

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 509 946**

51 Int. Cl.:

C07D 211/46 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 498/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.01.2011** **E 11706939 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.08.2014** **EP 2528896**

54 Título: **Producto intermedio sintético de compuesto oxazol y método para la producción del mismo**

30 Prioridad:

29.01.2010 JP 2010019289

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

20.10.2014

73 Titular/es:

**OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
9, Kanda-Tsukasamachi 2-chome, Chiyoda-ku
Tokyo 101-8535, JP**

72 Inventor/es:

**YAMAMOTO, AKIHIRO;
SHINHAMA, KOICHI;
FUJITA, NOBUHISA;
AKI, SHINJI;
OGASAWARA, SHIN y
UTSUMI, NAOTO**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 509 946 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

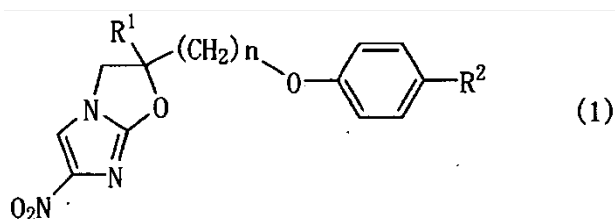
Producto intermedio sintético de compuesto oxazol y método para la producción del mismo.

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un producto intermedio sintético de compuesto oxazol y a un método de producción del mismo.

10 **Antecedentes de la técnica**

Un compuesto 2,3-dihidroimidazo[2,1-b]oxazol representado por la fórmula (1) o una sal del mismo resulta útil como agente antituberculoso (literatura de patentes nº 1, 2 y 3).



En la fórmula (1), R¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo inferior,

R² es un grupo 1-piperidilo sustituido en la posición 4 con un sustituyente seleccionado de entre:

(A1a) un grupo fenoxi sustituido en la fracción fenilo con uno o más grupos de alcoxi inferior sustituidos con halógeno,

(A1b) un grupo de alquilo inferior con sustitución de fenoxi sustituido en la fracción fenilo con uno o más grupos de alquilo inferior sustituidos con halógeno,

(A1c) un grupo de alcoxi inferior alquilo inferior con sustitución de fenilo, sustituido en la fracción fenilo con halógeno,

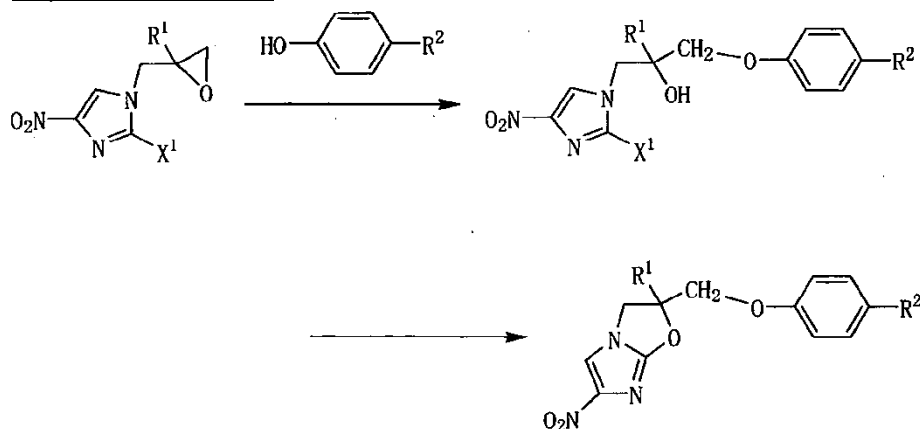
(A1d) un grupo de alquilo inferior con sustitución de fenilo, sustituido en la fracción fenilo con uno o más grupos de alcoxi inferior sustituidos con halógeno,

(A1e) un grupo amino sustituido con un grupo fenilo sustituido con uno o más grupos de alcoxi inferior sustituidos con halógeno, y un grupo de alquilo inferior, y

(A1f) un grupo de alcoxi inferior con sustitución de fenilo sustituido en la fracción fenilo con uno o más grupos de alcoxi inferior sustituidos con halógeno, y

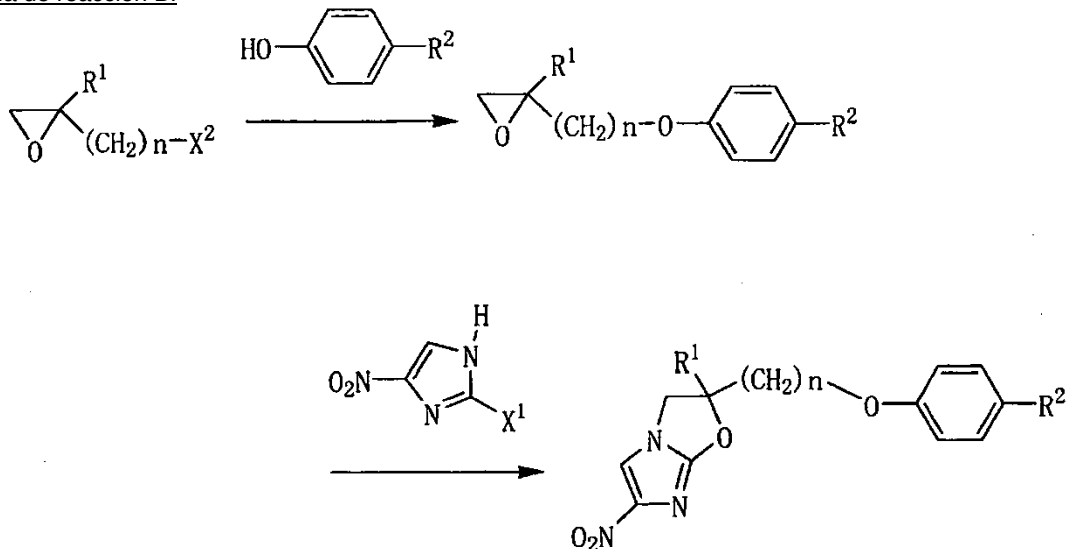
n es un número entero entre 1 y 6.

Estas referencias de la literatura de patentes dan a conocer los Esquemas de reacción A y B, a continuación, como los procedimientos para producir el compuesto 2,3-dihidroimidazo[2,1-b]oxazol anteriormente indicado.

Esquema de reacción A:

en el que R^1 es un átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo inferior, R^2 es un grupo piperidilo sustituido o un grupo piperazinilo sustituido, y X^1 es un átomo de halógeno o un grupo nitro.

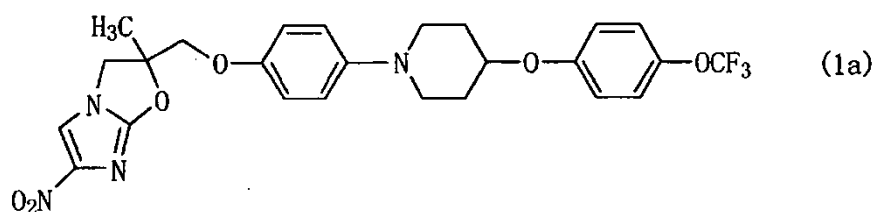
5 Esquema de reacción B:



en el que X^2 es un halógeno o un grupo que causa una reacción de sustitución similar a la de un halógeno; n es un número entero entre 1 y 6, y R^1 , R^2 y X^1 son iguales que en el Esquema de reacción A.

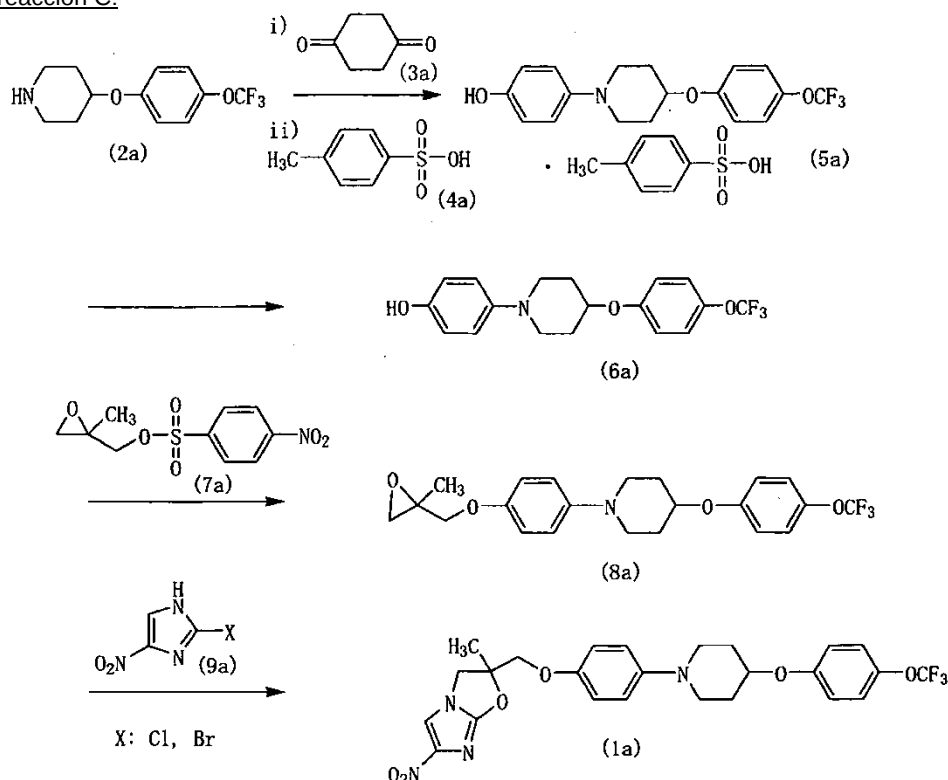
10

Un compuesto oxazol representado por la fórmula (1a):



15 es decir, 2-metil-6-nitro-2-{4-[4-(4-(trifluorometoxifenoxi)piperidín-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]oxazol (en adelante este compuesto puede denominarse simplemente "Compuesto 1a") se produce mediante, por ejemplo, el método mostrado en el Esquema de reacción C, a continuación (literatura de patente nº 3). En la presente memoria, la expresión "compuesto oxazol" se refiere a un derivado oxazol que comprende compuestos que contienen un anillo oxazol o un anillo oxazolina (anillo dihidrooxazol) en la molécula.

20

Esquema de reacción C:

Sin embargo, los métodos anteriormente indicados resultan insatisfactorios en términos de rendimiento del compuesto objetivo. Por ejemplo, el método del Esquema de reacción C permite obtener el Compuesto (1a) oxazol objetivo a partir del Compuesto (2a) a un rendimiento de tan sólo 35,9%. Por lo tanto, se desean métodos alternativos para producir el compuesto de una manera industrialmente ventajosa.

Listado de referenciasLiteratura de patentes

LPT 1: WO2004/033463
 LPT 2: WO2004/035547
 LPT 3: WO2008/140090

Sumario de la invenciónProblema técnico

Un objetivo de la presente invención es proporcionar un nuevo producto intermedio sintético que es utilizable para producir un compuesto oxazol representado por la fórmula (1), incluyendo el Compuesto (1a), a un rendimiento elevado y con alta pureza (en particular una pureza óptica elevada) y un método para producir el producto intermedio sintético.

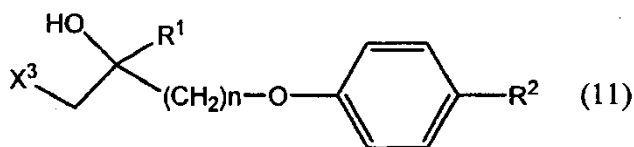
Solución al problema

En el contexto de la presente invención se ha realizado una amplia investigación para conseguir el objetivo anteriormente indicado y se ha descubierto que el compuesto oxazol objetivo representado por la fórmula (1) puede producirse a alto rendimiento y con alta pureza mediante la utilización del compuesto indicado a continuación a modo de producto intermedio sintético, y un método de producción que utiliza el producto intermedio sintético. La presente invención se ha llevado a cabo según estos resultados.

Más concretamente, la presente invención proporciona los aspectos siguientes y similares.

Ítem 1.

Un compuesto representado por la fórmula (11):



en la que R^1 es un átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo inferior,

R^2 es un grupo 1-piperidilo sustituido en la posición 4 con un sustituyente seleccionado de entre:

(A1a) un grupo fenoxi sustituido en la fracción fenilo con uno o más grupos de alcoxi inferior sustituidos con halógeno,

(A1b) un grupo de alquilo inferior con sustitución de fenoxi sustituido en la fracción fenilo con uno o más grupos de alquilo inferior sustituidos con halógeno,

(A1c) un grupo de alcoxi inferior alquilo inferior con sustitución de fenilo sustituido en la fracción fenilo con halógeno,

(A1d) un grupo de alquilo inferior con sustitución de fenilo sustituido en la fracción fenilo con uno o más grupos de alcoxi inferior sustituidos con halógeno,

(A1e) un grupo amino sustituido con un grupo fenilo sustituido con uno o más grupos de alcoxi inferior sustituidos con halógeno, y un grupo de alquilo inferior, y

(A1f) un grupo de alcoxi inferior con sustitución de fenilo sustituido en la fracción fenilo con uno o más grupos de alcoxi inferior sustituidos con halógeno,

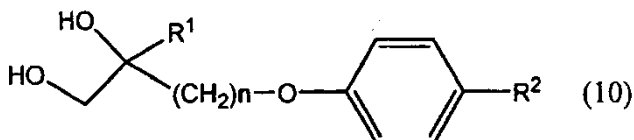
n es un número entero entre 1 y 6; y

X^3 es un grupo sulfonyloxi orgánico.

Ítem 2.

Un método para producir el compuesto del Ítem 1,

comprendiendo el método hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (10):

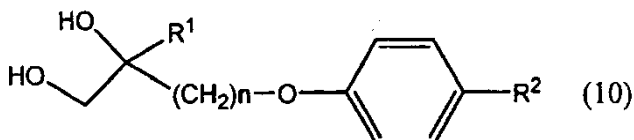


en la que R^1 , R^2 y n son iguales que en el Ítem 1,

con un ácido orgánico sulfónico.

Ítem 3.

Un compuesto representado por la fórmula (10):

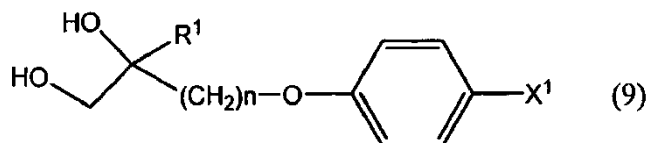


en la que R^1 , R^2 y n son iguales que en el Ítem 1.

Ítem 4.

Un método para producir el compuesto del Ítem 3,

comprendiendo el método hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (9):



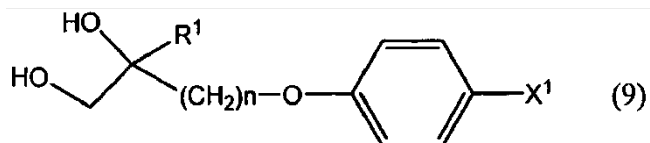
en la que X^1 es un grupo saliente y R^1 y n son iguales que en el ítem 1,
con un compuesto representado por la fórmula (2):



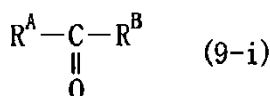
en la que R^2 es igual que en el ítem 1.

Ítem 5.

Un método para producir el compuesto del ítem 3, comprendiendo el método hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (9):

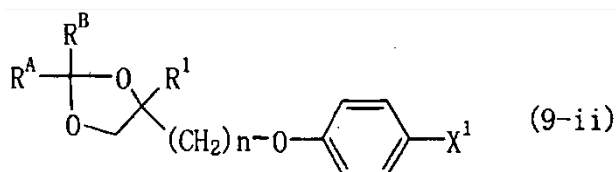


en la que X^1 es un grupo saliente, y R^1 y n son tal como se ha definido en el ítem 1,
con un compuesto representado por la fórmula (9-i):



en la que R^A es un grupo de alquilo inferior o un grupo fenilo que puede presentar uno o más sustituyentes, y R^B es un átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo inferior, R^A y R^B pueden formar un anillo cicloalquilo conjuntamente con el átomo de carbono al que se encuentran unidos,

con el fin de obtener un compuesto representado por la fórmula (9-ii):



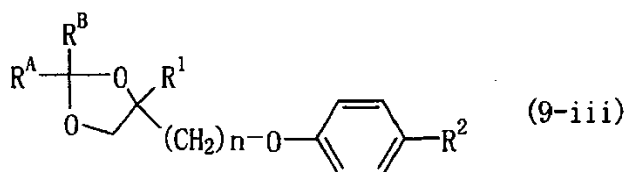
en la que R^1 , X^1 , n , R^A y R^B son iguales que anteriormente,

el compuesto representado por la fórmula (9-ii) se hace reaccionar con un compuesto representado por la fórmula (2):



en la que R^2 es tal como se ha definido en el ítem 1,

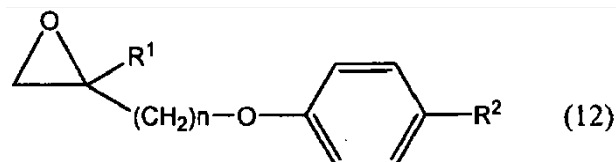
con el fin de obtener un compuesto representado por la fórmula (9-iii):



en la que R^1 , R^2 , n , R^A y R^B son iguales que anteriormente, y se somete el compuesto representado por la fórmula (9-iii) a desprotección.

Ítem 6.

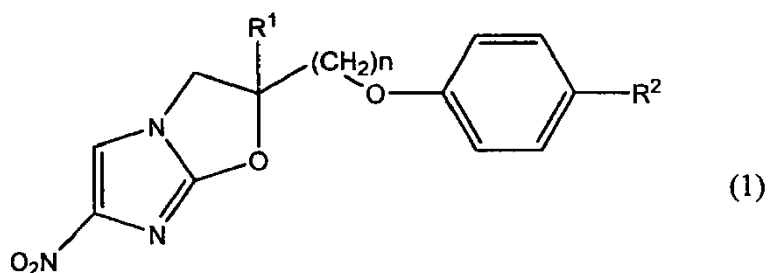
Un método para producir un compuesto representado por la fórmula (12):



en la que R^1 , R^2 y n son iguales que en el Ítem 1, comprendiendo el método someter el compuesto del Ítem 1 a una reacción de epoxidación.

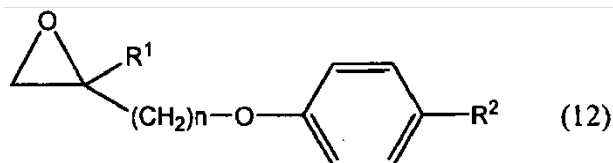
Ítem 7.

Un método para producir un compuesto representado por la fórmula (1):



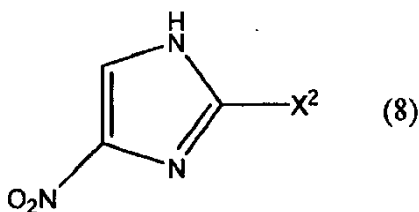
en la que R^1 , R^2 y n son iguales que en el Ítem 1, comprendiendo el método las etapas (a) a (c):

(a) someter el compuesto del Ítem 1 a una reacción de epoxidación para preparar un compuesto representado por la fórmula (12):

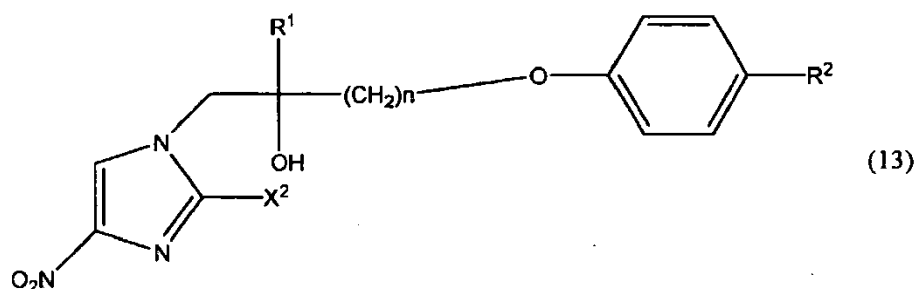


en la que R^1 , R^2 y n son iguales que en el Ítem 1,

(b) hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (12) con un compuesto representado por la fórmula (8):



en la que X^2 es un átomo de halógeno, con el fin de preparar un compuesto representado por la fórmula (13):

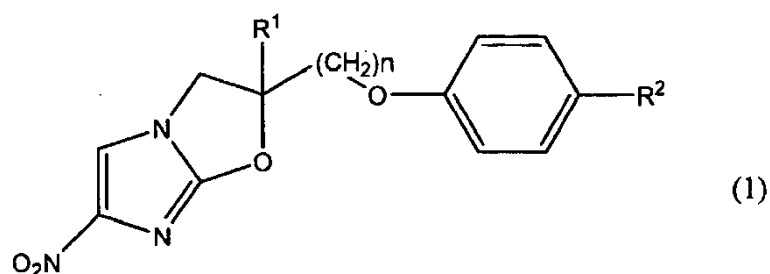


en la que R^1 , R^2 , X^2 y n son iguales a los indicados anteriormente; y

- 5 (c) someter el compuesto representado por la fórmula (13) a una reacción de cierre de anillos con el fin de preparar el compuesto representado por la fórmula (1).

La presente invención proporciona además el método siguiente.

- 10 Ítem 7. Un método para producir un compuesto representado por la fórmula (1):



en la que R^1 es un átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo inferior,

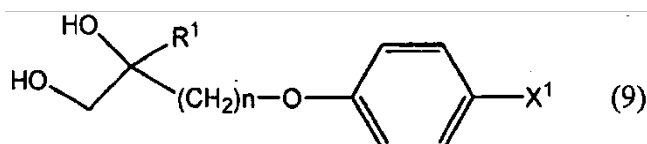
15 R^2 es un grupo 1-piperidilo sustituido en la posición 4 con un sustituyente seleccionado de entre:

- (A1a) un grupo fenoxi sustituido en la fracción fenilo con uno o más grupos de alcoxi inferior sustituidos con halógeno,
- 20 (A1b) un grupo de alquilo inferior con sustitución de fenoxi sustituido en la fracción fenilo con uno o más grupos de alquilo inferior sustituidos con halógeno,
- (A1c) un grupo de alcoxi inferior alquilo inferior con sustitución de fenilo sustituido en la fracción fenilo con halógeno,
- 25 (A1d) un grupo de alquilo inferior con sustitución de fenilo sustituido en la fracción fenilo con uno o más grupos de alcoxi inferior sustituidos con halógeno,
- (A1e) un grupo amino sustituido con un grupo fenilo sustituido con uno o más grupos de alcoxi inferior con sustitución de halógeno y un grupo de alquilo inferior, y
- 30 (A1f) un grupo de alcoxi inferior con sustitución de fenilo sustituido en la fracción fenilo con uno o más grupos de alcoxi inferior sustituidos con halógeno, y

35 n es un número entero entre 1 y 6,

comprendiendo el método las etapas de:

- 40 (a) hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (9):

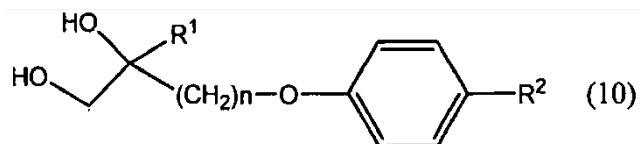


en la que X^1 es un grupo saliente y R^1 y n son iguales que en el Ítem 1, con un compuesto representado

por la fórmula (2):

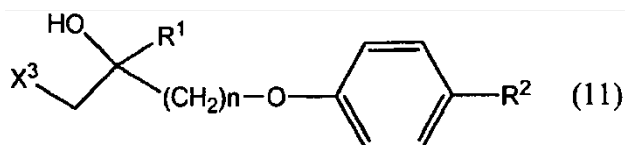


en la que R^2 es igual que en el ítem 1, con el fin de preparar un compuesto representado por la fórmula (10):



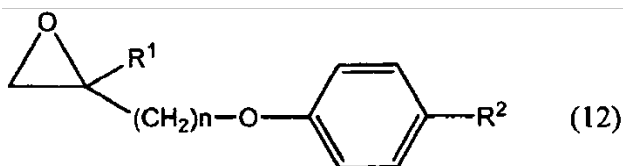
en la que R^1 , R^2 y n son iguales que anteriormente,

(b) hacer reaccionar el compuesto representado por la fórmula (10) con un ácido orgánico sulfónico con el fin de preparar un compuesto representado por la fórmula (11):



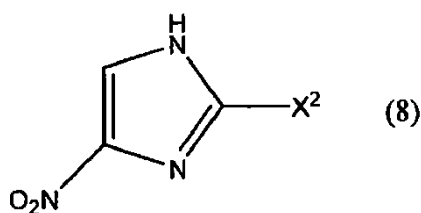
en la que X^3 es un grupo orgánico sulfonilo, y R^1 , R^2 y n son iguales que anteriormente,

(c) someter el compuesto representado por la fórmula (11) a una reacción de epoxidación con el fin de preparar un compuesto representado por la fórmula (12):

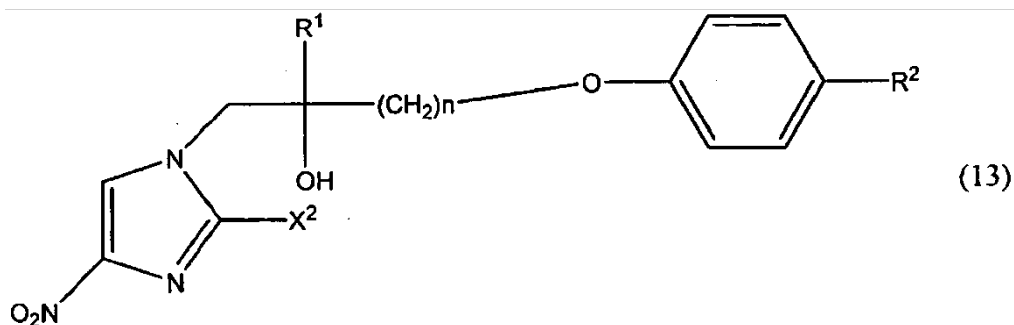


en la que R^1 , R^2 y n son iguales que anteriormente,

(d) hacer reaccionar el compuesto representado por la fórmula (12) con un compuesto representado por la fórmula (8):



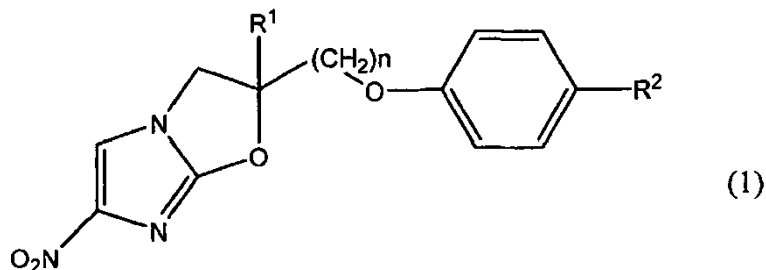
en la que X^2 es un átomo de halógeno, con el fin de preparar un compuesto representado por la fórmula (13):



en la que R^1 , R^2 , X^2 y n son iguales que anteriormente; y

(e) someter el compuesto representado por la fórmula (13) a una reacción de cierre de anillos con el fin de preparar un compuesto representado por la fórmula (1):

5

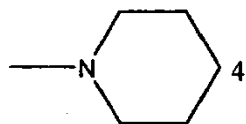


en la que R^1 , R^2 y n son iguales que anteriormente.

10 Cada expresión indicada en la presente memoria es concretamente tal como se indica a continuación.

En la presente memoria, la expresión "temperatura ambiente" se refiere a una temperatura comprendida, por ejemplo, en el intervalo de entre 10°C y 35°C.

15 La expresión "en la posición 4" del grupo 1-piperidilo se refiere a la posición mostrada por el carácter numérico 4 posteriormente, tal como apreciará generalmente el experto ordinario en la materia.



20 Cada grupo indicado en la presente memoria es concretamente tal como se indica a continuación.

Entre los átomos de halógeno (o halógenos) se incluyen un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo.

25 Entre los grupos de alcoxi inferior se incluyen, por ejemplo, los grupos de alcoxi lineal o ramificados con 1 a 6 átomos de carbono (preferentemente 1 a 4 átomos de carbono). Más concretamente, entre ellos se incluyen los grupos metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, *terc*-butoxi, *sec*-butoxi, n-pentiloxi, 1-etilpropoxi, isopentiloxi, neopentiloxi, n-hexiloxi, 1,2,2-trimetilpropoxi, 3,3-dimetilbutoxi, 2-etilbutoxi, isohexiloxi y 3-metilpentiloxi.

30 Entre los grupos de alcoxi inferior con sustitución de halógeno se incluyen los grupos de alcoxi inferior indicados anteriormente sustituidos con 1 a 7, preferentemente 1 a 3, átomos de halógeno. Más concretamente, entre ellos se incluyen los grupos fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, clorometoxi, diclorometoxi, triclorometoxi, bromometoxi, dibromometoxi, diclorofluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, pentafluoroetoxi, 2-cloroetoxi, 3,3,3-trifluoropropoxi, heptafluoropropoxi, heptafluoroisopropoxi, 3-cloropropoxi, 2-cloropropoxi, 3-bromopropoxi, 4,4,4-trifluorobutoxi, 4,4,4,3,3-pentafluorobutoxi, 4-clorobutoxi, 4-bromobutoxi, 2-clorobutoxi, 5,5,5-trifluoropentiloxi, 5-cloropentiloxi, 6,6,6-trifluorohexiloxi y 6-clorohexiloxi.

35 Entre los grupos fenoxi sustituidos en la fracción fenilo con uno o más grupos de alcoxi inferior con sustitución de halógeno se incluyen, por ejemplo, los grupos fenoxi sustituidos en la fracción fenilo con uno o más, 1 a 3 (preferentemente 1) grupos de alcoxi inferior con sustitución de halógeno tales como los indicados anteriormente.

40 Entre los grupos de alquilo inferior se incluyen los grupos alquilo lineales no ramificados con 1 a 6 átomos de carbono (preferentemente 1 a 4 átomos de carbono). Más concretamente, entre ellos se incluyen los grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, n-pentilo, 1-etilpropilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 3,3-dimetilbutilo, 2-etilbutilo, isohexilo y 3-metilpentilo.

45 Entre los grupos de alquilo inferior con sustitución de halógeno se incluyen los grupos de alquilo inferior indicados anteriormente sustituidos con 1 a 7, preferentemente 1 a 3 átomos de halógeno. Más concretamente, entre ellos se incluyen los grupos fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, bromometilo, dibromometilo, diclorofluorometilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2-cloroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo, heptafluoropropilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo, heptafluoroisopropilo, 3-cloropropilo, 2-cloropropilo, 3-bromopropilo, 4,4,4-trifluorobutilo, 4,4,4,3,3-pentafluorobutilo, 4-clorobutilo, 4-bromobutilo, 2-clorobutilo, 5,5,5-trifluoropentilo, 5-cloropentilo, 6,6,6-trifluorohexilo y 6-clorohexilo.

50

Los grupos de alquilo inferior con sustitución de fenoxi se ejemplifican con los grupos de alquilo inferior indicados anteriormente sustituidos con un grupo fenoxi. Más concretamente, entre ellos se incluyen los grupos fenoximetilo, 2-fenoxietilo, 1-fenoxietilo, 2-fenoxietilo, 2-fenoxi-1-metiletilo, 2-fenoxi-1-etiletilo, 3-fenoxipropilo y 4-fenoxibutilo.

5 Entre los grupos de alquilo inferior con sustitución de fenoxi sustituidos en la fracción fenilo con uno o más grupos de alquilo inferior con sustitución de halógeno se incluyen, por ejemplo, los grupos de alquilo inferior con sustitución de fenoxi tales como los indicados anteriormente, sustituidos con 1 a 3 (preferentemente 1) grupos de alquilo inferior con sustitución de halógeno tales como los indicados anteriormente.

10 Los grupos de alcoxi inferior alquilo inferior se ejemplifican mediante los grupos de alquilo inferior indicados anteriormente sustituidos con un grupo de alcoxi inferior tal como se ha indicado anteriormente. Más concretamente, entre ellos se incluyen los grupos metoximetilo, 2-metoxietilo, 1-etoxietilo, 2-etoxietilo, 2-isobutoxietilo, 2,2-dimetoxietilo, 2-metoxi-1-metiletilo, 2-metoxi-1-etiletilo, 3-metoxipropilo, 3-etoxipropilo, 3-isobutoxipropilo, 3-n-butoxipropilo, 4-n-propoxibutilo, 1-metil-3-isobutoxipropilo, 1,1-dimetil-2-n-pentiloxietilo, 5-n-hexiloxipentilo, 6-metoxihexilo, 1-etoxiisopropilo y 2-metil-3-metoxipropilo.

Los grupos de alcoxi inferior alquilo inferior con sustitución de fenilo se ejemplifican con grupos de alcoxi inferior alquilo inferior tales como los indicados anteriormente, sustituidos con un grupo fenilo en un grupo de alcoxi inferior. Más concretamente, entre ellos se incluyen los grupos benciloximetilo, (2-feniletoxi)metilo, (1-feniletoxi)metilo, 3-(3-fenilpropoxi)propilo, 4-(4-fenilbutoxi)butilo, 5-(5-fenilpentiloxi)pentilo, 6-(6-fenilhexiloxi)hexilo, 1,1-dimetil-(2-feniletoxi)etilo, 2-metil-3-(3-fenilpropoxi)propilo, 2-benciloxietilo, 1-benciloxietilo, 3-benciloxipropilo, 4-benciloxibutilo, 5-benciloxipentilo y 6-benciloxihexilo.

20 Entre los grupos de alcoxi inferior alquilo inferior con sustitución de fenilo sustituidos en la fracción fenilo con halógeno se incluyen, por ejemplo, los grupos de alcoxi inferior alquilo inferior con sustitución de fenilo tales como los indicados anteriormente, con 1 a 7, más preferentemente 1 a 3 átomos de halógeno.

Los grupos de alquilo inferior con sustitución de fenilo se ejemplifican con los grupos de alquilo inferior indicados anteriormente, sustituidos con un grupo fenilo. Más concretamente, entre ellos se incluyen los grupos bencilo, 1-feniletilo, 2-feniletilo, 1-metil-1-feniletilo, 1,1-dimetil-2-feniletilo, 1,1-dimetil-3-fenilpropilo, 3-fenilpropilo y 4-fenilbutilo.

30 Entre los grupos de alquilo inferior con sustitución de fenilo sustituidos en la fracción fenilo con uno o más grupos de alcoxi inferior con sustitución de halógeno se incluyen, por ejemplo, los grupos de alquilo inferior con sustitución de fenilo indicados anteriormente, con 1 a 3 (preferentemente 1) grupos de alcoxi inferior con sustitución de halógeno tales como los indicados anteriormente.

Entre los grupos fenilo sustituidos con uno o más grupos de alcoxi inferior con sustitución de halógeno se incluyen, por ejemplo, los grupos fenilo sustituidos con 1 a 3 (preferentemente 1) grupos de alcoxi inferior con sustitución de halógeno tales como los indicados anteriormente. Entre los grupos fenilo sustituidos con uno o más grupos de alcoxi inferior con sustitución de halógeno se incluyen, por ejemplo, los grupos fenilo sustituidos con 1 a 3 (preferentemente 1) grupos de alcoxi inferior con sustitución de halógeno.

40 Entre los grupos amino sustituidos con un grupo fenilo sustituido con uno o más grupos de alcoxi inferior con sustitución de halógeno y un grupo de alquilo inferior se incluyen, por ejemplo, los grupos amino sustituidos con un grupo fenilo sustituido con uno o más grupos de alcoxi inferior con sustitución de halógeno tales como los indicados anteriormente y un grupo de alquilo inferior tal como se ha indicado anteriormente.

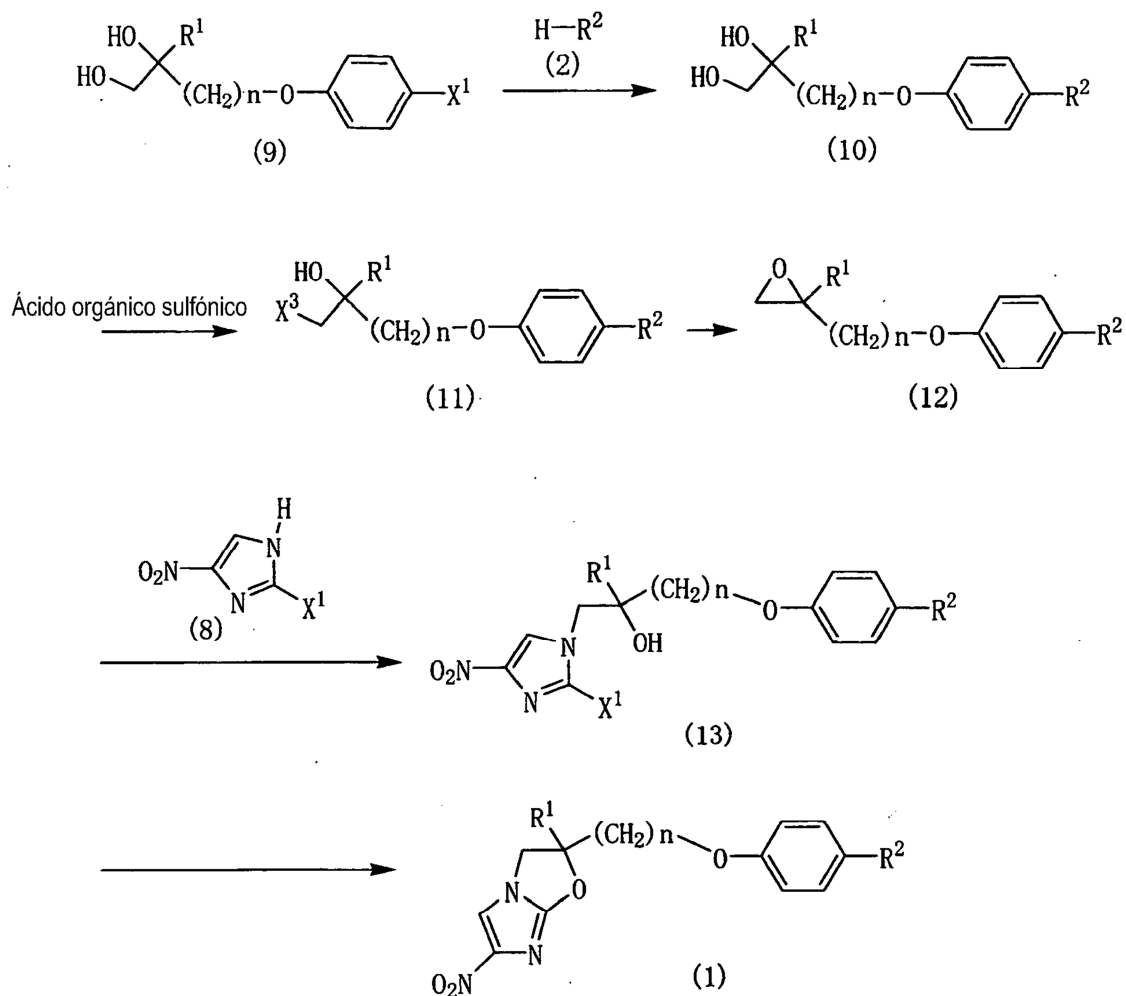
Los grupos de alcoxi inferior con sustitución de fenilo se ejemplifican con los grupos de alquilo inferior indicados anteriormente, sustituidos con un grupo fenilo. Más concretamente, entre ellos se incluyen los grupos benciloxi, 1-feniletoxi, 2-feniletoxi, 1-metil-1-feniletoxi, 1,1-dimetil-2-feniletoxi, 1,1-dimetil-3-fenilpropoxi, 3-fenilpropoxi y 4-fenilbutoxi.

50 Entre los grupos de alcoxi inferior con sustitución de fenilo sustituidos en la fracción fenilo con uno o más grupos de alcoxi inferior con sustitución de halógeno se incluyen, por ejemplo, los grupos de alcoxi inferior con sustitución de fenilo indicados anteriormente, sustituidos con 1 a 3 (preferentemente 1) grupos de alcoxi inferior con sustitución de halógeno tales como los indicados anteriormente.

A continuación se explica un método para producir un compuesto oxazol representado por la fórmula (1), que es un aspecto de la presente invención. Otros aspectos también podrán entenderse mediante dicha explicación.

60 El método para producir el compuesto oxazol representado por la fórmula (1) de la presente invención se ilustra esquemáticamente en el Esquema de reacción D, a continuación.

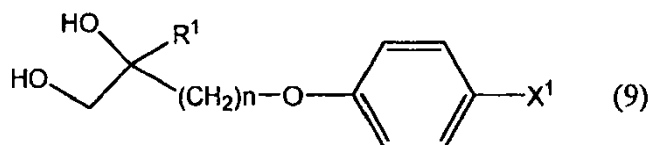
Esquema de reacción D:



5 En el Esquema de reacción D, R^1 , R^2 , X^1 , X^2 , X^3 y n son iguales a los indicados anteriormente.

Un aspecto del método para producir el compuesto oxazol representado por la fórmula (1) comprende las Etapas 1 a 5 indicadas a continuación.

10 Etapa 1: hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (9):



15 en la que R^1 es un átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo inferior, n es un número entero entre 1 y 6, y X^1 es un grupo saliente, con un compuesto representado por la fórmula (2):



20 en la que R^2 es un grupo 1-piperidilo sustituido en la posición 4 con un sustituyente seleccionado de entre:

(A1a) un grupo fenoxi sustituido en la fracción fenilo con uno o más grupos de alcoxi inferior con sustitución de halógeno,

25 (A1b) un grupo de alquilo inferior con sustitución de fenoxi sustituido en la fracción fenilo con uno o más grupos de alquilo inferior con sustitución de halógeno,

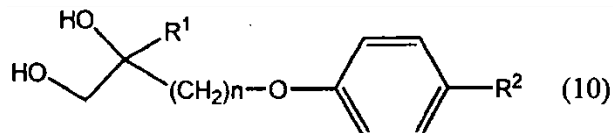
(A1c) un grupo de alcoxi inferior alquilo inferior con sustitución de fenilo sustituido en la fracción fenilo con

halógeno,

(A1d) un grupo de alquilo inferior con sustitución de fenilo sustituido en la fracción fenilo con uno o más grupos de alcoxi inferior con sustitución de halógeno,

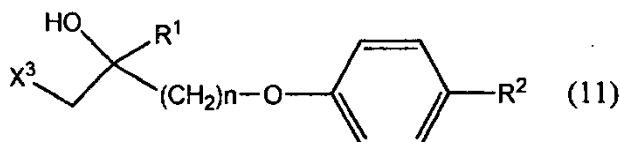
(A1e) un grupo amino sustituido con un grupo fenilo sustituido con uno o más grupos de alcoxi inferior con sustitución de halógeno y un grupo de alquilo inferior, y

(A1f) un grupo de alcoxi inferior con sustitución de fenilo, sustituido en la fracción fenilo con uno o más grupos de alcoxi inferior con sustitución de halógeno, con el fin de preparar un compuesto representado por la fórmula (10):



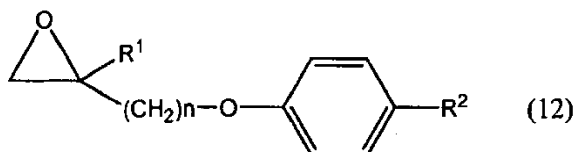
en la que R¹, R² y n son iguales a los indicados anteriormente.

Etapa 2: hacer reaccionar el compuesto representado por la fórmula (10) con un ácido orgánico sulfónico con el fin de preparar un compuesto representado por la fórmula (11):



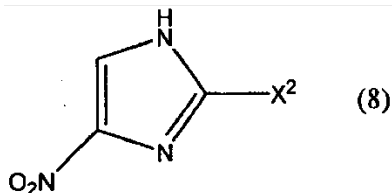
en la que X³ es un grupo orgánico sulfoniloxy, y R¹, R² y n son iguales a los indicados anteriormente.

Etapa 3: someter el compuesto representado por la fórmula (11) a una reacción de epoxidación con el fin de preparar un compuesto representado por la fórmula (12):

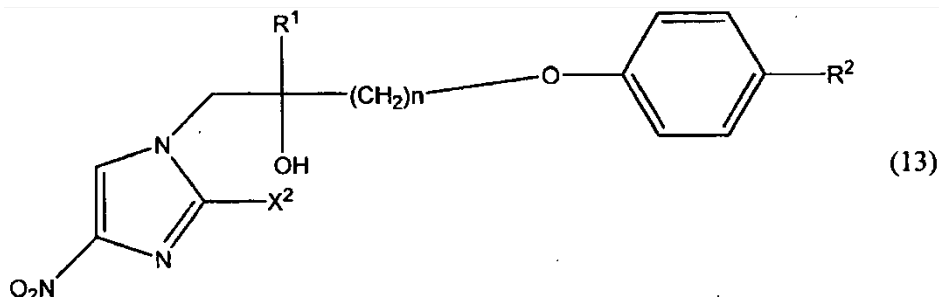


en la que R¹, R² y n son iguales a los indicados anteriormente.

Etapa 4: hacer reaccionar el compuesto representado por la fórmula (12) con un compuesto representado por la fórmula (8):

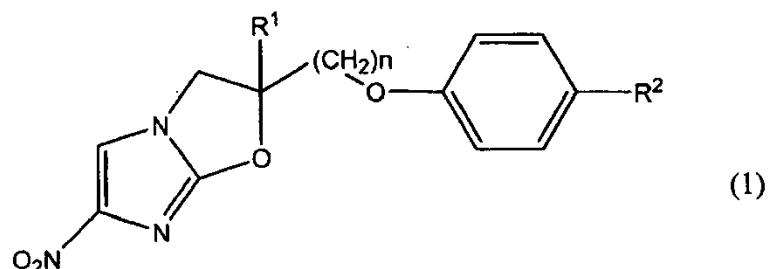


en la que X² es un átomo de halógeno, con el fin de preparar un compuesto representado por la fórmula (13):



en la que R^1 , R^2 , X^2 y n son iguales a los indicados anteriormente.

Etapa 5: someter el compuesto representado por la fórmula (13) a una reacción de cierre de anillos con el fin de preparar un compuesto representado por la fórmula (1):



en la que R^1 , R^2 y n son iguales a los indicados anteriormente.

Se explica cada etapa en detalle a continuación.

<Etapa 1>

El compuesto representado por la fórmula (10) se preparó haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula (9) con el compuesto representado por la fórmula (2).

Entre los ejemplos de los grupos salientes representados por X^1 en la fórmula (9) se incluyen un átomo de halógeno, un grupo alcanosulfonilo inferior sustituido con halógeno o no sustituido, un grupo arilsulfonilo inferior sustituido o no sustituido, y similares. De entre ellos resulta preferido un átomo de halógeno. Los grupos de alcanosulfonilo inferior sustituidos con halógeno o no sustituidos se ejemplifican concretamente con los grupos de alcanosulfonilo lineales o ramificados con 1 a 6 átomos de carbono, tales como los grupos metanosulfonilo, etanosulfonilo, n-propanosulfonilo, isopropanosulfonilo, n-butanosulfonilo, *terc*-butanosulfonilo, n-pentanosulfonilo, n-hexanosulfonilo, trifluorometanosulfonilo y 2,2,2-trifluoroetanosulfonilo.

Entre los grupos de arilsulfonilo sustituidos o no sustituidos se incluyen, por ejemplo, grupos fenilsulfonilo y naftilsulfonilo que pueden presentar, cada uno, en el anillo benceno, 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en grupos alquilo lineales o ramificados con 1 a 6 átomos de carbono, grupos alcoxi lineales o ramificados con 1 a 6 átomos de carbono, grupos nitro y átomos de halógeno. Los grupos de fenilsulfonilo que pueden presentar el sustituyente o sustituyentes se ejemplifican concretamente con los grupos fenilsulfonilo, 4-metilfenilsulfonilo, 2-metilfenilsulfonilo, 4-nitrofenilsulfonilo, 4-metoxifenilsulfonilo, 2-nitrofenilsulfonilo y 3-clorofenilsulfonilo. Los grupos naftilsulfonilo se ejemplifican concretamente con los grupos α -naftilsulfonilo y β -naftilsulfonilo.

La reacción de un compuesto representado por la fórmula (2) con un compuesto representado por la fórmula (9) se lleva a cabo sin un solvente o en un solvente inerte, bajo la presencia de un compuesto de metal de transición y un ligando, y en presencia de un compuesto básico o en ausencia del mismo.

En dicha etapa, la utilización de un metal de transición y un ligando resulta esencial. Se combinan y se añaden como catalizador al sistema de reacción. Respecto al método de adición, el metal de transición y el ligando pueden añadirse al sistema de reacción separadamente o puede añadirse al sistema un complejo del mismo.

Entre los ejemplos de compuestos de metal de transición se incluyen compuestos que comprenden elementos de los grupos 8 a 11. Entre los ejemplos preferidos de los mismos se incluyen compuestos de níquel, compuestos de paladio y compuestos de cobre. Entre ellos resultan más preferidos los compuestos de paladio. Los compuestos de paladio no se encuentran particularmente limitados, y entre los ejemplos de los mismos se incluyen los compuestos de paladio tetravalentes, tales como el tetrahidrato de ácido hexacloropaladio (IV) sódico y el ácido hexacloropaladio (IV) potásico; compuestos de paladio divalentes, tales como cloruro de paladio (II), bromuro de paladio (II), acetato de paladio (II), acetilacetato de paladio (II), diclorobis(benzonitrilo)paladio (II), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) y dicloro(cicloocta-1,5-dieno)paladio (II); compuestos de paladio cero-valentes, tales como tris(dibencilidén-acetona)dipaladio (0), complejo de cloroformo de tris(dibencilidén-acetona)dipaladio (0) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), y similares. Entre ellos resultan preferidos tris(dibencilidén-acetona)dipaladio (0) y complejo de cloroformo de tris(dibencilidén-acetona)dipaladio (0).

Entre los ejemplos de ligandos se incluyen fosfinas, carbenos N-heterocíclicos y similares. Las fosfinas no se encuentran particularmente limitadas y entre los ejemplos de las mismas se incluyen las fosfinas monodentadas, tales como triisopropilfosfina, tri-*terc*-butilfosfina, trifenilfosfina, tri-*o*-tolilfosfina, 2-(di-*terc*-butilfosfina)bifenilo, 2-di-

tert-butilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo, 2-di-*tert*-butilfosfino-2'-metilbifenilo, 2-di-*tert*-butilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo, 2-(díciclohexilfosfino)bifenilo, 2-di-*tert*-butilfosfino-1,1'-binaftilo, sal sódica de hidrato de 2'-díciclohexilfosfino-2,6-dimetoxi-3-sulfonato-1,1'-bifenilo, 2-(díciclohexilfosfino)-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo, 2-díciclohexilfosfino-2',6'-di-*i*-propoxi-1,1'-bifenilo, 2-díciclohexilfosfino-2'-metilbifenilo, 2-(díciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo, 2-difenilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo, 5-(di-*tert*-butilfosfino)-1',3',5'-trifenil-1'H-[1,4']-bipirazol, 2-(di-*tert*-butilfosfino)-1-fenil-1H-pirrol y 2-(di-*tert*-butilfosfino)-1-fenil-1-indol; fosfinas bidentadas, tales como 1,2-bis(difenilfosfino)benceno, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno, 1,2-bis(difenilfosfino)etano, 1,3-bis(difenilfosfino)propano y 1,1-(difenilfosfino)ferroceno. Entre ellos, resultan más preferidos, 2-di-*tert*-butilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo, 5-(di-*tert*-butilfosfino)-1',3',5'-trifenil-1'H-[1,4']-bipirazol, 2-di-*tert*-butilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo, 2-(díciclohexilfosfino)bifenilo y 2-(di-*tert*-butilfosfino)-1-fenil-1H-pirrol, y más preferentemente es 2-di-*tert*-butilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo.

Los carbenos N-heterocíclicos no se encuentran particularmente limitados, y entre los ejemplos de los mismos se incluyen cloruro de 1,3-(bis(2,6-diisopropilfenil)imidazolinio, cloruro de 1,3-(bis(2,6-diisopropilfenil)imidazolio, cloruro de 1,3-(bis(2,4,6-trimetilfenil)imidazolinio, cloruro de 1,3-(bis(2,4,6-trimetilfenil)imidazolio y similares.

Entre los ejemplos de complejos de compuestos de metal de transición y ligandos se incluyen los complejos de paladio. Los complejos de paladio no se encuentran particularmente limitados, y entre los ejemplos de los mismos se incluyen naftoquinona-[1,3-bis(diisopropilfenil)imidazol-2-ilidén]paladio (0), naftoquinona-[1,3-bismesitil]imidazol-2-ilidén]paladio (0), alilcloro-[1,3-bis(diisopropilfenil)imidazol-2-ilidén]paladio (II), alilcloro-[1,3-bis(diisopropilfenil)imidazol-2-ilidén]paladio (II), alilcloro-[1,3-bis(mesitil)imidazol-2-ilidén]paladio (II), alilcloro-[1,3-bis(diisopropilfenil)-2-imidazolidinilidén]paladio (II), fenilalilcloro-[1,3-bis(diisopropilfenil)imidazol-2-ilidén]paladio (II), fenilalilcloro-[1,3-bis(diisopropilfenil)-2-imidazolidinilidén]paladio (II), dímero de dicloro-[1,3-bis(diisopropilfenil)imidazol-2-ilidén]paladio (II), dicloro-(1,2-bis(difenilfosfino)ferrocenil)paladio (II), diclorobis(triciclohexilfosfina)paladio (II), dicloro-(1,5-ciclooctadién)-paladio (II) y similares.

Entre los solventes inertes se incluyen solventes individuales o mixtos, por ejemplo agua; solventes éter, tales como dioxano, tetrahidrofurano, éter dietílico, dimetil-éter de dietilenglicol y dimetil-éter de etilenglicol; solventes hidrocarburos alifáticos, tales como hexano y heptano; solventes hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; solventes alcoholes inferiores, tales como metanol, etanol, isopropanol y *tert*-butanol; solventes cetonas, tales como acetona y metil-etil-cetona, y solventes polares, tales como N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), triamida de ácido hexametilfosfórico y acetonitrilo. Resultan preferidos los solventes hidrocarburos aromáticos.

Como los compuestos básicos puede utilizarse una diversidad de conocidos, incluyendo, por ejemplo, hidróxidos de metal alcalino, tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de cesio e hidróxido de litio; carbonatos de metal alcalino, tales como carbonatos sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio y carbonato de litio; hidrogenocarbonatos de metal alcalino, tales como hidrogenocarbonato de litio, hidrogenocarbonato sódico e hidrogenocarbonato potásico; metales alcalinos, tales como sodio y potasio; bases inorgánicas, tales como amida sódica, hidruro sódico e hidruro potásico; alcóxidos de metal alcalino, tales como metóxido sódico, etóxido sódico, metóxido potásico y etóxido potásico, *tert*-butóxido de litio, *tert*-butóxido sódico, *tert*-butóxido potásico; y bases orgánicas, tales como trietilamina, tripropilamina, piridina, quinolina, piperidina, imidazol, N-etildisopropilamina, dimetilaminopiridina, trimetilamina, dimetilaniolina, N-metilmorfolina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]noneno-5 (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeceno-7 (DBU) y 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO).

Dichos compuestos básicos se utilizan individualmente o en forma de una mezcla de dos o más.

Son ejemplos más preferidos los alcóxidos de metal alcalino, tales como metóxido sódico, etóxido sódico, metóxido potásico, etóxido potásico, *tert*-butóxido de litio, *tert*-butóxido sódico y *tert*-butóxido potásico; e hidróxidos de metal alcalino, tales como hidróxido sódico e hidróxido potásico, o una base mixta de tributilamina e hidróxido potásico.

La cantidad de compuesto de metal de transición utilizada habitualmente es de entre 0,0001 y 1 mol, preferentemente de entre 0,001 y 0,1 moles por cada mol de un compuesto representado por la fórmula (2).

La cantidad de ligando utilizada habitualmente es de entre 0,00005 y 10 moles, preferentemente de entre 0,001 y 0,4 moles por cada mol de un compuesto representado por la fórmula (2). Además, la cantidad de ligando utilizada habitualmente es de entre 0,5 y 10 moles, preferentemente de entre 1 y 4 moles por cada mol de un compuesto de metal de transición.

La cantidad de compuesto básico utilizada habitualmente es de entre 0,5 y 10 moles, preferentemente de entre 0,5 y 6 moles por cada mol de un compuesto representado por la fórmula (2).

La reacción anteriormente indicada puede llevarse a cabo a presión normal; en una atmósfera de gas inerte, tal como nitrógeno o argón, o bajo presión.

Se utiliza un compuesto representado por la fórmula (9) en una cantidad de por lo menos 0,5 moles,

preferentemente de entre aproximadamente 0,5 y 5 moles por cada mol de un compuesto representado por la fórmula (2).

- 5 La temperatura de reacción de la reacción anteriormente indicada habitualmente es de entre la temperatura ambiente y 200°C, preferentemente de entre la temperatura ambiente y 150°C. El tiempo de reacción habitualmente es de entre aproximadamente 1 y 30 horas.

<Etapa 2>

- 10 Se prepara un compuesto representado por la fórmula (11) mediante la reacción de un compuesto representado por la fórmula (1) con un ácido orgánico sulfónico.

La reacción de un compuesto representado por la fórmula (10) con un ácido orgánico sulfónico se lleva a cabo sin solvente, o en un solvente inerte, y en presencia de un compuesto básico, o en ausencia del mismo.

- 15 Entre los ejemplos de ácidos orgánicos sulfónicos se incluyen ácido metanosulfónico, ácido paratoluenosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido (orto-, meta-, para-)nitrobenzenosulfónico, ácido 2,4,6-trimetilbenzenosulfónico y ácido 2,4,6-triisopropilbenzenosulfónico. Los ácidos orgánicos sulfónicos preferentemente se utilizan en forma de un haluro de ácido (más preferentemente un cloruro).

- 20 Un grupo orgánico sulfoniloxi representado por X^3 es un grupo derivado de un ácido orgánico sulfónico. Entre los ejemplos de grupos orgánicos sulfoniloxi se incluyen metanosulfoniloxi (mesiloxi), paratoluenosulfoniloxi (tosiloxi), trifluorometanosulfoniloxi, nitrobenzenosulfoniloxi (orto-, meta-, para-), 2,4,6-trimetilbenzenosulfoniloxi y 2,4,6-triisopropilbenzenosulfoniloxi.

- 25 Entre los solventes inertes se incluyen solventes individuales o mixtos, por ejemplo, agua; solventes éter, tales como dioxano, tetrahidrofurano, éter ciclopentilmetílico, éter dietílico, dimetil-éter de dietilenglicol y dimetil-éter de etilenglicol; solventes éster, tales como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo y acetato de t-butilo; solventes hidrocarburos alifáticos, tales como hexano y heptano; solventes hidrocarburo aromático, tales como benceno, tolueno y xileno; solventes alcohol inferior, tales como metanol, etanol, isopropanol y *terc*-butanol; solventes cetona, tales como acetona y metil-etil-cetona, y solventes polares, tales como N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), triamida de ácido hexametilfosfórico y acetonitrilo. Resultan preferidos éter ciclopentilmetílico, acetato de etilo y N,N-dimetilformamida (DMF).

- 35 Como los compuestos básicos, puede utilizarse una diversidad de los conocidos, entre los que se incluyen, por ejemplo, hidróxidos de metal alcalino, tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de cesio e hidróxido de litio; carbonatos de metal alcalino, tales como carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio y carbonato de litio; hidrogenocarbonatos de metal alcalino, tales como hidrogenocarbonato de litio, hidrogenocarbonato sódico e hidrogenocarbonato potásico; metales alcalinos, tales como sodio y potasio; bases inorgánicas, tales como amida sódica, hidruro sódico e hidruro potásico; alcóxidos de metal alcalino, tales como metóxido sódico, etóxido sódico, metóxido potásico, etóxido potásico, *terc*-butóxido de litio, *terc*-butóxido sódico, *terc*-butóxido potásico, y bases orgánicas, tales como trietilamina, tripropilamina, piridina, quinolina, piperidina, imidazol, N-etildiisopropilamina, dimetilaminopiridina, trimetilamina, dimetilalanilina, N-metilmorfolina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]noneno-5 (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeceno-7 (DBU) y 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO).

Dichos compuestos básicos se utilizan individualmente o en forma de una mezcla de dos o más.

- 50 Habitualmente se utiliza un compuesto básico en una cantidad de entre 0,5 y 10 moles, preferentemente de entre 0,5 y 6 moles por cada mol de un compuesto representado por la fórmula (10).

Habitualmente se utiliza un ácido sulfónico en una cantidad de por lo menos 0,5 moles, preferentemente de entre aproximadamente 0,5 y 5 moles por cada mol de un compuesto representado por la fórmula (10).

- 55 La temperatura de reacción de la reacción anteriormente indicada habitualmente es de entre -20°C y 100°C, preferentemente de entre -10°C y la temperatura ambiente. El tiempo de reacción habitualmente es de entre aproximadamente 15 minutos y 30 horas.

<Etapa 3>

- 60 Un compuesto representado por la fórmula (12) se prepara sometiendo un compuesto representado por la fórmula (11) a una reacción de epoxidación.

- 65 La reacción de epoxidación se lleva a cabo sin un solvente, o en un solvente inerte; y en presencia de un compuesto básico, o en ausencia del mismo.

Entre los solventes inertes se incluyen los solventes individuales o mixtos, por ejemplo agua; solventes éter, tales como dioxano, tetrahidrofurano, éter ciclopentilmetílico, éter dietílico, dimetil-éter de dietilenglicol y dimetil-éter de etilenglicol; solventes éster, tales como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo y acetato de t-butilo; solventes hidrocarburos alifáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; solventes alcohol inferior, tales como metanol, etanol, isopropanol y *terc*-butanol; solventes cetona, tales como acetona y metil-etil-cetona, y solventes polares, tales como N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), triamida de ácido hexametilfosfórico y acetonitrilo. Resultan preferidos éter ciclopentil-metílico, metanol y N,N-dimetilformamida (DMF).

Como los compuestos básicos puede utilizarse una diversidad de los conocidos, entre los que se incluyen, por ejemplo, hidróxidos de metal alcalino, tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de cesio e hidróxido de litio; carbonatos de metal alcalino, tales como carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio y carbonato de litio; hidrogenocarbonatos de metal alcalino, tales como hidrogenocarbonato de litio, hidrogenocarbonato sódico e hidrogenocarbonato potásico; metales alcalinos, tales como sodio y potasio; bases inorgánicas, tales como amida sódica, hidruro sódico e hidruro potásico; alcóxidos de metal alcalino, tales como metóxido sódico, etóxido sódico, metóxido potásico, etóxido potásico, *terc*-butóxido de litio, *terc*-butóxido sódico y *terc*-butóxido potásico, y bases orgánicas, tales como trietilamina, tripropilamina, piridina, quinolina, piperidina, imidazol, N-etildisopropilamina, dimetilaminopiridina, trimetilamina, dimetilanilina, N-metilmorfolina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]noneno-5 (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeceno-7 (DBU) y 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO).

Dichos compuestos básicos se utilizan individualmente o en forma de una mezcla de dos o más.

La cantidad de compuesto básico utilizada habitualmente es de entre 0,5 y 10 moles, preferentemente de entre 0,5 y 6 moles por cada mol de un compuesto representado por la fórmula (11).

La temperatura de la reacción anteriormente indicada habitualmente es de entre -20°C y 100°C, preferentemente de entre 0°C y la temperatura ambiente. El tiempo de reacción habitualmente es de entre aproximadamente 15 minutos y 30 horas.

La reacción anteriormente indicada puede llevarse a cabo en presencia de un catalizador de transferencia de fases. Entre los catalizadores de transferencia de fases utilizables se incluyen las sales de amonio cuaternario sustituidas con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en grupos alquilo lineales o ramificados con 1 a 18 átomos de carbono, grupos de fenil-alquilo inferior y grupos fenilo, tales como cloruro de tetrabutil-amonio, bromuro de tetrabutil-amonio, fluoruro de tetrabutil-amonio, yoduro de tetrabutil-amonio, hidróxido de tetrabutil-amonio, hidrogenosulfato de tetrabutil-amonio, cloruro de tributilmetil-amonio, cloruro de tributilbencil-amonio, cloruro de tetrapentil-amonio, bromuro de tetrapentil-amonio, cloruro de tetrahexil-amonio, cloruro de bencildimetiloctil-amonio, cloruro de metiltrihexil-amonio, cloruro de bencildimetiloctadecanil-amonio, cloruro de metiltridecanil-amonio, cloruro de benciltripropil-amonio, cloruro de benciltrietil-amonio, cloruro de feniltrietil-amonio, cloruro de tetraetil-amonio y cloruro de tetrametil-amonio; sales de fosfonio sustituidas con grupos de alquilo lineal o ramificado con 1 a 18 átomos de carbono, tales como cloruro de tetrabutilfosfonio, y sales de piridinio sustituidas con grupos de alquilo lineal o ramificado con 1 a 18 átomos de carbono, tales como cloruro de 1-dodecanilpiridinio.

En dicho caso, la reacción se lleva a cabo preferentemente en agua o en una solución mixta de agua y un solvente orgánico inmiscible en agua (benceno, tolueno, xileno, cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano, etc.).

El catalizador de transferencia de fases habitualmente se utiliza en una cantidad de entre 0,01 y 0,5 moles, preferentemente de entre 0,2 y 0,3 moles por cada mol de un compuesto representado por la fórmula (11).

<Etapa 4>

Un compuesto representado por la fórmula (13) se prepara haciendo reaccionar un compuesto epoxi representado por la fórmula (12) con un compuesto 4-nitroimidazol representado por la fórmula (8).

Un compuesto representado por la fórmula (12) habitualmente se utiliza en una cantidad de entre 0,5 y 5 moles, preferentemente de entre 0,5 y 3 moles por cada mol de un compuesto representado por la fórmula (8).

Como los compuestos básicos, puede utilizarse una diversidad de los conocidos, incluyendo, por ejemplo, bases inorgánicas, tales como hidruros metálicos, alcóxidos, hidróxidos, carbonatos e hidrogenocarbonatos inferiores de metal alcalino, y bases orgánicas, tales como acetatos.

Los hidruros metálicos se ejemplifican específicamente con hidruro sódico e hidruro potásico.

Los alcóxidos inferiores de metal alcalino se ejemplifican específicamente con metóxido sódico, etóxido sódico y *terc*-butóxido potásico.

Los hidróxidos se ejemplifican específicamente con hidróxido sódico e hidróxido potásico. Los carbonatos se

ejemplifican específicamente con carbonato sódico y carbonato potásico.

Los hidrogenocarbonatos se ejemplifican específicamente con hidrogenocarbonato sódico e hidrogenocarbonato potásico.

Entre las bases inorgánicas se incluyen además amidas sódicas además de lo anteriormente indicado.

Los acetatos se ejemplifican específicamente con acetato sódico y acetato potásico. Las sales orgánicas además de lo anteriormente indicado se ejemplifican específicamente con trietilamina, trimetilamina, diisopropiletilamina, piridina, dimetilnilina, 1-metilpirrolidina, N-metilmorfolina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]noneno-5 (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeceno-7 (DBU) y 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO).

El compuesto básico se utiliza habitualmente en una cantidad de entre 0,1 y 2 moles, preferentemente de entre 0,1 y 1 mol, más preferentemente de entre 0,1 y 0,5 moles por cada mol de un compuesto representado por la fórmula (8).

La reacción de un compuesto representado por la fórmula (12) y un compuesto representado por la fórmula (8) habitualmente se lleva a cabo en un solvente adecuado.

Como solventes puede utilizarse una diversidad de los conocidos. Resultan preferidos los solventes que no inhiben la reacción. Entre los ejemplos de dichos solventes se incluyen solventes polares apróticos, tales como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO) y acetonitrilo; solventes cetona, tales como acetona y metil-etil-cetona; solventes hidrocarburo, tales como benceno, tolueno, xileno, tetralina y parafina líquida; solventes alcohólicos, tales como metanol, etanol, isopropanol, n-butanol y *terc*-butanol; solventes éter, tales como tetrahidrofurano (THF), éter ciclopentil-metílico, dioxano, éter diisopropílico, éter dietílico y diglima; solventes éster, tales como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo y acetato de t-butilo, y mezclas de los mismos. Dichos solventes pueden contener agua.

Se lleva a cabo la reacción de un compuesto representado por la fórmula (12) con un compuesto representado por la fórmula (8), por ejemplo mediante disolución del compuesto representado por la fórmula (8) en un solvente de reacción, añadiendo un compuesto básico a la solución a una temperatura de enfriamiento con hielo o a temperatura ambiente (por ejemplo 30°C) bajo agitación, agitando la mezcla a una temperatura de entre la temperatura ambiente y 80°C durante 30 minutos a 1 hora, añadiendo a continuación el compuesto representado por la fórmula (12), y agitando continuamente la mezcla normalmente a una temperatura de entre la temperatura ambiente y 100°C, preferentemente de entre 50°C y 100°C durante 30 minutos a 60 horas, preferentemente durante 1 a 50 horas.

El compuesto representado por la fórmula (8) es un compuesto conocido, o un compuesto que puede prepararse fácilmente siguiendo un método conocido.

<Etapa 5>

Se prepara un compuesto representado por la fórmula (1) sometiendo un compuesto representado por la fórmula (13) a una reacción de cierre de anillos.

La reacción de cierre de anillos se lleva a cabo mediante la disolución del compuesto representado por la fórmula (13), que se obtiene en la etapa 4, en un solvente de reacción, y añadiendo un compuesto básico a lo anterior y agitando la mezcla.

Como solventes de reacción y compuestos básicos, pueden utilizarse los mismos solventes de reacción y compuestos básicos que los utilizados en la Etapa 4.

El compuesto básico habitualmente se utiliza en una cantidad de entre 1 y una cantidad en exceso, preferentemente entre 1 y 5 moles, más preferentemente entre 1 y 2 moles por cada mol de un compuesto representado por la fórmula (13).

La temperatura de reacción de la reacción de cierre de anillos habitualmente es de entre 0°C y 150°C, preferentemente de entre 0°C y la temperatura ambiente. El tiempo de reacción habitualmente es de 30 minutos a 48 horas, preferentemente de 1 a 24 horas, más preferentemente de 1 a 12 horas.

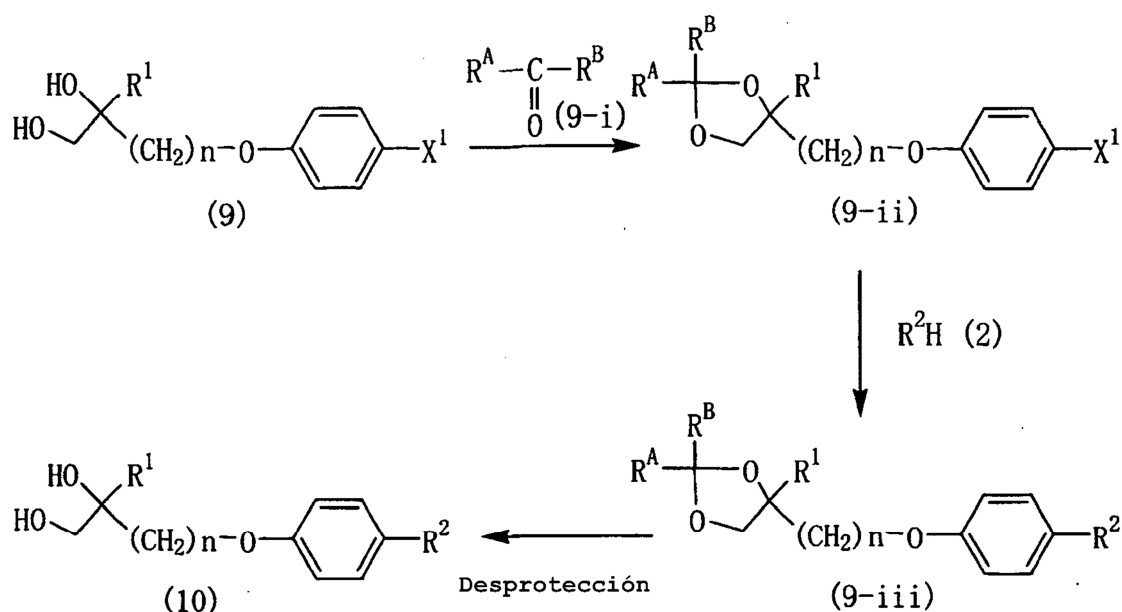
La mezcla de reacción puede utilizarse en una reacción posterior de cierre de anillos sin aislamiento del compuesto representado por la fórmula (13), que es producido en la Etapa (4). También puede prepararse un compuesto diana representado por la fórmula (1), por ejemplo haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula (12) con un compuesto representado por la fórmula (8) a una temperatura de entre la temperatura ambiente y 100°C, añadiendo después un compuesto básico a la mezcla de reacción y agitando además la mezcla a una temperatura de entre 0°C y 100°C, o haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula (12) con un compuesto representado por la fórmula (8) a una temperatura de entre la temperatura ambiente y 100°C, condensando a continuación la mezcla de reacción, disolviendo el residuo en un solvente de punto de ebullición elevado, añadiendo

un compuesto básico a la solución obtenida y agitando adicionalmente la solución a una temperatura de entre 0°C y 100°C.

El compuesto diana representado por la fórmula (1) también puede prepararse mediante la utilización de entre 0,9 y 2 moles de un compuesto básico por cada mol de compuesto representado por la fórmula (8) en la reacción de un compuesto representado por la fórmula (12) y el compuesto representado por la fórmula (8), y la agitación de la mezcla de reacción a una temperatura de entre 50°C y 100°C, de manera que se lleve a cabo, en un único procedimiento, una reacción entre el compuesto representado por la fórmula (12) y el compuesto representado por la fórmula (8), así como una reacción de cierre de anillos de un compuesto representado por la fórmula (13) producido mediante la reacción anteriormente indicada.

El compuesto representado por la fórmula (10) en el Esquema de reacción D puede producirse a partir del compuesto representado por la fórmula (9) utilizando el procedimiento mostrado en el Esquema de reacción E, a continuación.

Esquema de reacción E



En las fórmulas anteriormente indicadas, R^1 , R^2 , X^1 y n son iguales que anteriormente; R^A es un grupo de alquilo inferior o un grupo fenilo que puede presentar uno o más sustituyentes; y R^B es un átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo inferior. R^A y R^B pueden formar un anillo cicloalquilo conjuntamente con el átomo de carbono al que se encuentran unidos.

En el Esquema de reacción E, se hace reaccionar un compuesto representado por la fórmula (9) con un compuesto representado por la fórmula (9-i) con el fin de obtener un compuesto representado por la fórmula (9-ii). A continuación, el compuesto representado por la fórmula (9-ii) se hace reaccionar con un compuesto representado por la fórmula (2) con el fin de obtener un compuesto representado por la fórmula (9-iii). A continuación, el compuesto representado por la fórmula (9-iii) se somete a desprotección con el fin de obtener un compuesto representado por la fórmula (10).

Entre los ejemplos de grupos de alquilo inferior representados por R^A y R^B se incluyen los grupos de alquilo inferior anteriormente indicados. Entre los ejemplos de sustituyentes en el grupo fenilo que pueden presentar uno o más sustituyentes representados por R^A se incluyen los grupos de alcoxi inferior anteriormente indicados. Preferentemente se encuentran presentes en el anillo fenilo 1 a 3 de dichos sustituyentes.

Entre los ejemplos de anillos cicloalquilo que pueden formarse con R^A y R^B conjuntamente con el átomo de carbono al que se encuentra unidos se incluyen el anillo ciclopentano, el anillo ciclohexano, el anillo cicloheptano y similares.

Entre los ejemplos de compuestos representados por la fórmula (9-i) se incluyen acetona, benzaldehído, p-metoxibenzaldehído, 2,4-dimetoxibenzaldehído, ciclopentanona, ciclohexanona, cicloheptanona y similares.

En la reacción del compuesto representado por la fórmula (9) con el compuesto representado por la fórmula (9-i), el compuesto representado por la fórmula (9-i) se utiliza generalmente en una cantidad de entre 1 y 200 moles, y preferentemente de entre 1 y 100 moles, por cada mol del compuesto representado por la fórmula (9).

La reacción del compuesto representado por la fórmula (9) con el compuesto representado por la fórmula (9-i) se lleva a cabo en un solvente adecuado y en presencia de un catalizador ácido adecuado.

Como los solventes puede utilizarse una amplia diversidad de los conocidos, y preferentemente se utilizan los que no inhiben la reacción. Entre los ejemplos de solventes se incluyen solventes polares apróticos, tales como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO) y acetonitrilo; solventes hidrocarburo, tales como benceno, tolueno, xileno, tetralina, hexano, pentano y parafina líquida; solventes éter, tales como tetrahidrofurano (THF), dioxano, éter diisopropílico, éter dietílico y diglima; solventes éster, tales como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo y acetato de t-butilo; solventes hidrocarburo halogenado, tales como diclorometano y 1,2-dicloroetano, y mezclas de los mismos. También pueden utilizarse solventes cetona, tales como acetona, metil-etil-cetona y ciclohexanona.

Entre los ejemplos de catalizadores se incluyen ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico y ácido sulfúrico; ácidos orgánicos, tales como ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido canfosulfónico y ácido acético; sales de amonio, tales como cloruro amónico, hexafluoroantimonato de piridinio, y ácidos de Lewis, tales como $\text{BF}_3 \cdot (\text{OC}_2\text{H}_5)_2$, tetracloruro de titanio y triflato de escandio. Estos catalizadores ácidos pueden utilizarse en una cantidad catalítica común. Concretamente, el catalizador se utiliza generalmente en una cantidad de entre 0,01 y 1 mol, y preferentemente de entre 0,01 y 2 moles por cada mol del compuesto representado por la fórmula (9).

La reacción se lleva a cabo generalmente a una temperatura de entre 0°C y 200°C, y preferentemente de entre la temperatura ambiente y 150°C, y generalmente se completa en aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 72 horas.

Dos grupos hidroxilo del compuesto representado por la fórmula (9) se protegen mediante la reacción indicada anteriormente.

La reacción posterior del compuesto representado por la fórmula (9-ii) con el compuesto representado por la fórmula (2) se lleva a cabo bajo las mismas condiciones que aquéllas para la reacción del compuesto representado por la fórmula (9) con el compuesto representado por la fórmula (2), indicada anteriormente.

En la desprotección del compuesto representado por la fórmula (9-iii) obtenida de esta manera, pueden utilizarse diversas condiciones de reacción conocidas para la eliminación de un grupo protector de un grupo hidroxilo protegido. Por ejemplo, la desprotección del compuesto representado por la fórmula (9-iii) preferentemente se lleva a cabo en un solvente adecuado y en presencia de un ácido.

Entre los ejemplos de solventes utilizados en dicha desprotección se incluyen los utilizados en la reacción del compuesto representado por la fórmula (9) con el compuesto representado por la fórmula (9-i) indicada anteriormente.

Entre los ejemplos de ácidos se incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico y ácido sulfúrico; ácidos orgánicos, tales como ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico y ácido acético, y sales de amonio, tales como cloruro amónico y hexafluoroantimonato de piridinio.

El ácido se utiliza generalmente en una cantidad de entre 0,01 y 1 mol, y preferentemente de entre 0,01 y 0,2 moles, por cada mol del compuesto representado por la fórmula (9-iii).

La reacción se lleva a cabo generalmente a una temperatura de entre 0°C y 200°C, y preferentemente de entre la temperatura ambiente y 150°C, y generalmente se completa en aproximadamente 30 minutos a 24 horas.

Los compuestos de material de partida y compuestos deseados en cada una de las fórmulas de reacción anteriormente indicadas, que incluyen los compuestos de la presente invención, pueden encontrarse en forma de compuestos libres o de sales. Entre los ejemplos de dichas sales se incluyen sales farmacológicamente aceptables derivadas de bases inorgánicas, bases orgánicas, ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos.

Entre las sales de bases inorgánicas se incluyen, por ejemplo, sales metálicas, tales como sales de metal alcalino (por ejemplo sales de litio, sales sódicas y sales potásicas) y sales de metal alcalino-térreo (por ejemplo sales de calcio y sales de magnesio), sales amónicas, sales de carbonatos de metal alcalino (por ejemplo carbonato de litio, carbonato potásico, carbonato sódico y carbonato de cesio), sales de hidrogenocarbonato de metal alcalino (por ejemplo hidrogenocarbonato de litio, hidrogenocarbonato sódico e hidrogenocarbonato potásico) y sales de hidróxidos de metal alcalino (por ejemplo hidróxido de litio, hidróxido sódico, hidróxido potásico e hidróxido de cesio).

Entre las sales de bases orgánicas se incluyen, por ejemplo, sales de trialkilamina inferior (por ejemplo trimetilamina, trietilamina y N-etildiisopropilamina), piridina, quinolina, piperidina, imidazol, picolina, dimetilaminopiridina, dimetilalanina, N-alkilmorfolina inferior (por ejemplo N-metilmorfolina), 1,5-

diazabicyclo[4.3.0]noneno-5 (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeceno-7 (DBU) y 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO).

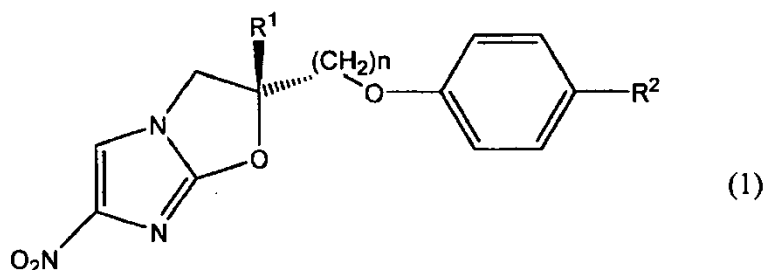
Entre las sales de ácidos inorgánicos se incluyen, por ejemplo, hidrocloruros, hidrobromuros, hidroyoduros, sulfatos, nitratos y fosfatos.

Entre las sales de ácidos orgánicos se incluyen, por ejemplo, formatos, acetatos, propionatos, oxalatos, malonatos, succinatos, fumaratos, maleatos, lactatos, malatos, citratos, tartratos, carbonatos, picratos, metanosulfonatos, etanosulfonatos, p-toluenosulfonatos y glutamatos.

Además, los compuestos de material de partida y compuestos deseados mostrados en cada una de las fórmulas de reacción anteriormente indicadas, que incluyen los compuestos de la presente invención, pueden encontrarse en forma de solvatos (por ejemplo hidratos y etanolatos). Entre los solvatos preferidos se incluyen los hidratos.

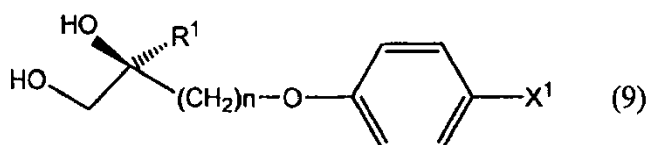
Cada compuesto diana obtenido en cada una de las etapas anteriormente indicadas puede aislarse y purificarse a partir de una mezcla de reacción, por ejemplo mediante separación de un producto de reacción en bruto mediante operaciones de aislamiento, tales como filtración, condensación y extracción, tras enfriar la mezcla de reacción, y someter el producto de reacción separado a operaciones de purificación comunes, tales como cromatografía de columna y recristalización. A la inversa, los compuestos obtenidos en cada etapa también pueden utilizarse como los materiales de partida en la etapa siguiente en forma de las mezclas de reacción sin modificación, sin someterlas a aislamiento.

Los compuestos de material de partida utilizados en cada etapa indicada anteriormente y los compuestos objetivo pueden ser racémicos o isómeros ópticamente activos, a menos que se indique lo contrario. Sin embargo, con el fin de obtener un isómero ópticamente activo del compuesto representado por la fórmula (1):



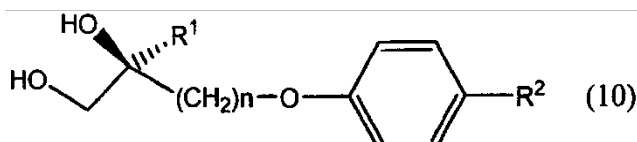
en la que R^1 , R^2 y n son iguales que anteriormente, preferentemente se utilizan isómeros ópticamente activos de los compuestos mostrados a continuación.

Un compuesto representado por la fórmula (9):



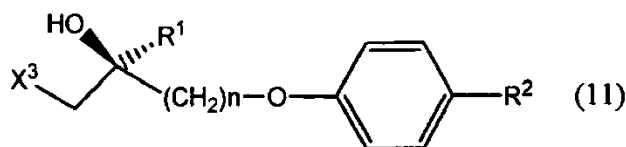
en la que R^1 , X^1 y n son iguales que anteriormente.

Un compuesto representado por la fórmula (10):



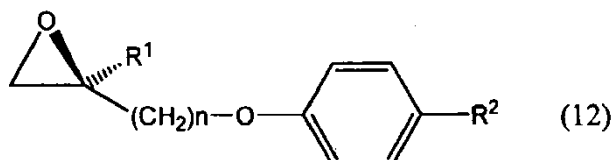
en la que R^1 , R^2 y n son iguales que anteriormente.

Un compuesto representado por la fórmula (11):



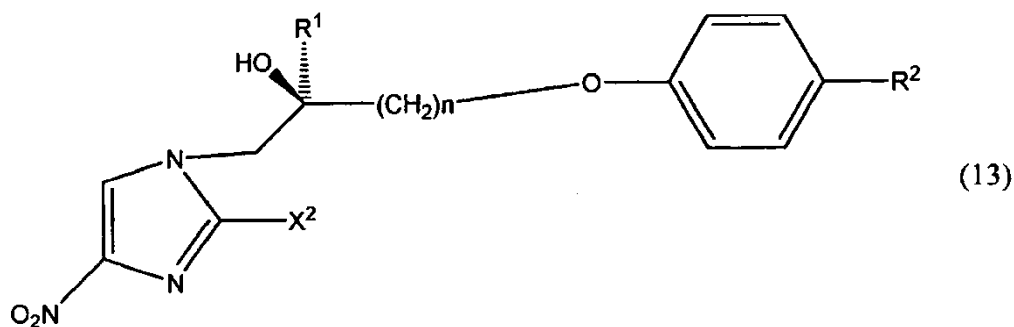
en la que R^1 , R^2 , X^3 y n son iguales que anteriormente.

5 Un compuesto representado por la fórmula (12):



en la que R^1 , R^2 y n son iguales que anteriormente.

10 Un compuesto representado por la fórmula (13):



15 en la que R^1 , R^2 , X^2 y n son iguales que anteriormente.

La utilización del compuesto representado por la fórmula (9) en la Etapa 1 permite que los isómeros ópticamente activos de los compuestos representados por las fórmulas (1) y (10) a (13) mantengan sus configuraciones en cada etapa, obteniendo el compuesto objetivo a una pureza óptica elevada.

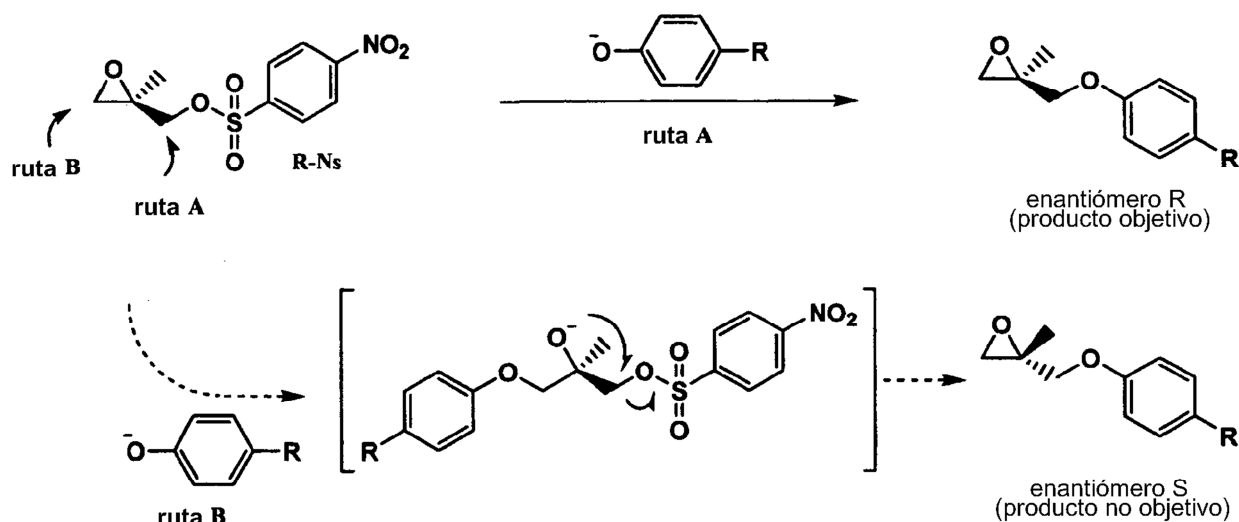
Efectos ventajosos de la invención

La presente invención permite producir un compuesto representado por la fórmula (1) a partir de un compuesto representado por la fórmula (2) a un rendimiento elevado.

Según la presente invención, al utilizar un isómero ópticamente activo como el compuesto material de partida, puede producirse un isómero ópticamente activo del compuesto representado por la fórmula (1) a una pureza óptica elevada.

Según la investigación llevada a cabo por los presentes inventores, lo anterior probablemente se debe al motivo indicado posteriormente; sin embargo, el alcance de la presente invención no se encuentra limitado al mismo.

Entre los métodos previamente conocidos se incluyen la etapa en la que un compuesto R-Ns fenóxido inicia un ataque nucleófilo, tal como se muestra en la fórmula de reacción, a continuación. En esta etapa, el fenóxido ataca el sitio mostrado por la trayectoria de flecha A en el compuesto R-Ns con el fin de obtener el enantiómero R objetivo. Sin embargo, el fenóxido también ataca el sitio mostrado por la trayectoria de flecha B, causando la producción del enantiómero S como producto secundario. Lo anterior reduce la pureza óptica del producto resultante. En contraste, el método de la presente invención no incluye la etapa que causa la reducción de la pureza óptica; por lo tanto, el método de la presente invención es superior a los métodos conocidos en este aspecto.



Descripción de formas de realización

A continuación se explica la presente invención con mayor detalle haciendo referencia a los Ejemplos.

Las abreviaturas utilizadas a continuación presentan los significados habitualmente conocidos por el experto ordinario en la materia, a menos que se indique lo contrario. Por ejemplo, las abreviaturas mostradas a continuación presentan los significados siguientes.

s: singulete; d: doblete; t: triplete; q: cuarteto; m: multiplete; dd: doble doblete; dt: doble triplete; br: ancho, aq.: solución acuosa

MeOH: metanol

Ejemplo de referencia 1

Producción de 2-[(4-bromofenoxi)metil]-2-metiloxirano

Se mezclaron 4-bromofenol (80 g, 462 mmoles), 2-(clorometil)-2-metiloxirano (400 ml) y carbonato potásico (95,86 g, 693 mmoles) y se dejó que reaccionasen a 100°C durante 4 horas. Tras completarse la reacción, la mezcla se concentró bajo presión reducida. Se añadieron a la misma acetato de etilo (200 ml) y agua (400 ml), seguido de extracción. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (200 ml). La capa orgánica se lavó con agua (200 ml) dos veces. A continuación, la capa orgánica se concentró bajo presión reducida con el fin de eliminar el acetato de etilo. A continuación se añadió tolueno y la mezcla resultante se concentró bajo presión reducida, obteniendo 120 g de producto en bruto.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,47 (3H, s), 2,73 (1H, d, J=4,8 Hz), 2,86 (1H, d, J=4,8 Hz), 3,90 (1H, d, J=10,7 Hz), 4,02 (1H, d, J=10,7 Hz), 6,80 (2H, dd, J=6,9, 2,3 Hz), 7,37 (2H, dd, J=6,9, 2,3 Hz).

Ejemplo 1

Producción de (R)-3-(4-bromofenoxi)-2-metilpropán-1,2-diol

Una mezcla de alcohol β-metalílico (90,0 g, 1,25 moles), tartrato de D-(-)-diisopropilo (17,53 g, 75,0 mmoles), tamices moleculares (MS-4A, 45,0 g) y tolueno deshidratado (900 ml) se agitó a -18°C. Se añadió a la mezcla tetraisopropóxido de titanio (17,7 g, 62,4 mmoles), seguido de agitación a una temperatura de entre -16°C y -18°C durante 0,5 horas. A continuación, se añadió a lo anterior hidropéroxido de cumeno al 80% (404 g (cantidad total), 2,12 moles) a una temperatura de entre -16°C y -18°C durante un periodo de 2 horas, seguido de agitación a -10°C durante 5 horas. Se añadió a lo anterior dimetil-sulfóxido (95,7 g, 1.225 mmoles) a una temperatura de entre 11°C y 13°C durante un periodo de 0,7 horas. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas y se dejó en reposo durante la noche. Tras añadir Celite (18,0 g) y agitar durante 0,5 horas, la mezcla de reacción se sometió a filtración, obteniendo una solución en tolueno de alcohol (S)-2-metilglicidílico.

Se añadió 4-bromofenol (108 g, 624 mmoles) y una solución acuosa al 25% de hidróxido sódico (110 g) a la solución en tolueno obtenida de esta manera, seguido de agitación a 40°C durante 9 horas. Tras enfriar la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente, se añadió a la misma carbono activado (9,0 g) y Celite (45,0 g). A continuación, la mezcla de reacción se agitó durante 0,5 horas y se sometió a filtración. La capa de tolueno se lavó con agua y

después se eliminaron el tolueno y el alcohol cumílico mediante destilación bajo presión reducida. Se añadió tolueno (162 ml) al residuo concentrado, seguido de calentamiento a 70°C para disolver el residuo concentrado. La solución resultante se enfrió hasta la temperatura ambiente durante un periodo de 5 horas. Se añadió hexano (162 ml) a la solución, seguido de agitación durante 5 horas. Los cristales blancos precipitados se recogieron mediante filtración y después se lavaron con un solvente mixto (90 ml) de hexano y tolueno (proporción de mezcla de hexano/tolueno de 3/1). Los cristales se secaron con un soplador a 50°C, obteniendo 123,8 g del producto objetivo (rendimiento: 76,1% basado en 4-bromofenol).

Punto de fusión: 90°C.

Pureza óptica: 92,2%ee

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,30 (s, 3H), 2,08 (t, J=5,5 Hz, 1H), 2,62 (s, 1H), 3,58 (dd, J=11,2 Hz, JJ=6,1 Hz, 1H), 3,72 (dd, J=8,5 Hz, 2H), 3,90 (q, J=8,5 Hz, 2H), 6,81 (dt, J=9,1 Hz, JJ=2,3 Hz, 2H), 7,39 (dt, J=9,1 Hz, JJ=2,2 Hz, 2H).

Ejemplo 2

Producción de 3-(4-bromofenoxi)-2-metilpropán-1,2-diol

Una mezcla de alcohol β-metalílico (10 g, 139 mmoles) y dihidrato de tungstato sódico (92 mg, 0,28 mmoles) se agitó a temperatura ambiente y se añadió a lo anterior gota a gota una solución de peróxido de hidrógeno al 35% (17,3 g, 153 mmoles) durante un periodo de 5 minutos. La mezcla se calentó a 40°C y se agitó durante 7 horas. Se añadió carbonato potásico (9,6 g, 69 mmoles) y 4-bromofenol (7,9 g, 46 mmoles) a la mitad de la cantidad de la mezcla de reacción resultante (70 mmoles, basado en el alcohol β-metalílico), seguido de agitación a 60°C durante 2,5 horas. Tras añadir tolueno (30 ml), la mezcla se calentó, se lavó con agua a una temperatura de aproximadamente 60°C y después se enfrió con hielo. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración, se lavaron con tolueno (5 ml) y después se secaron bajo presión reducida, obteniendo 9,8 g de 3-(4-bromofenoxi)-2-metilpropán-1,2-diol (rendimiento: 82% (basado en el 4-bromofenol)).

Ejemplo 3

Producción de 3-(4-bromofenoxi)-2-metilpropán-1,2-diol

Se mezcló 2-[(4-bromofenoxi)metil]-2-metiloxirano (72,9 g, 300 mmoles), acetona (360 ml), agua (180 ml) y ácido sulfúrico (7,3 ml) y se agitaron a 60°C durante 1 hora. Tras enfriar, la mezcla se concentró bajo presión reducida. Se añadió acetato de etilo (360 ml) y una solución saturada de bicarbonato sódico al residuo concentrado, seguido de extracción. A continuación, la capa de acetato de etilo se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se añadió acetato de etilo (102 ml) al producto en bruto resultante y se calentó para disolver el producto en bruto. La solución resultante se enfrió hasta la temperatura ambiente y después se añadió a la misma hexano (204 ml), seguido de agitación a una temperatura de 10°C o inferior durante 1 hora. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración y después se lavaron con una mezcla de acetato de etilo (24 ml) y hexano (48 ml). Los cristales resultantes se secaron bajo presión reducida, obteniendo 44,0 g del producto objetivo (rendimiento: 56%).

Ejemplo 4

Producción de (R)-1-[4-(2,3-epoxi-2-metilpropoxi)fenil]-4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]piperidina

Se mezcló (R)-3-(4-bromofenoxi)-2-metilpropán-1,2-diol (87,96 g, 336,9 mmoles, pureza óptica de 92,2%ee), 4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]piperidina (80 g, 306,2 mmoles), tris(dibencilidén-acetona)dipaladio (0) (Pd₂dba₃, 701 mg, 0,77 mmoles), 2-di-*terc*-butilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo (780 mg, 1,84 mmoles), *terc*-butóxido sódico (33,85 g, 352,2 mmoles) y tolueno (240 ml), seguido de agitación bajo una atmósfera de argón a 70°C durante 6 horas. Tras enfriar, se añadió una solución acuosa de cloruro amónico a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con tolueno. A continuación, se eliminó la capa orgánica mediante destilación bajo presión reducida, obteniendo un producto en bruto de (R)-2-metil-3-(4-{4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]piperidín-1-il}fenoxi)propán-1,2-diol.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,28 (3H, s), 1,88-2,03 (2H, m), 2,03-2,19 (2H, m), 2,22 (1H, br s), 2,75 (1H, br.s), 2,92-3,05 (2H, m), 3,30-3,45 (2H, m), 3,57 (1H, d, J=11,2 Hz), 3,73 (1H, d, J=11,2 Hz), 3,86 (1H, d, J=9,0 Hz), 3,93 (1H, d, J=9,0 Hz), 4,36-4,48 (1H, m), 6,78-6,98 (6H, m), 7,13 (2H, d, J=9,3 Hz).

Se añadió acetato de etilo (810 ml) y trietilamina (62 g, 612 mmoles) al producto en bruto resultante. Se añadió a lo anterior cloruro de metanosulfonilo (40,3 g, 351,8 mmoles) bajo enfriamiento con hielo hasta que los materiales de partida ya no eran detectables, seguido de agitación durante 20 minutos. Tras completar la reacción, se añadió agua a la solución mixta, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con agua y después se eliminó mediante destilación bajo presión reducida, obteniendo un producto en bruto de (S)-2-hidroxi-2-metil-3-(4-{4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]piperidín-1-il}fenoxi)propilmetanosulfonato.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,37 (3H, s), 1,98-2,05 (2H, m), 2,05-2,19 (2H, m), 2,63 (1H, s), 2,93-3,07 (2H, m), 3,03 (3H, s), 3,32-3,43 (2H, m), 3,85 (1H, d, J=9,2 Hz), 3,90 (1H, d, J=9,2 Hz), 4,27 (2H, s), 4,38-4,47 (1H, m), 6,81-6,97 (6H, m), 7,14 (2H, d, J=10,0 Hz).

Se añadió metanol (954 ml) y carbonato potásico (84,7 g, 612 mmoles) al producto en bruto. La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a una temperatura de entre 0°C y la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se eliminó mediante destilación bajo presión reducida y después se añadió a lo anterior tolueno y agua. La capa de tolueno se lavó con agua y se eliminó mediante destilación bajo presión reducida. Se añadió isopropanol (520 ml) y agua (130 ml) al residuo resultante y se calentó para disolver el residuo. La solución resultante se enfrió con el fin de obtener los cristales precipitados. Los cristales precipitados obtenidos de esta manera se recogieron mediante filtración y se secaron, obteniendo 98,5 g de (R)-1-{4-[(2,3-epoxi-2-metilpropoxi)fenil]-4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]piperidina (rendimiento: 76,2%).

Pureza óptica: 94,32%ee

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,48 (3H, s), 1,9-2,1 (4H, m), 2,72 (1H, d, J=5 Hz), 2,86 (1H, d, J=5 Hz), 2,9-3,1 (2H, m), 3,3-3,5 (2H, m), 3,91 (1H, d, J=10 Hz), 3,98 (1H, d, J=10 Hz), 4,3-4,5 (1H, m), 6,8-7,0 (6H, m), 7,14 (2H, d, J=9 Hz).

Ejemplo 5

Producción de 4-[(4-bromofenoxi)metil]-2,2,4-trimetil-1,3-dioxolano

Se mezcló 3-(4-bromofenoxi)-2-metilpropán-1,2-diol (261 mg, 1,00 mmol), acetona (77 mg, 1,3 mmoles), tetrahydrofurano (5 ml) y un complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico (3 gotas). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 67 horas, y se añadió a la misma acetona (102 mg, 1,76 mmoles), seguido de agitación durante 2 horas. Se añadió carbonato sódico, acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción para llevar a cabo la extracción. La capa orgánica se lavó con una solución salina dos veces. Se obtuvo un residuo mediante la concentración de la capa orgánica bajo presión reducida y el residuo se sometió a refinado mediante cromatografía (cloruro de metileno) utilizando gel de sílice, obteniendo 121 mg del compuesto objetivo (rendimiento: 40%).

Propiedad: producto aceitoso incoloro.

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,43 (9H, s), 3,74 (1H, d, J=8,6 Hz), 3,78 (1H, d, J=8,6 Hz), 3,84 (1H, d, J=8,8 Hz), 4,11 (1H, d, J=8,8 Hz), 6,78 (2H, d, J=9,0 Hz), 7,36 (2H, d, J=9,0 Hz).

Ejemplo 6

Producción de 4-[(4-bromofenoxi)metil]-2,2,4-trimetil-1,3-dioxolano

Se mezcló 3-(4-bromofenoxi)-2-metilpropán-1,2-diol (261 mg, 1,00 mmol), acetona (10 ml) y un complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico (3 gotas). A continuación, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Se obtuvo un residuo mediante la concentración de la mezcla bajo presión reducida, y se añadió a la misma acetato de etilo y agua, seguido de extracción. La capa orgánica se lavó con una solución salina dos veces. Se obtuvo un residuo mediante la concentración de la capa orgánica bajo presión reducida, y el residuo resultante a continuación se sometió a refinado mediante cromatografía (cloruro de metileno) utilizando gel de sílice, obteniendo 183 mg del compuesto objetivo (rendimiento: 61%).

Propiedad: producto aceitoso incoloro

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,43 (9H, s), 3,75 (1H, d, J=8,6 Hz), 3,78 (1H, d, J=8,6 Hz), 3,85 (1H, d, J=8,8 Hz), 4,11 (1H, d, J=8,8 Hz), 6,79 (2H, d, J=9,1 Hz), 7,37 (2H, d, J=9,1 Hz).

Ejemplo 7

Producción de 4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]-1-{4-[(2,2,4-trimetil-1,3-dioxolán-4-il)metoxi]fenil}piperidina

Se mezcló 4-[(4-bromofenoxi)metil]-2,2,4-trimetil-1,3-dioxolano (156 mg, 0,518 mmoles), 4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]piperidina (135 mg, 0,517 mmoles), acetato de paladio (1,2 mg, 0,0053 mmoles), tetrafenilborato de tri-*tert*-butilfosfina (2,7 mg, 0,0052 mmoles), *tert*-butóxido sódico (55 mg, 0,57 mmoles) y tolueno (2 ml) y se agitó bajo reflujo durante 2 horas. Se añadió acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción. La capa orgánica se lavó con agua dos veces. Se obtuvo un residuo mediante concentración de la capa orgánica bajo presión reducida y el residuo resultante se sometió a continuación a refinado mediante cromatografía (cloruro de metileno) utilizando gel de sílice, obteniendo 232 mg del compuesto objetivo (rendimiento: 93%).

Propiedad: producto aceitoso amarillo pálido

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,43 (9H, s), 1,9-2,0 (2H, m), 2,1-2,2 (2H, m), 2,9-3,1 (2H, m), 3,3-3,4 (2H, m), 3,75 (1H, d, J=8,7 Hz), 3,78 (1H, d, J=8,7 Hz), 3,84 (1H, d, J=8,8 Hz), 4,13 (1H, d, J=8,8 Hz), 4,4-4,5 (1H, m), 6,84 (2H, d, J=9,2 Hz), 6,9-7,0 (4H, m), 7,14 (2H, d, J=9,2 Hz).

Ejemplo 8

Producción 2-metil-3-(4-{4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]piperidín-1-il}fenoxi)propán-1,2-diol

Se mezcló 4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]-1-{4-[(2,2,4-trimetil-1,3-dioxolán-4-il)metoxi]fenil}piperidina (223 mg, 0,463 mmoles), etanol (10 ml) y ácido clorhídrico concentrado (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de neutralización con carbonato sódico. Se añadió acetato de etilo a la mezcla para llevar a cabo la extracción. La capa orgánica se lavó con agua tres veces. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida, obteniendo 196 mg (rendimiento: 96%) del compuesto objetivo.

Propiedad: cristal blanco

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,27 (3H, s), 1,9-2,0 (2H, m), 2,1-2,2 (2H, m), 2,4 (1H, br s), 2,8 (1H, br s), 2,9-3,1 (2H, m), 3,3-3,4 (2H, m), 3,56 (1H, d, J=11,2 Hz), 3,71 (1H, d, J=11,2 Hz), 3,85 (1H, d, J=9,1 Hz), 3,91 (1H, d, J=9,1 Hz), 4,4-4,5 (1H, m), 6,85 (2H, d, J=9,2 Hz), 6,9-7,0 (4H, m), 7,13 (2H, d, J=9,2 Hz).

Ejemplo 9

Producción de (R)-2-metil-6-nitro-2-{4-[4-(4-trifluorometoxifenoxi)piperidín-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]oxazol

Se mezcló (R)-1-[4-(2,3-epoxi-2-metilpropoxi)fenil]-4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]piperidina (10,0 g, 23,6 mmoles, pureza óptica de 94,3%ee), 2-cloro-4-nitroimidazol (4,0 g, 27,2 mmoles), acetato sódico (0,4 g, 4,9 mmoles) y acetato de t-butilo (10 ml) y se agitó a 100°C durante 3,5 horas. Se añadió metanol (70 ml) a la mezcla de reacción y después se añadió a lo anterior una solución acuosa de hidróxido sódico al 25% (6,3 g, 39,4 mmoles) gota a gota bajo enfriamiento con hielo. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1,5 horas y se agitó adicionalmente a aproximadamente la temperatura ambiente durante 40 minutos. Se añadió a lo anterior agua (15 ml) y acetato de etilo (5 ml) y la mezcla se agitó a una temperatura de entre 45°C y 55°C durante 1 hora. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y los cristales precipitados se recogieron mediante filtración. Los cristales precipitados se lavaron a continuación con metanol (30 ml) y agua (40 ml). Se añadió metanol (100 ml) a los cristales resultantes, seguido de agitación bajo reflujo durante 30 minutos. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente. A continuación, se recogieron los cristales mediante filtración y se lavaron con metanol (30 ml). Los cristales resultantes se secaron bajo presión reducida, obteniendo 9,3 g del producto objetivo (rendimiento: 73%).

Pureza óptica: 99,4%ee.

Ejemplo 10

Producción de 3-(4-clorofenoxi)-2-metilpropán-1,2-diol

Una mezcla de alcohol β-metalílico (50 g, 693 mmoles) y dihidrato de tungstato sódico (460 mg, 1,4 mmoles) se agitó a temperatura ambiente. Se añadió a lo anterior una solución de peróxido de hidrógeno al 30% (86,5 g, 763 mmoles) gota a gota durante un periodo de 5 minutos. La mezcla se calentó a 40°C y se agitó durante 9 horas. Se añadió carbonato potásico (79,7 g, 576 mmoles) y 4-clorofenol (52,4 g, 407 mmoles) a la mezcla de reacción resultante, seguido de agitación a 70°C durante 1 hora. Tras añadir tolueno (390 ml), la mezcla se calentó y después se lavó con agua a una temperatura de aproximadamente 60°C. La mezcla de reacción se enfrió con hielo y después se recogieron mediante filtración los cristales precipitados. Los cristales resultantes se secaron bajo presión reducida, obteniendo 60,0 g de 3-(4-clorofenoxi)-2-metilpropán-1,2-diol (rendimiento: 68% (basado en 4-clorofenol)).

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,29 (3H, s), 2,29 (1H, br.t, J=5,9 Hz), 2,74 (1H, s), 3,57 (1H, dd, J=11,1, 5,9 Hz), 6,79-6,90 (2H, m), 7,19-7,30 (2H, m).

Ejemplo 11

Producción de 2-metil-3-(4-{4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]piperidín-1-il}fenoxi)propán-1,2-diol

Se mezcló 3-(4-clorofenoxi)-2-metilpropán-1,2-diol (190,7 mg, 0,88 mmoles), 4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]piperidina (208,9 mg, 0,8 mmoles), Pd₂dba₃ (1,8 mg, 0,002 mmoles), 2-di-*terc*-butilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo (3,4 mg, 0,008 mmoles), *terc*-butóxido sódico (76,9 mg, 0,8 mmoles) y tolueno (0,6 ml). La mezcla se agitó bajo una atmósfera de argón a 110°C durante 3 horas. Se confirmó la producción de 2-metil-3-(4-{4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]piperidín-1-il}fenoxi)propán-1,2-diol con una tasa de conversión de 91% utilizando UPLC.

Condiciones de análisis (UPLC):

Detector: detector de absorción de ultravioleta (longitud de onda de medición: 220 nm)
 5 Columna: ACQUITY UPLC BEH C18 (2,1 mm (diámetro interior) x 50 mm, 1,7 µm), fabricada por WATERS
 Temperatura de la columna: 50°C
 Fase móvil: HCOONH₄ aq. 0,1 M/MeOH

Condiciones del gradiente: la proporción de HCOONH₄ aq. 0,1 M/MeOH se modificó linealmente de 70/30 a 20/80 en
 10 3 minutos.

Ejemplo 12

Producción de sal de ácido p-toluenosulfónico de (R)-2-metil-3-(4-{4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]piperidín-1-il}fenoxi)propán-1,2-diol

Se mezcló (R)-3-(4-bromofenoxi)-2-metilpropán-1,2-diol (20,0 kg, 76,6 mmoles), 4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]piperidina (22,0 kg, 84,3 mmoles), tris(dibencilidén-acetona)dipaladio (0) (175 g, 0,19 mmoles), 2-di-*terc*-butilfosfino-2',4',6'-triiopropil-1,1'-bifenilo (195 g, 0,46 mmoles), *terc*-butóxido sódico (8,46 kg, 88,0 mmoles) y tolueno (240 ml), seguido de agitación bajo una atmósfera de argón a 70°C durante 3 horas. Tras enfriar, se añadió una solución acuosa de cloruro amónico a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con tolueno. Se hizo fluir en la misma isopropanol y se añadió a lo anterior monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (16,0 kg, 84,1 mmoles), seguido de agitación. Los cristales precipitados obtenidos de esta manera se recogieron mediante filtración y se secaron, obteniendo 40,3 g de sal de ácido p-toluenosulfónico de (R)-2-metil-3-(4-{4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]piperidín-1-il}fenoxi)propán-1,2-diol (rendimiento: 85,7%).

Ejemplo 13

Producción de (R)-1-[4-(2,3-epoxi-2-metilpropoxi)fenil]-4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]piperidina

Se mezcló sal de ácido p-toluenosulfónico de (R)-2-metil-3-(4-{4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]piperidín-1-il}fenoxi)propán-1,2-diol (9 kg, 14,7 mmoles), éter ciclopentil-metílico (9 l) y trietilamina (4,2 kg, 41,1 mmoles). A continuación, se añadió a lo anterior cloruro de metanosulfonilo (1,9 kg, 16,8 mmoles) gota a gota a una temperatura de 5°C o inferior. Tras completarse la reacción, se añadió a la mezcla una solución acuosa de hidróxido sódico al 25% (9 l), seguido de agitación a una temperatura de aproximadamente 40°C durante 90 minutos. Se añadió tolueno y agua a la mezcla de reacción. La capa de tolueno se lavó con agua y después se eliminó mediante destilación bajo presión reducida. Se añadió isopropanol al 70% (63 l) al residuo resultante, seguido de calentamiento para disolver el residuo. Tras enfriar, los cristales precipitados se recogieron mediante filtración y se secaron, obteniendo 5,4 kg de (R)-1-[4-(2,3-epoxi-2-metilpropoxi)fenil]-4-[4-(trifluorometoxifenoxi)]piperidina (rendimiento: 86,7%).

Ejemplo 14

Producción de (R)-2-metil-3-(4-{4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]piperidín-1-il}fenoxi)propán-1,2-diol

Se mezcló (R)-3-(4-bromofenoxi)-2-metilpropán-1,2-diol (2,0 g, 7,7 mmoles), 4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]piperidina (2,0 g, 7,7 mmoles), tris(dibencilidén-acetona)dipaladio (0) (0,141 g, 0,15 mmoles), 2-di-*terc*-butilfosfino-2',4',6'-triiopropil-1,1'-bifenilo (0,157 g, 0,37 mmoles), hidróxido potásico (0,864 g, 15,4 mmoles), tributilamina (5 ml) y xileno (46 ml), seguido de agitación bajo una atmósfera de nitrógeno a 80°C durante 6 horas. Se confirmó mediante HPLC la producción de (R)-2-metil-3-(4-{4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]piperidín-1-il}fenoxi)propán-1,2-diol, con una tasa de conversión de 96%.

Ejemplo 15

Producción de (R)-2-metil-3-(4-{4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]piperidín-1-il}fenoxi)propán-1,2-diol

Se mezcló (R)-3-(4-bromofenoxi)-2-metilpropán-1,2-diol (2,0 g, 7,7 mmoles), 4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]piperidina (2,0 g, 7,7 mmoles), tris(dibencilidén-acetona)dipaladio (0) (0,141 g, 0,15 mmoles), 2-di-*terc*-butilfosfino-2',4',6'-triiopropil-1,1'-bifenilo (0,157 g, 0,37 mmoles), fosfato potásico (1,88 g, 8,86 mmoles) y tolueno (46 ml), seguido de agitación bajo una atmósfera de nitrógeno a 80°C durante 21 horas. Mediante HPLC se confirmó la producción de (R)-2-metil-3-(4-{4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]piperidín-1-il}fenoxi)propán-1,2-diol con una tasa de conversión de 52%.

Ejemplo 16

Producción de (R)-2-metil-3-(4-{4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]piperidín-1-il}fenoxi)propán-1,2-diol

Se mezcló (R)-3-(4-bromofenoxi)-2-metilpropán-1,2-diol (2,0 g, 7,7 mmoles), 4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]piperidina

(2,0 g, 7,7 mmoles), tris(dibencilidén-acetona)dipaladio (0) (0,141 g, 0,15 mmoles), 2-di-*terc*-butilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo (0,157 g, 0,37 mmoles), hidróxido sódico (0,354 g, 8,86 mmoles) y tolueno (46 ml), seguido de agitación bajo una atmósfera de nitrógeno a 80°C durante 14 horas. Mediante HPLC, se confirmó la producción de (R)-2-metil-3-(4-{4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]piperidín-1-il}fenoxi)propán-1,2-diol con una tasa de conversión de 93%.

Ejemplo 17

Producción de (R)-2-metil-3-(4-{4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]piperidín-1-il}fenoxi)propán-1,2-diol

Se mezcló (R)-3-(4-bromofenoxi)-2-metilpropán-1,2-diol (2,0 g, 7,7 mmoles), 4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]piperidina (2,0 g, 7,7 mmoles), tris(dibencilidén-acetona)dipaladio (0) (0,141 g, 0,15 mmoles), 2-di-*terc*-butilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo (0,637 g, 0,15 mmoles), carbonato de cesio (2,885 g, 8,86 mmoles) y tolueno (46 ml), seguido de agitación bajo una atmósfera de nitrógeno a 80°C durante 14 horas. Mediante HPLC se confirmó la producción de (R)-2-metil-3-(4-{4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]piperidín-1-il}fenoxi)propán-1,2-diol con una tasa de conversión de 79%.

Ejemplo 18

Producción de (R)-2-metil-3-(4-{4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]piperidín-1-il}fenoxi)propán-1,2-diol

Se mezcló (R)-3-(4-bromofenoxi)-2-metilpropán-1,2-diol (2,0 g, 7,7 mmoles), 4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]piperidina (2,0 g, 7,7 mmoles), tris(dibencilidén-acetona)dipaladio (0) (0,141 g, 0,15 mmoles), 2-di-*terc*-butilfosfino-2'-(N,N-dimetilaminobifenilo (0,126 g, 0,37 mmoles), hidróxido potásico (0,864 g, 15,4 mmoles), tributilamina (5 ml) y xileno (46 ml), seguido de agitación bajo una atmósfera de nitrógeno a 80°C durante 21 horas. Mediante HPLC se confirmó la producción de (R)-2-metil-3-(4-{4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]piperidín-1-il}fenoxi)propán-1,2-diol con una tasa de conversión de 99%.

Ejemplo 19

Producción de (R)-2-metil-3-(4-{4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]piperidín-1-il}fenoxi)propán-1,2-diol

Se mezcló (R)-3-(4-bromofenoxi)-2-metilpropán-1,2-diol (2,0 g, 7,7 mmoles), 4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]piperidina (2,0 g, 7,7 mmoles), tris(dibencilidén-acetona)dipaladio (0) (0,141 g, 0,15 mmoles), 2-di-*terc*-butilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo (0,126 g, 0,37 mmoles), hidróxido sódico (0,354 g, 8,86 mmoles) y tolueno (46 ml), seguido de agitación bajo una atmósfera de nitrógeno a 80°C durante 14 horas. Mediante HPLC se confirmó la producción de (R)-2-metil-3-(4-{4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]piperidín-1-il}fenoxi)propán-1,2-diol con una tasa de conversión de 85%.

Ejemplo 20

Producción de (R)-2-metil-3-(4-{4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]piperidín-1-il}fenoxi)propán-1,2-diol

Se mezcló (R)-3-(4-bromofenoxi)-2-metilpropán-1,2-diol (275 mg, 1,05 mmoles), 4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]piperidina (250 mg, 0,96 mmoles), tris(dibencilidén-acetona)dipaladio (0) (4,4 mg, 0,0048 mmoles), 5-(di-*terc*-butilfosfino)-1',3',5'-trifenil-1'H-[1,4']-bipirazol (5,8 mg, 0,011 mmoles), *terc*-butóxido sódico (106 g, 1,10 mmoles) y tolueno (0,75 ml), seguido de agitación bajo una atmósfera de nitrógeno a 100°C durante 2 horas. Mediante HPLC se confirmó la producción de (R)-2-metil-3-(4-{4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]piperidín-1-il}fenoxi)propán-1,2-diol con una tasa de conversión de 99%.

Ejemplo 21

Producción de (R)-2-metil-3-(4-{4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]piperidín-1-il}fenoxi)propán-1,2-diol

Se mezcló (R)-3-(4-bromofenoxi)-2-metilpropán-1,2-diol (275 mg, 1,05 mmoles), 4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]piperidina (250 mg, 0,96 mmoles), tris(dibencilidén-acetona)dipaladio (0) (4,4 mg, 0,0048 mmoles), 2-(di-*terc*-butilfosfino)-1-fenil-1H-pirrol (3,3 mg, 0,011 mmoles), *terc*-butóxido sódico (106 g, 1,10 mmoles) y tolueno (0,75 ml), seguido de agitación bajo una atmósfera de nitrógeno a 100°C durante 2 horas. Mediante HPLC se confirmó la producción de (R)-2-metil-3-(4-{4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]piperidín-1-il}fenoxi)propán-1,2-diol con una tasa de conversión de 93%.

Ejemplo 22

Producción de (R)-2-metil-3-(4-{4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]piperidín-1-il}fenoxi)propán-1,2-diol

Se mezcló (R)-3-(4-bromofenoxi)-2-metilpropán-1,2-diol (275 mg, 1,05 mmoles), 4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]piperidina (250 mg, 0,96 mmoles), tris(dibencilidén-acetona)dipaladio (0) (4,4 mg, 0,0048 mmoles), 2-(di-*terc*-butilfosfino)-1-fenil-1H-indol (3,9 mg, 0,011 mmoles), *terc*-butóxido sódico (106 g,

1,10 mmoles) y tolueno (0,75 ml), seguido de agitación bajo una atmósfera de nitrógeno a 100°C durante 2 horas. Mediante HPLC se confirmó la producción de (R)-2-metil-3-(4-{4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]piperidín-1-il}fenoxi)propán-1,2-diol con una tasa de inversión de 89%.

5 Ejemplo 23

Producción de (R)-2-metil-3-(4-{4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]piperidín-1-il}fenoxi)propán-1,2-diol

Se mezcló (R)-3-(4-bromofenoxi)-2-metilpropán-1,2-diol (275 mg, 1,05 mmoles), 4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]piperidina (250 mg, 0,96 mmoles), tris(dibencilidén-acetona)dipaladio (0) (4,4 mg, 0,0048 mmoles), 2-(di-*tert*-butilfosfino)-1,1'-binaftilo (4,6 mg, 0,011 mmoles), *tert*-butóxido sódico (106 g, 1,10 mmoles) y tolueno (0,75 ml), seguido de agitación bajo una atmósfera de nitrógeno a 100°C durante 2 horas. Mediante HPLC se confirmó la producción de (R)-2-metil-3-(4-{4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]piperidín-1-il}fenoxi)propán-1,2-diol con una tasa de conversión de 96%.

Ejemplo 24

Producción de (S)-4-(4-bromofenoxi)metil-2,2,4-trimetil-1,3-dioxolano

Se disolvió en acetona (300 g) (R)-3-(4-bromofenoxi)-2-metilpropán-1,2-diol (25 g, 0,1 moles) y ácido p-toluenosulfónico (0,91 g, 4,8 mmoles), seguido de agitación bajo reflujo durante 5,5 horas. Se realizó un seguimiento del avance de la reacción mediante CCF. El agua generada se eliminó mediante destilación azeotrópica con 300 g de solvente bajo presión atmosférica y se añadieron 300 g de acetona durante la reacción. Tras completarse la reacción, se eliminó el solvente bajo presión reducida y el residuo concentrado resultante se disolvió en acetato de isopropilo (250 ml). La capa orgánica obtenida de esta manera se lavó con una solución acuosa de hidróxido sódico 1 M (100 ml). A continuación se concentró la capa orgánica y se secó, obteniendo 25 g de (S)-4-(4-bromofenoxi)metil-2,2,4-trimetil-1,3-dioxolano (rendimiento: 82%).

Ejemplo 25

Producción de (S)-4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]-1-{4-[(2,2,4-trimetil-1,3-dioxolán-4-il)metoxi]fenil}piperidina

Se mezcló (S)-4-(4-bromofenoxi)metil-2,2,4-trimetil-1,3-dioxolano (2,32 g, 7,7 mmoles), 4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]piperidina (2,0 g, 7,7 mmoles), tris(dibencilidén-acetona)dipaladio (0) (0,141 g, 0,15 mmoles), 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo (0,145 g, 0,37 mmoles), hidróxido potásico (0,864 g, 15,4 mmoles), tributilamina (5 ml) y xileno (46 ml), seguido de agitación bajo una atmósfera de nitrógeno a 80°C durante 8 horas. Mediante HPLC se confirmó la producción de (S)-4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]-1-{4-[(2,2,4-trimetil-1,3-dioxolán-4-il)metoxi]fenil}piperidina con una tasa de inversión de 99%.

Ejemplo 26

Producción de (S)-4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]-1-{4-[(2,2,4-trimetil-1,3-dioxolán-4-il)metoxi]fenil}piperidina

Se mezcló (S)-4-(4-bromofenoxi)metil-2,2,4-trimetil-1,3-dioxolano (2,32 g, 7,7 mmoles), 4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]piperidina (2,0 g, 7,7 mmoles), tris(dibencilidén-acetona)dipaladio (0) (0,141 g, 0,15 mmoles), 2-diciclohexilfosfino-1,1'-bifenilo (0,130 g, 0,37 mmoles), hidróxido potásico (0,864 g, 15,4 mmoles), tributilamina (5 ml) y xileno (46 ml), seguido de agitación bajo una atmósfera de nitrógeno a 80°C durante 8 horas. Mediante HPLC se confirmó la producción de (S)-4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]-1-{4-[(2,2,4-trimetil-1,3-dioxolán-4-il)metoxi]fenil}piperidina con una tasa de conversión de 99%.

Ejemplo 27

Producción de (S)-4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]-1-{4-[(2,2,4-trimetil-1,3-dioxolán-4-il)metoxi]fenil}piperidina

Se mezcló (S)-4-(4-bromofenoxi)metil-2,2,4-trimetil-1,3-dioxolano (287 mg, 1 mmol), 4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]piperidina (261 mg, 1 mmol), acetato de paladio (II) (2,2 mg, 0,01 mmoles), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo (12,3 mg, 0,03 mmoles), *tert*-butóxido sódico (106 mg, 1,1 mmoles) y tolueno (1,3 ml), seguido de agitación bajo reflujo, bajo una atmósfera de nitrógeno durante 8 horas. Mediante RMN se confirmó la producción de (S)-4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]-1-{4-[(2,2,4-trimetil-1,3-dioxolán-4-il)metoxi]fenil}piperidina con una tasa de conversión de 99% o superior.

Ejemplo 28

Producción de (R)-3-(4-bromofenoxi)-2-metilpropán-1,2-diol

Una mezcla de alcohol β-metalílico (90,0 g, 1,25 moles), tartrato de D-(-)-diisopropilo (17,5 g, 74,8 mmoles), tamices

moleculares 4A (45,0 g) y tolueno deshidratado (450 ml) se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a -20°C. Se añadió a lo anterior tetraisopropóxido de titanio (17,7 g, 62,4 mmoles) durante un periodo de 5 minutos, seguido de la agitación durante 0,5 horas. A continuación, se añadió a lo anterior hidroperóxido de cumeno al 80% (309 g, 1,62 moles) a una temperatura de entre -20°C y -15°C durante un periodo de 2 horas, seguido de agitación a -10°C durante 3 horas. Se añadió a lo anterior sulfóxido de dimetilo (59,2 g, 748 mmoles) a una temperatura de entre 20°C y 35°C durante un periodo de 0,5 horas. La mezcla resultante se agitó a una temperatura de entre 30°C y 40°C durante 3 horas. Se dejó que la mezcla se enfriase y después se dejó en reposo durante la noche. Tras añadir Celite (18 g), la mezcla se sometió a filtración, obteniendo una solución de tolueno de alcohol (S)-2-metilglicidílico.

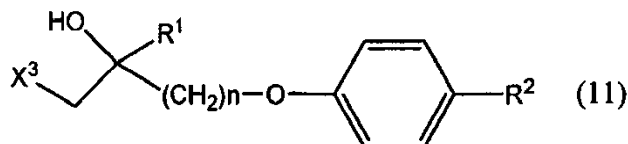
Se añadió 4-bromofenol (127 g, 734 mmoles) y una solución acuosa de hidróxido sódico al 10% (176 g, 440 mmoles) a la solución de tolueno obtenida de esta manera, seguido de agitación a 55°C durante 5 horas. Se dejó que se enfriase la mezcla y después se dejó en reposo durante la noche. Tras enfriar la mezcla a 12°C, se añadió a la misma ácido sulfúrico diluido al 10% (2,17 N, 423 ml), seguido de agitación durante 0,2 horas. Se separó la capa de tolueno y después se lavó con una solución acuosa de hidróxido sódico al 5% (178 ml), una solución salina al 5% (128 ml, 3 veces) y agua (128 ml, dos veces). A continuación, se eliminaron de la capa orgánica el tolueno y el alcohol cumílico (alcohol cumílico: p_e 60°C a 65°C/2 mmHg) mediante destilación bajo presión reducida. El residuo se enfrió a 70°C y se añadió al mismo tolueno (191 ml). La mezcla resultante se enfrió a 5°C. Se recogieron mediante filtración los cristales precipitados y después se lavaron con tolueno frío (95 ml). Los cristales obtenidos de esta manera se secaron con un soplador, obteniendo 154,0 g de (R)-3-(4-bromofenoxi)-2-metilpropán-1,2-diol (rendimiento: 80,3%, basado en 4-bromofenol).

Pureza óptica: 88,6%ee.

Punto de fusión: 87°C a 89°C.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto representado por la fórmula (11).



en la que R^1 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} ,

R^2 es un grupo 1-piperidilo sustituido en la posición 4 con un sustituyente seleccionado de entre:

(A1a) un grupo fenoxi sustituido en la fracción fenilo con uno o más grupos alcoxi C_{1-6} con sustitución de halógeno,

(A1b) un grupo alquilo C_{1-6} con sustitución de fenoxi, sustituido en la fracción fenilo con uno o más grupos alquilo C_{1-6} con sustitución de halógeno,

(A1c) un grupo alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6} con sustitución de fenilo, sustituido en la fracción fenilo con halógeno,

(A1d) un grupo alquilo C_{1-6} con sustitución de fenilo, sustituido en la fracción fenilo con uno o más grupos alcoxi C_{1-6} con sustitución de halógeno,

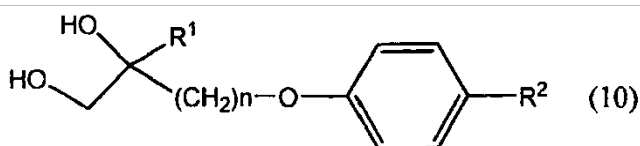
(A1e) un grupo amino sustituido con un grupo fenilo, sustituido con uno o más grupos alcoxi C_{1-6} con sustitución de halógeno, y un grupo alquilo C_{1-6} , y

(A1f) un grupo alcoxi C_{1-6} con sustitución de fenilo, sustituido en la fracción fenilo con uno o más grupos alcoxi C_{1-6} con sustitución de halógeno;

n es un número entero de 1 a 6; y

X^3 es un grupo orgánico sulfonilo.

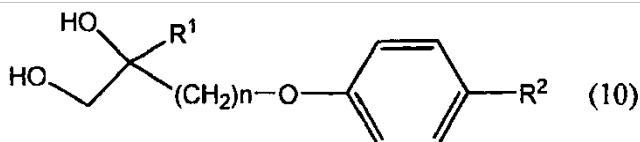
2. Método para producir el compuesto según la reivindicación 1, comprendiendo el método hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (10):



en la que R^1 , R^2 y n son iguales a como se definen en la reivindicación 1,

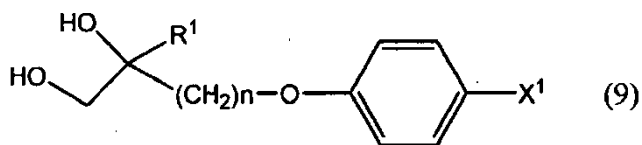
con un ácido orgánico sulfónico.

3. Compuesto representado por la fórmula (10):



en la que R^1 , R^2 y n son iguales a como se definen en la reivindicación 1.

4. Método para producir el compuesto según la reivindicación 3, comprendiendo el método hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (9):



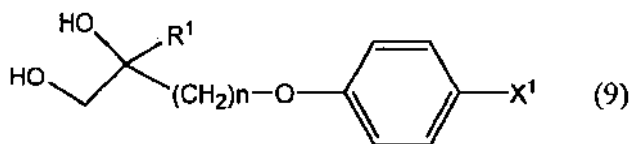
en la que X^1 es un grupo saliente y R^1 y n son iguales a como se definen en la reivindicación 1,

5 con un compuesto representado por la fórmula (2):

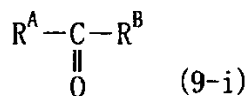


en la que R^2 es igual a como se define en la reivindicación 1.

10 5. Método para producir el compuesto según la reivindicación 3, comprendiendo el método hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (9):

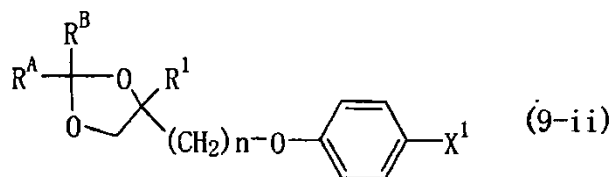


15 en la que X^1 es un grupo saliente, y R^1 y n son iguales a como se define en la reivindicación 1, con un compuesto representado por la fórmula (9-i):



20 en la que R^A es un grupo alquilo C_{1-6} o un grupo fenilo que puede presentar uno o más sustituyentes; y R^B es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} , R^A y R^B pueden formar un anillo cicloalquilo conjuntamente con el átomo de carbono al que se encuentran unidos,

25 con el fin de obtener un compuesto representado por la fórmula (9-ii):



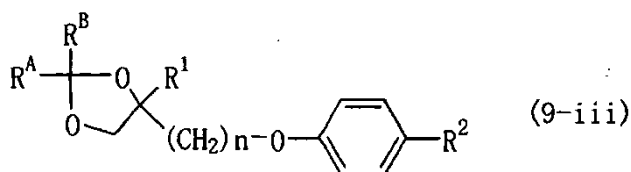
en la que R^1 , X^1 , n , R^A y R^B son iguales que anteriormente,

30 el compuesto representado por la fórmula (9-ii) se hace reaccionar con un compuesto representado por la fórmula (2):



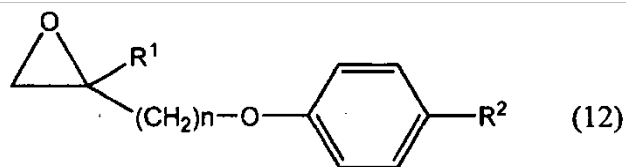
35 en la que R^2 es igual a como se define en la reivindicación 1,

con el fin de obtener un compuesto representado por la fórmula (9-iii):



en la que R^1 , R^2 , n , R^A y R^B son iguales que anteriormente, y someter el compuesto representado por la fórmula (9-iii) a desprotección.

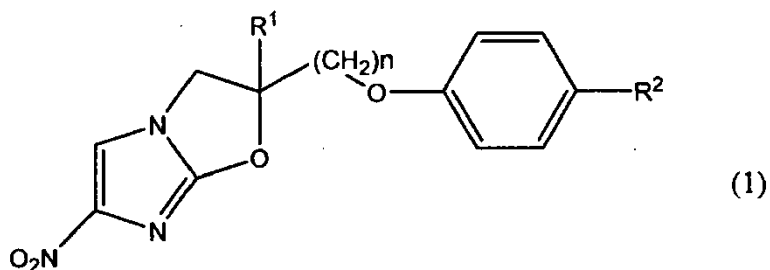
6. Método para producir un compuesto representado por la fórmula (12):



en la que R^1 , R^2 y n son iguales a como se ha definido en la reivindicación 1,

comprendiendo el método someter el compuesto según la reivindicación 1 a una reacción de epoxidación.

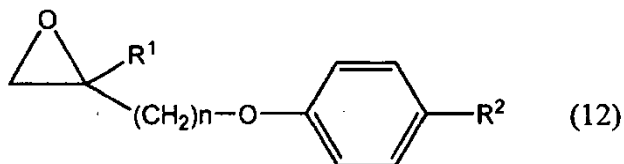
7. Método para producir un compuesto representado por la fórmula (1):



en la que R^1 , R^2 y n son iguales a como se definen en la reivindicación 1,

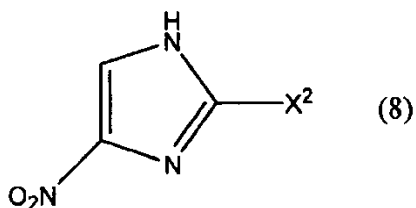
comprendiendo el método las etapas (a) a (c):

- (a) someter el compuesto según la reivindicación 1 a una reacción de epoxidación con el fin de preparar un compuesto representado por la fórmula (12):

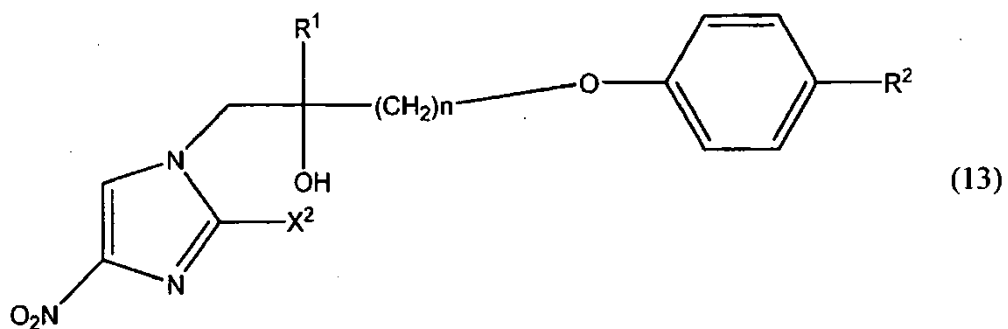


en la que R^1 , R^2 y n son iguales a como se define en la reivindicación 1;

- (b) hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (12) con un compuesto representado por la fórmula (8):



en la que X^2 es un átomo de halógeno, con el fin de preparar un compuesto representado por la fórmula (13):



en la que R^1 , R^2 , X^2 y n son iguales a como se ha indicado anteriormente; y

- 5 (c) someter el compuesto representado por la fórmula (13) a una reacción de cierre de anillos con el fin de preparar el compuesto representado por la fórmula (1).