



A una solución de *N*-(benzoxazol-2-il)-*N*-(3-(4-metoxifenoxi)propil)-3-hidroxibencilamina (52 mg) en acetonitrilo (5 ml), se añadió carbonato de potasio (18 mg) en polvo a temperatura ambiente, y se agitó la mezcla resultante durante 10 minutos. Se añadió una solución de (*S*)-2-trifluorometanosulfoniloxibutirato bencílico (50 mg) en acetonitrilo (2 ml) gota a gota al licor de reacción, y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 18 horas. Se añadió acetato de etilo (50 ml) al licor de reacción, y se lavó la mezcla con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, se concentró el filtrado a presión reducida, y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 2/1), obteniéndose un aceite incoloro (73 mg, 98,3 %).

15

20

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,01 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,95 (quintuplete, J = 7 Hz, 2H), 2,11 (quintuplete, J = 7 Hz, 2H), 3,66 (t, J = 7 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,93 (t, J = 6 Hz, 2H), 4,56 (t, J = 6 Hz, 1H), 4,70 (s, 2H), 5,09 (c, J = 13 Hz, 2H), 6,70-6,90 (m, 7H), 6,99 (td, J = 1,8 Hz, 1H), 7,17-7,34 (m, 9H).

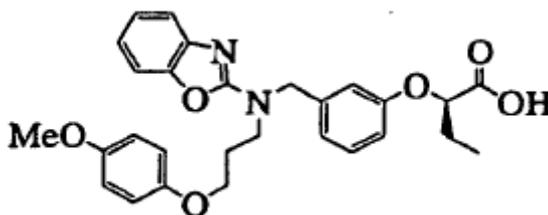
25

## EJEMPLO 2

Síntesis de ácido (*R*)-2-[3-[*N*-(benzoxazol-2-il)-*N*-(3-(4-metoxifenoxi)propil)aminometil]fenoxi]butírico

30

## [Compuesto químico 11]



Se disolvió (*R*)-2-[3-[*N*-(benzoxazol-2-il)-*N*-(3-(4-metoxifenoxi)propil)aminometil]fenoxi]butirato bencílico (72 mg) en etanol (3 ml), y se añadió una solución de hidróxido de sodio acuosa 4 N (0,5 ml) a 0 °C. A continuación, se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró el licor de reacción a presión reducida, y luego se disolvió en cloroformo (30 ml). Se lavó la solución con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, se concentró el filtrado a presión reducida y se purificó el residuo mediante TLC preparativa (cloroformo/metanol = 10/1), obteniéndose un sólido incoloro (61 mg, 100 %).

35

40

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 0,94 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,81 (m, 2H), 1,99 (quintuplete, J = 6,1 Hz, 2H), 3,60 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,85 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 4,40 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 6,69-6,80 (m, 7H), 6,91 (dt, J = 7,2; 1,0 Hz, 1H), 7,05 (dt, J = 7,2; 1,2 Hz, 1H), 7,12-7,18 (m, 4H).

45

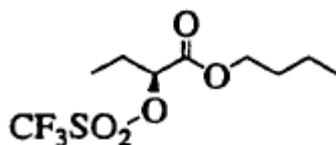
Pureza óptica: e.e. del 99 %  
Condiciones de medición: HPLC  
Columna: CHIRALCEL OD

Disolvente: hexano/alcohol isopropílico/ácido trifluoroacético = 60/40/0,1  
 Caudal: 1 ml/min  
 Tiempo de mantenimiento: isómero *R*: 13,3 min (isómero *S*: 7,9 min).

#### 5 EJEMPLO DE PREPARACIÓN 6

Síntesis de (*S*)-2-trifluorometanosulfoniloxibutirato *n*-butílico

[Compuesto químico 12]



10

Se disolvió (*S*)-2-hidroxibutirato *n*-butílico (300 mg, e.e. de 99 %) en cloruro de metileno (5 ml), y se añadió piridina (155 mg) a 0 °C. A continuación, se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (528 mg) gota a gota a 0 °C, y se agitó la mezcla resultante durante 30 minutos. Se sometió el licor de reacción a cromatografía en columna de gel de sílice y se eluyó con cloroformo, y a continuación, se obtuvo un producto oleoso incoloro (587 mg). Se usó toda la cantidad directamente en la siguiente reacción.

15

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,93 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,05 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,34-1,43 (m, 2H), 1,65 (quintuplete, J = 7 Hz, 3H), 1,97-2,08 (m, 2H), 4,23 (td, J = 7,3 Hz, 2H), 5,06 (dd, J = 7,5 Hz, 1H).

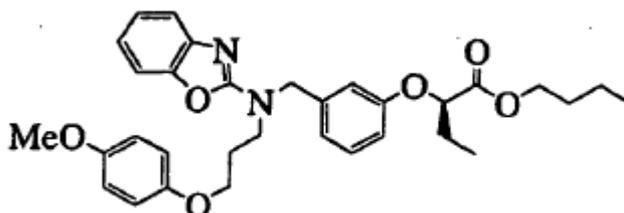
20

#### EJEMPLO 3

Síntesis de (*R*)-2-[3-[*N*-(benzoxazol-2-il)-*N*-(3-(4-metoxifenoxi)propil)aminometil]fenoxi]butirato *n*-butílico

25

[Compuesto químico 13]



A una solución de *N*-(benzoxazol-2-il)-*N*-(3-(4-metoxifenoxi)propil)-3-hidroxibencilamina (530 mg) en acetonitrilo (10 ml), se añadió carbonato de potasio (272 mg) en polvo a temperatura ambiente, y se agitó la mezcla resultante durante 10 minutos. Se añadió la solución de (*S*)-2-trifluorometanosulfoniloxibutirato *n*-butílico (587 mg) en acetonitrilo (10 ml) preparada en el Ejemplo preparativo 6 a la solución de reacción, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 14 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, se extrajo la mezcla con tolueno, y se lavó el extracto con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se filtró la solución y se concentró a presión reducida, y después se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 2/1), obteniéndose un aceite incoloro (748 mg, 100 %).

30

35

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,83 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,03 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,18-1,29 (m, 2H), 1,44-1,55 (m, 2H), 1,93 (quintuplete, J = 7 Hz, 2H), 2,12 (quintuplete, J = 7 Hz, 2H), 3,67 (t, J = 7 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,94 (t, J = 6 Hz, 2H), 3,98-4,13 (m, 2H), 4,51 (t, J = 6 Hz, 1H), 4,72 (d, J = 3 Hz, 2H), 6,74 (dd, J = 8,2 Hz, 1H), 6,78 (s, 4H), 6,84 (t, J = 2 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,99 (td, J = 8,1 Hz, 1H), 7,14 (td, J = 8,1 Hz, 2H), 7,19-7,24 (m, 3H), 7,34 (dd, J = 8,1 Hz, 1H).

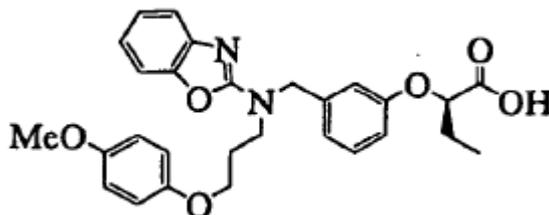
40

#### EJEMPLO 4

Síntesis de ácido (*R*)-2-[3-[*N*-(benzoxazol-2-il)-*N*-(3-(4-metoxifenoxi)propil)aminometil]fenoxi]butírico

45

[Compuesto químico 14]



Se disolvió (*R*)-2-[3-[*N*-(benzoxazol-2-il)-*N*-(3-(4-metoxifenoxi)propil)aminometil]fenoxi]butirato *n*-butílico (68 mg) en etanol (2 ml), y se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio 4 N (0,2 ml) a 0 °C. A continuación, se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 3 horas. Se separó el etanol por destilación, y se añadió agua, y luego se acidificó el licor de reacción con ácido clorhídrico concentrado en un baño frío de hielo. Se extrajo el licor de reacción con acetato de etilo, y se lavó el extracto con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio seco. Se filtró la solución y se concentró a presión reducida, y después se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol = 10/1), obteniéndose un sólido incoloro (60 mg, 100 %).

Pureza óptica: e.e. del 99 %

Condiciones de medición: HPLC

Columna: CHIRALCEL OD

Disolvente: hexano/alcohol isopropílico/ácido trifluoroacético = 60/40/0,1

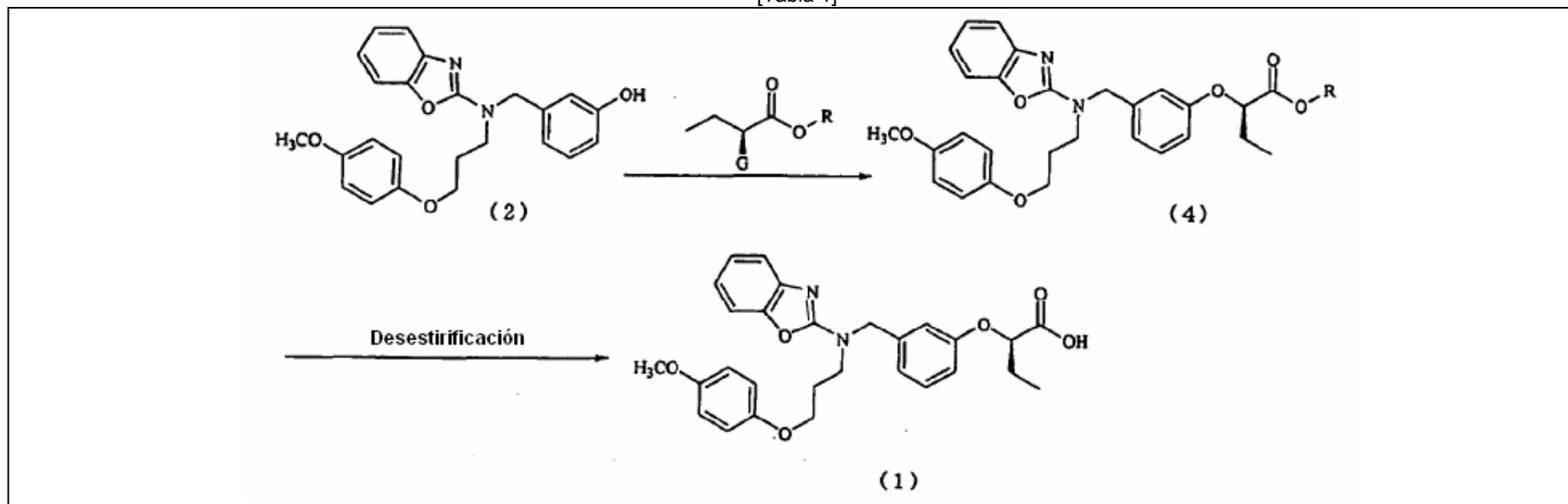
Caudal: 1 ml/min

Tiempo de mantenimiento: isómero *R*: 13,3 min (isómero *S*: 7,9 min).

#### EJEMPLOS 5 A 11, EJEMPLOS COMPARATIVOS 1 A 8

De la misma manera que en los Ejemplos 1 y 2, se llevaron a cabo una reacción de eterificación de fenilo (etapa 1) y una hidrólisis (etapa 2) en las condiciones indicadas en la siguiente Tabla 1. Además, se produjeron (*S*)-2-trifluorometanosulfoniloxibutirato fenílico (Ejemplo 11) y (*S*)-2-*para*-toluenosulfoniloxibutirato fenílico (Ejemplo comparativo 7) usando ácido (*S*)-2-hidroxi-butírico, se produjeron (*S*)-2-metanosulfoniloxibutirato *n*-butílico (Ejemplos comparativos 1 a 3) y (*S*)-2-*para*-toluenosulfoniloxibutirato *n*-butílico (Ejemplos comparativos 4 a 6) usando (*S*)-2-hidroxi-butirato *n*-butílico, y se produjo (*S*)-2-clorobutirato metílico (Ejemplo comparativo 8) usando ácido (*S*)-2-clorobutírico, de acuerdo con métodos convencionales. Los rendimientos y las purezas ópticas se presentan conjuntamente en la Tabla 1.

[Tabla 1]



Nº	R	G	Base	Disolvente	Temp. (°C)	Tiempo (h)	R. Q. (%)	P. O. (% e.e.)
Ej. 1	PhCH <sub>2</sub>	CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	MeCN	t.a.	18	98	99
Ej. 3	<i>n</i> -Bu	CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	MeCN	t.a.	14	100	99
Ej. 5	<i>n</i> -Bu	CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	MeCN	30	8	99	99
Ej. 6	<i>n</i> -Bu	CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	MeCN	40	5,5	100	99
Ej. 7	<i>n</i> -Bu	CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	MeCN	50	3	100	99
Ej. 8	<i>n</i> -Bu	CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	MeCN	60	6	100	98
Ej. 9	<i>n</i> -Bu	CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	MeCN	90	6	100	94
Ej. 10	<i>n</i> -Bu	CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub>	Et <sub>3</sub> N	CHCl <sub>3</sub>	t.a.	48	80	99
Ej. 11	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	MeCN	t.a.	24	97	99
Ej. comp. 1	<i>n</i> -Bu	MsO	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	MeCN	t.a.	55	59	97
Ej. comp. 2	<i>n</i> -Bu	MsO	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	MeCN	60	24	93	75
Ej. comp. 3	<i>n</i> -Bu	MsO	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	MeCN	t.a.	27	90	74
Ej. comp. 4	<i>n</i> -Bu	TsO	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	MeCN	t.a.	24	10	100
Ej. comp. 5	<i>n</i> -Bu	TsO	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	MeCN	60	24	69	91
Ej. comp. 6	<i>n</i> -Bu	TsO	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	MeCN	t.a.	24	77	92
Ej. comp. 7	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	TsO	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	MeCN	60	48	73	92
Ej. comp. 8	Me	Cl	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	MeCN	60	48	38	13

R.Q. = Rendimiento Químico del compuesto (4)

P.O. = Pureza Óptica del compuesto (1)

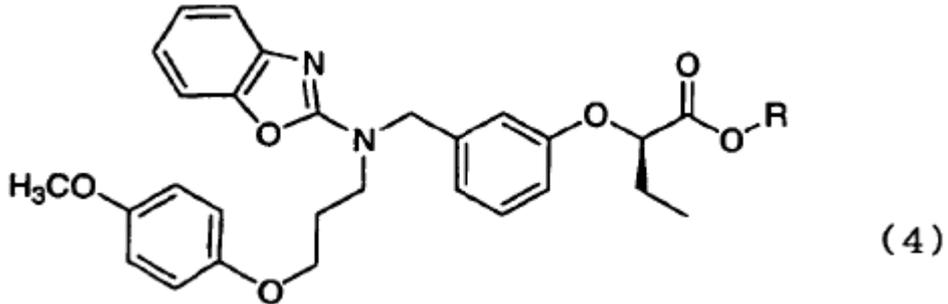
5 En el método de uso de un éster de ácido butírico en el que G es un grupo trifluorometanosulfonilo (Ejemplos 1 a 11), los rendimientos químicos y los rendimientos ópticos fueron altos, mientras que en el caso del uso de otros ésteres de ácido butírico, no se pudo obtener un resultado tanto de rendimiento químico como de rendimiento óptico alto. De lo anteriormente expuesto, se desprende que la presente invención es un método excelente que puede proporcionar ácido (*R*)-2-[3-[*N*-(benzoxazol-2-il)-*N*-(3-(4-metoxifenoxi)propil)aminometil]fenoxi]butírico y un producto intermedio del mismo con un alto rendimiento y un alto rendimiento óptico.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la producción de un compuesto representado por la siguiente Fórmula (4):

5

[Compuesto químico 3]

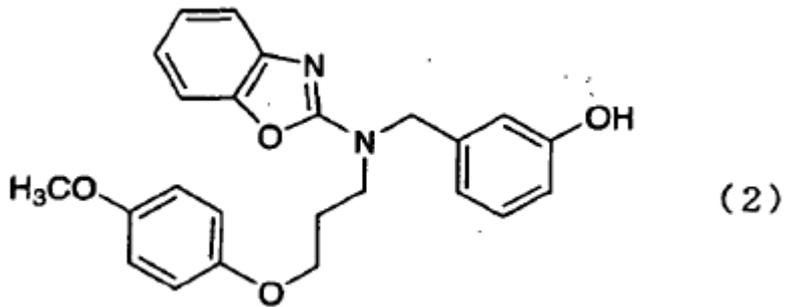


donde R es un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo aralquilo que tiene de 7 a 8 átomos de carbono,

proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto representado por la siguiente Fórmula (2):

10

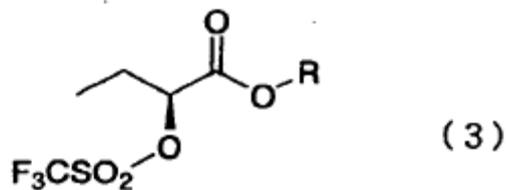
[Compuesto químico 1]



con un éster de ácido 2-trifluorometanosulfonyloxibutírico ópticamente activo representado por la siguiente Fórmula (3):

15

[Compuesto químico 2]

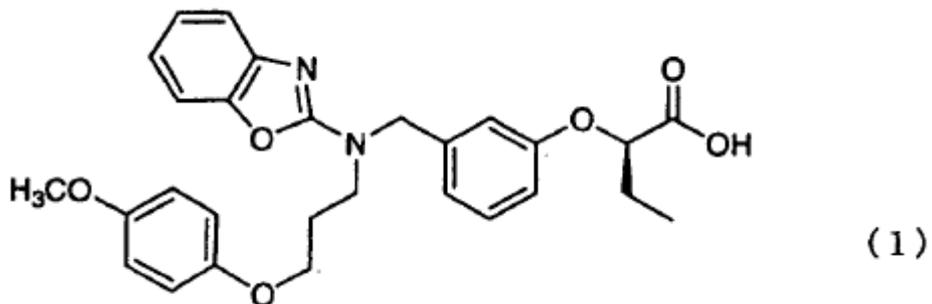


donde R tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente, en presencia de una base.

20

2. Un proceso para la producción de un compuesto representado por la siguiente Fórmula (1):

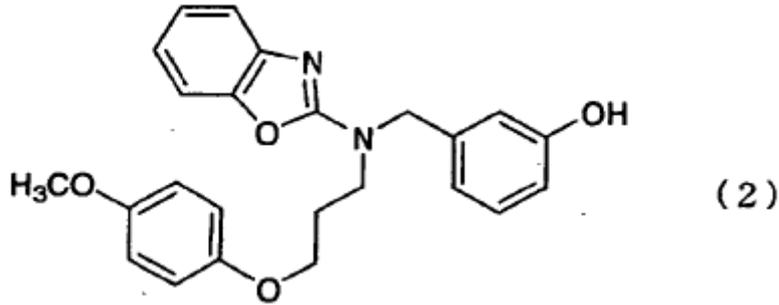
[Compuesto químico 7]



25

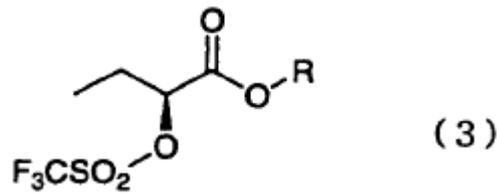
proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto representado por la siguiente Fórmula (2):

[Compuesto químico 4]



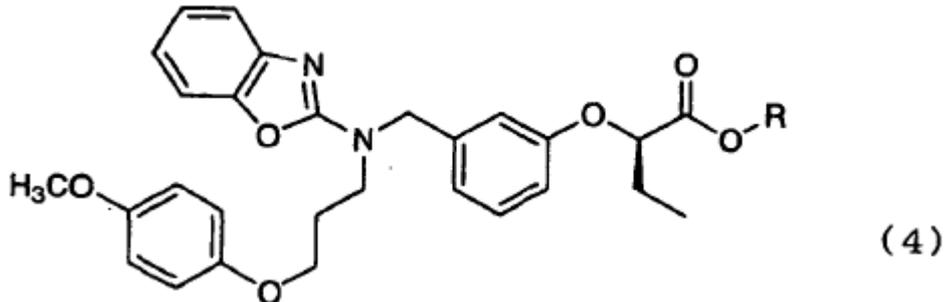
5 con un éster de ácido 2-trifluorometanosulfoniloxibutírico ópticamente activo representado por la siguiente Fórmula (3):

[Compuesto químico 5]



10 donde R representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo aralquilo que tiene de 7 a 8 átomos de carbono, en presencia de una base, obteniéndose un compuesto representado por la siguiente Fórmula (4):

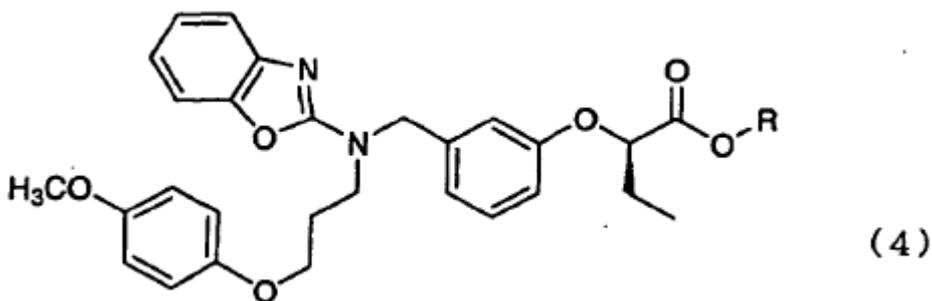
[Compuesto químico 6]



15 donde R tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente, y luego desestirificar el compuesto resultante.

20 3. Un compuesto representado por la siguiente Fórmula (4):

[Compuesto químico 8]



donde R representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo aralquilo que tiene de 7 a 8 átomos de carbono.