

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 729 058**

51 Int. Cl.:

C07C 303/28 (2006.01)
C07C 309/66 (2006.01)
C07C 327/22 (2006.01)
C07C 319/02 (2006.01)
C07C 323/14 (2006.01)
C07C 319/14 (2006.01)
C07C 323/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.01.2016 PCT/EP2016/051456**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **28.07.2016 WO16116634**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.01.2016 E 16701488 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.03.2019 EP 3247700**

54 Título: **Proceso de preparación de un compuesto de cetona poliinsaturada**

30 Prioridad:

23.01.2015 GB 201501144

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.10.2019

73 Titular/es:

**AVEXXIN AS (100.0%)
Nordahl Bruns vei 2A
7052 Trondheim, NO**

72 Inventor/es:

**SANDBERG, MARCEL y
AUKRUST, INGER-REIDUN**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 729 058 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 de preparación de un compuesto de cetona poliinsaturada.

5 Campo de la invención

Esta invención se refiere a un método de fabricación de un compuesto de tiol poliinsaturado y a la conversión posterior de ese compuesto de tiol en una cetona poliinsaturada. En particular, la invención se refiere a la conversión de un alcohol poliinsaturado en un compuesto de tiol poliinsaturado que permite la conversión de ese tiol poliinsaturado en una cetona poliinsaturada. La invención evita reacciones de oxidación no deseadas y las reacciones de isomería cis/trans se reducen sustancialmente o se eliminan durante la síntesis. También logramos un rendimiento global muy alto.

15 Antecedentes

Muchos ácidos grasos poliinsaturados biológicamente activos tienen uno o más dobles enlaces carbono-carbono en la configuración cis. Se ha informado que los radicales libres apoyan la isomerización de estos enlaces a una configuración trans menos deseable. La isomerización cis/trans puede afectar adversamente a los compuestos poliinsaturados destinados para uso farmacéutico, por ejemplo, al reducir la actividad biológica y/o complicar la síntesis. Véase, por ejemplo, C. Ferreri et al. (2007) Mol. Biotech. 37:19; Chatgialiloglu, C et al. (2002) Free Rad. Biology & Medicine, 33: 1681; y WO 2002/100991.

Se ha informado que algunos, pero no todos, los radicales libres apoyan el isomerismo cis/trans de compuestos poliinsaturados particulares. Se cree que la cinética de la oxidación mediada por radicales depende de varios parámetros, incluida la naturaleza química del compuesto insaturado, la temperatura, el pH, la presencia o ausencia de luz, el oxígeno, etc. Se ha informado que los radicales libres se producen naturalmente en el ambiente o como subproductos no deseados que se producen a partir de ciertas reacciones químicas. Véase, por ejemplo, Mengele, E.A et al. (2010) Mos. Univ. Chemistry Bull 65: 210.

Se ha intentado reducir la oxidación y el isomerismo cis/trans de los dobles enlaces carbono-carbono. En un enfoque, un antioxidante tal como el galato de octilo, el ácido ascórbico, el polifenol, el mercaptoetanol, el betacaroteno, o el 2,6-ditert-butil-4-metilfenol (BHT), por ejemplo, se añade para reducir las reacciones de oxidación no deseadas. Véase Mengele, E.A, *ibid*; Klein, E and N. Weber (2001) J. Agric. Food Chem. 49: 1224; and Hung, W-L, et al. (2011) J. Agric. Food Chem. 1968.

Se ha informado de que ciertos compuestos de poliuretacetona cetona poliinsaturados tienen actividades biológicas útiles. Véase, por ejemplo, Patente de los Estados Unidos No. 7,687,543; Huwiler, A et al. (2012) Br. J. Pharm. 167: 1691.

Se han descrito métodos de preparación de cetonas poliinsaturadas particulares. En un método que describe la síntesis de trifluorometil cetonas poliinsaturadas particulares, se usó una reacción de tipo Mitsunobu para transformar un alcohol en el tioéster correspondiente. Se dijo que otras reacciones químicas producían la trifluorometil cetona poliinsaturada (compuesto 18 en esta) con un rendimiento del 71%. Véase Holmeide, A and L. Skattebol (2000) J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1: 2271. Sin embargo, existe la preocupación de que este procedimiento pueda conducir a una doble racemización y reacciones de oxidación no deseadas.

Hay un reconocimiento general de que un compuesto destinado para uso farmacéutico debe producirse con un alto rendimiento, por ejemplo, 70% o más. Los rendimientos menos que satisfactorios pueden asociarse con productos secundarios no deseados. Estos pueden ser costosos o difíciles de eliminar del producto principal (API), lo que dificulta aún más el desarrollo farmacéutico. Adicionalmente, las agencias reguladoras a menudo requieren un análisis detallado de productos secundarios en compuestos destinados al uso farmacéutico. Este requisito puede hacer que los costos de ampliación sean prohibitivos.

Los presentes inventores buscan un procedimiento para la fabricación de un tiol poliinsaturado y, finalmente, una cetona poliinsaturada correspondiente que produzca, después de una purificación apropiada, un compuesto de calidad farmacéutica con oxidación mínima e isomerización cis/trans por productos. Después de un extenso trabajo sintético, los inventores han determinado que un procedimiento particular como se reivindica en este documento ofrece una ruta ideal para los compuestos de la invención, ya que el procedimiento opera con mínima oxidación e isomerización cis/trans por productos. El procedimiento descrito en este documento no solo alcanza una pureza muy alta, sino también un rendimiento muy alto. También se puede ampliar fácilmente a la operación industrial.

Resumen de la invención

Los presentes inventores han encontrado que la oxidación o racemización de los dobles enlaces es un problema grave para las moléculas descritas en este documento. La química descrita en este documento evita o al menos reduce la formación de productos racemizados y permite la formación de un tiol poliinsaturado que se puede usar en

etapas de síntesis adicionales (conocidas) para formar moléculas diana deseadas. Más específicamente, se ha encontrado un método de fabricación de un compuesto poliinsaturado de tiol, que finalmente se puede convertir en los compuestos cetónicos ventajosos que se analizan en este documento, en los que las reacciones de oxidación no deseadas y de isomerización cis/trans se reducen o eliminan sustancialmente. Los métodos de la práctica de la invención se pueden usar para producir una variedad de compuestos de cetona poliinsaturada apropiados para uso farmacéutico, incluidos los especificados en este documento.

Por lo tanto, un objeto de la invención es preparar compuestos de tiol poliinsaturados farmacéuticamente aceptables, que finalmente se pueden convertir en los compuestos de cetona ventajosos descritos en este documento, en los que las reacciones de oxidación no deseadas y de isomerización cis/trans se reducen o eliminan sustancialmente. El método de la invención implica la conversión de un alcohol poliinsaturado en un éster sulfonílico (esto es, un compuesto que comprende el grupo $-\text{OSO}_2\text{-Rx}$ donde Rx es un grupo hidrocarbilo C_{1-20}), la conversión de ese éster sulfonílico en un tioéster (de fórmula $-\text{SCORy}$ en donde Ry es un grupo hidrocarbilo C_{1-20}) y luego la reducción de ese tioéster a un tiol ($-\text{SH}$) en presencia de un antioxidante.

También es un objeto de la invención proporcionar los compuestos diana en alta pureza, tal como el que a menudo requieren las autoridades reguladoras.

Preferiblemente, las etapas posteriores hacia la formación de la cetona poliinsaturada también se realizan en presencia de un antioxidante farmacéuticamente aceptable para minimizar el potencial de oxidación o isomerización cis/trans en reacciones posteriores.

También está dentro del alcance de la invención si el alcohol poliinsaturado usado se prepara a través del contacto de un aldehído poliinsaturado con un agente reductor electrófilo apropiado en condiciones suficientes para hacer el alcohol poliinsaturado. Se cree de nuevo que el uso de agentes reductores electrofílicos suaves reduce la reducción no deseada de los dobles enlaces, lo que ayuda a que la síntesis global alcance una mejor pureza.

De este modo, visto desde un aspecto, la invención proporciona un procedimiento de preparación de un tiol poliinsaturado que comprende:

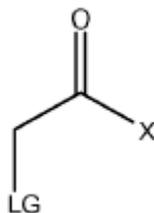
(1) hacer reaccionar un alcohol poliinsaturado en presencia de un compuesto de fórmula $\text{R}_2\text{-SO}_2\text{Hal}$ en el que R_2 es un grupo hidrocarbilo C_{1-20} , dicho grupo alquilo C_{1-10} , para formar un éster sulfonílico poliinsaturado;

(2) convertir el éster sulfonílico poliinsaturado en un tioéster poliinsaturado al reaccionar con un anión de fórmula $-\text{SC}(=\text{O})\text{R}_4$ en la que R_4 es un grupo hidrocarbilo C_{1-20} ;

(3) convertir el tioéster poliinsaturado en un tiol poliinsaturado opcionalmente en presencia de un antioxidante. Vista desde otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento de preparación de un compuesto de cetona poliinsaturada que comprende:

las etapas (1) a (3) arriba y posteriormente,

(4) hacer reaccionar dicho tiol poliinsaturado con un compuesto $(\text{LG})\text{R}^3\text{COX}$ en el que X es un grupo de extracción de electrones y R^3 es un grupo alquileo que lleva un grupo saliente (LG), tal como la formación de LG-CH_2



esto es, donde R^3 es $-\text{CH}_2-$ donde X es un grupo de extracción de electrones y LG es un grupo saliente; opcionalmente en presencia de un antioxidante, para formar un compuesto de cetona poliinsaturada, idealmente de fórmula (VIII) como se define en este documento.

Vista desde otro aspecto, la presente divulgación proporciona el producto de un procedimiento como se definió anteriormente.

Vista desde otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento de preparación de un tiol poliinsaturado de fórmula (VII) o (VII')



que comprende:

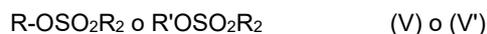
(1) hacer reaccionar un alcohol poliinsaturado de fórmula



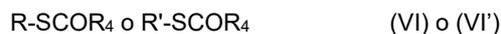
en la que R es un grupo hidrocarburo insaturado C_{9-23} opcionalmente sustituido opcionalmente interrumpido por uno o más heteroátomos o grupos de heteroátomos seleccionados de S, O, N, SO, SO_2 , comprendiendo dicho grupo hidrocarburo al menos 2, preferiblemente al menos 4 dobles enlaces; y

10 en la que R' es un grupo hidrocarburo insaturado C_{9-23} no sustituido, lineal, comprendiendo dicho grupo hidrocarburo al menos 2, preferiblemente al menos 4 dobles enlaces;

15 en presencia de un compuesto de fórmula R_2-SO_2Hal en donde R_2 es un grupo hidrocarbilo C_{1-20} , tal como un grupo alquilo C_{1-10} , para formar un compuesto de éster sulfonílico poliinsaturado de fórmula (V) o (V')



20 (2) convertir el éster sulfonílico poliinsaturado (V) o (V') en un tioéster poliinsaturado al reaccionar con un anión de fórmula $-SC(=O)R_4$ en el que R_4 es un grupo hidrocarbilo C_{1-20} para formar un compuesto tioéster poliinsaturado de fórmula (VI) o (VI'):



25 en las que R y R' son como se definen anteriormente en este documento;

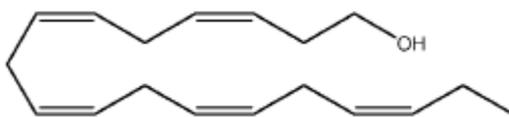
(3) convertir el tioéster poliinsaturado opcionalmente en presencia de un antioxidante y opcionalmente en presencia de un carbonato metálico para formar un compuesto de tiol poliinsaturado de fórmula (VII) o (VII')



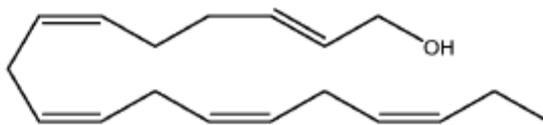
en las que R y R' son como se definen anteriormente en este documento.

Vista desde otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento que incluye al menos las siguientes etapas:

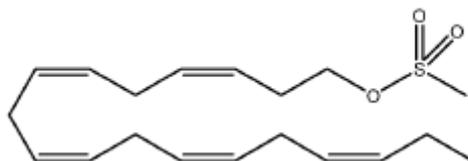
35 (1) hacer reaccionar (3Z,6Z,9Z,12Z,15Z)-octadeca-3,6,9,12,15-pentaen-1-ol



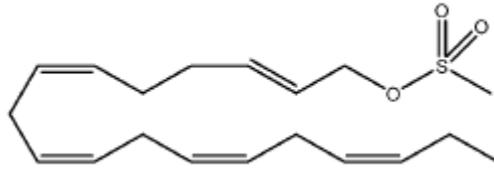
40 o (2E,6Z,9Z,12Z,15Z)-octadeca-2,6,9,12,15-pentaen-1-ol;



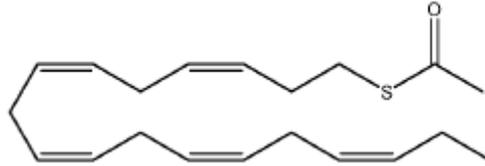
45 con cloruro de metanosulfonilo en presencia de una base para formar un



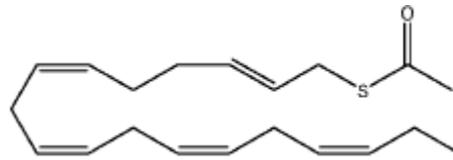
o



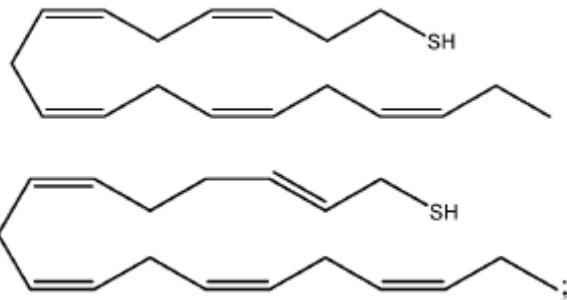
(2) hacer reaccionar el producto de reacción de la etapa (1) con un ion tioacetato para formar un tioéster de fórmula:



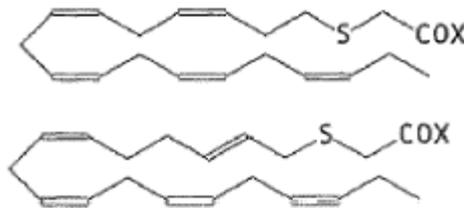
5 o



10 (3) hacer reaccionar el producto de la etapa (2) con carbonato de potasio en presencia de un antioxidante para formar un tiol de fórmula: o



(4) opcionalmente, poniendo en contacto el tiol producido en la etapa (3) con 3-bromo-1,1,1-trifluoroacetona en condiciones que producen



15

donde X es CF₃.

20 En cualquier procedimiento de la invención, se prefiere adicionalmente que el alcohol poliinsaturado se obtenga por reducción de su correspondiente aldehído en presencia de un agente reductor electrófilo tal como DIBAH (hidruro de diisobutilaluminio).

25 Vista desde otro aspecto, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende el producto de un procedimiento como se definió anteriormente en este documento y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Definiciones

30 El término poliinsaturado en el término tiol poliinsaturado o tioéster poliinsaturado y así sucesivamente se refiere a compuestos que contienen una cadena de hidrocarburo que contiene múltiples dobles enlaces, esto es, 2 o más.

Esa cadena está preferiblemente libre de cualquier anillo. Se prefiere que los dobles enlaces presentes no estén conjugados.

El término Hal significa haluro, esto es, F, Cl, Br o I, preferiblemente Cl o Br.

El término grupo hidrocarbilo C₁₋₂₀ se refiere a un grupo que contiene de 1 a 20 átomos de carbono y solo átomos de H. El grupo puede ser un grupo hidrocarbilo C₁₋₁₀, tal como un grupo alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, grupo arilo C₆₋₁₀, alquilarilo C₇₋₁₀, grupo arilalquilo C₇₋₁₀, grupo cicloalquilo C₃₋₁₀, alquilocicloalquilo C₄₋₁₀ o grupo cicloalquilalquilo C₄₋₁₀ y así sucesivamente. Mientras haya solo átomos de C y H presentes y hasta 20 átomos de carbono, cualquier disposición de esos átomos es posible. Cualquier grupo hidrocarbilo es preferiblemente un grupo alquilo C₁₋₁₀. Cualquier grupo hidrocarbilo es preferiblemente un grupo alquilo C₁₋₁₀ lineal.

En general, cualquier compuesto poliinsaturado de la invención tendrá un Mw de menos de 500 g/mol, preferiblemente 450 g/mol o menos, más preferiblemente 400 g/mol o menos.

El término "farmacéuticamente aceptable" significa que es útil en la preparación de un producto farmacéutico que generalmente no es tóxico y no es biológicamente indeseable e incluye aquello que es aceptable para uso veterinario y/o para uso farmacéutico en seres humanos.

Descripción detallada de la invención

Esta invención se refiere a un procedimiento para la fabricación de un tiol poliinsaturado y, en última instancia, una cetona poliinsaturada. El procedimiento ofrece altos rendimientos y alta pureza. En particular, se prevé que, después de una purificación apropiada, las etapas del procedimiento de la invención proporcionen los compuestos objetivo en calidad farmacéutica. El procedimiento también se puede ampliar fácilmente para la operación industrial.

La invención proporciona una forma de hacer un tiol poliinsaturado y la conversión posterior de ese tiol en una cetona en condiciones que proporcionan los compuestos en rendimientos y purezas que a menudo requieren las autoridades reguladoras. Por ejemplo, y sin querer limitarse a ninguna teoría, se cree que la producción de productos de oxidación no deseados y la racemización del enlace doble no deseado se puede disminuir o incluso eliminar siguiendo las técnicas descritas en este documento.

El material de partida en el procedimiento de la invención es un alcohol poliinsaturado. Preferiblemente ese alcohol poliinsaturado es de fórmula (I)



en la que R es un grupo hidrocarburo insaturado C₉₋₂₃ opcionalmente sustituido, opcionalmente interrumpido por uno o más heteroátomos o grupos de heteroátomos seleccionados de S, O, N, SO, SO₂, comprendiendo dicho grupo hidrocarburo al menos 2, preferiblemente al menos 4 dobles enlaces.

Se prefiere si en cualquier grupo R, los dobles enlaces no están conjugados. El grupo R comprende preferiblemente de 5 a 9 dobles enlaces, preferiblemente de 5 u 8 dobles enlaces, por ejemplo, 5 a 7 dobles enlaces, como 5 o 6 dobles enlaces.

También se prefiere si los dobles enlaces no se conjugan con el grupo hidroxilo.

Los dobles enlaces presentes en el grupo R pueden estar en la configuración cis o trans, sin embargo, se prefiere que la mayoría de los dobles enlaces presentes (esto es, al menos el 50%) estén en la configuración cis. En realizaciones ventajosas adicionales, todos los dobles enlaces en el grupo R están en la configuración cis o todos los dobles enlaces están en la configuración cis, excepto el doble enlace más cercano al grupo OH que puede estar en la configuración trans.

El grupo R puede tener entre 9 y 23 átomos de carbono, preferiblemente de 11 a 19 átomos de carbono, especialmente de 16 a 18 átomos de carbono. Los átomos de carbono son preferiblemente lineales en el grupo R.

Mientras que el grupo R puede estar interrumpido por al menos un heteroátomo o grupo de heteroátomos, esto no es preferido y la cadena principal del grupo R preferiblemente contiene solo átomos de carbono.

El grupo R puede estar opcionalmente sustituido, por ejemplo, puede llevar hasta tres sustituyentes, por ejemplo, seleccionado de halo, alquilo C₁₋₆, por ejemplo, metilo, alcoxi C₁₋₆. Si están presentes, los sustituyentes son preferiblemente no polares y pequeños, por ejemplo, un grupo metilo. Sin embargo, se prefiere, si el grupo R permanece sin sustituir.

El grupo R es preferiblemente lineal, esto es, no hay ramificaciones en la cadena R. Preferiblemente se deriva de una fuente natural tal como un ácido graso o éster de cadena larga. En particular, el grupo R se puede derivar de ácido araquidónico, ácido docosahexaenoico o ácido eicosapentaenoico.

5 De este modo, se prefiere si el alcohol poliinsaturado es un compuesto de fórmula (I')



10 en la que R' es un grupo hidrocarburo insaturado C₉₋₂₃ no sustituido lineal, comprendiendo dicho grupo hidrocarburo al menos 2, preferiblemente al menos 4 dobles enlaces. Idealmente, R' es un grupo alqueniilo que tiene 9-23 átomos de carbono y al menos 2, tales como al menos 4 dobles enlaces. Las opciones preferidas para R también se aplican a la definición de R'.

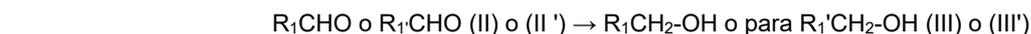
15 Puede ser que el alcohol poliinsaturado de uso en la invención se derive de un ácido graso o aldehído correspondiente. Además, se ha encontrado que cuando el alcohol poliinsaturado se deriva de su correspondiente aldehído, ese alcohol poliinsaturado se obtiene preferiblemente en una reacción que implica poner en contacto un aldehído poliinsaturado con un agente reductor electrofílico apropiado en condiciones suficientes para hacer el alcohol poliinsaturado. Sin desear estar ligado a ninguna teoría, se cree que el uso de agentes reductores electrofílicos suaves reduce la reducción no deseada de los dobles enlaces, lo que ayuda a que la síntesis general alcance mejores rendimientos y pureza. El aldehído poliinsaturado es, por lo tanto, preferiblemente de fórmula R-CHO o R'CHO donde R y R' son como se definieron anteriormente en este documento.

25 El uso de hidruro de diisobutilaluminio (DIBAH) es particularmente preferido a este respecto. Los presentes inventores han encontrado sorprendentemente que algunos otros agentes reductores bien conocidos tales como el borohidruro de sodio no se pueden usar con éxito en esta reducción ya que aumentan el número de impurezas formadas. Es sorprendente que el uso de DIBAH parezca reducir el isomerismo y, por ello, minimice la formación de impurezas.

30 La invención comprende además por lo tanto la conversión de un compuesto de fórmula (II) o (II')

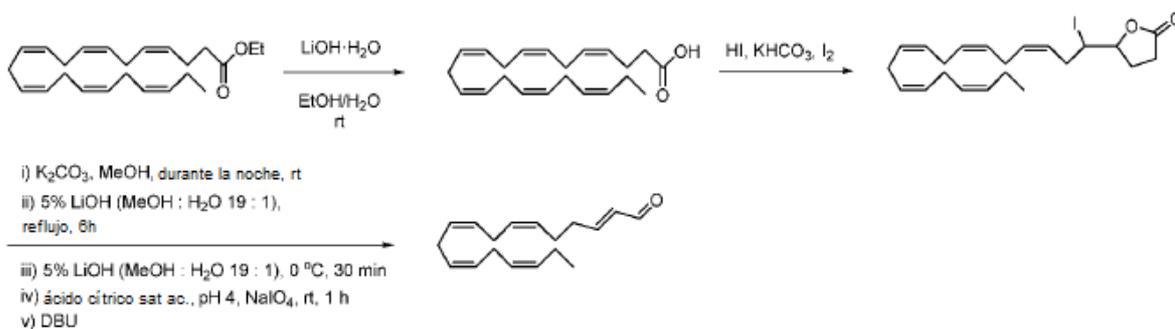


35 para R-OH o R'-OH usando DIBAH donde R y R' son como se definen anteriormente en este documento y R₁ y R₁' son equivalentes a R y R' del que se elimina un enlace terminal -CH₂-. Se apreciará que la definición de R₁ y R₁' depende de la definición de R y R'. Durante la reducción del aldehído se genera un grupo -CH₂- que forma parte de la definición de R o R' y, por ello, las cadenas R₁ y R₁' son un carbono más corto que aquellos o R y R'. Visto alternativamente, la reacción implica la reducción:

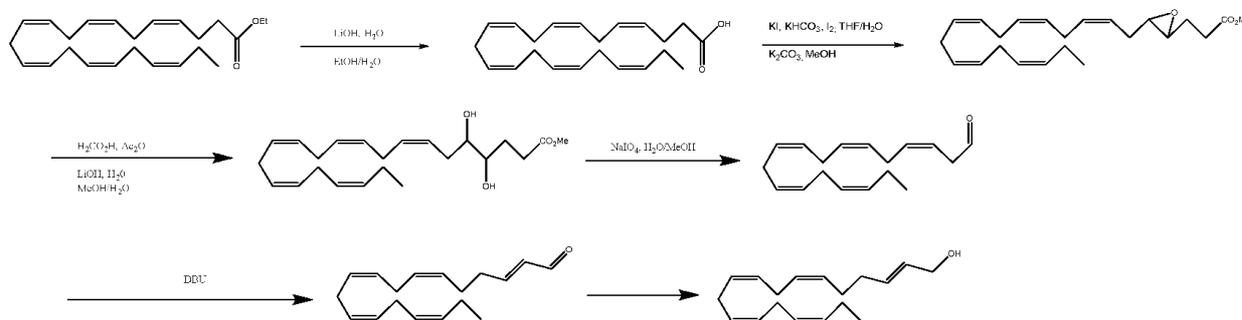


45 en la que R¹ es un grupo hidrocarburo insaturado C₈₋₂₂ opcionalmente sustituido, opcionalmente interrumpido por uno o más heteroátomos o grupos de heteroátomos seleccionados de S, O, N, SO, SO₂, comprendiendo dicho grupo hidrocarburo al menos 2, preferiblemente al menos 4 dobles enlaces; y en la que R₁' es un grupo hidrocarburo insaturado C₈₋₂₂ no sustituido, lineal, comprendiendo dicho grupo hidrocarburo al menos 2, preferiblemente al menos 4 dobles enlaces. Las opciones preferidas para R también se aplican a la definición de R₁ y R₁' (restando un átomo de carbono de cualquier límite de carbono).

50 El aldehído se puede preparar mediante cualquier técnica apropiada tal como las descritas en J Chem Soc Perkin Trans 1, 2000, 2271-6. Alternativamente, se puede seguir un protocolo como se describe en Molecules 2014 (19), 3804-3811. Un procedimiento apropiado sería:



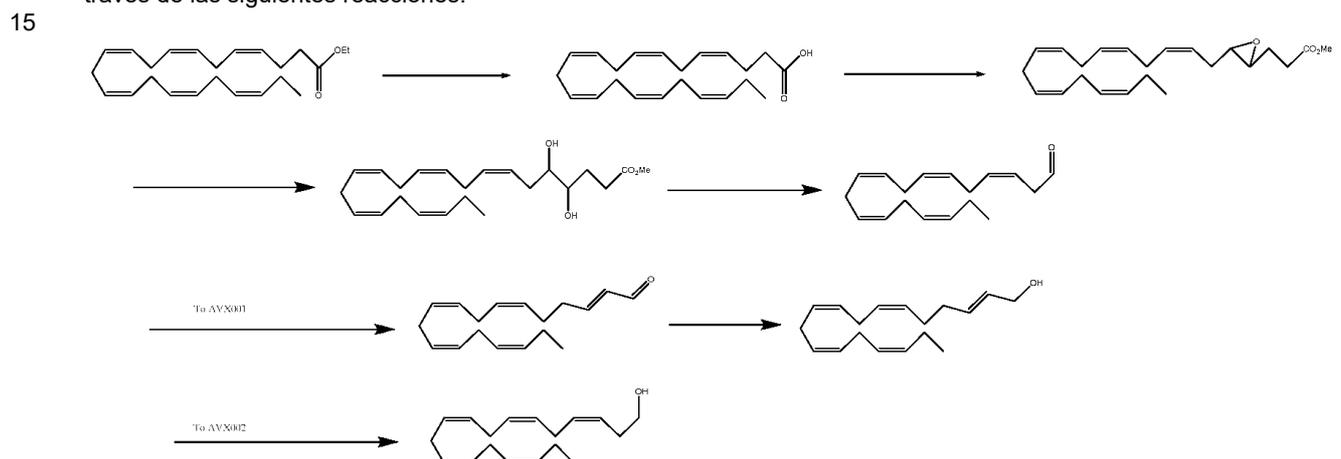
En otra realización como se explica en J Chem Soc Perkin Trans 1, 2000, 2271-6, el alcohol se puede preparar a través de una reducción de un éster de ácido graso, conversión en un epóxido, reducción del mismo a un aldehído, isomerización opcional y reducción adicional. El siguiente esquema resume las reacciones para AVX001:



El alcohol para la producción de AVX002 se puede preparar directamente a partir de una reducción del aldehído sin una isomerización.

10 Se prefiere que el material de partida de alcohol usado en el procedimiento de la invención se purifique usando cromatografía en columna de fase normal o, preferiblemente, cromatografía en columna de fase reversa.

Por lo tanto, en una realización, el material de partida de alcohol para el procedimiento de la invención se obtiene a través de las siguientes reacciones:



El alcohol poliinsaturado se hace reaccionar con un haluro de sulfonilo, esto es, un compuesto de fórmula:



donde R_2 es un grupo hidrocarbilo C_{1-20} , preferiblemente un grupo hidrocarbilo C_{1-10} , especialmente un grupo alquilo C_{1-10} , tal como un grupo alquilo C_{1-4} , especialmente metilo. R_2 es preferiblemente un grupo hidrocarbilo C_{1-20} lineal tal como un grupo alquilo C_{1-10} lineal.

25 El haluro (hal) puede ser F, Cl, Br o I, especialmente Br o Cl, más especialmente Cl.

La reacción del alcohol poliinsaturado con el haluro de sulfonilo se realiza preferiblemente en presencia de una base, idealmente para neutralizar cualquier ácido haluro (por ejemplo, HCl) que se forma durante la reacción. La base no debe reaccionar con los compuestos poliinsaturados. Las bases apropiadas son bien conocidas en la técnica, tales como trialkilaminas, en particular trietilamina. Por lo tanto, son apropiadas las bases no nucleófilas bien conocidas.

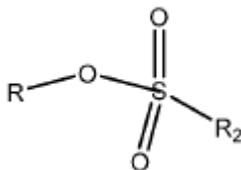
Esta reacción forma preferiblemente, por lo tanto, un compuesto de fórmula (V) o (V'):



en las que R, R' y R_2 son como se definen anteriormente en este documento.

Para evitar dudas, $R-OSO_2R_2$ tiene la estructura:

40



La etapa (2) del procedimiento de la invención requiere la conversión del éster sulfonílico (V)/(V') en un tioéster. El grupo -OSO₂R₂ se convierte de este modo en el grupo -SC(=O)R₄.

5 Esto se puede lograr mediante reacción usando un compuesto que comprende una sal con un ion -SCOR₄ donde R₄ es un grupo hidrocarbilo C₁₋₂₀. El contraión puede ser un metal tal como un metal alcalino, por ejemplo Li, Na o K. R₄ es preferiblemente un grupo hidrocarbilo C₁₋₁₀, especialmente un grupo alquilo C₁₋₁₀, tal como un grupo alquilo C₁₋₆, especialmente un grupo alquilo C₁₋₄ tal como metilo. Cualquier grupo R₄ es preferiblemente lineal. Se prefiere de este modo, el uso de iones tioacetato.

La reacción forma un compuesto (VI) o (VI')



en donde R, R' y R₄ son como se definen anteriormente en este documento.

En la etapa (3) del procedimiento, este tioéster se convierte luego en un tiol. Si bien esto puede, en teoría, llevarse a cabo usando cualquier procedimiento convencional, por ejemplo, usando hidruro de diisobutilaluminio, para evitar reacciones secundarias, formación de impurezas e isomerización cis-trans de los dobles enlaces presentes, los inventores proponen llevar a cabo esta reacción en presencia de un antioxidante.

Se prefiere si el antioxidante es una molécula pequeña tal como una que tiene un peso molecular de 500 g/mol o menos, tal como 250 g/mol o menos. El antioxidante idealmente debería estar aprobado para su uso por la FDA.

El antioxidante usado es preferiblemente butil hidroxianisol, butil hidroxitolueno, galato de propilo, tocoferol, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, tioglicerol, ácido tioglicólico, bisulfito de sodio, sulfito de sodio, metabisulfito de sodio, edetato tetrasódico, EDTA.

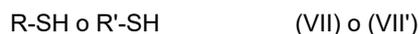
El uso de tocoferol es especialmente preferido, particularmente (+/-)-alfa-tocoferol.

La cantidad de antioxidante añadido/presente puede ser del orden de 0.01 a 1% en moles, preferiblemente de 0.1 a 0.5% en moles con respecto a la cantidad de tioéster poliinsaturado presente (en moles).

También, los efectos beneficiosos anteriores se pueden potenciar aún más haciendo el tiol poliinsaturado en una reacción que implica poner en contacto un tioéster poliinsaturado con un agente reductor electrófilo suave apropiado en condiciones suficientes para hacer el tiol poliinsaturado. Sin desear estar unido a ninguna teoría, se cree que el uso de agentes reductores electrofílicos suaves, como se explica a continuación, reduce la reducción no deseada de los dobles enlaces, lo que ayuda a que la síntesis general alcance mejores rendimientos y pureza.

Los agentes reductores apropiados son idealmente carbonatos metálicos tales como carbonatos de metales alcalinos, especialmente carbonato de potasio. El uso de un solvente como el metanol es apropiado. Por lo tanto, se prefiere especialmente el uso de un carbonato metálico junto con un antioxidante.

Los tioles preferidos que se forman son simplemente de fórmula (VII) o (VII')



en donde R y R' son como se definen anteriormente en este documento.

De manera ideal, el tiol debería tener una pureza de al menos el 90% según lo determinado por HPLC (% de área) en este punto. Más preferiblemente, la pureza debe ser de 91% o más, tal como 92% o más, idealmente 93% o más, especialmente 94% o incluso 95% o más.

Se ha encontrado que el procedimiento en este documento produce el tiol con alto rendimiento, por ejemplo, 70% o más de la etapa (1), tal como el 75% o más, incluso el 80% o más. También, se puede eliminar la presencia de impurezas detectables en HPLC.

De manera ideal, por supuesto, el procedimiento de la invención se dirige a una variedad de cetonas poliinsaturadas farmacéuticamente aceptables que son apropiadas para uso farmacéutico. Los compuestos preferidos incluyen un grupo cetona que comprende un grupo de extracción de electrones y un átomo de azufre en la posición α , β , γ o δ del grupo cetona. Un grupo de extracción de electrones o EWG extrae electrones de un centro de reacción.

5 Las dianas de cetona poliinsaturada preferidas de la invención son por lo tanto de fórmula (VIII)

R^5 -CO-X (VIII)

10 en la que R^5 es un grupo hidrocarburo poliinsaturado C_{10-24} interrumpido en la posición α , β , γ o δ del grupo cetona por un átomo de S; y

X es un grupo de extracción de electrones (EWG).

15 Los grupos de extracción de electrones apropiados X para cualquier compuesto de la invención son CN, fenilo, $CHal_3$, $CHal_2H$, $CHalH_2$, en los que Hal representa un halógeno, especialmente F. El EWG es especialmente $CHal_3$, por ejemplo. CF_3 .

20 Es más preferido si el átomo de S es beta al carbonilo (formando de este modo un grupo $R-S-CH_2COCF_3$ donde R es como se define anteriormente en este documento).

Se prefiere si en cualquier grupo R^5 , los dobles enlaces no están conjugados. El grupo R^5 comprende preferiblemente de 5 a 9 dobles enlaces, preferiblemente de 5 u 8 dobles enlaces, por ejemplo, 5 a 7 dobles enlaces, tales como 5 o 6 dobles enlaces.

25 También se prefiere si los dobles enlaces no se conjugan con el grupo carboxilo.

30 Los dobles enlaces presentes en el grupo R^5 pueden estar en la configuración cis o trans, sin embargo, se prefiere que la mayoría de los dobles enlaces presentes (esto es, al menos el 50%) estén en la configuración cis. En realizaciones ventajosas adicionales, todos los dobles enlaces en el grupo R^5 están en la configuración cis o todos los dobles enlaces están en la configuración cis, excepto el doble enlace más cercano al grupo S que puede estar en la configuración trans.

35 El grupo R^5 puede tener entre 10 y 24 átomos de carbono, preferiblemente de 12 a 20 átomos de carbono, especialmente de 17 a 19 átomos de carbono. El grupo R^5 es, de este modo, preferiblemente un grupo alquenileno que tiene entre 10 y 24 átomos de carbono, preferiblemente 12 a 20 átomos de carbono, especialmente 17 a 19 átomos de carbono y al menos dos dobles enlaces. El grupo R^5 es preferentemente lineal.

40 Por lo tanto, idealmente, los compuestos diana de la invención son de fórmula $R-SCH_2COCF_3$ o $R'SCH_2COCF_3$ donde R y R' son como se definen anteriormente en este documento.

En una realización preferida, la invención proporciona un método de producción de un 1,1,1- trifluoro-3-(((2E,6Z,9Z,12Z,15Z,)-octadeca-2,6,9,12,15-pentaein-1-il)tio)propan-2-ona farmacéuticamente aceptable:



donde X es CF_3 ; o compuesto relacionado



donde X es CF_3 .

55 La última etapa del procedimiento de la invención implica, por lo tanto, la reacción del tiol con una cetona apropiada para formar los compuestos deseados de fórmula (VIII). La reacción implica preferiblemente que un compuesto es de fórmula $(LG)R^3CO-X$ donde R^3 refleja los átomos necesarios para completar el grupo R^5 donde $R^5 = R-S-R^3$; esto es



R³ es preferiblemente alquileo C₁₋₃, tal como metileno. LG representa un grupo saliente que está sustituido de forma nucleófila con el grupo tiol. Un grupo saliente es un fragmento molecular que se aparta con un par de electrones en la escisión del enlace heterolítico. Por supuesto, preferiblemente, (LG)R³-COX representa el compuesto LG-CH₂-COX, donde LG es un grupo saliente tal como un haluro, tosilo, mesilo, y así sucesivamente. Idealmente, LG es un haluro tal como Br. X es un grupo de extracción de electrones como se definió anteriormente en este documento en las fórmulas anteriores, preferiblemente CF₃ nuevamente. Más preferiblemente (LG) R³-COX es BrCH₂-COCF₃.

Esta etapa de reacción final puede tener lugar en presencia de un antioxidante como se definió anteriormente en este documento. Un antioxidante podría estar presente inherentemente como resultado de la etapa de conversión del tioéster y, en ese escenario, puede que no sea necesario añadir más antioxidante. Está dentro del alcance de la invención, sin embargo, añadir más antioxidante, por ejemplo donde se purificó el tiol formado y, por ello, se eliminaron los antioxidantes.

Se prefiere si el antioxidante es una molécula pequeña tal como una que tiene un peso molecular de 500 g/mol o menos, tal como 250 g/mol o menos. El antioxidante idealmente debería estar aprobado para su uso por la FDA.

El antioxidante usado es preferiblemente butilhidroxianisol, butil hidroxitolueno, galato de propilo, tocoferol, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, tioglicerol, ácido tioglicólico, bisulfito de sodio, sulfito de sodio, metabisulfito de sodio, edetato tetrasódico, EDTA.

El uso de tocoferol es especialmente preferido, particularmente (+/-)-alfa-tocoferol.

La reacción de tiol a cetona también se puede favorecer mediante el uso de una base suave tal como una sal de carbonato de hidrógeno para favorecer el ataque nucleofílico del tiol en el grupo saliente del reactivo de cetona.

Se apreciará que los productos de reacción de cada etapa del procedimiento de la invención se pueden purificar usando procedimientos bien conocidos.

Se apreciará que los compuestos de la invención son principalmente para uso medicinal y, por ello, cualquier antioxidante empleado de preferencia es farmacéuticamente aceptable.

La cantidad de antioxidante añadido al tiol poliinsaturado puede estar entre el 0.01 y el 1% en moles, el 0.1 al 0.5% en moles del tiol poliinsaturado.

También se ha aprendido que la presencia de un antioxidante farmacéuticamente aceptable se puede usar en los presentes métodos para ayudar a reducir la isomerización cis/trans no deseada sin ser destruida o bloqueada de otro modo.

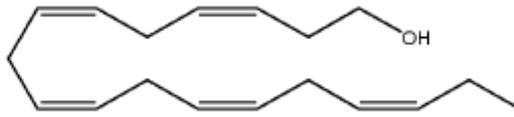
Se apreciará que cualquier reacción descrita en este documento puede ser necesaria en ausencia de oxígeno, por ejemplo bajo una atmósfera de Ar.

De manera ideal, la cetona formada por el procedimiento de la invención debería tener una pureza de al menos el 90% según lo determinado por HPLC (% de área) en este punto. Más preferiblemente, la pureza debe ser de 91% o más, tal como 92% o más, idealmente 93% o más, especialmente 94% o incluso 95% o más.

Se ha encontrado que el procedimiento en este documento produce la cetona con alto rendimiento, por ejemplo 70% o más de la etapa (1). También, se puede eliminar la presencia de impurezas detectables en HPLC.

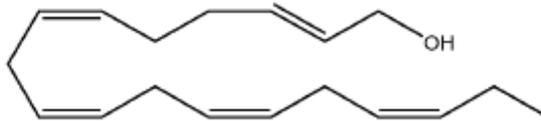
En una realización más preferida, el procedimiento de la invención incluye al menos las siguientes etapas:

(1) hacer reaccionar (3Z, 6Z, 9Z, 12Z, 15Z)-octadeca-3,6,9,12,15-pentaen-1-ol



o (2E, 6Z, 9Z, 12Z, 15Z)- octadeca-2,6,9,12,15-pentaen-1-ol;

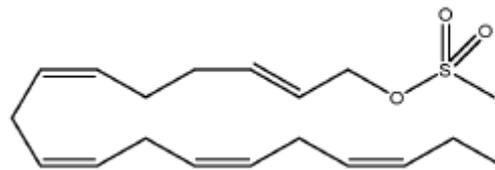
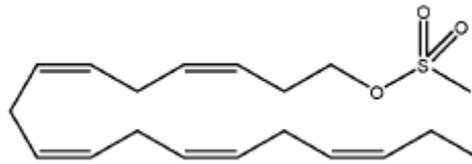
5



con cloruro de metanosulfonilo en presencia de una base para formar un

10

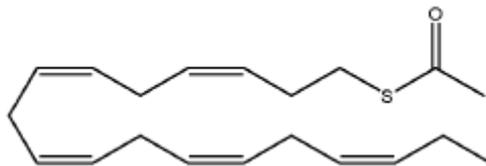
o



15

(2) hacer reaccionar el producto de reacción de la etapa (1) con un ion tioacetato para formar un tioéster de fórmula:

o

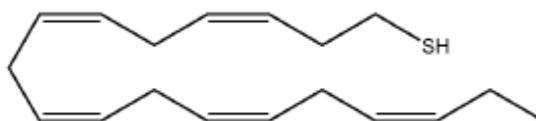


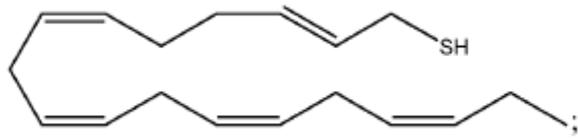
20

(3) hacer reaccionar el producto de la etapa (2) con carbonato de potasio en presencia de un antioxidante para formar un tiol de fórmula:

25

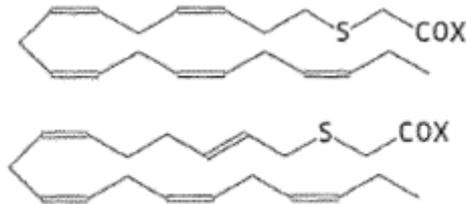
o





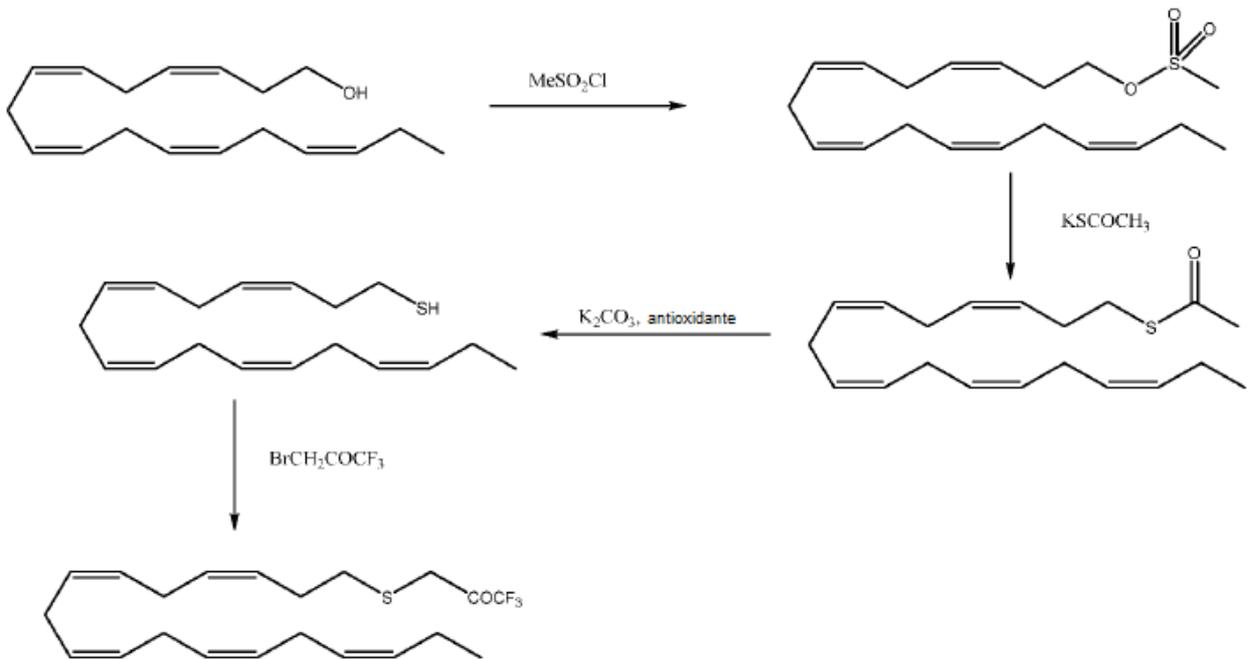
(4) opcionalmente poner en contacto el tiol producido en la etapa (3) con 3-bromo-1,1,1-trifluoroacetona en condiciones que producen

5



donde X es CF₃.

10 En particular, la invención se refiere al procedimiento resumido en el esquema 1:

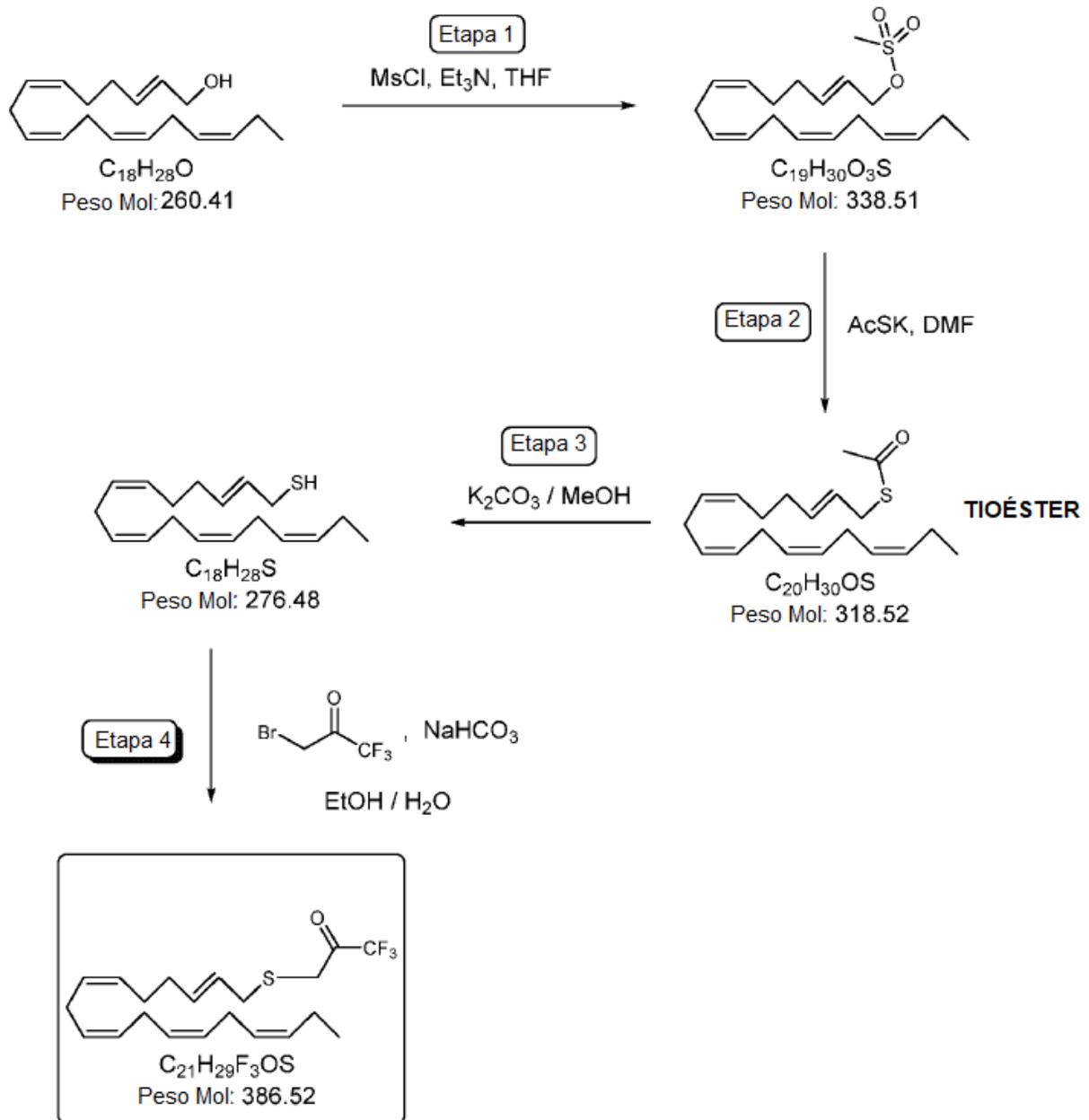


Esquema 1

15 Ese compuesto se puede purificar mediante cromatografía de vacío en columna seca (Synthesis, 2001; 16:2431-2434) hasta una pureza de al menos el 90% según lo determinado por HPLC (% de área) para producir un compuesto farmacéuticamente aceptable.

La invención también se refiere, en particular, al procedimiento resumido en el método 1:

20 Método 1



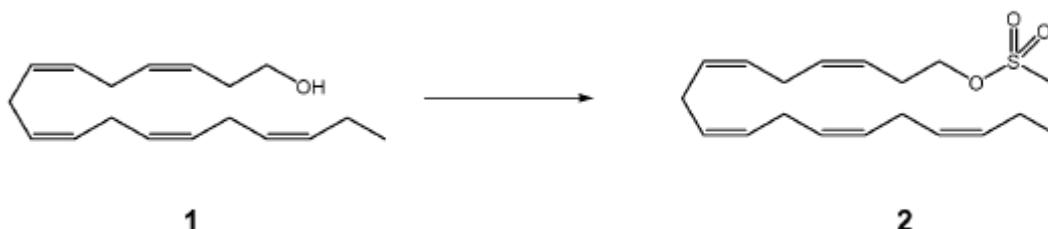
El compuesto de la invención también se puede purificar, por ejemplo por cromatografía en fase normal o en fase reversa para producir un compuesto farmacéuticamente aceptable.

Se apreciará que los compuestos hechos en el procedimiento de la invención tienen una variedad de aplicaciones, por ejemplo, en el tratamiento de los trastornos inflamatorios crónicos. Se pueden formular como composiciones farmacéuticas usando técnicas bien conocidas. Pueden ser convertidos en sales cuando sea apropiado. Una discusión adicional de tales técnicas no es requerida en este documento.

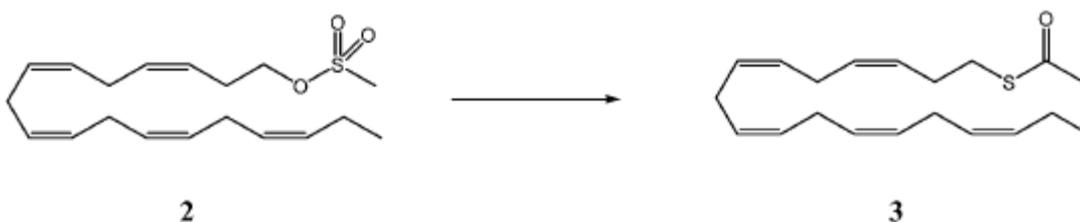
La invención se describirá ahora con referencia a los siguientes ejemplos no limitativos.

Ejemplo 1

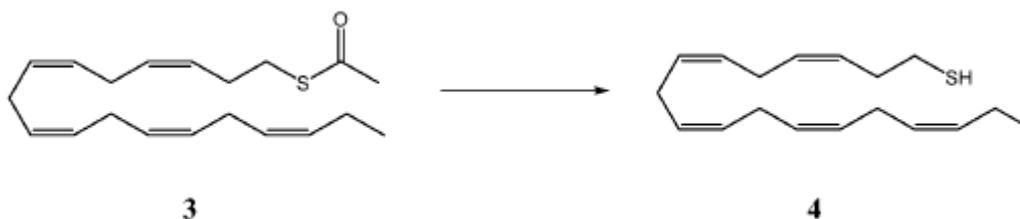
Preparación de AVX002



A una solución de 1 (5.12 g, 19.7 mmol) en tetrahidrofurano seco (50 mL) a 0 °C se le añadió cloruro de metanosulfonilo (1.7 mL, 22.0 mmol) con agitación, seguido de trietilamina (5.5 mL, 39.4 mmol). Una precipitación se formó de inmediato, dando una lechada. El baño de enfriamiento se retiró y la mezcla de reacción se agitó durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en agua (200 mL), se añadieron 40 mL de HCl 1 M y la fase acuosa se extrajo con éter dietílico (3 x 50 mL). La fase orgánica combinada se lavó con NaHCO₃ al 5% (ac., 50 mL) y salmuera (50 mL) y posteriormente se secó sobre Na₂SO₄. La filtración y evaporación del solvente a presión reducida produjeron 6.40 g (rendimiento del 95.9%) de 2 en forma de un aceite de color amarillo naranja, que se usó en la siguiente etapa sin purificación. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): *d* 0.97 (3H, *t*, *J* = 7.5 Hz), 2.07 (2H, *dq*, *J*₁ = *J*₂ = 7.3 Hz), 2.54 (2H, *dt*, *J*₁ = *J*₂ = 6.9 Hz), 2.78-2.88 (8H, *m*), 3.00 (3H, *s*), 4.22 (2H, *t*, *J* = 6.9 Hz), 5.25-5.46 (9H, *m*), 5.51-5.62 (1H, *m*). MS (ES): *m/z* 361 (M+Na)⁺.



A una solución de 2 (6.40 g, 18.9 mmol) en DMF seco (65 mL) se le añadió tioacetato de potasio (8.48 g, 74.2 mmol) en una porción, acompañado de un ligero cambio de color hacia el marrón y un aumento de la viscosidad. La mezcla de reacción se agitó en atmósfera inerte durante 1.5 horas a temperatura ambiente y se vertió en agua (500 mL). El producto se extrajo con éter (3 x 100 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 100 mL) y se secaron sobre Na₂SO₄. Después de la filtración, el solvente se eliminó a presión reducida, dando 5.76 g de producto en bruto. La purificación posterior usando cromatografía de vacío en columna seca (DCVC, gradiente de elución n-heptano - 100: 1 n-heptano: acetato de etilo) dio 5.60 g de 3 (rendimiento del 93.0%) como un aceite amarillo pálido. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): *d* 0.97 (3H, *t*, *J* = 7.5 Hz), 2.08 (2H, *dq*, *J*₁ = *J*₂ = 7.1 Hz), 2.32 (3H, *s*), 2.35 (2H, *dt*, *J*₁ = *J*₂ = 7.0 Hz), 2.79-2.87 (8H, *m*), 2.90 (2H, *t*, *J* = 7.3 Hz), 5.27-5.49 (10H, *m*). MS (ES): *m/z* 341 (M+Na)⁺.



El compuesto 3 (5.60 g, 17.6 mmol) se disolvió en metanol (50 mL) que contenía 10 mg de α-tocoferol. Se añadió carbonato de potasio (2.68 g, 19.4 mmol) en una porción a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 45 minutos bajo una atmósfera inerte. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición gota a gota de 50 mL de HCl 1 M, mientras se enfriaba la mezcla en un baño de hielo. La mezcla se extrajo posteriormente con heptano (3 x 50 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL) y se secaron sobre Na₂SO₄. Después de la filtración y eliminación del solvente a presión reducida, se obtuvieron 4.77 g de 4 (rendimiento del 98.0%) como un aceite amarillo pálido.

Datos espectrales, compuesto 4

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): 0.98 (3H, *t*, *J* = 7.5 Hz), 1.43 (1H, *t*, *J* = 7.7 Hz), 2.08 (2H, *dq*, *J*₁ = *J*₂ = 7.5 Hz), 2.40 (2H, *dt*, *J*₁ = *J*₂ = 7.0 Hz), 2.57 (2H, *dt*, *J*₁ = *J*₂ = 7.3 Hz), 2.79-2.89 (8H, *m*), 5.29-5.43 (9H, *m*), 5.46-5.53 (1H, *m*).

El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.



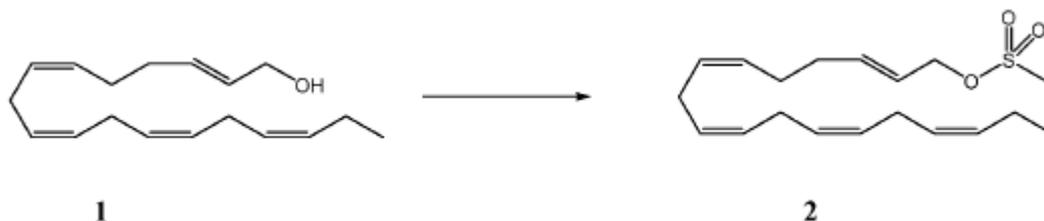
Se añadió hidrogenocarbonato de sodio (1.97 g, 23.4 mmol) a tiol 4 (3.07 g, 11.1 mmol), seguido de agua (40 mL) y etanol (60 mL). La mezcla no homogénea resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 20 minutos en atmósfera inerte. Luego se añadió 3-bromo-1,1,1-trifluoroacetona (1.40 mL, 13.3 mmol) en una porción, y se continuó la agitación durante 45 minutos. La mezcla de reacción se extrajo con n-heptano (2 x 50 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó usando cromatografía de vacío en columna seca (DCVC, gradiente de elución n-heptano - 100:10 n-heptano: acetato de etilo). Las fracciones puras se combinaron, y la evaporación posterior del solvente a presión reducida dio 3.43 g de 5 (79.9% de rendimiento) como un aceite incoloro.

Datos espectrales, compuesto 5:

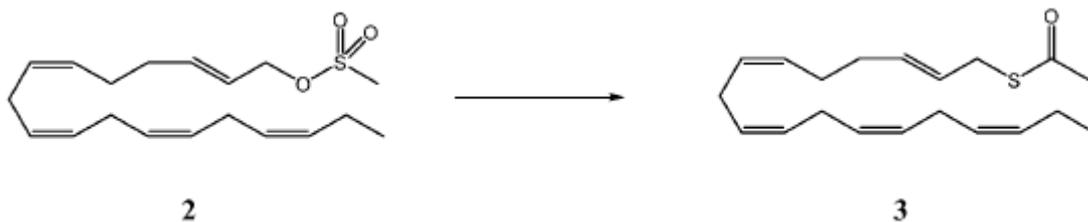
^1H RMN (mezcla de hidratado/no hidratado), CDCl_3 , 400 MHz): 0.98 (3H, *t*, $J = 7.5$ Hz), 2.08 (2H, *dq*, $J_1 = J_2 = 7.2$ Hz), 2.39 (2H, *m*), 2.57 (1H, *t*, $J = 7.3$ Hz), 2.77 (1H, *t*, $J = 7.5$ Hz), 2.80-2.88 (8H, *m*), 2.92 (1H, *s*), 3.51 (1H, *s*), 3.98 (1H, *s*), 5.29-5.51 (10H, *m*). ^{13}C RMN (mezcla de hidratado/no hidratado, CDCl_3 , 100 MHz): 14.2, 20.5, 25.5, 25.58, 25.60, 25.67, 25.70, 26.5, 27.1, 31.7, 33.3, 34.7, 36.4, 92.4 (*q*, $J_{\text{C-F}} = 31$ Hz), 115.5 (*q*, $J_{\text{C-F}} = 293$ Hz), 122.9 (*q*, $J_{\text{C-F}} = 286$ Hz), 126.8, 127.0, 127.1, 127.7, 127.77, 127.79, 127.9, 128.0, 128.3, 128.40, 128.43, 128.55, 128.57, 130.1, 130.2, 131.99, 132.01, 185.0 (*q*, $J_{\text{C-F}} = 34$ Hz). MS (ES): m/z 385 (M-H^+).

Ejemplo 2

Preparación de AVX001



A una solución de 1 (5.03 g, 19.3 mmol) en tetrahidrofurano seco (50 mL) a 0 °C se le añadió cloruro de metanosulfonilo (1.7 mL, 22.0 mmol) con agitación, seguido de trietilamina (5.5 mL, 39.4 mmol). Una precipitación se formó de inmediato, dando una lechada. El baño de enfriamiento se retiró y la mezcla de reacción se agitó durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en agua (200 mL), se añadieron 40 mL de HCl 1 M y la fase acuosa se extrajo con éter dietílico (3 x 50 mL). La fase orgánica combinada se lavó con NaHCO_3 al 5% (ac., 50 mL) y salmuera (50 mL) y posteriormente se secó sobre Na_2SO_4 . La filtración y la evaporación del solvente dieron un rendimiento cuantitativo de 2 en bruto, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación.



El producto en bruto de 2 se disolvió en DMF seco (65 mL), a lo que se añadió tioacetato de potasio (8.83 g, 77.3 mmol) en una porción, acompañado de un cambio de color a marrón y un gran aumento de la viscosidad. La mezcla de reacción se agitó en atmósfera inerte durante la noche a temperatura ambiente y se inactivó con agua (500 mL). El producto se extrajo con éter (3 x 100 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 100 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 . Después de la filtración, el solvente se eliminó a presión reducida, dando 5.44 g de

producto en bruto. La purificación posterior usando cromatografía de vacío en columna seca (DCVC, gradiente de elución n-heptano - 100:1 n-heptano: acetato de etilo) dio 5.27 g de 3 (rendimiento del 85.5% en dos etapas) como un aceite de color naranja. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): 0.98 (3H, *t*, $J = 7.5$ Hz), 2.04-2.16 (6H, *m*), 2.33 (3H, *s*), 2.79-2.85 (6H, *m*), 3.49 (2H, *2*, $J = 7.2$ Hz), 5.29-5.48 (9H, *m*), 5.62-5.69 (1H, *m*). MS (ES): m/z 341 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

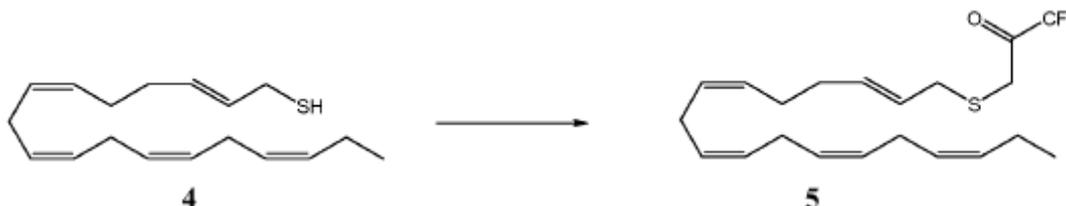
5



El compuesto 3 (5.27 g, 16.5 mmol) se disolvió en metanol (50 mL) que contenía 10 mg de α -tocoferol. Se añadió carbonato de potasio (2.53 g, 18 mmol) en una porción a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 45 minutos bajo una atmósfera inerte. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición gota a gota de 50 mL de HCl 1 M, mientras se enfriaba en un baño de hielo. Posteriormente, la mezcla se extrajo con heptano (3 x 50 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL). El secado sobre Na_2SO_4 y la posterior filtración y eliminación del solvente a presión reducida proporcionaron 4.45 g de 4 (rendimiento del 97.5%) como un aceite de color naranja. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

10

15



Se añadió hidrogenocarbonato de sodio (2.87 g, 34.2 mmol) al tiol 4 (4.45 g, 16.1 mmol), seguido de agua (50 mL) y etanol (75 mL). La mezcla no homogénea resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 20 minutos en atmósfera inerte. Luego se añadió 3-bromo-1,1,1-trifluoroacetona (2.1 mL, 20 mmol) en una porción, y se continuó la agitación durante 45 minutos. La mezcla de reacción se extrajo con n-heptano (2 x 100 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. Esto produjo 6.26 g de producto en bruto.

20

Del producto en bruto, se extrajeron dos alícuotas de 2.00 g y se purificaron adicionalmente usando dos métodos diferentes.

25

Se aplicó una alícuota a una columna de 90 g de sílice y se eluyó mediante cromatografía de vacío de columna seca (DCVC, fracciones de 100 mL, gradiente de elución n-heptano - 100:2 n-heptano:acetato de etilo). Las fracciones puras se combinaron y la evaporación del solvente a presión reducida dio 1.64 g de 5 en forma de un aceite de color amarillo pálido. Esto corresponde a un rendimiento del 82.5% para la última etapa.

30

Se aplicó una segunda parte alícuota a una columna con 90 g de fase estacionaria ODS-AQ. La elución se realizó por medio de DCVC (fracciones de 100 mL, gradiente de elución 20:80 acetonitrilo: agua - 70:30 acetonitrilo: agua), y después de la evaporación del acetonitrilo de las fracciones que contenían el producto puro, el producto se extrajo de nuevo a un solvente orgánico con 3 x 100 mL de n-heptano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 1.28 g de 5 como un aceite de color naranja pálido. Esto corresponde a un rendimiento de 64.4% para la última etapa.

35

Los datos espectrales de masa y RMN son similares, excepto por la proporción hidratada/no hidratada en RMN. Los datos dados son para el método de purificación B).

40

^1H RMN (mezcla de hidratado/no hidratado), CDCl_3 , 400 MHz): 0.98 (3H, *t*, $J = 7.5$ Hz), 2.08 (2H, *dq*, $J_1 = J_2 = 7.4$ Hz), 2.12-2.21 (4H, *m*), 2.76-2.89 (6H, *m*), 3.10 (0.5H, *t*, $J = 7.5$ Hz), 3.26 (1.5H, *t*, $J = 7.5$ Hz), 3.45 (0.5H, *s*), 3.93 (1.5H, *s*), 5.28-5.46 (9H, *m*), 5.56-5.66 (1H, *m*). MS (ES): m/z 385 ($\text{M}-\text{H}^+$) $^-$.

45

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de preparación de una cetona poliinsaturada que comprende:

5 (1) hacer reaccionar un alcohol poliinsaturado en presencia de un compuesto de fórmula R_2-SO_2Hal en la que R_2 es un grupo hidrocarbilo C_{1-20} , tal como un grupo alquilo C_{1-10} , para formar un éster sulfonílico poliinsaturado;

(2) convertir el éster sulfonílico poliinsaturado en un tioéster poliinsaturado al reaccionar con un anión de fórmula $-SC(=O)R_4$ en la que R_4 es un grupo hidrocarbilo C_{1-20} ;

10 (3) convertir el tioéster poliinsaturado para formar un tiol poliinsaturado opcionalmente en presencia de un antioxidante, por ejemplo usando un carbonato de metal;

15 (4) hacer reaccionar dicho tiol poliinsaturado con un compuesto $(LG)R^3COX$ en el que X es un grupo de extracción de electrones, R^3 es un grupo alquileo y LG es un grupo saliente;

opcionalmente en presencia de un antioxidante, para formar un compuesto de cetona poliinsaturada.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, que comprende:

20 (1) hacer reaccionar un alcohol poliinsaturado de fórmula (I) o (I')



25 en el que R es un grupo hidrocarburo C_{9-23} insaturado opcionalmente sustituido opcionalmente interrumpido por uno o más heteroátomos o grupos de heteroátomos seleccionados de S, O, N, SO, SO_2 , comprendiendo dicho grupo hidrocarburo al menos 2, preferiblemente al menos 4 dobles enlaces; y

30 en la que R' es un grupo hidrocarburo C_{9-23} insaturado no sustituido, lineal, comprendiendo dicho grupo hidrocarburo al menos 2, preferiblemente al menos 4 dobles enlaces;

en presencia de un compuesto de fórmula R_2-SO_2Hal en la que R_2 es un grupo hidrocarbilo C_{1-20} , dicho grupo alquilo C_{1-10} , para formar un compuesto de éster sulfonílico poliinsaturado de fórmula (V) o (V')

35 $R-OSO_2R_2$ o $R'OSO_2R_2 \quad (V) \text{ o } (V')$

(2) convertir el éster sulfonílico poliinsaturado (V) o (V') en un tioéster poliinsaturado al reaccionar con un anión de fórmula $-SC(=O)R_4$ en la que R_4 es un grupo hidrocarbilo C_{1-20} para formar un compuesto tioéster poliinsaturado de fórmula (VI) o (VI'):

40 $R-SCOR_4$ o $R'-SCOR_4 \quad (VI) \text{ o } (VI')$

en la que R y R' son como se definen anteriormente en este documento;

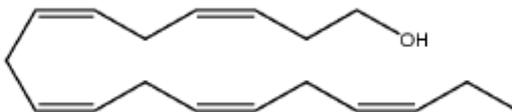
45 (3) convertir el tioéster poliinsaturado opcionalmente en presencia de un antioxidante y opcionalmente en presencia de un carbonato metálico para formar un compuesto de tiol poliinsaturado de fórmula (VII) o (VII')



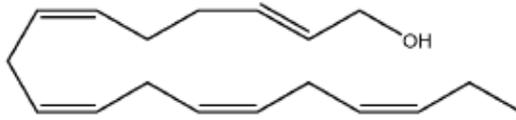
50 en la que R y R' son como se definen anteriormente en este documento.

3. Un procedimiento según la reivindicación 2, que comprende al menos las siguientes etapas:

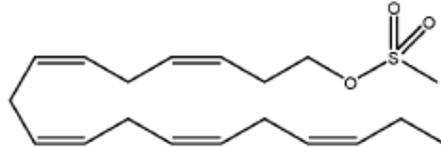
55 (1) hacer reaccionar (3Z, 6Z, 9Z, 12Z, 15Z)-octadeca-3,6,9,12,15-pentaen-1-ol



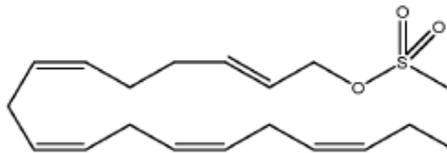
o (2E, 6Z, 9Z, 12Z, 15Z)- octadeca-2,6,9,12,15-pentaen-1-ol;



con cloruro de metanosulfonilo en presencia de una base para formar un

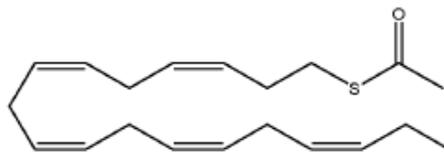


5

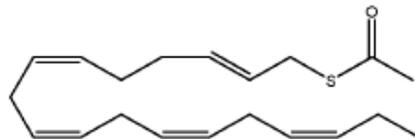


10

(2) hacer reaccionar el producto de reacción de la etapa (1) con un ion tioacetato para formar un tioéster de fórmula:

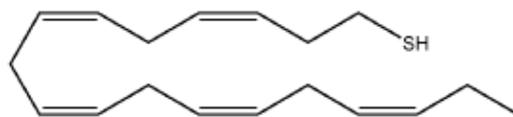


15

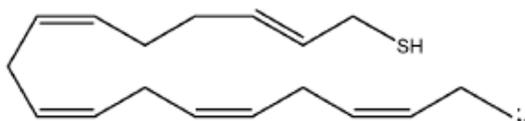


(3) hacer reaccionar el producto de la etapa (2) con carbonato de potasio en presencia de un antioxidante para formar un tiol de fórmula:

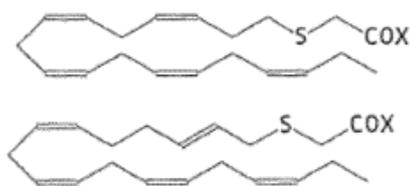
20



25

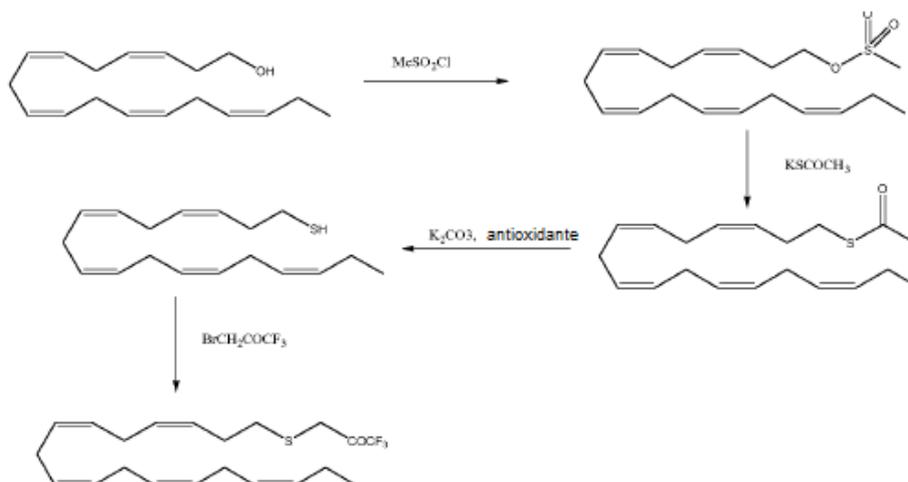


(4) poner en contacto el tiol producido en la etapa (3) con 3-bromo-1,1,1-trifluoroacetona en condiciones que producen

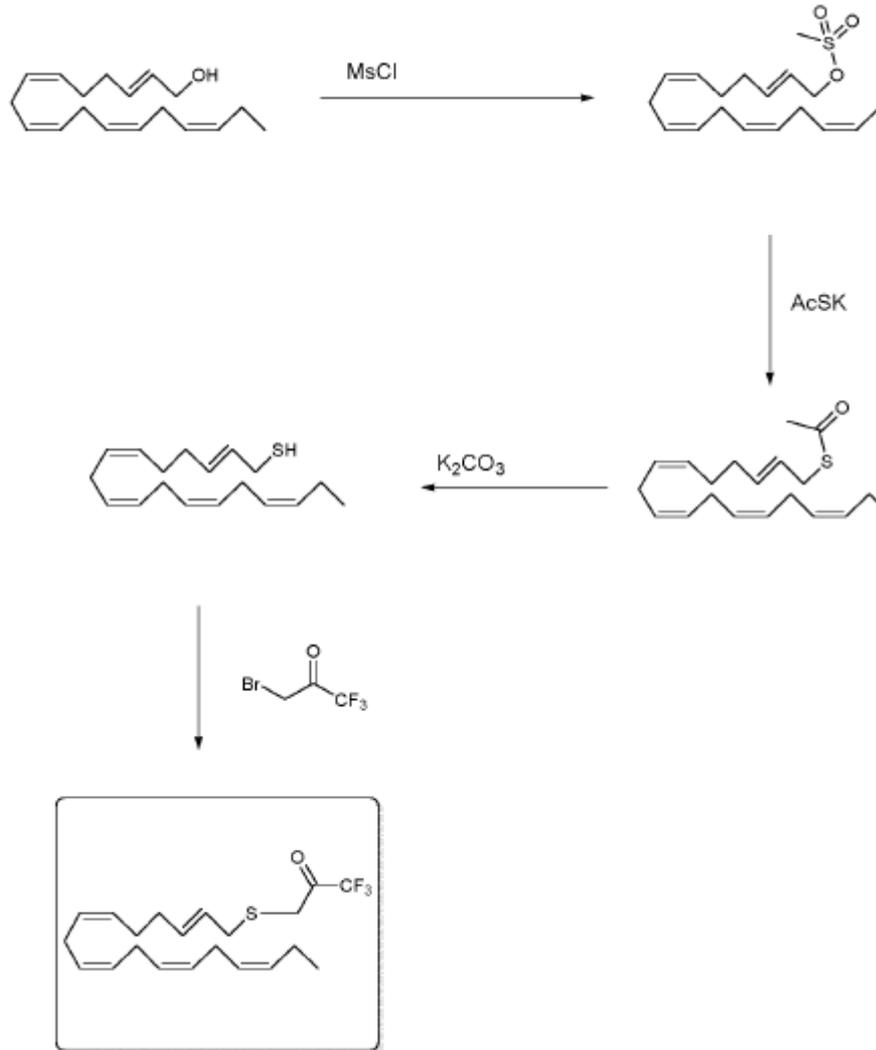


donde X es CF₃.

- 5 4. Un procedimiento según cualquier reivindicación precedente, en el que R es una cadena de carbono no sustituida lineal C₁₁₋₁₉ que comprende al menos 4 dobles enlaces no conjugados.
- 10 5. Un procedimiento como se reivindica en cualquier reivindicación precedente, en el que el alcohol poliinsaturado R-OH o R'-OH se obtiene por reducción de su correspondiente aldehído R₁CHO o R'₁CHO en presencia de un agente reductor electrófilo tal como DIBAH (hidruro de diisobutilaluminio) en la que R₁ o R'₁ son como se definen para R y R', respectivamente, en la que se elimina un enlace -CH₂- terminal (por ejemplo, una cadena de carbono C₁₀₋₁₈ no sustituido lineal que comprende al menos 4 dobles enlaces no conjugados).
- 15 6. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el haluro de sulfonilo es un cloruro de alquilsulfonilo C₁₋₄ tal como cloruro de metanosulfonilo.
- 20 7. Un procedimiento según cualquier reivindicación precedente, en el que la reacción con el haluro de sulfonilo tiene lugar en presencia de una base, tal como una amina.
- 25 8. Un procedimiento según cualquier reivindicación precedente, en el que R₄ es un alquilo C₁₋₄ tal como metilo para formar un anión tioacetato, preferiblemente tioacetato de potasio.
- 30 9. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la formación de tiol tiene lugar en presencia de un carbonato metálico, preferiblemente carbonato de potasio.
- 35 10. Un procedimiento según cualquier reivindicación precedente en el que un antioxidante está presente en la etapa (3) y el antioxidante es hidroxianisol butilo, hidroxitolueno butilo, galato de propilo, tocoferol, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, tioglicerol, ácido tioglicólico, bisulfito de sodio, sulfito de sodio, metabisulfito de sodio, edetato tetrasódico o EDTA.
- 40 11. Un procedimiento según la reivindicación 10, en el que el antioxidante es tocoferol, por ejemplo, α-tocoferol.
12. Un procedimiento según cualquier reivindicación precedente en el que el producto se purifica usando cromatografía en columna de fase normal o reversa.
13. Un procedimiento según cualquier reivindicación precedente en el que el alcohol poliinsaturado se purifica usando cromatografía en columna de fase normal o reversa.
14. Un procedimiento según la reivindicación 1, que comprende:



o



5 15. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que R^3 es metileno de modo que (LG) R^3COX es:

