

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 467 677**

51 Int. Cl.:

C07D 319/08 (2006.01)

C07C 51/09 (2006.01)

C07C 51/353 (2006.01)

C07D 305/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.10.2009 E 09824958 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.04.2014 EP 2376469**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de (3S,4S)-4-((R)-2-(benciloxi)tridecil)-3-hexil-2-oxetanona y un nuevo intermediario utilizado para el mismo**

30 Prioridad:

04.11.2008 KR 20080108991

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

12.06.2014

73 Titular/es:

**HANMI SCIENCE CO., LTD. (100.0%)
550 Dongtangiheung-ro, Dongtan-myeon,
Hwaseong-si
Gyeonggi-do 445-813 , KR**

72 Inventor/es:

**YUN, SANG MIN;
HONG, DONG JIN;
YANG, WEON KI;
YOO, JAE HO;
KIM, JI SOOK;
LEE, MOON SUB;
KIM, HAN KYONG;
LIM, EUN JUNG;
MOON, YOUNG HO;
CHANG, YOUNG-KIL y
LEE, GWAN SUN**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 467 677 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

Procedimiento para la preparación de (3S,4S)-4-((R)-2-(benciloxi)tridecil)-3-hexil-2-oxetanona y un nuevo intermediario utilizado para el mismo.

5 **SECTOR DE LA INVENCION**

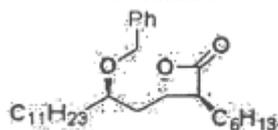
La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de (3S,4S)-4-((R)-2-(benciloxi)tridecil)-3-hexil-2-oxetanona y un nuevo intermediario utilizado para el mismo.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 La (3S,4S)-4-((R)-2-(benciloxi)tridecil)-3-hexil-2-oxetanona de fórmula I es conocida por ser útil como intermediario para la preparación de tetrahidrolipstatina (orlistat) (Patentes EE.UU Nos. 5.245.056 y 5.399.720, y publicación de Mark A. Schwindt. y otros, *Org. Process Research*, Dic. 2007, 524).

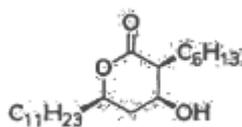
15 La (2S,3S,5R)-3-hexil-4-hidroxi-6-undeciltetrahidropiran-2-ona de fórmula IV ha sido utilizada como material inicial clave para la preparación de (3S,4S)-4-((R)-2-(benciloxi)tridecil)-3-hexil-2-oxetanona ópticamente pura de fórmula I o un derivado de la misma que tiene un grupo protector alquilo fácilmente desprotegable.

< Fórmula I >



20

< Fórmula IV >

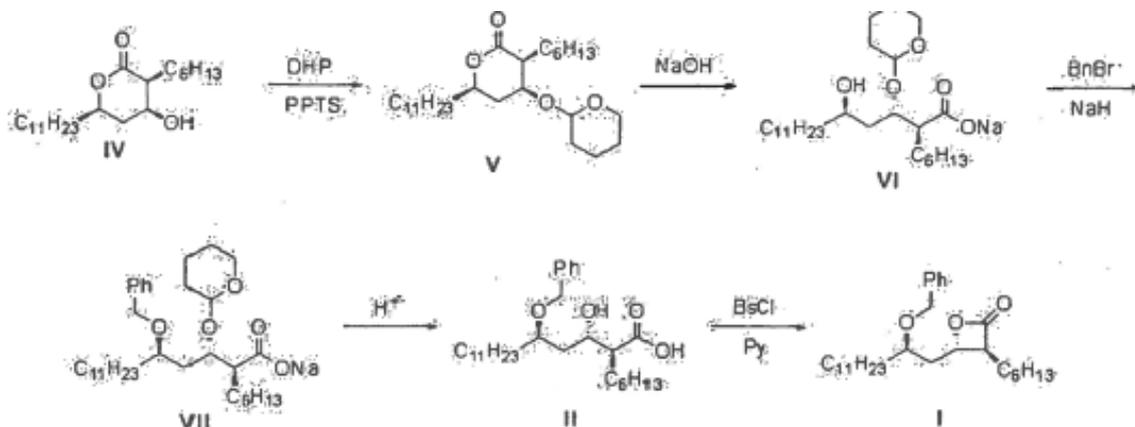


25

Este procedimiento de preparación, tal como se describe en la Patente U.S. No. 5.245.056, comporta varias etapas, tal como se muestra en el esquema I:

< Esquema I >

30



35

Es decir, el compuesto de fórmula V es preparado introduciendo un grupo tetrahidropiraniolo para proteger el grupo hidroxilo del compuesto de fórmula IV. A continuación, el compuesto de fórmula V es hidrolizado para obtener el compuesto de fórmula VI, que es tratado con un reactivo de benzilación para obtener el compuesto de fórmula VII. Se lleva a cabo una reacción de desprotección tratando el compuesto de fórmula VII con un ácido, seguido de resolución óptica del compuesto resultante para obtener ácido (2S,3S,5R)-5-benciloxi-2-hexil-3-

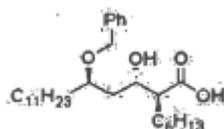
hidroxihexadecanoico ópticamente puro de fórmula II. Finalmente, se lleva a cabo la ciclización del compuesto de fórmula II para obtener la (3S,4S)-4-(R)-2-(benciloxi)tridecil-3-hexil-2-oxetanona de fórmula I.

5 No obstante, el procedimiento tiene problemas por la utilización de etapas de reacción complicadas que resultan en un bajo rendimiento global.

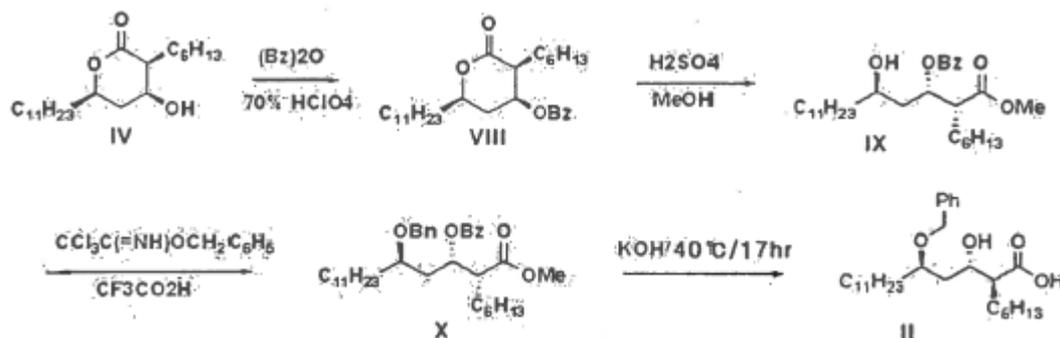
Como procedimiento alternativo, la patente Coreana No. 191.365 da a conocer un procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula II empezando del compuesto de fórmula IV, tal como se muestra en el esquema II.

10

< Fórmula II >



< Esquema II >



15

El procedimiento anterior comprende: protección del grupo hidroxilo del compuesto de fórmula IV, introduciendo un grupo benzoílo en el mismo, para obtener el compuesto de fórmula VIII, hidrolizar el compuesto de fórmula VIII para obtener un compuesto de fórmula IX que es sometido a reacción de benzilación para obtener el compuesto de fórmula X, y el compuesto de fórmula X es hidrolizado para obtener el compuesto de fórmula II. El procedimiento anterior proporciona también un bajo rendimiento.

20

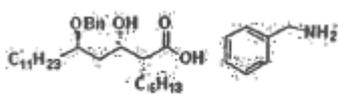
No obstante, este procedimiento tiene el problema de que se debe llevar a cabo la protección y desprotección sucesiva del grupo hidroxilo de fórmula IV; se presenta un impedimento y se requieren condiciones de reacción difíciles para la benzilación, debido a la estructura del compuesto de fórmula VIII que comprende un grupo benzoílo estéricamente grande adyacente al grupo hidroxilo de posición 5'; y su rendimiento global es bajo, llegando a 41,2%.

25

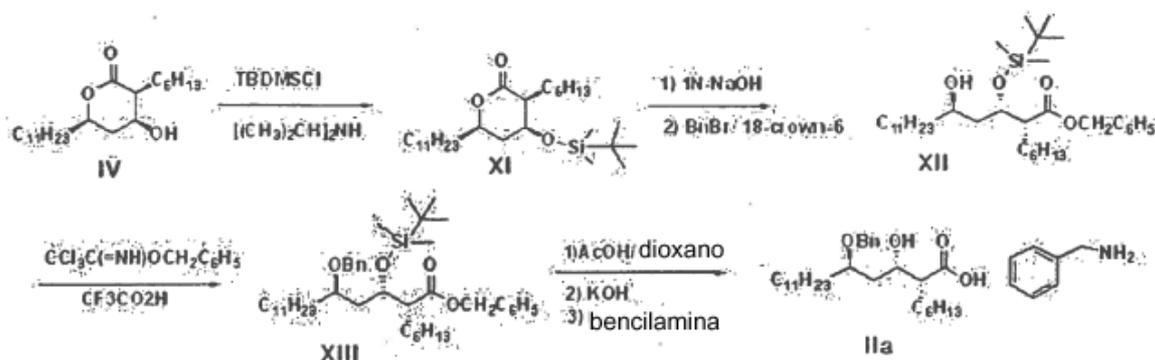
La patente U.S. No. 5.399.720 da a conocer un procedimiento para la preparación de la sal de bencilamina del ácido (2S,3S,5R)-5-benciloxi-2-hexil-hidroxihexadecanoico de fórmula IIa, utilizando el compuesto de fórmula IV como material inicial, tal como se muestra en el esquema III:

30

< Fórmula IIa >



< Esquema III >



5 No obstante, este procedimiento presenta también problemas de rendimiento general bajo (43%) debido a la necesidad de las exigentes condiciones de benzilación y la necesidad de llevar a cabo las etapas de desprotección e hidrolización después de la benzilación.

10 Los presentes inventores han conseguido solucionar los problemas anteriores de los procedimientos de la técnica anterior y han descubierto que el compuesto objeto puede ser preparado con alto rendimiento y elevada pureza por hidrolización del compuesto de fórmula IV sin proteger su grupo hidroxilo y sometiendo el compuesto resultante a benzilación y ciclización selectivas.

RESUMEN DE LA INVENCION

15 De acuerdo con ello, es un objetivo de la presente invención dar a conocer un procedimiento mejorado para la preparación de (3S,4S)-4-((R)-2-(benziloxy)tridecil)-3-hexil-2-oxetanona de fórmula I utilizando un nuevo intermediario.

20 DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención da a conocer un procedimiento de alto rendimiento para la preparación de (3S,4S)-4-((R)-2-(benziloxy)tridecil)-3-hexil-2-oxetanona de fórmula I,

25 1) tratar un compuesto de fórmula IV con un hidróxido de metal en un disolvente para preparar el compuesto de fórmula III;

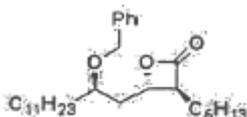
2) tratar el compuesto de fórmula III con un reactivo de benzilación en un disolvente, en presencia de una base, para preparar el compuesto de fórmula II; y

3) someter el compuesto de fórmula II a una reacción de ciclización para obtener el compuesto de fórmula I:

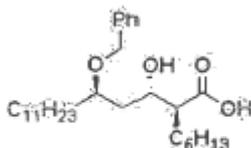
con elevada pureza, que comprende:

30

< Fórmula I >

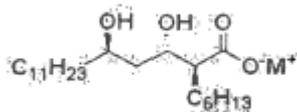


< Fórmula II >

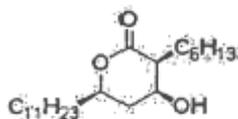


35

< Fórmula III >



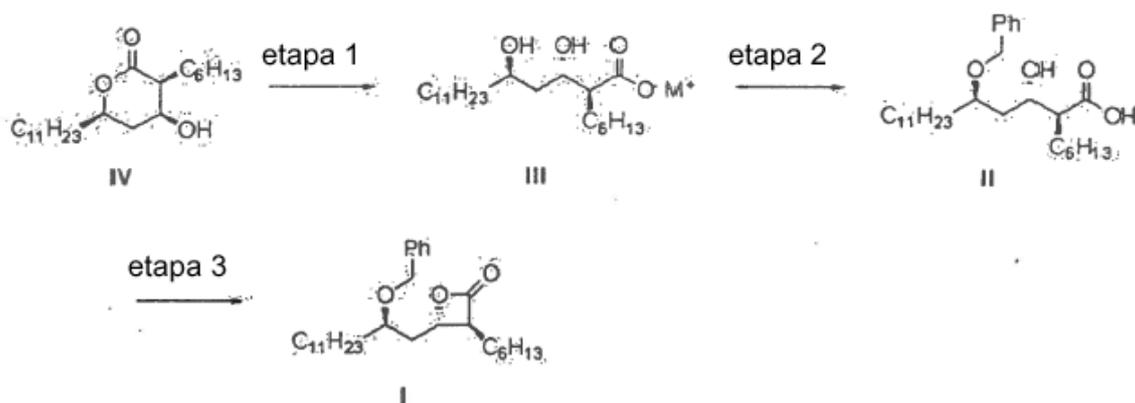
< Fórmula IV >



5 en las que,
M es Na, K, ó Li.
10 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se da a conocer una sal de metal del ácido (2S,3S,5R)-2-hexil-3,5-dihidroxihexadecanoico que es útil como intermediario para el procedimiento anterior.

La (3S,4S)-4-((R)-2-(benciloxi)tridecil)-3-hexil-2-oxetanona de fórmula I, de acuerdo con la presente invención, puede ser preparada por una ruta sintética, tal como se muestra en el esquema IV:

15 <Esquema IV >



20 en las que
M es Na, K, ó Li.
La descripción detallada del procedimiento de la presente invención que se ha mostrado en el esquema IV es la siguiente:

25 Etapa 1

Se puede preparar (3S,4S,6R)-3-hexil-4-hidroxi-6-undeciltetrahydropiran-2-ona de fórmula IV por el procedimiento dado a conocer en la Publicación de Patente Coreana No. 2009-0044817. En la etapa 1 del esquema IV, se puede preparar una sal de metal del ácido (2S,3S,5R)-2-hexil-3,5-dihidroxihexadecanoico (fórmula III) por hidrólisis del compuesto de fórmula IV con un hidróxido de metal, tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, e hidróxido de litio en un disolvente.

35 El disolvente que se utiliza en el procedimiento puede ser un disolvente aprótico seleccionado del grupo que consiste en dietil éter, metil *t*-butil éter, tetrahydrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, acetonitrilo, acetato de metilo, acetato de etio, tolueno, y una mezcla de los mismos, o una mezcla del disolvente aprótico y agua.

40 El hidróxido de metal, tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico e hidróxido de litio, puede ser convertido en una sal de calcio o magnesio. La cantidad de hidróxido de metal a utilizar se encuentra en un rango de 1 a 50 moles equivalentes, preferentemente de 1 a 3 moles equivalentes, más preferentemente de 1,05 a 1,2 moles equivalentes, basado en el compuesto de fórmula IV.

La reacción de la etapa 1 puede ser llevada a cabo a una temperatura comprendida entre 0 °C y el punto de ebullición del disolvente, preferentemente de 30 °C a 80 °C.

5 El compuesto de fórmula III obtenido de este modo puede ser utilizado en la etapa 2 sin purificación adicional, y es útil como intermediario para la preparación de (3S,4S)-4-((R)-2-(benciloxi)tridecil)-3-hexil-2-oxetanona de fórmula I.

Etapa 2

10 En la etapa 2, el compuesto de fórmula III obtenido en la anterior etapa 1 es sometido a benzilación sin introducción de grupo protector en el mismo en un disolvente en presencia de una base para preparar ácido (2S,3S,5R)-5-benciloxi-2-hexil-3-hidroxihexadecanoico de fórmula II, en el que un grupo bencilo es introducido selectivamente en una posición 5'.

15 El disolvente, tal como se utiliza en esta invención, puede ser un disolvente aprótico seleccionado del grupo que consiste en tetrahidrofurano, dietil éter, metil *t*-butil éter, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, diclorometano, dicloroetano, acetonitrilo, acetato de metilo, acetato de etilo, tolueno, N,N-dimetilformamida, dimetil sulfóxido y una mezcla de los mismos, o una mezcla del disolvente aprótico y agua. El disolvente preferente que se utiliza en esta invención es tetrahidrofurano, metil *t*-butil éter o 1,2-dimetoxietano.

20 Simultáneamente, la base utilizada en la invención puede ser hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, *t*-butóxido de litio, *t*-butóxido de sodio o *t*-butóxido de potasio, y la cantidad de la base a utilizar se encuentra en un rango de 1 a 5 moles equivalentes, preferentemente de 1 a 3 moles equivalentes, más preferentemente de 1,05 a 2,0 moles equivalentes, basado en el compuesto de fórmula III.

25 El reactivo de benzilación utilizado en la presente invención para la benzilación puede ser un haluro de bencilo opcionalmente sustituido, tal como cloruro de bencilo, bromuro de bencilo y yoduro de bencilo, siendo preferente considerando la reactividad el bromuro de bencilo. La cantidad de reactivo de benzilación a utilizar se encuentra en un rango de 1 a 5 moles equivalentes, preferentemente de 1 a 3 moles equivalentes, más preferentemente de 1,05 a 2,0 moles equivalentes, basado en el compuesto de fórmula III.

30 La reacción de la etapa 2 puede ser llevada a cabo a una temperatura comprendida entre 0°C y el punto de ebullición del disolvente, preferentemente de 10 °C a 100°C. Se pueden utilizar para incrementar la tasa de reacción aditivos tales como yoduro de tetrabutilamonio.

35 Además, a efectos de obtener fácilmente el ácido (2S,3S,5R)-5-benciloxi-2-hexil-3- hidroxihexadecanoico de fórmula II en forma de cristales en un proceso de purificación, se puede añadir una base amina a la reacción para convertir el ácido (2S,3S,5R)-5-benciloxi-2-hexil-3-hidroxihexadecanoico en su sal de amina.

Etapa 3

40 En la etapa 3, la (3S,4S)-4-((R)-2-(benciloxi)tridecil)-3-hexil-2-oxetanona de fórmula I se puede preparar por ciclización del ácido (2S,3S,5R)-5-benciloxi-2-hexil-3-hidroxihexadecanoico de fórmula II con un reactivo de ciclización. Dicho ácido 3-hidroxihexadecanoico que tiene un grupo protector en la posición 5', se puede convertir en oxetanona utilizando cloruro de bencensulfonilo en piridina, tal como se describe en las patentes EE.UU Nos. 4.983.746 y 5.245.056.

45 La (3S,4S)-4-((R)-2-(benciloxi)tridecil)-3-hexil-2-oxetanona de fórmula I, preparada a través de las 3 etapas descritas anteriormente, se puede someter a una desbenzilación adicional para producir (3S,4S)-3-hexil-4-((R)-2-hidroxitridecil)-2-oxetanona, que se puede utilizar para preparar "orlistat".

50 La presente invención se describirá de manera más detallada haciendo referencia a los siguientes ejemplos. No obstante, se debe comprender que la presente invención no queda limitada por los ejemplos específicos.

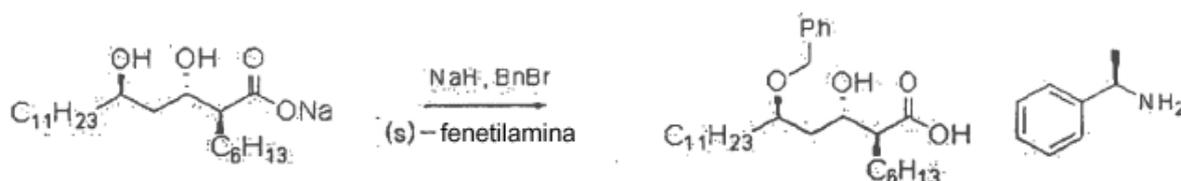
55 **Ejemplo 1:** Preparación de (2S,3S,5R)-3,5-dihidroxi-2-hexil- hexadecanoato sódico (compuesto de fórmula III) - (1)



Se disolvieron 25,5g de (2S,3S,5R)-3-hexil-4-hidroxi-6-undeciltetrahidropiran-2-ona en 178,5 mL de metil-*t*-butil éter, se añadió una solución de 90 mL de 2N NaOH y la solución resultante fue agitada durante 3 horas, manteniendo la temperatura de la solución mezclada a 50 °C. La mezcla de reacción fue mantenida a continuación en reposo hasta que tuvo lugar la separación de fase, la capa acuosa de la misma fue retirada, y la fase orgánica restante fue lavada dos veces con porciones de 100 mL de agua con sal. La solución orgánica obtenida de este modo fue secada sobre sulfato sódico anhidrido, filtrada, y destilada para eliminar el disolvente a presión reducida, obteniendo 28,4 g del compuesto del título (rendimiento: 100%) en forma de un aceite.

¹H-NMR, 300 MHz (CD₃OD, ppm): δ 0,89 (dd, 6H, J = 5,8, 1,2 Hz), 1,24-1,80 (m, 32H), 2,10 2,49 (m, 2H), 3,72-3,87 (m, 1H)

Ejemplo 2: Preparación de la sal de metilbencilamina de ácido (2S,3S,5R)-5-benciloxi-2-hexil-3-hidroxihexadecanoico (compuesto de fórmula II) - (1)



98 mL de (2S,3S,5R)-3,5-dihidroxi-2-hexil-hexadecanoato sódico obtenido en el anterior ejemplo 1, fueron disueltos en un disolvente mixto de 98 mL de tetrahidrofurano y 328 mL de metil-*t*-butil éter. La mezcla de reacción fue enfriada a 0°C y se añadieron secuencialmente a la solución mixta 7,19 g de hidruro sódico y 30,7 g de bromuro de bencilo. A continuación, la temperatura de la mezcla fue elevada a 60°C, y la mezcla de reacción fue sometida a reflujo durante 5 días (etapa (a)). Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, su pH fue ajustado a 1, y la solución fue agitada a temperatura ambiente durante 3 horas. A continuación, el pH de la mezcla de reacción fue ajustado a 4, y la solución mixta fue mantenida en reposo hasta que tuvo lugar la separación de fase. La capa acuosa fue retirada y la fase orgánica remanente fue lavada dos veces con porciones de 120 mL de agua con sal. La solución orgánica obtenida anteriormente, fue secada sobre sulfato magnésico anhidro, filtrada y destilada para eliminar el disolvente a presión reducida. Se añadieron 438 mL de acetato de metilo y 8,7g de (S)- α -metilbencilamina lentamente con agitación de la mezcla. Después de agitar durante 3 horas, la mezcla se enfrió a 5°C y se agitó adicionalmente durante 1 hora (etapa (b)). La mezcla fue secada y filtrada, obteniendo 31,1 g del compuesto del título (rendimiento: 74%), en forma de un sólido de color blanco.

p.f. 104-106°C

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): 0,85-0,91 (m, 6H), 1,24(m, 26H), 1,54(d, 3H), 1,71-1,39(m, 6H), 2,09-2,16(m, 1H), 3,70-3,72(m, 1H), 3,85-3,90(m, 1H), 4,18 (q, 1H), 4,52(d, 2H), 6,10 (bs, 5,0), 7,36-7,22(m, 10H)

Ejemplo 3: Preparación de (2S,3S,5R)-3,5-dihidroxi-2-hexil-hexadecanoato (compuesto de fórmula III) - (2)

Se disolvieron 300 g de (2S,3S,5R)-3-hexil-4-hidroxi-6-undeciltetrahidropiran-2-ona en 1,8 L de metil-*t*-butil éter. Se añadieron 9 L de NaOH 2N en solución a la mezcla de reacción y la temperatura de la mezcla de reacción fue elevada lentamente y su capa acuosa fue separada y retirada de la mezcla de reacción. La capa orgánica fue separada de la mezcla de reacción remanente y lavada mediante porciones de 450 mL de agua con sal saturada, y el disolvente fue retirado a presión reducida. Se añadieron 900 mL de tolueno al residuo, y el disolvente y la humedad fueron eliminados por destilación azeotrópica a presión reducida. 1,8 L de heptanos y 1,8 L de metil-*t*-butil éter fueron añadidos al residuo, y la temperatura de mezcla de reacción fue aumentada a 40°C. A continuación, la mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente y se añadieron 50 mL de metanol. Cuando empezó la formación de cristales, la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción fue enfriada a continuación a 10°C y agitada durante 30 minutos. A continuación, la mezcla de reacción fue filtrada, y secada con aire caliente, obteniendo 534 g del compuesto del título (rendimiento: 96%).

Calorimetría de Escaneado Diferencial (CED): 109,29-117,30 °C

¹H-NMR, 300 MHz (CD₃OD, ppm): δ 0,89 (dd, 6H, J = 5,8, 1,2 Hz), 1,24-1,80 (m, 32H), 2,10 2,49 (m, 2H), 3,7-3,87 (m, 1H)

Ejemplo 4: Preparación de la sal metilbencilamina del ácido (2S,3S,5R)-5-benciloxi-2-hexil-3-hidroxihexadecanoico (compuesto de fórmula II) - (2)

Se disolvieron 300 g de (2S,3S,5R)-3,5-dihidroxi-2-hexil-hexadecanoato sódico obtenido del anterior ejemplo 3 en un disolvente mixto de 405 mL de tolueno y 45 mL de dimetil sulfóxido. La mezcla de reacción fue enfriada a 5°C y se añadieron 49,8 g (1,5 equivalentes) de hidruro sódico al 55% y se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos.

A continuación, se añadieron a ello 325 g de bromuro de bencilo. La temperatura de la mezcla de reacción fue ajustada a 15°C y la mezcla de reacción fue agitada durante 18 horas. A continuación, se llevó a cabo la misma reacción descrita en la etapa (b) del ejemplo 2 y el sólido obtenido mediante dicha reacción fue filtrado y secado, obteniendo 332,9 g del compuesto del título (rendimiento: 75%) en forma de un sólido de color blanco.

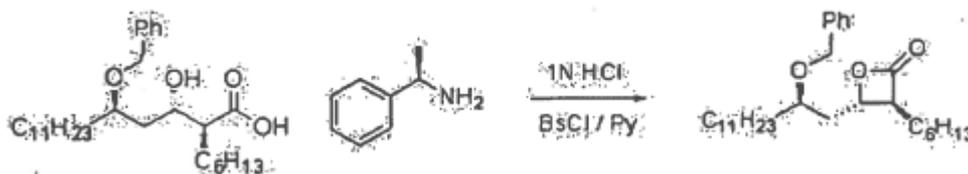
Se obtuvieron los mismos resultados de análisis que los del ejemplo 2.

Ejemplo 5: Preparación de la sal de metilbencilamina del ácido (2S,3S,5R)-5-benciloxi-2-hexil-3-hidroxihexadecanoico (compuesto de fórmula II) - (3)

100 g del (2S,3S,5R)-3,5-dihidroxi-2-hexil-hexadecanoato sódico obtenido del anterior ejemplo 3, fueron disueltos en 1,5 L de tolueno. Se añadieron secuencialmente a la mezcla de reacción 108,4 g de bromuro de bencilo, y 48,3 g de *t*-butóxido-potásico. A continuación, la temperatura fue aumentada lentamente entre 60°C y 75°C y la mezcla de reacción fue calentada durante 12 horas. A continuación, se llevó a cabo la misma reacción descrita en la etapa (b) del ejemplo 2, y el sólido obtenido por dicha reacción fue filtrado y secado, obteniendo 106 g del compuesto del título (rendimiento: 72%) en forma de sólido de color blanco.

Se obtuvieron los mismos resultados de análisis que en el ejemplo 2.

Ejemplo 6: Preparación de (3S,4S)-4-((R)-2(benciloxi)tridecil)-3-hexil-2-oxetanona (compuesto de fórmula I)



330g de sal de metilbencilamina del ácido (2S,3S,5R)-5-benciloxi-2-hexil-3-hidroxihexadecanoico obtenido del anterior ejemplo 4 fueron disueltos en un disolvente mixto de 1,65 L de hexano y 1,65 L de solución acuosa de clorhídrico 2N. Después de agitación durante 2 horas, la capa acuosa fue eliminada y la fase orgánica restante fue lavada dos veces con porciones de 1,65 L de agua destilada. La solución orgánica obtenida anteriormente fue secada sobre sulfato magnésico anhidro, filtrada y destilada, a presión reducida. A continuación, se añadieron 2,61 L de piridina y la mezcla de reacción fue enfriada a 0°C y sometida a agitación. A continuación, se añadió a la misma, lentamente, durante 2 horas, 1,44 L de cloruro de bencensulfonilo y la mezcla de reacción fue agitada durante otras 20 horas a la misma temperatura. Después de añadir 2,61 L de agua destilada y 2,61 L de hexano, la mezcla de reacción fue agitada fuertemente. A continuación, la mezcla de reacción fue mantenida en reposo hasta que tuvo lugar la separación de fase y se eliminó la fase acuosa de la mezcla de reacción. La solución orgánica obtenida anteriormente fue lavada dos veces con porciones de 2,61 L de clorhídrico 2N, y posteriormente fue lavada dos veces con porciones de 2,61 L de agua destilada. La solución orgánica obtenida fue secada sobre sulfato magnésico anhidro y filtrada, y a continuación, el disolvente fue eliminado a presión reducida. De acuerdo con ello, se obtuvieron 270,1 g del compuesto del título (rendimiento: 101,2%) en forma de sólido de color blanco.

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃): 0,80 0,95 (m, 6H), 1,15-1,85 (m, 30H), 1,94 (t, 2H, J = Hz), 3,15 – 3,26 (m, 1H), 3,55-3,65 (m, 1H), 4,35-4,63 (m, 3H), 7,25 – 7,40 (m, 5H)

Ejemplo de referencia 1: Preparación de (3S,4S)-3-hexil-4-((R)-2-hidroxitridecil)-2-oxetanona



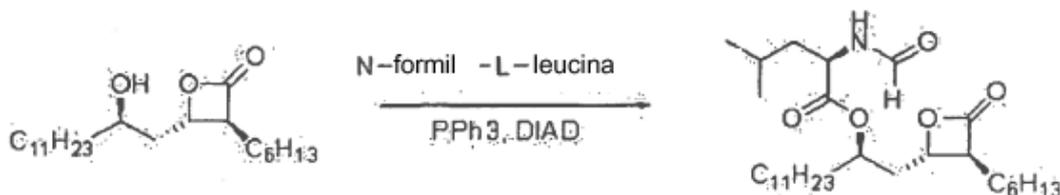
Se disolvieron 270 g de (3S,4S)-4-((R)-2(benciloxi)tridecil)-3-hexil-2-oxetanona obtenida del anterior ejemplo 6 en 1,89 L de acetato de etilo. Se añadieron a la mezcla 19 g de Pd/c al 5% (Paladio/carbón) y la mezcla de reacción fue agitada durante 3 horas aumentando la presión de hidrógeno hasta 6 bar. El Pd fue retirado por filtrado con Celite® y el disolvente fue eliminado a presión reducida. Se añadieron 2,15 L de hexano al mismo y la temperatura de la mezcla de reacción fue elevada a 40 °C para fundir el sólido obtenido anteriormente. A continuación, la mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente y se formaron cristales en la mezcla de reacción a 20°C. Después de

agitar durante 8 horas, la mezcla de reacción fue enfriada a 5°C, agitada durante 2 horas y filtrada, obteniendo 166,3 g del compuesto del título (rendimiento: 83%) en forma de sólido de color blanco.

p.f 60-61°C

5 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): 4,54-4,44(m, 1H), 3,87-3,74(m, 1H), 3,3-3,16(m, 1H), 1,95-1,12(m, 32H), 0,88(*t*-like, 6H)

Ejemplo de referencia 2: Síntesis de "orlistat"



10 Se añadieron 166 g de (3S,4S)-3-hexil-4-((R)-2-hidroxi tridecil)-2-oxetanona obtenida en el ejemplo de referencia 1 en 830 mL de tetrahidrofurano. Después de la adición de 160 g de trifetilfosfina (PPh_3) y 86 g de N-formil-L-leucina, la mezcla de reacción fue enfriada a 0°C. Se añadió de manera continua a lo largo de 1,5 horas una solución mixta

15 en la que 120 mL de diisopropilazodicarboxilato (DIAD) fueron diluidos en 332 mL de tetrahidrofurano. Después de agitación durante otros 30 minutos, la mezcla de reacción fue agitada durante 4 horas, aumentando lentamente su temperatura. Después de retirar el disolvente, se añadieron 832 mL de hexano a la misma, y la mezcla de reacción fue agitada durante 5 horas. El sólido formado fue eliminado del mismo por filtrado, y la capa de hexano fue lavada con 499 mL de metanol/agua destilada al 55% tres veces. La capa orgánica remanente fue secada sobre sulfato magnésico anhidro y filtrada, y a continuación el disolvente fue eliminado a presión reducida. A continuación, se

20 añadieron 2,5 L de hexano y la mezcla de reacción fue enfriada a 10°C y agitada durante 1 hora, seguido de la adición de una simiente de "orlistat" sólido. La mezcla de reacción fue enfriada lentamente a 0°C nuevamente, y agitada durante una noche. El sólido obtenido fue filtrado, lavado con 500 mL de hexano frío y secado, obteniendo 192,5 g del compuesto del título (rendimiento: 83%) en forma de sólido de color blanco.

p.f. 42,4-44,5°C

25 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): 8,22(s, 1H), 5,99(d, 1H), 5,06-4,98(m, 1H), 4,77-4,60(m, 1H), 4,32-4,22(m, 1H), 3,27-3,16(m, 1H), 2,28-1,98(m, 2H), 1,90- 1,15 (m, 30H), 1,03-0,82(m, 12H)

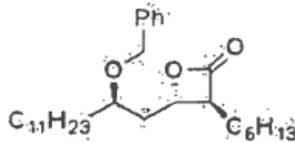
30

REIVINDICACIONES

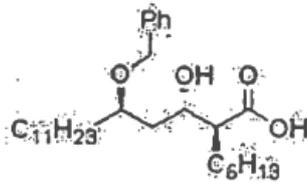
1. Procedimiento para la preparación de (3S,4S)-4-((R)-2-(benciloxi)tridecil)-3-hexil- 2-oxetanona de fórmula I que comprende:

- 5
- 1) tratar el compuesto de fórmula IV con un hidróxido metálico en un disolvente para preparar un compuesto de fórmula III;
 - 2) tratar el compuesto de fórmula III con un reactivo de benzilación en un disolvente en presencia de una base para preparar el compuesto de fórmula II; y
 - 3) someter el compuesto de fórmula II a una reacción de ciclización para obtener el compuesto de fórmula I:

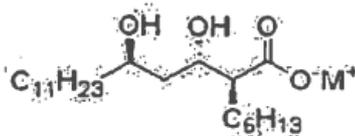
< Fórmula I >



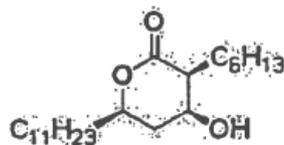
< Fórmula II >



< Fórmula III >



< Fórmula IV >

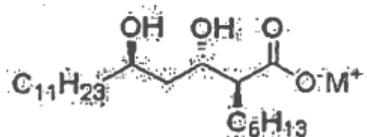


10 en las que

M es Na, K ó Li.

2. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que el disolvente utilizado en la etapa 1) es un disolvente aprótico seleccionado entre el grupo que consiste en dietil éter, metil *t*-butil éter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, acetonitrilo, acetato de metilo, acetato de etilo, tolueno y una mezcla de los mismos o una mezcla del disolvente aprótico y agua.
- 5 3. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que el hidróxido metálico de la etapa 1) es utilizado en una cantidad de 1 a 50 moles equivalentes basado en el compuesto de fórmula IV.
4. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que el disolvente utilizado en la etapa 2) es un disolvente seleccionado del grupo que consiste en tetrahidrofurano, dietil éter, metil *t*-butil éter, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, diclorometano, dicloroetano, acetonitrilo, acetato de metilo, acetato de etilo, tolueno, N,N- dimetilformamida, dimetil sulfóxido y una mezcla de los mismos o una mezcla del disolvente aprótico y agua.
- 10 5. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que la base utilizada en la etapa 2) es seleccionada del grupo que consiste en hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, *t*-butóxido de litio, *t*-butóxido de sodio y *t*-butóxido de potasio.
6. Procedimiento, según la reivindicación 5, en el que la base es utilizada en una cantidad de 1 a 5 moles equivalentes basado en el compuesto de fórmula III.
- 15 7. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que el agente de bencilación utilizado en la etapa 2) es un haluro de bencilo seleccionado entre el grupo que consiste en cloruro de bencilo, bromuro de bencilo y yoduro de bencilo.
8. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que el agente de bencilación de la etapa 2) es utilizado en una cantidad de 1 a 5 moles equivalentes basado en el compuesto de fórmula III.
- 20 9. Compuesto de fórmula III:

<Fórmula III>

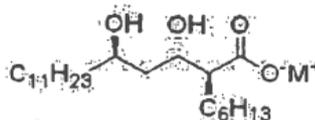


en la que,

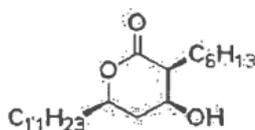
M es Na, K ó Li.

10. Procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula III que comprende la etapa de tratamiento de (3S,4S,6R)-3-hexil-4-hidroxi-6-undeciltetrahidropiran-2-ona de fórmula IV con un hidróxido metálico en un disolvente:

<Fórmula III>



<Fórmula IV>

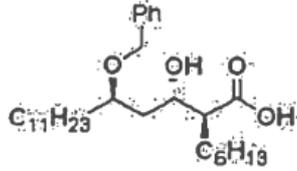


en las que,

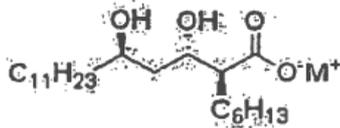
M es Na, K ó Li.

- 5 11. Procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula II que comprende la etapa de tratamiento de una sal metálica del ácido (2S,3S,5R)-3,5-dihidroxi-2-hexil-hexadecanoico de fórmula III con un reactivo de bencilación en el disolvente en presencia de una base:

<Fórmula II>



<Fórmula III>



en las que,

M es Na, K ó Li.