

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 543 376**

51 Int. Cl.:

C07D 305/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.05.2008** **E 08757494 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.04.2015** **EP 2280007**

54 Título: **El método de preparación de (3S,4S)-3-hexil-4-((R)-2-hidroxitridecil)-oxetan-2-ona y el producto de ese método**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.08.2015

73 Titular/es:

CHONGQING ZHIEN PHARMACEUTICAL CO., LTD. (50.0%)
No. 73 of attach 25 stories Keyuan 1st. Rd.
Jiulongpo District
Chongqing 400039, CN y
SICHUAN UNIVERSITY (50.0%)

72 Inventor/es:

QIN, YONG;
DENG, XIANGLIN;
ZHOU, XUAN;
YU, GUOFENG;
WANG, KE;
SONG, HAO;
WANG, XIAOLIN y
HUANG, SHAN

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 543 376 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

El método de preparación de (3S,4S)-3-hexil-4-((R)-2-hidroxitridecil)-oxetan-2-ona y el producto de ese método

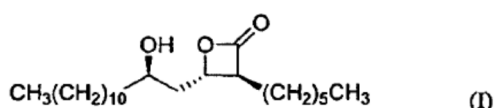
5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un método de preparación de intermedios β -lactona y los productos preparados por este método.

10 **Antecedentes de la invención**

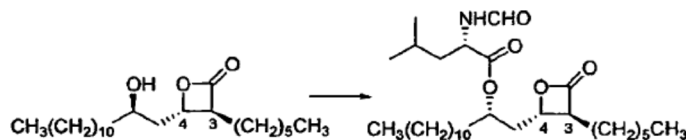
Junto con la mejora de los estándares de vida de la gente, y debido a una dieta no lo bastante razonable, el número de personas que padece obesidad ha aumentando durante años. Puesto que puede desencadenar o agravar diabetes, hígado graso y enfermedades del sistema cardiovascular, etc., la obesidad se ha convertido en una de las enfermedades serias que amenazan la salud humana. Un auxiliar para reducir peso, Orlistat, desarrollado por Roche, Suiza, es un inhibidor de lipasa gástrica y pancreática no sistémico, activo y específico con actividad larga y potente, que puede inactivar las lipasas en el aparato digestivo por unión covalente a los residuos activos de serina, bloqueando de esta manera la hidrólisis y absorción de aproximadamente el 30% de grasa en los alimentos, lo que produce pérdida de peso corporal. Los investigadores demuestran, que mientras que controla el peso a largo plazo en pacientes, este fármaco puede reducir la incidencia de hiperlipemia, hipertensión e hiperglucemia así como otras enfermedades relacionadas con la obesidad. Orlistat tiene las ventajas de poca absorción sistémica, no acumulación durante la administración repetida, baja concentración en suero, y no tolerancia, etc., mientras que sus efectos secundarios son principalmente de reacciones gastrointestinales. Como el primer auxiliar para reducir peso de venta sin receta aprobado por la Agencia de Alimentos y Fármacos de EE UU (FDA), Orlistat se ha comercializado en más de 100 países. Actualmente aproximadamente 8 millones de personas en el mundo toman Orlistat, que se clasifica como el número uno en ventas de fármacos para reducir peso en el mercado mundial. Por tanto, hay un futuro prometedor para el desarrollo de Orlistat. Actualmente, el principio activo de productos de Orlistat usado en clínica se prepara principalmente reduciendo la lipostatina natural que se usa como materia prima, pero la lipostatina natural no está fácilmente disponible de modo que Orlistat preparado por este método tiene un alto coste de producción, y los pacientes no se lo pueden permitir. Por tanto, la preparación de Orlistat por un proceso de síntesis total ayuda a reducir el coste de la medicación para los pacientes. Analizando la estructura de Orlistat, se puede ver que el intermedio β -lactona es un intermedio importante para la síntesis de Orlistat, y el producto diana Orlistat se puede hacer a partir de este intermedio a través de una reacción de Mitsunobu. Por tanto, el desarrollo de un método de preparación del intermedio β -lactona que tenga una ruta sintética corta y bajo coste, adecuado para la producción industrial, traería importante porvenir y valor económico.

El intermedio β -lactona mencionado en la presente invención es (3S,4S)-3-hexil-4-((R)-2-hidroxitridecil)-oxetan-2-ona, su estructura y fórmula representados por la fórmula (I):



40

La ecuación de reacción de preparar Orlistat a partir del intermedio β -lactona es como sigue:



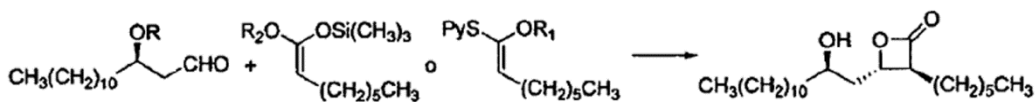
45 en donde se han marcado el sitio 3 y el sitio 4 del intermedio β -lactona.

La búsqueda bibliográfica muestra que hay principalmente tres métodos para la construcción del intermedio β -lactona: (1) construir el intermedio β -lactona mediante condensación y ciclación de alquil-aldehído con éter alqueno o sililcetena que tiene cadena lateral de hexilo en presencia de un ácido de Lewis como catalizador; (2) primero sintetizar un ácido β -hidroxílico a través de una reacción de condensación aldólica de un alquil aldehído con éster del ácido n-octanoico o mediante intermedio de lactona de seis miembros trisustituido o su análogo como intermedio clave, después sintetizar el intermedio β -lactona mediante la lactonización del ácido β -hidroxílico; y (3) construir directamente el intermedio β -lactona mediante alquilación fotocatalítica usando alqueno lactona como materia prima. Entre los tres métodos anteriores, si se compara con el método (2), el método (1) necesita menos pasos de reacción y es más favorable para reducir los costes de producción industrial teniendo por tanto ventaja de costes obvia; aunque el método (3) tiene menos pasos, necesita reactivos caros y medios de reacción específicos para la

55

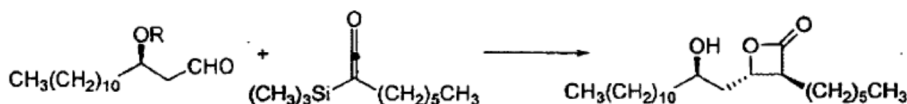
alquilación fotocatalítica, no favorable para la realización de la producción industrial. Se puede ver que actualmente el método (1) es una ruta de síntesis más favorable para reducir los costes de producción. Las rutas de síntesis de los tres métodos mencionados anteriormente son como sigue:

5



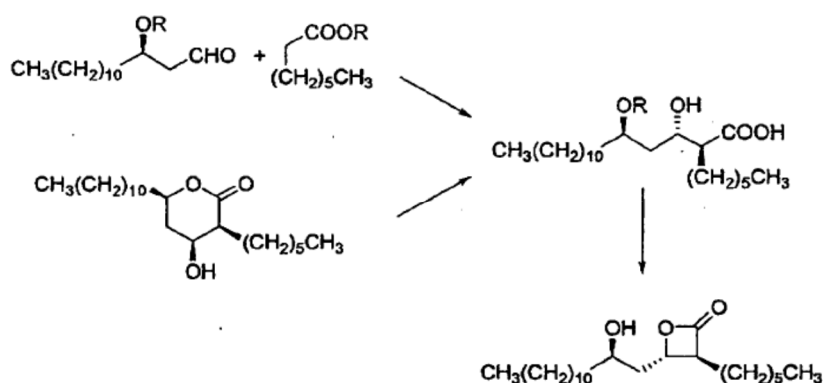
Una forma de realización del método (1)

10



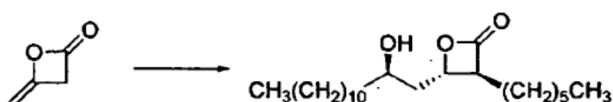
Otra forma de realización del método (1)

15



El método (2)

20

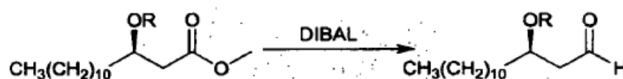


El método (3)

En los tres métodos anteriores, R representa un grupo protector de hidroxilo.

Como se ve de los principales métodos de síntesis del intermedio β-lactona mencionados anteriormente, en el método (1), el alquil-aldehído es un compuesto precursor clave para la síntesis total de Orlistat. Actualmente el método de síntesis más común de alquil-aldehído es una reacción de un paso de reducir un éster de ácido alquílico usando reactivo DIBAL a una temperatura baja de -78 para obtener el aldehído, y el grupo protector de β-hidroxilo usado en el mismo habitualmente es bencilo, tetrahidropiraniilo, tert-butildimetilsililo y similares. Sin embargo, los reactivos reductores DIBAL usados en este método son relativamente caros y la baja temperatura de reacción requerida es una condición dura, de modo que el método tiene bajo valor económico y no es adecuado para la producción a gran escala en industria. El método de construcción del intermedio β-lactona usando reactivo DIBAL es como sigue:

35



en donde, R representa un grupo protector de hidroxilo.

Yin, Jian et al., divulga en Chinese Chemical Letters, vol. 16, no. 11, 2005, pp. 1448-1450, un proceso de síntesis total de (-)-tetrahidrolipostatina por la lactonización aldólica de Mukaiyama en tándem.

5 Case-Green, Stephen et al., divulga en Synlett, no. 11, 1991, pp. 781-782, una síntesis asimétrica de (-)-tetrahidrolipostatina. La síntesis se logró a través de una reacción aldólica estereoselectiva y un complejo hierro octanoilo y (S)-3-benciloxitetradecanal que se había obtenido a través de una hidrogenación asimétrica de Noyori de 3-oxotetradecanoato de metilo seguido por descomplejación oxidativa.

10 Ma, Gil et al., divulga en Organic Letters, 8(20), 4497-4500, 2006, una síntesis concisa de orlistat (Xenical), un derivado de orlistat con dos carbonos transpuestos, y valillactona se describen que emplean el proceso en tándem de lactonización aldólica de Mukaiyama (TMAL) como el paso clave.

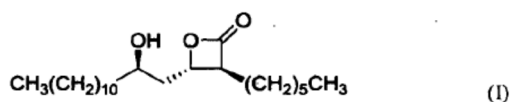
Compendio de la invención

15 Un objeto de la presente invención es proporcionar un método de preparación de un intermedio β -lactona, que es una baja expectativa para una condición de reacción y es económico y práctico, y por tanto adecuado para la producción a gran escala en la industria.

20 Otro objeto de la presente invención es proporcionar un producto preparado por el método de preparación mencionado anteriormente del intermedio β -lactona.

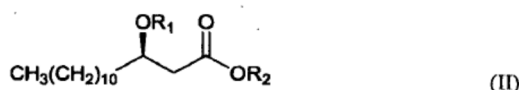
Para alcanzar los objetos anteriores, la presente invención adopta las siguientes soluciones técnicas:

25 Un método para la preparación de un compuesto representado por la fórmula (I),

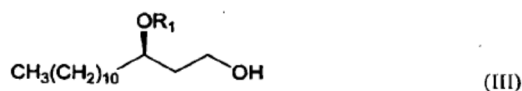


que comprende los siguientes pasos:

30 a) reducir una sustancia representada por la fórmula (II) para formar una sustancia representada por la fórmula (III) usando un reactivo de reducción,

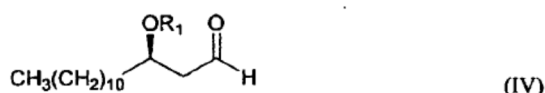


35 en donde, en la fórmula (II), R₁ representa un grupo protector de hidroxilo, y R₂ representa un grupo alquilo lineal o ramificado, saturado o insaturado,



40 en donde, R₁ en la fórmula (III), tiene el mismo significado que en la fórmula (II),

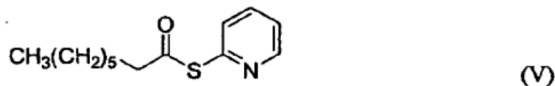
después oxidar la sustancia representada por la fórmula (III) para formar una sustancia representada por la fórmula (IV) usando un reactivo de oxidación en condiciones básicas,



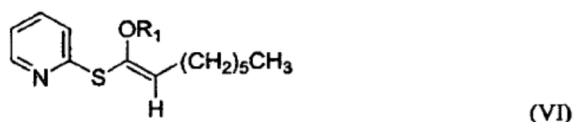
45 en donde, R₁ en la fórmula (IV), tiene el mismo significado que en la fórmula (II),

50 en donde el reactivo de reducción se selecciona del grupo que consiste en sulfuro de dimetilo-borano, sulfuro de dimetilo-borano/borohidruro de sodio, borohidruro de sodio/tricloruro de aluminio, borohidruro de sodio/yodo, borohidruro de sodio/trimetilclorosilano y borohidruro de sodio;

b) acilar ácido n-octanoico para obtener cloruro de n-octanoilo usando dicloruro de tionilo, después condensar el cloruro de n-octanoilo obtenido con 2-mercaptopiridina en condiciones básicas para formar una sustancia representada por la fórmula (V),

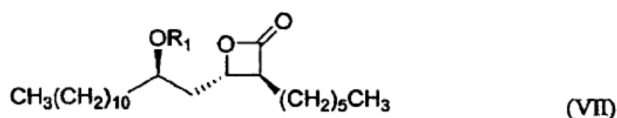


después hacer reaccionar la sustancia representada por la fórmula (V) en condiciones básicas para formar una sustancia representada por la fórmula (VI):



en donde R₁ en la fórmula (VI), tiene el mismo significado que en la fórmula (II);

15 c) hacer reaccionar la sustancia obtenida en el paso a) con la sustancia obtenida en el paso b) en condiciones catalíticas de ácido de Lewis para formar una sustancia representada por la fórmula (VII),



en donde, R₁ en la fórmula (VII), tiene el mismo significado que en la fórmula (II),

después hacer reaccionar con un ácido para formar el compuesto representado por la fórmula (I);

la secuencia del paso a) y el paso b) es alterable.

25 Las sustancias preparadas del paso a) y del paso b) son independientes entre sí, es decir, se puede realizar el paso a) primero, o el paso b) primero, o tanto el paso a) como el paso b) simultáneamente, o en otros modos de combinación.

La ilustración se hace para cada paso respectivamente a continuación:

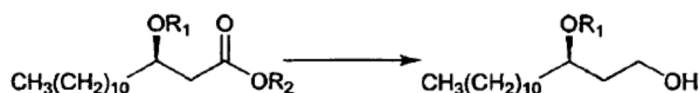
30 Paso a)

35 En la sustancia representada por la fórmula (II), R₁ representa un grupo protector de hidroxilo. La protección de hidroxilo es un medio comúnmente usado en síntesis química. Se pueden usar muchos modos para proteger grupos hidroxilo, con referencia a 'Protective Groups in Organic Synthesis', (East China University of Science and Technology Press, 1 Ed. 2004, Capítulo 2). En la presente invención, el principio de elegir un grupo protector de hidroxilo es que el grupo protector de hidroxilo sea fácil de eliminar. Por ejemplo, R₁ se puede seleccionar de tert-butildimetilsililo, bencilo y tetrahidrofurilo, preferiblemente, tert-butildimetilsililo.

40 R₂ representa un grupo alquilo lineal o ramificado, saturado o insaturado, y se puede seleccionar de grupos alquilo que tienen de 1-8 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo y similares, preferiblemente metilo.

45 Los agentes de reducción en el paso se pueden seleccionar del grupo que consiste en sulfuro de dimetilo-borano, sulfuro de dimetilo-borano/borohidruro de sodio, borohidruro de sodio/tricloruro de aluminio, borohidruro de sodio/yodo, borohidruro de sodio/trimetilclorosilano y borohidruro de sodio; preferiblemente borohidruro de sodio/tricloruro de aluminio. La reacción que usa los reactivos de reducción descritos aquí requiere unas condiciones de reacción relativamente moderadas, y se puede realizar a temperatura ambiente más que a una temperatura de -78. La ecuación de reacción es:

50



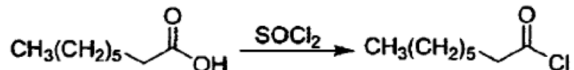
5 El reactivo de oxidación en el paso se puede seleccionar de oxidantes comúnmente usados tal como dióxido de manganeso activo, reactivo de oxidación de Swern y clorocromato de piridinio, preferiblemente clorocromato de piridinio. El reactivo de oxidación de Swern es un reactivo de oxidación moderado que consiste en dimetilsulfóxido y cloruro de oxalilo. La ecuación de reacción es:



10 La reacción de oxidación se lleva a cabo en condiciones básicas, que puede usar trietilamina, acetato de sodio, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno y diisopropiletilamina y piridina, preferiblemente trietilamina. Una mejora para esta reacción es usar gel de sílice como aditivo soporte. La investigación muestra que el uso de gel de sílice como aditivo soporte no solo acelera la reacción, sino que también permite el posterior tratamiento sencillo y fácil de manejar, que es favorable para la realización de la producción industrial y tiene significativa ventaja de coste. El solvente usado en la reacción de oxidación se selecciona de tolueno, tetrahidrofurano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, n-hexano, éter etílico y éter isopropílico, preferiblemente diclorometano. La temperatura de la reacción de oxidación está entre -78°C y 100°C, preferiblemente entre 20°C y 30°C, más preferiblemente 25°C.

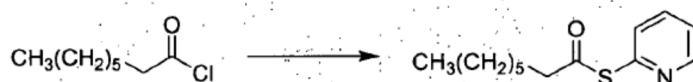
20 Paso b)

Primero, el ácido n-octanoico se acila usando dicloruro de tionilo para obtener cloruro de n-octanoilo, y la ecuación de reacción es:



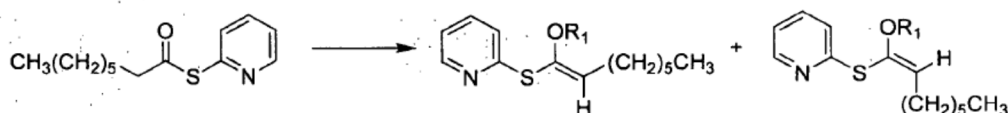
25 El solvente en esta reacción puede ser N,N-dimetilformamida.

A continuación, el cloruro de n-octanoilo se hace reaccionar con 2-mercaptopiridina en condiciones básicas, y la ecuación de reacción es:



El álcali usado en esta reacción puede ser trietilamina, y el solvente puede ser diclorometano.

35 Después se lleva a cabo la reacción siguiente en condiciones básicas:



40 en donde R₁ tiene el mismo significado que en el paso a). La reacción produce dos isómeros cis-trans. El álcali usado se selecciona del grupo que consiste en diisopropilamida de litio/N,N-dimetilformamida/trietilamina, diisopropilamida de litio/triamida hexametilfosfórica/trietilamina, diisopropilamida de litio/ triamida hexametilfosfórica, diisopropilamida de litio/trietilamina, hexametildisilazida de litio/triamida hexametilfosfórica/trietilamina, hexametildisilazida de litio/triamida hexametilfosfórica, hexametildisilazida de litio/trietilamina, hexametildisilazida de potasio/triamida hexametilfosfórica/trietilamina, hexametildisilazida de sodio/triamida hexametilfosfórica/trietilamina, y hexametildisilazida de litio/1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinona/trietilamina, preferiblemente diisopropilamida de litio/triamida triamida hexametilfosfórica/trietilamina. El solvente usado se selecciona de tolueno, benceno, tetrahidrofurano, dioxano, diclorometano y N,N-dimetilformamida, preferiblemente tetrahidrofurano. El tiempo de reacción puede ser de 10 a 120 minutos, preferiblemente de 20 a 30 minutos. La temperatura de reacción es de -

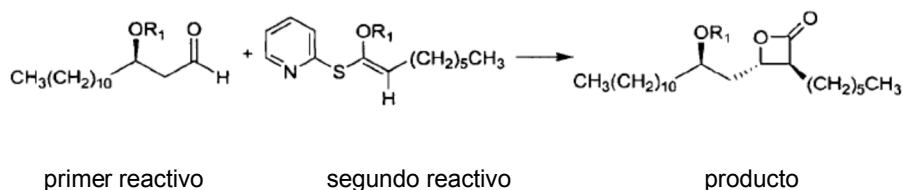
40°C a -85°C, preferiblemente de -75°C a -80°C, más preferiblemente -78°C. El rendimiento de la reacción puede ser el 91% o más. La proporción E/Z de los dos isómeros cis-trans resultantes puede ser de hasta 98:1, en donde E representa el isómero trans y Z representa el isómero cis. Los estudios conocidos mostraron que el isómero trans es más preferido que el isómero cis para producir el intermedio β-lactona.

5

Paso c)

La sustancia obtenida en el paso a) y la sustancia obtenida en el paso b) reaccionan en condiciones catalíticas de ácido de Lewis, y la ecuación de reacción es:

10



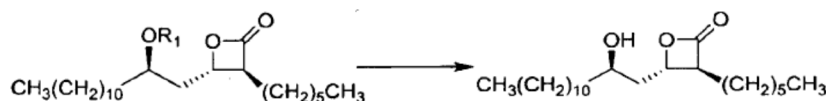
15

Se puede usar un catalizador dual que consiste en cloruro de zinc y bromuro de cobre en esta reacción, el solvente puede ser diclorometano, y la temperatura de reacción puede ser de -20°C a 30°C. El uso de bromuro de cobre, por una parte, puede permitir reaccionar con el segundo reactivo para formar un intermedio iónico de cobre, catalizando de esta manera la formación de estructura de anillo del intermedio β-lactona; por otra parte, puede consumir el exceso del segundo reactivo de modo que simplifica mucho el proceso de purificación. El paso posterior se puede llevar a cabo sin ninguna columna de cromatografía después de la reacción. Los isómeros no deseados del producto representado en la ecuación de reacción también se producen en esta reacción, y la cantidad de los isómeros no deseados es menor de un octavo del producto como se representa en la reacción.

20

25

A continuación, la reacción con ácido elimina el grupo protector R1, y la ecuación de reacción es:



30

El ácido usado en esta reacción puede ser ácido fluorhídrico, preferiblemente ácido fluorhídrico con una concentración del 35 al 45%, más preferiblemente ácido fluorhídrico con una concentración del 40%. El solvente usado puede ser acetonitrilo.

35

Después de completar la reacción, se puede llevar a cabo la recristalización para separar y preparar un intermedio β-lactona ópticamente puro. El solvente usado para la recristalización se selecciona de n-hexano, n-pentano, éter de petróleo, éter etílico y etanol, y la mezcla de éter de petróleo y éter etílico es preferida. La pureza del intermedio β-lactona aislado de la recristalización es más del 99,7%, y la pureza del diastereómero es más del 99,9%.

40

La presente invención también divulga un intermedio β-lactona preparado mediante el método anteriormente mencionado.

45

Comparado con el estado de la técnica, el método para la preparación del intermedio β-lactona descrito en la presente invención no necesita condiciones fuertes y es económico y práctico. La purificación y separación de los intermedios no son necesarias en el proceso de reacción entero, y después de los tres pasos de reacción, el rendimiento del producto diana intermedio β-lactona puede alcanzar más del 30%, por tanto favorable para la producción industrial en masa. En los métodos de preparación de la presente invención, el proceso de reducción del paso a) no se lleva a cabo en condiciones fuertes de la temperatura de -78°C, y tiene un tiempo de reacción relativamente corto así como un bajo precio de los reactivos de reducción; y el reactivo de oxidación usado en el proceso de oxidación tampoco es caro. El paso b) usa ácido n-octanoico como materia prima, no necesita tratamiento de cromatografía en columna hasta producir la generación del compuesto de fórmula (VI), que aumenta mucho la eficacia de la preparación y favorece la realización de la producción industrial.

50

Modos específicos para llevar a cabo la invención

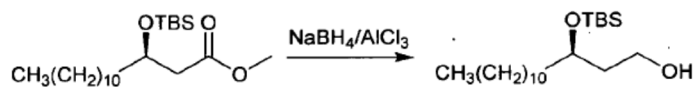
La solución técnica de la presente invención se ilustra adicionalmente a modo de ejemplos.

55

Ejemplo 1

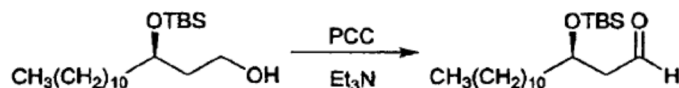
Paso a)

Para la preparación de (R)-3-tert-butildimetilsilanoxitetradecanol, la ecuación de reacción es:



5 en donde TBS representa tert-butildimetilsililo. Se disolvieron 380,1 g (0,95 mol) de éster metílico del ácido (R)-3-tert-butildimetilsilanoxitetradecanoico en 1,5 l de diclorometano y se agitó a temperatura ambiente, seguido por añadir 58,8 g (1,55 mol) de borohidruro de sodio. Se añadieron lentamente 77,5 g (0,58 mol) de tricloruro de aluminio en condiciones de un baño de hielo, y después se siguió la reacción en un baño de hielo. Después de 0,5 h, la temperatura se controló entre 5 y 20°C, y se dejó caer aproximadamente 1,0 l de ácido clorhídrico (0,5 mol/l) hasta la neutralidad. La solución de reacción se extrajo a su vez mediante éter de petróleo (2 × 1,0 l, lo que significa usar 1,0 l para extraer dos veces) y agua (2 × 1,0 l), y la fase acuosa combinada se extrajo mediante éter de petróleo (3 × 0,7 l). Las fases orgánicas se combinaron y secaron mediante sulfato de sodio anhidrido y se filtraron. La evaporación al vacío del solvente dio 347,9 g de producto de aceite amarillo claro. El rendimiento es del 98,5%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3,88-3,94 (m, 1H), 3,81-3,87 (m, 1H), 3,66-3,75 (m, 1H), 2,49 (t, J= 5,2 Hz, 1H), 1,79-1,85 (m, 1H), 1,60-1,68 (m, 1H), 1,51-1,53 (m, 2H), 1,25-1,30 (m, 18H), 0,90 (s, 9H), 0,88 (t, J= 6,8 Hz, 3H), 0,09 (s, 3H), 0,08 (s, 3H) ppm.

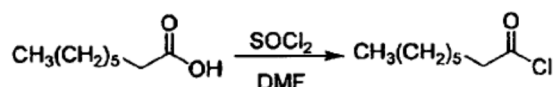
Lo siguiente es la preparación de aldehído (R)-3-tert-butildimetilsilanoxitetradecílico. La ecuación de reacción es:



20 Se disolvieron 375,0 g (1,74 mol) de clorocromato de piridinio en 0,9 l de diclorometano y se añadieron 346,9 g de gel de sílice de malla 300-400. Después de agitar durante 10 minutos a temperatura ambiente, se añadieron 13,9 ml (0,10 mol) de trietilamina. A continuación se añadió la solución de 346,9 g (1,00 mol) de (R)-3-tert-butildimetilsilanoxitetradecanol en diclorometano gota a gota a la solución de reacción en 10 minutos, y después se agitó para reaccionar durante 5 horas. Se añadieron 0,9 l de éter de petróleo a la solución de reacción y se agitó durante otros 15 minutos, se filtró y se lavó mediante éter de petróleo (4 × 0,7 l). La evaporación al vacío del filtrado dio 340,0 g de aceite marrón, que es aldehído (R)-3-tert-butildimetilsilanoxitetradecílico, rindiendo el 77,8%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,81 (s, 1H), 4,10-4,20 (m, 1H), 2,51 (dd, J = 5,6, 2,4 Hz, 2H), 1,47-1,55 (m, 2H), 1,26-1,30 (m, 18H), 0,88 (s, 9H), 0,88 (t, J= 3,6 Hz, 3H), 0,07 (s, 3H), 0,06 (s, 3H) ppm.

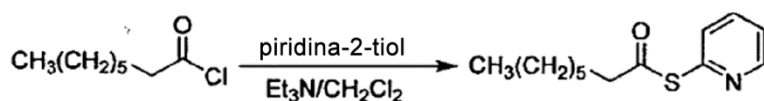
Paso b)

Para la preparación del cloruro de n-octanoilo, la ecuación de reacción es:



40 Se mezclaron 912,0 g (6,34 mol) de ácido n-octanoico y 640 ml (8,89 mol) de dicloruro de tionilo a temperatura ambiente, se generó mucho gas y la solución de reacción se agitó hasta que el gas no aumentó más. A continuación se añadieron 5 ml de N,N-dimetilformamida, y después de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, la solución se calentó a reflujo. Después de someter a reflujo durante 4 horas, eliminar el exceso de dicloruro de tionilo al vacío por evaporación, y recoger la fracción de destilación al vacío de 68 a 70°C/0,096 mPa, obteniéndose 914,0 g de un aceite amarillo claro de cloruro de n-octanoilo, con un rendimiento del 88,8%.

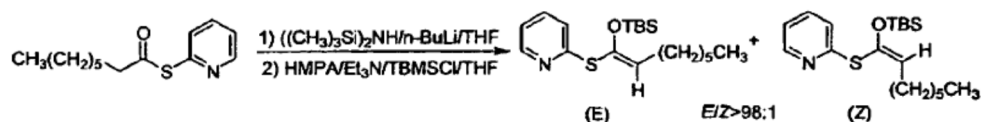
45 A continuación la preparación de la sustancia representada por la fórmula (V), la ecuación de reacción es:



50 Se disolvieron 500,0 g (4,50 mol) de 2-mercaptopiridina y 700,0 ml (5,03 mol) de trietilamina en 4,0 l de diclorometano. Se añadieron lentamente 753,5 ml (4,41 mol) de cloruro de n-octanoilo en un baño de hielo y después la reacción se siguió a temperatura ambiente. Después de 0,5 horas, se añadieron 3,0 l de agua para extinguir la reacción, la fase orgánica se separó y extrajo mediante Na₂CO₃ al 10% (3 × 2,0 l) y salmuera saturada (2

× 2,0 l) respectivamente. Las fases orgánicas se combinaron y secaron mediante sulfato de sodio anhídrido y se filtraron. La evaporación al vacío del solvente produjo aceite marrón-rojo, y el aceite se disolvió en 5,6 l de acetato de etilo y se lavó mediante K₂CO₃ al 10% (2 × 2,0 l), agua (2 × 2,0 l) y salmuera saturada (2 × 2,0 l). La fase orgánica se agitó con 250,0 g de sulfato de sodio anhídrido y 50,0 g de carbón activado para secar y decolorar durante la noche. Para filtrar y recoger el filtrado, y por evaporación al vacío dio 1053,0 g de aceite marrón-rojo, la sustancia representado por la fórmula (V), rindiendo el 100%.

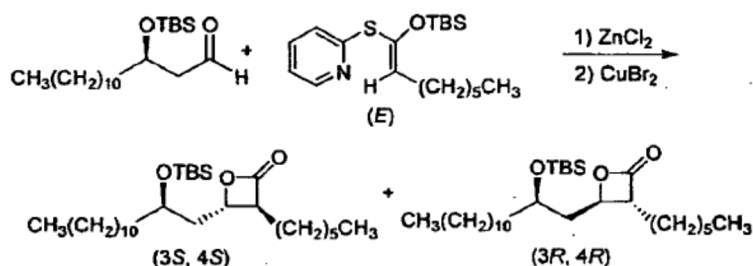
A continuación, para la preparación de la sustancia representada por la fórmula (VI), la ecuación de reacción es:



Se disolvieron 230,3 ml (1,10 mol) de (Me₃Si)₂NH en 400 ml de tetrahidrofurano y se enfrió a -10°C con agitación. Se añadieron lentamente 405,1 ml (1,01 mol) de n-butil litio en la solución en aproximadamente 30 minutos, y después se añadieron 50 ml de tetrahidrofurano. Después de 1 hora de reacción a 0°C, la solución de reacción se enfrió a -78°C, y se añadieron rápidamente a su vez 353,5 ml (2,53 mol) de trietilamina, 440,0 ml (2,53 mol) de triamida hexametilfosfórica y 100 ml de t-butil dimetil diclorosilano (165,3 g, 1,1 mol) en tetrahidrofurano, cada uno durante aproximadamente 15 minutos. Se disolvieron 200,0 g (0,84 mol) de la sustancia de fórmula (V) en 100 ml de tetrahidrofurano, se enfrió a -78°C y se dejó caer en la solución anterior en 30 a 40 minutos. La reacción se siguió durante 20 a 30 minutos a -78°C. Después de añadir 1,5 l de éter de petróleo, la solución se subió a temperatura ambiente, se añadieron 500 ml de agua para extinguir la reacción y separar la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo mediante éter de petróleo (3 × 500 ml), y las fases orgánicas se combinaron y secaron mediante sulfato de sodio anhídrido. La filtración y evaporación al vacío produjeron 270,5 g de aceite marrón, el producto de la ecuación en el lado derecho, con un rendimiento del 91,2%, y E/Z>98:1. Para el producto, ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,14-7,43 (m, 4H), 5,28 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 2,14-2,26 (m, 2H), 1,29-1,41 (m, 8H), 0,88 (s, 9H), 0,80-0,94 (m, 3H), 0,09 (s, 3H), 0,04 (s, 3H) ppm.

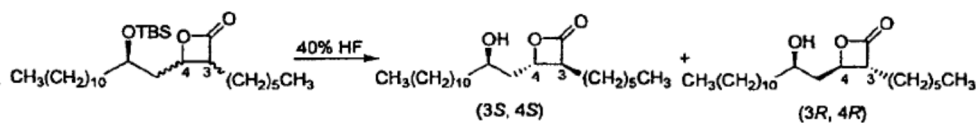
Paso c)

Para la preparación de la sustancia representada por la fórmula (VII), la ecuación de reacción es:



Se disolvieron 12,0 g (35,06 mmol) de la sustancia obtenida del paso a), 13,5 g (38,5 mmol) de la sustancia obtenida del paso b) y 14,5 g (106,4 mmol) de cloruro de zinc anhídrido en 160 ml de diclorometano y se agitó a temperatura ambiente. Después de 61 horas de reacción, se añadieron 60 ml de tampón dihidrogenofosfato de sodio/hidrogenofosfato disódico (pH=7) y se agitó durante 30 minutos. Se usó gel de sílice para ayudar en la filtración y la torta filtrada se lavó mediante 150 ml de diclorometano. El filtrado se extrajo con agua (2 × 250 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron mediante sulfato de sodio anhídrido y se concentraron a un aceite marrón-amarillo, el aceite se disolvió en 100 ml de diclorometano y se añadieron 10,2 g (45,9 mmol) de bromuro de cobre. Después de agitar durante 2 horas, a solución de reacción se concentró a un líquido viscoso verde oscuro. Este líquido viscoso se disolvió en 50 ml de éter de petróleo y se filtró con ayuda de gel de sílice de malla 200 a 300. La torta filtrada se lavó con solventes mezclas de éter de petróleo/acetato de etilo = 50/1 y el filtrado se extrajo a su vez mediante carbonato de potasio al 10% (2 × 100 ml), agua (2 × 100 ml) y salmuera saturada (2 × 100 ml). Las fases orgánicas se combinaron y secaron mediante sulfato de sodio anhídrido y la evaporación al vacío dio un líquido oleaginoso amarillo transparente, es decir, el producto crudo en el que la proporción de diastereoisómeros era 8:1.

La ecuación de reacción para preparar el intermedio β-lactona ópticamente puro es:



El producto crudo obtenido del último paso se disolvió en 100 ml de acetonitrilo y se añadieron 25 ml de solución de ácido fluorhídrico al 40%. La reacción se dejó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron 500 ml de éter de petróleo y la solución de reacción se extrajo a su vez mediante agua (3×100 ml) y bicarbonato de sodio saturado (2×100 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada hasta que fue neutra y después las fases orgánicas combinadas se secaron mediante sulfato de sodio anhidrido. La filtración y evaporación al vacío dio un aceite amarillo-marrón y este aceite se recrystalizó usando 40 ml de éter de petróleo para producir un sólido amarillo. El sólido amarillo obtenido se recrystalizó mediante éter de petróleo, mezcla de éter de petróleo/éter etílico o n-hexano, n-pentano y solvente mezcla n-pentano/éter etílico para obtener 4,4 g de cristal acicular del intermedio β-lactona (3S, 4S), con un rendimiento del 35,7%. $[\alpha]_D^{20} = -41^\circ$ (c 0,4, CHCl_3); el análisis por HPLC de fase reversa de dicho cristal mostró una pureza química de más del 99,7% (condiciones cromatográficas; columna C_{18} ; fase móvil agua:metanol = 90:10; velocidad de flujo 1,0 ml/min; 210 nm; $t_R = 11,7$ min): más de dos tipos de HPLC quiral dio una pureza de diastereoisómeros de más del 99,9% (condiciones cromatográficas: columna AS-H; fase móvil isopropanol:hexano = 2:98; velocidad de flujo 1,0 ml/min; 210 nm; $t_1 = 8,1$ min; $t_2 = 9,8$ min; o columna AD-H; fase móvil isopropanol:hexano = 5:95; velocidad de flujo 1,0 ml/min; 210 nm; $t_1 = 6,9$ min; $t_2 = 6,3$ min; en donde t_1 es el tiempo de retención del intermedio (3S,4S)-β-lactona y t_2 es el tiempo de retención del intermedio (3R,4R)-β-lactona). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4,48-4,53 (m, 1H), 3,80-3,82 (m, 1H), 3,24-3,28 (m, 1H), 1,73-1,95 (m, 4H), 1,26-1,50 (m, 28H), 0,86-0,90 (m, 6H) ppm.

Durante la realización del paso a), la invención evaluó reactivos de reducción y reactivos de oxidación, que se muestran en la tabla 1 y la tabla 2.

Tabla 1: Elección de agentes de reducción

Reactivos de reducción	Solvente	Condiciones de reacción	Rendimiento o resultados de la reacción
hidruro de litio y aluminio	tetrahidrofurano	temperatura ambiente	menos producto diana (menos del 10%), principalmente diol después de eliminar TBS
	éter etílico	temperatura ambiente	
	tolueno	temperatura ambiente	
	n-hexano	temperatura ambiente	
	éter dimetílico de etilenglicol	temperatura ambiente	
	éster isopropílico	temperatura ambiente	
sulfuro de dimetilo-borano	tetrahidrofurano	protección de N_2 /temperatura ambiente	59%
	n-hexano	protección de N_2 /temperatura ambiente	93%
sulfuro de dimetilo-borano/borohidruro de sodio	tetrahidrofurano	protección de N_2 /temperatura ambiente	63%
borohidruro de sodio/tricloruro de aluminio	éter dimetílico de etilenglicol	temperatura ambiente	98,46%
borohidruro de sodio/yodo	tetrahidrofurano	temperatura ambiente	menos del 5%
borohidruro de sodio/trimetilclorosilano	tetrahidrofurano	temperatura ambiente-reflujo	menos del 5%
borohidruro de sodio	PEG-400	temperatura ambiente-reflujo	menos del 5%
borohidruro de sodio	tert-butanol:metanol = 5:1	temperatura ambiente-reflujo	menos del 5%

Tabla 2: Elección de reactivos de oxidación

Reactivos de oxidación	Solvente	Condiciones de reacción	Rendimiento o resultados de la reacción
dióxido de manganeso activo	tolueno	temperatura ambiente-reflujo	Menos producto diana (menos del 10%), la mayoría de la materia prima permaneció
	diclorometano	temperatura ambiente-reflujo	Menos producto diana (menos del 10%), la mayoría de la materia prima permaneció
	n-hexano	temperatura ambiente-reflujo	45%
reactivos de oxidación de Dess-Martin	diclorometano	temperatura ambiente	80%
reactivo de oxidación de Swern	diclorometano	-78°C	57%
		-60°C	45%
		-45°C	20%
		-20°C	Casi nada de producto diana
clorocromato de piridinio (PCC)	n-hexano	temperatura ambiente	Menos producto diana (menos del 10%), la mayoría de la materia prima permaneció
	tolueno	temperatura ambiente	Menos producto diana (menos del 10%), la mayoría de la materia prima permaneció
	diclorometano	temperatura ambiente	70%
	diclorometano	gel de sílice/trietilamina	77,80%
	diclorometano	gel de sílice/piridina	74%
	diclorometano	gel de sílice/acetato de sodio	72%

Durante la realización del paso b), la invención evaluó condiciones de reacción, que se muestra en la tabla 3.

5

Tabla 3: Elección de las condiciones de reacción

Sistema alcalino	Grupo de protección	Solvente	Condiciones de reacción	Rendimiento o resultados de la reacción	
diisopropilamida de litio/triamida hexametilfosfórica/trietilamina	trimetilsililo	tolueno	tiempo de reacción: 30 min, temperatura: -78°C	La mayoría del intermedio sin reaccionar, menos producto diana (menos del 15%)	
		dioxano			
		benceno			
		diclorometano			
		N,N-dimetilformamida			
	tetrahidrofurano				
	t-butildimetilsililo	tolueno	tiempo de reacción: 30 min, temperatura: -78°C	72,0%	
		dioxano		menos producto diana (menos del 15%), principalmente ácido n-octanoico tras eliminar el grupo activado 2-mercaptopiridina	
		benceno			
		diclorometano		91,2%	
		N,N-dimetilformamida			
		tetrahidrofurano		tiempo de reacción: 25 min, temperatura: -78°C	91,8%
		tetrahidrofurano		tiempo de reacción: 30 min, temperatura: -60°C	45,2%
		tetrahidrofurano		tiempo de reacción: 30 min, temperatura: -40°C	25,7%
tetrahidrofurano		tiempo de reacción: 1 h, temperatura: -78°C		80,6	
tetrahidrofurano	tiempo de reacción: 2 h, temperatura: -78°C	67,7%			

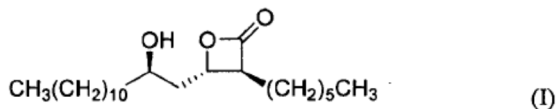
Tabla 3 (continuación): Elección de las condiciones de reacción

Sistema alcalino	Grupo de protección	Solvente	Condiciones de reacción	Rendimiento o resultados de la reacción
hexametildisilazida de litio/trietilamina	t-butildimetilsililo	tetrahidrofurano	tiempo de reacción: 30 min, temperatura de reacción: -78°C	35,0%
hexametildisilazida de potasio/ triamida hexametilfosfórica/trietilamina	t-butildimetilsililo	tetrahidrofurano		menos del 15%
hexametildisilazida de sodio/triamida hexametilfosfórica/trietilamina	t-butildimetilsililo	tetrahidrofurano		menos del 15%
hexametildisilazida de litio/1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinona/trietilamina	t-butildimetilsililo	tetrahidrofurano		75,3%
diisopropilamida de litio/N,N-dimetilformamida/trietilamina	t-butildimetilsililo	tetrahidrofurano		menos del 15%
diisopropilamida de litio/triamida hexametilfosfórica/trietilamina	t-butildimetilsililo	tetrahidrofurano		menos del 15%
diisopropilamida de litio/triamida hexametilfosfórica	t-butildimetilsililo	tetrahidrofurano		menos del 15%
diisopropilamida de litio/trietilamina	t-butildimetilsililo	tetrahidrofurano		menos del 15%

5 Las mencionadas anteriormente son formas de realización preferidas de la presente invención. Los expertos en la materia deben entender que se podrían hacer numerosas variaciones y modificaciones sin separarse de las reivindicaciones de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Un método de preparación para un compuesto representado por la fórmula (I),

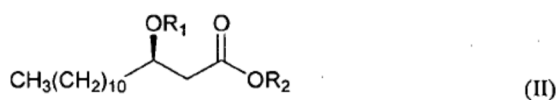


5

que comprende los pasos:

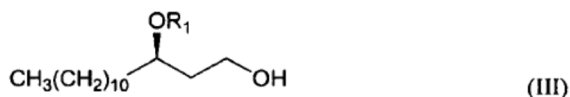
- a) reducir una sustancia representada por la fórmula (II) para obtener una sustancia representada por la fórmula (III) usando un agente de reducción,

10



en donde, en la fórmula (II), R₁ representa un grupo protector de hidroxilo, y R₂ representa una grupo alquilo saturado lineal o ramificado,

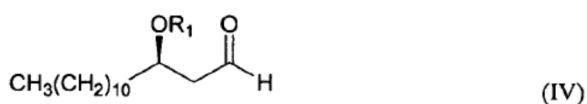
15



en donde R₁ en la fórmula (III) tiene el mismo significado que en la fórmula (II),

20

a continuación, oxidar la sustancia representada por la fórmula (III) para formar una sustancia representada por la fórmula (IV) usando un reactivo de oxidación en condiciones básicas,



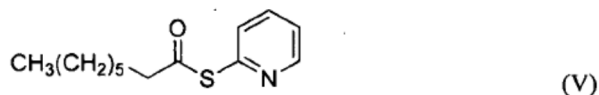
25

en donde R₁ en la fórmula (IV) tiene el mismo significado que en la fórmula (II),

el reactivo de reducción se selecciona del grupo que consiste en sulfuro de dimetilo-borano, sulfuro de dimetilo-borano/borohidruro de sodio, borohidruro de sodio/tricloruro de aluminio, borohidruro de sodio/yodo, borohidruro de sodio/trimetilclorosilano y borohidruro de sodio;

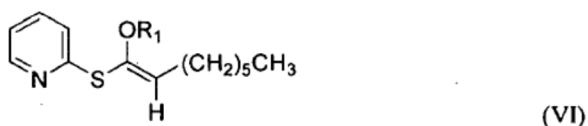
30

b) acilar ácido n-octanoico para obtener cloruro de n-octanoilo usando dicloruro de tionilo, y después condensar el cloruro de n-octanoilo obtenido con 2-mercaptopiridina en condiciones básicas para formar una sustancia representada por la fórmula (V),



35

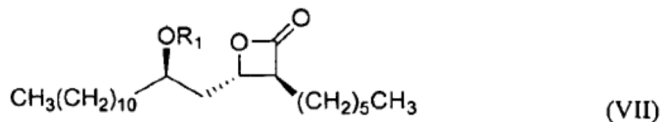
a continuación, la sustancia representada por la fórmula (V) se convierte a una sustancia representada por la fórmula (VI) en condiciones básicas:



en donde R_1 en la fórmula (VI) tiene el mismo significado que en la fórmula (II);

c) hacer reaccionar la sustancia obtenida en el paso a) con la sustancia obtenida en el paso b) en condiciones catalíticas de ácido de Lewis para formar una sustancia representada por la fórmula (VII),

5



en donde R_1 en la fórmula (VII) tiene el mismo significado que en la fórmula (II),

10 a continuación, hacer reaccionar con un ácido para obtener el compuesto representado por la fórmula (I);

en donde, la secuencia del paso a) y el paso b) es alterable.

15

2. El método de preparación de la reivindicación 1 que, después del paso c), comprende además:

d) recrystalizar para separar el compuesto representado por la fórmula (I), en particular en donde un solvente seleccionado de n-hexano, n-pentano, éter de petróleo, éter etílico y etanol, preferiblemente una mezcla de éter de petróleo y etílico, se usa para la recrystalización.

20

3. El método de preparación de la reivindicación 1, en donde R_1 se selecciona de tert-butildimetilsililo, bencilo y tetrahydrofurilo, preferiblemente, tert-butildimetilsililo.

25

4. El método de preparación de la reivindicación 1, en donde R_2 es un grupo alquilo que tiene 1-8 átomos de carbono, preferiblemente metilo.

30

5. El método de preparación de la reivindicación 1, en donde el reactivo de reducción en el paso a) es borohidruro de sodio/tricloruro de aluminio.

6. El método de preparación de la reivindicación 1, en donde el reactivo de oxidación en el paso a) se selecciona de dióxido de manganeso activo, reactivo de oxidación de Swern y clorocromato de piridinio, preferiblemente, clorocromato de piridinio.

35

7. El método de preparación de la reivindicación 1, en donde un álcali usado en condiciones básicas en el paso a) se selecciona de trietilamina, acetato de sodio, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno y diisopropilamina y piridina, preferiblemente trietilamina.

40

8. El método de preparación de la reivindicación 1, en donde, cuando la sustancia representada por la fórmula (III) se oxida por el reactivo de oxidación para formar la sustancia representada por la fórmula (IV) en el paso a), se usa un gel de sílice como aditivo soporte, en particular, en donde, cuando la sustancia representada por la fórmula (III) se oxida por el reactivo de oxidación para formar la sustancia representada por la fórmula (IV) en el paso a), se usa un solvente seleccionado de tolueno, tetrahydrofurano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, n-hexano, éter etílico y éter isopropílico, preferiblemente, diclorometano.

45

9. El método de preparación de la reivindicación 8, en donde, cuando la sustancia representada por la fórmula (III) se oxida por el reactivo de oxidación para formar la sustancia representada por la fórmula (IV) en el paso a), se usa una temperatura de -78°C a 100°C , más preferiblemente de 20°C a 30°C , más preferiblemente de 25°C .

50

10. El método de preparación de la reivindicación 1, en donde, cuando el ácido n-octanoico se acila por dicloruro de tionilo para formar cloruro de n-octanoilo en el paso b), N,N-dimetilformamida se usa como solvente.

55

11. El método de preparación de la reivindicación 1, en donde, cuando el cloruro de n-octanoilo condensado con 2-mercaptopiridina en condiciones básicas para obtener la sustancia representada por la fórmula (V) en el paso b), se usa trietilamina como álcali y se usa diclorometano como solvente.

60

12. El método de preparación de la reivindicación 1, en donde, cuando la sustancia representada por la fórmula (V) se convierte a la sustancia representada por la fórmula (VI) en condiciones básicas en el paso b), se usa un álcali seleccionado de los grupos que consisten en diisopropilamida de litio/N,N-dimetilformamida/trietilamina, diisopropilamida de litio/triamida hexametilfosfórica/trietilamina, diisopropilamida de litio/triamida hexametilfosfórica, diisopropilamida de litio/trietilamina, hexametildisilazida de litio/triamida hexametilfosfórica/trietilamina, hexametildisilazida de litio/triamida hexametilfosfórica, hexametildisilazida de

- litio/trietilamina, hexametildisilazida de potasio/triamida hexametilfosfórica/trietilamina, hexametildisilazida de sodio/triamida hexametilfosfórica/trietilamina y hexametildisilazida de litio/1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinona/trietilamina, preferiblemente, diisopropilamida de litio/triamida hexametilfosfórica/trietilamina, en particular, en donde, cuando la sustancia representada por la fórmula (V) se convierte a la sustancia representada por la fórmula (VI) en condiciones básicas en el paso b), se usa un solvente seleccionado de tolueno, benceno, tetrahidrofurano, dioxano, diclorometano y N,N-dimetilformamida, preferiblemente, tetrahidrofurano.
- 5
13. El método de preparación de la reivindicación 12, en donde, cuando la sustancia representada por la fórmula (V) se convierte a la sustancia representada por la fórmula (VI) en condiciones básicas en el paso b), se usa un tiempo de reacción de 10 minutos a 120 minutos, preferiblemente de 20 minutos a 30 minutos, en particular, en donde, cuando la sustancia representada por la fórmula (V) se convierte a la sustancia representada por la fórmula (VI) en condiciones básicas en el paso b), se usa una temperatura de reacción de -40°C a -85°C, preferiblemente de -75°C a -80°C, más preferiblemente -78°C.
- 10
14. El método de preparación de la reivindicación 1, en donde se usa un catalizador dual en la reacción para producir la sustancia representada por la fórmula (VII) en el paso c), en donde el catalizador dual es cloruro de zinc y bromuro de cobre, en particular, en donde durante la reacción para producir la sustancia representada por la fórmula (VII) en el paso c), se usa diclorometano como solvente y se usa una temperatura de reacción de -20°C a 30°C.
- 15
- 20
15. El método de preparación de la reivindicación 14, en donde durante la reacción con el ácido para formar el compuesto representado por la fórmula (I) en el paso c), el ácido usado es ácido fluorhídrico, preferiblemente ácido fluorhídrico con una concentración del 35 al 45%, más preferiblemente ácido fluorhídrico con una concentración del 40%.
- 25
16. El método de preparación de la reivindicación 15, en donde durante la reacción con el ácido para formar el compuesto representado por la fórmula (I) en el paso c), se usa acetonitrilo como solvente.