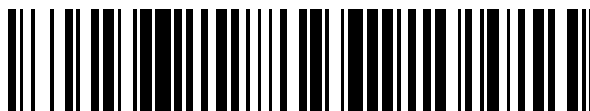


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 703 518**

51 Int. Cl.:

C07D 309/12 (2006.01)

C07C 69/734 (2006.01)

C07C 43/23 (2006.01)

C07F 7/18 (2006.01)

C07C 59/64 (2006.01)

C07D 317/64 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.06.2013 PCT/IN2013/000381**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.12.2013 WO13190571**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.06.2013 E 13750150 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.10.2018 EP 2861572**

54 Título: **Proceso mejorado para la preparación de derivados de ácido 2-(7-metilbenzo[d][1,3]dioxol-4-il 6-(sustituido))acético 2-sustituido**

30 Prioridad:

19.06.2012 IN 2429CH2012

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

11.03.2019

73 Titular/es:

**NATCO PHARMA LIMITED (100.0%)
Natco House, Road No. 2, Banjara Hills
Hyderabad 500033, Andhra Pradesh, IN**

72 Inventor/es:

**MUDDASANI, PULLA REDDY;
CHINTALAPUDI, MANIKUMAR y
NANNAPANENI, VENKAI AH CHOWDARY**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 703 518 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

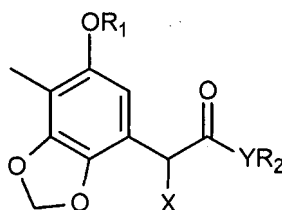
Proceso mejorado para la preparación de derivados de ácido 2-(7-metilbenzo[d][1,3]dioxol-4-il 6-(sustituido))acético 2-sustituido

5

Campo de la invención

La presente invención se refiere a un proceso mejorado y comercial para la preparación de derivados de ácido 2-(7-metilbenzo[d][1,3]dioxol-4-il 6-(sustituido))acético 2-sustituido de fórmula-I

10



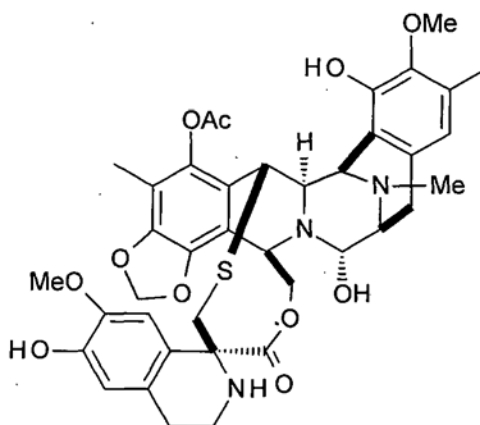
I

en la que R₁ es un grupo protector de O tal como metoximetilo, etoximetilo, trialquilsililo, arilmetilo, tetrahidropiran-2-ilo, alilo; X es hidroxilo, halógeno, mesilato, triflato, tosilato, acetato; Y es un átomo de oxígeno, NH o un átomo de azufre; R₂ es alquilo C₁-C₆

15

Los compuestos de fórmula-I son intermedios clave útiles en la síntesis de Ecteinasquinas tales como Ecteinasquina 743, Ecteinasquina 736, Ecteinasquina 729, Ecteinasquina 722, Ecteinasquina 637 y Ecteinasquina 594. Las Ecteinasquinas son una familia de alcaloides de tetrahidroisoquinolina aislados a partir del tunicado caribeño *Ecteinasquia turbinata*, que poseen una potente actividad citotóxica contra una variedad de tumores. Uno de sus miembros, Ecteinasquina 743 (Et 743, nombre comercial Yondelis) está aprobado en los Estados Unidos para el cáncer de ovario, endometrio y mama. Yondelis recibió la designación de medicamento huérfano por la FDA estadounidense y la Comisión Europea para el tratamiento del cáncer. La actividad antiproliferativa de Et 743 es mayor que la de taxol, camptotecina, adriamicina, mitomicina C, cisplatino y etopósido en 1-3 órdenes de magnitud.

25



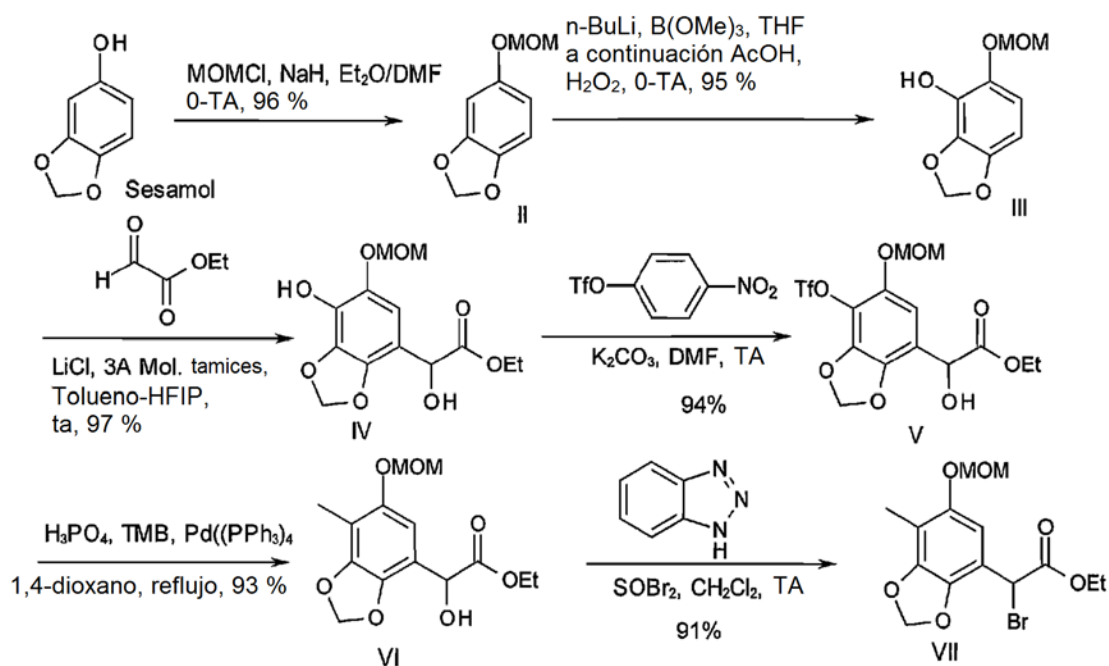
Ecteinasquina 743

Antecedentes de la invención

El compuesto de fórmula I en la que R₁ es metoximetilo (MOM), R₂ es etilo, Y es un átomo de oxígeno y X es hidroxilo o bromo, es usado por Jieping Zhu, y col., en su síntesis de Ecteinasquina 743 (J. Am. Chem. Soc., 2006, 128, páginas 87-89). De acuerdo con el proceso dado en esta referencia, el sesamol se protege con un grupo metoximetilo y se convierte en un compuesto de fórmula-III mediante la reacción con n-butillitio y borato de trimetilo (Esquema-I). El compuesto de fórmula-III se hace reaccionar con glioxalato de etilo en presencia de hexafluoroisopropanol para obtener el compuesto de fórmula-IV. La triflación del compuesto de fórmula-IV seguida de reacción con trimetilboroxina en presencia de paladio (tetrakis-trifenilfosfina) dio el compuesto de fórmula-VI. La reacción del compuesto de fórmula-VI con bromuro de tionilo dio el compuesto de fórmula-VII. El compuesto de fórmula-VII se usa como un intermedio clave en la síntesis de Ecteinasquina 743.

30

35



Esquema-I

5 El principal inconveniente de este proceso es la manipulación de reactivos costosos, tóxicos y pirofóricos. Otro inconveniente principal en la síntesis es la no disponibilidad de trimetilboroxina a escala comercial.

10 Teniendo en cuenta las dificultades en la comercialización del proceso mencionado anteriormente para la preparación del compuesto de fórmula-I, la intención de los inventores fue desarrollar un proceso sencillo, económico y comercial.

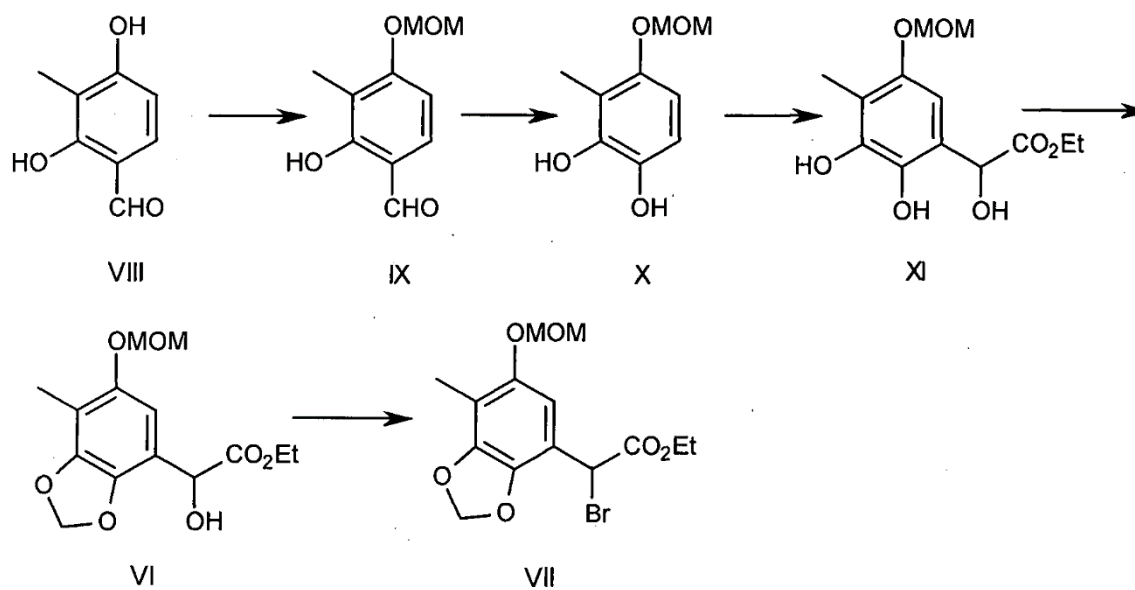
Se observó que un enfoque prometedor para un proceso para la preparación del compuesto de fórmula-I sería (a) evitar el uso de reactivos costosos y difíciles de manipular.

15 En consecuencia, el principal objetivo de la presente invención es proporcionar un proceso mejorado para la preparación del compuesto de fórmula-I, que sea comercialmente aplicable.

Zhou y col, Organic Letters, vol. 4, 2002, páginas 43-46, describe la síntesis de una subunidad de Ecteinascidina 743.

20 PROCESO DE LA PRESENTE INVENCION

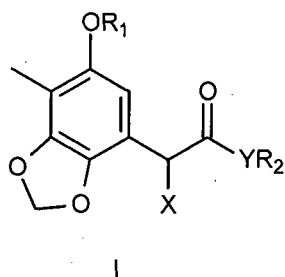
La presente invención se ha desarrollado basándose en el descubrimiento de los inventores de que el 3-metil-2,4-dihidroxibenzaldehído sería un material de partida más adecuado para la síntesis del compuesto de fórmula-I que el sesamol (esquema-II). Se sabe que el grupo hidroxilo presente en la posición 4 en 3-metil-2,4-dihidroxibenzaldehído experimenta una eterificación selectiva (Org. Lett. 2011, 13(17), 4486-89; J. Med. Chem., 1998, 41,4819-4832; Synthetic Commun. 1996, 26(3), 593-601). Por lo tanto, el compuesto de fórmula-VIII se hace reaccionar con cloruro de metoximetilo en presencia de una base para obtener el compuesto de fórmula-IX. Durante los estudios de optimización del proceso, se observó que, junto con el compuesto requerido de fórmula-IX (aproximadamente el 75 % por GC), se formaron aproximadamente el 3 % de 4-hidroxi-2-metoximetoxi-3-metilbenzaldehído y el 20 % de 2,4-bis(metoximetoxi)-3-metilbenzaldehído. Afortunadamente, la cristalización de la forma en bruto a partir de un disolvente polar como el isopropanol retiró todas las impurezas y se descubrió que la pureza del producto requerido (compuesto de fórmula-IX) era más del 98 % por GC. El rendimiento aislado del compuesto de fórmula-IX es del 55-60 %. Como alternativa, el compuesto en bruto de fórmula-IX también se purificó a más del 95 % por destilación a alto vacío. El compuesto de fórmula-IX se destiló a 140-150 °C (temperatura del baño) a un vacío de 1,0 mmHg. El compuesto destilado de fórmula-IX contenía el 2-3 % de 2,4-bis(dimetoximetoxi)-3-metilbenzaldehído. Se recogieron las aguas madres de cristalización, el IPA se destiló parcialmente y se trataron con HCl 1 N a temperatura ambiente para formar 2,4-dihidroxibenzaldehído. El 2,4-dihidroxibenzaldehído formado se recogió por filtración de la masa de reacción. La recuperación de 2,4-dihidroxibenzaldehído es el 20-25 % de la cantidad cargada. Sobre la base de la recuperación de 2,4-dihidroxibenzaldehído, el rendimiento del compuesto de fórmula-IX es de aproximadamente el 40 70 %.



Esquema II

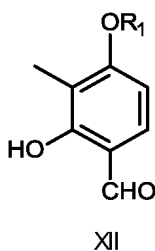
- 5 El compuesto de fórmula-IX se oxida en condiciones de oxidación de Dakin (patente de Estados Unidos 4435601) en medio básico para obtener el compuesto de fórmula-X. El compuesto dihidroxilado de fórmula-X se condensa con glioalato de etilo en condiciones de Casiraghi (Casiraghi, G.; Cornia, M.; Rassa, G. J. Org. Chem. 1988, 53, 4919-4922) para obtener el compuesto de fórmula-XI. Sorprendentemente, en esta reacción no se formó ningún producto de condensación regio-isomérica. El compuesto de fórmula-XI se hace reaccionar con dihalometano tal como bromoclorometano en presencia de una base para obtener el compuesto de fórmula-VI. El compuesto de fórmula-VI se convierte en un compuesto de fórmula-VII en condiciones de la técnica anterior o mediante otros agentes de bromación.
- 10

15 En consecuencia, el proceso de la presente invención proporciona un proceso mejorado para la preparación del compuesto de fórmula I,



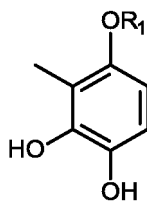
20 en la que R₁ es un grupo protector de O que es metoximetilo, etoximetilo, trialquilsililo, arilmetilo, tetrahidropiran2-ilo o alilo; X es hidroxilo, halógeno, mesilato, tosilato, triflato o acetato; Y es un átomo de oxígeno, NH o un átomo de azufre; R₂ es alquilo C₁-C₆, que comprende:

- (i) la reacción de 2,4-dihidroxi-3-metilbenzaldehído con un reactivo de eterificación en presencia de una base (o un ácido en caso de protección con tetrahidropiran-2-ilo) y un disolvente a 0-100 °C para obtener el derivado monoprotegido de fórmula-XII,
- 25



en la que R_1 = metoximetilo, etoximetilo, trialquilsililo, tetrahidropiran-2-ilo, alilo o arilmetilo;

(ii) la oxidación del compuesto de fórmula-XII con un agente oxidante en presencia de una base y un disolvente a pH 7-14 para obtener el compuesto dihidroxilado de fórmula-XIII,

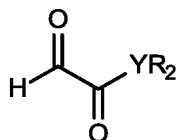


XIII

5

en la que R_1 = metoximetilo, etoximetilo, trialquilsililo, arilmetilo, tetrahidropiran-2-ilo o alilo;

(iii) la reacción del compuesto dihidroxilado de fórmula-XIII con una base y un compuesto aldehídico de fórmula-XIV,



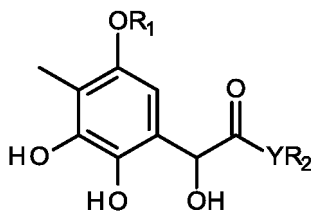
XIV

10

en la que Y y R_2 son como se han definido anteriormente

en presencia de un disolvente a 0-100 °C para obtener el compuesto de fórmula-XV,

15

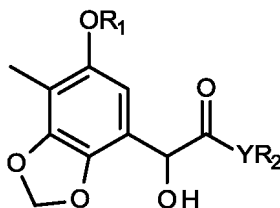


XV

en la que R_1 , Y y R_2 son como se han definido anteriormente;

(iv) la reacción del compuesto dihidroxilado de fórmula-XV con un dihalometano en presencia de una base y un disolvente a 15-120 °C para obtener el derivado de metilendioxi de fórmula-XVI

20



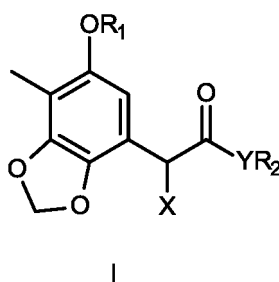
XVI

en la que R_1 , Y y R_2 son como se han definido anteriormente; y

(v) la conversión del grupo hidroxilo en X en el que X es como se ha definido anteriormente usando un reactivo adecuado, reactivo adecuado que es cloruro de tionilo, cloruro de metanosulfonilo, anhídrido trifílico, cloruro de acetilo, anhídrido acético, cloruro de p-toluenosulfonilo, cloruro de bencenosulfonilo, tetracloruro de carbono/trifenilfosfina o tetrabromuro de carbono/trifenilfosfina, en presencia de una base a de -78 a 40 °C para obtener el compuesto de fórmula-I

25

30



en la que R₁, R₂, X e Y son como se han definido anteriormente.

5 Normalmente, la base usada en la etapa (i) se selecciona de trialkilamina, carbonato o bicarbonato de sodio o potasio, preferentemente trialkilamina, más preferentemente N,N-diisopropiletilamina. Normalmente, el disolvente usado en la etapa (iii) se selecciona de disolventes halogenados, éteres e hidrocarburos, preferentemente disolventes halogenados, más preferentemente cloruro de metileno. Normalmente, la temperatura de la reacción en la etapa (i) es de 10-40 °C, preferentemente 10-25 °C.

10 En una realización preferida de la presente invención, en la etapa (i) se hace reaccionar 2,4-dihidroxi-3-metilbenzaldehído con reactivos de eterificación tales como haluros de alcoximetilo como cloruro de metoximetilo, cloruro de etoximetilo; haluros de sililo tales como cloruro de trimetilsililo, cloruro de trietilsililo, cloruro de *tert*-butildimetilsililo, cloruro de *tert*-butildifenilsililo, haluro de alilo, haluro de arilo, etc., en presencia de una base tal como trialkilamina, carbonato, bicarbonato de sodio o potasio, etc., en un disolvente orgánico tal como disolventes halogenados, éteres, hidrocarburos para obtener el compuesto monoprotegido de fórmula-XII. En el caso del derivado de tetrahidropiran-2-ilo como un catalizador ácido, se prefiere el ácido p-toluenosulfónico respecto a una base. La temperatura de la reacción puede ser de 10 °C hasta el punto de ebullición del disolvente empleado en la reacción, preferentemente 25-30 °C.

20 Normalmente, el pH de la masa de reacción durante la oxidación en la etapa (ii) es 7,5-8,5, más preferentemente 7,8-8,3. Normalmente, el disolvente usado en la etapa (ii) es agua o alcoholes acuosos, preferentemente agua. En la etapa (ii), el reactivo oxidante empleado en la reacción puede ser peróxido de hidrógeno, perácidos como ácido m-cloroperbenzoico, ácido peracético o cualquier otro equivalente. La base empleada en la etapa (ii) se selecciona de bicarbonato, carbonato, hidróxido de sodio o potasio, preferentemente hidróxido de sodio o potasio, más preferentemente hidróxido de sodio.

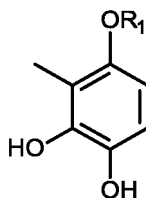
30 En la etapa (iii), la base empleada en la reacción puede ser cloruro o bromuro de alquil(C1-C6)magnesio. El disolvente empleado en la reacción es un disolvente halogenado, un disolvente de éter, un disolvente hidrocarbonado, etc., o una mezcla de los mismos, preferentemente una mezcla de disolvente hidrocarbonado y de éter. Normalmente, el disolvente usado en la etapa (iii) se selecciona de un disolvente halogenado opcionalmente diclorometano, un disolvente hidrocarbonado opcionalmente pentano, hexano, heptano, ciclohexano, tolueno o xileno, y un disolvente de éter opcionalmente dietil éter, tetrahidrofurano (THF), diisopropil éter, o metil *tert*-butil éter, o una combinación de los mismos, preferentemente una combinación de tolueno y THF. Normalmente, la temperatura de la reacción en la etapa (iii) es de 0-45 °C

40 En la etapa (iv), el reactivo de dihalometano empleado en la reacción puede ser bromoclorometano, bromoyodometano, dibromometano, diclorometano, diyodometano, preferentemente bromoclorometano. La base empleada en la reacción puede ser un carbonato o bicarbonato de sodio, potásico o cesio, etc., preferentemente carbonato de cesio. El disolvente empleado en la reacción puede ser un disolvente aprótico dipolar, tal como dimetilformamida o un disolvente polar, tal como acetonitrilo, y la temperatura de la reacción es de 25-120 °C. Normalmente, el disolvente usado en la etapa (iv) se selecciona de un disolvente hidrocarbonado opcionalmente pentano, hexano, heptano, ciclohexano, tolueno o xileno, se selecciona de un disolvente aprótico dipolar opcionalmente N,N-dimetilformamida o N,N-dimetilacetamida, un disolvente de éter opcionalmente THF y un nitrilo opcionalmente acetonitrilo, preferentemente N,N-dimetilformamida y/o tolueno. Normalmente, la temperatura de la reacción en la etapa (iv) es de 25-50 °C, preferentemente 25-35 °C.

50 En la etapa (v), los reactivos empleados para X adecuados son cloruro de tionilo, cloruro de metanosulfonilo, anhídrido trifílico, cloruro de acetilo, anhídrido acético, cloruro de p-toluenosulfonilo, etc. Adicionalmente, una base tal como benzotriazol, diazabicycloundecano, DCC, DBU, etc., se puede usar para realizar la conversión requerida. Cuando X es un haluro, los reactivos preferidos son una combinación de tetrahaluro de carbono con trifenilfosfina y una cantidad catalítica de una base como diisopropiletilamina. Preferentemente, el reactivo usado para la conversión de hidroxilo en X en la etapa (v) es cloruro de tionilo o tetrabromuro de carbono/trifenilfosfina. Normalmente, la base usada para la conversión de hidroxilo en X en la etapa (v) se selecciona de benzotriazol, diazabicycloundecano (DBU), N,N-diisopropiletilamina y trietilamina, preferentemente diisopropiletilamina o benzotriazol. Normalmente, la temperatura de la reacción para la conversión de hidroxilo en X en la etapa (v) es de -40 a 25 °C.

La invención también proporciona un proceso para producir una Ecteinascidina, proceso que comprende un proceso para la preparación de un derivado del ácido 2-(7-metilbenzo[d][1,3]dioxol-4-il 6-(sustituido))acético 2-sustituido como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, preferentemente en el que la Ecteinascidina es Ecteinascidina 743, Ecteinascidina 736, Ecteinascidina 729, Ecteinascidina 722, Ecteinascidina 637 o Ecteinascidina 594.

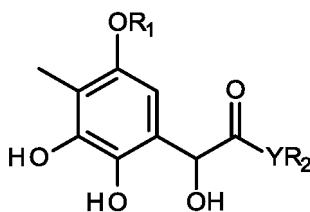
La invención también proporciona un compuesto de fórmula-XIII,



XIII

en la que R₁ = metoximetilo, etoximetilo, trialquilsililo, arilmetilo, tetrahidropiran-2-ilo o alilo.

La invención también proporciona un compuesto de fórmula-XV,



XV

en la que R₁ = metoximetilo, etoximetilo, trialquilsililo, arilmetilo, tetrahidropiran-2-ilo, o alilo y R₂ = alquilo C₁-C₆.

Ventajas de la presente invención:

1. El presente proceso usa materias primas todas baratas y fácilmente disponibles.
2. El presente proceso evita el uso de reactivos tóxicos y costosos tales como hidruro de sodio, n-butillitio, trimetilboroxina, tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), p-nitro-feniltrifluorometanosulfonato, 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol, bromuro de tionilo, etc.
3. El presente proceso es corto, sencillo y libre del uso de reactivos peligrosos.
4. El presente proceso es económica y comercialmente viable.

Los detalles de la invención se dan en los ejemplos que se dan a continuación, que se proporcionan para ilustrar la invención.

Ejemplos

Ejemplo 1:

Preparación de 2,4-dihidroxi-3-metilbenzaldehído:

En un matraz de fondo redondo de 4 bocas, de 2 l, limpio y seco, se cargaron 600 ml de diclorometano en atmósfera de nitrógeno a TA. Se cargó N,N-dimetilformamida (324 g) en la masa de reacción con agitación a TA. La masa de reacción se enfrió a 0-5 °C. Se añadió lentamente oxiclورو de fósforo (568 g) a la masa de reacción a 0-5 °C. Después de la finalización de la adición, se dejó que la masa alcanzara 25 °C y se mantuvo a 25-30 °C durante 1,5 h. La masa de reacción se enfrió a 0-5 °C. Se añadió 2-metilresorcinol (200 g) en lotes, manteniendo la temperatura de la masa a 0-5 °C. La masa de reacción se mantuvo durante 16 h a TA y se vertió en agua fría (2500 ml). La masa de reacción se agitó durante 15 h a 25-30 °C y se filtró con succión.

La torta húmeda se lavó con 1000 ml de agua y se secó al vacío a 60-65 °C durante 6 h para obtener 210 g del compuesto del título como un sólido blanquecino.

Ejemplo 2:**(i) Preparación de 2-hidroxi-4-(metoximetoxi)-3-metilbenzaldehído:**

5 En un matraz de fondo redondo de 4 bocas de 5 l, limpio y seco, se cargaron 2000 ml de diclorometano en atmósfera de nitrógeno a TA. Se añadió 2,4-dihidroxi-3-metilbenzaldehído (200 g) a la masa de reacción con agitación a TA. Se añadió lentamente N,N-diisopropiletilamina (290 g) a la masa de reacción con agitación a TA. La masa de reacción se enfrió a 0-5 °C. Se añadió cloruro de metoximetilo (preparado a partir de 159,5 g de dimetoximetano, 164,5 g de cloruro de acetilo y 12 mg de bromuro de cinc) a la masa de reacción a 0-5 °C. La masa de reacción se dejó a TA y se mantuvo durante 15 h con agitación. Se añadió cloruro de amonio acuoso (200 ml) a la masa de reacción con agitación y se mantuvo con agitación durante 0,5 h. La capa orgánica se separó y se lavó con 600 ml de solución saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ y el disolvente se destiló. El residuo (232 g que contenía el 17 % de 2,4-bis(metoximetoxi)-3-metilbenzaldehído por GC) se trató con 300 ml de IPA a 40-45 °C, se enfrió a TA, se enfrió adicionalmente a 0-5 °C y se mantuvo durante 3 h. La masa de reacción se filtró con succión y se lavó la torta húmeda con 120 ml de IPA enfriado (0-5 °C). El material húmedo se secó al vacío a 40 °C durante 5 h para obtener 150 g del compuesto del título como un sólido blanquecino. La pureza del compuesto del título por GC es del 97 %. M.R.: 55,5-57,5 °C. IR (KBr): 3289, 3099, 3009, 3003, 2917, 2829, 2743, 1644, 1590, 1495, 1448, 1389, 1308, 1284, 1249, 1208, 1160, 1106, 1071, 1020, 974, 922, 879, 810, 745, 689, 638 y 608 cm⁻¹. RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 11,39 (s, 1H, intercambiable con D₂O, OH), 9,48 (s, 1H, CHO), 7,60 (d, J = 8,8Hz, 1H, Ar. H), 6,82 (d, J = 8,8Hz, 1H, Ar. H), 5,34 (s, 2H, OCH₂O), 3,40 (s, 3H, OCH₃), 2,05 (s, 3H, ArCH₃). RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ 195,81 (CHO), 161,32 (C-4), 160,13 (C-2), 132,93 (C-6), 115,73 (C-1), 112,98 (C-3), 106,06 (C-5), 93,85 (OCH₂O), 55,95 (OMe), 7,47 (ArCH₃). Masa (EI-MS): 195,4 (M-1).

25 **2,4-bis(metoximetoxi)-3-metilbenzaldehído:** DSC: 32,95 °C (pico). IR (KBr): 2992, 2961, 2944, 2915, 2879, 2833, 1681, 1549, 1482, 1452, 1432, 1404, 1385, 1374, 1313, 1259, 1224, 1205, 1156, 1107, 1053, 1003, 971, 928, 859, 804, 779, 761, 696 y 663 cm⁻¹. RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 10,20. (s, 1H, CHO), 7,70 (d, J = 8,8Hz, 1H, H-6), 6,98 (d, J = 8,8Hz, 1H, H-5), 5,27 (s, 2H, OCH₂O), 5,08 (s, 2H, OCH₂O), 3,61 (s, 3H, OMe), 3,49 (s, 3H, OMe), 2,21 (s, 3H, ArCH₃). RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ 189,47 (CHO), 161,27 (C-4), 159,75 (C-2), 127,88 (C-6), 123,97 (C-1), 120,95 (C-3), 109,82 (C-5), 100,92 (OCH₂O de C-2), 94,16, (OCH₂O de C-4), 57,76 (OCH₃), 56,20 (OCH₃), 9,34 (ArCH₃).

Recuperación de 2,4-dihidroxi-3-metilbenzaldehído:

35 Se recogieron las aguas madres de IPA y el IPA se destiló al vacío a 60 °C para mantener aproximadamente un volumen de IPA respecto al peso de masa residual. El residuo se enfrió y se trató con 750 ml de HCl 1 N. La masa de reacción se agitó durante 48 horas a TA y se filtró. La torta húmeda se lavó con agua, tolueno y se secó a 60 °C al vacío para obtener 45 g de 2,4-dihidroxi-3-metilbenzaldehído.

Ejemplo 3:**Preparación de 4-(etoximetoxi)-2-hidroxi-3-metilbenzaldehído:**

40 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 2, se hicieron reaccionar 25,0 g de 2,4-dihidroxi-3-metilbenzaldehído con 40,0 g de cloruro de etoximetilo (preparado a partir de 23 g de dietoximetano y 17,3 g de cloruro de acetilo) y 31,8 g de N,N-diisopropiletilamina para obtener 36,0 g del producto del título en bruto que contenía el 11,5 % de 2,4-bis(etoximetoxi)-3-metilbenzaldehído por GC. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (25,0 g) como un sólido blanco. DSC: 43,1 °C (pico). IR (KBr): 3283, 3095, 3038, 2972, 2952, 2909, 2876, 2807, 2765, 2734, 1641, 1621, 1584, 1492, 1453, 1434, 1396, 1320, 1298, 1242, 1176, 1128, 1094, 1071, 1017, 978, 882, 849, 807, 777, 736, 691, 642 y 617 cm⁻¹. RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 11,48 (s, 1H, intercamb. con D₂O, OH), 9,73 (s, 1H, CHO), 7,35 (d, J = 8,8Hz, 1H, H-6), 6,78 (d, J = 8,8Hz, 1H, H-5), 5,33 (s, 2H, OCH₂O), 3,74 (c, J = 6,8Hz, 2H, OCH₂CH₃), 2,12 (s, 3H, ArCH₃), 1,23 (t, J = 6,8Hz, 3H, OCH₂CH₃). RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ 194,91 (CHO), 162,11 (C-4), 161,30 (C-2), 132,72 (C-6), 115,72 (C-1), 114,26 (C-3), 105,82 (C-5), 92,81 (OCH₂O), 64,76 (OCH₂CH₃), 15,06 (OCH₂CH₃), 7,47 (ArCH₃). Masa (EIMS): 210,17 (M), 209,10 (M-1).

55 **2,4-bis(etoximetoxi)-3-metilbenzaldehído:** IR (líquido, puro): 2978, 2931, 2892, 1680, 1593, 1483, 1444, 1385, 1308, 1254, 1233, 1211, 1155, 1117, 1094, 1053, 1020, 992, 943, 859, 815, 779 y 674 cm⁻¹. RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 10,19 (s, 1H, CHO), 7,71 (d, J = 8,8Hz, 1H, H-6), 7,00 (d, J = 8,8Hz, 1H, H-5), 5,32 (s, 2H, OCH₂O), 5,12 (s, 2H, OCH₂O), 3,84 (c, J = 7,2Hz, 2H, OCH₂CH₃), 3,74 (c, J = 7,2Hz, 2H, OCH₂CH₃), 2,19 (s, 3H, ArCH₃), 1,25 (t, J = 7,2Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1,23 (t, J = 7,2Hz, 3H, OCH₂CH₃). RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ 189,69 (CHO), 161,53 (C-4), 159,81 (C-2), 127,82 (C-6), 123,99 (C-1), 120,86 (C-3), 109,40 (C-5), 99,40 (OCH₂O), 92,93 (OCH₂O), 66,04 (OCH₃), 64,69 (OCH₃), 15,00 (2 x OCH₂CH₃), 9,42 (ArCH₃). Masa (EI-MS): 241,1 (M+1).

Ejemplo 4:**65 Preparación de 4-(terc-butildimetilsililoxi)-2-hidroxi-3-metilbenzaldehído:**

5 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 2, se hicieron reaccionar 5,0 g de 2,4-dihidroxi-3-metilbenzaldehído con 4,95 g de cloruro de *tert*-butildimetilsililo y 2,15 g de N,N-diisopropiletilamina para obtener 7,91 g del producto del título en bruto que contenía el 16,5% de 2,4-bis(*tert*-butildimetilsililo)-3-metilbenzaldehído por GC. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto del título como un líquido incoloro. IR (puro): 3280, 2956, 2932, 2888, 2859, 1646, 1622, 1582, 1493, 1425, 1388, 1360, 1325, 1296, 1249, 1171, 1103, 1021, 1007, 846, 798, 726, 679, 652 y 610 cm⁻¹. RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 11,56 (s, 1H, intercamb. con D₂O, OH), 9,70 (s, 1H, CHO), 7,26 (d, J = 8,4 MHz, 1H, H-6 aromático), 6,45 (d, J = 8,4Hz, 1H, H-5 aromático), 2,10 (s, 3H, ArCH₃), 1,02 (s, 9H, Si-*tert*-Bu), 0,27 (s, 6H, SiMe₂). RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ 194,73 (CHO), 162,12 (C-2), 161,44 (C-4), 132,26 (C-6), 116,45 (C-1), 115,39 (C-3), 111,26 (C-5), 25,26 (CMe₃), 18,29 (CMe₃), 8,15 (ArCH₃), 8,19 (SiMe₂). Masa (EIMS): 266,26 (M), 265,19 (M-1).

Ejemplo 5:

Preparación de 4-aliloxi-2-hidroxi-3-metilbenzaldehído:

15 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 2, se hicieron reaccionar 5,0 g de 2,4-dihidroxi-3-metilbenzaldehído con 8,35 g de cloruro de alilo y 5,1 g de N,N-diisopropiletilamina para obtener 8,41 g del producto del título en bruto que contenía el 12 % de 2,4-bis(aliloxi)-3-metilbenzaldehído por GC. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto del título como un líquido. IR (puro): 3280, 3088, 3024, 2988, 2926, 2838, 2748, 1645, 1585, 1499, 1452, 1427, 1388, 1353, 1330, 1290, 1250, 1182, 1110, 1022, 990, 928, 891, 788, 758, 715 y 646 cm⁻¹. RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 11,45 (s, 1H, intercamb. con D₂O, OH), 9,70 (s, 1H, CHO), 7,34 (d, J = 8,8Hz, 1H, H-6), 6,53 (d, J = 8,8Hz, 1H, H-5), 6,06 (m, 1H, CH=CH₂), 5,44 (dc, J = 1,6, 19,2Hz, 1H, CH=CH₂), 5,32 (dc, J = 1,2, 10,8Hz, 1H, CH=CH₂), 4,64 (dt, J = 1,6, 4,8Hz, 2H, CH₂=CHCH₂), 2,13 (s, 3H, ArCH₃). RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ 194,60 (CHO), 163,17 (C-4), 160,99 (C-2), 133,00 (CH₂=CH), 132,38 (C-5), 117,55 (CH₂=CH), 113,48 (C-1), 103,75 (C-5), 68,90 (OCH₂), 7,30 (ArCH₃). Masa (EI-MS): 192,1 (M), 191,3 (M-1).

Ejemplo 6:

Preparación de 2-hidroxi-3-metil-4-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)benzaldehído:

30 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 2, se hicieron reaccionar 10,0 g de 2,4-dihidroxi-3-metilbenzaldehído con 48,3 g de 3,4-dihidro-2H-pirano en presencia de 1,6 g de paratoluenosulfonato de piridinio para obtener 15,0 g del producto del título en bruto. La formación de 3-metil-2,4-bis(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)benzaldehído no se percibió por GC ni por TLC de la muestra en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto del título como un sólido blanco. DSC: 58,2 °C (pico). IR (KBr): 3125, 2946, 2870, 2747, 1645, 1623, 1585, 1494, 1431, 1388, 1356, 1327, 1288, 1246, 1204, 1181, 1121, 1091, 1036, 1022, 955, 921, 895, 872, 799, 758, 712 y 642 cm⁻¹. RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 11,49 (s, 1H, intercamb. con D₂O, OH), 9,72 (s, 1H, CHO), 7,33 (d, J = 8,8Hz, 1H, H-6), 6,78 (d, J = 8,8Hz, 1H, H-5), 5,58 (t, J = 2,8Hz, 1H, OCHO), 3,81 (dt, J = 2,8Hz, 11,2Hz, 1H, CH₂O), 3,61-3,66 (m, 1H, CH₂O), 2,15 (s, 3H, ArCH₃), 2,00-2,05 (m, 1H, CH₂CHO), 1,89-1,93 (m, 2H, CH₂CHO y CH₂CH₂CHO), 1,62-1,75 (m, 3H, OCH₂CH₂CH₂). RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ 194,80 (CHO), 161,62 (C-4), 161,20 (C-2), 132,71 (C-6), 115,47 (C-1), 114,05 (C-3), 106,17 (C-5), 95,67 (OCHO), 61,89 (C-6'), 30,00 (C-2'), 24,97 (C-5'), 18,36 (C-4'), 7,38 (ArCH₃). Masa (EI-MS): 236,24 (M), 235,10 (M-1).

Ejemplo 7:

Preparación de 4-(metoximetoxi)-3-metilbenceno-1,2-diol:

45 En un matraz de fondo redondo de 4 bocas, 2,0 l, equipado con dos embudos de adición, una base para termómetro y un medidor de pH, se cargaron 800 ml de agua DM. Los contenidos se mantuvieron en atmósfera de nitrógeno. Se añadió 2-hidroxi-4-(metoximetoxi)-3-metilbenzaldehído (100 g) a la masa de reacción con agitación. Se añadió hidróxido de sodio acuoso (0,5 ml, disolver 24,6 g de hidróxido de sodio en 82,0 ml de agua DM) a la masa de reacción para obtener un pH de 7,0-8,0. La masa de reacción se calentó a 40-45 °C. La adición simultánea de hidróxido de sodio acuoso y peróxido de hidrógeno a la reacción se inició usando dos embudos de adición. Durante la adición, el pH de la masa de reacción se mantuvo a 7,8-8,4 y la temperatura a 40-45 °C. Después de la finalización de la adición, la masa de reacción se mantuvo a 40-45 °C durante 4,0 h. La masa de reacción se enfrió a 25-30 °C y se extrajo con 3 x 500 ml de acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con 500 ml de solución saturada de NaCl, se trató con 20 g de carbón activado, se secó con sulfato de sodio y el disolvente se destiló al vacío para obtener 90 g de 4-(metoximetoxi)-3-metilbenceno-1,2-diol en bruto como un jarabe espeso. La pureza por HPLC de la muestra es de aproximadamente el 85 %. El material se usa directamente en la siguiente etapa. Una pequeña muestra se purifica por cromatografía en columna para fines de caracterización. M.R.: 60,5-61,5 °C. IR (puro): 3487, 3200, 2969, 2942, 1630, 1621, 1488, 1443, 1405, 1378, 1307, 1290, 1242, 1150, 1086, 1042, 1007, 987, 904, 881, 806, 735, 660, 606 cm⁻¹. RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,79 (s, 1H, intercambiable con D₂O, OH), 8,19 (s, 1H, intercambiable con D₂O, OH), 6,51 (d, J = 8,4Hz, 1H, Ar. H), 6,34 (d, J = 8,8Hz, 1H, Ar. H), 5,02 (s, 2H, OCH₂O), 3,36 (s, 3H, OMe), 2,01 (s, 3H, ArCH₃). RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ 148,45 (C-4), 143,92 (C-2), 139,95 (C-1), 114,64 (C-3), 111,77 (C-6), 105,60 (C-5), 95,16 (OCH₂O), 55,49 (OMe), 9,17 (ArCH₃). Masa (EI-MS): 184,46 (M), 183,3 (M-1)

Ejemplo 8:**Preparación de 2-(2,3-dihidroxi-5-(metoximetoxi)-4-metilfenil)-2-hidroxiacetato de etilo:**

5 En un matraz de 4 bocas de 3,0 l, limpio y seco, se cargan 500 ml de THF y 90 g de 4-(metoximetoxi)-3-metilbenceno-1,2-diol en atmósfera de N₂. La masa de reacción se enfrió a 20-25 °C y se añadió lentamente una solución de cloruro de n-butilmagnesio (560 ml, 2,0 M en THF) en THF. Después de la finalización de la adición, la temperatura de la masa se elevó a 40-45 °C y se mantuvo durante 90 minutos. El THF se destiló a presión reducida manteniendo la temperatura de la masa a 40-45 °C. La masa de reacción se enfrió a 25-30 °C y se añadieron lentamente 500 ml de tolueno. La masa de reacción se agitó durante 15 minutos para obtener una solución transparente. Se añadió glioxalato de etilo (130 ml, 50 % en tolueno) a la mezcla de reacción con agitación. Después de la finalización de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La temperatura de la masa de reacción se elevó a 45-50 °C y se mantuvo durante 3 h con agitación. La masa de reacción se enfrió a 15-20 °C y se añadió lentamente ácido acético acuoso (100 ml de ácido acético disuelto en 1,3 l de agua DM) y se agitó durante 0,5 h. La masa de reacción se transfirió a un embudo de decantación y se separó la capa orgánica superior. La capa acuosa se extrae con 200 ml de tolueno. La capa orgánica combinada se lava con 2 x 200 ml de salmuera, se trata con 9,0 g de carbón activado, se seca con sulfato de sodio y se destila el disolvente a 50-55 °C al vacío. Se añadió isopropil éter (150 ml) al residuo y se calentó a 50-55 °C. La masa de reacción se enfrió a TA y se mantuvo durante 3 h, se enfrió adicionalmente a 0-5 °C y se mantuvo durante 2 h. La masa de reacción se filtró y la torta se lavó con 100 ml de IPE enfriado (0-5 °C). El sólido húmedo se secó al vacío a 50-55 °C durante 6,0 h. El peso seco del compuesto del título es de 75 g. La pureza por HPLC es del 98 %. M.R.: 81,0-83,0 °C. IR (KBr): 3458, 3432, 2988, 2954, 2900, 2828, 1726, 1603, 1506, 1467, 1382, 1364, 1334, 1291, 1231, 1205, 1153, 1120, 1100, 1068, 1050, 994, 921,895, 856, 834, 782, 749, 717, 677 y 622 cm⁻¹. RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,37 (s, 1H, intercambiable con D₂O, OH), 8,07 (s, 1H, intercambiable con D₂O, OH), 6,48 (s, 1H, Ar-H), 5,76 (s, 1H, intercambiable con D₂O, OH), 5,29 (s, 1H, ArCHOH), 5,02 (s, 2H, OCH₂O), 4,06 (c, J = 7,2Hz, OCH₂CH₃), 3,36 (s, 3H, OMe), 2,02 (s, 3H, ArCH₃), 1,13 (t, J = 6,8Hz, OCH₂CH₃). RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ 172,78 (C=O), 148,23 (C-5), 143,99 (C-3), 138,16 (C-2), 123,93 (C-1), 114,81 (C-4), 104,99 (C-6), 95,12 (OCH₂O), 67,73 (ArCHOH), 60,11 (OCH₂CH₃), 55,53 OMe), 14,01 (OCH₂CH₃), 9,32 (ArCH₃). Masa (EI-MS): 286,64 (M), 285,47 (M-1).

Ejemplo 9:**Preparación de 2-hidroxi-2-(6-(metoximetoxi)-7-metilbenzo[d][1,3]dioxol-4-il)acetato de etilo**

35 En un matraz de fondo redondo de 4 bocas de 2 l, limpio y seco, se cargaron 400 ml de N,N-dimetilformamida en atmósfera de nitrógeno a TA. Se añadió carbonato de cesio (171 g) a la masa de reacción con agitación a temperatura ambiente. Se añadió bromoclorometano (226 g) a la masa de reacción con agitación a TA. La masa de reacción se calentó a 30-35 °C. Se disolvió 2-(2,3-dihidroxi-5-(metoximetoxi)-4-metilfenil)-2-hidroxiacetato de etilo (50 g) en 100 ml de DMF y se añadió lentamente a la masa de reacción con agitación a 30-35 °C. La masa de reacción se mantuvo a 30-35 °C durante 2,5 h con agitación. La masa de reacción se vertió en 1 l de tolueno y se agitó durante 1,0 h a TA. La masa de reacción se filtró a través de un lecho Hyflow y el lecho se lavó con 600 ml de tolueno. El filtrado se lavó con 2,0 l de agua DM. La capa acuosa se extrajo con 2 x 500 ml de tolueno. La capa orgánica combinada se lavó con 2 x 600 ml de solución saturada de cloruro de sodio y se trató con 7,5 g de carbón activado a 45-50 °C. La masa de reacción se filtró y el disolvente se destiló al vacío a 45-55 °C para obtener 40 g del compuesto del título en bruto como un jarabe. La pureza por HPLC del compuesto en bruto es del 92,5 %. El compuesto en bruto se usó directamente en la siguiente etapa. Se purificó una pequeña muestra mediante cromatografía en columna para comparar sus datos espectrales con los valores de la bibliografía.

Ejemplo 10:**Preparación de 2-bromo-2-(6-(metoximetoxi)-7-metilbenzo[d][1,3]dioxol-4-il)acetato de etilo:**

50 En un matraz de fondo redondo de tres bocas de 5,0 l, limpio y seco, se cargan 163,0 g de 2-hidroxi-2-(6-(metoximetoxi)-7-metilbenzo[d][1,3]dioxol-4-il)acetato de etilo y 1500 ml de cloruro de metileno en atmósfera de nitrógeno. Se añadió tetrabromuro de carbono (218,4 g) a la masa de reacción con agitación a 25-30 °C. Se añadió N,N-diisopropiletilamina (37,8 g) a la masa de reacción con agitación a 25-30 °C. La masa de reacción se enfrió a entre -45 y -50 °C. Se añadió trifenilfosfina (157,0 g, disuelta en 300 ml de cloruro de metileno) a la masa de reacción con agitación a una temperatura de -45 a -50 °C. La masa de reacción se mantuvo durante 1,5 h a entre -45 y -50 °C y se dejó que alcanzara los 10 °C durante un período de 18 h. El disolvente se destiló de la masa de reacción a vacío a 25-30 °C. Se añadió acetato de etilo/hexano (1:9, 1300 ml) al residuo y se agitó durante 1,0 h. La masa de reacción se filtró y los sólidos se lavaron con 500 ml de mezcla de disolventes (acetato de etilo/hexano, 1:9) con agitación. El filtrado se transfirió a un matraz de fondo redondo y se destiló el disolvente al vacío, manteniendo la temperatura a 25-30 °C. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna para obtener 120 g de 2-bromo-2-(6-(metoximetoxi)-7-metilbenzo[d][1,3]dioxol-4-il)acetato de etilo puro como un líquido amarillo claro. La pureza por HPLC del compuesto del título es del 99,5 %.

Ejemplo 11:**Preparación de 4-(etoximetoxi)-3-metilbenceno-1,2-diol:**

5 En un matraz de fondo redondo de 4 bocas de 100 ml, limpio y seco, se cargan 40 ml de agua y 5,0 g de 4-(etoximetoxi)-2-hidroxi-3-metilbenzaldehído en atmósfera de nitrógeno. El pH de la masa de reacción se ajustó a 7,8-8,4 usando una solución de NaOH. La temperatura de la masa de reacción se elevó a 40-45 °C. Se añadieron lentamente peróxido de hidrógeno al 48 % (2,0 g) e hidróxido de sodio acuoso (1,15 g en 30 ml de agua DM) a la masa de reacción, manteniendo el pH a 7,8-8,4 y la temperatura a 40-45 °C. La reacción se mantuvo durante 3 h a 45-50 °C durante 3 h. Se añadieron otros 2,0 g de peróxido de hidrógeno al 48 % e hidróxido de sodio (1,15 g en 30 ml de agua DM) a la masa de reacción y se mantuvieron durante 2 h. La masa de reacción se enfrió a TA y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y el disolvente se destiló para obtener 3,2 g del compuesto del título en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna para obtener compuesto puro como un jarabe. IR (puro): 3395, 2978, 2931, 1604, 1490, 1391, 1314, 1289, 1245, 1201, 1155, 1093, 1055, 984, 882, 841,797, 730, 688 y 655 cm⁻¹. RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 6,51-6,61 (m, 2H, ar. H), 5,35 (s. a., intercamb. con D₂O, 1H, OH), 5,17 (s, 2H, OCH₂O), 5,01 (s a, 1H, intercamb. con D₂O, OH), 3,76 (c, J = 7,2Hz, 2H, OCH₂CH₃), 2,16 (s, 3H, ArCH₃), 1,25 (t, J = 6,8Hz, 3H, OCH₂CH₃). RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ 149,81 (C-4), 143,14 (C-2), 138,17 (C-1), 115,19 (C-3), 112,01 (C-6), 106,82 (C-5), 94,21 (OCH₂O), 64,36 (OCH₂CH₃), 14,95 (OCH₂CH₃), 8,76 (ArCH₃). Masa (EI-MS): 198,24 (M), 197,10 (M-1).

Ejemplo 12:**Preparación de 2-(2,3-dihidroxi-5-(etoximetoxi)-4-metilfenil)-2-hidroxiacetato de etilo:**

25 En un matraz de 100 ml limpio y seco, se cargaron 10 ml de THF y 1,0 g de 4-(etoximetoxi)-3-metilbenceno-1,2-diol en atmósfera de nitrógeno. Se añadió lentamente una solución 3 M de cloruro de metilmagnesio en THF (3,6 ml) a la masa de reacción a 20-25 °C. La masa de reacción se calentó a 40-45 °C, se mantuvo durante 1 h y el THF se destiló al vacío. Se añadió tolueno (10 ml) a la masa de reacción y se enfrió a 25 °C. Se añadió glioxalato de etilo (1,3 g, 50 % en tolueno) a la masa de reacción. La temperatura se elevó a 40-45 °C y se mantuvo durante 3 h. La masa de reacción se enfrió a 15-20 °C y se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado. La masa de reacción se extrajo con tolueno y la capa de tolueno combinada se secó y se destiló, el residuo se purificó por columna para obtener el compuesto del título como un sólido. DSC: 74,17 °C (pico). IR (KBr): 3405, 2980, 2933, 1801, 1739, 1630, 1599, 1502, 1470, 1371, 1300, 1213, 1095, 1061, 1019, 857, 819 y 726 cm⁻¹. RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 6,54 (s, 1H, Ar. H), 5,26 (s, 1H, CHOH), 5,16 (d, J = 3,8Hz, 2H, OCH₂O), 4,21-4,32 (m, 2H, COOCH₂CH₃), 3,74 (c, J = 7,2Hz, 2H, OCH₂CH₃), 2,14 (s, 3H, ArCH₃), 1,28 (t, J = 7,2Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1,23 (t, J = 7,2Hz, 3H, OCH₂CH₃). RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ 173,21 (CO), 149,68 (C-5), 144,41 (C-3), 136,80 (C-2), 119,75 (C-1), 115,25 (C-4), 105,26 (C-6), 94,09 (OCH₂O), 72,10 (CHOH), 64,19 (OCH₂CH₃), 62,58 (OCH₂CH₃), 15,02 (OCH₂CH₃), 13,88 (OCH₂CH₃), 8,72 (ArCH₃). Masa (EI-MS): 300,19 (M), 299,18 (M-1).

Ejemplo 13:**Preparación de 2-(6-(etoximetoxi)-7-metilbenzo[d][1,3]dioxol-4-il)-2-hidroxiacetato de etilo:**

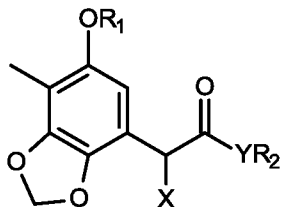
45 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 9, se hicieron reaccionar 0,19 g de 2-(2,3-dihidroxi-5-(etoximetoxi)-4-metilfenil)-2-hidroxiacetato de etilo con 1,0 g de bromoclorometano y 0,65 g de carbonato de cesio en medio DMF para obtener 0,086 g del compuesto del título como un jarabe. IR (puro): 3481,2978, 2928, 1739, 1492, 1435, 1397, 1365, 1255, 1209, 1117, 1058, 984, 936, 847 y 718 cm⁻¹. RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 6,51 (s, 1H, Ar. H), 5,96 (d, J = 1,2Hz, 1H, OCH₂O), 5,92 (d, J = 1,2Hz, 1H, OCH₂O), 5,17 (s. a., intercamb. con D₂O, 1H, OH), 5,15 (d, J = 1,6Hz, 2H, ArOCH₂O), 4,19-4,30 (m, 2H, OCH₂OCH₂CH₃), 3,72 (c, J = 6,8Hz, 2H, COOCH₂CH₃), 2,10 (s, 3H, ArCH₃), 1,25 (t, J = 7,2Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1,23 (t, J = 7,2Hz, 3H, OCH₂CH₃). RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ 173,04 (CO), 151,26 (C-6), 146,70 (C-1a), 139,58 (C-3a), 116,38 (C-4), 110,94 (C-7), 105,55 (C-5), 101,30 (C-2), 94,43 (OCH₂O), 68,83 (CHOH), 64,29 (OCH₂CH₃), 62,17 (OCH₂CH₃), 15,09 (OCH₂CH₃), 14,04 (OCH₂CH₃), 8,96 (ArCH₃)

55

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de derivados de ácido 2-(7-metilbenzo[d][1,3]dioxol-4-il 6-(sustituido))acético 2-sustituido de fórmula-I,

5



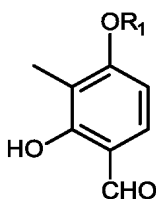
I

en la que R₁ es un grupo protector de O que es metoximetilo, etoximetilo, trialquilsililo, arilmetilo, tetrahidropiran-2-ilo o alilo; X es hidroxilo, halógeno, mesilato, triflato, tosilato o acetato; Y es un átomo de oxígeno, NH o un átomo de azufre; R₂ es alquilo C₁-C₆ que comprende:

10

(i) La reacción de 2,4-dihidroxi-3-metilbenzaldehído con un reactivo de eterificación en presencia de una base (o un ácido en caso de protección con tetrahidropiran-2-ilo) y un disolvente a 0-100 °C para obtener el derivado monoprotegido de fórmula-XII,

15

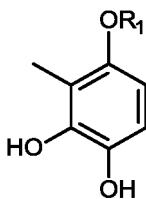


XII

en la que R₁ = metoximetilo, etoximetilo, trialquilsililo, tetrahidropiran-2-ilo, alilo, arilmetilo

20

(ii) La oxidación del compuesto de fórmula-XII con un agente oxidante en presencia de una base y un disolvente a pH 7-14 para obtener el compuesto dihidroxilado de fórmula-XIII,

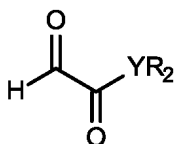


XIII

en la que R₁ = metoximetilo, etoximetilo, trialquilsililo, arilmetilo, tetrahidropiran-2-ilo, alilo;

25

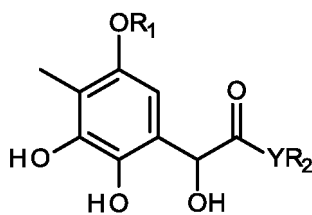
(iii) La reacción del compuesto dihidroxilado de fórmula-XIII con una base y un compuesto aldehídico de fórmula-XIV,



XIV

30

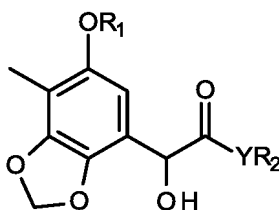
en la que Y y R₂ son como se han definido anteriormente en presencia de un disolvente a 0-100 °C para obtener el compuesto de fórmula-XV,



XV

en la que R₁, Y y R₂ son como se han definido anteriormente

- 5 (iv) La reacción del compuesto dihidroxilado de fórmula-XV con un dihalometano en presencia de una base y un disolvente a 15-120 °C para obtener el derivado de metilendioxi de fórmula-XVI

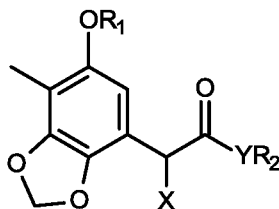


XVI

en la que R₁, Y y R₂ son como se han definido anteriormente

- 10 (v) La conversión del grupo hidroxilo en X en el que X es como se ha definido anteriormente usando un reactivo adecuado, reactivo adecuado que es cloruro de tionilo, cloruro de metanosulfonilo, anhídrido triflico, cloruro de acetilo, anhídrido acético, cloruro de p-toluenosulfonilo, cloruro de bencenosulfonilo, tetracloruro de carbono/trifenilfosfina o tetrabromuro de carbono/trifenilfosfina, en presencia de una base a de -78 a 40 °C para obtener el compuesto de fórmula-I

15



I

en la que R₁, R₂, X e Y son como se han definido anteriormente.

- 20 2. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la base usada en la etapa (i) se selecciona de trialkilamina, carbonato o bicarbonato de sodio o potasio, preferentemente trialkilamina, más preferentemente N,N-diisopropilamina.

- 25 3. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que el disolvente usado en la etapa (i) se selecciona entre disolventes halogenados, éteres e hidrocarburos, preferentemente disolventes halogenados, más preferentemente cloruro de metileno.

- 30 4. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que la temperatura de la reacción en la etapa (i) es 10-40 °C, preferentemente 10-25 °C.

5. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que el agente oxidante usado en la etapa (ii) es peróxido de hidrógeno, ácido meta-cloroperbenzoico o un perácido, opcionalmente ácido peracético, preferentemente peróxido de hidrógeno.

- 35 6. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que:

el pH de la masa de reacción durante la oxidación en la etapa (ii) es 7,5-8,5, más preferentemente 7,8-8,3; y/o el disolvente usado en la etapa (ii) es agua o alcoholes acuosos, preferentemente agua.

7. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que la base usada en la etapa (ii) se selecciona de bicarbonato, carbonato o hidróxido de sodio o potasio, preferentemente hidróxido de sodio o potasio, más preferentemente hidróxido de sodio.

5 8. Un proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1-8, en el que la base usada en la etapa (iii) es cloruro o bromuro de alquil(C₁-C₆)magnesio, alcóxido C₁-C₆ de magnesio, preferentemente cloruro de alquil(C₁-C₆)magnesio, más preferentemente cloruro de metilmagnesio o cloruro de n-butilmagnesio.

9. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que:

10 la temperatura de la reacción en la etapa (iii) es de 0-45 °C; y/o
 el disolvente usado en la etapa (iii) se selecciona de un disolvente halogenado opcionalmente diclorometano, un disolvente hidrocarbonado opcionalmente pentano, hexano, heptano, ciclohexano, tolueno o xileno, y un disolvente de éter opcionalmente dietil éter, tetrahidrofurano (THF), diisopropil éter, o metil *tert*-butil éter, o una combinación de los mismos, preferentemente una combinación de tolueno y THF.

10. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que la base usada en la etapa (iv) se selecciona de carbonato de sodio, potasio o cesio, preferentemente carbonato de cesio.

20 11. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que:

el disolvente usado en la etapa (iv) se selecciona de un disolvente hidrocarbonado opcionalmente pentano, hexano, heptano, ciclohexano, tolueno o xileno, un disolvente aprótico dipolar opcionalmente N,N-dimetilformamida o N,N-dimetilacetamida, un disolvente de éter opcionalmente THF y un nitrilo opcionalmente acetonitrilo, preferentemente N,N-dimetilformamida y/o tolueno; y/o
 25 la temperatura de la reacción en la etapa (iv) es de 25-50 °C, preferentemente 25-35 °C; y/o
 el dihalometano usado en la etapa (iv) es bromoclorometano, bromoyodometano, dibromometano, diclorometano o diyodometano, preferentemente bromoclorometano.

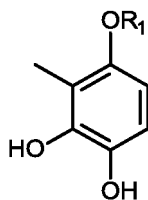
30 12. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que:

el reactivo usado para la conversión de hidroxilo en X en la etapa (v) es cloruro de tionilo o tetrabromuro de carbono/trifenilfosfina, y/o
 35 la base usada para la conversión de hidroxilo en X en la etapa (v) se selecciona de benzotriazol, diazabicycloundecano (DBU), N,N-diisopropiletilamina y trietilamina, preferentemente diisopropiletilamina o benzotriazol.

13. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en el que la temperatura de la reacción para la conversión de hidroxilo en X en la etapa (v) es de -40 a 25 °C.

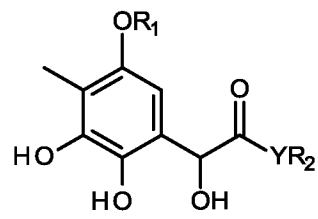
40 14. Un proceso para producir una Ecteinascidina, proceso que comprende un proceso para la preparación de un derivado del ácido 2-(7-metilbenzo[d][1,3]dioxol-4-il 6-(sustituido))acético 2-sustituido como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, preferentemente en el que la Ecteinascidina es Ecteinascidina 743, Ecteinascidina 736, Ecteinascidina 729, Ecteinascidina 722, Ecteinascidina 637 o Ecteinascidina 594.

45 15. Compuestos de fórmula-XIII,



XIII

50 en la que R₁ = metoximetilo, etoximetilo, trialquilsililo, arilmetilo, tetrahidropiran-2-ilo o alilo, o compuestos de fórmula XV,



XV

en la que R₁ = metoximetilo, etoximetilo, trialquilsililo, arilmetilo, tetrahidropiran-2-ilo, o alilo y R₂ = alquilo C₁-C₆.