

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 538 698**

51 Int. Cl.:

C07D 409/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.03.2006 E 06004552 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.05.2015 EP 1700855**

54 Título: **Un proceso para la preparación de tazaroteno**

30 Prioridad:

08.03.2005 IT MI20050357

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

23.06.2015

73 Titular/es:

**FIDIA FARMACEUTICI S.P.A. (100.0%)
Via Ponte della Fabbrica 3/A
35031 Abano Terme (PD), IT**

72 Inventor/es:

**FRIGOLI, SAMUELE;
FUGANTI, CLAUDIO;
SERRA, STEFANO;
PIZZOCARO, FRANCESCO;
BEDESCHI, ANGELO y
TUBERTINI, PAOLO**

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 538 698 T3

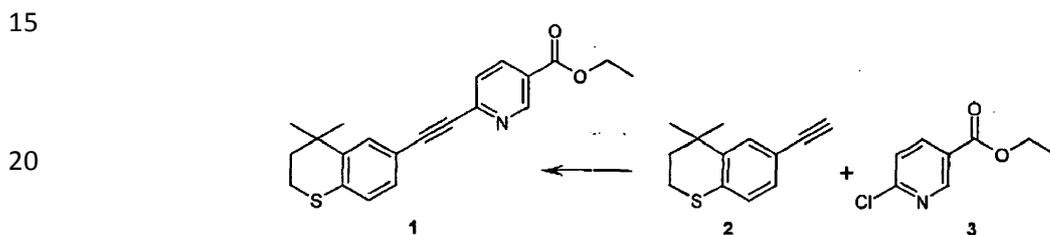
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Un proceso para la preparación de tazaroteno

5 Campo de la invención

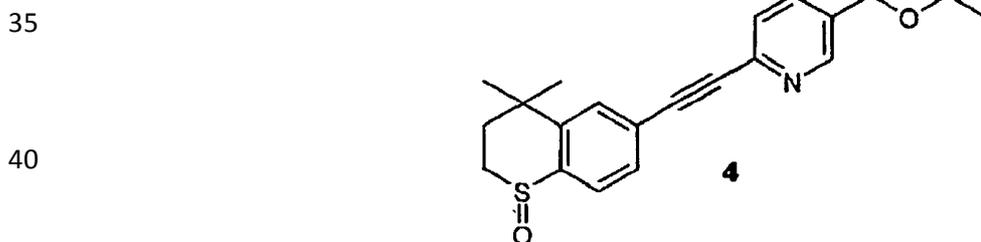
La presente invención se relaciona con un proceso nuevo y mejorado para la preparación de etil 6-[2-(4,4-dimetiltiocroman-6-il)etnil]nicotinato, tazaroteno, de la fórmula (1), un compuesto estructuralmente relacionado con los compuestos retinoicos que tienen aplicaciones terapéuticas similares en las afecciones dermatológicas. La síntesis usual del tazaroteno (EP 0 284 261 A1; 28.09.1988; EP 0 284 288 A1; US 5 023 341; US 5 089 509; US 5 659 042; US 5 717 094) involucra como productos intermedios claves el 4,4-dimetil-6-etniltrocromano (2) y el etil 6-cloronicotinato (3) los cuales contienen todos los átomos de carbono presentes en la molécula final, así como las funcionalidades requeridas para formar el enlace carbono-carbono en esta (Esquema A).



25

Esquema A

30 El proceso de la presente invención se basa en la desoxigenación del S-óxido (4), obtenible de acuerdo con diferentes procedimientos comenzando a partir de 4,4-dimetil-6-bromotrocromano-S-óxido (5).



45

Descripción de la invención

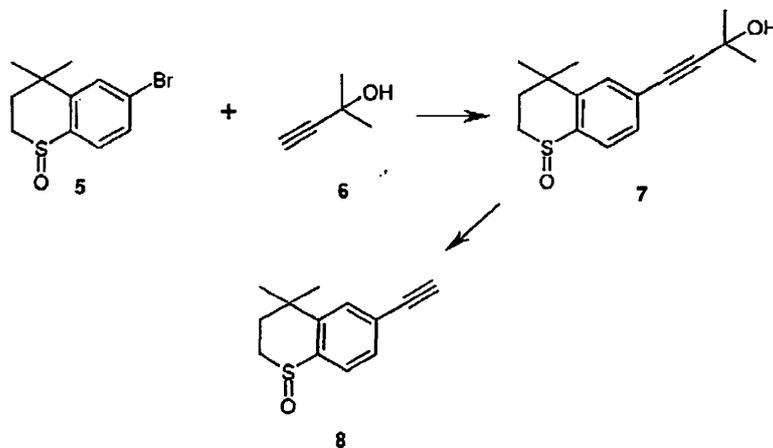
50 Las desventajas involucradas en la síntesis de 4,4-dimetil-6-etnil-trocromano (2) como un producto intermedio (Esquema A) hacen latamente deseable desarrollar procesos nuevos para la preparación del Compuesto (1) comenzando a partir de diferentes productos intermedios. La preparación del Compuesto (2) comienza con la acilación de Friedel - Crafts (cloruro de acetilo/SnCl₄ o AlCl₃) de 4,4-dimetiltrocromano para dar 4,4-dimetil-6-acetiltrocromano, el cual se deshidrata después a (2) de acuerdo con un procedimiento de múltiples etapas a baja temperatura, llevado a cabo en el mismo reactor y que consiste en el tratamiento con diisopropilamida de litio, dietil clorofosfato y diisopropilamida de litio adicional. Las bajas temperaturas requeridas implican el uso de reactores dedicados, y el uso de diisopropilamida de litio, un reactivo altamente inflamable, difícil de manejar, hace que la síntesis de (2) sea problemática,

60 Se ha descubierto ahora que el tazaroteno (1) puede prepararse más convenientemente en comparación con los procesos de la técnica anterior, mediante la desoxigenación del S-óxido (4) correspondiente, obtenido a partir de 4,4-dimetil-6-bromotrocromano-S-óxido (5) de acuerdo con dos procedimientos diferentes.

65 De acuerdo con la invención, los compuestos de partida se encuentran fácilmente disponibles y consisten de 4-bromotiofenol, 3,3-dimetil-alil bromuro, 2-metil-3-butin-2-ol y etil 6-cloronicotinato; los reactivos necesarios no son costosos y los catalizadores pueden recuperarse, las condiciones de la reacción son moderadas y no requieren ningún

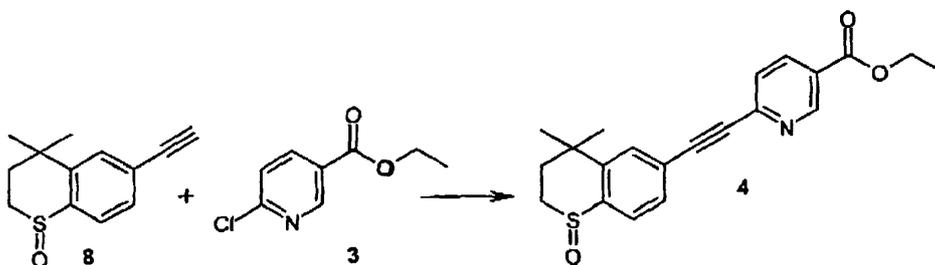
aparato específico, de manera que el proceso es ventajoso en términos de costos, comparado con los descritos anteriormente.

En un intento para preparar 4,4-dimetil-6-etiniltiocromano (**2**) de manera más conveniente que en los métodos de la técnica anterior, 4,4-dimetil-6-bromotiocromano y 2-metil-3-butin-2-ol (**6**) reaccionaron bajo condiciones convencionalmente consideradas adecuadas (Negishi, AND.; Anastasia, L. Chem. Rev. 2003, 103, 1979-2017; Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara N. Tetrahedron Lett. 1975, 50, 4467-4470) para reemplazar el átomo de bromo en el anillo aromático con la porción acetileno, pero la formación del producto deseado no fuera exitosa. Por otra parte, bajo las mismas condiciones, el 4,4-dimetil-6-bromotiocromano S-óxido (**5**) proporciona inesperadamente el aducto (**7**) con altos rendimientos. Este último se convierte fácilmente a 4,4-dimetil-6-etiniltiocromano-S-óxido (**8**) bajo condiciones básicas (**Esquema B**). El Compuesto (**8**) proporciona cuantitativamente el Producto intermedio (**2**) del **Esquema A** mediante la desoxigenación, por ejemplo con PCl_3 en *N,N*-dimetilformamida (DMF) a temperaturas en el intervalo de -25°C a -15°C .



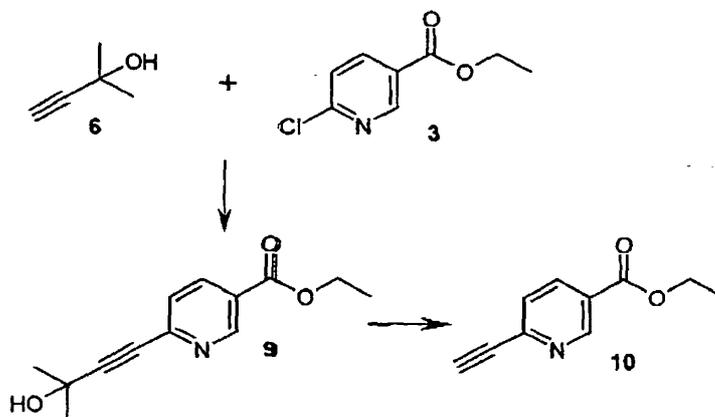
Esquema B

El proceso para la preparación de (**2**) a partir de (**8**) de acuerdo con la invención es nuevo y es *per se* una mejora sobre el procedimiento de la técnica anterior para la preparación de tazaroteno (**1**), ya que evita los problemas involucrados en la síntesis de (**2**) como se describió anteriormente. Sin embargo, se ha descubierto que, para preparar el tazaroteno (**1**), el oxígeno unido al átomo de azufre de (**8**) debe eliminarse en las etapas posteriores, como el compuesto (**8**), cuando se hace reaccionar bajo condiciones adecuadas con etil 6-cloronicotinato (**3**), proporciona S-óxido (**4**), muy cristalino que es fácilmente purificado, con altos rendimientos (**Esquema C**). Una característica inesperada, ventajosa de los proceso de la invención es claramente la alta cristalinidad impartida por la porción S-óxido no solamente al compuesto (**4**), sino a varios Productos intermedios también. Finalmente, el tazaroteno (**1**) se obtiene a partir de (**4**) mediante la desoxigenación, por ejemplo de acuerdo con el procedimiento descrito para la conversión de (**8**) a (**2**).



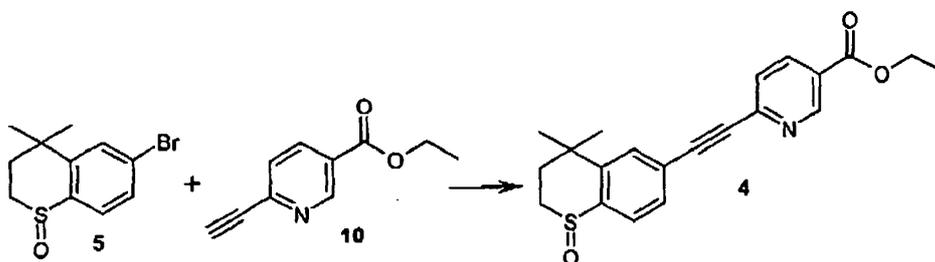
Esquema C

La facilidad de purificación del S-óxido (**4**) indujo al Solicitante a investigar otras rutas sintéticas para el tazaroteno (**1**), basadas en la condensación de etil 6-etinilpiridin-3-carboxilato (**10**) con 6-bromotiocromano S-óxido (**5**). La reacción de butinol (**6**) con el éster(**3**) bajo las condiciones reportadas anteriormente para este tipo de acoplamiento produce el aducto (**9**), que se convierte al derivado de acetileno (**10**) bajo condiciones básicas controladas (**Esquema D**):



Esquema D

Finalmente, la condensación de (**5**) con (**10**) en presencia de bis(trifenilfosfina) paladio(II) dicloruro, yoduro de cobre(I) y trietilamina en *N,N*-dimetilformamida a aproximadamente 50°C proporciona (**4**), el cual produce tazaroteno (**1**) bajo las condiciones ya descritas (**Esquema E**):



Esquema E

Con más detalle, 4,4-dimetil-6-bromotiocromano se obtiene fácilmente de acuerdo con las técnicas conocidas, a partir de productos comerciales tales como 4-bromotiofenol y 3,3-dimetilalil bromuro, después se transforma en el S-óxido (**5**) correspondiente mediante oxidación controlada de acuerdo con los procedimientos convencionales, preferentemente con un peroxiácido, tal como ácido peracético, perfónico o 3-cloroperbenzoico. La reacción se lleva a cabo en relaciones estequiométricas, a bajas temperaturas y en soluciones diluidas de ese modo con lo que se evita la formación de la sulfona; cloroalcanos tales como diclorometano o cloroformo se usan como los solventes, a temperaturas alrededor de 0°C. El Compuesto (**5**) se convierte a (**7**) mediante la reacción con 2-metil-3-butin-2-ol (**6**) en presencia de paladio sobre carbono, yoduro de cobre(I), trifenilfosfina, carbonato potásico en dimetoxietano/agua a aproximadamente 80°C (Bleicher, L.S.; Cosford, N. D.P.; Herbaut A.; McCallum; J.S.; McDonald, I.A. J. Org. Chem.1998, 63, 1109-1118), con rendimientos por encima de 80%. El aducto (**7**) se convierte a 4,4-dimetil-6-etiniltiocromano-S-óxido (**8**) de acuerdo con uno de los procesos convencionales para la desprotección de este tipo de acetilenos en condiciones de hidrólisis básica. El tratamiento preferido para obtener (**8**) a partir de (**7**) es el reflujo en tolueno con hidruro sódico en cantidades catalíticas (Havens, S.J.; Hergenrother, P.M. J. Org. Chem. 1985, 50. 1763-1765).

La conversión de (**8**) a (**2**) se lleva a cabo directamente por adición de una solución de (**8**) en *N,N*-dimetilformamida, a aproximadamente -20°C, con PCl_3 en cantidad estequiométrica (Madesclaire, M. Tetrahedron 1988, 44, 6537-6580). La mezcla de reacción se diluye después en hielo y se extrae con un solvente adecuado para producir el Compuesto (**2**). En caso de que (**8**) se convierta a (**4**), la condensación con etil 6-cloronicotinato (**3**) se lleva a cabo en presencia de bis(trifenilfosfina) palladium(II) dicloruro, yoduro de cobre(I), trietilamina en *N,N*-dimetilformamida, calentamiento a 50°C: el tazaroteno-S-óxido (**4**) se recupera con rendimiento de 80-85% como un sólido cristalino (la cristalización se lleva a

cabo en, por ejemplo, hexano/acetato de etilo). Finalmente, la desoxigenación de **(4)** a **(1)** se lleva a cabo análogamente a lo descrito anteriormente para la preparación de **(2)** a partir de **(8)**. En este caso, el tazaroteno **(1)** se recupera con rendimientos de 60-70% y se purifica mediante la cristalización a partir de hexano.

5 Etil 6-etinilpiridin-3-carboxilato **(10)** usado en la síntesis alternativa de **(4)** se obtiene a partir de **(3)** mediante la condensación con butinol **(6)** bajo condiciones similares a aquellas para la preparación de **(9)** e hidrólisis del último a **(10)**. La condensación de **(10)** con 4,4-dimetil-6-bromotiocromano-S-óxido **(6)** proporciona **(4)**, lo cual representa una síntesis alternativa para **(1)**.

10 Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente el proceso de la invención. La estructura de varios compuestos se confirmó mediante análisis elemental y el espectro de ^1H NMR registrado en solución de CDCl_3 a temperatura ambiente con a espectrómetro Bruker AC-400 (400 MHz ^1H), a menos que se indique de cualquier otra forma. Los desplazamientos químicos se basan en el tetrametilsilano como un estándar interno.

15 Ejemplo 1 Preparación de 4,4-dimetil-6-bromotiocromano-6-óxido (5)

a) 4-Bromotiofenol (12.0 g, 63.5 mmoles) disuelto en acetona (75 ml) se añade con finely hidróxido sódico sólido finamente triturado (2.54 g, 63.5 mmoles) con agitación. Cuando el hidróxido sódico se disuelve completamente, 3,3-dimetil-alil bromuro (9.46 g, 63.5 mmoles) disuelto en acetona (20 ml) se añade en forma de gotas. Después de completarse la adición, la mezcla se somete a reflujo por 1 hora 30 min, después el producto crudo de reacción se enfría y el solvente se evapora. El residuo se toma con 50 ml de agua y se extrae con éter (3 x 50 ml). La fase orgánica se lava con agua y una solución saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra por evaporación *al vacío*, obteniéndose de esta manera 19.2 g de un producto crudo el cual se purifica por cromatografía de columna (eluyente: hexano/acetato de etilo = 9:1).

20 b) El producto resultante se gotea en una suspensión de P_2O_5 (9.0 g, 63.5 mmoles) en ácido metanosulfónico (54 ml). La mezcla de reacción se agita vigorosamente por 2 horas a temperatura ambiente, después se vierte en hielo y se extrae con éter (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavan con una solución saturada de cloruro sódico, se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se concentran por evaporación *al vacío*. El producto crudo de reacción resultante se cristaliza a partir de hexano (70 ml).

30 c) El sólido separado (15.1 g, 58.5 mmoles) se disuelve en cloruro de metileno (300 ml) y la solución resultante se enfría hasta 0°C ; 75% ácido 3-cloroperbenzoico (13.8 g, 79.9 mmol) se añade en porciones pequeñas. Después de completarse la adición, la mezcla de reacción se agita por 1 hora, después se lleva hasta la temperatura ambiente manteniendo la agitación por unas 2 horas adicionales. El producto crudo de reacción se diluye después con cloruro de metileno (150 ml), se lava con una solución de piro-sulfato sódico y una solución diluida de hidrógeno carbonato sódico. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra por evaporación *al vacío*, obteniéndose de esta manera un sólido el cual se cristaliza a partir de hexano (60 ml) y acetato de etilo (40 ml) para dar el compuesto deseado **(5)** (12.5 g, rendimiento = 72%; m.p. = $120-122^\circ\text{C}$). ^1H NMR δ 1.31(3H, s), 1.45 (3H, s), 1.87 (1H, ddd, $J = 2.6, 8.4, 15.0$ Hz), 2.45 (1H, ddd, $J = 2.6, 10.5, 15.0$ Hz), 3.12 (2H, m), 7.49 (1H, dd, $J = 1.9, 8.3$ Hz), 7.58 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 7.61 (1H, d, $J = 8.3$ Hz).

40 Ejemplo 2. Preparación de 4-[(4,4-dimetil)-tiocromano-6-il]-2-metil-3-butin-2-ol-S-óxido (7)

El Producto intermedio **(5)** (7.94 g, 29.0 mmol) se disuelve en dimetoxietano (120 ml) y se añade en sucesión agua (55 ml), carbonato potásico (10.01 g, 72.45 mmol), yoduro de cobre(I) (0.22 g, 1.16 mmol), trifenilfosfina (0.60 g, 2.32 mmol) y 10% (p/p) paladio sobre carbono (0.62 g, 0.58 mmol). La mezcla de reacción se agita por 30 minutos a temperatura ambiente, después se añade 2-metil-3-butin-2-ol (7.1 ml, 72.45 mmol) y se calienta a 80°C por 5 horas. La mezcla de reacción después se enfría, se filtra a través de Celite, se diluye con agua (400 ml) y se extrae con acetato de etilo (2 x 300 ml). La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra por evaporación *al vacío*. El producto crudo de reacción resultante se purifica por cromatografía de columna (eluyente:hexano: acetato de etilo = 2:1) y se cristaliza a partir de hexano (15 ml) y acetato de etilo (45 ml) obteniéndose de esta manera 6.61 g del compuesto **(7)** (rendimiento = 83%; m.p. = $109-110^\circ\text{C}$). ^1H NMR δ 1.31 (3H, s), 1.45 (3H, s), 1.63 (6H, s), 1.87 (1H, ddd, $J = 2.3, 8.6, 14.7$ Hz), 2.45 (1H, ddd, $J = 2.3, 10.5, 14.7$ Hz), 3.12 (2H, m), 7.37 (1H, dd, $J = 1.6, 8.1$ Hz), 7.47 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.68 (1H, d, $J = 8.1$ Hz).

55 Ejemplo 3. Preparación de 4,4-dimetil-6-etiniltiocromano-S-óxido (8) a partir de (7)

El Compuesto **(7)** (32.86 g, 119.1 mmol) se disuelve en tolueno (400 ml) y se añade 60% hidruro sódico (400 mg, 16.7 mmol) en porciones pequeñas con agitación. La mezcla de reacción se calienta hasta 110°C por 1 hora, mientras se destila la mezcla de tolueno/acetona con un adaptador Claisen (200 ml). La mezcla se deja enfriar, se concentra por evaporación *al vacío*, se toma con éter (400 ml) y se lava con una solución de carbonato potásico 1M, agua y una solución saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se seca, se filtra y se concentra por evaporación *al vacío* obteniéndose de esta manera 21.7 g del producto deseado (rendimiento = 84%; m.p. = $105-107^\circ\text{C}$). ^1H NMR δ 1.32(3H, s), 1.45 (3H, s), 1.88 (1H, ddd, $J = 2.5, 8.8, 15.1$ Hz), 2.44 (1H, ddd, $J = 2.5, 10.3, 15.1$ Hz), 3.08 (1H, ddd, $J = 2.5, 8.8, 13.1$ Hz), 3.17 (1H, s), 3.19 (1H, m), 7.46 (1H, dd, $J = 1.5, 8.1$ Hz), 7.56 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 7.71 (1H, d, $J = 8.1$ Hz).

65

Ejemplo 4. Preparación de 4,4-dimetil-6-etilnicotino (2) a partir de (8)

El Compuesto **(8)** (10.0 g, 45.87 mmol) se disuelve en *N,N*-dimetilformamida (150 ml), se enfría hasta -20°C, se añade tricloruro de fósforo (4.0 ml, 45.87 mmol) y se agita por 1 hr, después el producto crudo de reacción se diluye con acetato de etilo (200 ml), se lava con una solución saturada de cloruro sódico y con agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra por evaporación *al vacío*. El sólido resultante se somete a cromatografía de columna (eluyente: hexano/acetato de etilo = 9:1) obteniéndose de esta manera 7.88 g del producto deseado (rendimiento =85%; aceite). ¹H NMR (250 MHz) δ 1.35 (6H, s), 1.95 (2H, m), 3.05 (2H, m), 3.15 (1H, s), 7.13 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.58 (1H, dd, *J* = 8.6, 2.0 Hz), 7.99 (1H, d, *J* = 2.0 Hz).

Ejemplo 5. Preparación de etil 6-[2-(4,4- dim etilthi ocroman-6-il)etnil]nicotinato S-óxido (4) a partir de (8) y (3)

El Compuesto **(3)** (21.24 g, 114.5 mmoles), trietilamina (60 ml) y **(8)**(21.7 g, 99.54 mmol) se disuelven en *N,N*-dimetilformamida (400 ml) y se añade yoduro de cobre(I) (2.37 g, 12.44 mmol) y bis(trifenilfosfina) paladio (II) dicloruro (5.93 g, 8.46 mmol), bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se calienta a 50°C con agitación por 3 horas, después se deja enfriar y el producto crudo de reacción se diluye con acetato de etilo (600 ml) y se lava con agua. Las fases acuosas se vuelven a extraer con acetato de etilo (2 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua, se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se concentran por evaporación *al vacío*. El producto crudo de reacción resultante se somete a cromatografía de columna (eluyente:hexano: acetato de etilo = 5:2), después se cristaliza a partir de hexano (90 ml) y acetato de etilo (10 ml) obteniéndose de esta manera 29.0 g del producto deseado (rendimiento =79%; m.p. = 144-146°C). ¹H NMR δ 1.34 (3H, s), 1.43 (3H, t, *J* = 7.1 Hz), 1.48 (3H, s), 1.91 (1H, ddd, *J* = 2.4, 8.9, 15.1 Hz), 2.45 (1H, ddd, *J* = 2.4, 10.1, 15.1 Hz), 3.16 (2H, m), 4.45 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 7.58 (1H, dd, *J* = 1.6, 8.1 Hz), 7.62 (1H, m), 7.71 (1H, d, *J* = 1.6 Hz), 7.78 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 8.31 (1H, dd, *J* = 2.1, 8.1 Hz), 9.23 (1H, m).

Ejemplo 6. Preparación de tazaroteno a partir de etil 4,4-dimetilnicotino-6-il)etnil]nicotinato S-óxido (4)

El Compuesto **(4)** (29.0 g, 79.0 mmol) se disuelve en *N,N*-dimetilformamida (500 ml), se enfría hasta -20°C, se añade tricloruro de fósforo (6.9 ml, 79.0 mmol) y se agita por 1 hr, después el producto crudo de reacción se diluye con acetato de etilo (400 ml), se lava con una solución saturada de cloruro sódico y agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra por evaporación *al vacío*. El sólido resultante se somete a cromatografía de columna (eluyente:hexano: acetato de etilo = 9: 1) y se cristaliza a partir de hexano (100 ml) obteniéndose de esta manera 16.4 g del producto deseado (rendimiento =59%; m.p. = 97-98°C). ¹H NMR δ 1.34 (6H, s), 1.42 (3H, t, *J* = 7.1 Hz), 1.96 (2H, m), 3.05 (2H, m), 4.42 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 7.08 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.25 (1H, dd, *J* = 1.8, 8.0 Hz), 7.55 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.62 (1H, d, *J* = 1.8 Hz), 8.26 (1H, dd, *J* = 2.1, 8.0 Hz), 9.23 (1H, d, *J* = 2.1 Hz).

Ejemplo 7. Preparación de etil 6-[(3-metil-3-hidroxi)butin-1-il]nicotinato (9) a partir de etil 6-cloronicotinato (3)

El Compuesto **(3)** (7.0 g, 37.72 mmol) se disuelve en dimetoxietano (200 ml) y se añade en sucesión agua (90 ml), carbonato potásico (20.85 g, 150.88 mmol), yoduro de cobre(I) (0.29 g, 1.5 mmoles), trifenilfosfina (0.79 g, 3.01 mmol) y 10% (p/p) paladio sobre carbono (0.80 g, 0.75 mmol). La mezcla de reacción se agita por 30 minutos a temperatura ambiente, después se añade 2-metil-3-butin-2-ol (14.7 ml, 150.88 mmol), se calienta a 80°C por 2 horas 30 minutos, después se enfría, se filtra a través de Celite, se diluye con agua (400 ml) y se extrae con acetato de etilo (2 x 300 ml). La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra por evaporación *al vacío*. El producto crudo de reacción resultante se somete a cromatografía de columna (eluyente:hexano: acetato de etilo = 9:1) obteniéndose de esta manera 6.1 g de compuesto **(9)** (rendimiento =69%; aceite). ¹H NMR δ 1.40 (3H, t, *J* = 7.1 Hz), 1.65 (6H, s), 4.40 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 7.50 (1H, dd, *J* = 0.7, 8.0 Hz), 8.20 (1H, dd, *J* = 2.1, 8.0 Hz), 9.10 (1H, dd, *J* = 0.7, 2.1 Hz).

Ejemplo 8. Preparación de etil 6-etilnicotinato (10) a partir de (9)

El Compuesto **(9)** (6.86 g, 29.44 mmol) se disuelve en tolueno (200 ml), se añade 60% de hidruro sódico (99 mg, 4.1 mmol) en porciones pequeñas con agitación, y se calienta hasta 110°C por 1 hr, mientras se destila la mezcla de tolueno/acetona con un adaptador Claisen (100 ml). La mezcla de reacción se enfría y se concentra por evaporación *al vacío*, se toma con éter (150 ml) y se lava con una solución de carbonato potásico 0.5 M. La fase acuosa se extrae con éter (2 x 70 ml), las fases orgánicas combinadas se lavan con una solución saturada de cloruro sódico, se secan, se filtran y se concentran por evaporación *al vacío*. El producto crudo de reacción resultante se somete a cromatografía de columna (eluyente: hexano/acetato de etilo = 95:5) obteniéndose de esta manera 3.73 g del producto deseado (rendimiento =72%; m.p. = 49-51°C). ¹H NMR δ 1.41 (3H, t, *J* = 7.1 Hz), 3.30 (1H, s) 4.42 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 7.54 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 8.26 (1H dd, *J* = 2.1, 8.1 Hz), 9.17 (1H, d, *J* = 2.1 Hz).

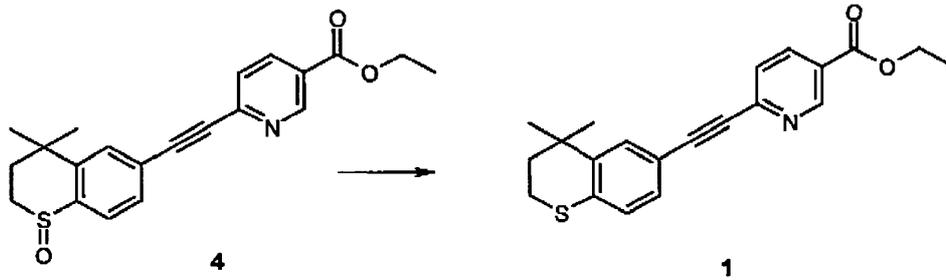
Ejemplo 9. Preparación de etil 6-[2-(4,4-dimetilnicotino-6-il)etnil]nicotinato S-óxido (4) a partir de (5) y (10)

El Compuesto (5) (5.4 g, 19.71 mmol), trietilamina (45 ml) y **(10)** (3.0 g, 17.14 mmol) se disuelven en *N,N*-dimetilformamida (45 ml), después se añade yoduro de cobre(I) (0.41 g, 2.14 mmol) y bis(trifenilfosfina) paladio (II) dicloruro (0.90 g, 1.29 mmol). La mezcla de reacción se calienta hasta 50°C con agitación por 3 horas, después se

5 enfría y el producto crudo de reacción se diluye con acetato de etilo (200 ml) y se lava con agua. Las fases acuosas se vuelven a extraer con acetato de etilo (2 x 70 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua, se secan sobre sulfato sódico, se filtran, y se concentran por evaporación *al vacío*. El producto crudo de reacción resultante se somete a cromatografía de columna (eluyente:hexano: acetato de etilo = 9:1), después se cristaliza a partir de hexano (27 ml) y acetato de etilo (3 ml) obteniéndose de esta manera 3.6 g del producto deseado (rendimiento = 57%; m.p. = 144-146°C). ¹H NMR δ 1.34 (3H, s), 1.43 (3H, t, *J* = 7.1 Hz), 1.48 (3H, s), 1.91 (1H, ddd, *J* = 2.4, 8.9, 15.1 Hz), 2.45 (1H, ddd, *J* = 2.4, 10.1, 15.1 Hz), 3.16 (2H, m), 4.45 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 7.58 (1H, dd, *J* = 1.6, 8.1 Hz), 7.62 (1H, m), 7.71 (1H, d, *J* = 1.6 Hz), 7.78 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 8.31 (1H, dd, *J* = 2.1, 8.1 Hz), 9.23 (1H, m).

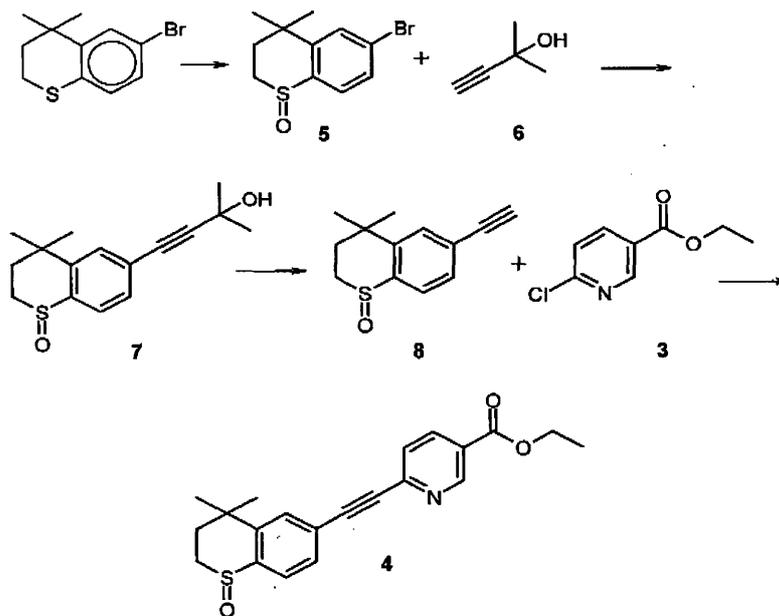
REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de etil 6-[2-(4,4-dimetiltiocroman-6-il)etinin]nicotinato (tazaroteno) de la fórmula (1), en la cual el etil 6-[2-(4,4-dimetiltiocroman-6-il)etinin]nicotinato S-óxido correspondiente de la fórmula (4) se somete a desoxigenación, de acuerdo con el Esquema más abajo:



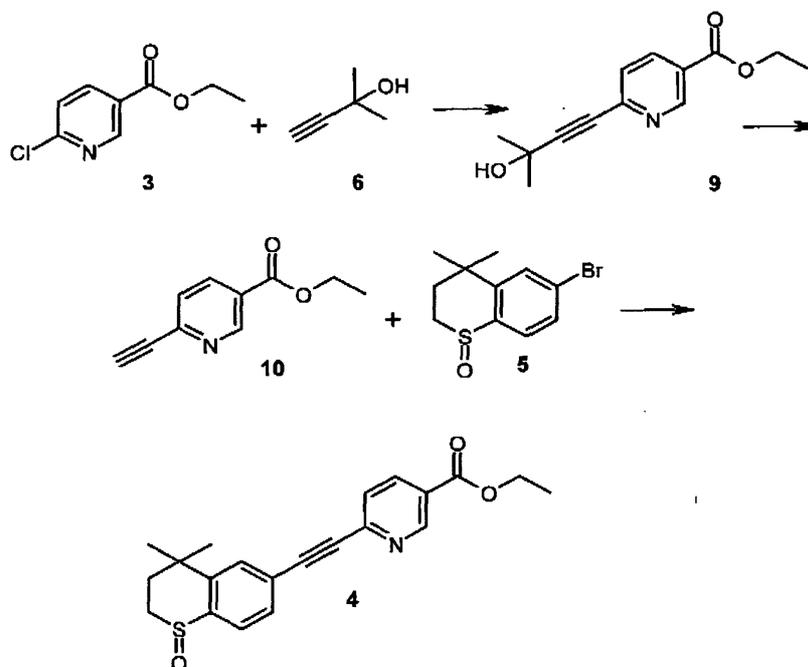
2. El proceso reivindicado en la reivindicación 1, en el cual la desoxigenación de (4) a (1) se lleva a cabo con tricloruro de fósforo en dimetilformamida.
3. El proceso reivindicado en la reivindicación 2, el cual se lleva a cabo a temperaturas en el intervalo de -25°C a 15°C.
4. Un proceso para la preparación de etil 6-[2-(4,4-dimetiltiocroman-6-il)etinin]nicotinato S-óxido (4), en el cual:

- a) 4,4-dimetil-6-bromo-tiocroman-6-ol se oxida hasta el S-óxido (5) correspondiente;
- b) 4,4-dimetil-6-bromo-tiocroman-6-ol-S-óxido (5) reacciona con 2-metil-3-butin-2-ol (6) para dar 4-[(4,4-dimetil)-tiocroman-6-il]-2-metil-3-butin-2-ol-S-óxido (7);
- c) el Compuesto (7) se desprotege a 4,4-dimetil-6-etiniltiocroman-6-ol-S-óxido (8);
- d) 4,4-dimetil-6-etiniltiocroman-6-ol-S-óxido (8) reacciona con etil 6-cloronicotinato (3); de acuerdo con el siguiente Esquema:



5. El proceso reivindicado en la reivindicación 4, en el cual la Etapa **a)** se lleva a cabo con ácidos de peroxi tales como ácido peracético, perbórmico o 3-cloroperbenzoico.
6. El proceso reivindicado en la reivindicación 4, en el cual la Etapa **b)** se lleva a cabo en dimetoxietano acuoso, en presencia de carbonato potásico, yoduro de cobre(I), trifenilfosfina y paladio sobre carbono.
7. El proceso reivindicado en la reivindicación 4, en el cual la Etapa **c)** se lleva a cabo con hidruro sódico en un solvente inerte, tal como tolueno o xileno.
8. El proceso reivindicado en la reivindicación 4, en el cual la Etapa **d)** se lleva a cabo en dimetilformamida, en presencia de trietilamina, yoduro de cobre(I) y bis(trifenilfosfina)paladio(II) dicloruro.
9. Un proceso para la preparación de etil 6-[2-(4,4-dimetiltiocroman-6-il)etnil]nicotinato S-óxido (**4**), en el cual

- a) etil 6-cloronicotinato (**3**) reacciona con 2-metil-3-butin-2-ol(**6**) para dar etil 6-[(3-metil-3-hidroxi)butin-1-il]nicotinato (**9**);
 b) el Compuesto (**9**) se desprotege a etil 6-etinilnicotinato (**10**);
 c) 4,4-dimetil-6-bromo-tiocromano-S-óxido (**5**) reacciona con etil 6-etinilnicotinato (**10**); de acuerdo con el siguiente Esquema:



10. El proceso reivindicado en la reivindicación 9, en el cual la Etapa **a)** se lleva a cabo en dimetoxietano acuoso, en presencia de carbonato potásico, yoduro de cobre(I), trifenilfosfina y paladio sobre carbono.
11. El proceso reivindicado en la reivindicación 9, en el cual la Etapa **b)** se lleva a cabo con hidruro sódico en un solvente inerte, tal como tolueno o xileno.
12. El proceso reivindicado en la reivindicación 9, en el cual la Etapa **c)** se lleva a cabo en dimetilformamida, en presencia de trietilamina, yoduro de cobre(I) y bis(trifenilfosfina)paladio(II) dicloruro.
13. Como compuestos nuevos:
- 4,4-dimetil-6-bromotiocranone-6-S-óxido (**5**);
 - 4-[(4,4-dimetil)-tiocranone-6-il]-2-metil-3-butin-2-ol-S-óxido(**7**);
 - 4,4-dimetil-6-etiniltiocranone-S-óxido (**8**);
 - etil 6-[2-(4,4-dimetiltiocranone-6-il)etnil]nicotinato S-óxido(**4**).