

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 645 773**

51 Int. Cl.:

**C07D 309/38** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.12.2009 PCT/IB2009/007678**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.06.2010 WO10067176**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.12.2009 E 09831529 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.09.2017 EP 2370419**

54 Título: **Procedimientos e intermediarios de éter de maltol**

30 Prioridad:

**11.12.2008 US 193635 P**

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

**07.12.2017**

73 Titular/es:

**SHIONOGI & CO., LTD. (100.0%)  
1-8, Doshomachi 3-chome, Chuo-ku, Osaka-shi  
Osaka 541-0045, JP**

72 Inventor/es:

**AOYAMA, YASUNORI**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

**ES 2 645 773 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**

Procedimientos e intermediarios de éter de maltol

**5 Campo de la invención**

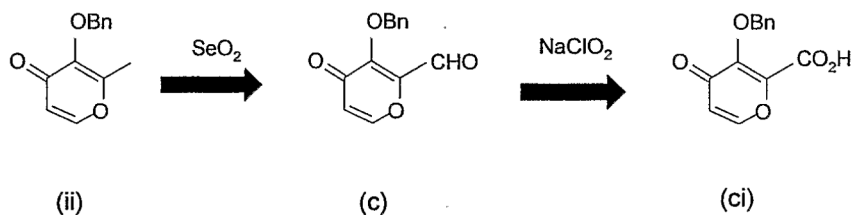
La presente invención se relaciona, en general, con secuencias de reacción orgánicas sintéticas que proporcionan un intermediario clave en la producción de compuestos medicinales útiles como inhibidores de la integrasa del VIH en el tratamiento de enfermedades víricas, en particular, en el tratamiento de la infección por el VIH.

10

**Antecedentes de la invención**

WO 2006/116764, publicada el 2 de noviembre de 2006, de Shionogi & Co. Ltd., de Osaka, Japón, enseña diversos compuestos de carbamoilpiridona policíclicos que tienen actividad integrasa del VIH. En la página 113, se describe una secuencia de reacción como sigue:

15

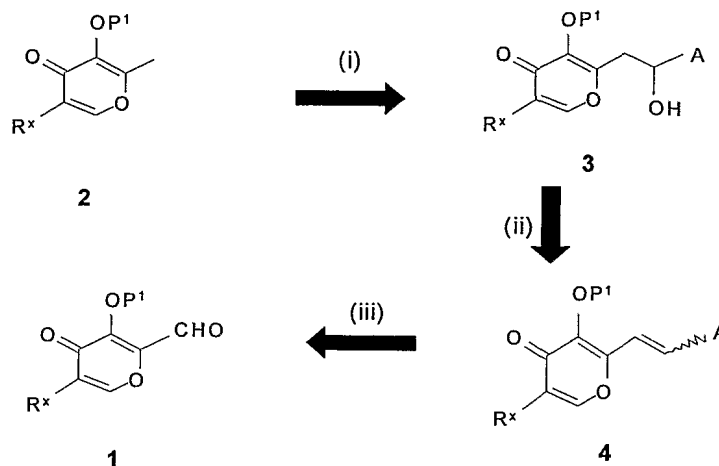


20

mediante la cual se añade dióxido de selenio a una solución del éter bencílico de maltol designado anteriormente como (ii), calentando la mezcla hasta 160°C, recuperando el aldehído (c) y oxidando luego el aldehído con clorato de sodio, para obtener el ácido carboxílico (ci).

**Resumen de la invención**

25 Se facilita un procedimiento para preparar un aldehído de la siguiente fórmula 1 a partir del correspondiente compuesto de metilo de fórmula 2 sin usar un reactivo de selenio altamente tóxico:



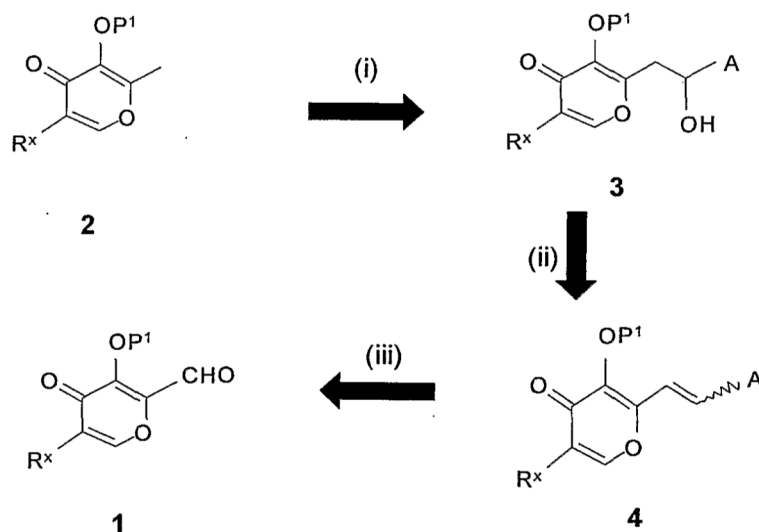
30 El procedimiento consiste en las siguientes etapas:

- i) reacción del aldol de 2 con un aldehído de fórmula A-CHO para producir el alcohol 3;
- ii) reacción de eliminación del alcohol 3 para producir el trieno 4; y
- iii) escisión oxidativa del trieno 4 para producir el aldehído de fórmula 1.

35

**Descripción detallada de la invención**

La presente invención presenta un procedimiento de producción de un aldehído de fórmula 1:



donde

- 5  $P^1$  es hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo;  
 $R^x$  es hidrógeno, halo o  $R^2-X-NR^1-C(O)-$ ;  
 $R^1$  es hidrógeno o un alquilo, el cual es un radical hidrocarbonado alifático saturado de cadena lineal o de cadena  
ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono;  
10 X es un enlace sencillo, un grupo heteroatómico seleccionado entre O, S, SO,  $SO_2$  y NH o un alquileo, que es  
un radical hidrocarbonado divalente de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene de uno a seis átomos de  
carbono, donde dicho alquileo puede tener interpuesto un heteroátomo;  
 $R^2$  es arilo, eventualmente substituido por uno o dos grupos seleccionados entre hidroxilo, halógeno, amino y un  
alquilo, que es un radical hidrocarbonado alifático saturado de cadena lineal o de cadena ramificada que contiene  
de 1 a 6 átomos de carbono; y  
15 A es alquilo o arilo,

que consiste en las siguientes etapas:

- 20 i) reacción de la pirona 2 con un aldehído de fórmula  $A-CHO$  en presencia de LiHMDS para producir el alcohol 3;  
ii) reacción del alcohol 3 con un reactivo deshidratante para producir el trieno 4; y  
iii) reacción de trieno 4 con un reactivo oxidante para producir el aldehído de fórmula 1.

25 La presente invención también presenta un procedimiento como se ha descrito anteriormente, donde  $P^1$  y  $R^x$  son  
hidrógeno, A es fenilo y el enlace de línea ondulada en el trieno 4 es un enlace trans. Otro aspecto preferible es que  
 $P^1$  sea un grupo protector de hidroxilo,  $R^x$  sea hidrógeno, A sea fenilo y el enlace de línea ondulada en el trieno 4  
sea un enlace trans.

30 La presente invención también presenta un procedimiento como se ha descrito anteriormente, donde la etapa (ii) es  
llevada a cabo en presencia de una base.

La presente invención también presenta un procedimiento como se ha descrito anteriormente, donde el reactivo  
oxidante es preferiblemente un reactivo de rutenio. El reactivo de rutenio es preferiblemente tetraóxido de rutenio  
generado *in situ*.

35 El término "alquilo inferior", solo o en combinación con cualquier otro término, se refiere a un radical hidrocarbonado  
alifático saturado de cadena lineal o de cadena ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. Como  
ejemplos de radicales alquilo, se incluyen, aunque sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo,  
sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isoamilo, n-hexilo y similares. El término "alquilo inferior" es preferiblemente alquilo  $C_1$ -  
 $C_4$ .

40 El término "alquileo inferior" se refiere a un radical hidrocarbonado divalente de cadena lineal o ramificada, que  
preferiblemente tiene de uno a seis átomos de carbono, a menos que se defina de otro modo. Como ejemplos de  
"alquileo", tal como se usa aquí, se incluyen, aunque sin limitación, metileno, etileno, propileno, butileno, isobutileno  
y similares. El término "alquileo inferior" es preferiblemente alquileo  $C_1$ - $C_4$ .

45

El término "alqueniлено inferior" se refiere a un radical hidrocarbonado divalente de cadena lineal o ramificada que tiene uno o dos dobles enlaces carbono-carbono. El término "alqueniлено inferior" es preferiblemente alqueniлено C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>.

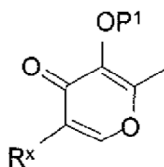
5 El término "halo" o "halógeno" se refiere a flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) o yodo (I).

10 El término "arilo", solo o en combinación con cualquier otro término, se refiere a un resto aromático carbocíclico (tal como fenilo o naftilo) que contiene 6 átomos de carbono, y más preferiblemente de 6 a 10 átomos de carbono. Como ejemplos de radicales arilo, se incluyen, aunque sin limitación, fenilo, naftilo, indenilo, azuleniлено, fluoreniлено, antraceniлено, fenantrenilo, tetrahidronaftilo, indanilo, fenantridinilo y similares. A menos que se indique algo diferente, el término "arilo" también incluye cada posible isómero posicional de un radical hidrocarbonado aromático, tal como en 1-naftilo, 2-naftilo, 5-tetrahidronaftilo, 6-tetrahidronaftilo, 1-fenantridinilo, 2-fenantridinilo, 3-fenantridinilo, 4-fenantridinilo, 7-fenantridinilo, 8-fenantridinilo, 9-fenantridinilo y 10-fenantridinilo. Como ejemplos de radicales arilo, se incluyen, aunque sin limitación, fenilo, naftilo, indenilo, azuleniлено, fluoreniлено, antraceniлено, fenantrenilo, tetrahidronaftilo, indanilo, fenantridinilo y similares. El término "aralquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido por un arilo. Como ejemplos de grupos aralquilo, se incluyen, aunque sin limitación, bencilo y fenetilo. El término "arilo" es preferiblemente fenilo.

20 Son sustituyentes eventuales sobre el arilo uno o dos grupos seleccionados entre hidroxilo, halógeno, amino y alquilo inferior.

25 El "grupo protector de hidroxilo" puede ser seleccionado entre grupos conocidos para los expertos en la técnica, incluyendo los grupos protectores desvelados en Greene, Theodora W.; Wuts, Peter G. M. Protective Groups in Organic Synthesis. 2ª Ed. (1991), 473 pp., o Kocienski, Philip J. Protecting Groups. 3ª Ed. 2005, (2005), 679 pp. Se prefiere alquilo o arilalquilo (v.g., bencilo).

El material de partida del procedimiento de la invención puede ser una pirona de la siguiente fórmula 2:



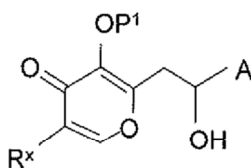
2

30 donde

35 P<sup>1</sup> es hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo;  
 R<sup>x</sup> es hidrógeno, halo, tal como Br, o R<sup>2</sup>-X-NR<sup>1</sup>-C(O)-;  
 R<sup>1</sup> es hidrógeno o alquilo inferior;  
 X es un enlace sencillo, un grupo heteroatómico seleccionado entre O, S, SO, SO<sub>2</sub> y NH o alqueniлено inferior, donde dicho alqueniлено inferior puede tener interpuesto un heteroátomo; y  
 R<sup>2</sup> es arilo eventualmente sustituido.

40 En una de las realizaciones preferibles, P<sup>1</sup> es un grupo protector de hidroxilo, tal como arilalquilo (v.g., bencilo (: Bn)), y R<sup>x</sup> es hidrógeno.

45 Para el aldehído A-CHO usado en la etapa (i) para producir el alcohol 3, A puede ser un grupo alquilo o arilo, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isoamilo, n-hexilo, fenilo o fenilo sustituido, y se prefiere fenilo:



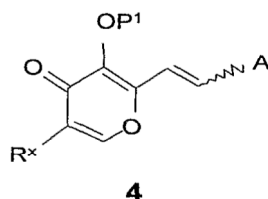
3

La etapa (i) es llevada a cabo en presencia de la base LiHMDS.

La reacción es llevada a cabo a una temperatura de aproximadamente  $-100^{\circ}\text{C}$  a por debajo de la refrigeración con hielo, y preferiblemente a una temperatura de  $-80^{\circ}\text{C}$  a  $-50^{\circ}\text{C}$ .

El solvente de la reacción es THF, DME, diglime, TBME o CPME, y preferiblemente THF.

El producto de la etapa de eliminación (ii) es el trieno 4, donde el enlace ondulado representado es indicativo de una configuración cis o trans, siendo preferiblemente trans el producto esperado:

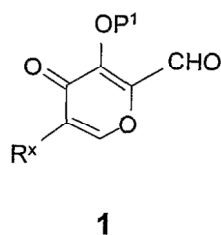


La etapa (ii) es llevada a cabo preferiblemente en presencia de una base, tal como  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$  o DBU. Más preferiblemente, el compuesto 3 puede ser activado con anterioridad mediante un reactivo activador, tal como un reactivo mesilante (v.g.,  $\text{MsCl}$ ), tosilante (v.g.,  $\text{TsCl}$ ) o clorante (v.g.,  $\text{SOCl}_2$ ).

La temperatura de la reacción es preferiblemente de  $0^{\circ}\text{C}$  a  $100^{\circ}\text{C}$ , preferiblemente de  $0^{\circ}\text{C}$  a  $40^{\circ}\text{C}$ , más preferiblemente de alrededor de la temperatura ambiente.

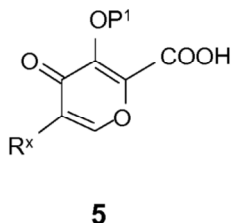
El solvente de la reacción es preferiblemente THF, DME, DMF, DMA, NMP o MeCN, y más preferiblemente THF.

El sistema catalítico usado en la etapa (iii) para producir el aldehído 1 puede ser un reactivo oxidante, preferiblemente un reactivo de rutenio. El reactivo de rutenio es preferiblemente tetraóxido de rutenio, el cual puede ser generado *in situ* a partir de  $\text{RuCl}_3/\text{NaIO}_4$  o  $\text{RuCl}_3/\text{HIO}_4$ .



En las anteriores fórmulas 3, 4 y 1, los restos  $\text{P}^1$  y  $\text{R}^x$  son como se ha definido para la pirona 2 y A en el trieno 4 es como se ha definido para el alcohol 3.

Otro aspecto de la invención es la etapa de oxidación del aldehído de fórmula 1 para obtener el ácido carboxílico de fórmula 5 en una etapa (iv):



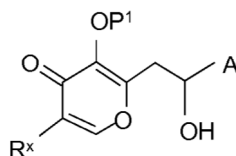
donde  $\text{P}^1$  y  $\text{R}^x$  son como se ha definido anteriormente para la pirona de fórmula 2.

En la etapa (iv), el reactivo oxidante utilizado en la etapa (iv) es preferiblemente clorito de sodio o hipoclorito de sodio. La temperatura de la reacción es preferiblemente de  $0^{\circ}\text{C}$  a  $100^{\circ}\text{C}$ , preferiblemente de  $0^{\circ}\text{C}$  a  $40^{\circ}\text{C}$ , más preferiblemente de  $5^{\circ}\text{C}$  a  $20^{\circ}\text{C}$ . El solvente de la reacción es preferiblemente DMF, MeCN, AcOEt, agua o una mezcla de los mismos, etc.

También son parte de la presente invención nuevos intermediarios, tales como los nuevos compuestos de las

fórmulas 3 y 4.

La presente invención también presenta un alcohol de la siguiente fórmula 3:



5

**3**

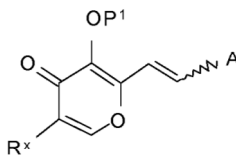
donde

- 10  $P^1$  es hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo;  
 $R^x$  es halo o  $R^2-X-NR^1-C(O)-$ ;  
 $R^1$  es hidrógeno o un alquilo que es un radical hidrocarbonado alifático saturado de cadena lineal o de cadena ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono;  
 $X$  es un enlace sencillo, un grupo heteroatómico seleccionado entre O, S, SO,  $SO_2$  y NH o un alquileo que es un radical hidrocarbonado divalente de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene de uno a seis átomos de carbono, donde dicho alquileo puede tener interpuesto un heteroátomo;  
 15  $R^2$  es arilo, eventualmente substituido por uno o dos grupos seleccionados entre hidroxilo, halógeno, amino y un alquilo que es un radical hidrocarbonado alifático saturado de cadena lineal o de cadena ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono; y  
 $A$  es alquilo o arilo (tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isoamilo, n-hexilo, fenilo o fenilo substituido, y se prefiere fenilo).  
 20

Se incluye un alcohol como se ha descrito anteriormente, donde A es fenilo, en la invención.

La presente invención presenta un trieno de la siguiente fórmula 4:

25



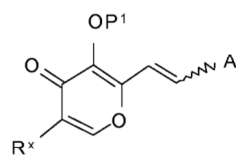
**4**

donde:

- 30  $P^1$  es hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo;  
 $R^x$  es halo o  $R^2-X-NR^1-C(O)-$ ;  
 $R^1$  es hidrógeno o un alquilo que es un radical hidrocarbonado alifático saturado de cadena lineal o de cadena ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono;  
 $X$  es un enlace sencillo, un grupo heteroatómico seleccionado entre O, S, SO,  $SO_2$  y NH o un alquileo que es un radical hidrocarbonado divalente de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene de uno a seis átomos de carbono, donde dicho alquileo puede tener interpuesto un heteroátomo;  
 35  $R^2$  es arilo, eventualmente substituido por uno o dos grupos seleccionados entre hidroxilo, halógeno, amino y un alquilo que es un radical hidrocarbonado alifático saturado de cadena lineal o de cadena ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono; y  
 $A$  es alquilo o arilo (tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isoamilo, n-hexilo, fenilo o fenilo substituido, y se prefiere fenilo); y el enlace de línea ondulada es cis o trans.  
 40

La presente invención también presenta un trieno de la siguiente fórmula 4:

45



**4**

**6**

donde:

$P^1$  es hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo;  $R^x$  es halo o  $R^2-X-NR^1-C(O)-$ ;

5  $R^1$  es hidrógeno o un alquilo que es un radical hidrocarbonado alifático saturado de cadena lineal o de cadena ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono;

X es un enlace sencillo, un grupo heteroatómico seleccionado entre O, S, SO, SO<sub>2</sub> y NH o un alquileo que es un radical hidrocarbonado divalente de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene de uno a seis átomos de carbono, donde dicho alquileo puede tener interpuesto un heteroátomo;

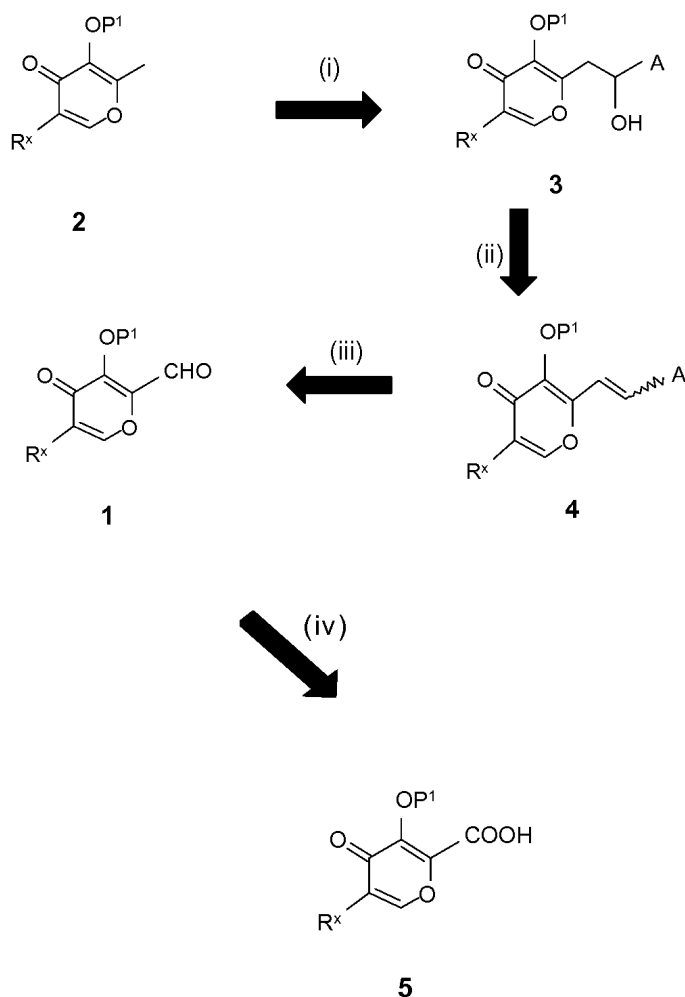
10  $R^2$  es arilo, eventualmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados entre hidroxilo, halógeno, amino y un alquilo que es un radical hidrocarbonado alifático saturado de cadena lineal o de cadena ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono; y

A es arilo; y

el enlace de línea ondulada es cis o trans.

15 En el trieno antes descrito, A puede ser fenilo y el enlace de línea ondulada puede ser trans.

La presente invención presenta un procedimiento para producir un ácido carboxílico de la siguiente fórmula 5:



20

donde

$P^1$  es hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo;

$R^x$  es hidrógeno, halo o  $R^2-X-NR^1-C(O)-$ ;

25  $R^1$  es hidrógeno o un alquilo que es un radical hidrocarbonado alifático saturado de cadena lineal o de cadena ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono;

X es un enlace sencillo, un grupo heteroatómico seleccionado entre O, S, SO, SO<sub>2</sub> y NH o un alquileo que es un radical hidrocarbonado divalente de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene de uno a seis átomos de

carbono, donde dicho alquileo puede tener interpuesto un heteroátomo;

R<sup>2</sup> es arilo, eventualmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados entre hidroxilo, halógeno, amino y un alquilo que es un radical hidrocarbonado alifático saturado de cadena lineal o de cadena ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono; y

5 A es alquilo o arilo (tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isoamilo, n-hexilo, fenilo o fenilo sustituido, y se prefiere fenilo),

que consiste en las siguientes etapas: i) reacción de la pirona 2 con un aldehído de fórmula A-CHO en presencia de LiHMDS para producir el alcohol 3;

10 ii) reacción del alcohol 3 con un reactivo deshidratante para producir el trieno 4;

iii) reacción del trieno 4 con un reactivo oxidante para producir el aldehído de fórmula 1: y

iv) oxidación del aldehído de fórmula 1 para producir el ácido carboxílico de fórmula 5.

15 La presente invención también proporciona un procedimiento de producción de un ácido carboxílico de fórmula 5, como se ha definido anteriormente, que incluye las etapas de: iii) reacción del trieno 4 como se ha definido anteriormente con un reactivo oxidante para producir el aldehído de fórmula 1, como se ha definido anteriormente, y iv) oxidación del aldehído de fórmula 1 para producir el ácido carboxílico de fórmula 5.

### 20 Ejemplos

En esta memoria descriptiva, cada abreviatura representa lo siguiente.

THF: tetrahidrofurano

DME: dimetoxietano

25 Diglime: etilenglicol dimetil éter

DMF: *N,N*-dimetilformamida

DMA: *N,N*-dimetilacetamida

TBME: *t*-butil metil éter

30 CPME: ciclopentil metil éter

LiHMDS: hexametildisilazano litio

NaHMDS: hexametildisilazano sodio

KHMDS: hexametildisilazano potasio

LDA: diisopropilamiduro de litio

35 KDA: diisopropilamiduro de potasio

NaOEt: etóxido de sodio

NaOtBu: *tert*-butóxido de sodio

KOtBu: *tert*-butóxido de potasio

Me: metilo

Bn: bencilo

40 Ph: fenilo

Et<sub>3</sub>N: trietilamina

MsCl: cloruro de metanosulfonilo

TsCl: cloruro de toluensulfonilo

DBU: 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno

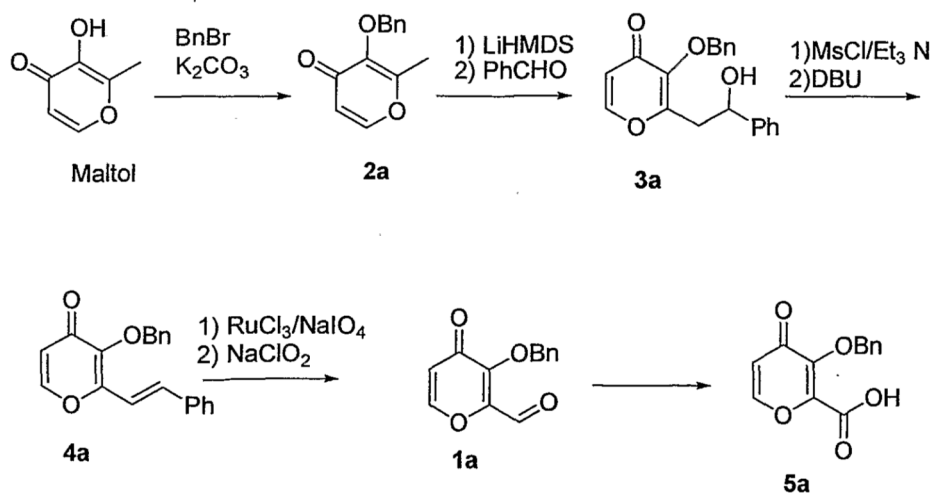
45 TEMPO: 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo

NMP: N-metilpirrolidona

AcOEt: acetato de etilo

50 A continuación se muestran las etapas de la reacción.



**Ejemplo de referencia A**

5 Página 113 de WO 2006/116764 de 2 a 100 a 101 con las descripciones 1) y 2) de la página 113.

**Ejemplo A**

10 Maltol a bencilmaltol 2a  
 Maltol: 2.000 g  
 BnBr: [PM=171,04, d=1,444] 2.848,2 g (1,05 eq.)  
 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> [PM=138,21] 2.630,3 g (1,2 eq.)  
 MeCN 14 l 7 V

15 Se añadieron a una solución de 2.000 g de maltol en MeCN (14 l) BnBr (2.848,2 g) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.630,3 g) a temperatura ambiente (alrededor de 23°C).

Tras la adición del reactivo, la temperatura de la mezcla de reacción se elevó.

20 Se mantuvo esta mezcla de reacción a 80°C durante 5 h y se enfrió después hasta la temperatura ambiente.

Se filtró la mezcla de reacción y se lavó con MeCN (3 l, 1 l, 1 l). Se concentró el filtrado y se le añadió THF 2 l y se concentró de nuevo (comprobar el KF 1,33%).

25 Se añadió THF 1,5 l al residuo y se volvió a concentrar (KF = 0,135%).

El residuo 2a: 3.648 g.

**Ejemplo 1.1**

30 Bencilmaltol 2a a 3-benciloxi-2-(2-hidroxi-2-feniletíl)piran-4-ona 3a 2a: 2.300 g

LiHMDS 1,0 M en THF: 12,5 l (1,25 eq.)  
 PhCHO [PM = 106,12]: 1.273,4 g (1,2 eq.)

35 Se enfrió una solución de 2a (2.300 g) en THF 14,9 l hasta -60°C y se le añadieron LiHMDS 12,5 l y PhCHO (1.273,4 g) en THF 2,0 l (temp.: -60°C). Se agitó la mezcla de reacción durante 1 h a -60°C.

40 Se vertió esta mezcla de reacción en agua helada 19,5 l (9 V) y HCl conc. 2,9 l (1,34 V) y AcOEt 10,8 l (5 V). Se lavó la capa orgánica con H<sub>2</sub>O 6,3 l dos veces y se concentró y se le añadió tolueno 4 l y se concentró de nuevo. Se añadió tolueno 4 l a este residuo y se enfrió hasta 0°C. Se filtró la suspensión y se lavó con tolueno 2 l. Se obtuvieron 2.326 g de 3a (72% a partir de maltol).

**Ejemplo 1.2**

3-Benciloxi-2-(2-hidroxi-2-feniletíl)piran-4-ona 3a a 3-benciloxi-2-((E)-estiril)piran-4-ona 4a

5	3a [PM = 322,35]	882,3 g
	THF	8,8 l (10 V)
	TEA [PM = 101,19]	415,5 g (1,5 eq.)
	MsCl [PM = 114,54]	407,5 g (1,3 eq.)
	NMP	440 ml
10	DBU [PM = 152,24]	1.166,8 g (2,8 eq.)

A una solución de 3a y TEA en THF (8,8 l), se le añadió gota a gota MsCl a temperatura ambiente. (22,8°C-29°C) y se agitó durante 30 min (comprobación por TLC). Tras la adición de NMP a esta mezcla de reacción, se añadió DBU gota a gota a lo largo de 1 h (25-27°C), seguido de adición gota a gota de 1,76 l de solución:mezcla 1:4 de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 62%:NaCl 13% (16-27°C). Se extrajo la mezcla de reacción con AcOEt y se lavaron los extractos con Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> ac. 2%. Se evaporó la capa orgánica a vacío y se añadieron 5 V de tolueno, y se evaporó de nuevo. Se detuvo la evaporación cuando el volumen se redujo a aproximadamente 2 V. Tras aparecer cristalización (se prefieren semillas), se añadieron 6 V de hexano y se enfrió en un baño de hielo. Se recogió el sólido cristalino por filtración y se lavó con 2 V de hexano. Se llevó a cabo un segundo lote y se obtuvieron 1.559,6 g de compuesto 4a (rendimiento del 93,6%).

**Ejemplo 1.3**

3-Benciloxi-2-((E)-estiril)piran-4-ona 4a a 3-benciloxi-4-oxo-4H-piran-2-carbaldehído 1a

25	4a [PM = 304,34]	870,7 g
	RuCl <sub>3</sub> ·nH <sub>2</sub> O [PM = 207,43]	13,06 g (2,2% mol)
	NaIO <sub>4</sub> [PM = 213,88]	2,45 kg (4 eq.)
	CH <sub>3</sub> CN	2,6 l (3 V)
30	AcOEt	2,6 l (3 V)
	H <sub>2</sub> O	2,6 l (3 V)

A la mezcla en agitación bajo refrigeración con hielo de 4a, CH<sub>3</sub>CN, AcOEt y H<sub>2</sub>O se le añadió RuCl<sub>3</sub>·nH<sub>2</sub>O. A continuación, se realizó la adición de polvo de NaIO<sub>4</sub> por porciones durante 4 horas (6-18°C) para obtener una mezcla de 1a.

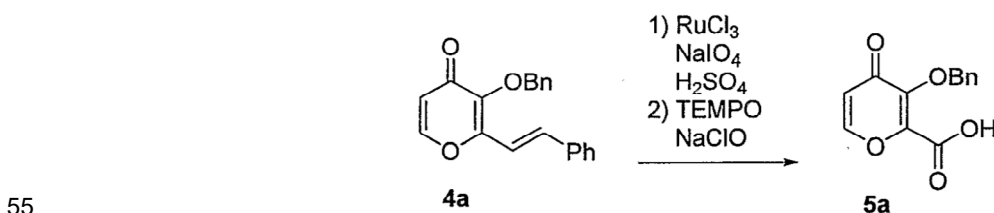
**Ejemplo 1.4**3-Benciloxi-4-oxo-4H-piran-2-carbaldehído 1a a ácido 3-benciloxi-4-oxo-4H-piran-2-carboxílico 5<sup>a</sup>

NaClO<sub>2</sub> [PM = 90,44] 776 g (3 eq.)

Después de agitar la mezcla de reacción del Ejemplo 1.3 durante 2 horas, se añadió polvo de NaClO<sub>2</sub> durante 2 horas. Se mantuvo la temperatura por debajo de 16°C durante esta adición y se agitó la mezcla durante 1 hora tras la adición. Se filtró el material insoluble y se lavó con AcOEt. Se diluyó el filtrado con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> ac. al 50% y se acidificó con HCl hasta pH=2 (aprox.). Se separó la capa orgánica y se concentró a vacío. Se añadieron 2 l de tolueno al residuo y se evaporó aproximadamente 1 l. Se enfrió el resto de la solución con un baño de hielo y se recogió el sólido cristalino por filtración. Se realizó un segundo lote y se obtuvieron 688 g de compuesto de fórmula 5<sup>a</sup>, donde P<sup>1</sup> y R<sup>x</sup> son ambos H, con un rendimiento del 48,8%.

**Ejemplo 1.5**

Otro método para producir el compuesto 5a a partir del compuesto 4a



3-Benciloxi-2-((E)-estiril)piran-4-ona 4a a ácido 3-benciloxi-4-oxo-4H-piran-2-carboxílico 5a

## ES 2 645 773 T3

	4a [PM = 304,34]	10,0 g (32,86 mmol)
	RuCl <sub>3</sub> ·nH <sub>2</sub> O [PM = 207,43]	13,0 mg (0,2% mol)
	NaIO <sub>4</sub> [PM = 213,88]	15,5 g (2,2 eq.)
5	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> [PM = 98,08]	7,2 g (2,2 eq.)
	MeCN	95 ml
	H <sub>2</sub> O	10 ml
	NaHCO <sub>3</sub> al 5%	60 ml
	TEMPO [PM = 156,25]	257 mg (5% mol)
	Solución de NaClO	25,9 g

10 A una mezcla de 10,0 g de compuesto 4a y 13,6 mg de RuCl<sub>3</sub>·nH<sub>2</sub>O en 95 ml de MeCN y 10 ml de agua, se le añadió una mezcla de 155 ml de agua, 7,2 g de ácido hidrosulfúrico y 15,5 g de NaIO<sub>4</sub> durante 2,5 h a 20°C. Después de envejecer durante 1 h, se separaron las capas orgánica y acuosa y se extrajo la capa acuosa con 30 ml de AcOEt. Se extrajo de nuevo la capa acuosa con 30 ml de acetato de etilo y se combinaron las capas orgánicas.

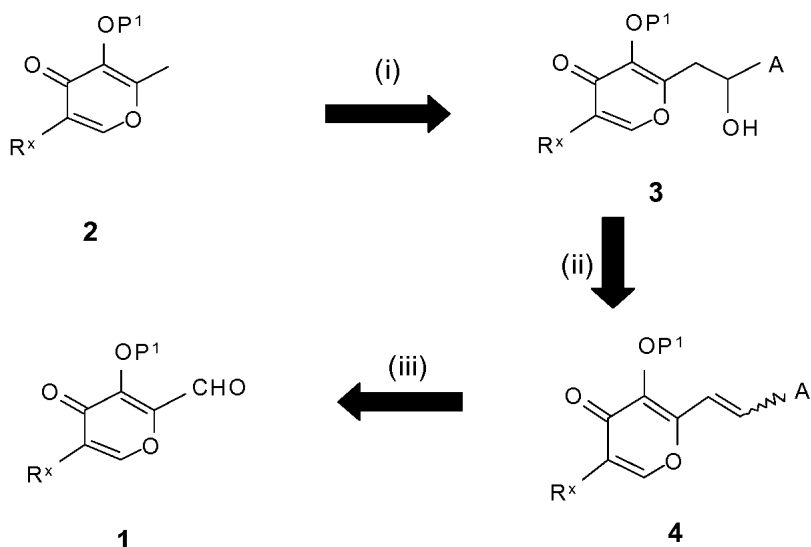
15 Se añadieron 6 ml de una solución al 5% de NaHSO<sub>3</sub> a las capas orgánicas combinadas y se separaron las capas. Se ajustó la capa orgánica a pH 6,0 añadiendo 4,0 g de una solución 2M de NaOH y se separó la capa acuosa. Después de añadir 60 ml de una solución al 5% de NaHCO<sub>3</sub> y 257 mg de TEMPO, se añadieron 25,9 g de una solución de NaClO a la mezcla de reacción a 25°C durante 1 h y se agitó durante 30 min para comprobar que la reacción había finalizado. Tras separar las capas, se añadieron 42,5 ml de una solución al 5% de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> y 30 ml de

20 AcOEt y se separó. Se extrajo la capa acuosa con 30 ml de AcOEt y se separó. Se añadió H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> al 12% a la mezcla de reacción a 20°C durante 1 h y se enfrió la mezcla hasta 5°C. Después de agitar la mezcla durante 30 min, se filtró la mezcla, se lavó con 30 ml de agua dos veces y se secó, para obtener 5,7 g de compuesto 5a (rendimiento del 70%) como un cristal. Compuesto 5a:

25 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,78 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,54-7,46 (m, 2H), 7,40-7,26 (m, 3H), 6,48 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 5,6 (s ancho, 1H), 5,31 (s, 2H).

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de producción de un aldehído de fórmula 1:



5

donde

- P<sup>1</sup> es hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo;
- R<sup>x</sup> es hidrógeno, halo o R<sup>2</sup>-X-NR<sup>1</sup>-C(O)-;
- R<sup>1</sup> es hidrógeno o un alquilo que es un radical hidrocarbonado alifático saturado de cadena lineal o cadena ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono;
- X es un enlace sencillo, un grupo heteroatómico seleccionado entre O, S, SO, SO<sub>2</sub> y NH o un alquileo que es un radical hidrocarbonado divalente de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de uno a seis átomos de carbono, donde dicho alquileo puede tener interpuesto un heteroátomo;
- R<sup>2</sup> es arilo, eventualmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados entre hidroxilo, halógeno, amino y un alquilo que es un radical hidrocarbonado alifático saturado de cadena lineal o cadena ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono; y
- A es alquilo o arilo,

20

que consiste en las siguientes etapas:

- i) reacción de la pirona 2 con un aldehído de fórmula A-CHO en presencia de LiHMDS para producir el alcohol 3;
- ii) reacción del alcohol 3 con un reactivo deshidratante para producir el trieno 4; y
- iii) reacción del trieno 4 con un reactivo oxidante para producir el aldehído de fórmula 1.

25

2. El procedimiento de la Reivindicación 1, donde P<sup>1</sup> es un grupo protector de hidroxilo y R<sup>x</sup> es hidrógeno, A es fenilo y el enlace de línea ondulada en el trieno 4 es un enlace trans.

30

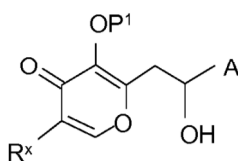
3. El procedimiento de la Reivindicación 1, donde la etapa (ii) es llevada a cabo en presencia de una base.

4. El procedimiento de la Reivindicación 1, donde el reactivo oxidante es un reactivo de rutenio.

35

5. El procedimiento de la Reivindicación 4, donde el reactivo de rutenio es tetraóxido de rutenio generado *in situ*.

6. Un alcohol de la siguiente fórmula 3:



3

donde

$P^1$  es hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo;

$R^x$  es halo o  $R^2-X-NR^1-C(O)-$ ;

5  $R^1$  es hidrógeno o un alquilo que es un radical hidrocarbonado alifático saturado de cadena lineal o cadena ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono;

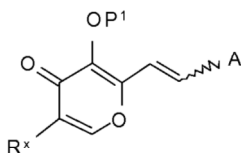
X es un enlace sencillo, un grupo heteroatómico seleccionado entre O, S, SO, SO<sub>2</sub> y NH o un alquileo que es un radical hidrocarbonado divalente de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de uno a seis átomos de carbono, donde dicho alquileo puede tener interpuesto un heteroátomo;

10  $R^2$  es arilo, eventualmente substituido por uno o dos grupos seleccionados entre hidroxilo, halógeno, amino y un alquilo que es un radical hidrocarbonado alifático saturado de cadena lineal o cadena ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono; y

A es alquilo o arilo.

15 7. El alcohol de la Reivindicación 6, donde A es fenilo.

8. Un trieno de la siguiente fórmula 4:



4

20

donde:

$P^1$  es hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo;

$R^x$  es halo o  $R^2-X-NR^1-C(O)-$ ;

25  $R^1$  es hidrógeno o un alquilo que es un radical hidrocarbonado alifático saturado de cadena lineal o cadena ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono;

X es un enlace sencillo, un grupo heteroatómico seleccionado entre O, S, SO, SO<sub>2</sub> y NH o un alquileo que es un radical hidrocarbonado divalente de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de uno a seis átomos de carbono, donde dicho alquileo puede tener interpuesto un heteroátomo;

30  $R^2$  es arilo, eventualmente substituido por uno o dos grupos seleccionados entre hidroxilo, halógeno, amino y un alquilo que es un radical hidrocarbonado alifático saturado de cadena lineal o cadena ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono; y

A es alquilo o arilo; y

el enlace de línea ondulada es cis o trans.

35

9. El trieno de la Reivindicación 8, donde:

$P^1$  es hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo;

$R^x$  es halo o  $R^2-X-NR^1-C(O)-$ ;

40  $R^1$  es hidrógeno o un alquilo que es un radical hidrocarbonado alifático saturado de cadena lineal o cadena ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono;

X es un enlace sencillo, un grupo heteroatómico seleccionado entre O, S, SO, SO<sub>2</sub>, y NH o un alquileo que es un radical hidrocarbonado divalente de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de uno a seis átomos de carbono, donde dicho alquileo puede tener interpuesto un heteroátomo;

45  $R^2$  es arilo, eventualmente substituido por uno o dos grupos seleccionados entre hidroxilo, halógeno, amino y un alquilo que es un radical hidrocarbonado alifático saturado de cadena lineal o cadena ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono; y

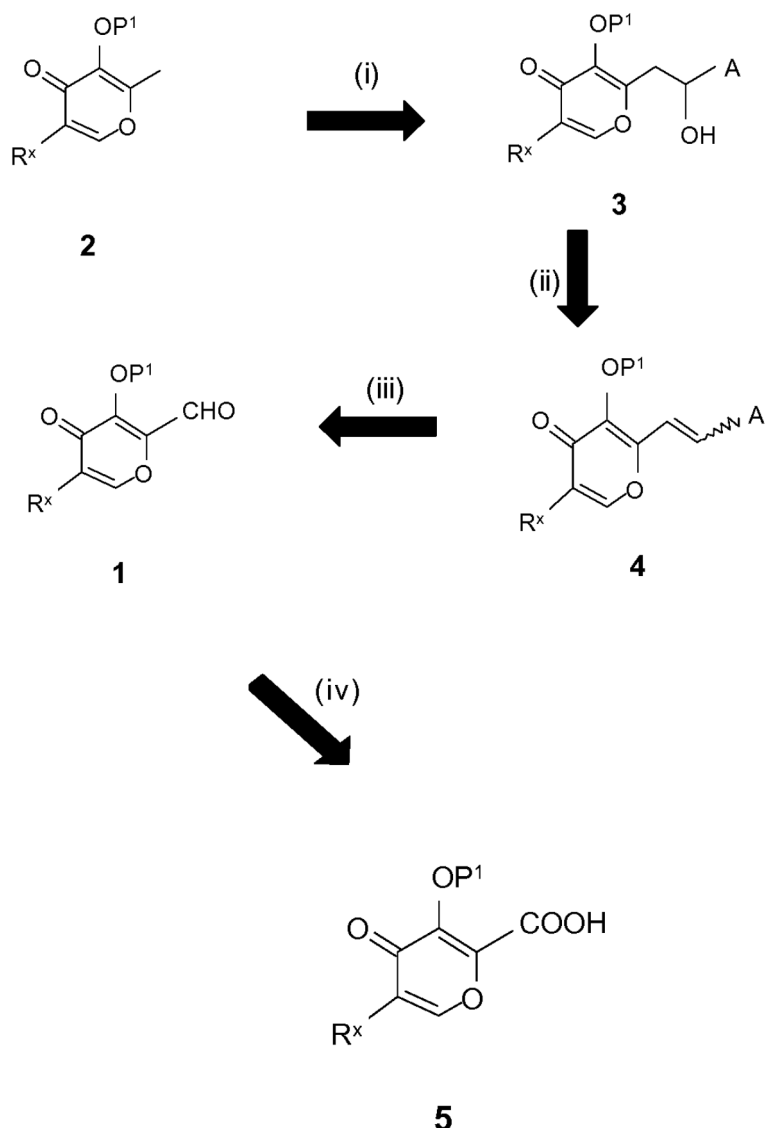
A es arilo; y

el enlace de línea ondulada es cis o trans.

50

10. El trieno de la Reivindicación 9, donde A es fenilo.

11. Un procedimiento de producción de un ácido carboxílico de la siguiente fórmula 5:



donde

- 5 P<sup>1</sup> es hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo;  
 R<sup>x</sup> es hidrógeno, halo , o R<sup>2</sup>-X-NR<sup>1</sup>-C(O)-; R<sup>1</sup> es hidrógeno o un alquilo que es un radical hidrocarbonado alifático saturado de cadena lineal o cadena ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono;  
 X es un enlace sencillo, un grupo heteroatómico seleccionado entre O, S, SO, SO<sub>2</sub> y NH o un alquileo que es un radical hidrocarbonado divalente de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de uno a seis átomos de carbono, donde dicho alquileo puede tener interpuesto un heteroátomo;  
 10 R<sup>2</sup> es arilo, eventualmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados entre hidroxilo, halógeno, amino y un alquilo que es un radical hidrocarbonado alifático saturado de cadena lineal o cadena ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono; y  
 15 A es alquilo o arilo,

que consiste en las siguientes etapas:

- i) reacción de la pirona 2 con un aldehído de fórmula A-CHO en presencia de LiHMDS para producir el alcohol 3;  
 20 ii) reacción del alcohol 3 con un reactivo deshidratante para producir el trieno 4;  
 iii) reacción del trieno 4 con un reactivo oxidante para producir el aldehído de fórmula 1; y  
 iv) oxidación del aldehído de fórmula 1 para producir el ácido carboxílico de fórmula 5.

12. Un procedimiento de producción de un ácido carboxílico de fórmula 5, como se define en la Reivindicación 11, que incluye las etapas de:

- iii) reacción del trieno 4 como se ha definido en la Reivindicación 11 con un reactivo oxidante para producir el aldehído de fórmula 1, como se ha definido en la Reivindicación 11: y
- iv) oxidación del aldehído de fórmula 1 para producir el ácido carboxílico de fórmula 5.