

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 595 529**

51 Int. Cl.:

C07C 303/28 (2006.01)

C07C 309/73 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.11.2007 PCT/EP2007/062109**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.05.2008 WO08058902**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.11.2007 E 07822410 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.07.2016 EP 2084129**

54 Título: **Procedimiento para la mono-tosilación regioselectiva de dioles**

30 Prioridad:

17.11.2006 EP 06124292

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

30.12.2016

73 Titular/es:

JANSSEN PHARMACEUTICA NV (100.0%)

Turnhoutseweg 30

2340 Beerse, BE

72 Inventor/es:

GUILLAUME, MICHEL JOSEPH MAURICE ANDRÉ

y

LANG, YOLANDE LYDIA

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 595 529 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

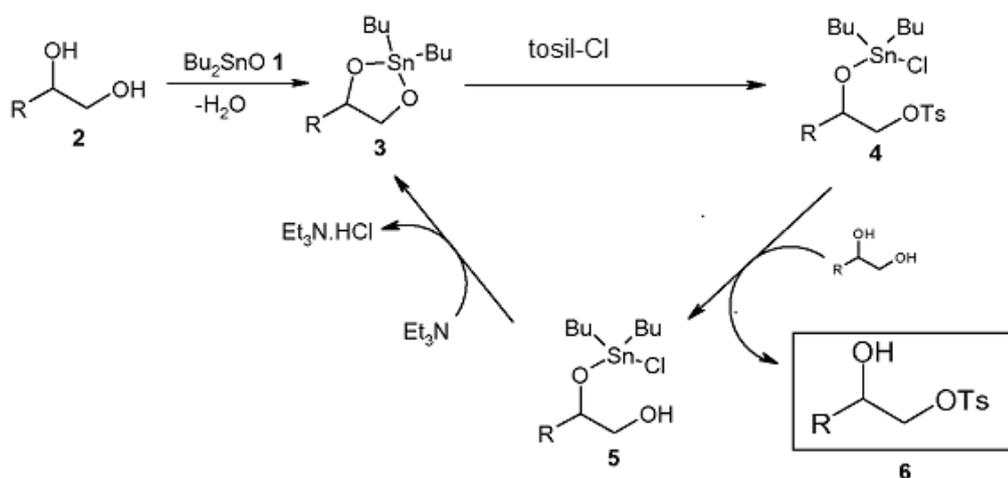
Procedimiento para la mono-tosilación regioselectiva de dioles

Introducción

Es bien conocido en la técnica que la concentración de impurezas, en particular impurezas de metales en la producción de APIs (principios intermedios farmacéuticos activos) debe ser lo más baja posible para evitar métodos laboriosos y de purificación costosos tales como, p. ej., la recristalización. Esta restricción plantea serias limitaciones al uso de reactivos en procesos de síntesis catalizados por metales de los APIs y, por lo general, se desea utilizar sólo para un número limitado de reactivos y principios intermedios medida a base de metales, en particular metales pesados. Una de estas reacciones que se utiliza comúnmente es la reacción de mono-tosilación regioselectiva de dioles. Esta reacción puede llevarse a cabo sin el uso de un catalizador que contiene un metal, sin embargo, en un cierto número de casos, la baja conversión y/o selectividad (definida como la relación de producto mono- a di-tosilado), se observa con frecuencia.

El uso de óxido de dibutilestaño **1** (Bu_2SnO) es bien conocido para la derivatización regioselectiva de dioles vecinales **2**. Desde el documento original de Shanzer (Shanzer, A. *Tet. Letters* 1980, 21, 221), el proceso estequiométrico se ha aplicado ampliamente en la química de los azúcares (David, S.; Hanessian, S. *Tetrahedron* 1985, 41, 643 y Walkup, R.E.; Vernon, N.M. Wingard, R.E., Jr. solicitud de patente EP 448 413 A1, 1991). La reacción se puede generalizar para funcionalizar otros dioles también (Boons, G.-J.; Castle, G.H.; Clase, A.; Grice, P.; Ley, S.V.; Pinel, C. *Synlett* 1993, 913). Desafortunadamente, puesto que la reacción es estequiométrica, se requiere una alta cantidad de óxido de dibutilestaño, que necesita además ser separada de la mezcla de reacción.

El proceso catalítico, descrito en 1999 por Martinelli y colaboradores (Martinelli, M.J.; Nayyar, N.K.; Moher, E.D.; Dhokte, U.P.; Pawlak, J.M.; Vaidyanathan, R. *Org. Letters* 1999, 1, 447), permite la mono-tosilación selectiva de un diol con sólo el 2% en moles de Bu_2SnO en presencia de una base clásica tal como trietilamina (Et_3N). En un trabajo más reciente (Martinelli, M.J.; Vaidyanathan, R.; Pawlak, J.M.; Nayyar, N.K.; Dhokte, U.P.; Doecke, C.W.; Zollars, L.M.H.; Moher, E.D.; Khau, V.V.; Košmrlj, B. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 3578), se detallaron los aspectos mecanísticos de la reacción (Esquema 1). Se postuló la formación intermedia del correspondiente acetal de estaño **3**, que también está de acuerdo con la reactividad de los acetales de estaño aisladas en el proceso estequiométrico.



Esquema 1: Proceso catalítico de mono-tosilación de dioles catalizada por Bu_2SnO . Por motivos de simplicidad se omitieron las estructuras diméricas indicadas en el documento de Martinelli.

Se considera que compuestos intermedios de estaño-acetal tales como **3** son más reactivos que **1** y dan resultados más reproducibles. En un artículo reciente, Fasoli et al. (Fasoli, E. Caligiuri, A.; Servi, S.; Tessaro, D. *J. Mol. Cat. A*

2006, 244, 41) describió la mono-benzoilación de un diol con derivados catalíticos de Sn-acetal ya sea haciendo reaccionar diol propiamente dicho o alcoholes tales como metanol o isopropanol.

5 Los autores de la invención han encontrado ahora que en el proceso catalítico anterior de la mono-tosilación regioselectiva de dioles vecinales, la cantidad de óxido de dibutilestano **1** puede reducirse sorprendentemente se reducirá del 2% en moles descrito a 0,1% en moles, sin ninguna pérdida de conversión ni selectividad.

10 Los autores de la invención también han encontrado que un Sn-acetal genérico, ventajosamente independiente de la reacción del diol propiamente dicho, y ventajosamente en una forma sólida, se puede utilizar en el proceso catalítico anterior de mono-tosilación regioselectiva de dioles vecinales, de preferencia en concentraciones muy por debajo de 2% en moles, en particular por debajo de 0,1% en moles, e incluso hasta 0,001% en moles, para proporcionar una muy alta conversión y selectividad. El proceso es aplicable en diferentes sustratos de diol comerciales y tiene la gran ventaja de que sólo cantidades traza de Sn (intervalo de ppm menor) permanecen en el API.

Descripción de la invención

La presente invención se refiere al uso de un compuesto de acetal genérico de Fórmula (Ic) en un proceso catalítico para la mono-tosilación regioselectiva de dioles,



en donde Y se selecciona del grupo de alquilo C₁₋₆, fenilo y bencilo.

20 El compuesto de acetal genérico de Fórmula (Ic) se puede hacer de acuerdo con los métodos de preparación bien conocidos en la técnica, por ejemplo, de acuerdo con métodos descritos en el documento EP 448413 B1 (Noramco Inc).

El compuesto de acetal de Fórmula (Ic) también se puede formar *in situ* cuando se tosilan compuestos de Fórmula (Ia). Sin embargo, se prefiere que el compuesto de acetal de la fórmula (Ic) sea diferente del compuesto de acetal formado en la reacción de mono-tosilación regioselectiva de dioles.

25 La presente invención también se refiere al uso de un compuesto de acetal genérico de Fórmula (Ic) en un procedimiento catalítico para la mono-tosilación regioselectiva de dioles, en donde Y se selecciona del grupo de alquilo C₁₋₆, fenilo y bencilo, en el que la concentración del compuesto de Fórmula (Ic) oscila entre aproximadamente 2% en moles y aproximadamente 0,0005% en moles, preferiblemente oscila entre aproximadamente 0,1% en moles y aproximadamente 0,005% en moles.

30 De acuerdo con una realización, la concentración del compuesto de acetal genérico de Fórmula (Ic) oscila entre aproximadamente 2% en moles y aproximadamente 0,0005% en moles, preferiblemente oscila entre aproximadamente 0,1% en moles y aproximadamente 0,005% en moles.

De acuerdo con otra realización, Y es butilo. De acuerdo con otra realización, el compuesto de acetal genérico de Fórmula (Ic) es 2,2-dibutilo[1,3,2]dioxo-estannolano, que es un material bruto disponible en el mercado.

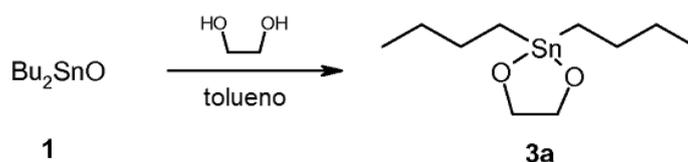
35 En el marco de esta solicitud, tosilo es una abreviatura de p-toluenosulfonato. Es la base conjugada del ácido fuerte, ácido p-toluenosulfónico. El grupo tosilo, como otros sulfonatos, es un grupo lábil altamente reactivo. El proceso de introducir un grupo tosilo en una molécula se denomina mono-tosilación.

En el marco de esta solicitud, un resto diol es un resto que comprende al menos dos grupos hidroxilo separados por al menos 2 y a lo sumo 3 átomos de carbono.

En el marco de esta solicitud, "regioselectiva" significa que la reacción tiene lugar sólo en el alcohol primario.

Resultados y discusión**A. Preparación de 2,2-dibutil[1,3,2]dioxo-estannolano**

El estaño-acetal 2,2-dibutil[1,3,2]dioxo-estannolano se preparó a partir Bu_2SnO y etilenglicol de acuerdo con el siguiente procedimiento (Esquema 3)



Esquema 3

5

El siguiente experimento se realizó sólo a escala de laboratorio (0,1 moles). Compuesto **1** (24,9 g, 0,1 mol) se disuelve en tolueno (100 ml, 1 L/mol). Se añade etilenglicol (28 ml, 5 eq.) a 25°C. El agua se separa azeotrópicamente a 110-114°C y la mezcla de reacción se agita a esa temperatura durante 5 horas. Después de enfriamiento gradual (110°C → 20°C a lo largo de 12 horas), el precipitado **3a** se filtra, se lava y se seca a 40°C bajo vacío. Rendimiento: 27,4 g (93%). El compuesto **3b** se utiliza como tal para experimentos adicionales. Con fines analíticos, una muestra de 10 g se recrystaliza en tolueno (40 ml, 4 ml/g) con enfriamiento gradual (110°C → 20°C a lo largo de 10 horas). Anál. Calc. para $\text{C}_{10}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{Sn}$: C, 41,00; H, 7,57. Encontrado: C, 40,68; H, 7,70.

10

$^1\text{H-RMN}$ - CDCl_3 : 0,9 (t, 6H), 1,3 (m, 4H), 1,4 (m, 4H), 1,63 (m, 4H), 3,62 (s, 4H)

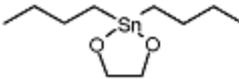
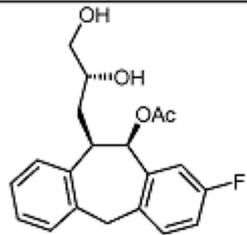
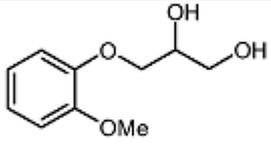
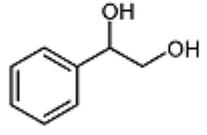
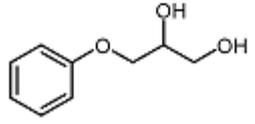
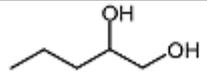
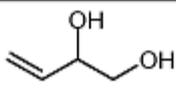
B. Mono-tosilación regioselectiva de dioles utilizando el compuesto acetal genérico **3a**

15 El compuesto acetal genérico **3a** se utilizó para realizar la reacción de mono-tosilación de acuerdo con el Esquema 2 para una serie de compuestos. En resumen, una mezcla del diol correspondiente, estannileno acetal **3a**, $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ y TsCl en diversas cantidades se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió ácido clorhídrico 1 N (1,5 eq.) y la mezcla se agitó vigorosamente. La fase orgánica se filtró sobre sulfato de sodio y se utilizó adicionalmente como tal en la siguiente etapa.

20 Los resultados se muestran en la Tabla 2. En la Tabla 2 se puede ver que la cantidad de compuesto **3a** en la reacción de mono-tosilación catalizada podría reducirse a un valor tan bajo como 0,001% en moles. Esto presenta una mejora importante frente a los métodos de preparación de la técnica anterior y permite la producción de APIs con concentraciones muy bajas de Sn.

25

Tabla 2

Nº	Sustrato	Bu ₂ SnO						
		(% en moles)	(% en moles)					
		0.1	0.1	0.05	0.01	0.005	0.001	0.0005
		Conversión (%) Selectividad (mono:di)						
1		97 96:4	97 96:4	97 > 99:1	-	84 >99:1	-	-
2		96 95:5	97 97:3	97 97:3	92 98:2	94 95:5	85 95:5	81 89:11
3		95 99:1	97 >99:1	98 >99:1	92 99:1	87 99:1	70 96:4	-
4		95 99:1	95 99:1	95 98:2	96 95:5	92 93:7	63 70:30	-
5*		93	88	88	84	83	0	-
6*		85	86	86	68	-	-	-

Sustratos de 1 a 4: % de conversión y selectividad se basa en el % de área de HPLC. Sustratos 5 y 6: % de conversión y selectividad se basa en el % de área de GC.
* El cromatograma GC no mostró ditisilación alguna ni material de partida, el análisis por HPLC mostró alguna ditisilación.

REIVINDICACIONES

1. Uso de un compuesto de acetal genérico de Fórmula (Ic) en un proceso catalítico para la mono-tosilación regioselectiva de un diol en una concentración entre 2% en moles y 0,0005% en moles



- 5 en donde Y se selecciona del grupo de alquilo C₁₋₆, fenilo y bencilo, y el diol es un resto que comprende un grupo hidroxilo primario y un grupo hidroxilo secundario separados por 2 átomos de carbono.
2. El uso según la reivindicación 1, en donde la concentración del acetal genérico de Fórmula (Ic) oscila entre 0,1% en moles y 0,005% en moles.
- 10 3. El uso según la reivindicación 2, en donde el acetal genérico de Fórmula (Ic) es 2,2-dibutil[1,3,2]dioxastannolano.