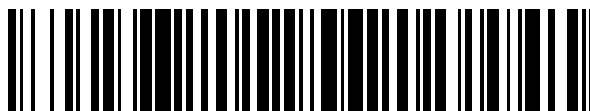


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 523 822**

51 Int. Cl.:

C07D 261/20 (2006.01)

C07C 67/303 (2006.01)

C07C 69/738 (2006.01)

C07D 311/14 (2006.01)

C07B 61/00 (2006.01)

C07C 67/03 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.02.2007 E 12007742 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.10.2014 EP 2562170**

54 Título: **Procedimiento para la producción de éster de ácido 3-{5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil]-2-[(3-oxo-2-sustituido-2,3-dihidro-1,2-benzisoxazol-6-il)metoxi]fenil}propiónico e intermedio para el procedimiento**

30 Prioridad:

21.02.2006 JP 2006043777

26.04.2006 JP 2006121582

26.04.2006 JP 2006121601

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

01.12.2014

73 Titular/es:

**TOYAMA CHEMICAL CO., LTD. (100.0%)
2-5, 3-chome, Nishishinjuku
Shinjuku-ku, Tokyo 160-0023, JP**

72 Inventor/es:

**YONEZAWA, KENJI;
TAKAMATSU, TAMOTSU;
AOKI, NAOKATU;
HASHIMOTO, TOMOHIRO;
TAKEBAYASHI, MASAHIRO;
SUZUKI, YOSHIKI y
OONISHI, YUJI**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 523 822 T3

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

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la producción de éster de ácido 3-{5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil]-2-[(3-oxo-2-sustituido-2,3-dihidro-1,2-benzisoxazol-6-il)metoxi]fenil}propiónico e intermedio para el procedimiento

Campo técnico

La presente invención se refiere a un método para la preparación de éster de ácido 3-{5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil]-2-[(3-oxo-2-sustituido-2,3-dihidro-1,2-benzisoxazol-6-il)metoxi]fenil}propiónico y un intermedio del mismo.

Técnica anterior

El ácido 3-{5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil]-2-[(3-hidroxi-1,2-benzisoxazol-6-il)metoxi]fenil}propiónico (de ahora en adelante referido como T-5224) tiene una excelente acción antiartrítica y tiene una acción supresora osteoclástica, además, es muy seguro, tiene una excelente farmacocinética y es valioso como un agente antirreumático (Documento no de patente 1).

T-5224 se prepara mediante la desprotección éster de ácido 3-{5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil]-2-[(3-oxo-2-sustituido-2,3-dihidro-1,2-benzisoxazol-6-il)metoxi]fenil}propiónico (de ahora en adelante, referido como intermedio T-5224) (Documento de patente 1).

El intermedio T-5224 se prepara haciendo reaccionar 6-(bromometil)-2-(metoximetil)-1,2-benzisoxazol-3(2H)-ona (de ahora en adelante referido como intermedio de preparación 1-1) o 6-(bromometil)-3-(metoximetoxi)-1,2-benzisoxazol (de ahora en adelante referido como intermedio de preparación 1-2) con éster metílico de ácido 3-{5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil]-2-hidroxifenil}propiónico (de ahora en adelante referido como intermedio de preparación 2) (Documento de Patente 1).

Sin embargo, el intermedio de preparación 1-1 y 1-2 el intermedio de preparación tienen inconvenientes tales como que ambos (a) son sustancias oleosas y (b) tienen baja pureza y estabilidad.

Los métodos de preparación para el intermedio de preparación 1-1 y el intermedio de preparación 1-2 tienen ambos inconvenientes tales como que (c) requieren procedimientos complejos, tales como cromatografía en columna de gel de sílice, (d) tienen bajo rendimiento y (e) utilizan materias primas que son peligrosas y tienen una alta toxicidad (clorometil metil éter).

El método de preparación para el intermedio de preparación 2 tiene inconvenientes tales como que (f) requiere procedimientos complicados tales como destilación y cromatografía de columna y (g) utiliza reactivos extremadamente costosos, inflamables y auto-reactivos (compuestos azodicarbonílicos tales como azodicarboxilato de dietilo y azodicarboxilato de diisopropilo), y (h) se genera una gran cantidad de solución residual de cloruro de aluminio que requiere tratamientos complejos.

Haciendo reaccionar el intermedio de preparación 1-1 o intermedio de preparación 1-2 con el intermedio de preparación 2, los intermedios de T-5224 que se preparan tienen inconvenientes tales como que todos ellos son (i) sustancias oleosas, (j) y para el aislamiento de estos, se requieren procedimientos complejos, tales como cromatografía en columna de gel de sílice.

Mediante la utilización del intermedio de preparación 1-1, el intermedio de preparación 1-2, y el intermedio de preparación 2, el método para la preparación del intermedio T-5224 no es satisfactorio.

El producto intermedio 2 se puede preparar a partir del ácido 2-oxo-2H-cromenocarboxílico o una sal del mismo. Los ejemplos del método de preparación del ácido 2-oxo-2H-cromenocarboxílico o una sal del mismo incluyen, por ejemplo, (A) un método en el que después de la bromación de la 6-metil-2H-cromen-2-ona y la reacción con hexametilentetramina, se llevan a cabo la hidrólisis y la oxidación (Documento de patente 2); (B) un método de cierre del anillo de un éster de ácido cinámico que se obtiene mediante varios procedimientos a partir de ácido p-hidroxibenzoico o un éster del mismo (Documento no de patente 2); (C) un método para el cierre del anillo del ácido p-hidroxibenzoico o un éster del mismo (Documento no de patente 3); (D) un método en el que después de llevar a cabo la condensación de Knoevenagel de ácido 3-formil-4-hidroxibenzoico y ácido maleico, se llevan a cabo el calentamiento y la descarboxilación (Documento no de patente 4).

Sin embargo, el método de preparación (A) tiene inconvenientes tales como que (k) requiere procedimientos complejos, (1) hay muchos tipos de reactivos y son costosos.

El método de preparación (B) tiene inconvenientes tales como que (m), la reacción de cierre del anillo es a altas

temperaturas, (n) hay muchas etapas, y (o) hay muchos tipos de reactivos y son costosos.

El Método de preparación (C) tiene inconvenientes tales como que (p) tiene bajo rendimiento.

- 5 El Método de preparación (D) tiene inconvenientes tales como que (q) la sustancia de partida es costosa y (r) la reacción de descarboxilación es a altas temperaturas.

Los métodos para la preparación industrial de ácido 2-oxo-2H-cromenocarboxílico o una sal del mismo no han sido satisfactorios.

10

Documento de patente 1: Folleto de la Publicación Internacional WO03/042150

Documento de patente 2: Folleto de la Publicación Internacional WO2004/050082

Documento no de patente 1: Arthritis Rheum 2006 Vol. 54 (9), S232

Documento no de patente 2: Chem. Pharm. Bull., 1994, vol. 42, págs. 2170-2173

15 Documento no de patente 3: J. Org. Chem. 1951, Vol. 16, págs. 253-261.

Documento no patente 4: Annali di Chimica (Roma) 1966 Vol. 56 (6), págs. 700-716

Existe un fuerte deseo de un método de preparación que fácilmente pueda preparar masivamente T-5224 utilizando materias primas de bajo costo y que sea seguro para el organismo humano y no tenga un gran impacto ambiental.

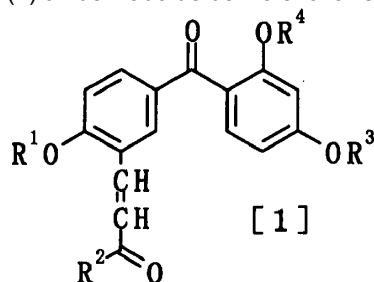
20

Descripción de la invención

Bajo estas condiciones, los autores de la presente invención llevaron a cabo una investigación exhaustiva, y como resultado, encontraron que

25

(1) un derivado de benzofenona representado por la fórmula general [1]:

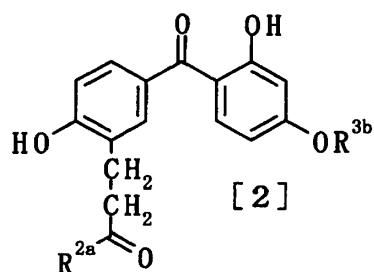


30

en donde R¹ representa un átomo de hidrógeno y R² representa un grupo alcoxi, o R¹ y R² tomados juntos representan un enlace; R³ representa un grupo cicloalquilo y R⁴ representa un átomo de hidrógeno, o R³ y R⁴ son iguales y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, siempre que cuando R¹ es un átomo de hidrógeno y R² es un grupo alcoxi, R³ representa un grupo cicloalquilo y R⁴ representa un átomo de hidrógeno, o una sal del mismo, es un intermedio de preparación importante en la preparación del intermedio de preparación 2;

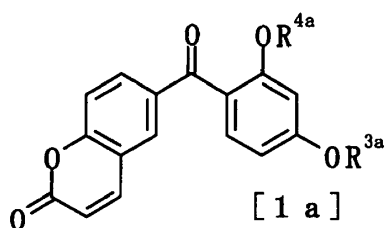
35

(2) un derivado de benzofenona representado por la fórmula general [2]:



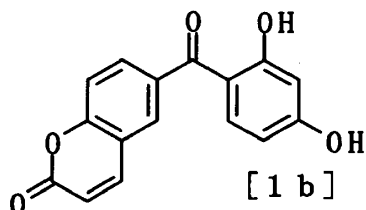
40

en donde R^{2a} representa un grupo alcoxi; y R^{3b} representa un grupo cicloalquilo, o una sal del mismo, se pueden preparar fácilmente sometiendo un derivado de benzofenona representado por la fórmula general [1a]:



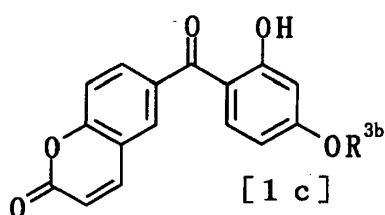
en donde R^{3a} y R^{4a} representan un grupo alquilo, a una reacción de desalquilación para proporcionar un derivado de benzofenona representado por la fórmula [1b]:

5



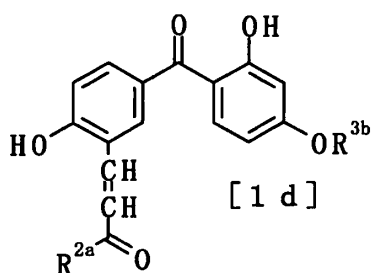
una sal del mismo, sometiendo después el derivado de benzofenona o una sal del mismo a una reacción de alquilación en presencia de una base para proporcionar un derivado de benzofenona representado por la fórmula general [1c]:

10



en donde R^{3b} se define como antes, o una sal del mismo, sometiendo después el derivado de benzofenona o una sal del mismo a una reacción de apertura de anillo en presencia de una base para proporcionar un derivado de benzofenona representado por la fórmula general [1d]:

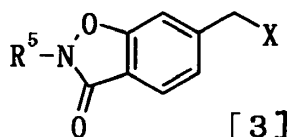
15



en donde R^{2a} y R^{3b} se definen como antes, y sometiendo a continuación el derivado de benzofenona o una sal del mismo a una reacción de reducción;

20

(3) un derivado de 6-(halometil)-1,2-benzisoxazol-3 (2H)-ona representado por la fórmula general [3]:



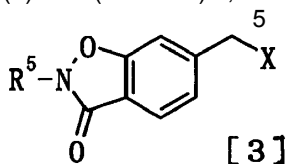
25

en donde R⁵ representa un grupo metilo que está sustituido con uno o más grupos fenilo opcionalmente sustituidos, o un grupo heterocíclico que contiene oxígeno opcionalmente sustituido; y X representa un átomo de halógeno, es valioso como un intermedio de preparación de T-5224, y, en particular, un compuesto en el que R⁵ es trifenilmetilo opcionalmente sustituido o un grupo tetrahidro-2H-piran-2-ilo (a) es un sólido que se puede manipular fácilmente, (b) tiene una alta pureza y estabilidad, (c) se prepara sin utilizar procedimientos complejos tales como la cromatografía de columna de gel de sílice, (d) se prepara

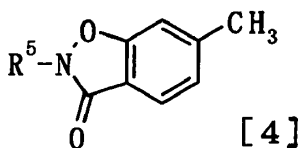
30

con un alto rendimiento, (e) es seguro para el organismo humano, (g) no tiene un gran impacto medioambiental, (h) se pueden preparar masivamente utilizando materias primas de bajo costo, y es superior al intermedio de preparación 1-1 y al intermedio de preparación 1-2 conocidos;

(4) un 6-(halometil)-1,2-benzisoxazol-3(2H)-ona representado por la fórmula general [3]:

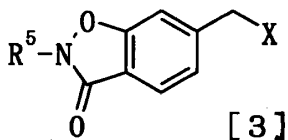


10 en donde R⁵ y X se definen como antes, se puede preparar fácilmente protegiendo la posición 2 de 6-metil-1,2-benzisoxazol-3-ol con un grupo metilo que está sustituido con uno o más grupos fenilo opcionalmente sustituidos, o un grupo heterocíclico que contiene oxígeno opcionalmente sustituido para proporcionar un derivado de 6-metil-1,2-benzisoxazol-3-(2H)-ona representado por la fórmula general [4]:

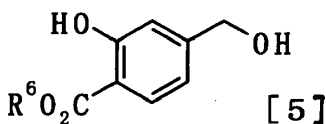


15 en donde R⁵ se describe como antes, seguido de halogenación;

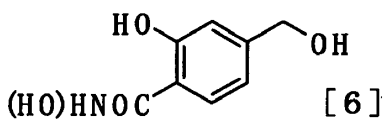
(5) un derivado de 6-(halometil)-1,2-benzisoxazol-3(2H)-ona representado por la fórmula general [3]



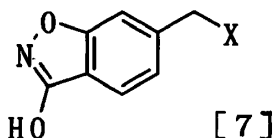
20 en donde R⁵ y X se describen como antes, se pueden preparar fácilmente haciendo reaccionar un derivado de éster de ácido (hidroximetil)benzoico representado por la fórmula general [5]:



25 en donde R⁶ representa un grupo alquilo, o una sal del mismo, con hidroxilamina o una sal de la misma para proporcionar un derivado de ácido (hidroximetil)benzihidroxámico representado por la fórmula [6]:



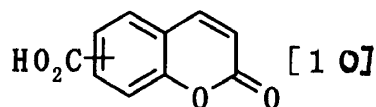
30 una sal del mismo, a continuación haciendo reaccionar el derivado de ácido (hidroximetil)benzihidroxámico o una sal del mismo con haluro de tionilo, sometiendo a continuación el compuesto resultante o una sal del mismo a una reacción de ciclación intramolecular en presencia de una base para proporcionar un derivado de 6-(halometil)-1,2-benzisoxazol-3-ol representado por la fórmula general [7]:



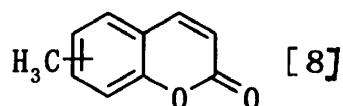
35 en donde X se describe como antes, o una sal del mismo, y protegiendo a continuación la posición 2 del derivado de 6-(halometil)-1,2-benzisoxazol-3-ol o una sal del mismo con un grupo metilo que está sustituido con uno o más grupos fenilo opcionalmente sustituidos un grupo heterocíclico que contiene oxígeno opcionalmente sustituido;

40 (6) el intermedio T-5224 general [2] o una sal del mismo y un compuesto de fórmula general [3] es un sólido que se manipula fácilmente;

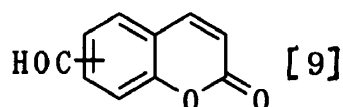
(7) el ácido 2-oxo-2H-cromenocarboxílico representado por la fórmula general [10]



5 una sal del mismo, se puede preparar fácilmente oxidando metil-2H-cromen-2-ona representada por la fórmula general [8]:



10 con dióxido de manganeso para proporcionar 2-oxo-2H-cromenocarbaldehído representado por la fórmula general [9]:



15 y a continuación oxidando el compuesto con una sal de ácido haloso y, en particular, oxidando el compuesto de fórmula general [8] con dióxido de manganeso en presencia de ácido sulfúrico y agua, se prepara el compuesto de fórmula general [9] con alto rendimiento, y debido a que el manganeso, que es un producto secundario es disuelto por el disolvente de reacción, no se necesita ningún procedimiento especial para eliminar manganeso, y además, se prepara el compuesto de fórmula general [10] o una sal del mismo de alta pureza por medio de un procedimiento sencillo sin tener que aislar el compuesto de fórmula general [9], y se completó la presente invención.

20

La presente invención proporciona los métodos de preparación de las reivindicaciones 1, 2, 4 y 5, y el derivado de 6-(halometil)-1,2-benzisoxazol-3(2H)-ona de la reivindicación 10.

25

Con el compuesto de la presente invención y el método de preparación de la presente invención, T-5224 se prepara fácilmente y a una escala industrial.

30 El método de preparación de la presente invención tiene las características de que (1) no son necesarios procedimientos de purificación complejos tales como la destilación y la columna cromatografía, (2) no se utilizan reactivos que son peligrosos y tienen toxicidad (compuestos de azodicarbonilo tales como azodicarboxilato de dietilo y azodicarboxilato de diisopropilo; clorometil metil éter), (3) los procedimientos de reacción son simples, y similares. En otras palabras, el método de preparación de la presente invención es seguro para el organismo humano y tiene un bajo impacto medioambiental y es útil como un método de preparación sencillo para la preparación masiva de T-5224.

35

El compuesto de la presente invención (1) es un sólido que se manipula fácilmente, (2) tiene una alta pureza y estabilidad, (3) se prepara sin necesidad de procedimientos complejos tales como cromatografía en columna de gel de sílice, (4) se prepara con alto rendimiento, (5) es seguro para el organismo humano, tiene bajo impacto medioambiental, y es susceptible de ser preparado masivamente utilizando materias primas de bajo costo.

40

Utilizando el compuesto de la presente invención, se puede preparar fácilmente T-5224.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

45

La presente invención se describe en detalle a continuación.

Según se utiliza en la presente memoria, a menos que se indique lo contrario, un átomo de halógeno significa un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo; un grupo alquilo significa un grupo alquilo C1-C6 de cadena lineal o ramificada tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo y pentilo; un grupo cicloalquilo significa un grupo cicloalquilo C₃-C₈ tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo; un grupo alcoxi significa un grupo alquil(C1-C6)oxi de cadena lineal o ramificada tal como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentiloxi e isopentiloxi; un grupo alquilsulfoniloxi significa un grupo alquil(C1-C6)sulfoniloxi, tal como metilsulfoniloxi, trifluorometilsulfoniloxi y etilsulfoniloxi; un grupo arilsulfoniloxi significa, por ejemplo un grupo bencenosulfoniloxi y toluenosulfoniloxi.

50

55

Los ejemplos del grupo eliminable incluyen un átomo de halógeno, un grupo alquilsulfoniloxi y un grupo arilsulfoniloxi.

5 El "grupo metilo que está sustituido con uno o más grupos fenilo opcionalmente sustituidos" de R^5 es un grupo bencilo, difenilmetilo y trifenilmetilo en el que el grupo fenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo alquilo, un grupo alcoxi, y similares.

10 El "grupo heterocíclico que contiene oxígeno opcionalmente sustituido" de R^5 es un grupo heterocíclico que contiene un átomo de oxígeno como heteroátomo formador del anillo tal como tetrahidro-2H-piran-2-ilo y tetrahidro-2H-furan-2-ilo que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo, y un grupo alcoxi, y similares.

15 Con respecto al compuesto representado por la fórmula general [1] o una sal del mismo, los ejemplos de los compuestos preferidos son los compuestos siguientes.

20 Se prefieren los compuestos en los que R^1 es un átomo de hidrógeno y R^2 es un grupo metoxi o un grupo etoxi, así como los compuestos en los que R^1 y R^2 juntos forman un enlace. Son más preferidos los compuestos en los que R^1 es un átomo de hidrógeno y R^2 es un grupo metoxi y los compuestos en los que R^1 y R^2 tomados juntos forman un enlace.

25 Se prefieren los compuestos en los que R^3 y R^4 son iguales y cada uno es un hidrógeno átomo, un grupo metilo, o un grupo etilo, así como los compuestos en los que R^3 es un grupo cicloalquilo y R^4 es un átomo de hidrógeno. Son más preferidos los compuestos en los que R^3 y R^4 son iguales y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo y los compuestos en los que R^3 es un grupo ciclopentilo y R^4 es un átomo de hidrógeno.

30 Cuando R^1 es un átomo de hidrógeno y R^2 es un grupo alcoxi, se prefieren los compuestos en los que R^3 es un grupo cicloalquilo y R^4 es un átomo de hidrógeno. Cuando R^1 es un átomo de hidrógeno y R^2 es un grupo metoxi o un grupo etoxi, son más preferidos compuestos en los que R^3 es un grupo ciclopentilo y R^4 es un átomo de hidrógeno.

35 En cuanto al compuesto representado por la fórmula general [1] o una sal del mismo, las sales preferibles incluyen sales de sodio.

Los ejemplos del método de preparación preferido del compuesto de fórmula general [2] o una sal del mismo incluyen los métodos siguientes.

40 En el método de preparación preferido, R^{3a} y R^{4a} del compuesto de fórmula general [1a] son los mismos y cada uno es un grupo alquilo; R^{3b} de los compuestos de fórmula general [1c] y [1d] es un grupo cicloalquilo; R^{2a} del compuesto de fórmula general [1d] es un grupo alcoxi.

45 En un método de preparación más preferido R^{3a} y R^{4a} del compuesto de fórmula general [1a] son los mismos y cada uno es un grupo metilo o un grupo etilo; R^{3b} de los compuestos de fórmula general [1c] y [1d] es un grupo ciclopentilo; R^{2a} del compuesto de fórmula general [1d] es un grupo metoxi o un grupo etoxi.

50 En un método de preparación más preferido R^{3a} y R^{4a} del compuesto de fórmula general [1a] son los mismos y cada uno es un grupo metilo; R^{3b} de los compuestos de fórmula general [1c] y [1d] es un grupo ciclopentilo; R^{2a} del compuesto de fórmula general [1d] es un grupo metoxi.

55 En cuanto el compuesto representado por la fórmula general [3], los compuestos preferidos incluyen los siguientes ejemplos.

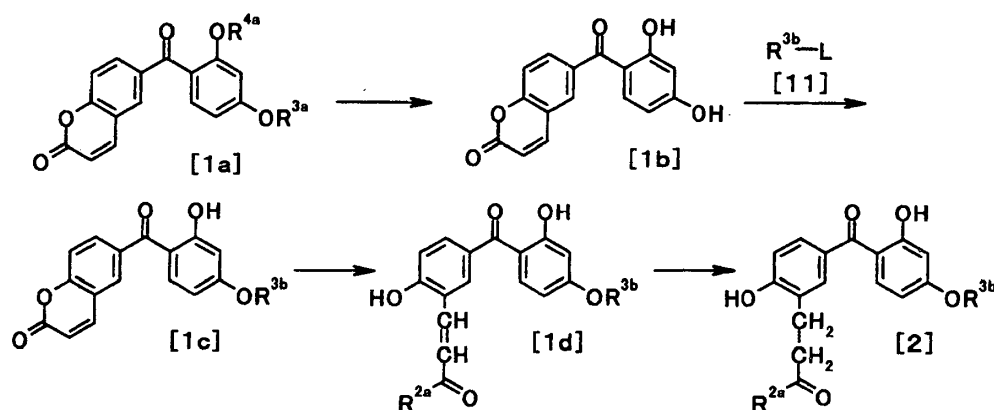
60 Un compuesto en el que R^5 es un trifenilmetilo opcionalmente sustituido o se prefiere un grupo tetrahidro-2H-piran-2-ilo opcionalmente sustituido. Es más preferido un compuesto en el que R^5 es un grupo trifenilmetilo opcionalmente sustituido. Es más preferido un compuesto en el que R^5 es un grupo trifenilmetilo que puede estar opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o un grupo metoxi. Es aún más preferido un compuesto en el que R^5 es un grupo trifenilmetilo.

Se prefiere un compuesto en el que X es un átomo de cloro o un átomo de bromo.

65 En cuanto al método preferido para preparar el compuesto de fórmula general [3], se proporcionan los siguientes ejemplos.

En un método de preparación preferido, se utiliza un compuesto en el que R^5 es un grupo trifenilmetilo opcionalmente sustituido o un grupo tetrahidro-2H-piran-2-ilo opcionalmente sustituido. En un método de

- preparación más preferido, se utiliza un compuesto en el que R^5 es un grupo trifenilmetilo opcionalmente sustituido. En un método de preparación aún más preferido, se utiliza un compuesto en el que R^5 es un grupo trifenilmetilo que puede estar opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o un grupo metoxi. En un método de preparación aún más preferido, se utiliza un compuesto en el que R^5 es un grupo trifenilmetilo. En un método de preparación preferido, se utiliza un compuesto en el que X es un átomo de cloro o un átomo de bromo.
- 5
- En cuanto al método de preparación preferido para el compuesto de fórmula general [10] o una sal del mismo, se proporcionan los siguientes ejemplos.
- 10
- En un método de preparación preferido, el compuesto de fórmula general [8] se oxida con dióxido de manganeso en presencia de ácido sulfúrico y agua, y después de elaborar el compuesto de fórmula general [9], éste se oxida con una sal de ácido haloso.
- 15
- El método de preparación es preferiblemente un método en el que el dióxido de manganeso que se utiliza es un dióxido de manganeso activado.
- 20
- El método de preparación es preferiblemente un método en el que la concentración de ácido sulfúrico con respecto al ácido sulfúrico y el agua es de 10-99% (p/p), y más preferiblemente es de 35-75% (p/p), y aún más preferiblemente de 45-65 % (p/p).
- 25
- El método de preparación es preferiblemente un método en el que el compuesto de fórmula general [8] es 6-metil-2H-cromen-2-ona o 7-metil-2H-cromen-2-ona, y más preferiblemente un método en el que el compuesto es 6-metil-2-oxo-2H-cromeno.
- 30
- El compuesto de fórmula general [9] se puede aislar y purificar, pero preferiblemente, se avanza a la siguiente reacción sin ser aislado.
- 35
- En cuanto al método en el que se aíslan los cristales del compuesto de fórmula general [10] o una sal del mismo, es preferible un método de cristalización en una mezcla disolvente de cetonas tales como metil isobutil cetona y similares y agua, una mezcla disolvente de alcoholes tales como metanol y similares y agua, o una mezcla disolvente de sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido y similares y agua. Es más preferible utilizar un método de cristalización en una mezcla disolvente de metanol y agua o una mezcla de disolventes de dimetilsulfóxido y agua.
- 40
- En cuanto al método de preparación preferido para el compuesto intermedio T-5224, se proporcionan los siguientes ejemplos.
- 45
- En un método de preparación preferido, R^{2a} del compuesto de fórmula general [2] es un grupo alcoxi, R^{3b} es un grupo cicloalquilo; R^5 del compuesto de fórmula general [3] es un grupo trifenilmetilo opcionalmente sustituido o un grupo tetrahydro-2H-piran-2-ilo.
- 50
- En un método de preparación más preferido, R^{2a} del compuesto de fórmula general [2] es un grupo metoxi o un grupo etoxi, R^{3b} es un grupo ciclopentilo; R^5 de fórmula general [3] es un grupo trifenilmetilo opcionalmente sustituido.
- En un método de preparación aún más preferido, R^{2a} del compuesto de fórmula general [2] es un grupo metoxi, R^{3b} es un grupo ciclopentilo; R^5 de fórmula general [3] es un grupo trifenilmetilo.
- En un método de preparación preferido, X del compuesto de fórmula general [3] es un átomo de cloro o un átomo de bromo.
- A continuación, se describirá el método para la preparación de la presente invención.
- [Método de preparación 1]



En la fórmula, L representa un grupo eliminable; y R^{2a} , R^{3a} , R^{3b} , y R^{4a} se describen como antes.

5 (1-1)

El compuesto de fórmula [1b] o una sal del mismo se preparan llevando a cabo una reacción de desalquilación del compuesto de fórmula general [1a].

10 Esta reacción se lleva a cabo, por ejemplo, por medio de un método descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene, John Wiley & Sons, Inc. 1999, tercera edición, págs. 249-276 o un procedimiento correspondiente a este método.

15 Los ejemplos del disolvente utilizado para esta reacción, pero no particularmente limitado siempre y cuando no afecte a la reacción, incluyen hidrocarburos alifáticos tales como hexano y ciclohexano; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, y xileno; hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo, 1,2-dicloroetano, clorobenceno, y diclorobenceno; éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano, dimetiléter de etilenglicol, y dimetiléter de dietilenglicol; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido; ésteres tales como acetato de metilo y acetato de etilo; amidas tales como 1-metil-2-pirrolidona, N,N-dimetilformamida, y N,N-dimetilacetamida; cetonas tales como acetona y 2-butanona; alcoholes tales como metanol, etanol, 2-propanol, y 2-metil-2-propanol; y nitrilos tales como acetonitrilo. Estos disolventes se pueden utilizar solos o dos o más disolventes se pueden utilizar combinados. Los disolventes preferidos incluyen mezclas disolventes de amidas e hidrocarburos aromáticos. Es más preferida una mezcla disolvente de 1-metil-2-pirrolidona y tolueno. La cantidad de uso del disolvente es, pero no particularmente limitada a, preferiblemente 1-50 veces (v/p), más preferiblemente 1-15 veces (v/p) la cantidad del compuesto de fórmula general [1a].

25 Los ejemplos del agente desalquilante utilizado para esta reacción incluyen una sal de un ácido mineral y una base orgánica. Los ejemplos del ácido mineral se incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico y ácido yodhídrico. Los ejemplos de la base orgánica incluyen dimetilaminopiridina, trietilamina y piridina. Los agentes alquilantes preferibles incluyen las sales de un ácido mineral y piridina, y se prefiere una sal de ácido clorhídrico y piridina. La sal se utiliza a una razón molar de 2-10 veces, más preferiblemente de 4-10 veces con respecto al compuesto de fórmula general [1a].

35 Además, la sal del ácido mineral y la base orgánica puede ser generada dentro del sistema de reacción. El ácido mineral se utiliza a una razón molar de 2-10 veces, más preferiblemente de 4-10 veces con respecto al compuesto de fórmula general [1a]. La base orgánica se utiliza a una razón molar de 2-10 veces, y más preferiblemente de 4-10 veces con respecto al compuesto de fórmula general [1a].

40 La temperatura de reacción es, pero no está particularmente limitada a, 150-250°C, y preferiblemente 180-220°C. El tiempo de reacción no está particularmente limitado, pero es de 10 minutos a 50 horas, preferiblemente 30 minutos a 24 horas.

El compuesto de fórmula [1b] obtenido de este modo o una sal del mismo se pueden utilizar en la siguiente reacción sin aislar.

45 (1-2)

El compuesto de fórmula general [1c] o una sal del mismo se preparan mediante la realización de una reacción de alquilación en un compuesto de fórmula [1b] o una sal del mismo con un compuesto de fórmula general [11] en presencia de una base.

50

Para el compuesto de fórmula general [11], como ejemplo, está disponible comercialmente bromuro de ciclopentilo o similar.

5 Los ejemplos del disolvente utilizado para esta reacción, pero no particularmente limitado siempre y cuando no afecte a la reacción, incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, y xileno; éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano, dimetiléter de etilenglicol, y dietil éter de dietilenglicol; amidas tales como 1-metil-2-pirrolidona, N,N-dimetilformamida, y N,N-dimetilacetamida; cetonas tales como acetona y 2-butanona; e hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo, 1,2-dicloroetano, clorobenceno, y diclorobenceno. Estos disolventes se pueden utilizar solos o dos o más disolventes se pueden utilizar combinados. 10 Los disolventes preferidos incluyen amidas, y se prefiere adicionalmente N,N-dimetilformamida. La cantidad de uso del disolvente es, pero no está particularmente limitada a, preferiblemente 1-50 veces (v/p), más preferiblemente 1-15 veces (v/p) la cantidad del compuesto de fórmula [1b] o una sal del mismo.

15 Los ejemplos de la base utilizada para esta reacción incluyen una base orgánica tal como dimetilaminopiridina, trietilamina, y piridina; un hidruro de metal alcalino tal como hidruro de sodio; y un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de potasio y carbonato de sodio. Las bases preferibles incluyen carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de potasio y carbonato de sodio, y es más preferido carbonato de potasio. La base se utiliza a una razón molar de 0,5-20 veces, preferentemente 0,5-5 veces con respecto al compuesto de fórmula [1b] o una sal del mismo.

20 El compuesto de fórmula general [11] se utiliza para esta reacción a una razón molar de 1-20 veces, preferiblemente 1-5 veces con respecto al compuesto de fórmula [1b] o una sal del mismo.

La temperatura de reacción no está particularmente limitada, pero es de 0 a 120°C, preferiblemente de 50 a 120°C.

25 El tiempo de reacción no está particularmente limitado, pero es de 10 minutos a 50 horas y es preferiblemente de 30 minutos a 24 horas.

30 El compuesto de fórmula general [1c] obtenido de este modo o una sal del mismo puede ser aislado y purificado, pero se utiliza preferiblemente en la siguiente reacción sin aislar.

(1-3)

35 El compuesto de fórmula general [1d] o una sal del mismo se preparan mediante una reacción de apertura de anillo del compuesto de fórmula general [1c] o una sal del mismo en presencia de una base.

40 Los ejemplos del disolvente utilizado para esta reacción, pero no particularmente limitado siempre y cuando no afecte a la reacción incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, y xileno; éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano, dimetiléter de etilenglicol, y dimetiléter de dietilenglicol; ésteres tales como acetato de metilo y acetato de etilo; cetonas tales como acetona y 2-butanona; alcoholes tales como metanol, etanol, 2-propanol, y 2-metil-2-propanol; nitrilos tales como acetonitrilo; amidas tales como 1-metil-2-pirrolidona, N,N-dimetilformamida y N,N-dimetilacetamida; hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo, 1,2-dicloroetano, clorobenceno, y diclorobenceno. Estos disolventes se pueden utilizar solos o dos o más disolventes se pueden utilizar combinados. Los disolventes preferidos incluyen disolventes alcohólicos e hidrocarburos 45 aromáticos mixtos, y se prefiere además una mezcla disolvente de metanol y tolueno. La cantidad de uso del disolvente es, pero no está particularmente limitada a, preferiblemente 1-50 veces (v/p), más preferiblemente 1-15 veces (v/p) la cantidad del compuesto de fórmula general [1c] o una sal del mismo.

50 Los ejemplos de la base utilizada para esta reacción incluyen alcóxidos metálicos tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido potásico, y terc-butóxido sódico. Las bases preferidas incluyen metóxido de sodio y etóxido de sodio, y es más preferido metóxido de sodio. La base se utiliza a una razón molar de 1-20 veces, preferiblemente 1-5 veces con respecto al compuesto de fórmula general [1c] o una sal del mismo. La base se puede disolver en un disolvente orgánico y utilizar. Si la base que se va a utilizar es metóxido de sodio, éste se disuelve preferiblemente en metanol y se utiliza. Cuando la base que se utiliza es etóxido de sodio, se disuelve 55 preferiblemente en etanol y se utiliza.

La temperatura de reacción no está particularmente limitada, pero es de 0 a 100°C, preferiblemente de 30 a 80°C.

60 El tiempo de reacción no está particularmente limitado, pero es de 10 minutos a 50 horas y es preferiblemente de 30 minutos a 24 horas.

El compuesto de fórmula general [1d] obtenido de este modo o una sal del mismo se aísla preferiblemente en forma de una sal de sodio, pero se puede utilizar en la siguiente reacción sin aislar.

(1-4)

El compuesto de fórmula general [2] o una sal del mismo se preparan mediante una reacción de reducción llevada a cabo en el compuesto de fórmula general [1d] o una sal del mismo.

5 Para la reacción de reducción, los ejemplos incluyen una hidrogenación catalítica utilizando un catalizador en presencia de una fuente de hidrógeno.

10 Los ejemplos del disolvente utilizado para esta reacción, pero no particularmente limitado siempre y cuando no afecte a la reacción, incluyen alcoholes tales como metanol, etanol, 2-propanol, y 2-metil-2-propanol; amidas tales como 1-metil-2-pirrolidona, N,N-dimetilformamida, y N,N-dimetilacetamida; hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo, 1,2-dicloroetano, clorobenceno, y diclorobenceno; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, y xileno; éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano, dimetiléter de etilenglicol, y dimetiléter de dietilenglicol; nitrilos tales como acetonitrilo; cetonas tales como acetona y 2-butanona; ésteres tales como acetato de metilo y acetato de etilo; ácidos carboxílicos tales como ácido acético y agua. Estos disolventes se pueden utilizar solos o dos o más disolventes se pueden utilizar combinados. Los disolventes preferibles incluyen una mezcla disolvente de agua y uno o más disolventes seleccionados del grupo que consiste en alcoholes, cetonas y éteres. Es más preferida una mezcla disolvente de 2-propanol y agua. La cantidad de uso del disolvente es, pero no está particularmente limitada a, preferiblemente 1-50 veces (v/p), más preferiblemente 1-15 veces (v/p) la cantidad del compuesto de fórmula general [1d] o una sal del mismo.

20 Los ejemplos del catalizador utilizado para esta reacción incluyen catalizadores de paladio tales como paladio sobre carbono, cloruro de paladio, acetato de paladio, negro de paladio y; catalizadores de níquel tales como níquel Raney; y óxido de platino. La cantidad de catalizador que se va a utilizar es de 0,01-1 veces (p/p), preferiblemente de 0,01-0,5 veces (p/p) la cantidad de compuesto de fórmula general [1d] o una sal del mismo.

25 Los ejemplos de la fuente de hidrógeno que se va a utilizar para esta reacción incluyen hidrógeno; ácido fórmico; formiatos tales como formiato de sodio y formiato de amonio, e hipofosfito de sodio. El hidrógeno, el ácido fórmico y los formiatos son fuentes de hidrógeno preferidas. El ácido fórmico y los formiatos son más preferidos. El ácido fórmico, el formiato de sodio, y el formiato de amonio son incluso más preferidos.

30 Cuando se utilizan ácido fórmico o formiatos como fuente de hidrógeno, el ácido fórmico o los formiatos se utilizan a una razón molar de 1-20 veces, preferiblemente 1-5 veces con respecto al compuesto de fórmula general [1d] o una sal del mismo.

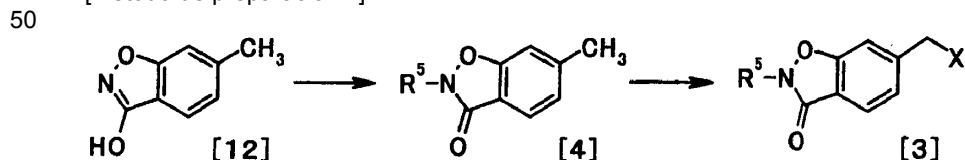
35 Cuando se utiliza hidrógeno como fuente de hidrógeno, la presión de hidrógeno es de 1-30 atmósferas y es preferiblemente de 1-10 atmósferas.

40 Además, se añade preferiblemente un ácido a esta reacción con el fin de suprimir los subproductos. Los ejemplos del ácido incluyen ácidos orgánicos tales como ácido acético y ácido fórmico y ácidos minerales tales como ácido clorhídrico y ácido sulfúrico. El ácido se utiliza a una razón molar de 1-20 veces, preferiblemente 1-5 veces con respecto al compuesto de fórmula general [1d] o una sal del mismo.

45 La temperatura de reacción no está particularmente limitada, pero es de 0 a 100°C, preferiblemente de 30 a 80°C.

El tiempo de reacción no está particularmente limitado, pero es de 10 minutos a 50 horas y es preferiblemente de 30 minutos a 24 horas.

[Método de preparación 2]



En la fórmula, R⁵ y X se definen como antes.

(2-1)

El compuesto de fórmula general [4] se prepara protegiendo la posición 2 del compuesto de fórmula [12] o una sal del mismo con un grupo metilo que está sustituido con uno o más grupos fenilo sustituidos opcionalmente o con un grupo heterocíclico que contiene oxígeno opcionalmente sustituido.

60 El compuesto de fórmula [12] o una sal del mismo se preparan mediante un método descrito en el folleto de la

Publicación Internacional WO 03/042150 o en la publicación de la Solicitud de Patente de Estados Unidos Núm. 2005/0143434, por ejemplo. Además, el compuesto de fórmula [12] o una sal del mismo se pueden preparar mediante el método de la preparación A descrito más adelante.

5 Cuando R⁵ es un grupo trifenilmetilo que puede estar sustituido, el compuesto de fórmula general [4] se prepara, por ejemplo, mediante un método descrito en *Protective Groups in Organic Synthesis*, T.W. Greene, John Wiley & Sons Inc., 1999, tercera edición, págs. 86-113, 573-586.

10 Dicho más concretamente, en presencia de una base, el compuesto de fórmula [12] o una sal del mismo se hacen reaccionar con un haluro de trifenilmetilo.

15 Los ejemplos de la base utilizada para esta reacción incluyen bases orgánicas tales como dimetilaminopiridina, trietilamina, piridina y N-metilmorfolina, y carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de potasio y carbonato de sodio. Para la base, se prefiere una base orgánica, y es más preferida la piridina. La base se utiliza a una razón molar de 1-20 veces, preferiblemente 1-10 veces con respecto al compuesto de fórmula [12] o una sal del mismo.

20 Los ejemplos del haluro de trifenilmetilo que se va a utilizar para esta reacción incluyen cloruro de trifenilmetilo, bromuro de trifenilmetilo, cloruro de (4-metoxifenil)difenilmetilo, cloruro de (4,4-dimetoxifenil)fenilmetilo y cloruro de (2-clorofenil)difenilmetilo. Se prefieren cloruro de trifenilmetilo y bromuro de trifenilmetilo, y es más preferido cloruro de trifenilmetilo. El haluro de trifenilmetilo se utiliza a una razón molar de 1-10 veces, preferiblemente 1-3 veces con respecto al compuesto de fórmula [12] o una sal del mismo.

25 Los ejemplos del disolvente utilizado para esta reacción, pero no particularmente limitado siempre y cuando no afecte a la reacción, incluyen nitrilos tales como acetonitrilo; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno, y mesitileno; éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano, anisol, dimetiléter de etilenglicol, y dimetiléter de dietilenglicol; hidrocarburos alifáticos tales como hexano y ciclohexano; hidrocarburos halogenados tales como cloroformo, cloruro de metileno, clorobenceno, y diclorobenceno; ésteres tales como acetato de metilo, acetato de etilo y acetato de butilo; amidas tales como N,N-dimetilformamida, y N,N-dimetilacetamida; y sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido. Estos pueden ser utilizados en combinación. Los disolventes preferidos incluyen hidrocarburos halogenados, y es más preferido el cloruro de metileno. La cantidad de uso del disolvente es, pero no está particularmente limitado a, preferiblemente 1-50 veces (v/p), más preferiblemente 1-15 veces (v/p) la cantidad del compuesto de fórmula [12] o una sal del mismo.

35 La temperatura de reacción no está particularmente limitada, pero es de -50 a 150°C, preferiblemente de -30 a 100°C.

40 El tiempo de reacción no está particularmente limitado, pero es de 5 minutos a 50 horas y es preferiblemente de 5 minutos a 24 horas.

Cuando R⁵ es un grupo tetrahydro-2H-pirano-2-ilo que puede estar sustituido, el compuesto de fórmula general [4] se prepara, por ejemplo, mediante un método descrito en *Protective Groups in Organic Synthesis*, T.W. Greene, John Wiley & Sons Inc., 1999, tercera edición, págs. 27-58, 249-280.

45 Dicho más concretamente, por ejemplo, el compuesto de fórmula [12] o una sal del mismo se hacen reaccionar con un dihidropirano en presencia de un catalizador.

50 Los ejemplos de un catalizador utilizado para esta reacción incluyen ácidos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, y ácido p-toluenosulfónico; sales tales como p-toluenosulfonato de piridinio, hidrobromuro de trifenilfosfina, cloruro de cobre (I), sulfato de aluminio, y zeolita. Los catalizadores preferidos incluyen sales, y es más preferido p-toluenosulfonato de piridinio. El catalizador se utiliza a una razón molar de 0,01-10 veces, preferiblemente de 0,01-3 veces con respecto al compuesto de fórmula [12] o una sal del mismo.

55 Los ejemplos de un dihidropirano utilizado para esta reacción incluyen 3,4-dihidro-2H-pirano, 3,4-dihidro-2-metoxi-2H-pirano, y 5,6-dihidro-4-metoxi-2H-pirano. Se prefiere 3,4-dihidro-2H-pirano. El dihidropirano se utiliza a una razón molar de 1-20 veces, preferiblemente 1-5 veces con respecto al compuesto de fórmula [12] o una sal del mismo.

60 Los ejemplos del disolvente utilizado para esta reacción, pero no particularmente limitado siempre y cuando no afecte a la reacción, incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno, y mesitileno; éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano, anisol, dimetiléter de etilenglicol, y dimetiléter de dietilenglicol; ésteres tales como acetato de metilo, acetato de etilo y acetato de butilo; nitrilos tales como acetonitrilo; amidas tales como N,N-dimetilformamida, y N,N-dimetilacetamida; e hidrocarburos halogenados tales como cloroformo, cloruro de metileno, clorobenceno, y diclorobenceno, y similares. Estos se pueden utilizar combinados. Los disolventes preferidos incluyen hidrocarburos halogenados, y es más preferido cloruro de metileno. La cantidad de uso del disolvente es,

pero no está particularmente limitada a, preferiblemente 1-50 veces (v/p), más preferiblemente 1-15 veces (v/p) la cantidad del compuesto de fórmula [12] o una sal del mismo.

La temperatura de reacción no está particularmente limitada, pero es de -50 a 100°C, preferiblemente de -30 a 50°C.

El tiempo de reacción no está particularmente limitado, pero es de 5 minutos a 50 horas y es preferiblemente de 5 minutos a 24 horas.

El compuesto de fórmula general [4] obtenido de esta manera se puede utilizar en la siguiente reacción sin aislar.

(2-2)

El compuesto de fórmula general [3] se prepara mediante halogenación del compuesto de fórmula general [4].

Los ejemplos de agente halogenante utilizado para la reacción, pero no particularmente limitado siempre y cuando se trate de un agente halogenante que pueda ser utilizado para halogenar la cadena lateral alquímica de un compuesto aromático, incluyen halógenos elementales tales como cloro, bromo, y yodo; imidas tales como N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida, N-clorofalimida, y N-bromofalimida; hidantoinas, tales como 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína y 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoína; y cloruro de sulfurilo. Los agentes halogenantes preferidos incluyen imidas, y es más preferida N-bromosuccinimida. El agente halogenante se utiliza, pero no está particularmente limitado, a una razón molar de 1 o más veces, preferiblemente 1-3 veces con respecto al compuesto de fórmula general [4].

Esta reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un iniciador de radicales. Los ejemplos del iniciador de radicales, pero sin limitación con tal de que sea un iniciador de radicales común, incluyen peróxidos de dialquilo tales como peróxido de di-terc-butilo, peróxido de di-terc-amilo, y peróxido de di(2-metil-2-pentilo); peróxidos de diacilo tales como peróxido de dibenzoilo, peróxido de dicumilo y peróxido de diftalóilo; hidroperóxidos de alquilo tales como hidroperóxido de terc-butilo e hidroperóxido de cumilo; ácidos percarboxílicos, tales como ácido perbenzoico, ácido monoperoxiftálico, ácido perfórmico y ácido peracético; compuestos peroxo inorgánicos tales como ácido persulfúrico; y compuestos azoicos orgánicos, tales como 2,2'-azobisisobutironitrilo, 2,2'-azobis(2,4-dimetilvaleronitrilo), 2,2'-azobis(2-metilbutironitrilo), 2,2'-azobisisovaleronitrilo, 1,1'-azobis(ciclohexanocarbonitrilo), 2,2'-azobis(4-metoxi-2,4-dimetilvaleronitrilo), dihidrocloruro de 2,2'-azobis(2-amidinopropano), y 2,2'-azobisisobutirato de dimetilo. Los compuestos azoicos orgánicos son los iniciadores de radicales preferidos, y son más preferidos 2,2'-azobisisobutironitrilo, 2,2'-azobis(2,4-dimetilvaleronitrilo), y 2,2'-azobis(4-metoxi-2,4-dimetilvaleronitrilo). Los iniciadores de radicales se utilizan, pero no están limitados, a una razón molar de 0,01 o más veces, preferiblemente de 0,05-1 veces con respecto al compuesto de fórmula general [4].

Los ejemplos del disolvente utilizado para esta reacción, pero no particularmente limitado siempre y cuando no afecte a la reacción, incluyen hidrocarburos alifáticos tales como hexano, ciclohexano y heptano; éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano, anisol, dimetiléter de etilenglicol, y dimetiléter de dietilenglicol; ésteres tales como acetato de metilo, acetato de etilo y acetato de butilo; hidrocarburos halogenados tales como cloroformo, cloruro de metileno, clorobenceno, y diclorobenceno. Estos se pueden utilizar combinados. Los disolventes preferidos incluyen ésteres e hidrocarburos halogenados. Son más preferidos cloruro de metileno y clorobenceno. La cantidad de uso del disolvente es, pero no está particularmente limitada a, preferiblemente 1-50 veces (v/p), más preferiblemente 1-15 veces (v/p) la cantidad del compuesto de fórmula general [4].

La temperatura de reacción no está particularmente limitada, pero es de 0 a 200°C, preferiblemente de 0 a 100°C.

El tiempo de reacción no está particularmente limitado, pero es de 5 minutos a 50 horas y es preferiblemente de 5 minutos a 24 horas.

En esta reacción, puede haber compuestos subproducto en los que el grupo metilo del compuesto de fórmula general [4] es di-halogenado y tri-halogenado. En este caso, por ejemplo, con el método descrito en Synthesis, 2001, vol. 14, págs. 2078-2080, e indicado más concretamente, haciendo reaccionar un éster de ácido dialquilsulfónico en presencia de una base, el compuesto en el que el grupo metilo es di-halogenado o tri-halogenado se puede convertir en un compuesto de fórmula general [3].

Los ejemplos de la base utilizada para esta reacción incluyen bases orgánicas tales como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina; hidróxidos de metales alcalinos o metales alcalinotérreos tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, hidróxido de cesio, e hidróxido de bario; carbonatos de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio y carbonato de bario. Las bases preferidas incluyen carbonatos de metales alcalinos o metales alcalinotérreos, y es más preferido carbonato de potasio. La base se utiliza a una razón molar de 0,5 o más veces, preferiblemente de 0,5-10 veces con respecto al compuesto de fórmula general [4].

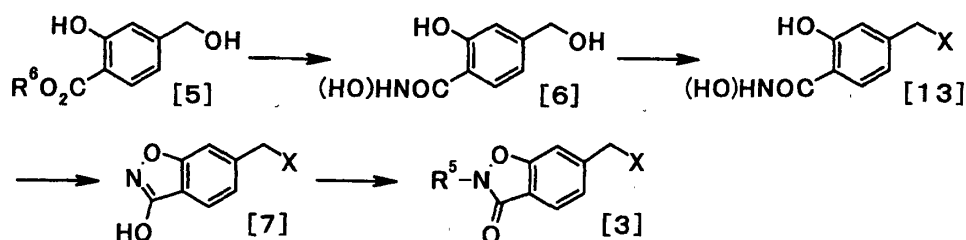
Los ejemplos del éster de ácido dialquilfosfónico utilizado para esta reacción incluyen éster de ácido dimetilfosfónico, éster de ácido dietilfosfónico, éster de ácido diisopropilfosfónico, y éster de ácido dibutilfosfónico; se prefieren éster de ácido dimetilfosfónico y éster de ácido dietilfosfónico. El éster de ácido dialquilfosfónico se utiliza a una razón molar de 0,5 o más veces, preferiblemente de 0,5-10 veces con respecto al compuesto de fórmula general [4].

Los ejemplos del disolvente utilizado para esta reacción, pero no particularmente limitado siempre y cuando no afecte a la reacción, incluyen éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano, anisol, dimetiléter de etilenglicol, y dimetiléter de dietilenglicol; e hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo, 1,2-dicloroetano, clorobenceno, y diclorobenceno. Estos se pueden utilizar combinados. Los disolventes preferidos incluyen hidrocarburos halogenados. Es más preferido el cloruro de metileno. La cantidad de uso del disolvente es, pero no está particularmente limitada a, preferiblemente 1-50 veces (v/p), más preferiblemente 1-20 veces (v/p) la cantidad del compuesto de fórmula general [4].

La temperatura de reacción no está particularmente limitada, pero es de 0 a 200°C, preferiblemente de 0 a 100°C.

El tiempo de reacción no está particularmente limitado, pero es de 1 a 50 horas y es preferiblemente de 1 a 24 horas.

[Método de preparación 3]



En la fórmula, R^5 , R^6 , y X se definen como antes.

Como ejemplo del compuesto de fórmula general [5] o una sal del mismo, se conoce el éster metílico de ácido 2-hidroxi-4-(hidroximetil)benzoico. Además, el compuesto de fórmula general [5] o una sal del mismo se preparan, por ejemplo, mediante un método descrito en el folleto de la Publicación Internacional WO2004/113281 o la Patente Japonesa Núm. 3197011.

Además, el compuesto de fórmula general [5] o una sal del mismo se preparan mediante un método de preparación B descrito más adelante.

(3-1)

El compuesto de fórmula [6] o una sal del mismo se preparan haciendo reaccionar el compuesto de fórmula general [5] o una sal del mismo con hidroxilamina o una sal de la misma en presencia de o en ausencia de una base.

Los ejemplos de la hidroxilamina o una sal de la misma utilizadas para esta reacción incluyen hidroxilamina, hidrosulfato de hidroxilamina, hidrocloruro de hidroxilamina, y oxalato de hidroxilamina. Se prefiere el hidrocloruro de hidroxilamina. La hidroxilamina o una sal de la misma se pueden disolver en un disolvente tal como agua y metanol y utilizar. La hidroxilamina o una sal de la misma se utilizan a una razón molar de 1 o más veces, preferiblemente de 1-5 veces con respecto al compuesto de fórmula general [5] o una sal del mismo.

Esta reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de una base. Los ejemplos de la base incluyen hidróxidos de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, hidróxido de cesio, e hidróxido de bario; hidrogenocarbonatos de metales alcalinos tales como hidrogenocarbonato de sodio e hidrogenocarbonato de potasio; carbonatos de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de bario; compuestos de aluminato tales como aluminato de sodio y aluminato de potasio; alcóxidos metálicos tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, y potasio terc-butóxido de potasio. Con estos, se pueden utilizar dos o más tipos combinados. Además, si fuera necesario, la base se puede disolver en un disolvente tal como agua y metanol y utilizar. Las bases preferibles incluyen alcóxidos de metales. Es más preferido metóxido de sodio. Cuando se utiliza metóxido de sodio como base, este se utiliza preferiblemente en forma de una solución en metanol. La base se utiliza a una razón molar de 1 o más veces, preferiblemente 1-10 veces con respecto al compuesto de fórmula general [5] o una sal del mismo.

Los ejemplos del disolvente utilizado para esta reacción, pero no particularmente limitado siempre y cuando no

afecte a la reacción, incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno, y mesitileno; éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano, anisol, dimetiléter de etilenglicol, y dimetiléter de dietilenglicol; hidrocarburos halogenados tales como cloroformo, cloruro de metileno, clorobenceno, y diclorobenceno; alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, 2-propanol, y butanol; amidas tales como N,N-dimetilformamida y N,N-dimetilacetamida; y agua. Estos se pueden utilizar combinados. Los disolventes preferidos incluyen alcoholes, y es más preferido el metanol. La cantidad de uso del disolvente es, pero no está particularmente limitada a, preferiblemente 1-50 veces (v/p), más preferiblemente 1-15 veces (v/p) la cantidad del compuesto de fórmula [5] o una sal del mismo.

La temperatura de reacción no está particularmente limitada, pero es de 0 a 200°C, preferiblemente de 0 a 100°C.

El tiempo de reacción no está particularmente limitado, pero es de 5 minutos a 50 horas y es preferiblemente de 5 minutos a 24 horas.

El compuesto de fórmula [6] o una sal del mismo obtenidos de esta manera se pueden utilizar en la siguiente reacción sin aislar, pero preferiblemente se aísla.

(3-2)

El compuesto de fórmula general [13] o una sal del mismo se preparan haciendo reaccionar el compuesto de fórmula [6] o una sal del mismo con un haluro de tionilo.

Los ejemplos del haluro de tionilo que se va a utilizar para esta reacción incluyen cloruro de tionilo y bromuro de tionilo, y se prefiere cloruro de tionilo. El haluro de tionilo se utiliza a una razón molar de 1 o más veces, preferiblemente 1-10 veces con respecto al compuesto de fórmula [6] o una sal del mismo.

Los ejemplos del disolvente utilizado para esta reacción, pero no particularmente limitado siempre y cuando no afecte a la reacción, incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno, y mesitileno; éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano, anisol, dimetiléter de etilenglicol, y dimetiléter de dietilenglicol; hidrocarburos halogenados tales como cloroformo, cloruro de metileno, clorobenceno, y diclorobenceno; y sulfolano. Estos se pueden utilizar combinados. Los disolventes preferidos incluyen hidrocarburos halogenados, y es más preferido el cloruro de metileno. La cantidad de uso del disolvente es, pero no está particularmente limitada a, preferiblemente 1-50 veces (v/p), más preferiblemente 1-15 veces (v/p) la cantidad del compuesto de fórmula [6] o una sal del mismo.

Esta reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un catalizador. Los ejemplos del catalizador incluyen N,N-dimetilformamida. El catalizador se utiliza a una razón molar de 0,001-1 vez, preferiblemente de 0,01-0,5 veces con respecto al compuesto de fórmula [6] o una sal del mismo.

La temperatura de reacción no está particularmente limitada, pero es de 0 a 100°C, preferiblemente de 0 a 50°C.

El tiempo de reacción no está particularmente limitado, pero es de 5 minutos a 50 horas y es preferiblemente de 5 minutos a 24 horas.

El compuesto de fórmula general [13] o una sal del mismo obtenidos de esta manera se utilizan preferiblemente en la siguiente reacción sin aislar.

(3-3)

El compuesto de fórmula general [7] o una sal del mismo se preparan haciendo reaccionar el compuesto de fórmula general [13] o una sal del mismo con un haluro de tionilo y a continuación llevando a cabo una reacción de ciclación intramolecular en presencia de una base.

Los ejemplos del haluro de tionilo que se va a utilizar para esta reacción incluyen cloruro de tionilo y bromuro de tionilo, y se prefiere el cloruro de tionilo. El haluro de tionilo se utiliza a una razón molar de 1 o más veces, preferiblemente 1-10 veces con respecto al compuesto de fórmula [13] o una sal del mismo.

Los ejemplos de la base utilizada para esta reacción incluyen bases orgánicas tales como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, piridina, dimetilaminopiridina, N-metilmorfolina, y 1,8-diazabicyclo [5,4,0]undec-7-eno (DBU); y bases inorgánicas tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, y carbonato de potasio. Las bases preferibles son bases orgánicas, y es más preferida la piridina. La base se utiliza a una razón molar de 1 o más veces, preferiblemente 1-5 veces con respecto al compuesto de fórmula general [13] o una sal del mismo.

Los ejemplos del disolvente utilizado para esta reacción, pero no particularmente limitado siempre y cuando no afecte a la reacción, incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno, y mesitileno; éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano, anisol, dimetiléter de etilenglicol, y dimetiléter de dietilenglicol; hidrocarburos

halogenados tales como cloroformo, cloruro de metileno, clorobenceno, y diclorobenceno; y sulfolano. Estos se pueden utilizar combinados. Los disolventes preferidos incluyen hidrocarburos halogenados, y es más preferido el cloruro de metileno. La cantidad de uso del disolvente es, pero no está particularmente limitada a, preferiblemente 1-50 veces (v/p), más preferiblemente 1-15 veces (v/p) la cantidad del compuesto de fórmula general [13] o una sal del mismo.

La temperatura de reacción no está particularmente limitada, pero es de 0 a 100°C, preferiblemente de 0 a 50°C.

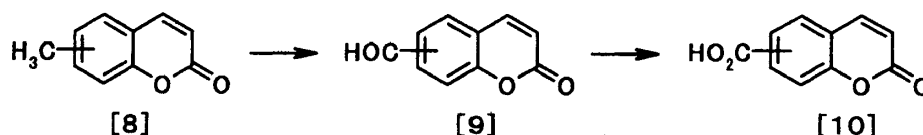
El tiempo de reacción no está particularmente limitado, pero es de 5 minutos a 50 horas y es preferiblemente de 5 minutos a 24 horas.

El compuesto de fórmula general [7] o una sal del mismo obtenidos de esta manera se utilizan preferiblemente en la siguiente reacción sin aislar.

(3-4)

El compuesto de fórmula general [3] se prepara mediante la protección de la posición 2 del compuesto de fórmula general [7] o una sal del mismo con un grupo metilo que está sustituido con uno o más grupos fenilo opcionalmente sustituidos o con un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido que contiene oxígeno. Esta reacción se lleva a cabo de acuerdo con el método de preparación (2-1).

[Método de preparación 4]



(4-1)

El compuesto de fórmula general [9] se prepara mediante oxidación del compuesto de fórmula general [8] con dióxido de manganeso en presencia de ácido sulfúrico y agua.

En cuanto el compuesto de fórmula general [8], la 6-metil-2H-cromen-2-ona está disponible comercialmente, por ejemplo.

La cantidad de ácido sulfúrico y agua que se van a utilizar para esta reacción no está particularmente limitada, pero preferiblemente es de 1-50 veces (v/p), más preferiblemente de 3-15 veces (v/p) la cantidad del compuesto de fórmula general [8]. La concentración de ácido sulfúrico con respecto al ácido sulfúrico y agua es preferiblemente de 10-99% (p/p), más preferiblemente de 35-75% (p/p), y aún más preferiblemente de 45-65% (p/p).

Se puede añadir un disolvente que no afecte a la reacción. Los ejemplos del disolvente, pero sin limitación con tal de que no afecte a la reacción, incluyen hidrocarburos halogenados alifáticos tales como cloruro de metileno, cloroformo, y dicloroetano; e hidrocarburos aromáticos halogenados tales como clorobenceno y diclorobenceno. Estos se pueden utilizar combinados. Los disolventes preferidos incluyen hidrocarburos aromáticos halogenados, y es más preferido el clorobenceno. La cantidad de uso del disolvente es, pero no está particularmente limitada a, preferiblemente de 0,1 a 10 veces (v/w), y más preferiblemente de 0,5 a 3 veces (v/p) la cantidad del compuesto de fórmula general [8].

El dióxido de manganeso utilizado para esta reacción no está particularmente limitado, pero se prefiere dióxido de manganeso activado. El dióxido de manganeso activado se puede obtener por medio de métodos conocidos en los que, por ejemplo, se hacen reaccionar sulfato de manganeso y permanganato de potasio. Además, se puede utilizar dióxido de manganeso activado disponible comercialmente, y se puede utilizar el que es preparado industrialmente en masa para su uso en baterías.

La cantidad de uso del dióxido de manganeso es de 0,5 a 10 veces (p/p), y más preferiblemente 1 a 3 veces (p/p) la cantidad del compuesto de fórmula general [8].

El dióxido de manganeso se puede añadir de una sola vez, pero preferiblemente se añade en 2-50 alícuotas, y más preferiblemente, se añade en 8-20 alícuotas.

La temperatura de reacción no está particularmente limitada, pero es de 0 a 150°C, preferiblemente de 50 a 90°C.

El tiempo de reacción no está particularmente limitado, pero es de 10 minutos a 50 horas y es preferiblemente de 30 minutos a 20 horas.

El compuesto de fórmula general [9] obtenido de esta manera se utiliza preferiblemente en la siguiente reacción sin aislar.

(4-2)

El compuesto de fórmula general [10] o una sal del mismo se preparan por medio de oxidación del compuesto de fórmula general [9] con una sal de ácido haloso.

Los ejemplos del disolvente utilizado para esta reacción, pero no particularmente limitado siempre y cuando no afecte a la reacción, incluyen hidrocarburos halogenados alifáticos tales como cloruro de metileno, cloroformo, y dicloroetano; hidrocarburos aromáticos halogenados tales como clorobenceno y diclorobenceno; éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano, dimetiléter de etilenglicol, y dimetiléter de dietilenglicol; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, y 1-metil-2-pirrolidona; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido; alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, 2-propanol, y butanol; cetonas tales como acetona y 2-butanona; nitrilos tales como acetonitrilo; ésteres tales como acetato de metilo y acetato de etilo; nitrocompuestos tales como nitrometano y nitrobenzoceno; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, y xileno; y agua. Estos disolventes se pueden utilizar combinados. Los disolventes preferidos incluyen una mezcla disolvente de cetonas, sulfóxidos y agua, y una mezcla disolvente de 2-butanona, dimetilsulfóxido, y el agua es más preferida. La cantidad de uso del disolvente es, pero no está particularmente limitada a, preferiblemente 1-50 veces (v/w), y más preferiblemente 3-30 veces (v/p) la cantidad del compuesto de fórmula general [9].

Ejemplos de la sal del ácido haloso utilizada para esta reacción incluyen clorito, bromito y yodito. Los ejemplos de la sal incluyen sales de metales alcalinos tales como sodio y potasio y sales de metales alcalinotérreos tales como calcio. Dicho más concretamente, se prefiere el clorito, y un clorito de metal alcalino es más preferido y el clorito de sodio es aún más preferido. Estas sales se pueden utilizar en forma de una solución acuosa.

La sal de ácido haloso se utiliza a una razón molar de 1 o más veces, preferiblemente 1-2 veces con respecto al compuesto de fórmula general [9].

En general, esta reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de uno o más captadores de halógeno seleccionados del grupo de dimetilsulfóxido, ácido sulfámico, peróxido de hidrógeno y 2-metil-2-buteno y similares. Los captadores de halógeno preferibles incluyen dimetilsulfóxido.

La cantidad de captador de halógeno que se va a utilizar es 0,4 veces la cantidad (v/w), preferentemente de 0,4 a 4 veces (v/p) o más veces con respecto al compuesto de fórmula general [9].

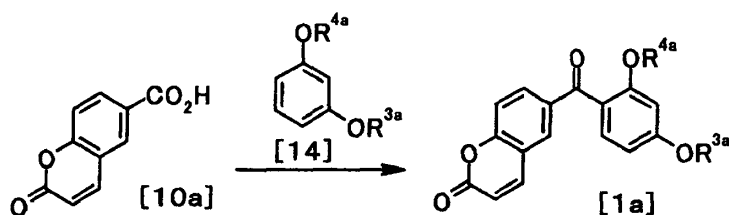
Además, esta reacción se lleva a cabo preferiblemente en condiciones ácidas mediante la adición de un agente ácido o tamponador y se lleva a cabo más preferiblemente a un pH de 4,0 a 7,0. En cuanto al ácido, los ejemplos incluyen ácidos orgánicos tales como ácido acético y ácidos minerales y ácido fórmico tales como ácido clorhídrico y ácido sulfúrico. Se prefieren ácidos minerales tales como ácido clorhídrico y ácido sulfúrico, y es más preferido el ácido clorhídrico. En cuanto al agente tamponador, los ejemplos incluyen dihidrogenofosfato de sodio o dihidrogenofosfato de potasio.

Además, cuando se utiliza el compuesto de fórmula general [9] para esta reacción sin ser aislado, esta reacción puede tener una base añadida y se lleva a cabo a un pH de 4,0 a 7,0. Para la base, los ejemplos incluyen bases orgánicas tales como trietilamina y N,N-diisopropilamina; hidróxidos de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, hidróxido de cesio, e hidróxido de bario; y agua amoniacal. Las bases preferidas incluyen hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y agua amoniacal, y es más preferida el agua amoniacal.

La temperatura de reacción no está particularmente limitada, pero es de -20 a 120°C, preferiblemente de 0 a 50°C.

El tiempo de reacción no está particularmente limitado, pero es de 10 minutos a 50 horas y es preferiblemente de 30 minutos a 20 horas.

[Método de preparación 5]



En la fórmula, R^{3a} y R^{4a} se describen como antes.

- 5 En cuanto el compuesto de fórmula general [14], están disponibles comercialmente 1,3-dimetoxibenceno y 1,3-dietoxibenceno por ejemplo.

(5-1)

- 10 El compuesto de fórmula general [1a] se prepara haciendo reaccionar el compuesto de fórmula [10a] o una sal del mismo con el compuesto de fórmula general [14] en presencia de un ácido.

15 Los ejemplos del ácido que se va a utilizar para esta reacción incluyen ácidos orgánicos fuertes tales como ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, y una mezcla de ácido metanosulfónico y pentóxido de difósforo. Es más preferida la mezcla de ácido metanosulfónico y pentóxido de difósforo. Con la mezcla de ácido metanosulfónico y pentóxido de difósforo, la cantidad de ácido metanosulfónico que se utiliza es de 1-50 veces (v/p), preferiblemente de 2-20 veces (v/p) la cantidad del compuesto de fórmula [10a] o una sal del mismo. El pentóxido de difósforo se utiliza a una razón molar de 0,5-10 veces, preferiblemente una razón molar de 0,5-4 veces con respecto al compuesto de fórmula [10a] o una sal del mismo.

20 Se puede añadir un disolvente que no afecte a la reacción. El disolvente no está particularmente limitado siempre y cuando no afecte a la reacción. Sin embargo, los ejemplos incluyen hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo, 1,2-dicloroetano, clorobenceno, y diclorobenceno; hidrocarburos alifáticos tales como hexano y ciclohexano; nitrocompuestos tales como nitrometano y nitrobenceno; y disulfuro de carbono. Con estos disolventes, se puede utilizar un tipo puede o se pueden utilizar dos o más combinados. Los disolventes preferidos incluyen hidrocarburos halogenados, y es más preferido el clorobenceno. La cantidad de uso del disolvente es, pero no está particularmente limitada a, preferiblemente 0,05-10 veces (v/p) y más preferiblemente 0,1-3 veces (v/p) la cantidad del compuesto de fórmula [10a] o una sal del mismo.

- 30 El compuesto de fórmula general [14] se utiliza a una razón molar de 1 a 10 veces, preferiblemente de 1 a 2 veces con respecto al compuesto de fórmula [10a] o una sal del mismo.

La temperatura de reacción no está particularmente limitada, pero es de 30 a 150°C, preferiblemente de 50 a 100°C.

- 35 El tiempo de reacción no está particularmente limitado, pero es de 10 minutos a 50 horas y es preferiblemente de 30 minutos a 24 horas.

El compuesto de fórmula general [1a] obtenido de esta manera se puede utilizar en la siguiente reacción sin aislar.

40 (5-2)

El compuesto de fórmula general [1a] se prepara mediante la realización de una reacción de Friedel-Crafts entre un derivado reactivo del compuesto de fórmula [10a] o una sal del mismo y un compuesto de fórmula general [14].

45 Los ejemplos del disolvente utilizado para esta reacción, pero no particularmente limitado siempre y cuando no afecte a la reacción, incluyen hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo, 1,2-dicloroetano, clorobenceno y diclorobenceno; hidrocarburos alifáticos tales como hexano y ciclohexano; nitrocompuestos tales como nitrometano y nitrobenceno; y disulfuro de carbono. Con estos disolventes, se puede utilizar un tipo o se pueden utilizar dos o más combinados. Los disolventes preferidos incluyen nitrocompuestos e hidrocarburos halogenados, y son más preferidos nitrometano y cloruro de metileno. La cantidad de uso del disolvente es, pero no está particularmente limitada a, preferiblemente 1-50 veces (v/p), más preferiblemente 1-15 veces (v/p) la cantidad del compuesto de fórmula [10a] o una sal del mismo.

- 55 En cuanto el derivado reactivo del compuesto de fórmula [10a] o una sal del mismo utilizado para esta reacción, los ejemplos incluyen haluros de ácido o anhídridos de ácido.

El haluro de ácido o anhídrido de ácido del compuesto de fórmula [10a] o una sal del mismo se preparan haciendo

reaccionar el compuesto de fórmula [10a] o una sal del mismo con un activador tal como cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, pentacloruro de fósforo, anhídrido acético, y éster etílico del ácido carbonoclorhídrico. El activador se utiliza a una razón molar de 1 a 10 veces, preferiblemente de 1 a 3 veces con respecto al compuesto de fórmula [10a] o una sal del mismo. Además, en la reacción que da como resultado un haluro de ácido del compuesto de fórmula [10a] o una sal del mismo, se añade N,N-dimetilformamida como catalizador a una razón molar de 0,001-1 vez, preferiblemente de 0,001-0,5 veces con respecto al compuesto de fórmula [10a] o una sal del mismo.

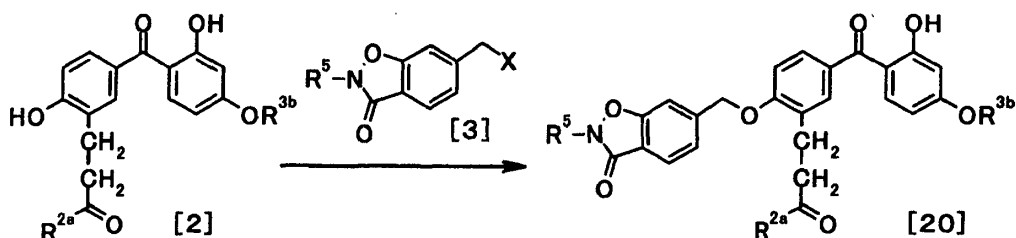
En cuanto al ácido utilizado para esta reacción, los ejemplos incluyen tetracloruro de estaño, cloruro de aluminio, trifluoroborano, y cloruro de zinc. El ácido se utiliza a una razón molar de 1 a 10 veces, preferiblemente de 1 a 5 veces con respecto al compuesto de fórmula [10a] o una sal del mismo.

El compuesto de fórmula general [14] se utiliza a una razón molar de 1 a 10 veces, preferiblemente de 1 a 2 veces con respecto al compuesto de fórmula [10a] o una sal del mismo.

La temperatura de reacción no está particularmente limitada, pero es de -78 a 100°C, preferiblemente de -50 a 70°C.

El tiempo de reacción no está particularmente limitado, pero es de 10 minutos a 50 horas y es preferiblemente de 10 minutos a 24 horas.

[Método de preparación 6]



En la fórmula R^{2a} , R^{3b} , R^5 y X se describen como antes.

El compuesto de fórmula general [20] o una sal del mismo se preparan haciendo reaccionar el compuesto de fórmula general [2] o una sal del mismo con el compuesto de fórmula general [3].

El compuesto de fórmula general [20] o una sal del mismo se preparan mediante la realización de una reacción de alquilación entre el compuesto de fórmula general [2] o una sal del mismo y el compuesto de fórmula general [3].

Los ejemplos del disolvente utilizado para esta reacción, pero no particularmente limitado siempre y cuando no afecte a la reacción, incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, y xileno; éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano, dimetiléter de etilenglicol, y dimetiléter de dietilenglicol; amidas tales como 1-metil-2-pirrolidona, N,N-dimetilformamida, y N,N-dimetilacetamida; cetonas tales como acetona y 2-butanona; hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo, 1,2-dicloroetano, clorobenceno, y diclorobenceno. Estos disolventes se pueden utilizar solos o dos o más disolventes se pueden utilizar combinados. Los disolventes preferibles incluyen cetonas, y son más preferidos acetona y 2-butanona. La cantidad de uso del disolvente es, pero no está particularmente limitada a, preferiblemente 1-50 veces (v/p), más preferiblemente 1-15 veces (v/p) la cantidad del compuesto de fórmula general [2] o una sal del mismo.

Los ejemplos de la base utilizada para esta reacción incluyen bases orgánicas tales como dimetilaminopiridina, trietilamina, y piridina; hidruros de metales alcalinos tales como hidruro de sodio; y carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de potasio y carbonato de sodio. Las bases preferibles incluyen carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de potasio y carbonato de sodio y similares, y es más preferido el carbonato de potasio. La base se utiliza a una razón molar de 0,5-20 veces, preferiblemente 0,5-5 veces con respecto al compuesto de fórmula general [2] o una sal del mismo.

El compuesto de fórmula general [3] se utiliza para esta reacción a una razón molar de 1-20 veces, y preferiblemente 1-5 veces con respecto al compuesto de fórmula general [2] o una sal del mismo.

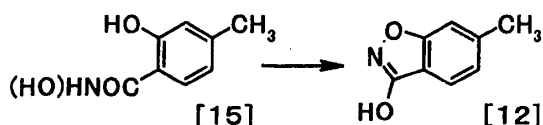
La temperatura de reacción no está particularmente limitada, pero es de 0 a 120°C, preferiblemente de 50 a 120°C.

El tiempo de reacción no está particularmente limitado, pero es de 10 minutos a 50 horas y es preferiblemente de 30 minutos a 24 horas.

A continuación, se describirá el método para preparar los compuestos de fórmula [5] y fórmula [12] o sales de los

mismos que se utilizan en la preparación de la presente invención. Estos compuestos se preparan mediante la combinación de métodos que son conocidos, pero, por ejemplo, se pueden preparar mediante el siguiente método de preparación.

5 [Método de preparación A]



10 El compuesto de fórmula [15] o una sal del mismo se preparan, por ejemplo, mediante los métodos descritos en el folleto de la Publicación Internacional WO03/042150 o la Solicitud de Patente de los Estados Unidos Núm. 2005/0143434.

15 El compuesto de fórmula [12] o una sal del mismo se preparan haciendo reaccionar el compuesto de fórmula [15] o una sal del mismo con un haluro de tionilo, y a continuación, en presencia de una base, llevando a cabo una reacción de ciclación intramolecular.

20 En cuanto al haluro de tionilo utilizado para esta reacción, los ejemplos incluyen cloruro de tionilo y bromuro de tionilo, y se prefiere el cloruro de tionilo. El haluro de tionilo se utiliza a una razón molar de 1 o más veces, preferiblemente de 1-10 veces con respecto al compuesto de fórmula [15] o una sal del mismo.

25 Los ejemplos de la base utilizada para esta reacción incluyen bases orgánicas tales como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, tributilamina, piridina, dimetilaminopiridina, N-metilmorfolina, y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU); y bases inorgánicas tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, y carbonato de potasio. Las bases preferibles son bases orgánicas, y es más preferida la tributilamina. La base se utiliza a una razón molar de 1 o más veces, preferiblemente de 1-5 veces con respecto al compuesto de fórmula [15] o una sal del mismo.

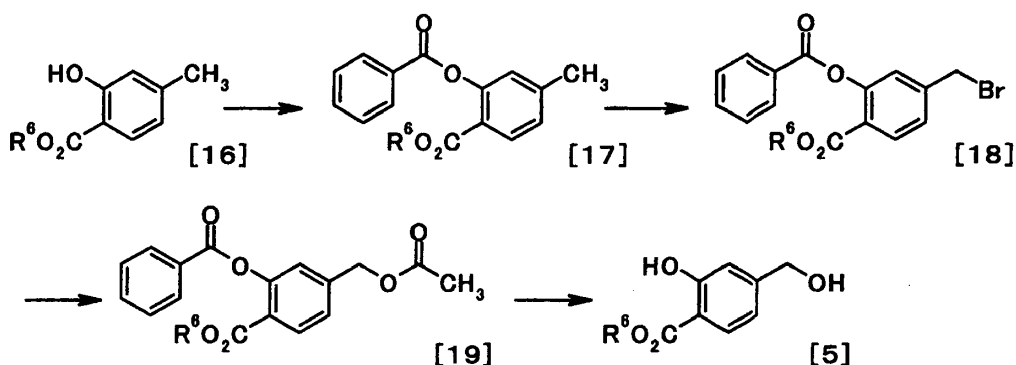
30 Los ejemplos del disolvente utilizado para esta reacción, pero no particularmente limitado siempre y cuando no afecte a la reacción, incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno, y mesitileno; éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano, terc-butil metil éter, metil ciclopentil éter, anisol, dimetiléter de etilenglicol, y dimetiléter de dietilenglicol; hidrocarburos halogenados tales como cloroformo, cloruro de metileno, clorobenceno, y diclorobenceno; y sulfolano. Estos se pueden utilizar combinados. Los disolventes preferidos incluyen éteres y es más preferido el éter metil-terc-butilo. La cantidad de uso del disolvente es, pero no está particularmente limitada a, preferiblemente 1-50 veces (v/p), más preferiblemente 1-15 veces (v/p) la cantidad del compuesto de fórmula [15] o una sal del mismo.

La temperatura de reacción no está particularmente limitada, pero es de -30 a 30°C, preferiblemente de -20 a 20°C.

40 El tiempo de reacción no está particularmente limitado, pero es de 5 minutos a 50 horas y es preferiblemente de 5 minutos a 24 horas.

45 El compuesto de fórmula [12] o una sal del mismo obtenidos de esta manera se pueden utilizar en la siguiente reacción sin aislar, pero preferiblemente se aíslan, por ejemplo, mediante métodos habituales tales como extracción y cristalización.

[Método de preparación B]



En la fórmula R⁶ se describe como antes.

En cuanto el compuesto de fórmula general [16] o una sal del mismo, se conoce por ejemplo el éster metílico de ácido 2-hidroxi-4-metilbenzoico.

5 (B-1)

El compuesto de fórmula general [17] se puede preparar, por ejemplo, mediante un método descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene, John Wiley & Sons, Inc. 1999, tercera edición, págs. 149-179, 276-280. Dicho más concretamente, éste se prepara, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto de fórmula general [16] o una sal del mismo con un haluro de benzoilo en presencia de una base.

15 Los ejemplos de la base utilizada para esta reacción incluyen bases orgánicas tales como dimetilaminopiridina, trietilamina, piridina y N-metilmorfolina; y carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de potasio y carbonato de sodio. Las bases preferidas son bases orgánicas, y es más preferida la trietilamina. La base se utiliza a una razón molar de 1-20 veces, preferiblemente 1-5 veces con respecto al compuesto de fórmula general [16] o una sal del mismo.

20 En cuanto a la haluro de benzoilo utilizado para esta reacción, los ejemplos incluyen cloruro de benzoilo y bromuro de benzoilo y se prefiere el cloruro de benzoilo. El haluro de benzoilo se utiliza a una razón molar de 1-10 veces, preferiblemente de 1-3 veces con respecto al compuesto de fórmula general [16] o una sal del mismo.

25 Los ejemplos del disolvente utilizado para esta reacción, pero no particularmente limitado siempre y cuando no afecte a la reacción, incluyen nitrilos tales como acetonitrilo; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno, y mesitileno; éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano, anisol, dimetiléter de etilenglicol, y dimetiléter de dietilenglicol; hidrocarburos alifáticos, tales como hexano y ciclohexano; hidrocarburos halogenados tales como cloroformo, cloruro de metileno, clorobenceno, y diclorobenceno; ésteres tales como acetato de metilo, acetato de etilo y acetato de butilo; amidas tales como N,N-dimetilformamida, y N,N-dimetilacetamida; y sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido. Estos se pueden utilizar combinados. Los disolventes preferidos incluyen hidrocarburos aromáticos, y es más preferido el tolueno. La cantidad de uso del disolvente es, pero no está particularmente limitada a, preferiblemente 1-50 veces (v/p), más preferiblemente 1-15 veces (v/p) la cantidad del compuesto de fórmula general [16] o una sal del mismo.

35 La temperatura de reacción no está particularmente limitada, pero es de -50 a 150°C, preferiblemente de -30 a 100°C.

El tiempo de reacción no está particularmente limitado, pero es de 5 minutos a 50 horas y es preferiblemente de 5 minutos a 24 horas.

40 (B-2)

El compuesto de fórmula general [18] se prepara mediante bromación del compuesto de fórmula general [17]. Esta reacción se lleva a cabo de acuerdo con el método de preparación (2-2).

45 (B-3)

El compuesto de fórmula general [19] se prepara, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto de fórmula general [18] con acetato.

50 En cuanto al acetato utilizado para esta reacción, los ejemplos incluyen acetato de potasio y acetato de sodio, y se prefiere acetato de potasio. El acetato se utiliza a una razón molar de 1-10 veces, preferiblemente 1-3 veces con respecto al compuesto de fórmula general [18].

Además, el acetato se puede preparar in situ.

55 Los ejemplos del disolvente utilizado para esta reacción, pero no particularmente limitado siempre y cuando no afecte a la reacción, incluyen nitrilos tales como acetonitrilo; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno, y mesitileno; éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano, anisol, dimetiléter de etilenglicol, y dimetiléter de dietilenglicol; hidrocarburos alifáticos, tales como hexano y ciclohexano; hidrocarburos halogenados tales como cloroformo, cloruro de metileno, clorobenceno, y diclorobenceno; ésteres tales como acetato de metilo, acetato de etilo y acetato de butilo; amidas tales como N,N-dimetilformamida, y N,N-dimetilacetamida; y sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido. Estos se pueden utilizar combinados. Los disolventes preferidos incluyen mezclas disolventes de ésteres y amidas, y es más preferida una mezcla disolvente de acetato de etilo y N,N-dimetilformamida. La cantidad de uso del disolvente es, pero no está particularmente limitada a, preferiblemente 1-50 veces (v/p), más

60

preferiblemente 1-15 veces (v/p) la cantidad del compuesto de fórmula general [18].

La temperatura de reacción no está particularmente limitada, pero es de 0 a 200°C, preferiblemente de 0 a 100°C.

- 5 El tiempo de reacción no está particularmente limitado, pero es de 5 minutos a 50 horas y es preferiblemente de 5 minutos a 24 horas.

(B-4)

- 10 El compuesto de fórmula general [5] o una sal del mismo se preparan mediante hidrólisis del compuesto de fórmula general [19]. Dicho más concretamente, se prepara, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto de fórmula general [19] con un alcóxido metálico.

- 15 En cuanto al alcóxido metálico utilizado para esta reacción, los ejemplos incluyen metóxido de sodio y etóxido de sodio, y se prefiere el metóxido de sodio. Cuando el alcóxido metálico que se utiliza es el metóxido de sodio, se utiliza preferiblemente en forma de una solución en metanol. El alcóxido metálico se utiliza a una razón molar de 2-10 veces, preferiblemente 2-3 veces con respecto al compuesto de fórmula general [19].

- 20 Los ejemplos del disolvente utilizado para esta reacción, pero no particularmente limitado siempre y cuando no afecte a la reacción, incluyen nitrilos tales como acetonitrilo; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno, y mesitileno; éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano, anisol, dimetiléter de etilenglicol, y dimetiléter de dietilenglicol; hidrocarburos alifáticos tales como hexano y ciclohexano; hidrocarburos halogenados tales como cloroformo, cloruro de metileno, clorobenceno, y diclorobenceno; alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, 2-propanol, y butanol; amidas tales como N,N-dimetilformamida, y N,N-dimetilacetamida; y sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido; y agua. Estos se pueden utilizar combinados. Los disolventes preferidos incluyen una mezcla disolvente de hidrocarburos aromáticos y alcoholes, y es más preferida una mezcla disolvente de tolueno y metanol. La cantidad de uso del disolvente es, pero no está particularmente limitada a, preferiblemente 1-50 veces (v/p), más preferiblemente 1-15 veces (v/p) la cantidad del compuesto de fórmula general [19].

- 30 La temperatura de reacción no está particularmente limitada, pero es de 0 a 150°C, preferiblemente de 0 a 100°C.

El tiempo de reacción no está particularmente limitado, pero es de 5 minutos a 50 horas y es preferiblemente de 5 minutos a 24 horas.

- 35 Los compuestos obtenidos por medio de los métodos de preparación descritos anteriormente se pueden aislar y purificar mediante los métodos habituales tales como extracción, cristalización, destilación y cromatografía en columna.

- 40 Además, con los compuestos utilizados en los métodos de preparación descritos anteriormente, cuando están presentes isómeros (por ejemplo, isómeros ópticos, isómeros geométricos y tautómeros), se pueden utilizar todos estos isómeros, y además se pueden utilizar sales de metales, hidratos, solvatos, y todas las formas cristalinas.

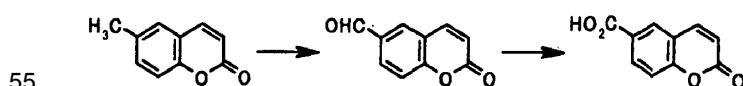
A continuación, la presente invención se describirá citando ejemplos y ejemplos de preparación, pero la presente invención no se limita a éstos.

- 45 Como gel de sílice, si no se indica lo contrario, se utilizó B.W. Silica gel BW-127ZH (Fuji Silysia Chemical Ltd.).

La razón de mezcla en el eluyente es una razón en volumen.

- 50 Para cada ejemplo y ejemplo de preparación, cada una de las abreviaturas se define como sigue. Me: metilo; THP: tetrahidropiraniolo; Tr: trifenilmetilo; DMSO-d₆: dimetilsulfóxido deuterado

Ejemplo 1-1



- Se añadieron gota a gota 17 L de agua en 79 L de ácido sulfúrico al 62,5%, y después de la adición de 13,0 kg de 6-metil-2H-cromen-2-ona y 13 L de clorobenceno, 20,8 kg de dióxido de manganeso se dividió en 8 partes y se añaden a 70-90°C. Se añadieron gota a gota 10 L adicionales de ácido sulfúrico al 62,5% a 70-90°C, y esto se agitó durante 1 hora a 80-90°C. Después de enfriar la mezcla de reacción, se añadieron 75 L de agua, y se añadieron 22 L de agua amoniacal al 25%. A continuación, se añadieron 26 L de acetato de etilo y 52 L de 2-butanona, y se eliminó la capa acuosa. A la mezcla de reacción resultante, se añadieron 111 L de 2-butanona y 13 L de agua, y la

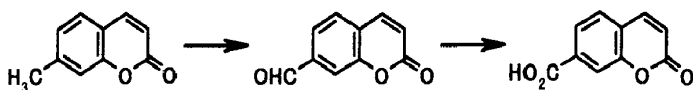
capa orgánica se separó, y se añadieron 7,8 L de dimetilsulfóxido y 3,9 L de ácido clorhídrico. Se añadieron 26 L de solución acuosa de clorito de sodio al 25% gota a gota a 15-40°C, y esto se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura. Después de agitar la mezcla de reacción a 74-80°C durante 15 minutos, la capa orgánica se separó. Se añadieron 65 L de agua a la capa orgánica, y se añadieron 13 L de agua amoniacal al 25% gota a gota a 30-40°C, y la capa acuosa se separó. Se añadieron 52 L de dimetilsulfóxido a la capa acuosa, y se añadieron 8 L de ácido clorhídrico gota a gota a 30-40°C, y después se añadieron 8 L adicionales de ácido clorhídrico gota a gota a 65-75°C, esto se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió, y el sólido se filtró, y se obtuvieron 9,03 kg de un sólido de color amarillo pálido-pardo de ácido 2-oxo-2H-cromeno-6-carboxílico. RMN H^1 (DMSO- d_6) δ : 6,59 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,49 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,12 (1H, dd, J = 8,6, 1,9 Hz), 8,20 (1H, d, J = 9,6 Hz), 8,36 (1H, d, J = 1,9 Hz), 13,22 (1H, s ancho)

Ejemplo 1-2

Se añadieron 260 mL de agua gota a gota a 1220 mL de ácido sulfúrico al 62,5%, y después de añadir 200 g de 6-metil-2H-cromen-2-ona y 200 mL de clorobenceno, se dividieron 320 g de dióxido de manganeso en 8 partes y se añadieron a 70-90°C. Se añadieron 160 mL adicionales de ácido sulfúrico al 62,5% gota a gota a 70-90°C, y esto se agitó durante 30 minutos a 80-90°C. Después de enfriar la mezcla de reacción, se añadieron 1160 mL de agua, y se añadieron 340 mL de agua amoniacal al 25% gota a gota. A continuación, se añadieron 400 mL de acetato de etilo y 800 mL de 2-butanona, y se eliminó la capa acuosa. A la mezcla de reacción resultante, se añadieron 1700 mL de 2-butanona y 200 mL de agua, y la capa orgánica se separó, y se añadieron 120 mL de dimetilsulfóxido y 800 mL de agua. Se añadieron gota a gota 80 mL de agua amoniacal al 25%. Se añadieron 360 mL de una solución acuosa de clorito de sodio al 25% gota a gota a 25-40°C, y esto se agitó durante 1 hora a la misma temperatura. A continuación, se añadieron 108 mL de agua amoniacal al 25% gota a gota a la mezcla de reacción a 25-35°C, y la capa acuosa se separó. 600 mL de metanol se añadieron a la capa acuosa, y se añadieron 40 mL de ácido clorhídrico gota a gota. A continuación, se añadió 15,7 g de sulfito de sodio en dos partes a 25-30°C, y esto se agitó durante 30 minutos. Después de añadir gota a gota otros 200 mL de ácido clorhídrico a 40-50°C, la mezcla de reacción se enfrió, y el sólido se filtró y se recogió, y se obtuvieron 144 g de un sólido de color amarillo pálido-pardo de ácido 2-oxo-2H-cromeno-6-carboxílico.

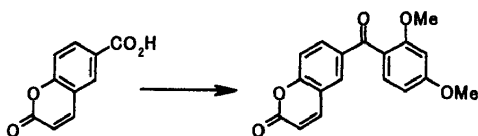
El RMN H^1 en DMSO- d_6 fue el mismo que los valores de los Ejemplos 1-1.

Ejemplo 2



Se añadieron 7 mL de agua gota a gota a 31 mL de ácido sulfúrico al 62,5%, y después de añadir 5,00 g de 7-metil-2H-cromen-2-ona y 5 mL de clorobenceno, se dividieron 8,00 g de dióxido de manganeso en 8 partes y se añadieron a 70-90°C. Se añadieron 4 mL adicionales de ácido sulfúrico al 62,5% gota a gota a 70-90°C, y esto se agitó durante 1 hora a 80-90°C. Después de enfriar la mezcla de reacción, se añadieron 29 mL de agua, y se añadieron 9 mL de agua amoniacal al 25% gota a gota. A continuación, se añadieron 10 mL de acetato de etilo y 20 mL de 2-butanona, y se eliminó la capa acuosa. A la mezcla de reacción resultante, se añadieron 43 mL de 2-butanona y 5 mL de agua, y la capa orgánica se separó, y se añadieron 3 mL de dimetilsulfóxido y 2 mL de ácido clorhídrico. Se añadieron 10 mL de solución acuosa de clorito de sodio al 25% gota a gota a 15-40°C, y esto se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura. La mezcla de reacción se agitó a 74-80°C, y la capa orgánica se separó. Se añadieron 40 mL de agua y 15 mL de 2-butanona a la capa orgánica. Se añadieron 5 mL de agua amoniacal al 25% gota a gota a 30-40°C, y la capa acuosa se separó. Se añadieron 30 mL de dimetilsulfóxido a la capa acuosa, y se añadieron 3 mL de ácido clorhídrico gota a gota a 30-40°C. Después de añadir 5 mL adicionales de ácido clorhídrico a 65-75°C, esto se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura. La mezcla de reacción se enfrió, y el sólido se filtró y se recogió, y se obtuvieron 1,67 g de un sólido de color amarillo pálido-pardo de ácido 2-oxo-2H-cromeno-7-carboxílico. RMN H^1 (DMSO- d_6) δ : 6,63 (1H, d, J = 9,5 Hz), 7,80-7,90 (3H, m), 8,14 (1H, d, J = 9,5 Hz)

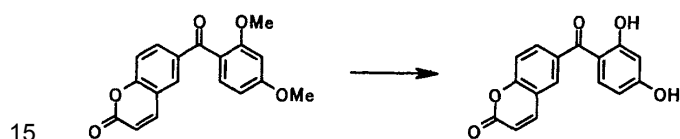
Ejemplo 3



Se añadieron 6,85 kg de pentóxido de difósforo a 46 L de ácido metanosulfónico, y después de agitar durante 1 hora a 70-80°C, se añadieron 17,0 kg de 2-oxo-2H-cromeno-6-carboxílico y 1,7 L de clorobenceno, y se añadieron 13,0 kg de 1,3-dimetoxibenceno gota a gota a 70-80°C, y esto se agitó durante 3 horas a la misma temperatura. Después

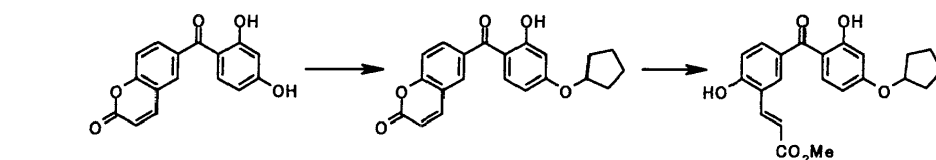
de enfriar la mezcla de reacción, se añadieron 94 L de 2-butanona, y 34 L de agua y se añadieron gota a gota a continuación 55 L de agua amoniacal al 25%. A continuación, la mezcla de reacción se calentó a 65-75°C, y la capa orgánica se separó. Se añadieron 26 L de 2-butanona y 34 L de agua a la capa orgánica, y se añadieron 2,6 L de agua amoniacal al 25% gota a gota. La mezcla de reacción se calentó a 65-75°C, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se calentó, y se separaron 77 L de disolvente mediante destilación a presión atmosférica. Se añadieron 17 L de 4-metil-2-pentanona a la mezcla de reacción, y se añadieron 60 L de metanol y a continuación 120 L de agua gota a gota a 40-65°C. Después de agitar la mezcla de reacción durante 30 minutos a 10-25°C, el sólido se filtró y se recogió, y se obtuvieron 19,0 kg de un sólido de color amarillo pálido-pardo de 6-(2,4-dimetoxibenzoil)-2H-cromen-2-ona. RMN ^1H (CDCl_3) δ : 3,69 (3H, s), 3,89 (3H, s), 6,47 (1H, d, J = 9,8 Hz), 6,52 (1H, d, J = 2,2 Hz), 6,59 (1H, dd, J = 8,5, 2,2 Hz), 7,35 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,45 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,74 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,91 (1H, dd, J = 8,5, 2,0 Hz), 7,95 (1H, d, J = 2,0 Hz)

Ejemplo 4



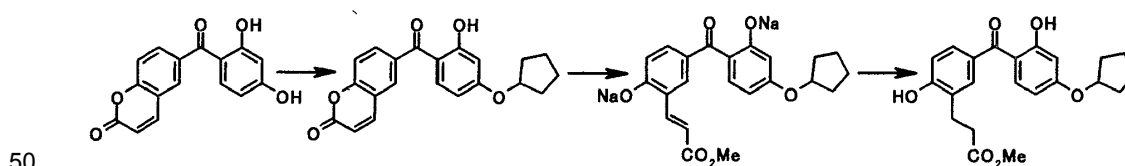
Se añadieron 478 g de 6-(2,4-dimetoxibenzoil)-2H-cromen-2-ona a una mezcla disolvente de 480 mL de piridina, 240 mL de 1-metil-2-pirrolidona y 480 mL de tolueno. A continuación, se añadieron gota a gota 454 mL de ácido clorhídrico. La mezcla de reacción se calentó, y mientras se llevaba a cabo la deshidratación azeotrópica, ésta se agitó durante 2 horas a 200-210°C. Después de enfriar la mezcla de reacción a 85-110°C, se añadieron 480 mL de N,N-dimetilformamida, se añadieron 2,4 L de agua gota a gota a 85-95°C. Después de agitar la mezcla de reacción durante 30 minutos a 10-25°C, el sólido se filtró y se recogió. Se obtuvieron 421 g de un sólido de color amarillo pálido-pardo de 6-(2,4-dihidroxibenzoil)-2H-cromen-2-ona. RMN ^1H (DMSO-d_6) δ : 6,38-6,42 (2H, m), 6,60 (1H, d, J = 9,5 Hz), 7,41 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,53 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,86-7,88 (1H, m), 8,06 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,18 (1H, d, J = 9,5 Hz), 10,69 (1H, s), 11,82 (1H, s)

Ejemplo 5-1



Se añadieron 9,25 kg de carbonato de potasio, 21,0 kg de 6-(2,4-dihidroxibenzoil)-2H-cromen-2-ona y 16,6 kg de bromuro de ciclopentilo a 63 L de N,N-dimetilformamida, y esto se agitó durante 2 horas a 90-100°C. Después de enfriar la mezcla de reacción, se añadieron 63 L de tolueno, 21 L de 2-butanona y 84 L de agua. A continuación, se añadieron 1,26 kg de carbonato de potasio, y la capa orgánica se separó. Después de la adición de 11 L de metanol y 21 L de tolueno a la capa orgánica, se separaron 63 L de disolvente mediante destilación a presión atmosférica. Se añadieron 33,0 kg de solución al 28% de metóxido de sodio/metanol gota a gota a la mezcla de reacción resultante a 55-65°C. Ésta se agitó durante 1 hora a la misma temperatura. La mezcla de reacción se enfrió, y después de añadir sucesivamente 16 L de ácido clorhídrico y 32 L de tolueno, se añadieron 63 L de agua gota a gota a 60-70°C. La capa orgánica se separó, y después de la adición de 21 L de tolueno, se separaron 42 L de disolvente mediante destilación a presión atmosférica. Después de agitar la mezcla de reacción durante 30 minutos a 75-85°C, se añadieron 42 L de ciclohexano y 42 L de agua gota a gota a 10-25°C. Después de agitar durante 30 minutos a la misma temperatura, el sólido se filtró y se recogió, y se obtuvieron 20,3 kg de un sólido de color amarillo pálido-pardo de éster metílico de ácido 3-{5-[4-ciclopentiloxi]-2-hidroxibenzoil}-2-hidroxifenil}acrílico. RMN ^1H (DMSO-d_6) δ : 1,50-1,80 (6H, m), 1,90-2,00 (2H, m), 3,72 (3H, s), 4,85-4,95 (1H, m), 6,48-6,50 (2H, m), 6,68 (1H, d, J = 16,1 Hz), 7,05 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,44-7,47 (1H, m), 7,59-7,61 (1H, m), 7,86 (1H, d, J = 16,1 Hz), 7,92 (1H, d, J = 2,2 Hz), 11,20 (1H, s ancho), 11,94 (1H, s)

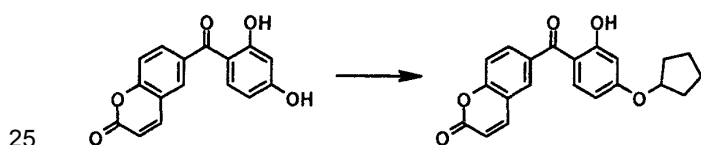
Ejemplo 5-2



Se añadieron 8,81 g de carbonato de potasio, 20,0 g de 6-(2,4-dihidroxibenzoil)-2H-cromen-2-ona y 15,8 g de bromuro de ciclopentilo a 60 mL de N,N-dimetilformamida, y esto se agitó durante 2,5 horas a 90-100°C. Después de enfriar la mezcla de reacción, se añadieron 60 mL de tolueno y 80 mL de agua. A continuación, se añadieron 2,40 g de carbonato de potasio, y la capa orgánica se separó. Después de añadir 10 mL de metanol y 30 mL de tolueno a la capa orgánica, se separaron 60 mL de disolvente mediante destilación a presión atmosférica. Se añadieron 31,4 g de solución al 28% de metóxido de sodio/metanol gota a gota a 55-65°C a la mezcla de reacción resultante. Después de agitar durante 1 hora a la misma temperatura, se eliminaron 10 mL del disolvente mediante destilación a presión atmosférica. La mezcla de reacción se enfrió, y se añadieron 100 mL de 2-butanona gota a gota a 10-25°C. Después de agitar durante 30 minutos a la misma temperatura, el sólido se filtró y se recogió. A continuación, este sólido se añadió a una mezcla disolvente de 80 mL de 2-propanol, 5,44 g de ácido fórmico, 7,23 g de ácido acético y 16 mL de agua. Además, se añadió una suspensión de 1,50 g de paladio sobre carbono al 10% en 10 mL de agua, y esto se agitó durante 3 horas a 40-45°C. Después de enfriar la mezcla de reacción a 25-35°C, se añadieron 1,0 g de celita, y después de agitar durante 5 minutos a la misma temperatura, la materia insoluble se separó mediante filtración. La torta se lavó con una mezcla disolvente de 20 mL de 2-propanol y 14 mL de agua. El producto filtrado y la solución de lavado se mezclaron, y después de añadir 30 mL de agua y 20 mg de éster metílico de ácido 3-{5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil]-2-hidroxifenil}propiónico, esto se agitó durante 1 hora a 10-20°C. Se añadieron 100 mL de agua gota a gota a 10-25°C a la mezcla de reacción, y después de agitar durante 30 minutos a 10-20°C, el sólido se filtró, y se obtuvieron 15,7 g de un sólido amarillo pálido-pardo de éster metílico de ácido 3-{5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil]-2-hidroxifenil}propiónico.

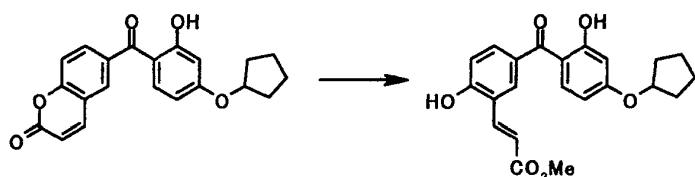
El RMN H^1 en DMSO- d_6 era idéntico a los valores de los Ejemplos 8.

Ejemplo 6



Se añadieron 13,3 mL de bromuro de ciclopentilo y 17,1 g de carbonato de potasio a 75 mL de una solución en N,N-dimetilformamida de 25,0 g de 6-(2,4-dihidroxibenzoil)-2H-cromen-2-ona. Esto se agitó durante 4 horas a 78-82°C. Después de enfriar la mezcla de reacción, se añadieron 125 mL de agua y 50 mL de tolueno, y esto se calentó a 40-50°C, y la capa orgánica se separó. Después de añadir 125 mL de 2-propanol a la capa orgánica, el sólido se calentó y se disolvió. Después de agitar la mezcla de reacción durante 30 minutos a 40-45°C y durante 1 hora a 10°C, el sólido se filtró y se recogió y se obtuvieron 22,8 g de un sólido de color amarillo pálido-pardo de 6-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil]-2H-cromen-2-ona. RMN H^1 (DMSO- d_6) δ : 1,55-1,80 (6H, m), 1,90-2,05 (2H, m), 4,85-5,00 (1H, m), 6,50-6,53 (2H, m), 6,59 (1H, d, J = 9,5 Hz), 7,45 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,54 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,87-7,90 (1H, m), 8,08 (1H, d, J = 2,2), 8,18 (1H, d, J = 9,5), 11,67 (1H, s ancho)

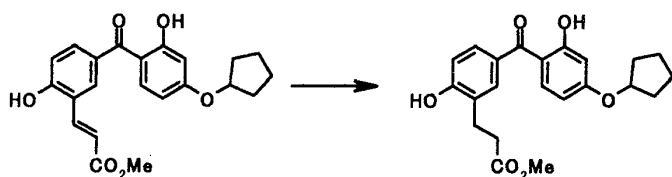
Ejemplo 7



Se añadieron 33,0 g de solución al 28% de metóxido de sodio/metanol a una suspensión de 30,0 g de 6-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil]-2H-cromen-2-ona en 60 mL de tolueno y 60 mL de metanol. Esto se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar con hielo la mezcla de reacción, se añadieron 90 mL de agua, y esto se ajustó a pH 1,2 con ácido clorhídrico. A continuación, se añadieron 90 mL de acetato de etilo, y la capa orgánica se separó. Después de añadir 30 mL de acetato de etilo a la capa orgánica, se separaron mediante destilación a presión atmosférica 140 mL de disolvente. Se añadieron 90 mL de ciclohexano gota a gota a 70-75°C a la mezcla de reacción. Después de agitar ésta durante 30 minutos a 65-70°C y durante 1 hora a 10°C, el sólido se filtró y se recogió, y se obtuvieron 24,2 g de un sólido de color amarillo pálido-pardo de éster metílico de ácido (E)-3-{5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil]-2-hidroxifenil}acrílico.

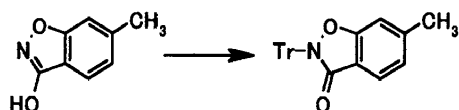
El RMN H^1 en DMSO- d_6 fue idéntico a los valores de los Ejemplos 5-1.

Ejemplo 8



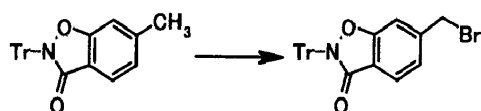
Se añadieron 20,5 kg de éster metílico de ácido (E)-3-[5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxi-benzoil]-2-hidroxifenil]acrílico, 5,47 kg de ácido acético y 5,47 kg de formiato de sodio a 62 L de 2-propanol. Se añadió una suspensión de 3,08 kg de paladio sobre carbono al 5% en 21 L de agua, y esto se agitó durante 7 horas a 40-45°C. Después de enfriar la mezcla de reacción a 25-35°C, se añadieron 2 kg de celita. Después de agitar durante 5 minutos a la misma temperatura, la materia insoluble se separó mediante filtración, y la torta se lavó con una mezcla disolvente de 41 L de 2-propanol y 20 L de agua. El producto filtrado y la solución de lavado se mezclaron, y la capa orgánica se separó. Después de la adición de 31 L de agua a la capa orgánica, ésta se agitó durante 1 hora a 10-20°C. Se añadieron 82 L de agua gota a gota a 10-25°C a la mezcla de reacción, y después de agitar durante 1 hora a 10-20°C, el sólido se filtró y se recogió, y se obtuvieron 18,0 kg de un sólido de color amarillo pálido-pardo de éster metílico de ácido 3-[5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxi-benzoil]-2-hidroxifenil]propiónico. RMN H^1 (DMSO- d_6) δ : 1,50-1,80 (6H, m), 1,85-2,00 (2H, m), 2,61 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,83 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,58 (3H, s), 4,85-4,95 (1H, m), 6,45-6,49 (2H, m), 6,92 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,42-7,47 (3H, m), 10,40 (1H, s ancho), 12,07 (1H, s)

Ejemplo 9



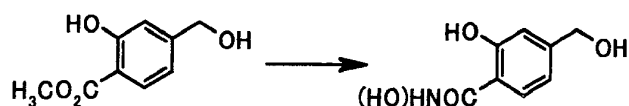
Se añadieron 20,0 g de 6-metil-1,2-benzisoxazol-3-ol, 9,93 g de piridina y 35,0 g de cloruro de trifенилметил a 100 mL de cloruro de metileno, y esto se agitó durante 1 hora a 35-45°C. Se añadieron 40 mL de agua y 24 mL de una solución acuosa de hidróxido sódico al 20% a la mezcla de reacción, y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con 20 mL de cloruro de metileno, y las capas orgánicas se combinaron, y 70 mL de disolvente se eliminaron mediante destilación a presión atmosférica, y se añadieron 100 mL de 2-propanol y 40 mL de disolvente se eliminaron mediante destilación a presión atmosférica. Se añadieron 40 mL de agua a la mezcla de reacción, y después de agitar durante 30 minutos a 10-25°C, el sólido se filtró y se recogió, y se obtuvieron 46,0 g de un sólido de color amarillo pálido de 6-metil-2-trifенилметил-1,2-benzisoxazol-3(2H)-ona. RMN H^1 (DMSO- d_6) δ : 2,36 (3H, s), 7,03 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,18-7,33 (10H, m), 7,43-7,47 (7H, m)

Ejemplo 10



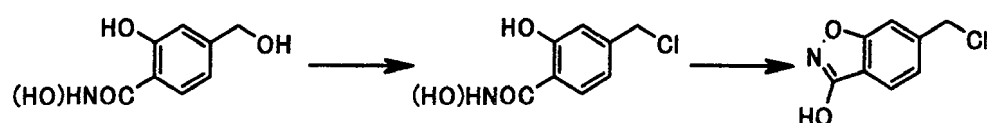
Se añadieron 24,0 kg de 6-metil-2-trifенилметил-1,2-benzisoxazol-3(2H)-ona y 18,6 kg de N-bromosuccinimida a 48 L de clorobenceno. Se añadió una solución de 0,30 kg de 2,2'-azobis(2,4-dimetilvaleronitrilo) en 4,8 L de cloruro de metileno gota a gota 5 veces cada hora a 70-80°C. Después de completar la instilación, se agitó durante 1 hora a la misma temperatura. Se añadieron a la mezcla de reacción 96 L de cloruro de metileno, 2,40 kg de celita, 24 L de una solución acuosa de hidróxido sódico al 20%, 0,77 kg de sulfito de sodio y 48 L de agua. La materia insoluble se separó mediante filtración, y la torta se lavó con 72 L de cloruro de metileno. El producto filtrado y la solución de lavado se combinaron, y la capa orgánica se separó. Se añadieron 24 L de cloruro de metileno, 12,7 kg de carbonato de potasio y 6,07 kg de éster dimetílico del ácido fosfónico a la capa orgánica, y esto se agitó durante 4 horas a 40-50°C. Se añadieron a la mezcla de reacción 48 L de agua y 14 L de una solución acuosa de hidróxido sódico al 20%, y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con 24 L de cloruro de metileno, y las capas orgánicas se combinaron, y se añadieron 24 L de cloruro de metileno, y 210 L del disolvente se separaron mediante destilación a presión atmosférica. Se añadieron 24 L de acetona a la mezcla de reacción, y 40 L del disolvente se separaron mediante destilación a presión atmosférica. Se añadieron 96 L de 2-propanol y 24 L de agua gota a gota, y el sólido se filtró y se recogió, y se obtuvieron 25,2 kg de un sólido blanco de 6-(bromometil)-2-trifенилметил-1,2-benzisoxazol-3(2H)-ona. RMN H^1 (DMSO- d_6) δ : 4,72 (2H, s), 7,22-7,49 (17H, m), 7,58 (1H, d, J = 8,0 Hz)

Ejemplo 11



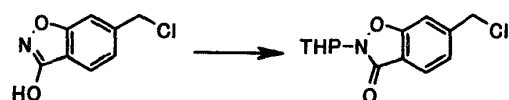
Se añadieron 350 g de éster metílico de ácido 2-hidroxi-4-(hidroximetil)benzoico y 160 g de hidrocloreto de hidroxilamina y 700 mL de metanol. Calentando a reflujo, se añadieron 1,11 kg de una solución al 28% de metóxido de sodio/metanol gota a gota, y esto se agitó durante 3 horas. A esto, se añadieron 2,1 L de agua y 850 mL de disolvente se separaron mediante destilación a presión atmosférica. Después, se añadieron 196 mL de ácido clorhídrico a 40-50°C. El resultante se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura, y se añadieron 116 mL de ácido clorhídrico gota a gota. Después de filtrar los sólidos, se obtuvieron 291 g de N,2-dihidroxi-4-(hidroximetil)benzamida, en forma de un sólido de color amarillento pálido-blanco. RMN H^1 (DMSO- d_6) δ : 4,46 (2H, d, J = 5,8 Hz), 5,26 (1H, t, J = 5,8 Hz), 6,78 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,85 (1H, s), 7,62 (1H, d, J = 8,2 Hz), 9,28 (1H, s), 11,39 (1H, s), 12,25 (1H, s)

Ejemplo 12



En 50 mL de cloruro de metileno se suspendieron 10,0 g de N, 2-dihidroxi-4-(hidroximetil)benzamida. A esto, se añadieron 0,21 mL de N,N-dimetilformamida. Esto se enfrió y se añadieron 8,36 mL de cloruro de tionilo gota a gota enfriando con hielo. Después de 2 horas de agitación con calentamiento de reflujo, 13 mL de disolvente se separaron mediante destilación a presión atmosférica. A la mezcla de reacción se añadieron 13 mL de cloruro de metileno, se añadieron 4,64 mL de piridina gota a gota a 20-30°C, y el resultante se agitó durante 1 hora a la misma temperatura. Después de añadir 20 mL de agua y 50 mL de acetona, 50 mL de disolvente se separaron mediante destilación a presión atmosférica, los sólidos se filtraron, y se obtuvieron 6,45 g de 6-(clorometil)-1,2-benzisoxazol-3-ol en forma de un sólido de color amarillento pálido-blanco. RMN H^1 (DMSO- d_6) δ : 4,91 (2H, s), 7,39 (1H, dd, J = 8,1, 1,1 Hz), 7,65 (1H, s), 7,76 (1H, d, J = 8,1 Hz), 12,41 (1H, s)

Ejemplo 13



(1) En 20 mL de cloruro de metileno se suspendieron 1,00 g de 6-(clorometil)-1,2-benzisoxazol-3-ol, y a esto se añadieron 27,0 mg de p-toluenosulfonato de piridinio y 0,596 mL de 3,4-dihidro-2H-pirano. Esto se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. El disolvente se separó mediante destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano:acetato de etilo = 3:1). Como resultado, se obtuvieron 1,10 g de 6-(clorometil)-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1,2-benzisoxazol-3(2H)-ona en forma de un sólido de color blanco. Éste sirvió como un cristal de siembra.

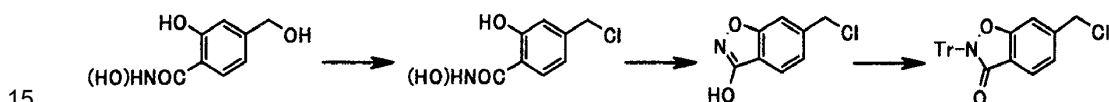
(2) En 75 mL de cloruro de metileno, se suspendieron 5,00 g de 6-(clorometil)-1,2-benzisoxazol-3-ol, y a esto se añadieron 0,137 g de p-toluenosulfonato de piridinio y 2,98 mL de 3,4-dihidro-2H-pirano. Esto se agitó durante 8 horas a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadieron 30 mL de agua y se separó una capa orgánica. Una capa acuosa se extrajo con 10 mL de cloruro de metileno, y ésta junto con la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó mediante destilación a presión reducida, y se añadieron al residuo obtenido 20 mL de éter diisopropílico. Se añadió un cristal de siembra y, después de 30 minutos de agitación a temperatura ambiente, los sólidos se filtraron para obtener 6,65 g de 6-(clorometil)-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1,2-benzisoxazol-3(2H)-ona en forma de un sólido de color amarillento pálido-blanco. RMN H^1 (DMSO- d_6) δ : 1,45-1,55 (2H, m), 1,62-1,77 (1H, m), 1,85-2,00 (2H, m), 2,00-2,15 (1H, m), 3,57-3,64 (1H, m), 3,89-3,93 (1H, m), 4,89 (2H, s), 5,47-5,50 (1H, m), 7,42 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,62 (1H, s), 7,83 (1H, d, J = 8,0 Hz)

Ejemplo 14



En 50 mL de cloruro de metileno, se suspendieron 5,00 g de 6-(clorometil)-1,2-benzisoxazol-3-ol, 7,59 g de cloruro de trifenilmetilo y 2,20 mL de piridina y se agitaron durante 5 horas a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción, se añadieron 15 mL de agua y 15 mL de cloruro de metileno, y el resultante se agitó durante 5 minutos a reflujo y calentando. Después de enfriar la mezcla de reacción, se añadieron 2,50 g de gel de sílice. Después de separar la materia insoluble mediante filtración, la torta se lavó con 10 mL de cloruro de metileno. El producto filtrado y la solución de lavado se combinaron y, después de añadir 8 mL de cloruro de metileno y 15 mL de agua, 45 mL de disolvente se separaron mediante destilación a presión atmosférica. A la mezcla de reacción, se añadieron 35 mL de acetona y 33 mL de disolvente se separaron mediante destilación a presión atmosférica. Después de añadir 20 mL de agua, los sólidos se filtraron y se obtuvieron 11,3 g de 6-(clorometil)-2-trifenilmetil-1,2-benzisoxazol-3(2H)-ona en forma de un sólido de color amarillento pálido-blanco. RMN H^1 (DMSO- d_6) δ : 4,79 (2H, s), 7,19-7,50 (17H, m), 7,60 (1H, d, J = 8,0 Hz)

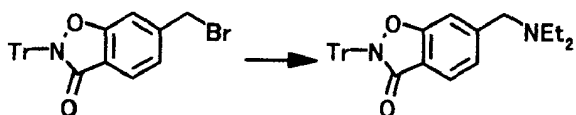
Ejemplo 15



Se añadieron 10,5 kg de N,2-dihidroxi-4-(hidroximetil)benzamida y 0,10 kg de N,N-dimetilformamida a 105 L de cloruro de metileno. A esto, se añadieron 14,3 kg de cloruro de tionilo gota a gota calentando a reflujo, y a continuación el resultante se agitó durante 6 horas a la misma temperatura. Después, se separaron 11 L de disolvente mediante destilación a presión atmosférica y, a 20-30°C, se añadieron 24 L de cloruro de metileno y 13,6 kg de cloruro de trifenilmetilo. A esto, se añadieron 4,31 kg de piridina gota a gota y se agitó durante 4 horas a la misma temperatura. A la mezcla de reacción, se añadieron 21 L de agua, y una capa orgánica se separó. Una capa acuosa se extrajo con 11 L de cloruro de metileno. A esto, junto con la capa orgánica se añadieron 21 L de agua y 2,10 kg de celita. Después, se añadieron gota a gota a 20-30°C, 12,6 L de una solución acuosa de hidróxido sódico al 20%. Después de separar la materia insoluble mediante filtración, la torta se lavó con 21 L de cloruro de metileno. El producto filtrado y la solución de lavado se combinaron y 57 L de disolvente se separaron mediante destilación a presión atmosférica. A la mezcla de reacción se añadieron 53 L de 2-propanol y 53 L de disolvente se separaron mediante destilación a presión atmosférica. A la mezcla de reacción se añadieron 53 L de 2-propanol. Después se separaron 46 L de disolvente mediante destilación a presión atmosférica, el resultante se agitó durante 30 minutos a 15-20°C. Los sólidos se filtraron a continuación para obtener 17,6 kg de 6-(clorometil)-2-trifenilmetil-1,2-benzisoxazol-3(2H)-ona en forma de un sólido de color amarillento pálido-blanco.

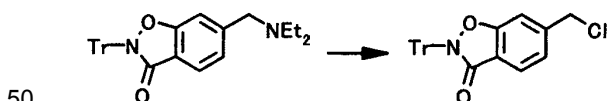
El RMN H^1 en DMSO- d_6 coincidió con el valor del Ejemplo 14.

Ejemplo 16



Se añadieron 30,0 g de 6-(bromometil)-2-trifenilmetil-1,2-benzisoxazol-3(2H)-ona y 13,9 mL de dietilamina a 90 mL de N,N-dimetilformamida. Esto se agitó durante 50 minutos a temperatura ambiente. Se añadieron a la mezcla de reacción acetato de etilo, cloruro de metileno y agua, y se separó una capa orgánica. Se añadieron a la capa orgánica agua y ácido clorhídrico y se separó una capa acuosa. Una capa orgánica se extrajo con agua y, junto con la capa acuosa, se añadieron 180 mL de acetona y se añadieron gota a gota 13 mL de una solución acuosa al 20% de hidróxido de sodio. Los sólidos se filtraron para obtener 22,2 g de 6-(dietilamino)metil-2-trifenilmetil-1,2-benzisoxazol-3(2H)-ona en forma de un sólido de color amarillento pálido-blanco. RMN H^1 (DMSO- d_6) δ : 0,94 (6H, t, J = 7,1 Hz), 2,42 (4H, c, J = 7,1 Hz), 3,56 (2H, s), 7,18-7,34 (11H, m), 7,45-7,51 (7H, s)

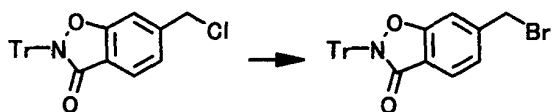
Ejemplo 17



Se añadieron 20,0 g de 6-(dietilamino)metil-2-trifenilmetil-1,2-benzisoxazol-3(2H)-ona y 5,1 mL de clorocarbonato de etilo a 60 mL de cloruro de metileno. A continuación, esto se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente, y se añadió gota a gota a la mezcla de reacción 140 mL de 2-propanol durante un período de 30 minutos. El resultante se agitó durante 2 horas a 5-15°C y los sólidos se filtraron para obtener 16,6 g de 6-(clorometil)-2-trifenilmetil-1,2-benzisoxazol-3(2H)-ona en forma de un sólido de color amarillento pálido-blanco. RMN H^1 (DMSO- d_6) δ : 4,80 (2H,

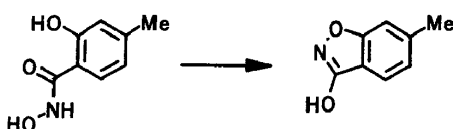
s), 7,18-7,50 (17H, m), 7,60 (1H, d, J = 8,0 Hz)

Ejemplo 18



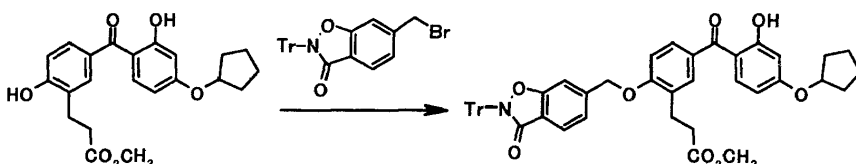
Se añadieron 10,0 g de 6-(clorometil)-2-trifenilmetil-1,2-benzisoxazol-3(2H)-ona, 35 mL de bromoetano y 2,42 g de bromuro de sodio a 80 mL de N-metil-2-pirrolidona, y esto se agitó durante 1,5 horas a 55-60°C. Después de enfriar la mezcla de reacción, se añadieron 20 mL de 2-propanol y 50 mL de agua gota a gota y los sólidos se filtraron para obtener un sólido de color blanco. El sólido de color blanco obtenido, 35 mL de bromoetano y 2,42 g de bromuro de sodio se añadieron a 80 mL de N-metil-2-pirrolidona, y esto se agitó durante 1 hora a 55-60°C. Después de enfriar la mezcla de reacción, se añadieron 20 mL de 2-propanol y 50 mL de agua gota a gota y los sólidos se filtraron para obtener 9,04 g de 6-(bromometil)-2-trifenilmetil-1,2-benzisoxazol-3(2H)-ona en forma de un sólido de color blanco. RMN H^1 (DMSO- d_6) δ : 4,72 (2H, s), 7,20-7,51 (17H, m), 7,58 (1H, d, J = 8,0 Hz)

Ejemplo 19



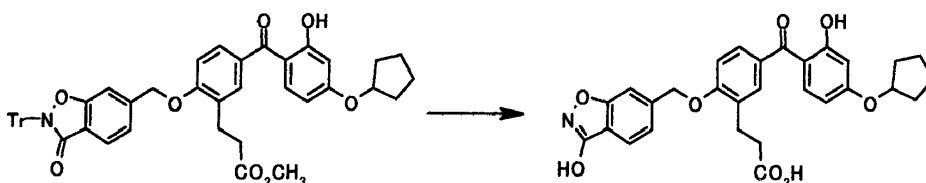
Se añadieron 50,0 g de N,2-dihidroxi-4-metilbenzamida a 350 mL de terc-butilmetiléter, y se añadieron gota a gota 38,1 g de cloruro de tionilo a -1-0°C. Esto se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura. Después, se añadieron gota a gota 164 mL de tributilamina a -5- -3°C, y esto se agitó durante 1,5 horas a -5-5°C. A la mezcla de reacción, se añadieron 200 mL de una solución acuosa de hidróxido de sodio al 20%, se separó una capa orgánica, y se añadieron 100 mL de agua, 42 mL de una solución acuosa de hidróxido de sodio al 20% y 5,0 g de celite. Después de separar la materia insoluble mediante filtración, la torta se lavó con 100 mL de agua. El producto filtrado y la solución de lavado se combinaron y una capa acuosa se separó. A la capa acuosa, se añadieron 10 mL de acetona y 50 mL de ácido acético a 40-50°C. Después de agitar a la misma temperatura durante 30 minutos, los sólidos se filtraron para obtener 40,1 g de 6-metil-1,2-benzisoxazol-3-ol en forma de un sólido amarillo pálido. RMN H^1 (CDCl $_3$) δ : 2,51 (3H, s), 7,13 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,21 (1H, s), 7,65 (1H, d, J = 8,0 Hz)

Ejemplo 20



Se añadieron 12,5 kg de ácido 3-{5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxi-benzoi]-2-hidroxi-fenil}propiónico, 15,6 kg de 6-(bromometil)-2-trifenilmetil-1,2-benzisoxazol-3(2H)-ona y 4,49 kg de carbonato de potasio a 125 L de acetona. Esto se agitó durante 5 horas calentando a reflujo. Después de enfriar la mezcla de reacción, se añadieron 29 L de agua, se añadieron gota a gota 2,9 L de ácido clorhídrico, y los sólidos se filtraron. Esto dio lugar a 19,7 kg de éster metílico de ácido 3-{5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxi-benzoi]-2-[(3-oxo-2-trifenilmetil-2,3-dihidro-1,2-benzisoxazol-6-il)metioxi]fenil}propiónico en la forma de un sólido de color amarillento pálido-blanco. RMN H^1 (DMSO- d_6) δ : 1,55-1,78 (6H, m), 1,90-2,00 (2H, m), 2,63 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,93 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,49 (3H, s), 4,88-4,94 (1H, m), 5,33 (2H, s), 6,46-6,51 (2H, m), 7,13 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,22 a 7,25 (3H, m), 7,30-7,34 (7H, m), 7,42-7,56 (10H, m), 7,63 (1H, d, J = 8,0 Hz), 12,00 (1H, s)

Ejemplo de Preparación 1



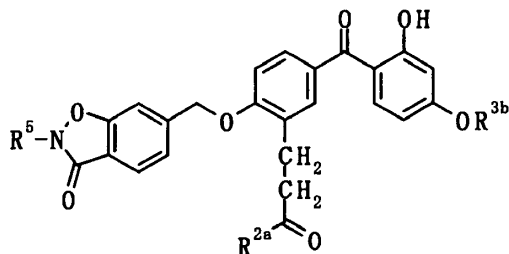
5 (1) Se añadieron 300 g de éster metílico del ácido 3-{5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil]-2-[(3-oxo-2-trifenilmetil-2,3-dihidro-1,2-benzisoxazol-6-il)metoxi]fenil}propiónico a una mezcla de 1200 mL de metil isobutil cetona y 600 mL de metanol. Se añadieron 43,5 mL de ácido sulfúrico gota a gota enfriando con hielo. Esto se agitó durante 1 hora enfriando con agua, y a continuación se agitó durante 1 hora 30 minutos a temperatura ambiente. Después de añadir 1200 mL de agua y 200 mL de una solución acuosa de hidróxido sódico al 20%, el resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y los sólidos se filtraron para obtener 167 g de éster metílico de ácido 3-{5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil]-2-[(3-hidroxi-1,2-benzisoxazol-6-il)metoxi]fenil}propiónico en forma de un sólido amarillento pálido-blanco.

10 (2) En 182 mL de metanol, se suspendieron 26,0 g de éster metílico de ácido 3-{5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil]-2-[(3-hidroxi-1,2-benzisoxazol-6-il)metoxi]fenil}propiónico. Después de añadir gota a gota 78 mL de agua de 10,5 g de hidróxido de sodio a temperatura ambiente, el resultante se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura. La mezcla de reacción se añadió a agua. Después de ajustar a pH 1,5 con un ácido clorhídrico de 6 mol/l, los sólidos se filtraron. Los sólidos obtenidos se disolvieron en una mezcla disolvente de cloroformo y metanol. Después de lavar con agua, el disolvente se separó mediante
15 destilación a presión reducida para obtener 22,5 g de ácido 3-{5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil]-2-[(3-hidroxi-1,2-benzisoxazol-6-il)metoxi]fenil}propiónico en forma de un sólido de color amarillento claro.

REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar un derivado de ácido fenilpropiónico representado por la fórmula general:

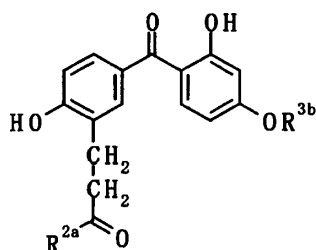
5 [Fórmula 20]



en donde R^{2a} representa un grupo alcoxi; R^{3b} representa un grupo cicloalquilo; y R^5 representa un grupo metilo que está sustituido con uno o más grupos fenilo opcionalmente sustituidos, o un grupo heterocíclico que contiene oxígeno opcionalmente sustituido, o una sal del mismo, que comprende:

10 hacer reaccionar un derivado de benzofenona representado por la fórmula general:

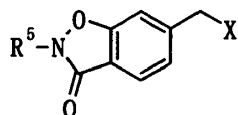
[Fórmula 2]



en donde R^{2a} y R^{3b} se definen como antes, o una sal del mismo, con un derivado de 6-(halometil)-1,2-benzisoxazol-3(2H)-ona representado por la fórmula general:

15

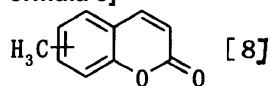
[Fórmula 3]



en donde X representa un átomo de halógeno; y R^5 se define como antes; preparándose el derivado de benzofenona mediante oxidación de la metil-2H-cromen-2-ona representada por la fórmula general:

20

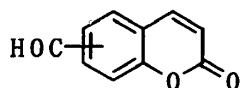
[Fórmula 8]



25

con dióxido de manganeso en presencia de ácido sulfúrico y agua para proporcionar 2-oxo-2H-cromenocarbaldehído representado por la fórmula general:

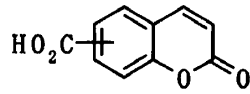
[Fórmula 9]



30

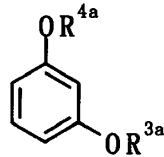
oxidando a continuación el compuesto mediante una sal de ácido haloso para proporcionar el ácido 2-oxo-2H-cromenocarboxílico representado por la fórmula general:

[Fórmula 10]



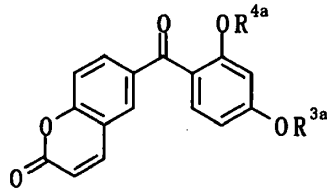
o una sal del mismo, seguido de la conversión a un derivado reactivo del mismo, haciendo reaccionar después el derivado reactivo con un compuesto representado por la fórmula general:

5 **[Fórmula 14]**



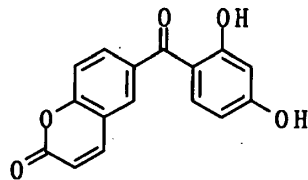
en donde R^{3a} y R^{4a} representan un grupo alquilo, para proporcionar un derivado de benzofenona representado por la fórmula general:

10 **[Fórmula 1a]**



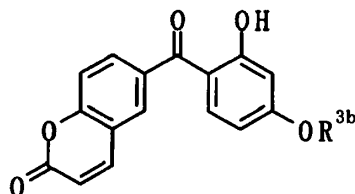
en donde R^{3a} y R^{4a} se definen como antes, sometiendo a continuación, el derivado de benzofenona a una reacción de desalquilación para proporcionar un derivado de benzofenona representado por la fórmula:

15 **[Fórmula 1b]**



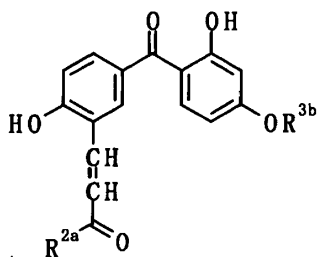
o una sal del mismo, sometiendo después el derivado de benzofenona o una sal del mismo a una reacción de alquilación en presencia de una base para proporcionar un derivado de benzofenona representado por la fórmula general:

20 **[Fórmula 1c]**



en donde R^{3b} se define como antes, o una sal del mismo, sometiendo a continuación el derivado de benzofenona o una sal del mismo a una reacción de apertura de anillo en presencia de una base para proporcionar un derivado de benzofenona representado por la fórmula general:

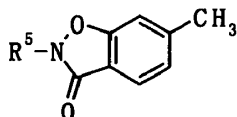
25 **[Fórmula 1d]**



en donde R^{2a} y R^{3b} se definen como antes, o una sal del mismo, y sometiendo a continuación el derivado de benzofenona o una sal del mismo a una reacción de reducción; y preparándose el derivado de 6-(halometil)-1,2-benzisoxazol-3(2H)-ona de acuerdo con cualquiera de los siguientes métodos (1) o (2):

(1) un método que comprende la protección de la posición 2 de 6-metil-1,2-benzisoxazol-3-ol con un grupo metilo que está sustituido con uno o más grupos fenilo opcionalmente sustituidos, o un grupo heterocíclico que contiene oxígeno opcionalmente sustituido, para proporcionar un derivado de 6-metil-1,2-benzisoxazol-3(2H)-ona representado por la fórmula general:

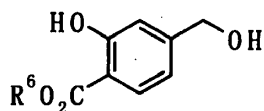
[Fórmula 4]



en donde R^5 se define como antes, seguido de una halogenación;

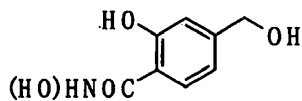
(2) un método que comprende la reacción de un derivado éster de ácido (hidroximetil)benzoico representado por la fórmula general:

[Fórmula 5]



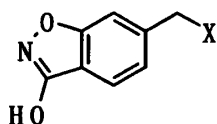
en donde R^6 representa un grupo alquilo, o una sal del mismo, con hidroxilamina o una sal de la misma para proporcionar un derivado de ácido (hidroximetil)benzihidroxámico representado por la fórmula:

[Fórmula 6]



o una sal del mismo, haciendo reaccionar a continuación el derivado de ácido (hidroximetil)benzihidroxámico o una sal del mismo con un haluro de tionilo, sometiendo a continuación el compuesto resultante o una sal del mismo a una reacción de ciclación intramolecular en presencia de una base para proporcionar un derivado de 6-(halometil)-1,2-benzisoxazol-3-ol representado por la fórmula general:

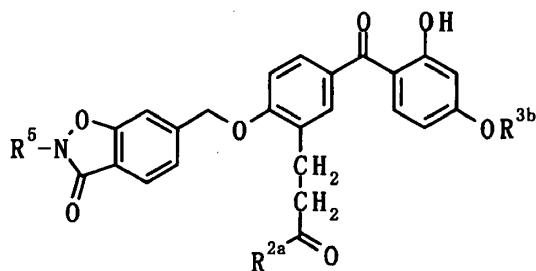
[Fórmula 7]



en donde X se describe como antes, o una sal del mismo, y a continuación protegiendo la posición 2 del derivado de 6-(halometil)-1,2-benzisoxazol-3-ol con un grupo metilo que está sustituido con uno o más grupos fenilo opcionalmente sustituidos, o un grupo heterocíclico que contiene oxígeno opcionalmente sustituido.

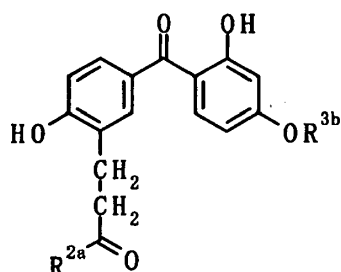
2. Un método para preparar un derivado de ácido fenilpropiónico representado por la fórmula general:

[Fórmula 20]



- 5 en donde R^{2a} representa un grupo alcoxi; R^{3b} representa un grupo cicloalquilo; y R^5 representa un grupo metilo que está sustituido con uno o más grupos fenilo opcionalmente sustituidos, o un grupo heterocíclico que contiene oxígeno opcionalmente sustituido, o una sal del mismo, que comprende hacer reaccionar un derivado de benzofenona representado por la fórmula general:

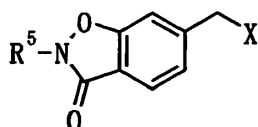
10 [Fórmula 2]



en donde R^{2a} y R^{3b} se definen como antes, o una sal del mismo, con un derivado de 6-(halometil)-1,2-benzisoxazol-3(2H)-ona representado por la fórmula general:

15

[Fórmula 3]



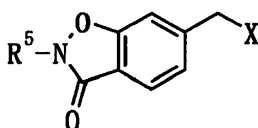
en donde R^5 se define como antes; y X es un átomo de halógeno.

- 20 3. El método de preparación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en donde R^{2a} es un grupo metoxi y R^{3b} es un grupo ciclopentilo.

4. Un método para preparar un derivado de 6-(halometil)-1,2-benzisoxazol-3(2H)-ona representado por la fórmula general:

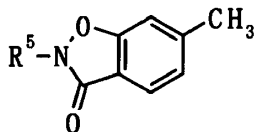
25

[Fórmula 3]



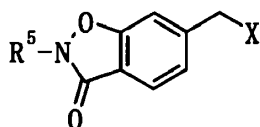
en donde X representa un átomo de halógeno; y R^5 representa un grupo metilo que está sustituido con uno o más grupos fenilo opcionalmente sustituidos, o un grupo heterocíclico que contiene oxígeno opcionalmente sustituido, que comprende la protección de la posición 2 de 6-metil-1,2-benzisoxazol-3-ol con un grupo metilo que está sustituido con uno o más grupos fenilo opcionalmente sustituidos, o un grupo heterocíclico que contiene oxígeno opcionalmente sustituido, para proporcionar un derivado de 6-metil-1,2-benzisoxazol-3(2H)-ona representado por la fórmula general:

30

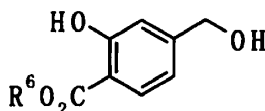
[Fórmula 4]

en donde R^5 se define como antes, seguido de halogenación.

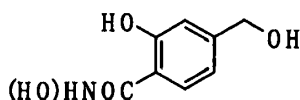
5. Un método para preparar un derivado de 6-(halometil)-1,2-benzisoxazol-3(2H)-ona representado por la fórmula general:

[Fórmula 3]

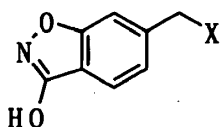
- 10 en donde R^5 representa un grupo metilo que está sustituido con uno o más grupos fenilo opcionalmente sustituidos, o un grupo heterocíclico que contiene oxígeno opcionalmente sustituido; y X es un átomo de halógeno, que comprende hacer reaccionar un derivado éster de ácido (hidroximetil)benzoico representado por la fórmula general:

[Fórmula 5]

- 15 en donde R^6 es un grupo alquilo, o una sal del mismo, con hidroxilamina o una sal de la misma para proporcionar un derivado de ácido (hidroximetil)benzhidroxámico representado por la fórmula:

[Fórmula 6]

- 20 o una sal del mismo, haciendo reaccionar a continuación el derivado de ácido (hidroximetil)benzhidroxámico con un haluro de tionilo, sometiendo a continuación el compuesto resultante o una sal del mismo a una reacción de ciclación intramolecular en presencia de una base para proporcionar un derivado de 6-(halometil)-1,2-benzisoxazol-3-ol representado por la fórmula general:

[Fórmula 7]

- 30 en donde X se describe como antes, o una sal del mismo, y a continuación protegiendo la posición 2 del derivado de 6-(halometil)1,2-benzisoxazol-3-ol o una sal del mismo con un grupo metilo que está sustituido con uno o más grupos fenilo opcionalmente sustituidos, o un grupo heterocíclico que contiene oxígeno opcionalmente sustituido.

6. El método de preparación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4 y 5, en donde X es un átomo de cloro o un átomo de bromo.

- 35 7. El método de preparación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5 y 6, en donde R^5 es un grupo trifenilmetilo o tetrahidro-2H-piran-2-ilo opcionalmente sustituidos.

8. El método de preparación de acuerdo con reivindicación 1, en donde el dióxido de manganeso es dióxido de manganeso activo; y una concentración de ácido sulfúrico con respecto al ácido sulfúrico y al agua es de 35-75%

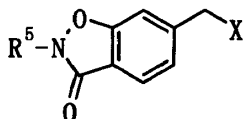
(p/p).

9. El método de preparación de acuerdo con la reivindicación 8, en donde la metil-2H-cromen-2-ona es 6-metil-2H-cromen-2-ona o 7-metil-2H-cromen-2-ona.

5

10. Un derivado 6-(halometil)-1,2-benzisoxazol-3(2H)-ona representado por la fórmula:

[Fórmula 3]



10 en donde R⁵ es un grupo metilo que está sustituido con uno o más grupos fenilo opcionalmente sustituidos, o un grupo heterocíclico que contiene oxígeno opcionalmente sustituido; y X es un átomo de halógeno.

11. Un derivado de 6-(halometil)-1,2-benzisoxazol-3(2H)-ona de acuerdo con la reivindicación 10, en donde X es un átomo de cloro o un átomo de bromo.

15

12. Un derivado de 6-(halometil)-1,2-benzisoxazol-3(2H)-ona de acuerdo con la reivindicación 10 o 11, en donde R⁵ es un grupo trifenilmetilo o tetrahidro-2H-piran-2-ilo opcionalmente sustituidos.

20

13. Un derivado de 6-(halometil)-1,2-benzisoxazol-3(2H)-ona de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 10, 11 y 12, en donde R⁵ es un grupo trifenilmetilo opcionalmente sustituido.

14. Un derivado de 6-(halometil)-1,2-benzisoxazol-3(2H)-ona de acuerdo con la reivindicación 10, en donde R⁵ es un grupo trifenilmetilo; y X es un átomo de cloro o un átomo de bromo.